

Streszczenie

Według Światowej Organizacji Zdrowia depresja stanowi jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób na świecie. Współczesna psychiatria jako definicję depresji podaje, że jest to wieloczynnikowe zaburzenie psychiczne zaliczane do grupy chorób afektywnych. Najczęstszą formą leczenia jest farmako- i psychoterapia. Większość autorów zgadza się, że upośledzenie funkcji seksualnych jest możliwym skutkiem ubocznym leczenia farmakologicznego, odnotowanym praktycznie wśród każdej grupy leków przeciwdepresyjnych. Wykazano, że ich toksyczność na komórki rozrodcze ma fundamentalne znaczenie ze względu na możliwość zmian genetycznych komórek przyszłych pokoleń. Dlatego, toksyczność leków przeciwdepresyjnych staje się ważnym zagadnieniem w kontekście skuteczności leczenia.

Postawiona w niniejszej pracy doktorskiej hipoteza badawcza zakładała, że leki przeciwdepresyjne działają toksycznie względem komórek rozrodczych, co może stanowić bezpośrednią przyczynę obniżonej męskiej płodności osobniczej. Z tego powodu, zasadniczym celem naukowym prowadzonych badań była wieloczynnikowa ocena potencjalnej toksyczności leków przeciwdepresyjnych (amitryptyliny, escitalopramu, fluoksetyny, imipraminy, mirtazapiny, olanzapiny, reboksetyny, wenlafaksyny) na komórki szlaku spermatogenezy (linie komórkowe GC-1 spg i GC-2 spd) pod względem cech komórkowych, molekularnych i biochemicznych *in vitro*.

Uzyskane wyniki sugerują cytotoksyczne właściwości leków bezpośrednio zależne od stężenia substancji oraz czasu ekspozycji, zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej, niewydolność enzymatycznych oraz nieenzymatycznych mechanizmów ochrony komórki, upośledzenie funkcji mitochondriów i spadek produkcji ATP, zatrzymanie cyklu komórkowego związane z aktywacją białek p21 i p53 oraz ścieżki zależnej od p16, genotoksyczne właściwości charakteryzujące się uszkodzeniem DNA i nadprodukcją mikrojąder. Ponadto, odnotowano uruchomienie wewnątrzkomórkowych mechanizmów adaptacyjnych zaangażowanych w naprawę uszkodzeń DNA, zabezpieczających telomerowe odcinki chromosomów oraz stabilizujących wrzeciono kariokinetyczne.

Wykorzystane techniki umożliwiły częściowe zrozumienie patomechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych i związanej z nimi reprotoksyczności względem komórek męskiego układu rozrodczego. Niewątpliwie opracowanie nowych podejść terapeutycznych ukierunkowanych na zwiększenie skuteczności lub tolerancji już istniejących leków jest bardzo istotne. Cel ten można zrealizować poprzez rozwój produktów leczniczych przy pomocy narzędzi biotechnologii, a z punktu widzenia klinicznego, ważne jest zaproponowanie odpowiedzi na pytanie, który z leków przeciwdepresyjnych ma bardziej korzystny profil działań niepożądanych w stosunku do komórek męskiego układu rozrodczego

