

## Ocena wpływu wybranych leków przeciwpsychotycznych na ekspresję genów szlaku ErbB4-PI3K

**Wprowadzenie.** Klozapina jest lekiem przeciwpsychotycznym o szczególnej skuteczności klinicznej. Mechanizm jej działania oraz pozostałych leków przeciwpsychotycznych jest niewystarczająco dobrze poznany. Niedawno wykazano, że ekspresja genów *PIK3CD* i *PIK3R3*, kodujących elementy szlaku zależnego od neureguliny 1 jest podwyższona u chorych na schizofrenię i powiązana z genotypem *ERBB4* predysponującym do rozwoju schizofrenii. Wykazano także w modelu zwierzęcym, że farmakologiczna inhibicja p110 $\delta$ , białkowego produktu *PIK3CD*, wywołuje efekt podobny do przeciwpsychotycznego, a haloperidol obniża ekspresję mRNA *PIK3CD*.

**Cel pracy.** Celem pracy była ocena wpływu haloperidolu, klozapiny, olanzapiny, kwetiapiny i amisulprydu na ekspresję mRNA *ERBB4*, *PIK3CD*, *PIK3R3* i ekspresję białkowego produktu p110 $\delta$ .

**Materiały i metody.** Jako modelu doświadczalnego użyto linii komórkowej ludzkiego glejaka U-87MG. Test żywołności z użyciem bromku 3-(4,5-dimetylotiazolo-2-yl)-2,5-difenylo-2*H*-tetrazolu został wykonany w celu stwierdzenia braku toksyczności badanych leków. Ekspresję mRNA genów oceniano przy pomocy ilościowej łańcuchowej reakcji polimerazowej, a ekspresję białkowego produktu przy pomocy testu immunoenzymatycznego.

**Wyniki.** W stężeniach osiągniętych w mózgu w warunkach klinicznych, kwetiapina obniżała ekspresję mRNA *ERBB4*, klozapina, olanzapina i kwetiapina obniżały ekspresję mRNA *PIK3CD*, a klozapina i kwetiapina obniżały ekspresję mRNA *PIK3R3*. Amisulpryd nie wpływał na ekspresję żadnego z badanych genów w żadnym ze stężeń. Badanie poziomu p110 $\delta$  nie potwierdziło wyników uzyskanych dla ekspresji mRNA *PIK3CD*, co może wskazywać na złożony mechanizm regulacji ekspresji genu.

**Wnioski.** Leki przeciwpsychotyczne w zróżnicowanym stopniu regulują ekspresję kluczowych dla przebiegu schizofrenii genów szlaku ErbB4-PI3K. Wyniki niniejszej pracy mogą prowadzić do głębszego zrozumienia mechanizmu działania leków przeciwpsychotycznych.

## The effect of antipsychotic drugs on the expression of genes encoding the ErbB4-PI3K pathway

**Introduction.** The mechanism of action of antipsychotic drugs, especially the phenomenon of clozapine's unprecedented efficacy, has not yet been fully elucidated. Recently, it was reported that expression of neuregulin 1-downstream molecules *PIK3CD* and *PIK3R3* was increased in schizophrenia and associated with *ERBB4* risk genotype. Pharmacological inhibition of p110 $\delta$ , a protein product of *PIK3CD*, was found to produce antipsychotic-like effect, and haloperidol was observed to decrease *PIK3CD* mRNA expression in an animal model.

**Aim of the study.** The aim of the study was to examine the effect of haloperidol, clozapine, olanzapine, quetiapine and amisulpride on the mRNA expression of *ERBB4*, *PIK3CD*, *PIK3R3*, and a protein product p110 $\delta$ .

**Materials and methods.** U-87MG human glioblastoma cell line was used as an experimental model. 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2*H*-tetrazolium bromide-based viability assay was used to ensure non-toxicity of antipsychotic drugs. Quantitative polymerase chain reaction was used to examine the expression of mRNA, whereas enzyme-linked immunosorbent assay for protein expression.

**Results.** At concentrations reached in clinical settings in the brain, quetiapine decreased *ERBB4* mRNA expression, clozapine, olanzapine, and quetiapine decreased *PIK3CD* mRNA expression, whereas clozapine and quetiapine decreased *PIK3R3* mRNA expression. Amisulpride did not affect any of the tested genes at any of the tested concentrations. P110 $\delta$  protein expression pattern did not support the results of *PIK3CD* mRNA expression, and suggested a complex mechanism of regulation of *PIK3CD* gene expression.

**Conclusions.** Antipsychotic drugs seem to differentially regulate the expression of the genes recently found to be involved in schizophrenia ErbB4-PI3K pathway. The results of the study may pave a way towards deeper understanding of the mechanism of action of antipsychotic drugs.