

Zasadniczym, naukowym celem badań jest: Porównanie przeciwpsychotycznego potencjału 1-metylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny (1MeTIQ) i olanzapiny mierzonego na trzech niezależnych poziomach: behawioralnym, neurochemicznym i molekularnym - w zwierzęcych modelach schizofrenii.

Wyniki badań pozwolą odpowiedzieć na pytania: Czy 1MeTIQ podany zdrowym szczurom poprawi ich pamięć i szybkość uczenia się? Czy i w jakim stopniu 1MeTIQ znieś lub osłabi zaburzenia kognitywne wywołane przez antagonistów receptora NMDA? Czy 1MeTIQ ma powinowactwo do kanałów  $Ca^{2+}$  typu L oraz czy wpłynie na ich gęstość w mózgu szczura?

Schizofrenia jest ciężkim chronicznym zaburzeniem neuropsychiatrycznym, charakteryzującym się trzema typami objawów: pozytywnymi (takimi jak halucynacje), negatywnym (wycofywaniem społecznym) i zaburzeniami poznawczymi [Elvevag i Goldberg 2000]. Obecnie dostępne leki przeciwpsychotyczne skutecznie łagodzą pozytywne objawy, ale ich skuteczność w porównaniu z negatywnymi objawami i deficytami poznawczymi pozostaje niewystarczająca [Carpenter and Koenig 2008]. Dlatego ciągle poszukiwane są nowe leki o zwiększonej skuteczności niwelujące deficyty poznawcze oraz negatywne objawy schizofrenii. Tematykę badań podjęto ze względu na fakt iż istnieje pilna potrzeba opracowania nowych farmakoterapii skutecznych w schizofrenii, ponieważ zarówno negatywne objawy jak i zaburzenia funkcji poznawczych są silnie związane z funkcjonowaniem społecznym, umiejętnością niezależnego życia i jakością życia pacjentów. Zarówno agoniści dopaminy (np. amfetamina), jak i niekompetyjni antagoniści receptora NMDA (np. PCP lub ketamina) mogą powodować psychozę, negatywne objawy i deficyty poznawcze związane ze schizofrenią [Neill i in. 2010]. Dlatego u gryzoni stosuje się antagonistów receptora NMDA w celu modelowania schizofrenii. Olanzapina jest atypowym lekiem antypsychotycznym, który blokuje zarówno receptory  $5-HT_{2a}$ ,  $D_2$  jak i muskarynowe i histaminowe [Bymaster et al. 1999]. Olanzapina poprawia niektóre funkcje kognitywne takie jak funkcje wykonawcze ale nie wpływa na pamięć roboczą czy wzrokową u pacjentów ze schizofrenią [Cuesta et al. 2001].

Nasze wcześniejsze badania dowodzą, że 1MeTIQ wykazuje modulujący wpływ na szereg układów neurotransmisyjnych (dopaminergiczny, serotonergiczny, noradrenergiczny i glutamatergiczny) w mózgu szczura. Związek ten silnie oddziałuje na układ dopaminowy: wykazując działanie antyoksydacyjne (hamuje produkcję wolnych rodników) a także posiada właściwości zmiatacza wolnych rodników [Ankiewicz-Michaluk et al. 2001;2003]. Ponadto 1MeTIQ redukuje ekscytotoksyczość wywołaną glutaminianem oraz antagonistą receptorów NMDA, związkiem MK-801 [Antkiewicz-Michaluk et al. 2006; Kuszczuk et al. 2010]. Tak więc 1MeTIQ wpływa zarówno na system dopaminergiczny, jak i glutaminergiczny w mózgu, a oba te systemy odgrywają ważną rolę w schizofrenii [Seeman 1987; Stone i wsp. 2007; Kristiansen i wsp. 2007]. Różnorodność modulujących, łagodnych efektów 1MeTIQ w szeregu układach neuroprzekaźników w mózgu ssaków przynosi nadzieję na jego przyszłe wykorzystanie w klinice. 1MeTIQ może oferować przewagę nad klasycznymi neuroleptykami, które wytwarzają EPS, i klopazpiną, która powoduje wyraźną sedację. Zaplanowane przez nas badania zawarte w tym projekcie są kompleksowe, zawierają bowiem całą gamę nowoczesnych testów behawioralnych pozwalających dokładnie określić wpływ badanego związku na różne typy pamięci i proces uczenia się zwierząt. Uzupełniając eksperymenty behawioralne badaniami biochemicznymi oraz radiologicznymi uzyskamy obraz zmian jakie zachodzą w mózgu po podaniu antagonistów NMDA oraz 1MeTIQ. Natomiast badania in vivo metodą mikrodializy pozwalają przyżyciowo obserwować zmiany w uwalnianiu neuroprzekaźników do przestrzeni pozakomórkowej w czasie rzeczywistym.

W niniejszym projekcie zostaną podjęte badania, w których po raz pierwszy zostanie oceniony przeciwpsychotyczny potencjał 1MeTIQ.