

Zaburzenia poznawcze, z angielskiego zaburzenia kognitywne, to grupa zaburzeń dotyczących uczenia się i pamięci. Pojęcie „funkcje poznawcze” obejmuje takie procesy, jak uwaga, pamięć, percepcja. Zaburzenia pamięci stanowią bez wątpienia jedne z najbardziej uciążliwych oraz najbardziej wpływających na codzienne funkcjonowanie zaburzeń, z czasem wraz z postępem choroby prowadząc do wykluczenia chorego z normalnego funkcjonowania w społeczeństwie.

Istnieje wiele form pamięci, ogólnie dzieli się je na dwie grupy: pamięć deklaratywną oraz pamięć niedeklaratywną (utajoną).

Pamięć deklaratywna obejmuje pamięć sensoryczną, krótkotrwałą, długotrwałą, epizodyczną oraz semantyczną, natomiast pamięć proceduralna, poprzedzona, warunkowana oraz polegająca na uczeniu się nieasocjacyjnym wchodzi w skład pamięci niedeklaratywnej.

Zaburzenia pamięci towarzyszą wielu schorzeniom mózgu, zarówno chorobom psychicznym jak i neurodegeneracyjnym. Do zaburzeń psychicznych, w których diagnozuje się również problemy z pamięcią, należą schizofrenia, autyzm lub depresja. Natomiast najlepiej znaną chorobą neurodegeneracyjną, w której dochodzi do postępującego zaniku procesów poznawczych (w końcu chory traci kontakt z otoczeniem) jest choroba Alzheimera. Choroba Alzheimera jest skomplikowanym procesem, w którym zaburzeniom ulega nie tylko praca neuronów, ale przede wszystkim bariera krew-mózg. Należy ona do chorób naczyniowopochodnych, jednakże nie jest jedyną tego typu demencją obserwowaną u pacjentów w podeszłym wieku. Zaburzenia pamięci mogą, ale nie muszą towarzyszyć innym chorobom neurodegeneracyjnym, jak na przykład choroba Parkisona czy też płasawica Huntingtona.

Jak do tej pory nie ma satysfakcjonujących i bezpiecznych leków, skutecznych w leczeniu zaburzeń poznawczych. Dlatego też poszukuje się nowych związków, które mogłyby być wprowadzone do kliniki. Badania na zwierzętach wskazują, że związki modulujące układ glutamatergiczny w korze, poprzez aktywację receptorów dla glutaminianu lub też receptorów muskarynowych dla acetylocholiny, mogą być skuteczne u chorych z zaburzeniami poznawczymi. Jednakże niewiele wiadomo na temat mechanizmów działania tych związków, zwłaszcza na temat ich wpływu na mechanizmy komórkowe. Jednym z bardziej interesujących aspektów dotyczących mechanizmów działania związków prokognitywnych byłby ich wpływ na tlenek azotu. Tlenek azotu jest gazowym neurotransmiterem, zaangażowanym w szereg różnych procesów biologicznych. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) za jego syntezę odpowiadają trzy izoformy syntazy tlenu azotu: endotelialna (eNOS), neuronalna (nNOS) oraz produkowana przez komórki odpornościowe (iNOS). Rolą tlenu azotu w OUN jest regulowanie krążenia mózgowego oraz prawidłowego funkcjonowania bariery krew-mózg, która z kolei zapewnia właściwe funkcjonowanie komórek nerwowych. Tlenek azotu odpowiada również za prawidłowe funkcjonowanie receptora NMDA, który jest kluczowym receptorem zaangażowanym w procesy uczenia się i pamięci. Dodatkowo, jego funkcją jest regulowanie modulacji potranskrypcyjnej białek ważnych w procesach patologicznych.

W naszym projekcie planujemy zająć się niezbadaną jak do tej pory tematyką dotyczącą wpływu ligandów receptorów metabotropowych dla glutaminianu, lub też receptorów muskarynowych dla acetylocholiny, na aktywność szlaków i procesów zależnych od tlenu azotu w kontekście zaburzeń kognitywnych. Głównym naszym celem będzie zbadanie w badaniach behawioralnych przy użyciu odpowiednich modeli zwierzęcych zarówno schizofrenii, jak i choroby Alzheimera, czy działanie ligandów mGlu lub mACh jest zależne od poziomu tlenu azotu (poziom tlenu azotu będzie modulowany poprzez podanie szybko- lub wolndziałających donorów NO lub inhibitorów neuronalnej syntazy). W kolejnym etapie badań biochemicznych sprawdzimy, jak poszczególne ligandy wpływają na poziom tlenu azotu oraz poszczególnych syntaz w wybranych strukturach mózgu. Jako iż sady się, iż obniżony poziom izoformy eNOS przyczynia się do zaburzeń i demencji naczyniopochodnych, podczas gdy zmiany w poziomie nNOS przyczyniają się do zaburzeń poznawczych w schizofrenii, badania te pozwolą określić, w kierunku których zaburzeń poszczególne ligandy mogą dedykowane. Dodatkowo, planujemy przeprowadzić badania w celu określenia zmian w zależnych od tlenu azotu mechanizmów regulowania receptora NMDA oraz procesów s-nitrozylacji. Procesy s-nitrozylacji są szczególnie ważne w patogenezie choroby Alzheimera, jako iż odpowiadają za niewłaściwe składanie łańcuchów białkowych, które prowadzą do powstania złożeń beta amyloidu lub też białek tau.