

Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-15-0037

Štúdium anatomicko-funkčných rozdielov v účinkoch aripiprazolu a kvetiapínu, atypických antipsychotík s podobnými terapeutickými vlastnosťami, ale rozdielnym vplyvom na dopaminergické receptory v mozgu, u experimentálnych zvierat

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Alexander Kiss, DrSc.**

Príjemca

Biomedicínske centrum SAV - Ústav experimentálnej endokrinológie

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Biomedicínske centrum SAV - Ústav experimentálnej endokrinológie (zodpovedný riešiteľ)
Centrum experimentálnej medicíny SAV - Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie
Univerzita Komenského - Lekárska fakulta

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Neprebiehala žiadna spolupráca so zahraničným pracoviskom

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

Neboli udelené ani podané žiadne patenty

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

- 1) Kiss A, Majercikova Z: Repeated asenapine treatment does not participate in the mild stress induced FosB/ Δ FosB expression in the rat hypothalamic paraventricular nucleus neurons. *Neuropeptides* 61, 57-65, 2017. PMID: 27756486
- 2) Osacka J, Szelle Cernackova A, Horvathova L, Majercikova Z, Pirnik Z, Kiss A.: Clozapine impact on c-Fos expression in mild stress preconditioned male rats exposed to a novelty stressor. *J Neurosci Res* 96(11), 1786-1797, 2018. PMID: 30144148
- 3) Kiss A.: c-Fos expression in the hypothalamic paraventricular nucleus after a single treatment with a typical haloperidol and nine atypical antipsychotics: a pilot study. *Endocr Regul* 52(2):93-100, 2018. PMID: 29715183
- 4) Kiss A, Koprdoва R, Osacka J, Pecenak J.: c-Fos expression response to olanzapine, amisulpride, aripiprazole, and quetiapine single administration in the rat forebrain: Effect of a mild stress preconditioning. *Neurochem Int* 126, 187-194, 2019. PMID: 30905743
- 5) Kiss A, Osacka J.: Spatial relationship between the c-Fos distribution and enkephalinergic, substance P, and tyrosine hydroxylase innervation fields after acute treatment with neuroleptics olanzapine, amisulpride, quetiapine, and aripiprazole in the rat septum. *Endocr Regul* 53(3), 165-177, 2019. PMID: 31517634
- 6) Kiss A, Osacka J.: c-Fos and FosB/ Δ FosB colocalizations in selected forebrain structures after olanzapine, amisulpride, aripiprazole, and quetiapine single administration in rats

preconditioned by two different mild stressors sequences. Endocr Regul 54(1), 43-52, 2020. PMID: 32597143

7) Kiss A, Osacka J.: The effect of amisulpride, olanzapine, quetiapine, and aripiprazole single administration on c-Fos expression in vasopressinergic and oxytocinergic neurons of the rat hypothalamic paraventricular nucleus. Neuropeptides 2021 (akceptované)

Uplatnenie výsledkov projektu

Projekt bol zameraný na základný výskum, preto jeho hlavným výstupom sú publikácie, z ktorých bolo 11 uverejnených vo vedeckých časopisoch, jedna práca je prijatá a viacero je pripravených do tlače. Odborná konfrontácia výsledkov prebehla na viacerých významných vedeckých kongresoch (18). Naše výsledky významne rozšírili anatomicko-funkčné poznatky a poukázali na špecifické črty pôsobenia 4 antipsychotík (olanzapín, amisulprid, aripiprazol a kvetiapín) na mozog vrátane kvantitatívneho zastúpenia expresie c-Fos a FosB/ Δ FosB a na ich efektívnosť v podmienkach nabudenia organizmu komplexom vonkajších slabých stresorov, simulujúcich ľudské podmienky v bežnom živote. Odhalili sme vplyv antipsychotík na aktivitu viacerých významných neuropeptidov (oxytocín, vazopresín, somatostatín, enkefalin atď.) v mozgu, ako aj na hladiny cirkulujúcich hladín kortikosterónu, oxytocínu a testosterónu. Výsledky prinášajú významné informácie aj pre klinickú prax, hlavne rozširujú poznatky klinikov o variabilnom účinku študovaných typov antipsychotík, ktoré sa môžu brať do úvahy aj pri posudzovaní ich vedľajších účinkov. Tiež môžu byť nápomocné pri pochopení odlišných klinických aspektov jednotlivých antipsychotík pre anatomické, ako aj funkčné heterogénne vlastnosti prejavujúce sa v rámci jednotlivých anatomických lokalít, napr. veľmi významnej štruktúry predného mozgu, t.j. laterálneho septa. Nakoniec môžeme konštatovať, že všetky získané výsledky sú originálne a nielenže odpovedajú na otázky, ktoré sme si v projekte položili, ale otvárajú aj nové témy do budúcnosti. Jednou z najvýznamnejších je definovanie presnej anatómie tých konglomerácií neurónov, ktoré inervujú antipsychotikami aktivované neuróny v striatálnych štruktúrach a identifikovanie chemickej podstaty neurotransmiterov a neuromodulátorov, ktoré ich regulujú.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Ukázali sme, že akútne aj chronické aplikovanie antipsychotík (olanzapín-OLA, amisulprid-AMI, aripiprazol-ARI, kvetiapín-KVE) stimulovalo expresiu c-Fos a FosB/ Δ FosB (indikátorov krátkodobej a dlhodobej aktivácie neurónov) v 5 oblastiach predného mozgu, vrátane dorzolaterálneho striata (stDL), periventrikulárnej zóny striata (peVZ), septálneho ventromediálneho jadra (seVL), kôry (shACC) and jadra (coACC) nukleus accumbens, pričom priestorová distribúcia a kvantitatívne hodnoty c-Fos a FosB/ Δ FosB sa významne líšili v identických štruktúrach. CMS (komplex jemných stresorov) významne redukoval účinok ARI na expresiu c-Fos v seVL a AMI v peVZ a stimuloval účinok AMI v coACC a KVE v shACC. Kolokalizovanie c-Fos a FosB/ Δ FosB ukázalo, že expresia FosB/ Δ FosB kvantitatívne prevyšovala expresiu c-Fos vo všetkých vyšetrovaných štruktúrach. Zmapovali sme prítomnosť c-Fos profilov v paraventriculárnom jadre hypotalamu (PVN) po podaní 10 antipsychotík a odhalili veľkú kvalitatívnu aj kvantitatívnu variabilitu v ich účinkoch. OLA, AMI, ARI aj KVE vyvolali expresiu c-Fos vo vazopresinergických (AVP) aj oxytocinergických (OXY) neurónoch PVN, pričom ich stimulačný efekt sa navzájom významne líšil (VEH < AMI < OLA < ARI < QUE). Opísali sme 3 druhy inervácií (enkefalinergickú, látky P a katecholaminergickú), ktoré bezprostredne obklopovali bunky septa aktivované OLA, AMI, ARI a KVE a vykazovali výrazne veľkú anatomickú aj funkčnú heterogenitu. V správaní zvierat po podaní haloperidolu a ARI po vyhodnotení testov, ako sú test otvoreného poľa, test rozpoznania nového objektu, test preferencie sacharózy (test anhedónie) a vyvýšené bludisko v tvare plus, sme odhalili výraznú diverzitu. Konštatujeme naplnenie cieľov projektu.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

We revealed that both acute and repeated application of antipsychotics (olanzapine-OLA, amisulpride-AMI, aripiprazole-ARI, quetiapine-QUE) stimulated c-Fos and FosB/ Δ FosB expression (indicators of short- and long-lasting neuronal stimulation) in 5 prefrontal brain

areas including the dorzolateral striatum (stDL), periventricular striatal zone (peVZ), septal ventromedial nucleus (seVL), core (shACC) and shell (coACC) of the accumbens nucleus, whereas spatial distribution and quantitative data of c-Fos and FosB/ Δ FosB differed significantly in the same structures. CMS (complex of light stressors) significantly lowered the effect of ARI on the c-Fos expression in seVL and AMI in peVZ and stimulated the effect of AMI in coACC and QUE in shACC. C-Fos and FosB/ Δ FosB colocalizations revealed quantitatively higher FosB/ Δ FosB expression than c-Fos one in each of the structures studied. We localized the presence of c-Fos profiles in the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) after treatment with 10 sorts of antipsychotics revealing high quantitative as well as qualitative variabilities in their effect. OLA, AMI, ARI and QUE induced c-Fos expression in PVN vasopressinergic (AVP) and oxytocinergic (OXY) neurons, whereas their effect differed in the following range: VEH < AMI < OLA < ARI < QUE. We described 3 innervation fields (enkephalinergic, substance P and catecholaminergic), which tightly surrounded the septal cells stimulated by OLA, AMI, ARI and QUE, indicating for the existence of high anatomical and functional heterogeneity. Behavioral aspects of animals after treatment with haloperidol and ARI and analysis of used tests including open field, new object exploration, sucrose preference, and elevated plus maze, showed considerable diversity between them. We can consider that the project goals have been fulfilled.