

Schizofrenie je závažné psychické onemocnění postihující asi 1% světové populace. Serotoninové-1A (5-HT1A) receptory se nalézají na dendritech, v kterých jsou koncentrované i N-metyl-D-aspartátové (NMDA) receptory. Současná léčba má mnoho nežádoucích účinků. Na základě hypoglutamátergní hypotézy schizofrenie je současnou strategií v hledání nových léků nepřímá aktivace NMDA receptorů. Přímá aktivace NMDA receptoru vede k poškození neuronů. Cílem diplomové práce bylo zjistit, zda NMDA receptory interagují se 5-HT1A receptory jak na molekulární, tak na behaviorální úrovni. Na molekulární úrovni jsme zjistili, že podání agonistů 5-HT1A receptorů (8-OH-DPAT, tandospiron) vede ke zvýšení/snížení exprese podjednotek (GluN1, 2B) NMDA receptoru ve frontální kůře a hipokampu. Na behaviorální úrovni jsme v testu na senzomotorický gating (Prepulzní inhibice úlekové reakce, PPI) zjistili, že podání 8-OH-DPAT zhoršuje zpracování informací. Tandospiron neměl na PPI vliv. Test měření úzkosti (Ultrazvuková vokalizace) ukázal, že 8-OH-DPAT a tandospiron ve vysokých dávkách zlepšují anxieta. Z testu na rozpoznávací paměť (Novel object recognition test, NORT) vyplývá, že tandospiron, v nižší dávce zlepšuje rozpoznávací paměť. 8-OH-DPAT neměl na úroveň rozpoznávací paměti vliv. Dílčím cílem bylo zjistit, zda podání agonistů 5-HT1A receptoru v kombinaci s antagonistou NMDA receptoru MK-801 (model schizofrenii podobného chování) ovlivňuje podjednotky NMDA receptoru. Tandospiron i 8-OH-DPAT snižovaly/zvyšovaly expresi podjednotek (GluN2A, 2B) NMDA receptoru ve frontální kůře a hipokampu. V testu PPI 8-OH-DPAT v nižší dávce zvyšoval PPI, naproti tomu vyšší dávka 8-OH-DPAT snižovala PPI. Tandospiron vykazoval stejný design účinku jako plný agonista. Je tedy vidět, že NMDA receptory interagují s 5-HT1A receptory, proto nepřímé ovlivnění NMDA receptoru přes 5-HT1A receptory pomocí agonistů těchto receptorů by mohlo mít pozitivní přínos pro pacienty s neuropsychiatrickým onemocněním jako je schizofrenie, epilepsie atd.