

Deficyt glutationu i zaburzenia homeostazy związków siarkowych w patofizjologii schizofrenii

dr Magdalena Górny¹,

dr hab. Elżbieta Lorenc-Koci²,

dr hab. Małgorzata Iciek^{1✉}

¹Katedra Biochemii Lekarskiej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

²Zakład Biochemii Mózgu, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk, Kraków

https://doi.org/10.18388/pb.2017_618

✉autor korespondujący:malgorzata.iciek@uj.edu.pl

Słowa kluczowe: neurorozwojowy model schizofrenii, deficyt glutationu, aminokwasy siarkowe, reaktywne formy siarki, aripiprazol, N-acetylocysteina

Wykaz najważniejszych skrótów: ARI – aripiprazol; BSO – L-butionino-(S,R)-sulfoksymina; CBS – β-syntaza cystationiny; CSE – γ-liaza cystationiny, γ-cystationaza; GCL – ligaza γ-glutamylcysteinowa; MST – siarkotransferaza 3-merkaptopirogronianowa; NOR – test rozpoznawania nowego obiektu; OFT – test otwartego pola; RSS – reaktywne formy siarki; SIT – test interakcji społecznej

STRESZCZENIE

Schizofrenia jest chorobą psychiczną, którą charakteryzują symptomy pozytywne, negatywne oraz zaburzenia funkcji kognitywnych. W badaniach patomechanizmu schizofrenii oraz poszukiwaniu nowych leków wykorzystuje się modele zwierzęce. W artykule opisano różne hipotezy związane z etiopatologią schizofrenii, przy czym skupiono się na deficytach glutationu i zaburzeniach homeostazy siarkowodoru. W pracy przedstawiono jeden z niedawno opracowanych modeli neurorozwojowych, w którym zmiany typu schizofrenicznego były indukowane u szczurów podaniami w okresie rozwojowym butioninosulfoksyminy (BSO) - inhibitora syntezy glutationu oraz związku GBR 12909 - inhibitora wychwytu zwrotnego dopaminy. Testy behawioralne przeprowadzone na dorosłych szczurach wykazały, że u zwierząt modelowych obserwowano deficyty w zachowaniu socjalnym i w funkcjach kognitywnych, a szczury, które otrzymywały kombinację obu związków, wykazywały dodatkowo objawy pozytywne. Użyteczność opracowanego modelu sprawdzana była działaniem leku przeciwpsychotycznego aripiprazolu oraz N-acetylocysteiny. Testy behawioralne wykazały, że N-acetylocysteina odwracała zmiany w zachowaniu zwierząt podobnie jak aripiprazol. Na poziomie biochemicznym oba leki istotnie zmniejszyły podniesione stężenie związanej siarki sulfanowej w hipokampie modelowych szczurów. Najnowsze badania wskazują, że w neurorozwojowym patomechanizmie schizofrenii istotną rolę odgrywają zaburzenia homeostazy związków siarkowych, które są korygowane działaniem leków.

WPROWADZENIE

Schizofrenia, na którą cierpi około 1% światowej populacji [1] jest zaburzeniem psychicznym, które rozwija się stopniowo w okresie dzieciństwa i adolescencji, a pierwsze epizody psychozy pojawiają się zazwyczaj we wczesnej dorosłości. Objawami schizofrenii są zespoły zaburzeń psychicznych, które klasycznie dzieli się na trzy grupy: objawy pozytywne (urojenia, halucynacje, zaburzenia myślenia), objawy negatywne (brak motywacji, brak spontaniczności, alogia, czyli ograniczenie ilości lub treści wypowiedzi, apatia, wycofanie społeczne i emocjonalne) oraz zaburzenia funkcji kognitywnych (zaburzenia poznawcze, uwagi i pamięci) [1]. Symptomy mogą się zmieniać w czasie w zależności od fazy choroby (ostrej lub remisji), leczenia (farmakologicznego lub/i psychoterapeutycznego) lub czynników środowiskowych (stresu, braku wsparcia ze strony bliskich osób). Zaburzenia pozytywne mają tendencję do nawrotu i ustępowania, chociaż niektórzy pacjenci doświadczają długotrwałych objawów psychotycznych, natomiast zaburzenia negatywne i poznawcze są zwykle przewlekłe i wiążą się z długotrwałym wpływem na funkcjonowanie społeczne chorych [1].

Dotychczasowe wyniki badań wskazują na wieloczynnikowy charakter schizofrenii. Uważa się, że do rozwoju tej choroby mogą przyczyniać się czynniki genetyczne, biochemiczne, społeczno-psychologiczne oraz środowiskowe. Osoby, które mają obciążenie rodzinne są szczególnie predysponowane do wystąpienia objawów choroby, zwłaszcza gdy dodatkowo są narażone na czynniki środowiskowe.

ETIOPATOLOGIA SCHIZOFRENII

HIPOTEZA ZWIĄZANA Z ZABURZENIAMI NEUROPRZEKAŹNICTWA W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

Pierwsze koncepcje etiopatologii schizofrenii powstałe w latach 50 i 60-tych XX wieku dotyczą zaburzeń neuroprzebieżnictwa w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Te zaburzenia związane są ze zmianami w syntezie, uwalnianiu i działaniu neuroprzebieżników w mózgu, jak również ekspresji syntetyzujących je enzymów, a także zmian w poziomie odpowiednich receptorów [2].

Jedną z pierwszych koncepcji biochemicznych próbującą wyjaśnić patologiczne podstawy schizofrenii powstała w latach 60-tych XX wieku. Wykazano wtedy, że stosowane w leczeniu schizofrenii leki neuroleptyczne działają

na układ dopaminergiczny mózgu [3]. Teoria dopaminowa zakłada, że pojawienie się psychoz jest związane z nadaktywnością układu dopaminergicznego, stąd też hamowanie tej aktywności poprzez blokowanie receptorów dopaminowych typu D₂, stanowi podstawowy mechanizm terapeutycznego działania leków przeciwpsychotycznych [4]. Z czasem dopaminowa koncepcja schizofrenii zaczęła przybierać charakter „dwubiegunowy”. W tym ujęciu teorii dopaminergicznej przyjmuje się, że w schizofrenii nadaktywność podkorowego i limbicznego układu dopaminergicznego związana jest z występowaniem symptomów pozytywnych, natomiast niedoczynność dopaminergiczna w obszarze kory przedczołowej (PFC) jest związana z pojawieniem się symptomów negatywnych i upośledzeniem funkcji kognitywnych. Ten dwubiegunowy charakter zaburzeń funkcjonowania układu dopaminergicznego został eksperymentalnie potwierdzony metodami neuroobrazowania mózgu [5,6]. Stosując tę metodykę u chorych na schizofrenię potwierdzono zwiększone uwalnianie dopaminy (DA) w prążkowiu (STR) pod wpływem amfetaminy, a efekt ten korelował z nasileniem objawów pozytywnych [5]. Badania wskazują, że w schizofrenii prawdopodobnie dochodzi do wzmożonej syntezy presynaptycznej DA, co skutkuje jej zwiększonym uwalnianiem w prążkowiu [7]. Z drugiej strony metodą neuroobrazowania wykazano, że deficyt uwalniania tego neuroprzekaźnika w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej korelował z upośledzeniem pamięci operacyjnej [6].

Teoria dopaminowa została rozszerzona o hipotezę serotoninową, która zakłada, że zaburzenia w układzie serotonergicznym, zwłaszcza w receptorach 5-HT_{2A}, mogą być istotne w rozwoju objawów schizofrenii. Serotonina moduluje wydzielanie dopaminy w różnych strukturach mózgu, dlatego np. blokowanie receptorów 5-HT_{2A} w korze przedczołowej może zwiększać aktywność układu dopaminergicznego w tej strukturze mózgu. Ma to znaczenie w działaniu atypowych leków antypsychotycznych i ich wpływie na objawy negatywne i zaburzenia funkcji kognitywnych w schizofrenii [8].

Kolejna hipoteza próbująca wyjaśnić przyczyny leżące u podstaw schizofrenii została sformułowana w połowie lat 90-tych XX wieku [9]. Hipoteza ta określana jako teoria glutaminergiczna zakłada dysfunkcję jonotropowego receptora N-metylo-D-asparaginianowego (NMDA), swoistego dla glutamianu [2,10]. Glutaminian jest jednym z najważniejszych neuroprzekaźników pobudzających w OUN. Jego działanie ma istotny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie procesów poznawczych, czyli uczenia się i pamięci. Do powstania tej koncepcji przyczyniło się odkrycie, że ketamina, fencyklidyna oraz inne związki będące antagonistami receptora NMDA, wywołują zmiany w zachowaniu zwierząt przypominające objawy psychotyczne występujące u pacjentów ze schizofrenią [11,12].

Układy glutaminergiczny i dopaminergiczny odgrywają różne role pod względem sygnalizacji neuronalnej, ale oba mają znaczący udział w patofizjologii schizofrenii [13]. Zaburzenia w transmisji dopaminergicznej mogą być wtórne do dysfunkcji glutaminergicznej [11,14]. Połączenie tych dwóch głównych hipotez - hipofunkcji glutaminergicznej

z dysfunkcją układu dopaminowego może stanowić próbę wyjaśnienia podłoża biologicznego tego schorzenia, ale nie pozwala w pełni na ustalenie patomechanizmu tej choroby [15].

HIPOTEZA NEUROROZWOJOWA

Coraz więcej dowodów wskazuje, że u podstaw zaburzeń transmisji glutaminergicznej i dopaminergicznej w schizofrenii leżą czynniki genetyczne, oraz środowiskowe [12]. Stąd obecnie najbardziej powszechną hipotezą dotyczącą etiologii schizofrenii, łączącą wszystkie wcześniejsze koncepcje, jest teoria neurorozwojowa, rozwijana już od ponad 30 lat. Według tej teorii, sformułowanej w 1987 roku, w okresie intensywnego rozwoju mózgu, czyli w okresie prenatalnym oraz wczesnym okresie postnatalnym dochodzi do niekorzystnych interakcji czynników genetycznych i środowiskowych, których konsekwencje ujawniają się we wczesnej dorosłości.

Wśród przyczyn wpływających na powstanie schizofrenii wymienia się czynniki działające w okresie embrionalnym i okołoporodowym, takie jak: infekcje w trakcie ciąży, dieta matki, urazy i powikłania okołoporodowe, np. niedotlenienie [16]. Z kolei w okresie dziecięcym istotny wpływ na zwiększenie ryzyka zachorowania na schizofrenię mają traumatyczne przeżycia, np. utrata rodziców [8,17]. Inicjacji pierwszego epizodu psychiatrycznego sprzyja stosowanie używek i substancji psychoaktywnych przez osoby obciążone podatnością. Czynniki społeczne, takie jak urbanizacja i zjawisko migracji mogą również przyspieszać ujawnienie się schizofrenii [16].

Mechanizmami sprzęgającymi działanie genów z czynnikami środowiskowymi są modyfikacje epigenetyczne, które wydają się mieć fundamentalne znaczenie w etiologii chorób psychicznych [18,19]. Modyfikacje epigenetyczne obejmują metylację DNA, modyfikacje histonów, a także regulację przez niekodujące RNA [20]. Mechanizmy epigenetyczne są procesami dynamicznymi, które ulegają zmianie pod wpływem czynników środowiskowych, co z jednej strony pozwala na szybką i skuteczną adaptację, ale również niesie ze sobą ryzyko zaburzeń prawidłowego rozwoju.

Koncepcja neurorozwojowa została zweryfikowana badaniami genetyczno-molekularnymi, w których wykazano, że istnieje związek pomiędzy predyspozycją do schizofrenii a genami, które determinują rozwój mózgu. Rozregulowanie skoordynowanych i precyzyjnych procesów ekspresji genów poprzez mechanizmy epigenetyczne ma istotny wpływ na zapoczątkowanie oraz progresję choroby [21]. Mechanizmy epigenetyczne odgrywają kluczową rolę w rozwoju mózgu, plastyczności synaptycznej, w procesach uczenia się, pamięci i zdobywania doświadczenia [22]. Interakcja czynników genetycznych i środowiskowych może też przyczyniać się do deficytu związków kluczowych dla rozwoju mózgu, skutkującego nieprawidłowościami strukturalnymi i funkcjonalnymi, a w konsekwencji do pojawienia się objawów schizofrenii w okresie dorosłości.

DEFICYT GLUTATIONU W SCHIZOFRENII

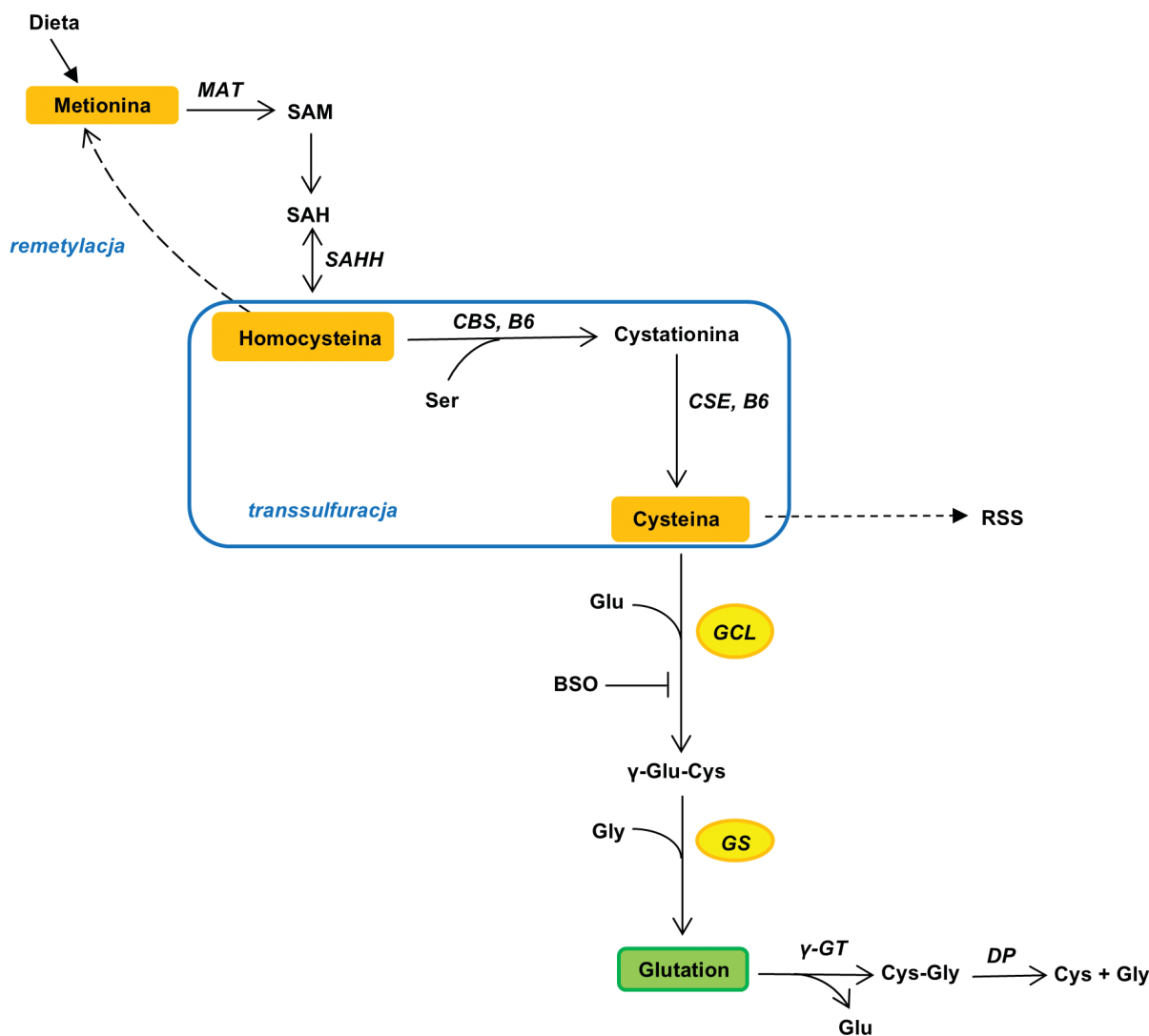
W poszukiwaniu zmian biochemicznych towarzyszących schizofrenii od wielu lat postuluje się, że ważnym czynnikiem w patofizjologii schizofrenii są zaburzenia syntezy glutationu [23-26].

Glutation, czyli γ -glutamylcysteinylglycyna, jest niskocząsteczkowym związkiem tiolowym występującym w komórkach zwierzęcych w wysokich, milimolowych stężeniach, głównie w postaci zredukowanej (GSH). GSH bierze udział w wielu istotnych procesach komórkowych, jest jednym z głównych endogennych antyoksydantów, reguluje homeostazę redoks komórki. Chroni komórki przed stresem oksydacyjnym – poprzez bezpośrednią reakcję z wolnymi rodnikami lub jako koenzym peroksydazy glutationowej (GPx), bierze udział w usuwaniu nadtlenu wodoru i nadtlenu organicznych. Z kolei jako kofaktor S-transferaz glutationowych jest zaangażowany w ochronę komórek przed toksycznością endo- i egzogennych elektrofilowych ksenobiotyków. Ponadto GSH reguluje sygnalizację komór-

kową i ekspresję genów oraz bierze udział w procesach różnicowania i proliferacji komórek oraz w apoptozie [27,28]. GSH pełni również istotną rolę w utrzymywaniu grup tiolowych białek w formie zredukowanej.

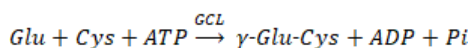
Glutation jest syntetyzowany we wszystkich komórkach organizmu. Jednak największe stężenie GSH obserwuje się w wątrobie, która odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu międzynarodowej homeostazy tego peptydu, eksportując prawie cały syntetyzowany GSH do osocza i żółci [29,30]. W mózgu GSH występuje w dużo niższych stężeniach, a system regulacji jego syntezy w tym narządzie jest niezależny od tkanek obwodowych, dlatego też mechanizmy molekularne leżące u podstaw dysfunkcji GSH w mózgu różnią się od tych w tkankach obwodowych [28].

Biosynteza GSH z prekursorowych aminokwasów (L-glutaminianu, Glu; L-cysteiny, Cys; L-glicyny, Gly) przebiega w cytozolu komórek (Ryc. 1). Pochodząca z diety metionina jest przekształcana do S-adenozylometioniny (SAM) w reakcji katalizowanej przez adenozylotransfera-

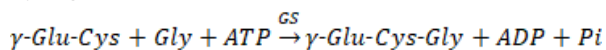


Rycina 1. Przemiany związków siarkowych i metabolizm glutationu. MAT: adenozylotransferaza metioninowa; SAM: S-adenozylometionina; SAH: S-adenozylhomocysteina; SAHH: hydrolaza S-adenozylhomocysteiny; CBS – β -syntaza cystationiny; Ser – seryna; CSE: γ -liaza cystationiny (γ -cystationaza); RSS (ang. *reactive sulfur species*): reaktywne formy siarki; GCL: ligaza γ -glutamylcysteinowa; Glu: L-glutaminian; γ -Glu-Cys: γ -glutamylcysteina; BSO: L-butionino-(S,R)-sulfoksymina, inhibitor GCL; GS: syntetaza glutationowa; Gly: L-glicyna; γ -GT: γ -glutamylotranspeptydaza; Cys-Gly: cysteinyl-glicyna; DP: dipeptydaza cysteinylglicynowa.

zę metioninową (MAT). Następnie SAM jest przekształcana do S-adenozylhomocysteiny (SAH), z której w reakcji katalizowanej przez hydrolazę S-adenozylhomocysteiny (SAHH) powstaje homocysteina (Hcy). Kondensacja Hcy z seryną (Ser) w reakcji katalizowanej przez β -syntazę cystationiny (CBS), enzymu zależnego od obecności fosforanu pirydoksalu (wit. B6), prowadzi do powstawania cystationiny. Z cystationiny, w obecności γ -liazy cystationiny (γ -cystationaza, CSE), której kofaktorem jest również wit. B6, powstaje Cys. Cys jest jednym z głównych substratów do syntezy GSH, ale może być również wykorzystywana do syntezy reaktywnych form siarki (RSS, ang. *reactive sulfur species*). Biosynteza GSH przebiega w dwóch etapach zależnych od obecności ATP. W pierwszym etapie z Glu i Cys przy udziale ligazy γ -glutamylcysteinowej (GCL), powstaje γ -glutamylcysteina (γ -Glu-Cys), która zawiera nietypowe wiązanie peptydowe pomiędzy grupą γ -karboksylową Glu i grupą aminową Cys [31]:



W drugiej reakcji, katalizowanej przez syntetazę glutationową (GS), grupa karboksylowa Cys tworzy wiązanie peptydowe z grupą aminową Gly i powstaje końcowy produkt reakcji – glutation:



Biosynteza GSH zależy zarówno od aktywności GCL, jak i od dostępności substratów, zwłaszcza Cys [32]. GCL jest enzymem limitującym szybkość biosyntezy GSH, dlatego też zmiany w ekspresji bądź aktywności tego enzymu mogą zaburzać poziom GSH i homeostazę redokсовą komórki. Powszechnie stosowanym inhibitorem syntezy GSH jest L-butionino-(S,R)-sulfoksymina (BSO), która w obecności ATP tworzy bardzo mocne, chociaż niekowalencyjne wiązanie z enzymem [33]. Ze względu na obecność ATP we

wszystkich komórkach, BSO może hamować syntezę GSH w każdej tkance organizmu.

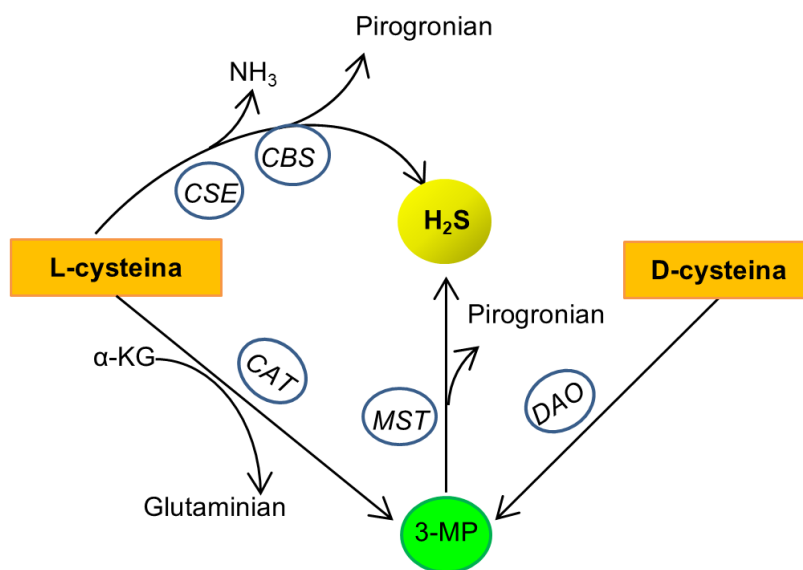
Jedynym enzymem zdolnym do hydrolizy nietypowego wiązania peptydowego jest γ -glutamylotranspeptydaza (γ -GT), która jest zlokalizowana po zewnętrznej stronie błony komórkowej. Drugim enzymem, który bierze udział w katabolizmie GSH jest również zewnątrzkomórkowa dipeptydaza cysteinylglicynowa (DP), która katalizuje reakcję hydrolizy dipeptydu Cys-Gly (Ryc. 1). Dzięki aktywności γ -GT i DP, GSH uczestniczy również w magazynowaniu i międzynarodowym transporcie Cys [27,30].

Dane kliniczne i eksperymentalne potwierdzają istotną rolę deficytu GSH w patogenezie schizofrenii, ale mechanizmy molekularne leżące u podstaw zmian patologicznych wciąż pozostają niejasne. W badaniach *in vivo*, u nieleczonych pacjentów ze schizofrenią, wykazano obniżone stężenie GSH w mózgu (w PFC) oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym [26]. Spadki poziomu GSH stwierdzono także w erytrocytach oraz w pełnej krwi pacjentów schizofrenicznych nieleczonych, jak również u osób przewlekle leczonych lekami przeciwpsychotycznymi [34,35].

Obniżony poziom GSH w PFC oraz w STR wykazano również w badaniach *post mortem* próbek mózgu pacjentów z objawami schizofrenii [23-25]. Ponadto, u osób chorych na schizofrenię stwierdzono istotną, ujemną korelację pomiędzy stężeniem GSH w mózgu, a nasileniem objawów negatywnych [36].

SIARKOWODÓR I INNE REAKTYWNE FORMY SIARKI

Siarkowodór (H_2S) jest jednym z trzech (obok CO i NO) endogennych, gazowych mediatorów wewnątrzkomórkowych regulujących wiele istotnych biologicznych procesów, takich jak bioenergetyka i metabolizm komórkowy, funkcjonowanie układu nerwowego [37], czy układu krążenia [38]. W mózgu, H_2S w stężeniach fizjologicznych jest ważną



Rycina 2. Biosynteza H_2S w komórkach ssaków. H_2S : siarkowodór; CBS: β -syntaza cystationiny; CSE: γ -liaza cystationiny; 3-MP: 3-merkaptopirogronian; MST: siarkotransferaza 3-merkaptopirogronianowa; CAT: aminotransferaza cysteinowa; α -KG: α -ketoglutaran; DAO: oksydaza D-aminokwasowa.

cząsteczką sygnałową, która funkcjonując jako gazowy neuroprzebieżnik może szybko przemieszczać się przez błony komórkowe bez swoistych transporterów czy receptorów i działać jako neuromodulator i neuroprotektor [37,39]. Głównym substratem do syntezy siarkowodoru jest L-cysteina, z której H_2S powstaje w reakcjach katalizowanych przez β -syntazę cystationiny (CBS) oraz γ -liazę cystationiny (CSE). Trzecim enzymem odpowiedzialnym za produkcję H_2S , jest siarkotransferaza 3-merkaptopirogronianowa (MST), która w procesie syntezy H_2S współpracuje z aminotransferazą cysteinową (CAT). CBS i CSE są zlokalizowane głównie w cytoplazmie, podczas gdy MST znajduje się w mitochondriach, oraz w niewielkiej ilości w cytoplazmie komórki [40]. Do syntezy H_2S , głównie w peroksosomach, może być wykorzystywana też D-cysteina, która w reakcji katalizowanej przez oksydazę D-aminokwasową (DAO) przekształcana jest do 3-merkaptopirogronianu (3-MP), który staje się substratem dla MST [41] (Ryc. 2).

Uważa się, że głównymi enzymami odpowiedzialnymi za produkcję H_2S w mózgu są CBS i MST, natomiast CSE odgrywa nieznaczną rolę w tym organie [42].

Wolny H_2S , ze względu na toksyczność, w warunkach fizjologicznych jest utrzymywany w niskich stężeniach i magazynowany jako biodostępna siarka sulfanowa. Związki z siarką sulfanową zawierają labilny atom siarki związany kowalencyjnie z innym atomem siarki. Siarka sulfanowa ma zdolność łatwego opuszczenia struktury związku i przechodzenia na różne akceptory, głównie o charakterze nukleofilowym [43]. Istnieją dwie formy magazynowania siarki: tzw. kwaśna-labilna siarka sulfanowa (ang. *acid-labile sulfur*) oraz siarka sulfanowa związana (ang. *bound sulfane sulfur*). Kwaśna-labilna siarka znajduje się głównie w centrach żelazowo-siarkowych zlokalizowanych w łańcuchu oddechowym. W warunkach *in vitro* kwaśna-labilna siarka uwalnia H_2S pod wpływem zakwaszenia. Siarka sulfanowa związana, która zawiera głównie polisiarczki i nadsiarczki związane z białkami, uwalnia H_2S pod wpływem redukto-

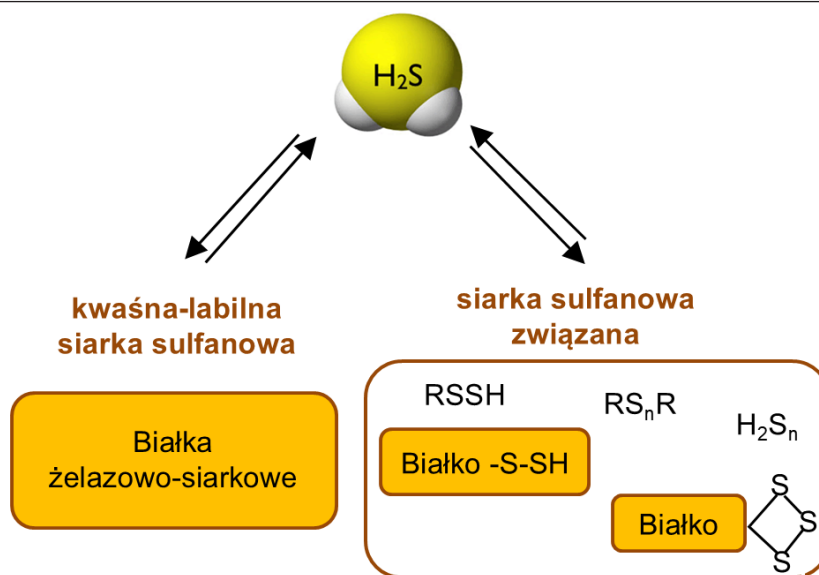
rów [44,45] (Ryc. 3). Związki zawierające siarkę sulfanową pełnią funkcje regulatorowe w komórkach, modyfikując kowalencyjnie (zwłaszcza poprzez persulfidację) reszty cysteinowe białek receptorowych i enzymatycznych, co wpływa na ich aktywność biologiczną [39,46].

Badania kliniczne dowodzą, że u pacjentów ze schizofrenią dochodzi zarówno do istotnych spadków, jak i wzrostów stężenia H_2S lub innych form RSS [47,48]. Xiong i wsp. [47] wykazali, że u chorych na schizofrenię stężenia H_2S w osoczu były znacząco niższe niż u zdrowych osób. Dodatkowo zauważono, że zmiany w poziomie H_2S były skorelowane z pozytywnymi i negatywnymi objawami schizofrenii, analizowanymi przy pomocy tzw. skali PANSS (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) oraz z deficytami funkcji poznawczych u badanych pacjentów [47].

Topcuoglu i wsp. [49] w swoich badaniach dowodzą, że u nieleczonych pacjentów schizofrenicznych dochodzi do zaburzenia homeostazy tiolowo-disiarczkowej, gdzie równowaga -SH/-SS- jest przesunięta w kierunku tworzenia wiązań disiarczkowych. Z kolei w pracy Ide i wsp. [48] wykazano, że pod wpływem stanów zapalnych i warunków prooksydacyjnych, mających miejsce we wczesnym okresie neurorozwojowym, w mózgu dochodzi do zwiększonej produkcji H_2S i polisiarczków, należących do puli związanej siarki sulfanowej. Taki stan metaboliczny prowadzi do tzw. stresu siarczkowego (ang. *sulfide stress*), którego konsekwencją może być m.in. osłabiony metabolizm energetyczny. Wiele danych bibliograficznych wskazuje, że w schizofrenii procesy bioenergetyczne są w znacznym stopniu zaburzone [50].

ZWIERZĘCY NEUROROZWOJOWY MODEL SCHIZOFRENII WYWOŁANEJ DEFICYTEM GLUTATIONU

Do badań mających na celu zrozumienie patomechanizmu schizofrenii oraz poszukiwanie nowych, bardziej efektywnych leków wykorzystuje się odpowiednie modele zwierzęce. Dobry model zwierzęcy powinien charakteryzo-



Rycina 3. Reaktywne formy siarki (RSS). Siarkowodor (H_2S) może być magazynowany w postaci kwaśnej-labilnej siarki sulfanowej oraz siarki sulfanowej związanej. RS_nR , $n > 2$ – poli-siarczki, H_2S_n – nieorganiczne polisiarczki, RSSH – nadsiarczki.

wać się trafnością fasadową (ang. *face validity*), teoretyczną (ang. *construct validity*) oraz prognostyczną (ang. *predictive validity*). Trafność teoretyczna określa jak dokładnie dany model oddaje etiologię i patologię choroby. W modelu, który posiada trafność fasadową występuje zgodność symptomów z objawami klinicznymi pojawiającymi się podczas przebiegu choroby, natomiast trafność prognostyczna pozwala określić jaka jest wartość terapeutyczna zastosowanych leków [51].

W badaniach schizofrenii najczęściej wykorzystywanymi modelami zwierzęcymi są modele neurorozwojowe, farmakologiczne i/lub genetyczne [52]. Model farmakologiczny związany jest z dysfunkcją układów dopaminergicznego i glutaminergicznego, model genetyczny oparty jest na występowaniu zaburzeń w genach związanych ze schizofrenią, natomiast model neurorozwojowy powstał na bazie hipotezy wskazującej na wpływ czynników genetycznych i/lub środowiskowych zaburzających rozwój mózgu we wczesnym okresie postnatalnym na powstawanie zmian epigenetycznych, które skutkują pojawieniem się symptomów choroby we wczesnej dorosłości.

Do oceny behawioralnej wiarygodności poszczególnych modeli jak i do badania skuteczności terapeutycznej potencjalnych leków antypsychotycznych stosuje się różnego rodzaju testy behawioralne. Do oceny zaburzeń w kontaktach społecznych najczęściej stosowany jest test interakcji społecznej (SIT, ang. *Social Interaction Test*), który pozwala wykazać trudności w nawiązywaniu kontaktów społecznych, co odpowiada objawom negatywnym u pacjentów schizofrenicznych, takim jak wycofanie czy asocjalność [53]. Do oceny zaburzeń w funkcjach poznawczych stosuje się test rozpoznawania nowego obiektu (NOR, ang. *Novel Object Recognition Test*) służący do badania krótko- i długotrwałej pamięci. Jest to jeden z najczęściej stosowanych testów oceniających funkcje kognitywne u zwierząt laboratoryjnych. Zmiany w zachowaniu zwierząt odpowiadające symptomom pozytywnym u ludzi mogą być badane za pomocą testu otwartego pola (OFT, ang. *Open Field Test*) [54,55], który służy do analizy zachowania eksploracyjnego i aktywności ruchowej u szczurów.

Wykorzystując neurorozwojową teorię schizofrenii oraz rolę GSH w patofizjologii tej choroby opracowano zwierzęcy neurorozwojowy model schizofrenii wywołany niedoborem glutationu oraz zaburzeniem homeostazy aminokwasów siarkowych we wczesnym okresie postnatalnym [56]. W modelu tym zachowania typu schizofrenicznego były indukowane we wczesnym okresie rozwoju szczura, między 5 a 16 dniem życia postnatalnego, przez podawanie oddzielnie lub w kombinacji substancji modelowych, czyli selektywnego inhibitora syntezy GSH – butionino-sulfoksyminy (BSO) oraz inhibitora wychwytu zwrotnego dopaminy: 1-[2-[bis(4-fluorofenylo)metoksy]etylo]]-4-[-fenylopropylo]piperazyne, o kodowej nazwie GBR 12909. Związek ten wpływa na transmisję dopaminergiczną, której zaburzenia można uznać za przyczynę występujących klinicznie objawów pozytywnych schizofrenii. Podawanie BSO i/lub GBR 12909 we wczesnym okresie postnatalnym skutkowało pojawieniem się w okresie dorosłości zmian w zachowaniu szczurów, odpowiadających symptomom schizofrenii u lu-

dzi. Przeprowadzony w celu oceny zaburzeń test behawioralny SIT wykazał, że u szczurów z modelu obniżonego poziomu GSH, jak i szczurów u których łącznie zahamowano syntezę GSH i wychwyty zwrotny dopaminy, liczba i czas kontaktów były mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną. Trudności w nawiązywaniu kontaktów społecznych odpowiadają objawom negatywnym obserwowanym w schizofrenii. W teście rozpoznawania nowego obiektu (NOR), szczury z obu badanych modeli nie wykazywały zwiększonego zainteresowania nowym obiektem, w przeciwieństwie do szczurów kontrolnych, które poświęcały znacznie więcej czasu na zapoznanie się z nowym obiektem. To zachowanie zwierząt, odpowiadało deficytom poznawczym obserwowanym w schizofrenii. Test otwartego pola (OFT) ujawnił z kolei, że tylko model łącznego podania BSO + GBR 12909 charakteryzował się nadmierną aktywnością lokomotoryczną. Wskazuje to, że dla odzwierciedlenia objawów pozytywnych schizofrenii konieczne jest łączne zahamowanie syntezy glutationu i wychwyty zwrotnego dopaminy [56].

N-ACETYLOCYSTEINA - PREKURSOR GLUTATIONU I LEK WSPOMAGAJĄCY LECZENIE SCHIZOFRENII

Stosowane obecnie leki antypsychotyczne nie spełniają dostatecznie oczekiwań pacjentów, ponieważ nie odwracają w pełni wszystkich objawów schizofrenii, a około 40% pacjentów w ogóle nie reaguje na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi [57]. Dodatkowo leki te mogą wywoływać niekorzystne skutki uboczne, w tym spowolnienie chodu, sztywność i drżenie mięśni, czy zespół metaboliczny [58].

W poszukiwaniu nowych i skutecznych terapii często pomocne okazują się leki stosowane już w praktyce w leczeniu innych schorzeń. Takim lekiem w przypadku schizofrenii wydaje się być N-acetylocysteina (NAC), która jest stosowana w praktyce klinicznej już od lat 70-tych XX wieku, głównie jako środek mukolityczny oraz jako antidotum chroniące wątrobę przed uszkodzeniami wywołanymi m. in. przedawkowaniem paracetamolu [59]. Duże zainteresowanie budzą także prace opisujące korzystne działanie NAC w wielu zaburzeniach psychicznych i neurologicznych, takich jak autyzm, choroba Alzheimera [60], uzależnienie od środków psychoaktywnych, depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, a także schizofrenia [61]. W badaniach przedklinicznych dowiedziono, że NAC działa neuroprotekcyjnie na rozwijający się mózg w okresie rozwojowym szczurów narażonych na uszkodzenia związane z infekcjami lub stresem u matki w okresie ciąży [62,63]. Dodatkowo wykazano, że NAC normalizuje poziom GSH w mózgu w zwierzęcych modelach stresu oksydacyjnego, w których występuje deficyt tego tripeptydu [64]. Dotychczasowe badania kliniczne z zastosowaniem NAC także potwierdziły wspomagające działanie NAC w łagodzeniu objawów schizofrenii, zwłaszcza zauważono poprawę funkcji kognitywnych [65,66], a także zmniejszenie objawów negatywnych [67].

Badania z zastosowaniem NAC przeprowadzone na opisanym wcześniej zwierzęcym neurorozwojowym modelu schizofrenii, wykazały, że NAC podawana chronicznie dorosłym szczurom, które otrzymywały BSO + GBR 12909 we wczesnym okresie postnatalnym, odwracała zmiany w ich zachowaniu odpowiadające zarówno deficytom poznaw-

czym, objawom negatywnym, jak i objawom pozytywnym, które występują u pacjentów schizofrenicznych. Działanie NAC na badane w opisanym eksperymencie szczury było podobne do działania atypowego leku przeciwpsychotycznego, aripiprazolu (ARI). NAC normalizowała liczbę i czas interakcji między osobnikami (test SIT), obniżała nadmierną aktywność lokomotoryczną oraz przywracała zwiększone zainteresowanie nowym obiektem szczurów w badanym modelu (test NOR). Na poziomie biochemicznym zarówno NAC, jak i ARI istotnie zmniejszały wywołany podawaniem BSO + GBR 12909 wzrost stężenia związanej siarki sulfanowej w HIP badanych zwierząt. Procesowi obniżenia stężenia związanej siarki sulfanowej towarzyszyło zmniejszenie ekspresji enzymów CBS i MST w tej strukturze. Natomiast w PFC nie stwierdzono takich zmian. Co ciekawe, obserwowanym w HIP zmianom biochemicznym towarzyszyło zmniejszenie aktywności lokomotorycznej, nasilonej przez podawanie szczurom w okresie postnatalnym BSO + GBR 12909 [68]. Zmiana ruchliwości szczurów i jednocześnie zmiany stężenia związanej siarki sulfanowej w HIP sugerują potencjalny udział produktów beztlenowego metabolizmu Cys w regulacji funkcji motorycznych.

PODSUMOWANIE

Schizofrenia, z którą według szacunków światowej organizacji zdrowia (WHO) zmagają się obecnie ponad 20 milionów ludzi na świecie, jest poważną, przewlekłą chorobą psychiczną. Stosowane obecnie w leczeniu tej choroby leki antypsychotyczne nie zawsze odwracają w pełni wszystkie trzy typy objawów schizofrenii, a ponadto wykazują szereg niekorzystnych efektów ubocznych. Dlatego w celu zoptymalizowania leczenia, poszukiwania nowych leków lub leków wspomagających, potrzebne są dobre modele zwierzęce odzwierciedlające wszystkie symptomy tej choroby. Ostatnie badania z wykorzystaniem zwierzęcego neurozwojowego modelu schizofrenii wywołanej podawaniem we wczesnym okresie życia postnatalnego BSO oraz GBR 12909 potwierdzają, że deficyt glutationu oraz zaburzenia homeostazy związków siarkowych odgrywają istotną rolę w patofizjologii schizofrenii. Testy behawioralne przeprowadzone na dorosłych szczurach wykazały, że wszystkie zwierzęta, które otrzymywały modelowe związki (BSO, GBR 12909, lub kombinację tych związków) wykazywały w dorosłości deficyty w zachowaniu socjalnym i w funkcjach kognitywnych, ale tylko u zwierząt otrzymujących zarówno BSO jak i GBR 12909 obserwowano dodatkowo zmiany przypominające objawy pozytywne. Na opracowanym zwierzęcym modelu zahamowania syntezy GSH oraz zahamowania wychwytu zwrotnego dopaminy (kombinacja BSO i GBR 12909) sprawdzano również działanie atypowego leku przeciwpsychotycznego aripiprazolu (ARI) oraz N-acetylocysteiny (NAC) – powszechnie znanego i dobrze tolerowanego leku o potencjalnym neuroprotektynym działaniu. Przeprowadzone testy behawioralne wykazały, że NAC, podobnie jak ARI odwracała zmiany w zachowaniu zwierząt. Na poziomie biochemicznym oba leki istotnie zmniejszały wywołany podawaniem BSO + GBR 12909 wzrost stężenia związanej siarki sulfanowej w hipokampie badanych szczurów. Działanie NAC zarówno w aspekcie testów behawioralnych, jak i homeostazy związków siarkowych było porównywalne do działania znanego atypowego

leku przeciwpsychotycznego ARI, co sugeruje, że NAC mogłaby być wykorzystywana jako lek wspomagający leczenie schizofrenii.

PIŚMIENNICTWO

- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB (2016) Schizophrenia. *Lancet* 388(10039):86–97
- Stahl SM (2018) Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr* 23(3):187–91
- Carlsson A, Lindqvist M (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 20:140–4
- Rybakowski J (2020) A half-century of participant observation in psychiatry. Part I. Schizophrenia. *Psychiatr Pol* 54(3):405–19
- Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D (1997) Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomographic method. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(6):2569–74
- Slifstein M, van de Giessen E, Van Snellenberg J, Thompson JL, Narendran R, Gil R, Hackett E, Girgis R, Ojeil N, Moore H, D'Souza D, Malison RT, Huang Y, Lim K, Nabulsi N, Carson RE, Lieberman JA, Abi-Dargham A (2015) Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry* 72(4):316–24
- Howes OD, Kambaitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S (2012) The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 69(8):776–86
- Rybakowski J (2021) Etiopathogenesis of bipolar affective disorder - the state of the art for 2021. *Psychiatr Pol* 55(3):481–96
- Olney JW, Farber NB (1995) Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52(12):998–1007
- Uno Y, Coyle JT (2019) Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 73(5):204–15
- Javitt DC (2010) Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 47(1):4–16
- McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD (2020) Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry* 19(1):15–33
- McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD (2019) Schizophrenia, dopamine and the striatum: From biology to symptoms. *Trends Neurosci* 42(3):205–20
- Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS (2007) Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia – a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol* 21(4):440–52
- Murray AJ, Rogers JC, Katshu M, Liddle PF, Uptegrove R (2021) Oxidative stress and the pathophysiology and symptom profile of schizophrenia spectrum disorders. *Front Psychiatry* 12:703452
- Buoli M, Serati M, Caldiroli A, Cremaschi L, Altamura AC (2017) Neurodevelopmental versus neurodegenerative model of schizophrenia and bipolar disorder: Comparison with physiological brain development and aging. *Psychiatr Danub* 29(1):24–7
- Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B, Fischer A, Schulze TG, Koutsouleris N, Falkai P (2019) Childhood trauma in schizophrenia: current findings and research perspectives. *Front Neurosci* 13:274
- Ovenden ES, McGregor NW, Emsley RA, Warnich L (2018) DNA methylation and antipsychotic treatment mechanisms in schizophrenia: progress and future directions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 81:38–49
- Richetto J, Meyer U (2021) Epigenetic modifications in schizophrenia and related disorders: molecular scars of environmental exposures and source of phenotypic variability. *Biol Psychiatry* 89(3):215–26

20. Lucchesi JC (2021) Epigenetyka Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN SA
21. Jaffe AE, Gao, Y, Deep-Soboslay A, Tao R, Hyde TM, Weinberger DR, Kleinman JE (2016) Mapping DNA methylation across development, genotype and schizophrenia in the human frontal cortex. *Nat Neurosci* 19: 40-47
22. Pries LK, Gülöksüz S & Kenis G (2017) DNA Methylation in Schizophrenia. *Adv Exp Med Biol* 978: 211-236
23. Yao JK, Leonard S, Reddy R (2006) Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Dis Markers* 22: 83-93
24. Gawryluk JW, Wang JF, Andrezza AC, Shao L, Young LT (2011) Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 14: 123-30
25. Palaniyappan L, Park MTM, Jeon P, Limongi R, Yang K, Sawa A, Théberge J (2021) Is There a Glutathione Centered Redox Dysregulation Subtype of Schizophrenia? *Antioxidants (Basel)* 10: 1703
26. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, Holsboer F, Boesiger P, Cuénod M (2000) Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci* 12: 3721-3728
27. Bilska A, Kryczyk A, Włodek L (2007) The different aspects of the biological role of glutathione. *Postepy Hig Med Dosw* 61: 438-53
28. Aoyama K (2021) Glutathione in the Brain. *Int J Mol Sci* 22: 5010
29. Ferguson G, Bridge W (2016) Glutamate cysteine ligase and the age-related decline in cellular glutathione: The therapeutic potential of γ -glutamylcysteine. *Arch Biochem Biophys* 593: 12-23
30. Forman HJ, Zhang H, Rinna A (2009) Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med* 30: 1-12
31. Meister A, Anderson ME (1983) Glutathione. *Annu Rev Biochem* 52: 711-760
32. Zhang H, Forman HJ (2012) Glutathione synthesis and its role in redox signaling. *Semin Cell Dev Biol* 23: 722-728
33. Włodek L (2003) Biotiole w warunkach fizjologicznych, patologicznych i w terapii, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego Kraków
34. Altuntas I, Aksoy H, Coskun I, Cayköylü A, Akçay F (2000) Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients. *Clin Chem Lab Med* 38: 1277-1281
35. Raffa M, Atig F, Mhalla A, Kerkeni A, Mechri A (2011) Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naïve first-episode schizophrenic patients. *BMC Psychiatry* 11:124
36. Matsuzawa D, Obata T, Shirayama Y, Nonaka H, Kanazawa Y, Yoshitome E, Takanashi J, Matsuda T, Shimizu E, Ikehira H, Iyo M, Hashimoto K (2008) Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS One* 3: e1944
37. Abe K, Kimura H (1996) The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci* 16: 1066-1071
38. Bęłtowski J, Jamroz-Wiśniewska A, Tokarzewska D (2010) Hydrogen sulfide and its modulation in arterial hypertension and atherosclerosis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 8: 173-186
39. Paul BD, Snyder SH (2015) H₂S: A Novel Gasotransmitter that Signals by Sulfhydration. *Trends Biochem Sci* 40: 687-700
40. Shibuya N, Tanaka M, Yoshida M, Ogasawara Y, Togawa T, Ishii K, Kimura H (2009) 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain. *Antioxid Redox Signal* 11: 703-714
41. Shibuya N, Kimura H (2013) Production of hydrogen sulfide from d-cysteine and its therapeutic potential. *Front Endocrinol (Lausanne)* 4: 87
42. Shibuya N, Mikami Y, Kimura Y, Nagahara N, Kimura H (2009) Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. *J Biochem* 146: 623-626
43. Iciek M, Bilska-Wilkosz A, Górny M (2019) Sulfane sulfur - new findings on an old topic. *Acta Biochim Pol* 66: 533-544
44. Ishigami M, Hiraki K, Umemura K, Ogasawara Y, Ishii K, Kimura H (2009) A source of hydrogen sulfide and a mechanism of its release in the brain. *Antioxid Redox Signal* 11: 205-214
45. Kimura Y, Toyofuku Y, Koike S, Shibuya N, Nagahara N, Lefer D, Ogasawara Y, Kimura H (2015) Identification of H₂S₃ and H₂S produced by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase in the brain. *Sci Rep* 5: 14774
46. Iciek M, Kowalczyk-Pachel D, Bilska-Wilkosz A, Kwiecień I, Górny M, Włodek L (2015) S-sulfhydration as a cellular redox regulation. *Biosci Rep* 36: e00304
47. Xiong J W, Wei B, Li YK, Zhan JQ, Jiang SZ, Chen HB, Yan K, Yu B, Yang YJ (2018) Decreased plasma levels of gasotransmitter hydrogen sulfide in patients with schizophrenia: correlation with psychopathology and cognition. *Psychopharmacology* 235: 2267-2274
48. Ide M, Ohnishi T, Toyoshima M, Balan S, Maekawa M, Shimamoto-Mitsuyama C, Iwayama Y, Ohba H, Watanabe A, Ishii T, Shibuya N, Kimura Y, Hisano Y, Murata Y, Hara T, Morikawa M, Hashimoto K, Nozaki Y, Toyota T, Wada Y, Tanaka Y, Kato T, Nishi A, Fujisawa S, Okano H, Itokawa M, Hirokawa N, Kunii Y, Kakita A, Yabe H, Iwamoto K, Meno K, Katagiri T, Dean B, Uchida K, Kimura H, Yoshikawa T (2019) Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology. *EMBO Mol Med* 11: e10695
49. Topcuoglu C, Bakirhan A, Yilmaz FM, Neselioglu S, Erel O, Sahiner SY (2017) Thiol/disulfide homeostasis in untreated schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 251: 212-216
50. Zuccoli GS, Saia-Cereda VM, Nascimento JM, Martins-de-Souza D (2017) The Energy Metabolism Dysfunction in Psychiatric Disorders Postmortem Brains: Focus on Proteomic Evidence. *Front Neurosci* 11: 493
51. Howland JG, Greenshaw AJ, Winship IR (2019) Practical Aspects of Animal Models of Psychiatric Disorders. *Can J Psychiatry* 64: 3-4
52. Białoń M, Wąsik A (2022) Advantages and Limitations of Animal Schizophrenia Models. *Int J Mol Sci* 23: 5968
53. Sams-Dodd F (1999) Phencyclidine in the social interaction test: an animal model of schizophrenia with face and predictive validity. *Rev Neurosci* 10: 59-90
54. Ang MJ, Lee S, Kim JC, Kim SH, Moon C (2021) Behavioral Tasks Evaluating Schizophrenia-like Symptoms in Animal Models: A Recent Update. *Curr Neuropharmacol* 19: 641-664
55. Lech MA, Leśkiewicz M, Kamińska K, Rogóż Z, Lorenc-Koci E (2021) Glutathione Deficiency during Early Postnatal Development Causes Schizophrenia-Like Symptoms and a Reduction in BDNF Levels in the Cortex and Hippocampus of Adult Sprague-Dawley Rats. *Int J Mol Sci* 22: 6171
56. Górny M, Wnuk A, Kamińska A, Kamińska K, Chwatko G, Bilska-Wilkosz A, Iciek M, Kajta M, Rogóż Z, Lorenc-Koci E (2019) Glutathione Deficiency and Alterations in the Sulfur Amino Acid Homeostasis during Early Postnatal Development as Potential Triggering Factors for Schizophrenia-Like Behavior in Adult Rats. *Molecules* 24: 4253
57. Lowe P, Krivoy A, Porffy L, Henriksdottir E, Eromona W, Shergill SS (2018) When the drugs don't work: treatment-resistant schizophrenia, serotonin and serendipity *Ther Adv Psychopharmacol* 8: 63-70
58. Ali T, Sisay M, Tariku M, Mekuria AN, Desalew A (2021) Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 16: e0257129
59. Scalley RD, Conner CS (1978) Acetaminophen poisoning: a case report of the use of acetylcysteine. *Am J Hosp Pharm* 35: 964-967
60. Adair JC, Knoefel JE, Morgan N (2001) Controlled trial of N-acetylcysteine for patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 57: 1515-1517
61. Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, Spielholz C, Frye R (2015) Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 55: 294-321

62. Paintlia MK, Paintlia AS, Barbosa E, Singh I, Singh AK (2004) N-acetylcysteine prevents endotoxin-induced degeneration of oligodendrocyte progenitors and hypomyelination in developing rat brain. *J Neurosci Res* 78: 347-361
63. Lanté F, Meunier J, Guiramand J, De Jesus Ferreira MC, Cambonie G, Aimar R, Cohen-Solal C, Maurice T, Vignes M, Barbanel G (2008) Late N-acetylcysteine treatment prevents the deficits induced in the offspring of dams exposed to an immune stress during gestation. *Hippocampus* 18: 602-609
64. Dean OM, van den Buuse M, Berk M, Copolov DL, Mavros C, Bush AI (2011) N-acetyl cysteine restores brain glutathione loss in combined 2-cyclohexene-1-one and d-amphetamine-treated rats: relevance to schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett* 499: 149-153
65. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, Anderson-Hunt M, Judd F, Katz F, Katz P, Ording-Jespersen S, Little J, Conus P, Cuenod M, Do KQ, Bush AI (2008) N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 64: 361-368
66. Yolland COB, Phillipou A, Castle DJ, Neill E, Hughes ME, Galletly C, Smith ZM, Francis PS, Dean OM, Sarris J, Siskind D, Harris AWF, Rossell SL (2020) Improvement of cognitive function in schizophrenia with N-acetylcysteine: A theoretical review. *Nutr Neurosci* 23: 139-148
67. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F, Khodaie-Ardakani MR, Hosseini SM, Yekehtaz H, Tabrizi M, Rezaei F, Salehi B, Sadeghi SM, Moghadam M, Gharibi F, Mirshafiee O, Akhondzadeh S (2013) N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 36: 185-192
68. Górny M, Bilska-Wilkosz A, Iciek M, Rogóż Z, Lorenc-Koci E (2023) Treatment with aripiprazole and N-acetylcysteine affects anaerobic cysteine metabolism in the hippocampus and reverses schizophrenia-like behavior in the neurodevelopmental rat model of schizophrenia. *FEBS J* 290: 5773-5793

Glutathione deficiency and disturbances of sulfur homeostasis in the pathophysiology of schizophrenia

Magdalena Górny¹, Elżbieta Lorenc-Koci², Małgorzata Iciek¹✉

¹The Chair of Medical Biochemistry, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

²Maj Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Kraków, Poland

✉corresponding author: malgorzata.iciek@uj.edu.pl

Keywords: neurodevelopmental model of schizophrenia; glutathione deficiency; sulfur amino acids, reactive sulfur species, aripiprazole, N-acetylcysteine

ABSTRACT

Schizophrenia is a mental illness characterized by positive and negative symptoms and cognitive function disorders. Animal models are used in studies of the pathophysiology of schizophrenia and in the search for new drugs. This article describes various hypotheses related to the etiopathology of schizophrenia, with a focus on glutathione deficits and disturbances in hydrogen sulphide homeostasis. The paper presents one of the recently developed neurodevelopmental models, in which schizophrenic-type changes were induced in rats by administration during the developmental period of buthioninesulfoximine (BSO) - an inhibitor of glutathione synthesis and a dopamine reuptake inhibitor - the compound GBR 12909. Behavioral tests conducted on adult rats showed that deficits in social behavior and cognitive functions were observed in the model animals, and rats that received a combination of both compounds additionally showed positive symptoms. The usefulness of the developed model was checked by the action of the antipsychotic drug aripiprazole and N-acetylcysteine. Behavioral tests showed that N-acetylcysteine reversed the changes in the animals' behavior similarly to aripiprazole. At the biochemical level, both drugs significantly reduced the elevated concentration of bound sulfane sulfur in the hippocampus of model rats. Recent studies indicate that in the neurodevelopmental pathophysiology of schizophrenia, disturbances in the homeostasis of sulfur compounds play an important role, which are corrected by the action of drugs.

