

Streszczenie w języku polskim

Wzrastająca liczba danych literaturowych na temat znaczącej roli układu glutaminianergicznego w patogenezie schizofrenii przyczyniła się do powstawania coraz lepszych związków modulujących uwalnianie glutaminianu, który jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym w mózgu. Jednym z takich związków jest LSP4-2022 - selektywny, ortosteryczny agonista metabotropowego receptora glutaminianergicznego 4 (mGluR₄), należącego do 3 grupy receptorów mGlu, dobrze rozpuszczalny w wodzie i przechodzący przez barierę krew-mózg. Związek ten aktywując autoreceptory mGlu₄ może obniżać/regulować nadmierne uwalnianie glutaminianu, które jest uważane za jedną z głównych przyczyn rozwoju schizofrenii.

Głównym celem niniejszej pracy doktorskiej było określenie potencjalnej aktywności przeciwpsychotycznej LSP4-2022 w zwierzęcych testach behawioralnych, które odzwierciedlają symptomy schizofrenii. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że LSP4-2022 odwracał dawko-zależnie (0,5-2 mg/kg) deficyty wywoływane podaniem DOI w teście potrząsania głową oraz podaniem MK-801 w testach zwiększonej aktywności lokomotorycznej; wymuszonego, zmodyfikowanego pływania; interakcji socjalnych oraz rozpoznawania nowego obiektu. Wyniki te potwierdziły, iż receptor mGlu₄ stanowi doskonały punkt uchwytu w poszukiwaniu nowych leków antypsychotycznych.

Kolejnym krokiem w pracy doktorskiej było określenie mechanizmów działania związku LSP4-2022. Sprawdzono zaangażowanie układów serotonergicznego i GABAergicznego w mechanizm działania LSP4-2022. W badaniach behawioralnych określono, czy antypsychotyczny efekt LSP4-2022 może być wzmocniony podaniem ligandów receptorów dla tych dwóch neurotransmiterów. Wybrano ligandy dla receptorów GABA_B oraz 5-HT_{1A}, ponieważ rola tych receptorów w schizofrenii jest dość dobrze udokumentowana. Receptory GABA_B są zlokalizowane presynaptycznie na komórkach glutaminianergicznym i regulują uwalnianie glutaminianu. Wykazano, że antagonist receptorów GABA_B (w dawce 10 mg/kg) odwracał przeciwpsychotyczne działanie LSP4-2022 w teście wzmożonej aktywności lokomotorycznej indukowanej MK-801 oraz w teście potrząsania głową indukowanego podaniem DOI, natomiast nie hamował działania tego związku w teście interakcji socjalnych oraz rozpoznawania nowego obiektu. Łączne podania podprogowych dawek LSP4-2022 i agonisty GABA_B (GS39783) również wykazywały efekt antypsychotyczny w wyżej wymienionych testach, które modulują pozytywne objawy schizofrenii.

Synergizmu nie zaobserwowano w testach interakcji socjalnych oraz rozpoznawania nowego obiektu.

W dalszej części badań behawioralnych określono zaangażowanie receptorów 5-HT_{1A} w mechanizm działania LSP4-2022. We wszystkich testach behawioralnych aktywność LSP4-2022 była hamowana przez podanie antagonisty receptora 5-HT_{1A} (WAY100635), natomiast podania podprogowych dawek LSP4-2022 oraz agonisty receptora 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) wykazywały efekt antypsychotyczny taki sam jak podanie aktywnych dawek każdej z tych substancji.

Ostatnim celem pracy doktorskiej było wykonanie badań neurochemicznych przy użyciu metod mikrodializy i elektrofizjologii. W testach mikrodializy wykazano, że podanie psychostymulanta MK-801 podnosiło poziom wszystkich badanych neuroprzekaźników (dopaminy, serotoniny, glutaminianu oraz kwasu gamma-amino-masłowego), co było odwracane po podaniu związku LSP4-2022. Podanie antagonisty 5-HT_{1A} hamowało aktywność LSP4-2022. Z kolei, za pomocą metod elektrofizjologicznych wykazano, że badany agonista mGluR₄ obniża częstotliwość i amplitudę postsynaptycznych potencjałów pobudzających (EPSC) wywoływanych związkiem DOI, a efekt ten jest niezależny od receptorów 5-HT_{1A}.

W przeprowadzonych badaniach wykazano antypsychotyczną aktywność związku LSP4-2022, jednocześnie potwierdzając, iż receptor mGluR₄ jest dobrym celem terapeutycznym w poszukiwaniu nowych leków antypsychotycznych. Dodatkowo zastosowanie interakcji układów glutaminianergiczno-GABAergicznego i/lub glutaminianergiczno-serotoninowego poprzez łączne podanie podprogowych dawek ich ligandów, może być propozycją skutecznej farmakoterapii.