

Popularno-naukowe streszczenie - język polski

Schizofrenia jest ciężkim schorzeniem psychicznym, na które choruje w Polsce około 400 000 ludzi. Psychoza ta charakteryzuje się zaburzeniami postrzegania siebie i otaczającego świata, myślenia oraz odczuwania emocji. Zróżnicowany obraz kliniczny tego schorzenia wyraźnie sugeruje, że u jego podstaw leży niezwykle złożony i niejednoznaczny mechanizm. Pomimo wielu lat intensywnych badań nie udało się dotychczas zdefiniować molekularnego podłoża schizofrenii, co niezwykle utrudnia opracowanie skutecznej terapii. Brak właściwej terapii pociąga za sobą poważne skutki społeczne i ekonomiczne.

Pod względem klinicznym, objawy schizofrenii można podzielić na trzy główne kategorie: pozytywne (urojenia, omamy, zaburzenia myślenia), negatywne (zobojętnienie emocjonalne, słaby kontakt z otoczeniem) oraz zaburzenia funkcji poznawczych (uwagi, percepcji, pamięci operacyjnej). Poza typowymi objawami, około 50% pacjentów schizofrenicznych cierpi na depresję. Jej występowanie nie tylko utrudnia rehabilitację pacjentów, ale także zwiększa możliwość nawrotu choroby. Klasyczne leki przeciwpsychotyczne stosowane w terapii schizofrenii hamują głównie objawy pozytywne, ale nie wpływają na objawy negatywne oraz na zaburzone procesy poznawcze. W przeciwieństwie do konwencjonalnych leków przeciwpsychotycznych, atypowe leki przeciwpsychotyczne częściowo łagodzą objawy negatywne i w niewielkim stopniu poprawiają zaburzone funkcje poznawcze. Ostatnio sugeruje się, że w leczeniu schizofrenii należy także uwzględnić poprawę nastroju pacjentów, stąd też rekomendowane jest podawanie leków przeciwdepresyjnych. Co więcej, w nielicznych badaniach klinicznych i przedklinicznych wykazano, że dodanie leków przeciwdepresyjnych o różnym profilu farmakologicznym (mirtazapina i/lub scitalopram) do leczenia atypowym lekiem przeciwpsychotycznym takim jak risperidon, zwiększa skuteczność tej terapii, łagodząc objawy negatywne oraz poprawiając zdolności poznawcze w znacznie większym stopniu niż w przypadku podań risperidonu w monoterapii. Powyższe dane wyraźnie wskazują, że podawanie niektórych leków przeciwdepresyjnych w kombinacji z atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, może mieć bardzo duże znaczenie w praktyce klinicznej. Stąd też kontynuacja badań interakcji wybranych leków przeciwdepresyjnych z innymi niż risperidon, atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi wydają się być uzasadnione zarówno z praktycznego jak i teoretycznego punktu widzenia.

Celem szczegółowym planowanego projektu jest sprawdzenie w zwierzęcych modelach schizofrenii czy podanie niskiej dawki aripiprazolu, atypowego leku przeciwpsychotycznego o unikalnych właściwościach receptorowych w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi o różnym profilu farmakologicznym (escitalopram i/lub mirtazapina) spowoduje synergistyczne działanie w odwracaniu deficytów zachowania i pamięci ocenianych w testach behawioralnych oraz w badaniach biochemicznych. Badanie te zostaną przeprowadzone w dwóch szczurzych modelach, w których zmiany w zachowaniu i pamięci przypominające objawy schizofrenii zostaną wywołane podaniami substancji modelowych stosowanych w tym właśnie celu. W pierwszym modelu, nazwany w projekcie jako krótkotrwały model symptomatyczny zaburzenia funkcji kognitywnych będą wywoływane jednokrotnym podaniem dorosłym szczurom rasy Sprague-Dawley pojedynczej dawki antagonisty receptora NMDA, związku MK-801. Najbardziej rozpowszechniona hipoteza etiologii schizofrenii zakłada, że nieprawidłowości strukturalne oraz zaburzenia funkcjonalne obserwowane w tej chorobie mogą być następstwem licznych interakcji między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi w trakcie wczesnego rozwoju, co prowadzi do ujawnienia się charakterystycznych objawów w okresie dorosłości, stąd też drugim stosowanym modelem będzie model neurorozwojowy. Ostatnie badania sugerują, że upośledzenie endogennej syntezy glutationu (GSH), najbardziej rozpowszechnionego przeciwutleniacza w organizmie ssaków oraz zaburzenie homeostazy dopaminy (DA) w mózgu, głównego neuroprzekaźnika, odgrywającego istotną rolę w ujawnianiu się objawów schizofrenii, mogą stanowić ważne czynniki ryzyka, które działając równocześnie w okresie wczesnego rozwoju mogą przyczynić się do wystąpienia charakterystycznych objawów tej choroby w dorosłości. Dlatego aby wykorzystać w projekcie nowy neurorozwojowy model schizofrenii, selektywne inhibitory syntezy GSH i wychwyty zwrotnego DA będą podawane chronicznie noworodkom płci męskiej szczepu Sprague-Dawley w okresie wczesnego rozwoju tj. między 5 a 16 dniem życia postnatalnego. W tym modelu, behawioralne i biochemiczne interakcje aripiprazolu z mirtazapiną i escitalopramem oraz aripiprazolu z N-acetylocysteiną, prekursorem cysteiny służącej do syntezy GSH, będą badane w okresie dorosłości, po przewlekłym podawaniu leków. Komunikacja wewnątrzkomórkowa i międzykomórkowa w mózgu, opiera się na pewnych wyspecjalizowanych układach białkowych, takich jak mózgowy czynnik neurotroficzny (BDNF), zależny od cAMP czynnik CREB, przeciwapoptotyczne białko Bcl-2, proapoptotyczne białko BAD oraz serynowo-treoninowa kinaza białkowa B (PKB/Akt). Białka te ulegają zmianie w przebiegu schizofrenii i pod wpływem leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych, dlatego planujemy określić ich poziom w wybranych strukturach mózgu po chronicznych podaniach leków.

Uzyskanie pozytywnych wyników interakcji aripiprazolu z lekami przeciwdepresyjnymi lub aripiprazolu z N-acetylocysteiną może przyczynić się do opracowania alternatywnej formy leczenia negatywnych i poznawczych objawów schizofrenii, które obecnie stanowią poważny problem terapeutyczny.