

A esquizofrenia é uma desordem complexa e heterogênea com múltiplos sintomas: positivos (alucinações, agitação motora, delírios), negativos (embotamento afetivo, anedonia, isolamento social) e cognitivos (*déficit* de atenção, problemas de memória, fluência verbal comprometida) (Van Os, J. & Kapur, S. *Schizophrenia* 374:635, 2009). Os fármacos disponíveis para o tratamento da esquizofrenia aliviam os sintomas positivos e negativos, mas falham em melhorar sintomas cognitivos, o que reduz seriamente a qualidade de vida dos pacientes (Abbot, A. *Nature* 468:158, 2010). Buscando um novo protótipo de fármaco antipsicótico, nosso grupo planejou e sintetizou de LASSBio-579, um derivado *N*-fenilpiperazínico (Menegatti *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 11:4807, 2003). Em estudos prévios, demonstramos que este composto apresenta um perfil característico de antipsicótico atípico, capaz de modular três diferentes sistemas neurotransmissores envolvidos na patofisiologia da esquizofrenia: dopaminérgico, serotoninérgico e glutamatérgico (Neves *et al.*, *Bioorg Med Chem*, 18:1925, 2010). O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de LASSBio-579 no modelo de inibição de sobressalto por pré-pulso (IPP). A IPP é considerada como um índice da capacidade de filtrar informações recebidas, que está prejudicada em pacientes esquizofrênicos e pode ser modelada em animais. LASSBio-579 (0,5; 1,0; 5,0 mg/kg, v.o.) foi avaliado sobre o prejuízo na inibição de sobressalto por pré-pulso induzido por apomorfina (3 mg/kg, s.c.) (agonista dopaminérgico), cetamina (30 mg/kg, s.c.) (antagonista de receptores NMDA) e (\pm)2,5-dimetoxi-4-iodoamfetamina (DOI) (0,5 mg/kg, s.c.) (agonista 5-HT_{2A/2C}). Foram utilizados camundongos CF1 machos e adultos (30 g) (FEPPS-RS). Os protocolos experimentais foram previamente aprovados pela CEUA-UFRGS (2008244). Os testes foram realizados em um equipamento de medida de resposta de sobressalto (Insight®), no qual os camundongos são colocados em uma caixa de contenção posicionada em uma plataforma transdutora, localizada dentro do equipamento, que é capaz de medir os movimentos do animal. Um estímulo acústico de alta qualidade é gerado por um alto-falante. Os dados gerados na plataforma são enviados a um software adequado ao equipamento que registra e analisa os mesmos. Os animais foram tratados com LASSBio-579 trinta minutos antes da administração da substância indutora de prejuízo. Na sequência, os camundongos foram colocados no equipamento para ambientação com um ruído de fundo (65dB) por 5 minutos. O ruído de fundo permaneceu durante todo o ensaio. Um ensaio consiste de 55 sessões, com 5 sessões consecutivas de pulso único no início de 115 dB e 50 sessões posteriores aleatorizadas com pulsos (115 dB) e pré-pulsos nas intensidades de 80, 85 ou 90 dB (cada sessão 10 vezes) apresentadas em uma ordem aleatória, com média de 20 s \pm 10 entre os intervalos. LASSBio-579 foi capaz de prevenir o prejuízo induzido por todas as substâncias. Este resultado sugere que LASSBio-579 pode representar um protótipo para desenvolvimento de medicamentos eficazes no tratamento de prejuízos cognitivos presentes na esquizofrenia. Além disso, reforça resultados anteriores do nosso grupo, que demonstram que LASSBio-579 apresenta um perfil de antipsicótico atípico, capaz de agir em diferentes sistemas neurotransmissores.