PODSUMOWANIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ W JĘZYKU POLSKIM

Współczesne leki przeciw-psychotyczne łagodzą jedynie niektóre objawy schizofrenii: objawy pozytywne (wytwórcze), podczas gdy w niewystarczającym stopniu leczą objawy negatywne i deficyty kognitywne. Co więcej, typowe leki przeciw-psychotyczne (np., haloperidol) mogą nawet pogarszać funkcje poznawcze, a skuteczność nowszych leków atypowych (np., klozapiny, risperidonu) jest niejednoznaczna. Poszukiwanie nowych terapii obejmuje miedzy innymi układ cholinergiczny. Nikotynowe receptory cholinergiczne podtypu α7 (α7 nAChR) są obiecującym celem farmakoterapii zaburzeń kognitywnych w schizofrenii. Nie tylko odgrywają ważną role w regulacji funkcji poznawczych, ale są także zaangażowane w patofizjologię schizofrenii. Nowa, obiecująca strategia leczenia zaburzeń poznawczych w schizofrenii opiera się na zastosowaniu pozytywnych allosterycznych modulatorów (PAM) tych receptorów. Sugeruje się, że ta strategia może stanowić korzystną alternatywę dla tradycyjnego podejścia opartego o ortosteryczną aktywację tego receptora. W ostatnich latach zsyntetyzowano szereg związków będących α7 nAChR PAM typu I i II. Te dwie grupy związków wywierają odmienny wpływ na proces desensytyzacji, stanowiącej charakterystyczną cechę α7 nAChR. Brak jednak było dokładnej analizy funkcjonalnej tych związków w testach kognitywnych. Brakowało również bezpośrednich porównań skuteczności PAM typu I i II z ortosterycznymi agonistami. Niewiele też było wiadomo o ich działaniu w zwierzęcych modelach schizofrenii. W niniejszej rozprawie doktorskiej podjęto próbę odpowiedzi na te pytania.

Celem przeprowadzonych badań było określenie działania α7 nAChR PAM w porównaniu do ortosterycznych agonistów w testach zwierzęcych, które pozwalają na badanie obszarów poznawczych istotnych w schizofrenii (np. pamięć rozpoznawcza, elastyczność poznawcza, procesy uwagi, bramkowanie czuciowo-ruchowe) oraz zachowania społeczne.

Moje badania wykazały, że związki będące α7 nAChR PAM zarówno typu I jak i II, poprawiają sprawność funkcji poznawczych u szczurów kontrolnych. Efektywność badanych allosterycznych modulatorów była porównywalna do działania ortosterycznych agonistów receptorów α7 nACh. Prokognitywne działanie ligandów receptorów α7 nACh było

blokowane poprzez podanie antagonisty α7 nAChR, metylokakonityny **(Nikiforuk i wsp., 2015; Potasiewicz i wsp., 2015)** [1]. Sugeruje to, że obserwowane efekty zależą od stymulacji receptora α7 nACh. α7 nAChR PAM typu I i II odwracały także zaburzenia poznawcze (pamięci rozpoznawczej i roboczej, elastyczności poznawczej oraz bramkowania czuciowo-ruchowego) w zwierzęcych modelach schizofrenii opartych o podania antagonistów receptora NMDA, a ich skuteczność była porównywalna do efektów podań agonistów tych receptorów **(Nikiforuk i wsp., 2016; Potasiewicz i wsp., 2017a; Potasiewicz i wsp., 2017b).** Badane związki odwracały również zaburzenia socjalne **(Nikiforuk i wsp., 2016; Potasiewicz i wsp., 2017a).** Wykazano także, że łączne podanie nieaktywnej dawki PAM z lekami przeciw-psychotycznymi (klozapina i risperidon) nasila funkcje poznawcze zaburzone podaniem antagonisty receptora NMDA **(Potasiewicz i wsp., 2017a).** Dane te sugerują, że związki będące α7 nAChR PAM mogą być stosowane zarówno samodzielnie jak i w połączeniu z lekami przeciw-psychotycznymi w leczeniu deficytów kognitywnych związanych ze schizofrenią.

Przeprowadzone badanie pozwoliły poszerzyć obszar wiedzy dotyczący roli receptorów α7 nACh w regulacji zaawansowanych funkcji poznawczych, a w szczególności ocenić działanie związków będących allosterycznymi modulatorami receptorów α7 nACh. Z uwagi na zainteresowanie kliniczne tą grupą związków, uzyskane wyniki mogą stanowić szeroką bazę wiedzy istotną z punktu widzenia farmakoterapii chorób związanych z osłabieniem funkcji poznawczych, jak wspomniana już schizofrenia, ale także np. choroba Alzheimera.

[1] Literatura oznaczona pogrubioną czcionką wchodzi w skład cyklu prac stanowiących podstawę niniejszej pracy doktorskiej.

SUMMARY OF THE DISSERTATION IN ENGLISH

Currently available antipsychotic drugs alleviate only some of the schizophrenia symptoms: positive symptoms while negative symptoms and cogitative impairments are not adequately treated. Moreover, typical antipsychotics (eg., haloperidol) may worsen cognitive functioning, and the efficacy of newer atypical drugs (eg., clozapine, risperidone) is ambiguous. Searching for new therapies includes, among others, a cholinergic system. Nicotine activates nicotinic cholinergic receptors that are divided into many subtypes depending on the composition of the subunits. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors (α7 nAChRs) play important role in the regulation of cognitive functions but also in the pathophysiology of schizophrenia. As a result, α7 nAChRs have received increasing attention as the targets for novel pharmacological treatment of cognitive dysfunctions in schizophrenia. One promising recent approach is based on the use of positive allosteric modulators (PAMs) of α7 nAChRs, which demonstrate several advantages over direct agonists. Although several type I and type II α7 nAChR PAMs have recently been developed, a direct comparison of the functional effects of both types of modulators to orthosteric agonists has not been systematically assessed. Particularly, the efficacy of these newly introduced α7 nAChR agents has not been extensively characterised in animal models of schizophrenia. This issue has been addressed in the current dissertation.

The aim of these studies was to examine the effects of α7 nAChR PAMs in comparison to orthosteric agonists in animal paradigms that assess specific cognitive functions, known to be disrupted in schizophrenia (e.g. recognition and working memory, executive functions, attention, sensorimotor gating) and social behaviour.

I found that both type I and II α7 nAChR PAMs enhanced cognitive functions in control rats. The beneficial activities of the tested PAMs were comparable to those for the α7 orthosteric agonists. Methyllycaconitine, the selective antagonist of α7 nAChR, blocked the procognitive actions of the tested α7 nAChR ligands, suggesting that the procognitive effects of these compounds are α7 nAChRs-dependent **(Nikiforuk i wsp., 2015; Potasiewicz i wsp., 2015).** Similarly to α7 nAChR agonists, both type I and II α7 nAChR PAMs reversed cognitive deficits in pharmacological models of schizophrenia based on the administration of NMDA receptor antagonists **(Nikiforuk i wsp., 2016; Potasiewicz i wsp., 2017a; Potasiewicz i wsp., 2017b).** α7 nAChR-acting agents also attenuated social interaction impairments **(Nikiforuk i**

wsp., 2016; Potasiewicz i wsp., 2017a). Moreover, the co-administration of inactive doses of PAMs and antipsychotic drugs, clozapine or risperidone, reversed cognitive deficits **(Potasiewicz i wsp., 2017a).** The present findings provide further support for the concept that α7 PAMs could be used either alone or in combination with antipsychotics for schizophrenia therapy.

The results of my studies expanded the knowledge about the role of α7 nAChR in the regulation of advanced cognitive functions and, in particular, provided information on the effects of α7 nAChR PAMs. These results will provide a broad base of information that might be useful for the pharmacotherapy of schizophrenia and other disorder associated with a diminished cognitive function.