

Streszczenie rozprawy doktorskiej

mgr Magdalena Białoń

Porównanie wpływu 1-metylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny (1MeTIQ) i olanzapiny na zaburzenia behawioralne i molekularne obserwowane w zwierzęcych modelach schizofrenii

Przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej jest porównanie wpływu endogennej aminy, 1-metylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny (1MeTIQ) i atypowego leku przeciwpsychotycznego, olanzapiny, na zaburzenia obserwowane w zwierzęcym modelu schizofrenii, indukowanym farmakologicznie (poprzez iniekcje antagonistów receptora NMDA – ketaminy i dizocylpiny).

Schizofrenia jest poważną chorobą psychiczną dotykającą około 1% populacji ogólnej. Charakteryzuje się występowaniem objawów wytwórczych (np. halucynacje), negatywnych (np. brak motywacji) oraz kognitywnych (np. zaburzenia pamięci). Wszystkie te symptomy znacząco wpływają na jakość życia pacjentów. Leczenie schizofrenii opiera się głównie na farmakoterapii lekami przeciwpsychotycznymi, które są skuteczne zwłaszcza w niwelowaniu objawów wytwórczych, jednak łagodzenie objawów negatywnych oraz kognitywnych wciąż pozostaje wyzwaniem zarówno dla lekarzy, jak i osób chorych. Dodatkowo stosowanie leków przeciwpsychotycznych może wiązać się z wystąpieniem skutków ubocznych, takich jak objawy pozapiramidowe (dysfunkcje ruchowe) czy hiperprolaktynemia. Jednym z najczęściej stosowanych leków w farmakoterapii schizofrenii jest olanzapina, atypowy lek przeciwpsychotyczny z grupy tienobenzodiazepin. Pomimo skuteczności olanzapiny w łagodzeniu objawów choroby, stosowanie tego leku obarczone jest skutkami ubocznymi takimi jak zaburzenia apetytu i przyrost masy ciała, dlatego bardzo istotne jest ciągłe poszukiwanie nowych, bezpiecznych farmakoterapii choroby.

W niniejszej rozprawie doktorskiej badaniom w kontekście niwelowania symptomów schizofrenii został poddany 1MeTIQ. 1MeTIQ jest endogenną izochinoliną obecną w mózgu ssaków, głównie w strukturach dopaminergicznych, takich jak istota czarna czy prążkowie. Wyniki dostępnych badań wskazują na właściwości przeciwdepresyjne 1MeTIQ, poprzez silne oddziaływanie z układami katecholamin. Wykazano także neuroprotekcyjne działanie

1MeTIQ, gdyż ma on zdolność do hamowania enzymu monoaminooksydazy (tym samym prowadząc do redukcji powstawania wolnych rodników wskutek katabolizmu katecholamin) oraz zapobiegania ekscytotoksyczności indukowanej glutaminianem. Dodatkowo 1MeTIQ wykazuje działanie antydopaminergiczne, hamując nienaturalne wzmocnienie transmisji dopaminergicznej, co może mieć kluczowe znaczenie dla jego korzystnego działania w schizofrenii, gdyż nasiloną transmisją dopaminergiczną jest jednym z kluczowych elementów tej choroby.

W ramach niniejszej rozprawy doktorskiej przeprowadzono szereg testów behawioralnych analizujących zachowania zwierząt podobnych do tych, które obserwowane są w schizofrenii. Wykorzystano m. in. test podniesionego labiryntu krzyżowego (analizujący zachowania lękowe) czy test rozpoznawania nowego obiektu (badający zaburzenia pamięci). Dodatkowo przeprowadzono szereg badań biochemicznych *ex vivo* i eksperymenty mikrodializy *in vivo* (analiza poziomu monoamin i ich metabolitów w strukturach mózgu kluczowych dla patofizjologii choroby, takich jak kora frontalna, hipokamp czy prążkowie). Analizując dostępne wyniki badań świadczące o roli stresu oksydacyjnego oraz czynników zapalnych w etiologii choroby jaką jest schizofrenia, wykonano także pomiar stężeń interleukin pro- i przeciwzapalnych oraz analizę aktywności enzymów związanych z procesami oksydacji w tkance mózgowej. Natomiast w badaniach *in vitro* zbadano wpływ 1MeTIQ na procesy cytotoksyczności indukowane antagonistą receptora NMDA.

W eksperymentach przeprowadzonych w ramach niniejszej rozprawy, 1MeTIQ częściowo odwrócił efekty antagonisty receptora NMDA w zwierzęcym modelu schizofrenii i zniwelował zachowania lękowe oraz zaburzenia pamięci, wykazując tym samym działanie podobne do olanzapiny. W eksperymentach biochemicznych *ex vivo* i mikrodializy *in vivo* wykazano silny wpływ 1MeTIQ na transmisję i metabolizm monoamin oraz przekazywanie glutaminianergiczne. W przeprowadzonych badaniach 1MeTIQ częściowo zahamował procesy związane ze stresem oksydacyjnym poprzez regulację aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz zahamował cytotoksyczne działanie antagonisty receptora NMDA w eksperymentach *in vitro*.

Przeprowadzone badania wskazują na przeciwlękowe i prokognitywne działanie 1MeTIQ, co może być efektem jego silnego wpływu na transmisję monoaminergiczną i glutaminianergiczną oraz istotne działanie neuroprotektoryjne.

PhD thesis abstract

M. Sc. Magdalena Białoń

The comparison of influence of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1MeTIQ) and olanzapine on the behavioral and molecular impairments observed in animal schizophrenia model

The topic of presented doctoral dissertation is the comparison of the effect of endogenous amine, 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1MeTIQ) and atypical antipsychotic drug –olanzapine, on the impairments observed in animal schizophrenia model, induced pharmacologically by ketamine or dizocilpine administration.

Schizophrenia is a severe mental disorder affecting ~1% of general population. The illness is characterized by positive (e. g. hallucinations), negative (e. g. avolition) and cognitive (e. g. memory impairment) symptoms. All of these strongly affect patients' quality of life. The treatment of schizophrenia is based mainly on the pharmacotherapy with antipsychotic drugs which are effective in improving positive symptoms, whereas amelioration of negative and cognitive manifestations of the illness is still challenging, both for doctors and patients. Additionally, antipsychotics may lead to extrapyramidal effects such as motor dysfunction or hyperprolactinemia. One of the most commonly used antipsychotic is olanzapine, an atypical drug from the thienobenzodiazepines group. Despite the olanzapine's efficacy in ameliorating schizophrenia symptoms, its use is burden with several side effects, e. g. weight gain or appetite disorders, therefore there is an urgent need of seeking for new safer and well tolerated antipsychotic drugs.

In presented thesis, 1MeTIQ was examined in the context of ameliorating schizophrenia symptoms. 1MeTIQ is an endogenous isoquinoline present in mammalian brain, mainly in dopaminergic regions such as substantia nigra or striatum. Previously presented results showed antidepressive properties of 1MeTIQ, characterized by its strong influence on catecholamines' neurotransmission. 1MeTIQ has been also shown to possess neuroprotective properties by its ability to inhibit monoamine oxidase enzymes (and therefore to inhibit generating of free radicals in processes of catecholamines' catabolism) and prevents glutamate-induced excitotoxicity. What is more, 1MeTIQ exerts antidopaminergic action by inhibiting unnaturally enhanced dopamine transmission and this feature may be important to

its beneficial effect in schizophrenia-related symptoms, as increased dopaminergic transmission is a key hallmark of the illness.

In the thesis, a battery of behavioral tests was performed to assess schizophrenia-like behaviors in rodents: e. g. elevated plus maze test (to assess anxiety disorders) or the novel object recognition test (to assess memory deficits). Moreover, biochemical *ex vivo* and *in vivo* microdialysis studies were performed to evaluate monoamines and their metabolites levels in key brain structures such as frontal cortex, hippocampus and striatum. Regarding the role of contribution of oxidative stress and inflammatory status to schizophrenia pathophysiology, the concentration of pro- and anti-inflammatory interleukins and the activity of antioxidative enzymes were assessed in brain tissue. Next, in *in vitro* studies, the effect of 1MeTIQ on NMDA receptor antagonist-induced cytotoxicity was evaluated.

In experiments included in the presented thesis, 1MeTIQ was shown to reverse the effects of NMDA receptor antagonists in animal schizophrenia models. 1MeTIQ ameliorated anxiety-like symptoms or memory deficits observed in behavioral tests, showing similar efficacy to olanzapine. In *ex vivo* biochemical studies and *in vivo* microdialysis, the strong influence of 1MeTIQ on monoamines and glutamate neurotransmission was shown. 1MeTIQ partially inhibited oxidative stress-related processes as it regulated the activity of antioxidative enzyme and impeded cytotoxic effect of NMDA receptor antagonist in *in vitro* experiments.

Presented studies suggest anxiolytic and pro-cognitive actions of 1MeTIQ, which may be caused by its impact on monoamines and glutamate neurotransmission and neuroprotective properties.