

Mechanizmy Przeciwdepresyjnego Działania Psylocybiny: Rola Dimeryzacji Receptorów 5-HT_{2B}-5-HT_{1A} i Aktywacji GSK-3 β w Modelu Depresji Lekoopornej

Psychodeliki, a szczególnie psylocybina, są intensywnie badane jako potencjalne leki przeciwdepresyjne, z niektórymi doniesieniami wskazującymi, że mogą działać szybko i skutecznie w przypadkach, gdy leczenie obecnie dostępnymi lekami zawodzi. Pomimo licznych raportów potwierdzających ich potencjał przeciwdepresyjny, ich zastosowanie pozostaje ograniczone do wczesnych etapów badań klinicznych, ponieważ istnieją silne obawy dotyczące tego, czy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem związanym z ich efektami psychomimetycznymi.

Najnowsze doniesienia wskazują, że efekty psychomimetyczne i przeciwdepresyjne mogą obejmować niezależne i odrębne mechanizmy. W szczególności wykazano, że antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} blokują efekty psychomimetyczne psylocybiny, podczas gdy działania przeciwdepresyjne pozostają nienaruszone. Teoretycznie możliwe jest zatem opracowanie terapii za pomocą nowego, selektywnego leku lub kombinacji leków, które naśladowałyby działanie przeciwdepresyjne psylocybiny, unikając jednocześnie efektów psychomimetycznych. Problem jednak polega na tym, że mechanizm działania przeciwdepresyjnego psylocybiny jest nieznany i stanowi obecnie przedmiot intensywnej debaty.

Nasza koncepcja zakłada, że za przeciwdepresyjny efekt psylocybiny w depresji lekoopornej odpowiada **zwiększona aktywność receptora 5-HT_{1A} poprzez jego bezpośrednią interakcję (dimeryzację) z receptorem 5-HT_{2B}**. Stawiamy hipotezę, że receptory 5-HT_{2B} i 5-HT_{1A} tworzą dimery, a po związaniu psylocybiny kompleks ten jest stabilizowany na błonie komórkowej, zapobiegając internalizacji 5-HT_{1A} i zwiększając jego dostępność dla serotoniny. Mechanizm ten w pewnym stopniu przypomina działanie niektórych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, ponadto wpływ na internalizację 5-HT_{1A} mógłby potencjalnie wyjaśniać szybsze wystąpienie efektów przeciwdepresyjnych. Nasilenie aktywności 5-HT_{1A}, może wywoływać wpływ na fosforylację w pozycji Ser9 i blokować aktywność kinazy syntazy glikogenu-3 β (GSK-3 β). Ponieważ hamowanie GSK-3 β jest związane z poprawą funkcji neuroprzekaźników, promowaniem neuroplastyczności i przeżyciem neuronów, może to być jeden z kluczowych i uniwersalnych dla wszystkich leków końcowy efekt przeciwdepresyjny.

Istnieją dane wskazujące na istnienie dimerów 5-HT_{2B}-5-HT_{1A}, dlatego planujemy potwierdzić ich obecność w mózgu *in vivo* oraz wykazać, że mechanizm ten jest niezbędny dla przeciwdepresyjnych efektów psylocybiny w modelu depresji lekoopornej u szczurów Wistar Kyoto (WKY).

Zrozumienie przeciwdepresyjnego działania psylocybiny w depresji lekoopornej może utorować drogę do nowych celów lekowych i podejść terapeutycznych. Co więcej, badanie to poszerzy naszą wiedzę na temat patofizjologii depresji, szczególnie w kontekście oporności na leczenie.