



mgr Paulina Cieřlik

Zakład Neurobiologii

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk

Tytuł rozprawy doktorskiej:

“The simultaneous activation of muscarinic receptors and glutamate-release regulating receptors as novel mechanism for antipsychotic medication”

„Jednoczesna aktywacja receptorów muskarynowych oraz receptorów regulujących uwalnianie glutaminianu jako nowy mechanizm działania leków przeciwpsychotycznych”

Promotor:

dr hab. Joanna Wierońska

Recenzenci:

prof. dr hab. n. med. Ewa Obuchowicz – Zakład Farmakologii Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. Magdalena Zielińska – Zakład Neurotoksykologii, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk

STRESZCZENIE:

Obecnie dostępna farmakoterapia schizofrenii cechuje się niską skutecznością w odwracaniu objawów deficytowych oraz poznawczych. Z tego względu, poszukiwane są nowe punkty uchwytu dla potencjalnych leków przeciwpsychotycznych, które efektywnie odwracałyby zaburzenia występujące w przebiegu tej choroby. Wymienione grupy objawów występują chronicznie i w znacznym stopniu utrudniają poprawne funkcjonowanie społeczne chorego. Co więcej, terapia schizofrenii obarczona jest poważnymi działaniami niepożądanymi, które przyczyniają się do zaprzestania leczenia, a to z kolei zwiększa ryzyko nawrotu choroby.

Najnowsze badania wskazują na udział układu cholinergicznego w patofizjologii schizofrenii. Receptory muskarynowe ze względu na swoją lokalizację w mózgu i modulujące działanie mogą



stanowiąc potencjalny punkt uchwytu dla leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych aktywacja tej grupy receptorów, poprzez podanie xanomeliny, odwróciła zaburzenia deficytowe i poznawcze u osób badanych. Badania te zostały jednak przerwane ze względu na występujące działania niepożądane, które były wynikiem aktywacji receptorów obwodowych.

Mając na uwadze przesłanki dotyczące roli receptorów muskarynowych w schizofrenii, postanowiono sprawdzić czy selektywna aktywacja wybranych receptorów muskarynowych występujących w OUN odwróci zaburzenia w zwierzęcych modelach schizofrenii.

Wykazano, że VU0152100 (pozytywny allosteryczny modulator receptora M₄) odwraca zaburzenia wywołane przez MK-801 w testach obrazujących zaburzenia wytwórcze, deficytowe i poznawcze, jak również reguluje uwalnianie glutaminianu (badania elektrofizjologiczne). Allosteryczny agonista receptora M₁ (VU0357017) i pozytywny allosteryczny modulator receptora M₅ (VU0238429) skutecznie odwracają jedynie zaburzenia wytwórcze i poznawcze w badanym modelu zwierzęcym, natomiast nie mają wpływu na zaburzenia socjalne.

W kolejnym etapie sprawdzono czy ligandy receptorów mGlu₂, mGlu₄ i GABA_B nasilają działanie ligandów receptorów muskarynowych, poprzez łączne podania nieaktywnych dawek badanych związków. Stanowi to kontynuację dotychczasowych badań dotyczących jednoczesnej aktywacji receptorów regulujących uwalnianie glutaminianu.

Badane kombinacje związków wykazują różny potencjał w odwracaniu zaburzeń w modelu zwierzęcym. Zaburzenia wytwórcze odwracane są przez jednoczesną aktywację receptorów M₄ i mGlu₄ lub M₄ i GABA_B, a aktywacja receptorów M₄ i mGlu₂ lub M₄ i mGlu₄ odwraca zaburzenia deficytowe. Natomiast, łączne podanie ligandów aktywujących receptory M₄ i mGlu₂, mGlu₄ lub GABA_B, a także receptorów M₁ lub M₅ oraz GABA_B lub mGlu₂ odwraca zaburzenia poznawcze.

Zarówno ligandy receptorów muskarynowych jak i ich połączenia z ligandami receptorów regulujących uwalnianie glutaminianu wykazują działanie przeciwpsychotyczne w zwierzęcych modelach objawów schizofrenii. Niemniej jednak, badane związki i ich kombinacje mają różny potencjał do odwracania poszczególnych grup objawów. Zróżnicowany profil działania może pozwolić na dostosowanie terapii do objawów obserwowanych u danego pacjenta. Ponadto, wykazano iż ligandy receptorów muskarynowych podawane samodzielnie lub w połączeniu z ligandami receptorów mGlu₂, mGlu₄ lub GABA_B nie wywołują działań niepożądanych



charakterystycznych dla obecnie dostępnych neuroleptyków, takich jak zaburzenia koordynacji ruchowej czy hiperprolaktynemia.

Reasumując, receptory muskarynowe mogą stanowić punkt uchwytu dla nowej terapii schizofrenii ze względu na efektywne działanie i bezpieczeństwo stosowania, a jednoczesne podanie aktywatorów tych receptorów wraz z aktywatorem receptorów mGlu₂, mGlu₄ lub GABA_B mogą być propozycją do opracowania leków nowej generacji o szerszym spektrum działania.

ABSTRACT:

Currently available therapy of schizophrenia is afflicted with severe side effects and limited effectiveness in treating negative and cognitive symptoms. These two groups of symptoms persist chronically and have long-term negative impact on patients' social functioning. Moreover, antipsychotics induce wide range of side-effects that contribute to treatment cessation which increases the risk of psychotic relapse. Thus, there is a need to develop new therapeutic strategy that would integrate effectiveness and safety.

Recent evidence shows the role of cholinergic system in schizophrenia pathology. Muscarinic receptors due to their distinct localization in the central nervous system could constitute a novel target for antipsychotic medication. Activation of muscarinic receptors by a non-selective agonist, xanomeline, reversed negative and cognitive symptoms in a clinical trial. This proof-of-concept study was discontinued due to gastrointestinal side-effects which were a result of activation of peripheral muscarinic receptors.

Hence, the objective of this study was to determine whether selective activation of selected muscarinic receptors present in the CNS reverses disturbances observed in the animal model of schizophrenia.

VU0152100 (M₄ positive allosteric modulator) ameliorated MK-801-induced deficits in behavioral tests modelling positive, negative and cognitive symptoms. Allosteric modulator of M₁ receptor (VU0357017) and positive allosteric modulator of M₅ receptors (VU0238429) effectively reverse positive and cognitive symptoms but have no effect on social disturbances induced by MK-801.



The second part of the study assessed whether mGlu₂, mGlu₄ or GABA_B receptor ligands enhance the effectiveness of muscarinic ligands. In order to investigate possible synergistic interactions sub-effective doses of compounds were administered concomitantly. This set of experiments is a continuation of our previous research concerning concomitant activation of different receptors regulating glutamate release.

Tested mixtures of compounds possess different potencies to reverse MK-801-induced deficits. Positive symptoms are reversed by concomitant activation of M₄ and mGlu₄ or M₄ and GABA_B receptors, and negative symptoms are alleviated by simultaneous activation of M₄ and mGlu₂ or M₄ and mGlu₄ receptors. Whereas simultaneous activation of M₄ and mGlu₂, mGlu₄ or GABA_B, as well as M₁ or M₅ and GABA_B or mGlu₂ receptors reversed cognitive disturbances.

Both muscarinic ligands and their combination with glutamate-release regulating receptor ligands exert antipsychotic effects in an animal model of schizophrenia. Nevertheless, tested compounds and their combinations have different potencies to reverse various groups of symptoms. Such diverse profile could be beneficial as it might allow the therapy to be tailored to specific patients' needs. Moreover, muscarinic ligands administered alone or in combination with mGlu₂, mGlu₄ or GABA_B receptor ligands do not generate side effects that are specific to currently available antipsychotics, such as motor disturbances or hyperprolactinemia.

Taken together, the results suggest that muscarinic receptors may constitute a novel target for antipsychotic drugs as their ligands were proved to be effective and safe. Additionally, concomitant administration of muscarinic and mGlu₂, mGlu₄ or GABA_B receptor ligands might represent a new broad-spectrum therapeutic strategy.