

Received: 2016.07.23
Accepted: 2017.05.18
Published: 2017.07.30

Receptor nikotynowy $\alpha 7$ -nACh i jego znaczenie w funkcjonowaniu pamięci oraz wybranych chorobach ośrodkowego układu nerwowego

The $\alpha 7$ -nACh nicotinic receptor and its role in memory and selected diseases of the central nervous system

Urszula Baranowska, Róża Julia Wiśniewska

Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Receptor $\alpha 7$ -nACh jest jednym z głównych podtypów cholinergicznym receptorów nikotynowych obecnych w mózgu. Ulega ekspresji w neuronach hipokampu oraz kory mózgowej, które są ważnymi regionami w formowaniu się pamięci. Receptory $\alpha 7$ -nACh mogą uczestniczyć w klasycznej neurotransmisji jako receptory postsynaptyczne, zazwyczaj modulują jednak uwalnianie innych neurotransmiterów m.in. glutaminianu, kwasu γ -aminomasłowego, dopaminy i noradrenaliny, jako receptory presynaptyczne, co może mieć potencjalne znaczenie w funkcjach neurobiologicznych. W ciągu ostatnich lat wykazano, że wiele agonistów i pozytywnych allosterycznych modulatorów $\alpha 7$ -nAChRs poprawia funkcje uczenia się i pamięci. Jednocześnie myszy pozbawione genu *chrna7* (kodującego białko receptora $\alpha 7$ -nACh) wykazują deficyty pamięci. Uważa się, że obniżona ekspresja *chrna7* i funkcja receptora $\alpha 7$ -nACh jest związana z wieloma chorobami, m.in. schizofrenią, chorobą dwubiegunową, zaburzeniami uczenia się, zespołem nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD), chorobą Alzheimera, autyzmem i padaczką. Wśród potencjalnych możliwości terapii chorób przebiegających z upośledzeniem funkcji poznawczych, szczególne miejsce zajmują agoniści i pozytywne allosteryczne modulatory $\alpha 7$ -nAChRs. W ostatnich latach prowadzono wiele doświadczeń na zwierzętach oraz badań klinicznych z wykorzystaniem ligandów $\alpha 7$ -nAChRs. Wydaje się, że receptory oraz ich ligandy są jednym z najbardziej obiecujących kierunków badań w terapii deficytów i zaburzeń poznawczych.

Słowa kluczowe:

$\alpha 7$ -nAChR • receptor nikotynowy • pamięć • funkcje poznawcze • choroby neurodegeneracyjne • ośrodkowy układ nerwowy

Summary

$\alpha 7$ -nACh is one of the major nicotinic cholinergic receptor subtypes found in the brain. It is broadly expressed in the hippocampal and cortical neurons, the regions which play a key role in memory formation. Although $\alpha 7$ -nACh receptors may serve as postsynaptic receptors mediating classical neurotransmission, they usually function as presynaptic modulators responsible for the release of other neurotransmitters, such as glutamate, γ -aminobutyric acid, dopamine, and norepinephrine. They can, therefore, affect a wide array of neurobiological functions. In recent years, research has found that a large number of agonists and positive allosteric modulators of $\alpha 7$ -nAChR induce beneficial effects on learning and memory. Consistently, mice deficient in *chrna7* (the gene encoding $\alpha 7$ -nAChR protein), are characterized by memory deficits. In addition, decreased expression and function of $\alpha 7$ -nAChR is associated

Keywords:	with many neurological diseases including schizophrenia, bipolar disorder, learning disability, attention deficit hyperactivity disorder, Alzheimer disease, autism, and epilepsy. In the recent years many animal experiments and clinical trials using $\alpha 7$ -nAChR ligands were conducted. The results of these studies strongly indicate that agonists and positive allosteric modulators of $\alpha 7$ -nAChR are promising therapeutic agents for diseases associated with cognitive deficits.
	$\alpha 7$-nACh • nicotinic receptor • memory • cognition • neurodegenerative diseases • central nervous system
Full-text PDF: DOI:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1244024 10.5604/01.3001.0010.3844
Word count:	9338
Tables:	1
Figures:	3
References:	129

Adres autorki: dr Urszula Baranowska, Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok; e-mail: urszula.baranowska@umb.edu.pl

Wykaz skrótów: **A β** – β -amyloid; **AChE** – acetylocholinoesterazy; **AMPA** – receptor kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylizoksazolo-4-propionowego; **APP** – białko prekursorowe amyloidu; **AUN** – autonomiczny układ nerwowy; **$\alpha 7$ -nAChR** – cholinergiczny receptor nikotynowy zbudowany z podjednostek $\alpha 7$; **BgTx** – α -bungarotoksyna; **GABA** – kwas γ -aminomasłowy; **GABAR** – receptor kwasu γ -aminomasłowego; **MLA** – metylylkonityna; **nAChRs** – receptory cholinergiczne nikotynowe; **NMDAR** – receptor kwasu N-metylo-D-asparaginowego; **NORT** – test rozpoznawania nowego obiektu (novel object recognition task), **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **PAMs** – pozytywne allosteryczne modulatory; **VTA** – obszar brzuszny nakrywki (ventral tegmental area).

CHARAKTERYSTYKA RECEPTORÓW NIKOTYNOWYCH

Cholinergiczne receptory nikotynowe (nAChRs) należą do rodziny receptorów jonotropowych, do której zalicza się również receptory gabaergiczne typu A (GABA-A), glicynowe oraz serotoninowe 5-HT₃ [80]. nAChRs są pierwszymi zidentyfikowanymi kanałami jonowymi bramkowanymi ligandem. Po raz pierwszy wyizolowano je w latach 60 ub.w. z organu elektrycznego ryby *Electrophorus electricus* [15]. Receptory te są pentamerami, których podjednostki tworzą ściany kanału dla kationów. Każda z podjednostek jest zbudowana z zewnątrzkomórkowej domeny N-końcowej, czterech segmentów transbłonowych oraz zewnątrzkomórkowej domeny C-końcowej. Ogólnie wśród nAChRs wyróżnia się receptory typu mięśniowego oraz typu neuronalnego. Receptory typu mięśniowego uczestniczą w transmisji nerwowo-mięśniowej. Natomiast typ neuronalny pośredniczy w wielu funkcjach układu nerwowego.

Neuronalne receptory nikotynowe acetylocholino są zaangażowane w wiele funkcji zarówno ośrodkowego (OUN), jak i autonomicznego układu nerwowego (AUN) [80]. Biorą udział m.in. w procesach poznawczych, uczenia się, pamięci, odczuwaniu bólu, regulacji temperatury ciała, kontroli funkcji układu krążenia i rozwoju uzależnień. Są obecne nie tylko w neuronach, ale również w komórkach mikrogleju oraz astrocytach, a także makrofagach [101,115].

Dotąd zidentyfikowano 12 podjednostek receptora nACh, w tym dziewięć typów podjednostek α ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) i trzy podjednostki β ($\beta 2$ - $\beta 4$) [86]. Na neuronach są umiejscowione dwie klasy nAChRs, heteromeryczne i homomeryczne, które różnią się od siebie właściwościami farmakologicznymi i pełnionymi funkcjami fizjologicznymi. Heteromeryczne nAChRs są złożone z podjednostek α oraz β (np. $\alpha 4\beta 2$), natomiast homomeryczne nAChRs są zbudowane tylko z podjednostek α (np. $\alpha 7$). Skład podjednostek determinuje wiele cech danego receptora np.: kinetykę kanału, swoistość ligandów i ich powinowactwo. Najczęściej występującymi receptorami nikotynowymi umiejscowionymi ośrodkowo są zbudowane z podjednostek $\alpha 7$ ($\alpha 7$ -nACh) oraz z podjednostek $\alpha 4$ i $\beta 2$ ($\alpha 4\beta 2$ -nACh). Inne podjednostki występują rzadziej i tylko w wybranych rejonach OUN [86].

Receptory nikotynowe mogą funkcjonować w trzech konformacjach: spoczynku (zamknięcia), aktywnej (otwarcia) i w stanie desensytyzacji [80]. Ligandy, które wiążą się z receptorem i stabilizują stan aktywny to agoniści, podczas gdy antagoniści stabilizują stan zamknięcia (tab. 1). Niezależnie od rodzaju receptora nikotynowego jego agoniści (np. acetylocholina i nikotyna) przylaczając się do zewnątrzkomórkowego miejsca wiązania powodują zmiany konformacyjne poru kanału, powodując dokomórkowy napływ jonów Na⁺, jak również Ca²⁺. Każdy receptor nikotynowy ma co najmniej dwa miejsca wiązania agoniisty (ryc. 1). Duże stężenie agoni-

sty może spowodować wydłużone lub powtarzające się pobudzenie receptora, co powoduje obniżenie lub utratę jego funkcji. Zjawisko określa się mianem desensytyzacji i przebiega ze zmniejszeniem liczby aktywnych receptorów, m.in. w wyniku ich fosforylacji, internalizacji i nasilonego rozkładu. Charakterystyka kinetyczna różnych stanów nAChR zależy od składu podjednostek [80].

Szczególnie dużo uwagi w ostatnich latach poświęca się wyjątkowej grupie ligandów receptorów nikotynowych: pozytywnym allosterycznym modulatorom (positive allosteric modulators - PAMs) (tab. 1), których zsyntetyzowanie otworzyło nowe możliwości badawcze i terapeutyczne. PAMs funkcjonują tylko w obecności endogennego agonisty (lub egzogenego w warunkach doświadczalnych) zachowując jednocześnie czasową i przestrzenną integralność neurotransmisji. W przeciwieństwie do agonisty nie wywołują przedłużającej się desensytyzacji, która redukuje funkcję receptora. Tradycyjny agonista przyłącza się do miejsca ortosterycznego między dwoma podjednostkami. Natomiast PAMs przyłączają się do allosterycznego miejsca wiązania, czyli innego niż ortosteryczne, potęgując działanie endogennego agonisty. Wyróżnia się dwa typy PAMs: typ I oraz II. PAMs typu I nasilają odpowiedź receptora mając minimalny wpływ na desensytyzację, natomiast typ II w dużym stopniu redukuje lub znosi indukowaną przez agonistę desensytyzację [33] (tab. 1). PAMs receptorów nikotynowych są grupą substancji, której poświęcono wiele badań klinicznych.

CHARAKTERYSTYKA RECEPTORÓW NIKOTYNOWYCH ZBUDOWANYCH Z PODJEDNOSTEK $\alpha 7$

Podjednostka $\alpha 7$ jest kodowana przez gen *chrna7* na chromosomie 15 człowieka [102]. Gen *chrna7* ulega ekspresji zarówno w OUN, jak i AUN [102]. Receptory $\alpha 7$ -nACh mogą uczestniczyć w klasycznej neurotransmisji jako receptory postsynaptyczne, zazwyczaj modulują jednak uwalnianie innych neurotransmiterów jako receptory presynaptyczne (ryc. 3). Biorą również udział w regulacji wzrostu, przetrwania i śmierci neuronów [125].

Wyizolowanie selektywnych antagonistów: MLA (metyllykakonityna) i BgTx (α -bungarotoksyna) (tab. 1) dla receptorów $\alpha 7$ -nACh pozwoliło na rozwój badań nad charakterem, właściwościami i mechanizmami zachodzącymi wyłącznie za ich pośrednictwem. W porównaniu do receptorów zbudowanych z innych podjednostek, $\alpha 7$ -nAChR mają kilka unikalnych cech. Należy do nich np. wysoka przepuszczalność dla jonów Ca^{2+} [80]. Jest dziesięciokrotnie większa niż w receptorach o budowie heteromerycznej. Dlatego $\alpha 7$ -nAChR mogą wpływać w neuronie na wiele procesów zależnych od jonów Ca^{2+} , włączając kaskady drugich przekazników wewnątrzkomórkowych [112]. Większa przepuszczalność dla jonów Ca^{2+} niż w przypadku receptorów kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDAR) sugeruje, że receptory $\alpha 7$ -nACh mogą regulować uwalnianie neurotransmiterów [98,112]. Potwierdzają to doświadczenia z użyciem

komórek nerwowych, w których wykazano, że receptory $\alpha 7$ -nACh presynaptycznie modulują uwalnianie neurotransmitera [62]. Inną cechą $\alpha 7$ -nACh jest to, że zastosowanie agonisty w dużych dawkach powoduje blokowanie receptora w wyniku desensytyzacji [80].

Do niedawna uważano, że receptor nACh zawierający w swojej budowie podjednostkę $\alpha 7$ może mieć wyłącznie budowę homomeryczną. Podjednostka $\alpha 7$ może jednak tworzyć funkcjonalne receptory nikotynowe również z innymi podjednostkami np. $\beta 2$ (receptory $\alpha 7\beta 2$ -nACh) [124]. Możliwość tworzenia receptorów o budowie heteromerycznej prawdopodobnie jest powodem tego, że receptor nACh zawierający w budowie podjednostkę $\alpha 7$ charakteryzuje się większą różnorodnością funkcjonalną niż wcześniej przypuszczano.

ROZMIESZCZENIE RECEPTORÓW $\alpha 7$ -nACh W RÓŻNYCH STRUKTURACH MÓZGU I ICH UDZIAŁ W PROCESACH PAMIĘCI

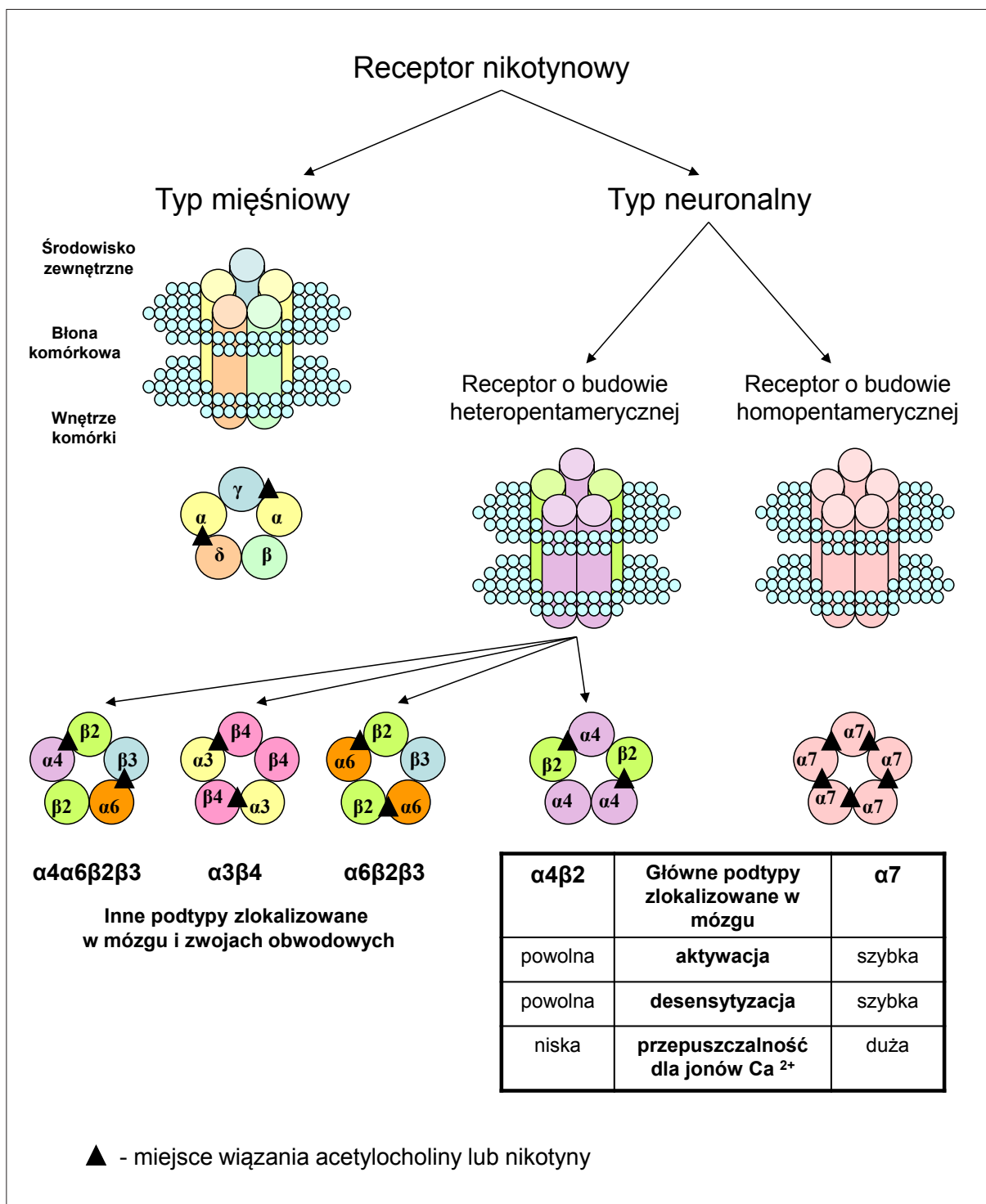
Ośrodkowa lokalizacja receptorów $\alpha 7$ -nACh

Receptor $\alpha 7$ -nACh jest jednym z głównych podtypów receptorów nikotynowych obecnych w mózgu oprócz $\alpha 4\beta 2$ -nACh oraz $\alpha 3\beta 4$ -nACh (ryc. 1). $\alpha 7$ -nAChRs u gryzoni występują najpowszechniej w korze mózgu oraz w hipokampie, ale są obecne również w prążkowiu, podwzgórzu, ciele migdałowatym, istocie czarnej, polu brzusznej nakrywki, jądrze międzykonarowym i mózdzku (ryc. 2) [86]. Natomiast nie są obecne lub ulegają niskiej ekspresji w regionach wzgórza i zwojów podstawnych (jądra podstawy) [86]. Receptory $\alpha 7$ -nACh u człowieka są umiejscowione w hipokampie (m.in. regiony CA1, CA2, CA3, CA4, warstwa promienista, podpora hipokampa, kora śródwęczowa, zakręt zębaty), śródmózgowiu (m.in. jądro czerwienne, istota szara okołowodociągowa, istota czarna), korze mózgu, przodomózgowiu, wzgórzu, podwzgórzu, zwojach podstawy i mózdzku [35,68].

$\alpha 7$ -nAChRs rozmieszczone w układzie limbicznym i korze czołowej pełnią ważną rolę w funkcjach poznawczych. Udział receptorów $\alpha 7$ -nACh kory czołowej w pamięci operacyjnej i referencyjnej potwierdzili Chan i wsp. [14]. Wykazali, że silny selektywny agonista receptorów $\alpha 7$ -nACh - PNU-28298 poprawia, zależnie od dawki, oba rodzaje pamięci, natomiast jego swoisty antagonist - MLA znosi to działanie. $\alpha 7$ -nAChRs umiejscowione w hipokampie wydają się kluczowe dla efektów uczenia się. Lokalna infuzja MLA, zarówno do części brzusznej, jak i grzbietowej hipokampa, znacząco upośledza pamięć operacyjną u szczurów w testach labiryntu promienistego [7,57,77].

Interakcje $\alpha 7$ -nAChRs z innymi układami neurotransmisyjnymi w mózgu

Receptory $\alpha 7$ -nAChRs są umiejscowione zarówno post-synaptycznie, jak i presynaptycznie, gdzie modulują uwalnianie neurotransmiterów, m.in. glutaminianu,



Ryc. 1. Budowa i właściwości receptora nikotynowego z wyróżnieniem α7-nAChR

GABA (kwas γ-aminomasłowy), dopaminy i noradrenaliny (ryc. 3), co może mieć potencjalne znaczenie w funkcjach neurobiologicznych [4,86,98].

α7-nAChRs znajdują się w śródmózgowiu na ciele neuronów dopaminergicznych w obszarze brzusznej

nakrywki (ventral tegmental area, VTA) i jąder podwzgórza, presynaptycznie na neuronach dopaminergicznych w prążkowiu, jądrze półleżącym i korze czołowej, jak również na neuronach glutaminergicznych i GABA-ergicznych, które docierają do regionów i zakończeń dopaminergicznych [128]. Badania wskazują, że akty-

Tabela 1. Ligandy receptorów cholinergiczných nikotynowych zawierających podjednostkę $\alpha 7$ ($\alpha 7$ -nAChR)

Rodzaj liganda receptora $\alpha 7$ -nACh	Nazwa liganda $\alpha 7$ -nAChR	Inne funkcje liganda	Piśmiennictwo
Agoniści nieswoiści	Nikotyna	pobudza wszystkie typy receptorów cholinergiczných nikotynowych	
Agoniści	A-582941		[92,107]
	ABT-107		[79]
	ABT-418	agonista $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 2\beta 2$	[6,81]
	AZD0328	słabo pobudza $\alpha 4\beta 2$	[104]
	AR-R17779		[56]
	cholina		[4]
	EVP-6124	antagonista 5-HT ₃	[89]
	GTS-21 (DMXB-A)	wiąże się również do $\alpha 4\beta 2$	[31,51]
	JN403		[5,28]
	PNU-282987		[92,111]
	RG3487 (MEM3454)	antagonista 5-HT ₃	[95,113]
	S24795		[70]
	SEN12333/ WAY-317538	słaby antagonist receptorów nikotynowych zawierających podjednostkę $\alpha 3$	[96]
	SSR180711		[85,92]
	TC-5619		[41,73]
	Tropisetron	antagonista 5-HT ₃	[40]
Pozytywne allosteryczne modulatory PAMs			
PAMs typu I	NS1738		[108]
PAMs typu II	A-867744		[69]
	JNJ-1930942		[23]
	PNU-120596		[48]
Antagoniści nieswoiści	heksametonium		
	mekamylamina		[3]
Antagoniści swoiści	MLA (metyllykacynityna)		[2]
	α -bungarotoksyna		[112]

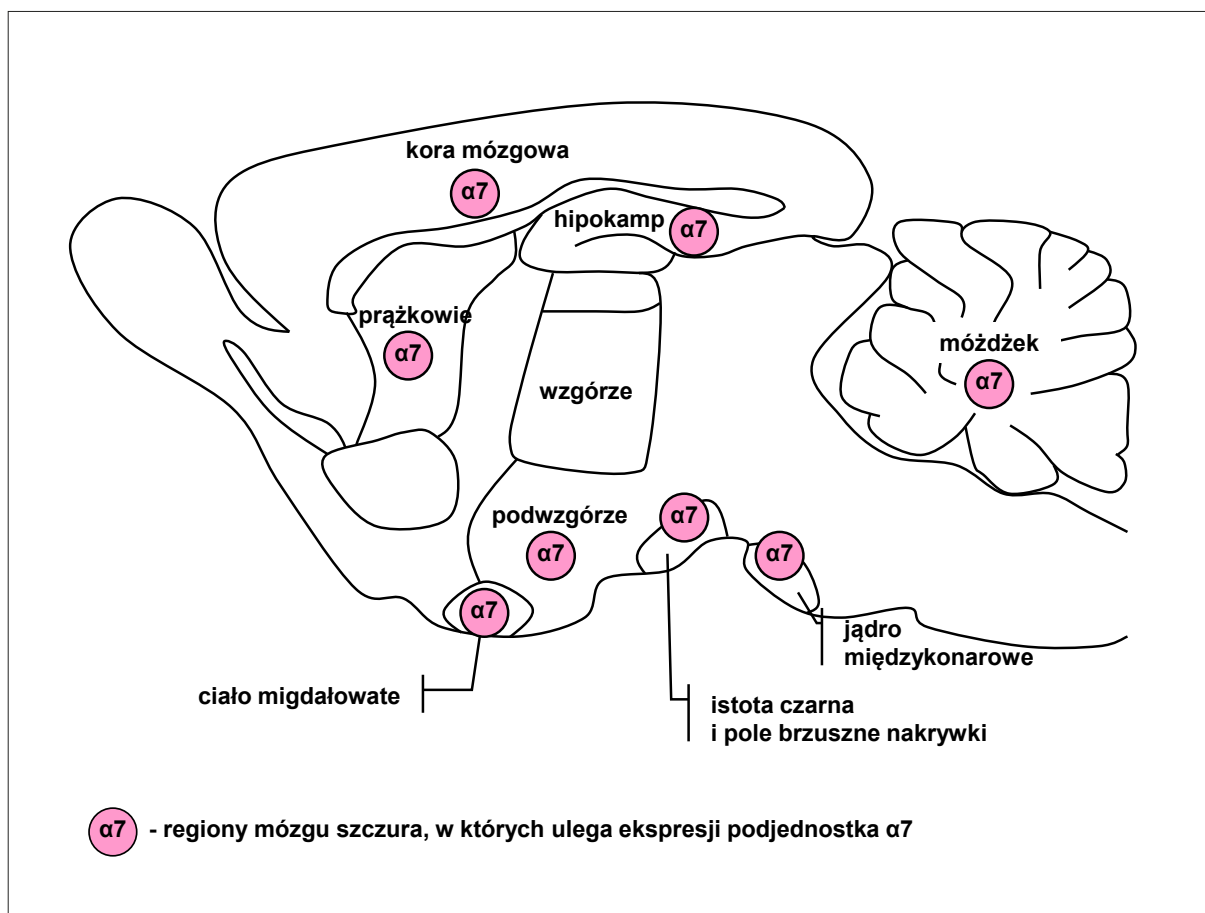
wacja $\alpha 7$ -nAChR może zwiększać uwalnianie dopaminy w prążkowiu, obszarze brzusznej nakrywki, jądrze półleżącym oraz w części grzbietowo-bocznej kory przedczołowej [128]. Pobudzenie presynaptycznego $\alpha 7$ -nAChR może zwiększyć postsynaptyczne prądy odkomórkowe przebiegające za pośrednictwem receptorów AMPA (receptor kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylizoksazolo-4-propionowego) w VTA oraz w neuronach dopaminergiczných grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej. Może również nasilić prądy synaptyczne w neuronach glutaminergiczných hipokampa. W neuronach piramidalnych kory słuchowej presynaptyczne $\alpha 7$ -nAChRs również zwiększają uwalnianie glutaminianu działającego bezpośrednio na receptory NMDA położone postsynaptycznie [128]. Kondardsson-Geuken i wsp. [53] udowodnili w badaniach *in vivo*, że $\alpha 7$ nAChR modulują uwalnianie glutaminianu w korze

przedczołowej szczura. Aktywacja $\alpha 7$ -nAChRs powoduje również uwolnienie GABA z GABA-ergiczných interneuronów w hipokampie [128].

Udział $\alpha 7$ -nAChRs w procesach pamięci

Ustalenie mechanizmów zaangażowanych w pobieranie informacji, ich zapisywanie, przechowywanie oraz przywoływanie wspomnień jest jednym z największych wyzwań w dziedzinie neurologii. Nawet częściowe zrozumienie fenomenu leżącego u podstaw tych zjawisk może pomóc w opracowaniu terapii chorób psychicznych, w których przebiegu zaczynają zawodzić zdolności poznawcze i pamięć.

Jak wspomniano, $\alpha 7$ -nAChRs w mózgu występują w neuronach hipokampu oraz kory mózgowej, które są waż-



Ryc. 2. Rozmieszczenie receptorów $\alpha 7$ -nACh w mózgu szczura

nymi regionami w formowaniu się pamięci. W ciągu ostatnich lat wykazano, że wielu agonistów i pozytywnych allosterycznych modulatorów $\alpha 7$ -nAChRs poprawia funkcje uczenia się i pamięci. Przydatne okazało się wykorzystanie zwierzęcych modeli doświadczalnych obejmujących badania behawioralne. Dzięki temu możliwe było zbadanie funkcji $\alpha 7$ -nAChRs w tworzeniu m.in. pamięci krótkotrwałej i długotrwałej oraz w funkcjonowaniu pamięci przestrzennej i socjalnej.

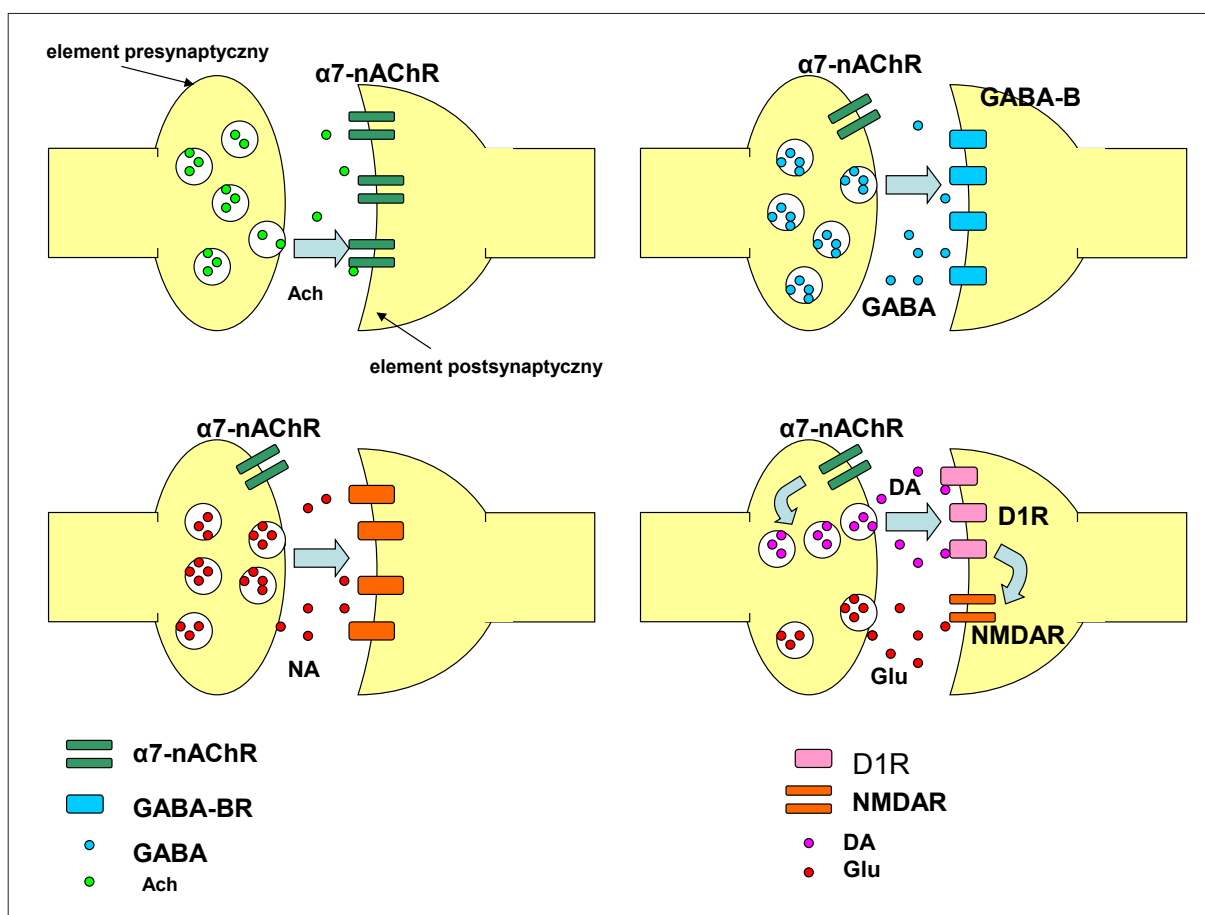
Myszy pozbawione genu *chrna7* wykazują deficyty w zakresie pamięci roboczej (angażującej pamięć krótkotrwałą) w teście oceniającym pojemność pamięci roboczej („odour span tasks”) [127]. Wykazano też, że zarówno częściowy agonista $\alpha 7$ -nAChRs - A-582941, jak i ich selektywny agonista - AR-R17779, poprawiają krótkotrwałą pamięć socjalną u szczurów [8,110].

Ważnym systemem pamięci długotrwałej jest pamięć epizodyczna (pamięć zdarzeń), w tworzeniu której wykazano także udział receptorów $\alpha 7$ -nACh. RG3487, częściowy agonista $\alpha 7$ -nAChR, poprawiał wydajność pamięci epizodycznej u szczurów w teście rozpoznawania nowego obiektu (novel object recognition task, NORT) [113]. Inni częściowi agoniści - SSR180711 oraz

AZD0328 również polepszały pamięć epizodyczną w tym samym teście zarówno u szczurów jak i u myszy [85,119]. Natomiast SEN12333 (WAY-317538) poprawiał wydajność pamięci epizodycznej w teście rozpoznawania nowych obiektów u szczurów oraz odwracał indukowane dizocypiną jak i skopolaminą deficyty pamięci [96].

Wspomniany wyżej agonista $\alpha 7$ -nAChR - A-582941 poprawiał również pamięć długotrwałą w teście biernego unikania (inhibitory avoidance task) u myszy [8]. Jak wiadomo reakcja biernego unikania angażuje procesy pamięci krótko- i długotrwałej oraz jest powiązana z uwagą i percepcją. Infuzja MLA (antagonisty $\alpha 7$ -nAChR) do hipokampa myszy znacząco upośledzała konsolidację pamięci w teście unikania biernego [10].

Do badania udziału różnych układów neurotransmisyjnych w tworzeniu pamięci przestrzennej (będącej elementem pamięci operacyjnej) służą zwierzęce testy behawioralne: labirynt wodny Morrisa (basen Morrisa) oraz labirynt promienisty. Wykorzystując badania w labiryncie wodnym Morrisa wykazano, że wyciszenie ekspresji $\alpha 7$ -nAChR w hipokampie i korze mózgowej szczura zakłóca proces nabywania nowych informacji [17]. Nato-



Ryc. 3. Możliwe mechanizmy udziału receptora $\alpha 7$ -nAChR w transmisji synaptycznej w OUN: a) synapsa cholinergiczna, b) synapsa GABA-ergiczna, c) synapsa adrenergiczna, d) synapsa glutaminergiczna

miast transfekcja genu *chrna7* do neuronów hipokampa myszy znacznie poprawia nabywanie informacji w tym samym teście [93]. Natomiast podanie MLA do podstawno-bocznej części ciała migdałowatego znacząco upośledza pamięć operacyjną u szczurów w teście labiryntu promienistego [2]. Wspomniany wcześniej agonista receptorów $\alpha 7$ -nACh - AZD0328 poprawia wydajność przestrzennej pamięci roboczej u makaków królewskich, a jego działanie trwa dłużej niż dwa tygodnie po podaniu [13]. Również PNU-282987 wykazywał pozytywny wpływ na zdolność zapamiętywania u myszy w teście labiryntu wodnego [111]. Natomiast RG3487 odwracał upośledzenie pamięci przestrzennej związane ze starzeniem się, co wykazano również w teście labiryntu Morrisa [113]. Także częściowy agonista S24795 odwraca u myszy deficyty pamięci operacyjnej związane z naturalnym procesem starzenia organizmu [70].

Wykazano też, że agonisci receptora $\alpha 7$ -nACh - A-582941, SSR180711 oraz PNU-282987 usprawniają pamięć poznawczą, odwracając indukowane przez skopolaminę deficyty pamięci u myszy. Wykazano to w teście labiryntu Y (test pozwalający na ocenę spontanicznej alternacji gryzonia, która koreluje ze zdolnościami poznawczymi) [92].

Nie mniej ważne od badań nad udziałem $\alpha 7$ -nAChRs w różnych typach pamięci są te, które badają skupianie uwagi oraz pamięć w czasie trwania formowania i funkcjonowania śladów pamięciowych, przez porównywanie zachowania na kolejnych etapach doświadczenia, czyli podczas nabywania, konsolidacji i przypominania. Skupienie uwagi jako proces poznawczy jest niezbędne aby skutecznie przyjąć bodziec sensoryczny oraz by mogły nastąpić dalsze etapy jak uczenie się i pamięć. Myszy pozbawione genu kodującego receptor $\alpha 7$ -nACh wykazują deficyty w koncentracji uwagi w teście 5-CSRTT (5 Choice Serial Reaction Time Task) oraz teście oceniającym pojemność pamięci roboczej (odour span tasks) [43,127]. Częściowy agonista $\alpha 7$ -nAChRs - AZD0328 poprawiał proces skupiania uwagi w teście rozpoznawania nowego obiektu u myszy, a efekt ten znoszony był przez swojego antagonistę - MLA [104]. AZD0328 za pośrednictwem $\alpha 7$ -nAChRs nasila aktywność neuronów dopaminergiczných śródmózgowia, a także zwiększa poziom dopaminy w korze mózgu u szczurów czuwających. Wyniki te sugerują, że selektywni agonisci $\alpha 7$ -nAChRs mogą mieć znaczenie terapeutyczne w schorzeniach neurologicznych i psychiatrycznych, w których deficyty poznawcze współistnieją z zaburzeniami czynności neuronów dopaminergiczných [104].

Receptory $\alpha 7$ -nACh są zaangażowane także w proces nabywania nowych informacji. Agonista tych receptorów – AR-R 17779 znacząco poprawia nabywanie pamięci przestrzennej u szczurów w labiryncie promienistym (test pozwalający na jednoczesną ocenę pamięci roboczej i referencyjnej) oraz odwraca zaburzenia pamięci roboczej spowodowane przez uszkodzenie strzępka sklepienia [56]. W eksperymentalnej amnezji skopolaminowej u szczura zastosowanie modulatora allosterycznego $\alpha 7$ -nAChRs - NS1738 poprawiało nabywanie w teście labiryntu wodnego Morrisa [108].

Po procesie nabywania informacja musi być zapisana w mózgu umożliwiając stałe zmiany w zachowaniu. Receptory $\alpha 7$ -nACh biorą udział nie tylko w procesie nabywania, ale również konsolidacji i odtwarzania pamięci. Myszy pozbawione genu *chrna7* wykazują deficyty pamięci przestrzennej zarówno w teście labiryntu wodnego Morrisa [27], jak i labiryntu promienistego [60].

Badania nad udziałem receptora $\alpha 7$ -nACh w procesach związanych z tworzeniem pamięci zapoczątkowały nowe kierunki w poszukiwaniach przyczyn zaburzeń pamięci związanych z chorobami i możliwości poprawy tych funkcji w warunkach patologii.

UDZIAŁ RECEPTORA $\alpha 7$ -nACh W PATOLOGII CHOROÓB OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Uważa się, że obniżona ekspresja *chrna7* i funkcja receptora $\alpha 7$ -nACh są związane z wieloma chorobami, m.in. schizofrenią, chorobą dwubiegunową, zaburzeniami uczenia się, zespołem nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD), chorobą Alzheimera, autyzmem i padaczką [102]. Szeroko zakrojone badania genetyczne doprowadziły do wykrycia mikrodelecji 15q13.3 w genie *chrna7*. Zespół delecji 15q13.3 jest związany z kilkoma zaburzeniami neuropsychiatrycznymi w tym padaczką idiopatyczną uogólnioną, upośledzeniem umysłowym oraz z autyzmem i schizofrenią [22].

Okazuje się, że powszechnie stosowane plastry nikotynowe poprawiają umiejętność skupienia uwagi u pacjentów z chorobą Alzheimera [121], deficyty uwagi u osób z ADHD [32,59] oraz u osób chorych na schizofrenię [21,47,61]. Pozytywnie wpływają również na pamięć zdrowych dorosłych osób [58] i polepszają pamięć osłabioną z powodu wieku [122].

Rola receptora $\alpha 7$ -nACh w patologii choroby Alzheimera

Choroba Alzheimera jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną charakteryzującą się utratą neuronów oraz synaps, szczególnie cholinergicznymi, w wielu obszarach mózgu, takich jak kora śródwęchowa, hipokamp, przodomózgowie podstawne, prążkowie brzuszne, jak również kora nowa [34,39]. Do głównych cech neuropatologicznych tej choroby należą akumulacja zewnątrzkomórkowych blaszek amyloidowych złożonych z β -amyloidu (A β) oraz zwyrodnienia włóknkowe zapoczątkowane przez hiperfosforylowane białko tau. W chorobie Alzheimera obserwuje się degenerację układu cholinergicznego, co wiąże się z pogorszeniem funkcji poznawczych [83,86].

Dane dotyczące ekspresji receptorów $\alpha 7$ -nACh u osób cierpiących na chorobę Alzheimera są rozbieżne. Wevers i wsp. [120] wykazali, że w mózgach pacjentów z chorobą Alzheimera dystrybucja oraz liczba neuronów korowych, w których ulega ekspresji gen *chrna7* jest taka sama jak u zdrowych osób. W innych badaniach wykazano podwyższony poziom mRNA $\alpha 7$ -nAChR w hipokampie (*post mortem*) [42]. W innej pracy zarówno *in vitro* (wyniki z autopsji mózgów) jak i *in vivo* (tomografia - positron emission tomography (PET)) zaobserwowano znaczący spadek nAChRs w korze i hipokampie u pacjentów z chorobą Alzheimera [76], w tym spadek poziomu białka dla podjednostki $\alpha 7$ [38,120]. Feher i wsp. [26] badali związek między $\alpha 7$ nAChR i niektórymi rodzajami demencji. Zaobserwowali, że u osób cierpiących na chorobę Alzheimera oraz demencję z ciałami Lewy'ego znacznie częściej występuje delecja 2bp w genie kodującym podjednostki $\alpha 7$ -nAChR.

Dotychczas przeprowadzono wiele badań dotyczących mechanizmów leżących u podstaw choroby Alzheimera. Jednak opinie czy $\alpha 7$ -nAChRs mają charakter neuroprotektoryjny, czy neurodegeneracyjny są podzielone.

Jedną z charakterystycznych zmian, które występują w chorobie Alzheimera jest utrata aktywności acetylocholinoesteraz (AChE) w neuronach mózgu [100], jednocześnie obserwuje się zwiększoną aktywność AChE wokół samych blaszek amyloidowych [97]. W związku z tym, jak również z deficytem cholinergicznym, podstawową formą terapii choroby Alzheimera o udowodnionej skuteczności jest podawanie inhibitorów acetylocholinesterazy (m.in. donepezil, galantamina), które zapobiegają degradacji acetylocholinyl i przedłużają jej aktywność w synapsie. Galantamina jest stosowana w słabej i umiarkowanej demencji spowodowanej chorobą Alzheimera. Okazuje się, że ten inhibitor acetylocholinesterazy działa również jako pozytywny modulator allosteryczny niektórych podtypów receptorów nikotynowych, m.in. $\alpha 7$ -nAChRs [67]. Stąd też teza, że poprawa funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera w trakcie terapii galantaminą może wynikać nie tylko z hamowania funkcji acetylocholinesteraz, ale również ze zwiększonej aktywności układu cholinergicznego. Donepezil również może modulować $\alpha 7$ -nAChRs umiejscowione w neuronach dopaminergicznych substancji czarnej oraz neuronów korowych, co może być istotne w neuroprotekcji oraz poprawie funkcji poznawczych [99]. Donepezil i galantamina chronią również neurony kory mózgowej przed neurotoksycznością glutaminianu. Co ważne, efekt spowodowany przez galantaminę jest znoszony przez antagonistę $\alpha 7$ -nAChRs - MLA [105].

Peptydy A β podnoszą poziom acetylocholinesteraz wokół blaszek amyloidowych przez zwiększenie wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} w neuronach [97]. W pierwotnych neuronach korowych wzrost acetylocholinesteraz indukowany przez A β jest spowodowany bezpośrednio przez agonistyczne właściwości tego peptydu w stosunku do $\alpha 7$ -nAChRs. Przemawia za tym to, że efekt ten był hamowany przez antagonistę $\alpha 7$ -nAChRs [29]. Jednocześnie agoniści tego receptora, jak nikotyna i cholina, podnosili aktywność acetylocholinesteraz [29].

Jednak nikotyna oraz jej mimetyki chronią neurony przed neurotoksycznym wpływem glutaminianu oraz A β [3]. Protekcyjne działanie nikotyny jest blokowane przez antagonistów receptorów nikotynowych, takich jak dihydro- β -erytroidyna (antagonista $\alpha 4\beta 2$ -nAChRs), mekamylamina [3,50] i α -bungarotoksyna (antagonista $\alpha 7$ -nAChRs) [45]. Nikotyna działa neuroprotekcynie poprzez $\alpha 7$ -nAChRs za pośrednictwem szlaku sygnałowego angażującego kinazę PI3-Akt [45].

Aktywację $\alpha 7$ -nAChRs łączy się również z patologią białka tau. Selektyny agonista receptorów z podjednostką $\alpha 7$ - A-582941 hamuje enzym GSK3 β (β -kinaza syntazy glikogenu 3) - podstawową kinazę odpowiedzialną za hiperfosforylację białka tau, której skutkiem działania jest rozwój neuropatologii w mózgu myszy [9]. Nie obserwuje się tego u myszy pozbawionych genu kodującego $\alpha 7$ -nAChRs. Ponadto A-582941 obniża fosforylację białka tau we włóknach masyści hipokampa (CA3) oraz motoneuronach rdzeniowych w mysim modelu choroby Alzheimera [9]. Natomiast w ludzkich komórkach neuroblastomy, jak również w synaptosomach hipokampa (ludzkich i zwierzęcych) A β_{42} przez działanie na $\alpha 7$ -nAChRs powoduje fosforylację białka tau. Odbywa się to za pośrednictwem aktywacji ERKs oraz JNK-1 (dwie potencjalne kinazy białka tau) [54,116].

Obszary mózgu charakteryzujące się największą ekspresją $\alpha 7$ -nAChRs są bardziej podatne na neuropatologię związane z chorobą Alzheimera [120]. Jak wiadomo receptory $\alpha 7$ -nACh występują w sąsiedztwie płytek amyloidowych [116,117]. W badaniach immunocytochemicznych neuronów mózgow pacjentów z chorobą Alzheimera stwierdzono kolokalizację A β z $\alpha 7$ -nAChRs [75]. β -amyloid wiąże się do $\alpha 7$ -nAChRs, a następnie taki kompleks ulega internalizacji, co może doprowadzić do tworzenia się wewnątrzkomórkowego β -amyloidu, wpływając znacząco na funkcjonowanie neuronu [75]. Akumulację egzogenego A β obserwowano w komórkach neuroblastomy z wyindukowaną nadekspresją $\alpha 7$ -nAChRs. Poziom i zasięg internalizacji A β był bezpośrednio związany z poziomem białka $\alpha 7$ -nAChRs; internalizacja była efektywnie blokowana przez antagonistę $\alpha 7$ -nAChRs α -bungarotoksynę [75].

A β 1-42 ulega koimmunoprecypitacji wraz z $\alpha 7$ -nAChRs w ludzkim mózgu, natomiast neuronalne linie komórkowe, w których nadekspresji ulegają $\alpha 7$ -nAChRs mogą wiązać A β 1-42 silniej od komórek, w których te recep-

tory są nieobecne [116]. Powstawanie wiązania jest blokowane przez α -bungarotoksynę.

W neuronach hipokampu (kultury komórkowe) i skrawkach hipokampu peptydy A β hamowały funkcję $\alpha 7$ -nAChRs [65,84]. W synaptosomach mózgu napływ jonów Ca^{2+} odbywający się za pośrednictwem nAChRs również był hamowany przez peptydy A β [54,118]. Inne badania wskazują, że A β 1-42 nie hamuje wiązania receptora z jego swoistymi ligandami w homogenacie mózgu i skrawkach mózgu szczura, jak również nie współzawodniczy o miejsce wiązania z α -bungarotoksyną w komórkach SH-SY5Y, w których $\alpha 7$ -nAChRs ulegają stałej ekspresji [103].

U myszy transgeniczných z nadekspresją zmutowanego ludzkiego białka prekursorowego amyloidu (APP), mimo obecności dużego poziomu APP i deponowania amyloidu, brak podjednostki $\alpha 7$ chronił przed dysfunkcją synaptyczną oraz upośledzeniem uczenia się i pamięci [24]. W przypadku myszy, u których ulegał ekspresji APP oraz wystąpiła delecja podjednostki $\alpha 7$, test labiryntu wodnego Morrisa wypadł lepiej niż u myszy tylko z nadekspresją APP, a właściwie porównywalnie do zwierząt typu dzikiego. Ponadto okazało się że delecja podjednostki $\alpha 7$ chroni mózg przed utratą synaptofizyny (marker synaptyczny) i MAP2 (białko związane mikro-tubulami, stabilizujące dendryty) oraz redukuje glejozę [24].

Rola receptora $\alpha 7$ -nACh w patologii schizofrenii

Schizofrenia jest chorobą psychiczną, której towarzyszą m.in. zaburzenia behawioralne, autyzm, urojenia, amotywowacja, ale także trudności w skupianiu uwagi i deficyty poznawcze. Mimo niejednorodnych objawów jakich doświadczają pacjenci, większość z nich pali papierosy (wg różnych źródeł 40-90%) [82,128]. Związana jest z tym hipoteza „samoleczenia” (self-medication hypothesis), która zakłada, że pacjenci palą papierosy dla złagodzenia objawów dysfunkcji poznawczych, co wydaje się mieć uzasadnienie w związku z nikotyną zawartą w dymie papierosowym [128]. Wśród 50 tys. szwedzkich poborowych, wykazano liniową zależność między liczbą wypalanych papierosów, a niższym ryzykiem wystąpienia objawów schizofrenii [129]. Dostępna farmakoterapia schizofrenii skupia się głównie na leczeniu halucynacji i urojeń, a nie na poprawie deficytów poznawczych [128].

W mózgach pobranych *post mortem* od pacjentów ze schizofrenią zaobserwowano zredukowany poziom białka dla receptora $\alpha 7$ -nACh w zakręcie zębatym i regionie CA3 hipokampa, ale nie w regionie CA1. Zredukowana ekspresja nie była w tym przypadku związana ze stopniem dysfunkcji poznawczych u tych pacjentów [71].

Zaobserwowano również zredukowane wiązanie się radioligandów do $\alpha 7$ -nAChR w jądrze siatkowatym wzgórza, hipokampie, korze zakrętu obręczy (część układu

limbicznego) i korze czołowej w mózgach *post mortem* pacjentów ze schizofrenią [16,30,37,72]. Zredukowana ekspresja $\alpha 7$ -nACh jako receptorów regulujących uwalnianie innych neurotransmiterów może mieć znaczenie w objawach schizofrenii. Istnieją hipotezy mówiące, że choroba jest związana z aktywnością innych układów neurotransmiterowych (hipoteza dopaminowa, serotoninowa, GABA-ergiczna i glutaminianergiczna [25]).

U pacjentów cierpiących na schizofrenię i chorobę Alzheimera obserwuje się deficyty hamowania przed-sygnałowego (prepulse inhibition, PPI) ujawniające się niezdolnością do odfiltrowania zbędnych informacji. Są związane z nieprawidłowościami bramkowania sensomotorycznego. Podawanie tropisetronu, agonisty receptorów $\alpha 7$ -nACh, będącego jednocześnie antagonistą receptorów dla serotoniny 5-HT₂, przez 14 dni poprawia wyniki testu NORT (novel object recognition test, test rozpoznawanie nowego obiektu) u myszy z deficytami poznawczymi w modelu schizofrenii indukowanej subchronicznym podawaniem fencyklidyny (antagonista kanałów NMDA) [40]. Tropisetron znosi indukowane przez apomorfine (agonista receptorów dopaminergicznych D2) osłabienie bramkowania sensomotorycznego (model skuteczności przeciwpyschotycznych leku), a efekt ten jest blokowany przez MLA, czyli jest to zależne od $\alpha 7$ -nAChR [52].

Myszy *th(tk-)/th(tk-)* mają wiele cech rozwojowych, anatomicznych i biochemicznych charakterystycznych dla schizofrenii. U myszy tych selektywny agonista $\alpha 7$ -nAChR - TC-5619 zarówno sam, jak i synergistycznie z antypyschotyczną kłozapiną, poprawiał zaburzenia PPI i pozytywnie wpływał na zachowania społeczne (test rezydent-intruz, resident-intruder test) [41]. Efekty przeciwpyschotyczne i poprawiające funkcje poznawcze TC-5619 oceniano również u szczurów. Podobnie do wyników otrzymanych u transgenicznym myszy TC-5619 odwracał u nich indukowane przez apomorfine deficyty PPI. U szczurów TC-5619 powodował długotrwałe wzmacnianie pamięci w szerokim zakresie dawek [41]. Badania kliniczne leków działających na $\alpha 7$ -nAChR (m.in. TC-5619) wskazywały na poprawę pojemności uwagi u pacjentów cierpiących na schizofrenię [63,78].

Rola receptora $\alpha 7$ -nACh w patologii choroby Parkinsona

Choroba Parkinsona charakteryzuje się selektywną degeneracją neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej oraz utratą dopaminy w prążkowie. Powyższe zmiany dają obraz choroby w postaci drżenia spoczynkowego, bradykineji z czasem przechodzącej w akinezę, niestabilnej postawy, jak również spowolnienia procesów psychicznych, osłabienia pamięci i zdolności przypominania. Oprócz dopaminy w transmisji synaptycznej w istocie czarnej bierze udział wiele innych neurotransmiterów np. glutaminian, serotonina, noradrenalina, GABA, kannabinoidy, opioidy oraz wiele neuropeptydów, z których każdy może się przyczyniać do

regulacji aktywności neuronów dopaminergicznych [90]. Jednym z ważniejszych mechanizmów regulacji uwalniania dopaminy jest jednak układ cholinergiczny, a dokładniej receptory nikotynowe.

Już w latach 60 ub.w. w badaniach epidemiologicznych wykazano, że istnieje ujemna korelacja między paleniem tytoniu, a występowaniem choroby Parkinsona [18,74]. Wiele badań epidemiologicznych potwierdziło, że choroba Parkinsona rzadko występuje u palaczy [49]. $\alpha 7$ -nAChR jest jednym z podtypów receptorów nikotynowych, które ulegają ekspresji na zakończeniach nerwów dopaminergicznych w prążkowie myszy [36]. Poza tym $\alpha 7$ -nAChRs są zaangażowane w uwalnianie dopaminy z prążkowie i kory przedczołowej u szczurów [66]. W tkance mózgowej uzyskanej od pacjentów z chorobą Parkinsona poziom cholinergicznych receptorów nikotynowych o budowie heterodimerycznej spada, natomiast $\alpha 7$ -nAChRs (budowa homomeryczna) selektywnie rośnie [11,46]. Możliwe, że obserwowana up-regulacja tych receptorów występuje jako mechanizm kompensacyjny w celu utrzymania odpowiedniego poziomu dopaminy podczas progresji choroby Parkinsona.

Rola receptora $\alpha 7$ -nACh w patologii autyzmu

Autyzm jest zaburzeniem neurorozwojowym charakteryzującym się zaburzeniami socjalno-behawioralnymi, sensomotorycznymi, poznawczymi i językowymi. Wiele regionów mózgu w tym kora, mózdzek i pień mózgu oraz układ limbiczny, a także układów neuroprzekaznikowych (m.in. cholinergiczny) jest zaangażowanych w rozwój autyzmu [91].

Jak już wspomniano ekspresja *chrna7* może być nieprawidłowa w niektórych zaburzeniach neuropsychiatrycznych. Heterozygotyczna mikrodelecja fragmentu chromosomu 15 w regionie 15q13.3, która obejmuje kilka genów, w tym *chrna7*, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia autyzmu i schizofrenii [22]. Ponadto poziom mRNA receptora $\alpha 7$ -nACh jest znacznie niższy w korze mózgowej pacjentów z autyzmem (pobrane *post mortem*) [126]. Przypuszcza się, że zmniejszenie ekspresji *chrna7* przyczynia się do zmian w czynności mózgu obserwowanych w tych zaburzeniach.

Adams i wsp. zbadali wpływ zmniejszonej ekspresji genu *chrna7* na układ hamujący w hipokampie myszy typu dzikiego (*chrna7* +/+) i heterozygot (Het) (*chrna7* +/-) szczepu C3H obu płci. Poziom enzymu syntetyzującego GABA - dekarboksylazy glutaminianowej był znacznie zmniejszony u samców i samic myszy $\alpha 7$ Het C3H, a liczba receptorów GABA A została znacząco zredukowana tylko u samców myszy $\alpha 7$ Het C3H. Nie wykryto natomiast zmian w poziomie GABA i pęcherzykowego transportera GABA 1 [1]. Dane te wskazują, że obniżona ekspresja *chrna7* może się przyczyniać do zaburzeń w układach hamujących w hipokampie występujących w przebiegu autyzmu, ale również schizofrenii i padaczki oraz że jest to związane z płcią [1].

POTENCJALNE ZASTOSOWANIE KLINICZNE AGONISTÓW $\alpha 7$ -nAChRs – BEZOWOCNE POSZUKIWANIA CZY REALNE WIDOKI NA PRZYSZŁOŚĆ?

Ligandy $\alpha 7$ -nAChRs są jednymi z najbardziej obiecujących substancji o potencjalnym zastosowaniu w terapii choroby Alzheimera oraz schizofrenii. Świadczy o tym duża liczba badań klinicznych agonistów i pozytywnych allosterycznych modulatorów tych receptorów [82,86]. Poniżej zestawiono ligandy najlepiej zbadane pod kątem terapeutycznym.

TC-5619 – jak wspomniano wyżej, poprawiał pamięć i korzystnie wpływał na funkcje poznawcze i symptomy schizofrenii w modelu zwierzęcym (szczur) [41,73]. TC-5619 u myszy transgenicznych z cechami schizofrenii również poprawiał pamięć i działał przeciwpyschotycznie [41]. Próby kliniczne przeprowadzone na zdrowych ochotnikach wykazały, że związek ten jest dobrze tolerowany [63,109]. Jednak w badaniach klinicznych II fazy nie wykazano skuteczności TC-5619 w leczeniu negatywnych objawów lub poprawie funkcji poznawczych w schizofrenii [114]. Natomiast wyniki testów klinicznych I i II fazy dotyczące pacjentów z chorobą Alzheimera oraz ADHD nie zostały jeszcze opublikowane (ClinicalTrials.gov NCT01472991, NCT01254448, NCT01124708).

ABT-418 wiąże się z dużym powinowactwem do $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 2\beta 2$ oraz $\alpha 7$ -nAChRs [6,81]. W badaniach z zastosowaniem modeli zwierzęcych (szczury i małpy) agonista ten poprawiał aktywność lokomotoryczną i usprawniał uczenie się lepiej niż nikotyna [20]. Wstępne badania kliniczne na zdrowych osobach wskazywały, że ABT-418 jest dobrze tolerowany, a najczęściej występującymi niekorzystnymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy oraz mdłości [123]. Dalsze próby u pacjentów z chorobą Alzheimera wykazały, że podanie tego leku polepsza funkcje poznawcze, takie jak „nauka werbalna”, przestrzenna i rozpoznawanie [87]. Niestety te obiecujące wyniki nie zostały potwierdzone w II fazie badań klinicznych, co wiązało się ze słabą farmakokinetyką oraz tolerancją tego agonisty [106].

GTS-21 będący analogiem anabazyny, znany również pod nazwą DMXB-A, będący częściowym agonistą $\alpha 7$ -nAChRs, przeszedł I fazę badań klinicznych u pacjentów z chorobą Alzheimera i schizofrenią [51]. U zdrowych ochotników GTS-21 spowodował znaczącą poprawę funkcji poznawczych (skupianie uwagi, pamięci roboczej, pamięci epizodycznej) w porównaniu do placebo [51]. W II fazie badań klinicznych u pacjentów ze schizofrenią otrzymujących długotrwale większe dawki GTS-21 zaobserwowano znaczącą poprawę skupiania uwagi i pamięci operacyjnej w stosunku do placebo [31].

ABT-107 jest silnym, selektywnym agonistą receptora nikotynowego $\alpha 7$ w fazie badań nad skutecznością w leczeniu choroby Alzheimera i zaburzeń funkcji poznawczych związanych ze schizofrenią. Okazał się bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów w zastosowanym zakresie dawek. Farmakokinetyka, bezpieczeństwo i tolerowanie ABT-107 predysponuje go do dalszych badań [79].

PNU-120596 podawany sam lub z innymi agonistami $\alpha 7$ -nAChRs reguluje uwalnianie dopaminy i glutamianu w mózgu szczura [66]. Gdy podawany jest z donepezilem nasila jego działanie, co obserwowano w testach badających proces uczenia się i pamięci u zwierząt zdrowych oraz z deficytami związanymi ze starzeniem się [12]. Można więc przypuszczać, że PAMs selektywne dla $\alpha 7$ -nAChRs mogą w przyszłości mieć zastosowanie jako środki wspomagające działanie inhibitorów acetylocholinesterazy w terapii zaburzeń pamięci towarzyszących chorobie Alzheimera jak i niezwiązanych z wiekiem.

JN403 jest silnym częściowym agonistą, który hamuje tworzenie kompleksów A β z $\alpha 7$ -nAChR w warunkach *in vivo* [5,64]. Natomiast S24795 (także będący agonistą tego receptora) ułatwia uwolnienie A β z istniejącego już kompleksu i przez to przywraca funkcję receptora $\alpha 7$ -nACh [118].

R3487/MEM3454 (znany również jako R3487, RG3487 lub MEM3454, a także RO5313534) zwiększa uwalnianie dopaminy oraz acetylocholiny w korze mózgowej oraz hipokampie szczura. Związek okazał się skutecznym w kilku testach behawioralnych zarówno u młodych gryzoni, jak i w wieku zaawansowanym [94]. Nowsze wyniki sugerują, że zwiększa uwalnianie dopaminy przez stymulację receptorów nikotynowych, podczas gdy nasilenie uwalniania acetylocholiny odbywa się przez antagonizowanie receptorów 5-HT $_3$. Uważa się, że R3487/MEM3454 sam lub z atypowymi lekami przeciwpyschotycznymi może poprawiać upośledzone funkcje poznawcze u pacjentów ze schizofrenią [44]. Obecnie są prowadzone badania kliniczne II fazy nad bezpieczeństwem i skutecznością MEM 3454 w leczeniu wspomagającym jednoczesną terapię lekami przeciwpyschotycznymi u chorych z zaburzeniami poznawczymi związanymi ze schizofrenią (ClinicalTrials.gov NCT00604760).

W badaniach klinicznych II fazy u pacjentów z łagodną postacią choroby Alzheimera po podaniu R3487/MEM3454 obserwowano znaczną poprawę funkcji poznawczych [109] (ClinicalTrials.gov NCT00884507). Badania kliniczne I fazy dotyczące wpływu memantyny na farmakokinetykę, bezpieczeństwo i tolerowanie pojedynczej dawki RO5313534 u zdrowych ochotników zostały już ukończone, jednak wyników jeszcze nie opublikowano (ClinicalTrials.gov NCT01196065), podobnie jak wyników badań skuteczności podawania RO5313534 razem z donepezilem w leczeniu chorych z Alzheimerem (ClinicalTrials.gov NCT00884507).

EVP-6124 przywraca funkcje pamięci u szczurów, którym podawano wcześniej skopolaminę, jak również potęguje działanie donepezilu w przywracaniu funkcji pamięci u szczurów w tym samym modelu doświadczalnym [89]. Najnowsze badania kliniczne pacjentów ze schizofrenią przyjmujących leki przeciwpyschotyczne drugiej generacji wykazały, że EVP-6124 jest dobrze tolerowany [88]. Pozytywny wpływ na funkcje poznawcze po podaniu EVP-6124 zaobserwowano w uczeniu się niewerbalnym, pamięci i funkcjach wyko-

nawczych. Bazując na tych obiecujących wynikach podjęto badania kliniczne I i II fazy dotyczące właściwości prokognitywnych EVP-6124 u pacjentów ze schizofrenią przewlekłą (ClinicalTrials.gov odpowiednio NCT01556763 i NCT00968851) [88]. Jednocześnie planuje się następne (ClinicalTrials.gov NCT01714713, NCT01716975 i NCT01714661) mające na celu określenie czy EVP-6124 poprawia zdolności poznawcze osób chorych na schizofrenię, poddanych jednoczesnej stabilnej terapii lekami przeciwpsychotycznymi. Ten najbardziej obiecujący agonista poddawany był również próbom klinicznym fazy II (NCT01073228), fazy III (ClinicalTrials.gov NCT01969136 oraz NCT01969123, NCT02004392) bezpieczeństwa i skuteczności (wpływu na funkcje poznawcze) leku u pacjentów z łagodną i umiarkowaną chorobą Alzheimera. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych i proponowanego mechanizmu działania, EVP-6124 wydaje się skutecznym w terapii chorób na Alzheimera w połączeniu z inhibitorami cholinesterazy [19].

PODSUMOWANIE

Proces poznawczy jest złożoną funkcją OUN, która obejmuje uwagę, uczenie się, pamięć oraz procesy wyko-

nawcze. Poszczególne choroby mogą dotyczyć jednego z wyżej wymienionych procesów (np. ADHD – deficyty uwagi) lub charakteryzować się globalnym upośledzeniem poznawczym (np. w schizofrenii).

Poszukiwania leków wspomagających funkcje poznawcze obejmują czynniki wspomagające neurotransmisję (np. inhibitory acetylocholinesterazy) stymulujące lub hamujące kluczowe receptory w mózgu (np. agoniści receptorów nikotynowych oraz antagoniści receptorów 5-HT₆), jak też aktywujące wewnątrzkomórkowe kaskady sygnalizacyjne (np. inhibitory fosfodiesteraz). Wśród wielu możliwości potencjalnych terapii chorób przebiegających z upośledzeniem funkcji poznawczych, szczególne miejsce zajmują agoniści i pozytywne allosteryczne modulatory $\alpha 7$ -nAChRs. Wydaje się, że receptory te oraz ich ligandy są jednym z najbardziej obiecujących kierunków badań w terapii deficytów i zaburzeń poznawczych charakterystycznych dla choroby Alzheimera, schizofrenii czy ADHD. Są obiektem zainteresowania farmakologów, zwłaszcza że niektórzy agoniści $\alpha 7$ -nAChRs charakteryzują się dobrym przenikaniem tkanki mózgowej, łatwo przechodząc barierę krew-mózg i często są skuteczne po podaniu doustnym (np. JN403) [28,55].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adams C.E., Yonchek J.C., Schulz K.M., Graw S.L., Stitzel J., Teschke P.U., Stevens K.E.: Reduced ChRNA7 expression in mice is associated with decreases in hippocampal markers of inhibitory function: implications for neuropsychiatric diseases. *Neuroscience*, 2012; 207: 274-282
- [2] Addy N.A., Nakijima A., Levin E.D.: Nicotinic mechanisms of memory: effects of acute local DH β E and MLA infusions in the basolateral amygdala. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, 2003; 16: 51-57
- [3] Akaike A., Takada-Takatori Y., Kume T., Izumi Y.: Mechanisms of neuroprotective effects of nicotine and acetylcholinesterase inhibitors: role of $\alpha 4$ and $\alpha 7$ receptors in neuroprotection. *J. Mol. Neurosci.*, 2010; 40: 211-216
- [4] Albuquerque E.X., Pereira E.F., Alkondon M., Rogers S.W.: Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.*, 2009; 89: 73-120
- [5] Arias H.R., Gu R.X., Feuerbach D., Wei D.Q.: Different interaction between the agonist JN403 and the competitive antagonist methyllycaconitine with the human $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. *Biochemistry*, 2010; 49: 4169-4180
- [6] Arneric S.P., Sullivan J.P., Briggs C.A., Donnelly-Roberts D., Anderson D.J., Raskiewicz J.L., Hughes M.L., Cadman E.D., Adams P., Garvey D.S.: (S)-3-methyl-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyl) isoxazole (ABT 418): a novel cholinergic ligand with cognition-enhancing and anxiolytic activities: I. *In vitro* characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994; 270: 310-318
- [7] Bettany J.H., Levin E.D.: Ventral hippocampal $\alpha 7$ nicotinic receptor blockade and chronic nicotine effects on memory performance in the radial-arm maze. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2001; 70: 467-474
- [8] Bitner R.S., Bunnelle W.H., Anderson D.J., Briggs C.A., Buccafu-
- sco J., Curzon P., Decker M.W., Frost J.M., Gronlien J.H., Gubbins E., Li J., Malysz J., Markosyan S., Marsh K., Meyer M.D. i wsp.: Broad-spectrum efficacy across cognitive domains by $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonism correlates with activation of ERK1/2 and CREB phosphorylation pathways. *J. Neurosci.*, 2007; 27: 10578-10587
- [9] Bitner R.S., Nikkel A.L., Markosyan S., Otte S., Puttfarcken P., Gopalakrishnan M.: Selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor activation regulates glycogen synthase kinase3 β and decreases tau phosphorylation *in vivo*. *Brain Res.*, 2009; 1265: 65-74
- [10] Boccia M.M., Blake M.G., Krawczyk M.C., Baratti C.M.: Hippocampal $\alpha 7$ nicotinic receptors modulate memory reconsolidation of an inhibitory avoidance task in mice. *Neuroscience*, 2010; 171: 531-543
- [11] Bordia T., Grady S.R., McIntosh J.M., Quik M.: Nigrostriatal damage preferentially decreases a subpopulation of $\alpha 6\beta 2^*$ nAChRs in mouse, monkey, and Parkinson's disease striatum. *Mol. Pharmacol.*, 2007; 72: 52-61
- [12] Callahan P.M., Hutchings E.J., Kille N.J., Chapman J.M., Terry A.V. Jr.: Positive allosteric modulator of $\alpha 7$ nicotinic-acetylcholine receptors, PNU-120596 augments the effects of donepezil on learning and memory in aged rodents and non-human primates. *Neuropharmacology*, 2013; 67: 201-212
- [13] Castner S.A., Smagin G.N., Piser T.M., Wang Y., Smith J.S., Christian E.P., Mrzljak L., Williams G.V.: Immediate and sustained improvements in working memory after selective stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Biol. Psychiatry*, 2011; 69: 12-18
- [14] Chan W.K., Wong P.T., Sheu F.S.: Frontal cortical $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors in working and reference memory. *Neuropharmacology*, 2007; 52: 1641-1649
- [15] Changeux J.P.: The nicotinic acetylcholine receptor: the foun-

- ding father of the pentameric ligand-gated ion channel superfamily. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 40207-40215
- [16] Court J., Spurdun D., Lloyd S., McKeith I., Ballard C., Cairns N., Kerwin R., Perry R., Perry E.: Neuronal nicotinic receptors in dementia with Lewy bodies and schizophrenia: α -bungarotoxin and nicotine binding in the thalamus. *J. Neurochem.*, 1999; 73: 1590-1597
- [17] Curzon P., Anderson D.J., Nikkel A.L., Fox G.B., Gopalakrishnan M., Decker M.W., Bitner R.S.: Antisense knockdown of the rat $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor produces spatial memory impairment. *Neurosci. Lett.*, 2006; 410: 15-19
- [18] Dani J.A.: Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system. *Biol. Psychiatry*, 2001; 49: 166-174
- [19] Deardorff W.J., Shobassy A., Grossberg G.T.: Safety and clinical effects of EVP-6124 in subjects with Alzheimer's disease currently or previously receiving an acetylcholinesterase inhibitor medication. *Expert Rev. Neurother.*, 2015; 15: 7-17
- [20] Decker M.W., Brioni J.D., Sullivan J.P., Buckley M.J., Radek R.J., Raszkiewicz J.L., Kang C.H., Kim D.J., Giardina W.J., Wasicak J.T.: (S)-3-methyl-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)isoxazole (ABT 418): a novel cholinergic ligand with cognition-enhancing and anxiolytic activities: II. *In vivo* characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994; 270: 319-328
- [21] Dépatie L., O'Driscoll G.A., Holahan A.L., Atkinson V., Thavundayil J.X., Kin N.N., Lal S.: Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacology*, 2002; 27: 1056-1070
- [22] Deutsch S.I., Burket J.A., Benson A.D., Urbano M.R.: The 15q13.3 deletion syndrome: Deficient $\alpha 7$ -containing nicotinic acetylcholine receptor-mediated neurotransmission in the pathogenesis of neurodevelopmental disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2016; 64: 109-117
- [23] Dinklo T., Shaban H., Thuring J.W., Lavreysen H., Stevens K.E., Zheng L., Mackie C., Grantham C., Vandenberk I., Meulders G., Peters L., Verachtert H., De Prins E., Lesage A.S.: Characterization of 2-[[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-4-(4-pyridinyl)-5-thiazolemethanol (JNJ-1930942), a novel positive allosteric modulator of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2011; 336: 560-574
- [24] Dziewczapolski G., Glogowski C.M., Masliah E., Heinemann S.F.: Deletion of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor gene improves cognitive deficits and synaptic pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 2009; 29: 8805-8815
- [25] Faludi G., Dome P., Lazary J.: Origins and perspectives of schizophrenia research. *Neuropsychopharmacol. Hung.*, 2011; 13: 185-192
- [26] Fehér A., Juhász A., Rimanóczy A., Csibri E., Kálmán J., Janka Z.: Association between a genetic variant of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor subunit and four types of dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2009; 28: 56-62
- [27] Fernandes C., Hoyle E., Dempster E., Schalkwyk L.C., Collier D.A.: Performance deficit of $\alpha 7$ nicotinic receptor knockout mice in a delayed matching-to-place task suggests a mild impairment of working/episodic-like memory. *Genes Brain Behav.*, 2006; 5: 433-440
- [28] Feuerbach D., Lingenhoehl K., Olpe H.R., Vassout A., Gentsch C., Chaperon F., Nozulak J., Enz A., Bilbe G., McAllister K., Hoyer D.: The selective nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ agonist JN403 is active in animal models of cognition, sensory gating, epilepsy and pain. *Neuropharmacology*, 2009; 56: 254-263
- [29] Fodero L.R., Mok S.S., Losic D., Martin L.L., Aguilar M.I., Barrow C.J., Livett B.G., Small D.H.: $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors mediate an $A\beta_{1-42}$ -induced increase in the level of acetylcholinesterase in primary cortical neurones. *J. Neurochem.*, 2004; 88: 1186-1193
- [30] Freedman R., Hall M., Adler L.E., Leonard S.: Evidence in post-mortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 1995; 38: 22-33
- [31] Freedman R., Olincy A., Buchanan R.W., Harris J.G., Gold J.M., Johnson L., Allensworth D., Guzman-Bonilla A., Clement B., Ball M.P., Kutnick J., Pender V., Martin L.F., Stevens K.E., Wagner B.D., Zerbe G.O., Soti F., Kem W.R.: Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2008; 165: 1040-1047
- [32] Gehricke J.G., Hong N., Whalen C.K., Steinhoff K., Wigal T.L.: Effects of transdermal nicotine on symptoms, moods, and cardiovascular activity in the everyday lives of smokers and nonsmokers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol. Addict. Behav.*, 2009; 23: 644-655
- [33] Gill J.K., Chatzidaki A., Ursu D., Sher E., Millar N.S.: Contrasting properties of $\alpha 7$ -selective orthosteric and allosteric agonists examined on native nicotinic acetylcholine receptors. *PLoS One*, 2013; 8: e55047
- [34] Gómez-Isla T., Hollister R., West H., Mui S., Growdon J.H., Petersen R.C., Parisi J.E., Hyman B.T.: Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1997; 41: 17-24
- [35] Gotti C., Clementi F.: Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology. *Prog. Neurobiol.*, 2004; 74: 363-396
- [36] Grady S.R., Salminen O., Laverty D.C., Whiteaker P., McIntosh J.M., Collins A.C., Marks M.J.: The subtypes of nicotinic acetylcholine receptors on dopaminergic terminals of mouse striatum. *Biochem. Pharmacol.*, 2007; 74: 1235-1246
- [37] Guan Z.Z., Zhang X., Blennow K., Nordberg A.: Decreased protein level of nicotinic receptor $\alpha 7$ subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuroreport*, 1999; 10: 1779-1782
- [38] Guan Z.Z., Zhang X., Ravid R., Nordberg A.: Decreased protein levels of nicotinic receptor subunits in the hippocampus and temporal cortex of patients with Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 2000; 74: 237-243
- [39] Hardy J.: A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron*, 2006; 52: 3-13
- [40] Hashimoto K., Fujita Y., Ishima T., Hagiwara H., Iyo M.: Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of tropisetron: role of $\alpha 7$ nicotinic receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006; 553: 191-195
- [41] Hauser T.A., Kucinski A., Jordan K.G., Gatto G.J., Wersinger S.R., Hesse R.A., Stachowiak E.K., Stachowiak M.K., Papke R.L., Lippello P.M., Bencherif M.: TC-5619: an $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptor-selective agonist that demonstrates efficacy in animal models of the positive and negative symptoms and cognitive dysfunction of schizophrenia. *Biochem. Pharmacol.*, 2009; 78: 803-812
- [42] Hellström-Lindahl E., Mousavi M., Zhang X., Ravid R., Nordberg A.: Regional distribution of nicotinic receptor subunit mRNAs in human brain: comparison between Alzheimer and normal brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1999; 66: 94-103
- [43] Hoyle E., Genn R.F., Fernandes C., Stolerman I.P.: Impaired performance of $\alpha 7$ nicotinic receptor knockout mice in the five-choice serial reaction time task. *Psychopharmacology*, 2006; 189: 211-223
- [44] Huang M., Felix A.R., Kwon S., Lowe D., Wallace T., Santarelli L., Meltzer H.Y.: The $\alpha 7$ nicotinic receptor partial agonist/5-HT₃ antagonist RG3487 enhances cortical and hippocampal dopamine and acetylcholine release. *Psychopharmacology*, 2014; 231: 2199-2210
- [45] Huang X., Cheng Z., Su Q., Zhu X., Wang Q., Chen R., Wang X.: Neuroprotection by nicotine against colchicine-induced apoptosis is mediated by PI3-kinase - Akt pathways. *Int. J. Neurosci.*, 2012; 122: 324-332
- [46] Janhunen S., Ahtee L.: Differential nicotinic regulation of the nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic pathways: implications for drug development. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2007; 31: 287-314
- [47] Jubelt L.E., Barr R.S., Goff D.C., Logvinenko T., Weiss A.P., Evins A.E.: Effects of transdermal nicotine on episodic memory in non-

- smokers with and without schizophrenia. *Psychopharmacology*, 2008; 199: 89-98
- [48] Kalappa B.I., Uteshev V.V.: The dual effect of PNU-120596 on α_7 nicotinic acetylcholine receptor channels. *Eur. J. Pharmacol.*, 2013; 718: 226-234
- [49] Kawamata J., Suzuki S., Shimohama S.: α_7 nicotinic acetylcholine receptor mediated neuroprotection in Parkinson's disease. *Curr. Drug Targets*, 2012; 13: 623-630
- [50] Kihara T., Shimohama S., Sawada H., Honda K., Nakamizo T., Shibasaki H., Kume T., Akaike A.: α_7 nicotinic receptor transduces signals to phosphatidylinositol 3-kinase to block A β -amyloid-induced neurotoxicity. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 13541-13546
- [51] Kitagawa H., Takenouchi T., Azuma R., Wesnes K.A., Kramer W.G., Clody D.E., Burnett A.L.: Safety, pharmacokinetics, and effects on cognitive function of multiple doses of GTS-21 in healthy, male volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 28: 542-551
- [52] Kohnomi S., Suemaru K., Goda M., Choshi T., Hibino S., Kawasaka H., Araki H.: Ameliorating effects of tropisetron on dopaminergic disruption of prepulse inhibition via the α_7 nicotinic acetylcholine receptor in Wistar rats. *Brain Res.*, 2010; 1353: 152-158
- [53] Konradsson-Geuken A., Gash C.R., Alexander K., Pomerleau F., Huettl P., Gerhardt G.A., Bruno J.P.: Second-by-second analysis of alpha 7 nicotine receptor regulation of glutamate release in the prefrontal cortex of awake rats. *Synapse*, 2009; 63: 1069-1082
- [54] Lee D.H., Wang H.Y.: Differential physiologic responses of α_7 nicotinic acetylcholine receptors to β -amyloid₁₋₄₀ and β -amyloid₁₋₄₂. *J. Neurobiol.*, 2003; 55: 25-30
- [55] Leiser S.C., Bowlby M.R., Comery T.A., Dunlop J.: A cog in cognition: how the α_7 nicotinic acetylcholine receptor is geared towards improving cognitive deficits. *Pharmacol. Ther.*, 2009; 122: 302-311
- [56] Levin E.D., Bettegowda C., Blosser J., Gordon J.: AR-R17779, and alpha7 nicotinic agonist, improves learning and memory in rats. *Behav. Pharmacol.*, 1999; 10: 675-680
- [57] Levin E.D., Bradley A., Addy N., Sigurani N.: Hippocampal α_7 and $\alpha_4\beta_2$ nicotinic receptors and working memory. *Neuroscience*, 2002; 109: 757-65
- [58] Levin E.D., Conners C.K., Silva D., Hinton S.C., Meck W.H., March J., Rose J.E.: Transdermal nicotine effects on attention. *Psychopharmacology*, 1998; 140: 135-141
- [59] Levin E.D., Conners C.K., Sparrow E., Hinton S.C., Erhardt D., Meck W.H., Rose J.E., March J.: Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 1996; 123: 55-63
- [60] Levin E.D., Petro A., Rezvani A.H., Pollard N., Christopher N.C., Strauss M., Avery J., Nicholson J., Rose J.E.: Nicotinic α_7 - or β_2 -containing receptor knockout: effects on radial-arm maze learning and long-term nicotine consumption in mice. *Behav. Brain Res.*, 2009; 196: 207-213
- [61] Levin E.D., Wilson W., Rose J.E., McEvoy J.: Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, 1996; 15: 429-436
- [62] Li X., Rainnie D.G., McCarley R.W., Greene R.W.: Presynaptic nicotinic receptors facilitate monoaminergic transmission. *J. Neurosci.*, 1998; 18: 1904-1912
- [63] Lieberman J.A., Dunbar G., Segreti A.C., Girgis R.R., Seoane F., Beaver J.S., Duan N., Hosford D.A.: A randomized exploratory trial of an α_7 nicotinic receptor agonist (TC-5619) for cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2013; 38: 968-975
- [64] Lilja A.M., Porras O., Storelli E., Nordberg A., Marutle A.: Functional interactions of fibrillar and oligomeric amyloid- β with α_7 nicotinic receptors in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2011; 23: 335-347
- [65] Liu Q., Kawai H., Berg D.K.: β -Amyloid peptide blocks the response of α_7 -containing nicotinic receptors on hippocampal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 4734-4739
- [66] Livingstone P.D., Srinivasan J., Kew J.N., Dawson L.A., Gotti C., Moretti M., Shoaib M., Wonnacott S.: α_7 and non- α_7 nicotinic acetylcholine receptors modulate dopamine release *in vitro* and *in vivo* in the rat prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.*, 2009; 29: 539-550
- [67] Lopes C., Pereira E.F., Wu H.Q., Purushottamachar P., Njar V., Schwarcz R., Albuquerque E.X.: Competitive antagonism between the nicotinic allosteric potentiating ligand galantamine and kynurenic acid at α_7^* nicotinic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007; 322: 48-58
- [68] Machaalani R., Kashi P.K., Waters K.A.: Distribution of nicotinic acetylcholine receptor subunits α_7 and β_2 in the human brainstem and hippocampal formation. *J. Chem. Neuroanat.*, 2010; 40: 223-231
- [69] Malysz J., Gronlien J.H., Timmermann D.B., Hakerud M., Thorin-Hagene K., Ween H., Trumbull J.D., Xiong Y., Briggs C.A., Ahring P.K., Dyhring T., Gopalakrishnan M.: Evaluation of α_7 nicotinic acetylcholine receptor agonists and positive allosteric modulators using the parallel oocyte electrophysiology test station. *Assay Drug Dev. Technol.*, 2009; 7: 374-390
- [70] Marighetto A., Valerio S., Desmedt A., Philippin J.N., Trocmé-Thibierge C., Morain P.: Comparative effects of the α_7 nicotinic partial agonist, S 24795, and the cholinesterase inhibitor, donepezil, against aging-related deficits in declarative and working memory in mice. *Psychopharmacology*, 2008; 197: 499-508
- [71] Martin-Ruiz C.M., Haroutunian V.H., Long P., Young A.H., Davis K.L., Perry E.K., Court J.A.: Dementia rating and nicotinic receptor expression in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 2003; 54: 1222-1233
- [72] Marutle A., Zhang X., Court J., Piggott M., Johnson M., Perry R., Perry E., Nordberg A.: Laminar distribution of nicotinic receptor subtypes in cortical regions in schizophrenia. *J. Chem. Neuroanat.*, 2001; 22: 115-126
- [73] Mazurov A.A., Kombo D.C., Hauser T.A., Miao L., Dull G., Genus J.F., Fedorov N.B., Benson L., Sidach S., Xiao Y., Hammond P.S., James J.W., Miller C.H., Yohannes D.: Discovery of (2S,3R)-N-[2-(pyridin-3-ylmethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]benzo[b]furan-2-carboxamide (TC-5619), a selective α_7 nicotinic acetylcholine receptor agonist, for the treatment of cognitive disorders. *J. Med. Chem.*, 2012; 55: 9793-9809
- [74] Morens D.M., Grandinetti A., Reed D., White L.R., Ross G.W.: Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology*, 1995; 45: 1041-1051
- [75] Nagele R.G., D'Andrea M.R., Anderson W.J., Wang H.Y.: Intracellular accumulation of β -amyloid₁₋₄₂ in neurons is facilitated by the α_7 nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 2002; 110: 199-211
- [76] Nordberg A.: Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Biol. Psychiatry*, 2001; 49: 200-210
- [77] Nott A., Levin E.D.: Dorsal hippocampal α_7 and $\alpha_4\beta_2$ nicotinic receptors and memory. *Brain Res.*, 2006; 1081: 72-78
- [78] Olincy A., Harris J.G., Johnson L.L., Pender V., Kongs S., Allensworth D., Ellis J., Zerbe G.O., Leonard S., Stevens K.E., Stevens J.O., Martin L., Adler L.E., Soti F., Kem W.R., Freedman R.: Proof-of-concept trial of an α_7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006; 63: 630-638
- [79] Othman A.A., Lenz R.A., Zhang J., Li J., Awni W.M., Dutta S.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of the selective α_7 neuronal nicotinic receptor agonist, ABT-107, in healthy human volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 2011; 51: 512-526
- [80] Papke R.L.: Merging old and new perspectives on nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem. Pharmacol.*, 2014; 89: 1-11

- [81] Papke R.L., Thinschmidt J.S., Moulton B.A., Meyer E.M., Poirier A.: Activation and inhibition of rat neuronal nicotinic receptors by ABT-418. *Br. J. Pharmacol.*, 1997; 120: 429-438
- [82] Parikh V., Kutlu M.G., Gould T.J.: nAChR dysfunction as a common substrate for schizophrenia and comorbid nicotine addiction: Current trends and perspectives. *Schizophr. Res.*, 2016; 171: 1-15
- [83] Perry E.K., Morris C.M., Court J.A., Cheng A., Fairbairn A.F., McKeith I.G., Irving D., Brown A., Perry R.H.: Alteration in nicotine binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neuroscience*, 1995; 64: 385-395
- [84] Pettit D.L., Shao Z., Yakel J.L.: β -Amyloid₁₋₄₂ peptide directly modulates nicotinic receptors in the rat hippocampal slice. *J. Neurosci.*, 2001; 21: RC120
- [85] Pichat P., Bergis O.E., Terranova J.P., Urani A., Duarte C., Santucci V., Gueudet C., Voltz C., Steinberg R., Stemmelin J., Oury-Donat F., Avenet P., Griebel G., Scatton B.: SSR180711, a novel selective $\alpha 7$ nicotinic receptor partial agonist: (II) efficacy in experimental models predictive of activity against cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2007; 32: 17-34
- [86] Posadas I., López-Hernández B., Cena V.: Nicotinic receptors in neurodegeneration. *Curr. Neuropharmacol.*, 2013; 11: 298-314
- [87] Potter A., Corwin J., Lang J., Piasecki M., Lenox R., Newhouse P.A.: Acute effects of the selective cholinergic channel activator (nicotinic agonist) ABT-418 in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*, 1999; 142: 334-342
- [88] Preskorn S.H., Gawryl M., Dgetluck N., Palfreyman M., Bauer L.O., Hilt D.C.: Normalizing effects of EVP-6124, an $\alpha 7$ nicotinic partial agonist, on event-related potentials and cognition: a proof of concept, randomized trial in patients with schizophrenia. *J. Psychiatr. Pract.*, 2014; 20: 12-24
- [89] Prickaerts J., van Goethem N.P., Chesworth R., Shapiro G., Boess F.G., Methfessel C., Reneerkens O.A., Flood D.G., Hilt D., Gawryl M., Bertrand S., Bertrand D., König G.: EVP-6124, a novel and selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, improves memory performance by potentiating the acetylcholine response of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 2012; 62: 1099-1110
- [90] Quik M., Huang L.Z., Parameswaran N., Bordia T., Campos C., Perez X.A.: Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease. *Biochem. Pharmacol.*, 2009; 78: 677-685
- [91] Ray M.A., Graham A.J., Lee M., Perry R.H., Court J.A., Perry E.K.: Neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunits in autism: an immunohistochemical investigation in the thalamus. *Neurobiol. Dis.*, 2005; 19: 366-377
- [92] Redrobe J.P., Nielsen E.O., Christensen J.K., Peters D., Timmermann D.B., Olsen G.M.: $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor activation ameliorates scopolamine-induced behavioural changes in a modified continuous Y-maze task in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 2009; 602: 58-65
- [93] Ren K., Thinschmidt J., Liu J., Ai L., Papke R.L., King M.A., Hughes J.A., Meyer E.M.: $\alpha 7$ Nicotinic receptor gene delivery into mouse hippocampal neurons leads to functional receptor expression, improved spatial memory-related performance, and tau hyperphosphorylation. *Neuroscience*, 2007; 145: 314-322
- [94] Rezvani A.H., Eddins D., Slade S., Hampton D.S., Christopher N.C., Petro A., Horton K., Johnson M., Levin E.D.: Neonatal 6-hydroxydopamine lesions of the frontal cortex in rats: persisting effects on locomotor activity, learning and nicotine self-administration. *Neuroscience*, 2008; 154: 885-897
- [95] Rezvani A.H., Kholdebarin E., Brucato F.H., Callahan P.M., Lowe D.A., Levin E.D.: Effect of R3487/MEM3454, a novel nicotinic $\alpha 7$ receptor partial agonist and 5-HT3 antagonist on sustained attention in rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2009; 33: 269-275
- [96] Roncarati R., Scali C., Comery T.A., Grauer S.M., Aschmi S., Bothmann H., Jow B., Kowal D., Gianfriddo M., Kelley C., Zanelli U., Ghiron C., Haydar S., Dunlop J., Terstappen G.C.: Procognitive and neuroprotective activity of a novel $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist for treatment of neurodegenerative and cognitive disorders. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009; 329: 459-468
- [97] Sberna G., Sáez-Valero J., Beyreuther K., Masters C.L., Small D.H.: The amyloid β -protein of Alzheimer's disease increases acetylcholinesterase expression by increasing intracellular calcium in embryonal carcinoma P19 cells. *J. Neurochem.*, 1997; 69: 1177-1184
- [98] Schicker K.W., Dorostkar M.M., Boehm S.: Modulation of transmitter release via presynaptic ligand-gated ion channels. *Curr. Mol. Pharmacol.*, 2008; 1: 106-129
- [99] Shen H., Kihara T., Hongo H., Wu X., Kem W.R., Shimohama S., Akaike A., Niidome T., Sugimoto H.: Neuroprotection by donepezil against glutamate excitotoxicity involves stimulation of $\alpha 7$ nicotinic receptors and internalization of NMDA receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 2010; 161: 127-139
- [100] Shinotoh H., Namba H., Fukushi K., Nagatsuka S., Tanaka N., Aotsuka A., Ota T., Tanada S., Irie T.: Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. *Ann. Neurol.*, 2000; 48: 194-200
- [101] Shytle R.D., Mori T., Townsend K., Vendrame M., Sun N., Zeng J., Ehrhart J., Silver A.A., Sanberg P.R., Tan J.: Cholinergic modulation of microglial activation by $\alpha 7$ nicotinic receptors. *J. Neurochem.*, 2004; 89: 337-343
- [102] Sinkus M.L., Graw S., Freedman R., Ross R.G., Lester H.A., Leonard S.: The human CHRNA7 and CHRFA7A genes: a review of the genetics, regulation, and function. *Neuropharmacology*, 2015; 96: 274-288
- [103] Small D.H., Maksel D., Kerr M.L., Ng J., Hou X., Chu C., Mehrani H., Unabia S., Azari M.F., Loiacono R., Aguilar M.I., Chebib M.: The β -amyloid protein of Alzheimer's disease binds to membrane lipids but does not bind to the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. *J. Neurochem.*, 2007; 101: 1527-1538
- [104] Sydserff S., Sutton E.J., Song D., Quirk M.C., Maciag C., Li C., Jonak G., Gurley D., Gordon J.C., Christian E.P., Doherty J.J., Hudzik T., Johnson E., Mrzljak L., Piser T. i wsp.: Selective $\alpha 7$ nicotinic receptor activation by AZD0328 enhances cortical dopamine release and improves learning and attentional processes. *Biochem. Pharmacol.*, 2009; 78: 880-888
- [105] Takada-Takatori Y., Kume T., Sugimoto M., Katsuki H., Niidome T., Sugimoto H., Fujii T., Okabe S., Akaike A.: Neuroprotective effects of galanthamine and tacrine against glutamate neurotoxicity. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006; 549: 19-26
- [106] Terry A.V. Jr, Decker M.W.: Neurobiology of nAChRs and cognition: a mini review of Dr. Jerry J. Buccafusco's contributions over a 25 year career. *Biochem. Pharmacol.*, 2011; 82: 883-890
- [107] Tietje K.R., Anderson D.J., Bitner R.S., Blomme E.A., Brackmeyer P.J., Briggs C.A., Browman K.E., Bury D., Curzon P., Drescher K.U., Frost J.M., Fryer R.M., Fox G.B., Gronlien J.H., Hakerud M. i wsp.: Preclinical characterization of A-582941: a novel $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptor agonist with broad spectrum cognition-enhancing properties. *CNS Neurosci. Ther.*, 2008; 14: 65-82
- [108] Timmermann D.B., Gronlien J.H., Kohlhaas K.L., Nielsen E.O., Dam E., Jorgensen T.D., Ahring P.K., Peters D., Holst D., Christensen J.K., Malysz J., Briggs C.A., Gopalakrishnan M., Olsen G.M.: An allosteric modulator of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor possessing cognition-enhancing properties *in vivo*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007; 323: 294-307
- [109] Toyohara J., Wu J., Hashimoto K.: Recent development of radioligands for imaging $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the brain. *Curr. Top Med. Chem.*, 2010; 10: 1544-1557
- [110] Van Kampen M., Selbach K., Schneider R., Schiegel E., Boess F., Schreiber R.: AR-R 17779 improves social recognition in rats by activa-

tion of nicotinic $\alpha 7$ receptors. *Psychopharmacology*, 2004; 172: 375-383

[111] Vicens P., Ribes D., Torrente M., Domingo J.L.: Behavioral effects of PNU-282987, an $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist, in mice. *Behav Brain Res*, 2011; 216: 341-348

[112] Vijayaraghavan S., Pugh P.C., Zhang Z.W., Rathouz M.M., Berg D.K.: Nicotinic receptors that bind α -bungarotoxin on neurons raise intracellular free Ca^{2+} . *Neuron*, 1992; 8: 353-362

[113] Wallace T.L., Callahan P.M., Tehim A., Bertrand D., Tombaugh G., Wang S., Xie W., Rowe W.B., Ong V., Graham E., Terry A.V. Jr, Roeder J.S., Herbert B., Murray M., Porter R., Santarelli L., Lowe D.A.: RG3487, a novel nicotinic $\alpha 7$ receptor partial agonist, improves cognition and sensorimotor gating in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2011; 336: 242-253

[114] Walling D., Marder S.R., Kane J., Fleischhacker W.W., Keefe R.S., Hosford D.A., Dvergsten C., Segreti A.C., Beaver J.S., Toler S.M., Jett J.E., Dunbar G.C.: Phase 2 trial of an $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist (TC-5619) in negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 2016; 42: 335-343

[115] Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C.A., Tanovic M., Susarla S., Li J.H., Wang H., Yang H., Ulloa L., Al-Abed Y., Czura C.J., Tracey K.J.: Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 2003; 421: 384-388

[116] Wang H.Y., Lee D.H., D'Andrea M.R., Peterson P.A., Shank R.P., Reitz A.B.: β -Amyloid₁₋₄₂ binds to $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor with high affinity. Implications for Alzheimer's disease pathology. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 5626-5632

[117] Wang H.Y., Lee D.H., Davis C.B., Shank R.P.: Amyloid peptide $\text{A}\beta_{1-42}$ binds selectively and with picomolar affinity to $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *J. Neurochem.*, 2000; 75: 1155-1161

[118] Wang H.Y., Stucky A., Liu J., Shen C., Trocme-Thibierge C., Morain P.: Dissociating β -amyloid from $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor by a novel therapeutic agent, S 24795, normalizes $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine and NMDA receptor function in Alzheimer's disease brain. *J. Neurosci.*, 2009; 29: 10961-10973

[119] Werkheiser J.L., Sydserff S., Hubbs S.J., Ding M., Eisman M.S., Perry D., Williams A.J., Smith J.S., Mrzljak L., Maier D.L.: Ultra-low exposure to $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonists elicits an improvement in cognition that corresponds with an increase in $\alpha 7$ receptor expression in rodents: implications for low dose clinical efficacy. *Neuroscience*, 2011; 186: 76-87

[120] Wevers A., Monteggia L., Nowacki S., Bloch W., Schütz U.,

Lindstrom J., Pereira E.F., Eisenberg H., Giacobini E., de Vos R.A., Steur E.N., Maelicke A., Albuquerque E.X., Schröder H.: Expression of nicotinic acetylcholine receptor subunits in the cerebral cortex in Alzheimer's disease: histotopographical correlation with amyloid plaques and hyperphosphorylated-tau protein. *Eur. J. Neurosci.*, 1999; 11: 2551-2565

[121] White H.K., Levin E.D.: Four-week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*, 1999; 143: 158-165

[122] White H.K., Levin E.D.: Chronic transdermal nicotine patch treatment effects on cognitive performance in age-associated memory impairment. *Psychopharmacology*, 2004; 171: 465-471

[123] Wilens T.E., Biederman J., Spencer T.J., Bostic J., Prince J., Monuteaux M.C., Soriano J., Fine C., Abrams A., Rater M., Polisner D.: A pilot controlled clinical trial of ABT-418, a cholinergic agonist, in the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1999; 156: 1931-1937

[124] Wu J., Liu Q., Tang P., Mikkelsen J.D., Shen J., Whiteaker P., Yakel J.L.: Heteromeric $\alpha 7 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors in the brain. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2016; 37: 562-574

[125] Wu J., Lukas R.J.: Naturally-expressed nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Biochem. Pharmacol.*, 2011; 82: 800-807

[126] Yasui D.H., Scoles H.A., Horike S., Meguro-Horike M., Dunaway K.W., Schroeder D.I., Lasalle J.M.: 15q11.2-13.3 chromatin analysis reveals epigenetic regulation of CHRNA7 with deficiencies in Rett and autism brain. *Hum. Mol. Genet.*, 2011; 20: 4311-4323

[127] Young J.W., Crawford N., Kelly J.S., Kerr L.E., Marston H.M., Spratt C., Finlayson K., Sharkey J.: Impaired attention is central to the cognitive deficits observed in $\alpha 7$ deficient mice. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2007; 17: 145-155

[128] Young J.W., Geyer M.A.: Evaluating the role of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Biochem. Pharmacol.*, 2013; 86: 1122-1132

[129] Zammit S., Allebeck P., Dalman C., Lundberg I., Hemmingsson T., Lewis G.: Investigating the association between cigarette smoking and schizophrenia in a cohort study. *Am. J. Psychiatry*, 2003; 160: 2216-2221

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.