

Schizofrenia jest jednym z poważniejszych zaburzeń psychicznych, na które cierpi około 1% procent populacji ludzkiej. Ze względu na to, że pierwsze symptomy choroby pojawiają się w stosunkowo młodym wieku (20-35 lat), schizofrenia jest nazywana chorobą ludzi młodych. W przebiegu klinicznym choroby wyróżnia się szereg zaburzeń różnego typu, które dzieli się na symptomy pozytywne, negatywne i kognitywne, przy czym u poszczególnych chorych intensywność manifestacji określonych grup zaburzeń może się różnić. Dlatego też wyróżnia się pięć, a nawet 7 typów zaburzeń schizofrenicznych, w zależności od stopnia nasilenia poszczególnych objawów.

Obecnie stosowana farmakoterapia schizofrenii jest skuteczna w leczeniu zaburzeń pozytywnych, czyli wytwórczych schizofrenii. Zaliczamy do nich wszelkiego rodzaju deluzje, halucynacje i urojenia. Niestety, skuteczność większości stosowanych obecnie leków nie jest w pełni satysfakcjonująca, jeżeli chodzi o terapię zaburzeń negatywnych i kognitywnych. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że większość leków musi być podawana przynajmniej kilkanaście dni w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego. To z kolei sprzyja rozwojowi szeregu objawów niepożądanych, do których zaliczamy wzrost masy ciała, zaburzenia snu, zaburzenia seksualne, objawy niepożądane ze strony układu pozapiramidowego (dyskinezy, tremor, parkinsonizm polekowy). Wszystkie neuroleptyki, z wyjątkiem risperidonu, obniżały próg drgawkowy.

Skuteczność neuroleptyków w leczeniu zaburzeń psychotycznych zależy głównie od blokady receptorów dopaminowych D_2 . Niestety, większość zaburzeń niepożądanych, zwłaszcza ze strony układu pozapiramidowego, również wiąże się z blokadą tego receptora w praktyce. Neuroleptyki starszej generacji, tak zwane neuroleptyki typowe, wiążą się głównie z receptorami dopaminergicznymi, a ich stosowanie jest ograniczone do leczenia zaburzeń pozytywnych. Neuroleptyki z nowszej generacji, tak zwane neuroleptyki atypowe, to związki, które wiążą się nie tylko z receptorami dopaminergicznymi, ale także z receptorami innego typu, jak na przykład receptory serotonergiczne, histaminowe lub muskarynowe. Zwykle większość tych leków ma powinowactwo do więcej niż dwóch typów receptorów. Ta różnorodność oddziałuje zapewne skuteczność leków, jeżeli chodzi o terapię zaburzeń negatywnych i kognitywnych. Warto nadmienić, że to właśnie zaburzenia negatywne, do których zaliczamy wycofanie społeczne, apatię, anhedonię, zaburzenia myślenia abstrakcyjnego czy też błędne wyobrażenia, są głównymi przyczynami złego funkcjonowania chorych w społeczeństwie. Pomimo tych zalet skuteczności neuroleptyków atypowych, mimo ich skuteczności w przypadku leków typowych, jest niewystarczająca szczególnie u chorych z dużym nasileniem objawów schizofrenicznych. Ponadto, większość z nich wywołuje objawy niepożądane opisane powyżej.

Szukając nowych potencjalnych punktów uchwytu dla lepszych i skuteczniejszych niż obecnie stosowane neuroleptyków, wydaje się być nieodzowne zejście z utartych już szlaków i poszukanie nowych mechanizmów działania, w oparciu o najnowsze badania dotyczące przyczyn rozwoju choroby. Najnowsze trendy wskazują na to, że u podstaw rozwoju choroby leżą zaburzenia aktywności neurotransmisji hamującej (GABA) oraz podwzgórzowo-korowych neuronów pobudzających (glutamatergicznych). W oparciu o tę hipotezę takim nowym spojrzeniem na leczenie schizofrenii jest modulacja aktywności układu glutamatergicznego poprzez działanie na receptory metabotropowe regulujące jego uwalnianie, do których zaliczamy dwa typy receptorów glutamatergicznych ($mGlu_2$ i $mGlu_4$), oraz receptor $GABA_B$. Od kilkunastu lat szeroko zakrojone badania wykazały duży potencjał terapeutyczny ligandów aktywujących te receptory, tym samym hamujących uwalnianie glutaminy, a wyniki otrzymane w naszym laboratorium stanowią bardzo istotny dowód potwierdzający rolę tych receptorów w schizofrenii. Pionierskim aspektem wykonywanych przez nas badań jest założenie, że łeczenie podaniem podprogowych dawek ligandów o zdefiniowanej aktywności antypsychotycznej może wywołać efekt terapeutyczny wybiórczo, w konkretnych zwierciadłach zaburzeń pozytywnych, negatywnych lub kognitywnych. I tak na przykład jednoczesna modulacja receptorów $mGlu_4$ i $GABA_B$ jest skuteczna w modelach zaburzeń pozytywnych, natomiast modulacja receptorów $mGlu_5$ i $GABA_B$ w modelach zaburzeń negatywnych i kognitywnych schizofrenii. Ścieżki kombinacji działających w całym spektrum zaburzeń, jak na przykład interakcja pomiędzy receptorami $mGlu_4$ i $5-HT_{1A}$. Podążając za nowymi trendami neuropsychofarmakologii, w niniejszym projekcie planujemy skoncentrować się na roli, jaką mogą odgrywać receptory muskarynowe M_4 w interakcjach z ligandami receptorów zaangażowanych w regulację uwalniania glutaminy, tj. $mGlu_2$, $mGlu_4$ i $GABA_B$. Aktywność związków aktywujących receptory muskarynowe została stosunkowo niedawno opisana w modelach zaburzeń pozytywnych schizofrenii. W naszych wstępnych badaniach ustaliliśmy, że związki te są aktywne również w modelach zaburzeń negatywnych i kognitywnych schizofrenii. Ponadto wykazano, że istnieje interakcja pomiędzy receptorami $mGlu$ i muskarynowymi, jak również $GABA_B$ i muskarynowymi. Dlatego też celem niniejszego projektu planowane jest zbadanie, czy jednoczesne podanie niskich dawek związków aktywujących receptory muskarynowe oraz związków aktywujących receptory regulujące uwalnianie glutaminy będzie miało efekt antypsychotyczny, oraz czy efekt ten będzie różnicowany w kontekście modeli zaburzeń pozytywnych, negatywnych i kognitywnych schizofrenii. Planowane przez nas eksperymenty wykonywane będą na poziomie behawioralnym, neurochemicznym i molekularnym. W wyniku tych eksperymentów poszerzona zostanie wiedza na temat interakcji pomiędzy receptorami muskarynowymi M_4 a $mGlu_2$, $mGlu_4$ lub $GABA_B$, wpływ tej interakcji na uwalnianie neuroprzekazników w mózgu oraz regulowanie aktywności poszczególnych szlaków neuronalnych zaangażowanych w rozwój symptomów schizofrenii, a także sposób, w jaki dochodzi do wzmacniania sygnału wewnątrzkomórkowego po zadziałaniu na dwa typy receptorów jednocześnie. Pozwoli na zdefiniowanie takich kombinacji związków, których działanie będzie dedykowane wybiórczo do określonej grupy chorych z manifestacją konkretnych grup symptomów, a poprzez zminimalizowanie dawek będzie można uniknąć rozwoju symptomów niepożądanych, których ryzyko wzrasta przy stosowaniu wysokich dawek leków. Badania te mają charakter całkowicie pionierski, aczkolwiek z drugiej strony istnieje przesłanki (w tym wstępne wyniki uzyskane również w naszym laboratorium) wskazują na to, że ten kierunek badań ma duże szanse powodzenia.