

ZWIERZĘCE MODELE SCHIZOFRENII

Paulina Cieślik, Joanna M. Wierońska (Kraków)

Streszczenie

Poszukiwanie nowych leków to dynamicznie rozwijający się trend neuropsychofarmakologii. Rośnie liczba chorych, u których diagnozuje się choroby psychiczne. Jednocześnie brak jest skutecznych leków, które odwracałyby zaburzenia chorobowe, nie wywołując jednocześnie skutków niepożądanych. Jedną z chorób psychicznych bezwzględnie wymagających skutecznej farmakoterapii jest schizofrenia. Poszukiwanie leków w przypadku tej choroby jest trudne ze względu na dużą różnorodność objawów, z których nie wszystkie manifestują się od razu i u każdego pacjenta. Kolejnym problemem jest niejasna etiologia choroby. Wszystko to sprawia, że opracowano wiele zwierzęcych modeli choroby, które z jednej strony pozwolą na określenie skuteczności działania leków i substancji, a z drugiej pozwolą zbadać mechanizmy przyczyniające się do rozwoju schizofrenii u ludzi. W niniejszym artykule krótko przedstawiamy najważniejsze zwierzęce modele schizofrenii.

Abstract

The search for new drugs is a dynamically developing trend of neuropsychopharmacology. The number of patients diagnosed with mental illnesses is increasing. At the same time, there are no effective drugs that would reverse the disease symptoms without causing adverse effects. One of the mental diseases that requires effective pharmacotherapy is schizophrenia. The search for medication for this disease is difficult due to the large variety of symptoms, which are not all manifested immediately and in each patient. Another problem is the vague etiology of the disease. Thus many animal models of disease have been developed, which on the one hand will allow to determine the effectiveness of drugs and substances, and on the other hand let us examine the mechanisms that contribute to the development of schizophrenia in humans. Here we shortly summarize the most important animal models of schizophrenia.

Schizofrenia jest poważną chorobą psychiczną, która dotyka osoby w młodym wieku, między 20 a 30 rokiem życia. Choroba ta charakteryzuje się występowaniem wielu zróżnicowanych objawów, klasyfikowanych do trzech grup. Do pierwszej z nich należą objawy wytwórcze, czyli halucynacje czy urojenia, kolejną stanowią objawy deficytowe, do których zaliczamy m.in. apatię, wycofanie czy zubożenie relacji społecznych, a ostatnią grupę tworzą objawy kognitywne (zaburzenia pamięci i uwagi). Objawy występujące w przebiegu schizofrenii mogą mieć różne natężenie, a u niektórych pacjentów poszczególne objawy mogą w ogóle nie występować. Uważa się, że objawy wytwórcze mogą przejawiać się w fazach zaostrzeń i remisji lub utrzymywać się ciągle, a objawy deficytowe i kognitywne utrzymują się przez całe życie chorego [8]. Nawet skuteczna farmakoterapia niejako „wycisza” objawy choroby, które mogą powrócić lub nasilić się w sytuacjach stresowych.

Obecnie dostępna terapia schizofrenii opiera się na stosowaniu neuroleptyków, które należą do dwóch klas tzw. leków typowych (np. haloperidol, chlorpromazyna) lub częściej leków atypowych (np. risperidon, klozapina). Mechanizm działania leków antypsychotycznych (neuroleptyki) polega głównie na blokowaniu receptora dla dopaminy typu D2 (leki typowe), ale także oddziaływaniu na receptory dla innych neuroprzekaźników, np. serotoniny, acetylocholino, czy noradrenaliny (leki atypowe) [8]. Długotrwałe stosowanie neuroleptyków może prowadzić do rozwoju działań niepożądanych, takich, jak: zaburzenia motoryczne (np. parkinsonizm, pobudzenie ruchowe, przybieranie nienaturalnych postaw), sedacja (uspokojenie, wyciszenie; może wystąpić senność i zaburzenia świadomości), zwiększone wydzielanie hormonu przysadkowego – prolaktyny, otyłość, cukrzyca czy zwiększony poziom cholesterolu i trójglicerydów [7, 8]. Co więcej, obecnie stosowane

neuroleptyki są skuteczne w leczeniu objawów wytwórczych i zapobiegają nawrotom psychoz, niemniej jednak nie są skuteczne lub są słabo skuteczne w leczeniu objawów deficytowych i kognitywnych, które to w znacznie większym stopniu utrudniają poprawne funkcjonowanie chorego [8, 14].

W związku z ograniczoną efektywnością współcześnie dostępnej farmakoterapii schizofrenii oraz ze związanymi z terapią poważnymi skutkami ubocznymi, naukowcy tworzą nowe związki, które łączy-

można zaliczyć: modele neurorozwojowe, farmakologiczne i genetyczne. Do oceny działania związku w tych modelach stosuje się różnego rodzaju testy behawioralne, które pozwalają na zobrazowanie zaburzeń występujących w przebiegu schizofrenii (Tab. 1). Większość z testów oddaje zaburzenia behawioralne obserwowane u ludzi, jak na przykład zaburzenia interakcji społecznych czy też zaburzenia pamięci. Chorzy na schizofrenię wykazują też zaburzenia procesu bramkowania sensomotorycznego,

Tab. 1. Opis objawów schizofrenii i odpowiadających im testów behawioralnych (najczęściej stosowanych u myszy lub szczurów).

Grupa objawów	Zaburzenie	Testy behawioralne
Wytwórcze	Omamy, halucynacje	test potrząśnięć głową indukowany podaniem związków aktywujących receptory 5-HT _{2A} , np. DOI, LSD
	agitacja	test hiperaktywności indukowanej farmakologicznie (podaniem amfetaminy lub MK-801)
Deficytowe	wycofanie społeczne	test interakcji socjalnych
	apatia, objawy depresyjne	zmodyfikowany test wymuszonego pływania
Kognitywne	zaburzenia pamięci	test rozpoznawania nowego obiektu
	zaburzenia uwagi	test przerzutności uwagi, test oceniający sprawność procesów uwagi
Zaburzenia uwagi	zaburzenie bramkowania sensorycznego (zdolność mózgu do blokowania niepotrzebnych informacji)	test bramkowania sensomotorycznego bodźców akustycznych

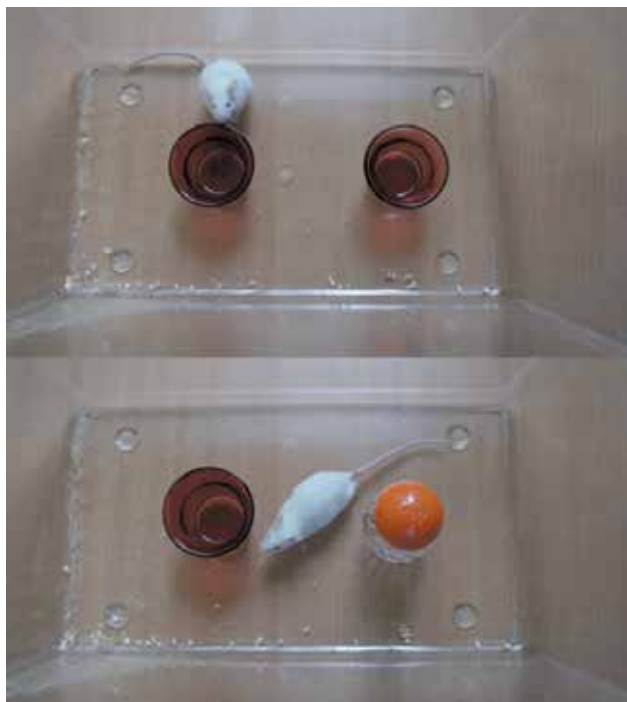
łyby efektywność terapeutyczną z bezpieczeństwem stosowania. W celu sprawdzenia działania badanych substancji stosuje się zwierzęce modele schizofrenii. Obecnie jedynie dzięki zwierzęcym modelom możliwe jest określenie, jak związki wcześniej scharakteryzowane w badaniach *in vitro* wpłyną na określone zachowanie. Dobry model choroby powinien cechować się trzema wartościami: trafnością fasadową (ang. *face validity*), trafnością teoretyczną (ang. *construct validity*) i trafnością prognostyczną (ang. *predictive validity*) [3, 9]. Trafność fasadowa mówi o zgodności modelu z objawami występującymi w przebiegu choroby, trafność teoretyczna o tym, jak dokładnie model oddaje etiologię i patologię choroby, a trafność prognostyczna określa, w jakim stopniu model jest w stanie przewidzieć wartość terapeutyczną zastosowanego związku lub procedury. W badaniach dotyczących charakteryzowania potencjału nowych leków największe znaczenie ma wartość prognostyczna modelu zwierzęcego wykorzystywanego w trakcie badań przedklinicznych. Do najczęściej wykorzystywanych modeli w badaniach dotyczących nowych związków o działaniu antypsychotycznym

go, inaczej mówiąc mechanizmu filtracji sygnałów, co przejawia się różnymi objawami zaburzeń uwagi i percepcji. Hamowanie przedsygnałowe (*prepulse inhibition*, PPI) to zwierzęcy model odzwierciedlający zaburzenie procesu bramkowania sensomotorycznego. Polega on na prezentacji następujących po sobie bodźców dźwiękowych o różnych głośnościach. Pierwszy z nich jest najczęściej bodźcem o niższej głośności, niejako „przygotowującym” system nerwowy na drugi bodziec, przez co reakcja na drugi bodziec jest słabsza niż w przypadku, gdy nie ma bodźca poprzedzającego. U pacjentów ze schizofrenią, w przeciwieństwie do osób zdrowych, odpowiedź na drugi z bodźców jest taka sama, jak na pierwszy. Takie zaburzenie uwagi może występować nawet przed pojawieniem się innych objawów choroby [10].

W zwierzęcych modelach schizofrenii rutynowo wykorzystuje się dwa gatunki zwierząt, są to: mysz domowa (*Mus musculus*) i szczur wędrowny (*Rattus norvegicus*).

Modele neurorozwojowe

Zebrane przez naukowców dane wskazują, że czynniki genetyczne i/lub środowiskowe zaburzające rozwój mózgu w okresie płodowym i czasie niemowlęctwa mogą przyczynić się do tak zwanych zmian epigenetycznych (dziedziczne zmiany w funkcjonowaniu genów, które nie wynikają ze zmian w DNA; mogą być skutkiem działania czynników środowiskowych, np. toksyn, stresu lub deficytów w odżywianiu), które prowadzą do zaburzeń w strukturze mózgu i w konsekwencji prowadzą do wystąpienia objawów choroby w okresie dojrzewania czy dorosłości [12]. Za pomocą technik do obrazowania pracy mózgu, takich jak rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa wykazano, że w mózgach osób cierpiących na schizofrenię dochodzi do zaburzenia prawidłowej formacji warstw kory, powiększenia komórek mózgu oraz zmniejszenia objętości kory przedczołowej, hipokampa, ciała migdałowatego czy wzgórza [2, 15]. Różnego typu czynniki środowiskowe – niedożywie-



Ryc. 1. Zdjęcia przedstawiają test rozpoznawania nowego obiektu. W pierwszej fazie testu zwierzę zapoznaje się z dwoma identycznymi obiektami, a w następnej fazie jeden z obiektów jest zamieniany na nowy. Gdy zostaje zaburzona pamięć, zwierzęta nie rozpoznają zamienionego obiektu jako nowość w ich otoczeniu i poświęcają tyle samo czasu na eksplorację każdego z obiektów. Zwierzęta, u których pamięć nie jest zaburzona lub zaburzenie pamięci zostało odwrócone podaniem substancji, spędzają więcej czasu eksplorując nowy obiekt. Fot. Joanna M. Wierońska.

nie czy infekcje w trakcie ciąży oraz komplikacje okołoporodowe – również zwiększają ryzyko wystąpienia schizofrenii u potomstwa [15]. Obserwacje te doprowadziły do stworzenia neurorozwojowej hipotezy powstawania schizofrenii. Zwierzęce modele,

które powstały na bazie tej hipotezy obrazują część aspektów schizofrenii, takich jak: zaburzenia zachowania oraz zmiany w morfologii i neuroprzeżywalności mózgu [12]. Zaletą tego typu modeli może być wysoka trafność teoretyczna.

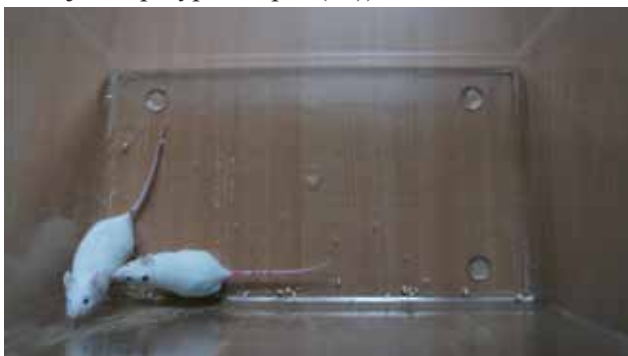
model podania metylazoksymetanolu

Metylazoksymetanol (MAM) jest toksyną, która powoduje selektywne uszkodzenie dzielących się komórek nerwowych. Podanie MAM w 17 dniu ciąży samicy szczura powoduje zaburzenia w formowaniu się struktur mózgu potomstwa. Obserwuje się wówczas zmiany w strukturach podobne do tych występujących u ludzi ze schizofrenią, takie jak: zmniejszenie objętości hipokampa i kory przedczołowej oraz zmiany w wydzielaniu dopaminy w jądrze półleżącym, a także glutaminianu w korze przedczołowej [11]. W tym modelu zmianie ulega również zachowanie zwierząt. Występują zaburzenia pamięci i uwagi, zmniejszenie interakcji socjalnych i procesów bramkowania sensorycznego, a także zwiększenie aktywności lokomotorycznej (opis testów: Tabela 1).

model podania poly(l:c) lub LPS

Na bazie obserwacji korelacji pomiędzy przebiegą infekcją w okresie ciąży a rozwojem schizofrenii u potomstwa, opracowano modele polegające na wywołaniu odpowiedzi immunologicznej u ciężarnych samic. Jednym z tych modeli jest podanie kwasu poliryboinozyno-polirybocytydylowego – poly(l:c), które wywołuje niespecyficzną, przejściową aktywację układu odpornościowego matki [12]. Poly(l:c) to produkt replikacji wirusowego RNA, podobnego dla większości rodzajów wirusów, rozpoznawany przez komórki immunologiczne matki, wywołując w ten sposób wrodzoną antywirusową odpowiedź immunologiczną, która obejmuje wytwarzanie prozapalnych cytokin, takich jak IL-1 β , IL-1. 6, interferony TNF- α i typu I: INF- α i INF- β . Wzmoczona produkcja mediatorów stanu zapalnego, czyli cytokin prozapalnych, krążących we krwi, zaburza prawidłowy rozwoju mózgu płodu [3]. Podanie poly(l:c) w krytycznym okresie ciąży (9 lub 15–17 dzień ciąży, zależnie od stosowanego modelu) powoduje wystąpienie zmian neurochemicznych, histopatologicznych i behawioralnych, podobnych do obserwowanych u pacjentów ze schizofrenią. Do takich zmian można zaliczyć: powiększenie komórek mózgowych z towarzyszącym mu zcienieniem grubości kory mózgowej, zmniejszenie objętości hipokampa czy zaburzenia równowagi pomiędzy synapsami pobudzającymi a hamującymi [5]. Co więcej, obserwuje się również zmiany w poziomie wydzielanych neuroprzeżywalników, ekspresji

syntezujących ich enzymów czy w końcu zmiany w poziomie receptorów dla neurotransmiterów [5]. Należy jednak zwrócić uwagę, że kluczowy jest czas podania poly(1:c), ponieważ zmiany oraz ich natężenie mogą się różnić pomiędzy modelami poly(1:c) [9]. Najczęściej związek zostaje podany w 15 dniu ciąży, gdyż po takim podaniu obserwowane zmiany w poziomie neurotransmiterów najlepiej odzwierciedlają zmiany schizofreniczne (np. podniesiony poziom dopaminy w prążkowie, obniżona ilość GABA (kwas γ -aminomasłowy), podwyższony poziom glutaminianu). Podanie poly(1:c) w 9 dniu ciąży nie powoduje zmian w poziomach glutaminianu i GABA, natomiast podanie poly(1:c) w 17 dniu ciąży obniża poziom dopaminy w dorosłym wieku u potomstwa [5]. Potomstwo samic, które otrzymały poly(1:c), przejawiają zachowania depresyjne, anhedonię, charakteryzującą się zwiększoną aktywnością lokomotoryczną w teście hiperaktywności i zwiększoną odpowiedzią lękową [5, 15]. Zwierzęta wykazują deficyty w interakcjach socjalnych, mają zaburzenia pamięci i procesów bramkowania sensorycznego [5]. Podobne efekty można indukować podaniem lipopolisacharydu (LPS), cząsteczki znajdującej się w błonie komórkowej bakterii, która po podaniu indukuje podobną sekwencję zdarzeń, jak wyżej opisany poly(1:c) (uwalnianie cytokin prozapalnych, takich, jak IL-1 β , IL-6, TNF- α ; nie obserwowano typowej dla infekcji wirusowej aktywacji interferonów, jak w przypadku poly(1:c)).



Ryc. 2. Zdjęcie przedstawia test interakcji socjalnych, w którym mierzony jest czas i ilość interakcji pomiędzy nieznanymi sobie osobnikami. Test ten stosowany jest do modelowania zaburzeń deficytowych. Fot. Joanna M. Wierońska.

Modele farmakologiczne

Podstawą do stworzenia modeli farmakologicznych schizofrenii były obserwacje efektów przyjmowania amfetaminy czy fencyklidyny przez ludzi zdrowych, u których substancje te wywoływały objawy podobne do symptomów występujących w schizofrenii [3, 5]. W przypadku podania fencyklidyny

pacjentom schizofrenicznym obserwowano nasilenie objawów [5]. Doprowadziło to do sformułowania dwóch neuroprzekaźnikowych hipotez, tłumaczących przyczyny powstawania objawów schizofrenii.

hipoteza dopaminergiczna (model podań amfetaminy)

Pierwsza z hipotez tłumaczących przyczyny rozwoju schizofrenii dotyczyła zwiększonego wydzielania dopaminy w zakończeniach nerwowych tzw. szlaku mezolimbicznego, co ma tłumaczyć powstawanie objawów wytwórczych, oraz obniżonego wydzielania tego neuroprzekaźnika w zakończeniach tzw. szlaku mezkortykalnego, co ma wyjaśniać powstawanie objawów deficytowych i kognitywnych. Warto w tym miejscu wspomnieć, że na bazie tej hipotezy powstały obecnie stosowane leki antypsychotyczne.

Podania amfetaminy, której wypadkowe działanie w głównej mierze prowadzi do zwiększonego uwalniania dopaminy z zakończeń nerwowych, stały się sztandarowym modelem powstałym na bazie dopaminergicznej hipotezy schizofrenii. Już jednokrotne podanie amfetaminy zwiększa ruchliwość zwierząt, określaną w teście hiperaktywności lokomotorycznej oraz zaburza procesy bramkowania sensorycznego zwierząt [3].

Do zmian biochemicznych czy strukturalnych występujących w tym modelu możemy zaliczyć zwiększone wydzielanie dopaminy w jądrze półleżącym, w którym zmianie ulega również morfologia komórek nerwowych i spada ekspresja podjednostek budujących receptor AMPA [3].

Podania amfetaminy wywołują jednakże tylko objawy wytwórcze u zdrowych ochotników, nie wywołując objawów deficytowych i kognitywnych, dlatego też hipoteza dopaminergiczna nie może w pełni tłumaczyć i przede wszystkim modelować schizofrenii.

hipoteza glutaminianergiczna (podania antagonistów receptora NMDA: fencyklidyny lub dizocylpiny)

W ostatnich latach większą popularnością cieszy się hipoteza dotycząca zmian w wydzielaniu pobudzającego neuroprzekaźnika, glutaminianu. Wykazano, iż związki (fencyklidyna czy dizocylpina) blokujące kanał receptora NMDA wywołują całe spektrum zaburzeń schizofrenicznych u ludzi. Zablockowanie (dysfunkcja) receptora NMDA zlokalizowanego na ciałach neuronów GABA-ergicznych (hamujących, wydzielających GABA) w konsekwencji powoduje brak hamującej kontroli nad neuronami glutaminianergicznymi (neurony wydzielające glutaminian) i zwiększone wydzielanie tego neuroprzekaźnika w korze mózgowej. Szerzej o neuronach

glutaminianergicznym oraz o receptorach NMDA napisano w poprzednim artykule pt. „Glutaminian i jego receptory, czyli o tym, jak można uleczyć mózg” [13].

Zarówno fencyklidyna, jak i dizocylpina, blokują aktywność receptora NMDA. Jednorazowe lub wielokrotne (chroniczne) podania tych substancji są więc stosowane do modelowania objawów schizofrenii u zwierząt. Obie substancje zwiększają aktywność lokomotoryczną, zaburzają interakcje socjalne, wywołują deficyty pamięci oraz bramkowania sensorycznego [6, 9]. Zarówno podania jednorazowe, jak i wielokrotne, powodują zaburzenia w wydzielaniu neuroprzekazników (takich jak: glutaminian, dopamina, GABA oraz serotonina) oraz ich degradacji [1, 3]. Chroniczne podania fencyklidyny zmieniają natomiast strukturę neuronów oraz prowadzą do zmniejszenia liczby komórek nerwowych w hipokampie

i korze [3]. Co więcej, zmianom ulega również ekspresja receptorów dla dopaminy, serotoniny i GABA [3].

Modele genetyczne

Uważa się, że mutacje genetyczne mogą stanowić jedną z przyczyn powstawania schizofrenii. W badaniach z udziałem bliźniąt potwierdzono te przypuszczenia i wykazano, że dziedziczność (czyli stopień zależności cechy od czynników genetycznych) tej choroby może sięgać aż 80% [3]. Analizy genomu różnych populacji chorych na schizofrenię wskazały mutacje i warianty genów, które mogą przyczynić się do zwiększonego ryzyka zachorowalności na tę chorobę [3]. Większość z nich związana jest z podstawowymi procesami zachodzącymi w mózgu, takimi jak plastyczność neuronalna (zmiana właściwości neuronów pod wpływem różnego rodzaju bodźców)

Tab. 2. Tabela podsumowująca główne zaburzenia behawioralne obserwowane w poszczególnych zwierzęcych modelach schizofrenii, opisanych w tym artykule.

	Model	Objawy wytwórcze	Objawy negatywne	Zaburzenia poznawcze
Modele neurorozwojowe	MAM-17	Wzrost ruchliwości	Zaburzenia w teście interakcji socjalnych,	Zaburzenia bramkowania sensomotorycznego; zaburzenia w testach pamięci
	Poly(I:c)	Wzrost ruchliwości	Zaburzenia w teście interakcji socjalnych, wzrost bezruchu w teście wymuszonego pływania	Zaburzenia bramkowania sensomotorycznego; zaburzenia pamięci operacyjnej i przestrzennej
	LPS	Wzrost ruchliwości	Zaburzenia w teście interakcji socjalnych, wzrost bezruchu w teście wymuszonego pływania	Zaburzenia bramkowania sensomotorycznego, zaburzenia pamięci operacyjnej i przestrzennej
Modele farmakologiczne	Podania amfetaminy	Wzrost aktywności lokomotorycznej	Nie występują	Zaburzenia bramkowania sensomotorycznego
	Podania antagonistów NMDA	Wzrost aktywności lokomotorycznej	Zaburzenia interakcji socjalnych, wzrost bezruchu w teście wymuszonego pływania	Zaburzenia rozpoznawania i lokalizacji nowego obiektu, zaburzenia pamięci przestrzennej; zaburzenia bramkowania sensomotorycznego
Modele genetyczne	DISC1	Wzrost ruchliwości	Wzrost bezruchu w teście wymuszonego pływania	Zaburzenia bramkowania sensomotorycznego
	NRG1	Wzrost ruchliwości	Zaburzenia socjalne	Zaburzenia bramkowania sensomotorycznego
	Reelin	Brak danych	Brak jednoznacznych danych	Zaburzenia bramkowania sensomotorycznego, zaburzenia pamięci

czy tworzenie synaps oraz z funkcjonowaniem szlaków wydzielających glutaminian lub dopaminę [3]. Uważa się obecnie, że to nie jedynie czynniki genetyczne, a raczej ich współdziałanie z czynnikami środowiskowymi może prowadzić do wystąpienia schizofrenii [5].

model DISC1

Jednym z pierwszych i tym samym najczęściej badanym modelem genetycznym są myszy pozbawione fragmentów genu DISC1 (ang. *Disrupted in schizophrenia-1*). To synaptyczne białko pojawia się już na wczesnych etapach rozwoju i odgrywa znaczącą rolę w migracji komórek, tworzeniu i plastyczności synaps, rozroście aksonu [3, 15]. Zostało stworzonych kilka modeli, w których różne fragmenty genu DISC1 zostały usunięte. Modele te w mniejszym lub większym stopniu odzwierciedlają patologie obserwowane w przebiegu schizofrenii u ludzi, takie jak np. powiększenie komór mózgu, zmniejszona grubość kory mózgowej i objętości mózgu [3, 15]. Redukcja liczby komórek dotyczy głównie kory przedczołowej i hipokampa, czyli regionów zaangażowanych w funkcje poznawcze i pamięć [15]. Podobnie objawy wytwórcze, deficytowe i/lub zaburzenie procesów bramkowania sensorycznego występują jedynie u części modeli [3, 15]. Tego typu rozbieżności w obrębie modeli DISC1 mogą być związane z różną ich konstrukcją, ale także mogą wskazywać na złożoność choroby oraz konieczność wystąpienia dodatkowego czynnika środowiskowego [5].

model NRG1

Neuregulina 1 (NRG1) jest czynnikiem wzrostu (tj. czynnikiem stymulującym komórki do podziału i różnicowania) o wielu funkcjach, zaangażowanym w rozwój układu nerwowego [15]. Bierze udział w formowaniu i plastyczności synaps, migracji neuronów, mielinizacji, powstawaniu komórek glejowych, a także jest zaangażowana w regulację układów neuroprzekaznikowych [3, 15]. Również w tym przypadku powstało kilka modeli, w których to różne fragmenty genu kodującego neuregulinę 1 zostały usunięte. We wszystkich typach modeli NRG1 zaobserwowano zwiększenie aktywności lokomotorycznej oraz zaburzenia w procesach bramkowania sensorycznego [3, 15]. Niestety jedynie u części modeli udało się wywołać zaburzenia socjalne i zaburzenia pamięci [3, 15]. Stosowanie modeli NRG1 wiąże się jednak z pewnymi kontrowersjami, gdyż prawie wszystkie z nich bazują na upośledzeniu funkcjonowania tego białka, co jest niezgodne z obserwacjami klinicznymi [3].

model Reeliny

Reelina to białko, które jest zaangażowane w procesy tworzenia połączeń synaptycznych i ich plastyczności oraz w proces migracji komórek [3, 4]. Zaobserwowano, że w mózгах pacjentów ze schizofrenią znajduje się mniej reeliny, pomimo braku mutacji w genie kodującym to białko [3, 5]. Modelowe myszy reeler są pozbawione jednej z wersji genu kodującego reelinę. Niestety jedynie część zmian obserwowanych u pacjentów udało się zaobserwować w tym modelu, tj. zaburzenie procesów bramkowania sensorycznego oraz częściowe zaburzenia pamięci, a także zmniejszenie ekspresji enzymu tworzącego GABA [4]. Niemniej jednak model ten może przyczynić się do lepszego zrozumienia powstawania schizofrenii jako połączenia wpływu czynników genetycznych i środowiskowych, gdyż w modelu podaję poly(l:c) zaobserwowano również spadek ekspresji reeliny [5].

Schizofrenia jest złożoną chorobą psychiczną o ciągle niescharakteryzowanej etiologii, której możliwości leczenia są stosunkowo ograniczone. Modele neurorozwojowe przybliżają nas do rozszyfrowania procesów zachodzących w trakcie rozwoju, a prowadzących do manifestacji schizofrenii we wczesnej dorosłości. Z kolei modele farmakologiczne ze względu na ich wartość predykcyjną są korzystniejsze w ocenie działania nowych związków o potencjalnym profilu antypsychotycznym. Dzięki modelom genetycznym można określić wpływ mutacji obserwowanych u pacjentów ze schizofrenią na rozwój układu nerwowego oraz ich wpływ na zachowanie. Należy zaznaczyć, iż żaden z modeli zwierzęcych nie jest doskonały i w zależności od hipotez badawczych i stawianych celów eksperymentu naukowiec dobiera poszczególne modele. Często badania są przeprowadzane przy użyciu kilku z nich, aby udowodnić stawianą tezę badawczą. Wszystkie modele opisane w tej pracy zostały zebrane w tabeli 2. Dzięki zastosowaniu zwierzęcych modeli schizofrenii możemy starać się lepiej zrozumieć jej etiologię i poszukiwać coraz to bezpieczniejszych i skuteczniejszych metod leczenia.

Bibliografia

1. Bubeníková-Valešová V., Horáček J., Vrajová M., Höschl C. (2008) Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32: 1014–1023.
2. Harrison P. J. (2000) Postmortem studies in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2: 349–57.
3. Jones C. A., Watson D. J. G., Fone K. C. F. (2011) Animal models of schizophrenia. *British Journal of Pharmacology*, 164: 1162–1194.
4. Lu L., Mamiya T., Koseki T., Mouri A., Nabeshima T. (2011) Genetic animal models of schizophrenia related with the hypothesis of abnormal neurodevelopment. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 34: 1358–1363.
5. Mattei D., Schweibold R., Wolf S. A. (2015) Brain in flames - animal models of psychosis: utility and limitations. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11: 1313–1329.
6. Miyamoto Y., Nitta A. (2014) Behavioral Phenotypes for Negative Symptoms in Animal Models of Schizophrenia. *Journal of Pharmacological Sciences*, 126: 310–320.
7. van Os J., Kapur S. (2009) Schizophrenia. *The Lancet*, 374: 635–645.
8. Owen M. J., Sawa A., Mortensen P. B. (2016) Schizophrenia. *The Lancet*, 388: 86–97.
9. Porsolt R. D., Moser P. C., Castagne V. (2010) Behavioral Indices in Antipsychotic Drug Discovery. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 333: 632–638.
10. Quednow B. B., Frommann I., Berning J., Kühn K. U., Maier W., Wagner M. (2008) Impaired Sensorimotor Gating of the Acoustic Startle Response in the Prodrome of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64: 766–773.
11. Ratajczak P., Woźniak A., Nowakowska E. (2013) Animal models of schizophrenia: Developmental preparation in rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 73: 472–484.
12. Robertson G. S., Hori S.E., Powell K. J. (2006) Schizophrenia: an integrative approach to modelling a complex disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 31: 157–67.
13. Wierońska J. M., Cieślik P. (2017) Glutaminian i jego receptory, czyli o tym, jak wyleczyć mózg. *Wszechświat*, 118: 178–187.
14. Wierońska J. M., Zorn S. H., Doller D., Pilc A. (2016) Metabotropic glutamate receptors as targets for new antipsychotic drugs: Historical perspective and critical comparative assessment. *Pharmacology and Therapeutics*, 157: 10–27.
15. Wilson C., Terry A. V. (2010) Neurodevelopmental animal models of schizophrenia: role in novel drug discovery and development. *Clinical schizophrenia & related psychoses*, 4: 124–137.