

Schizofrenia jest wyniszczającą chorobą psychiczną dotyczącą około 1% populacji na świecie. Jest to złożone i niejednorodne schorzenie, w którym wyróżnia się trzy główne grupy objawów: wytwórcze jak omamy i urojenia, ubytkowe jak zubożenie emocjonalne i brak motywacji do działań oraz zaburzenia poznawcze, przede wszystkim zaburzenia pamięci, myślenia i koncentracji. Dodatkowo schizofrenii często towarzyszą depresja i zaburzenia lękowe. Wiele dostępnych współcześnie leków przeciwpsychotycznych wykazuje ograniczoną skuteczność w zakresie poprawy zaburzeń poznawczych, depresyjnych i lękowych, towarzyszących schizofrenii oraz jest obciążonych szeregiem metabolicznych działań niepożądanych w postaci: znacznego wzrostu masy ciała, dyslipidemii czy hyperglikemii, które odpowiadają za zwiększenie ryzyka rozwoju cukrzycy i schorzeń sercowo-naczyniowych. Wiele dowodów naukowych wskazuje na poprawiające pamięć, przeciwdepresyjne i przeciwłękowe właściwości ligandów receptorów serotoninowych 5-HT₆, zarówno agonistów jak i antagonistów, które ponadto, podane w monoterapii, skutecznie obniżają masę ciała i zmniejszają pobieranie pokarmu. Z tego względu związki te wydają się być obiecującym uzupełnieniem terapii przeciwpsychotycznej.

Celem projektu jest ocena wpływu łącznego podania wybranych leków przeciwpsychotycznych i selektywnych ligandów receptorów 5-HT₆ (agonisty i antagonisty) na metaboliczne działania niepożądane neuroleptyków, wybrane zaburzenia poznawcze występujące w schizofrenii oraz objawy depresji i lęku.

Wszystkie doświadczenia będą przeprowadzone na szczurach Wistar. Do badań dotyczących łącznego podania, zarówno jednorazowego jak i wielokrotnego, wybrano następujące substancje: trzy leki przeciwpsychotyczne o różnym profilu receptorowym, farmakologicznym i odmiennych działaniach niepożądanych oraz dwa związki będące ligandami receptorów 5-HT₆ (agonistę i antagonistę). Każdy lek przeciwpsychotyczny będzie łączony zarówno z agonistą jak i antagonistą receptorów 5-HT₆, a grupami odniesienia będą grupy zwierząt otrzymujące rozpuszczalnik, odpowiedni lek przeciwpsychotyczny oraz odpowiedni ligand receptora 5-HT₆.

Eksperymenty behawioralne *in vivo* obejmą:

- badanie wpływu łącznego podania leków przeciwpsychotycznych i ligandów receptorów 5-HT₆ na przyrost masy ciała oraz pobieranie pokarmu,
- farmakologiczną ocenę potencjalnych efektów prokognitywnych łącznego podania leków przeciwpsychotycznych i ligandów receptorów 5-HT₆ w powszechnie używanych testach skryningowych: teście rozpoznawania nowego obiektu, teście labiryntu Y oraz teście interakcji społecznych,
- farmakologiczną ocenę potencjalnego działania przeciwdepresyjnego i przeciwłękowego łącznego podania leków przeciwpsychotycznych i ligandów receptorów 5-HT₆ w powszechnie używanych testach skryningowych: teście wymuszonego pływania, teście konfliktu wg Vogla i teście uniesionego labiryntu krzyżowego.

Eksperymenty biochemiczne i molekularne *ex vivo* obejmą:

- oznaczenie profilu lipidowego, poziomu glukozy, leptyny, greliny, insuliny oraz adiponektyny w surowicy przy użyciu testów immunoenzymatycznych
- analizę ekspresji białek i genów dla neuropeptydów i ich receptorów zaangażowanych w regulację pobierania pokarmu oraz masę ciała z wykorzystaniem technik molekularnych Western blot i RT-qPCR.

Uzyskane w ramach proponowanego projektu wyniki mogą przyczynić się do zwiększenia skuteczności leczenia oraz ograniczenia działań niepożądanych towarzyszących terapii przeciwpsychotycznej, a co za tym idzie poprawić współpracę (*compliance*) pacjenta. Ponadto istotnym wynikiem, który wpłynie na rozwój nauki, będzie również określenie wpływu terapii łączonej na wybrane czynniki uczestniczące w regulacji pobierania pokarmu i masy ciała, co może być pomocne w ustaleniu mechanizmu tego działania.