

GLUTAMINIAN I JEGO RECEPTORY, CZYLI O TYM, JAK MOŻNA ULECZYĆ MÓZG

Joanna M. Wierońska, Paulina Cieślik (Kraków)

Streszczenie

Glutaminian jest neurotransmiterem pobudzającym i stanowi jednocześnie największy system neurotransmisyjny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W stanie fizjologicznym występuje w równowadze z kwasem gamma aminomasłowym (GABA), który jest najpowszechniejszym neurotransmiterem hamującym w mózgu. Zapewnia to homeostazę i prawidłowe funkcjonowanie OUN. W przypadkach chorobowych dochodzi do zaburzenia tej równowagi, z reguły „na korzyść” glutaminianu, czyli mamy do czynienia z nadmiernym jego uwalnianiem/aktywnością. Obniżanie tej nadmiernej aktywności układu glutaminianergicznego poprzez blokowanie jego receptorów zlokalizowanych na ciałach neuronów lub zahamowanie nadmiernego uwalniania poprzez receptory zlokalizowane presynaptycznie, na zakończeniach neuronów, stanowi dobry punkt uchwytu w poszukiwaniu nowych leków psychotropowych. Do tej pory scharakteryzowano trzy typy glutaminianergicznych receptorów jonotropowych (KA, AMPA oraz NMDA) i siedem rodzajów receptorów metabotropowych, podzielonych na trzy grupy. Daje to olbrzymie możliwości farmakologiczne, które pokrótce zostaną omówione w ramach artykułu.

Abstract

Glutamate is an excitatory neurotransmitter in the central nervous system (CNS), and is considered as the most abundant in the brain. It stays in physiological balance with inhibitory gamma amino butyric acid (GABA) ensuring the proper functioning of the CNS. Any disturbances within this homeostasis may lead to development of psychiatric or neurological disorders, in which an overactivity of glutamate is often observed. Inhibition of this overactivity of glutamate is considered as the putative way to achieve therapeutic effect. The inhibition of postsynaptic receptors and/or inhibition of glutamate release through presynaptic receptors constitute excellent targets in neuroscience drug discovery. As far as now three subtypes of ionotropic receptors for glutamate are known (KA, AMPA and NMDA) and 21 subtypes of metabotropic receptors (mGlu). It gives us excellent pharmacological opportunities that are shortly discussed within this article.

Wstęp

Kwas glutaminowy (glutaminian, GLU) jest najbardziej rozpowszechnionym pobudzającym neuroprzekaznikiem (neurotransmiterem) w ośrodkowym układzie nerwowym kręgowców. Jest produkowany przez neurony glutaminianergiczne, które stanowią dominującą część wszystkich neuronów w mózgu. Neuroprzekaznik ten reguluje pracę prawie wszystkich neuronów, a zaburzenia ze strony układu glutaminianergicznego mają poważne konsekwencje, objawiające się jako choroby psychiczne lub neurologiczne. W prawidłowo funkcjonującym OUN istnieje system sprzężeń zwrotnych, które regulują pracę neuronów GLU, zapewniając równowagę homeostatyczną, a najważniejszą rolę w tej regulacji odgrywa drugi

z neurotransmiterów aminokwasowych, hamujący kwas γ amino masłowy (GABA). Więcej o tej regulacji w dalszej części artykułu.

Nie do końca znane są dokładne mechanizmy powstawania poszczególnych zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i zwykle na rozwój choroby nakładają się czynniki środowiskowe, genetyczne lub też epigenetyczne, w wyniku których dochodzi do zmian neurochemicznych. W niniejszym artykule opisane zostaną wybrane aspekty etiopatologii schorzeń OUN i potencjalnych możliwości terapeutycznych, ze szczególnym uwzględnieniem roli układu glutaminianergicznego. Wykazano, iż wszelkie zmiany w aktywności GLU (nadaktywność lub też przeciwnie, obniżenie aktywności) leżą u podstaw takich zaburzeń jak lęk, depresja, schizofrenia, autyzm

czy też choroby neurodegeneracyjne. Najczęściej obserwujemy nadaktywność tego neuroprzekaźnika w poszczególnych rejonach mózgu, co może prowadzić do rozwoju schizofrenii lub chorób neurodegeneracyjnych [12]. Dane dotyczące roli układu glutaminianergicznego w innych zaburzeniach, np. depresji, nie są jednoznaczne, część badaczy sugeruje wzrost aktywności tego neuroprzekaźnika, część zahamowanie [8].

Mechanizm działania większości obecnie stosowanych leków psychotropowych polega na regulowaniu innych niż glutaminian neurotransmiterów, głównie monoamin (serotonina, dopamina, noradrenalina). Często jednakże leki te nie przynoszą oczekiwanej poprawy stanu chorego, ponadto ich dłuższe stosowanie wywołuje niepożądane skutki uboczne (np. zaburzenia metaboliczne, zaburzenia snu, stany lękowe lub depresyjne), co przyczynia się do zaprzestania leczenia. Dlatego też prace neurofarmakologów na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat skoncentrowane były w dużym stopniu na poszukiwaniu nowych leków działających na układ nerwowy, a układ glutaminianergiczny jako największy układ neurotransmisyjny w mózgu stał się jednym z ważniejszych punktów uchwytu dla poszukiwania nowych leków.

Receptory

Receptory w OUN to wyspecjalizowane struktury, które rozpoznają określony neuroprzekaźnik, a następnie przekazują informację do wnętrza neuronu. Każdy neuroprzekaźnik w mózgu działa poprzez określoną, specyficzną dla siebie pulę receptorów, które nie rozpoznają innych neurotransmiterów. Dlatego też poprzez regulację działania receptora możemy „naśladować” działanie naturalnego neuroprzekaźnika, inaczej mówiąc liganda endogenne, którym może być np. glutaminian, monoaminy. Związki syntetyczne, których zadaniem jest wiązanie się z receptorem w celu wywołania określonej reakcji farmakologicznej, to ligandy egzogenne. Większość obecnie stosowanych leków psychotropowych to nic innego jak ligandy egzogenne, regulujące pracę neuroprzekaźników monoaminergicznych (dopamina, serotonina, adrenalina). Istnieje kilka zaakceptowanych leków specyficznym wiążących się do receptorów GLU (zwłaszcza do receptorów jonotropowych, szczegóły poniżej), jednakże potencjał terapeutyczny ligandów dla tej grupy receptorów jest znacznie szerszy i nie w pełni wykorzystany. Dotyczy to zwłaszcza ligandów dla glutaminianergicznych receptorów metabotropowych.

Podział receptorów dla glutaminianu. Receptory jonotropowe

Receptory dla glutaminianu dzielą się na dwie grupy: receptory jonotropowe oraz receptory metabotropowe. Receptory jonotropowe są to receptory szybkiego przekazywania sygnału synaptycznego, czas przekazywania sygnału liczy się w milisekundach. Receptory te są tetramerami zbudowanymi z czterech podjednostek, które tworzą kanały jonowe w błonach komórkowych i pośredniczą w przepuszczaniu określonych jonów z lub do wnętrza komórki, zmieniając jej potencjał błonowy. Przechodzenie jonów jest regulowane otwarciem lub też zamknięciem kanału jonowego, a to z kolei zależy od stymulacji przez naturalny ligand, jakim jest glutaminian. Wyróżnia się trzy typy receptorów jonotropowych dla glutaminianu: receptor kainianowy (KA), receptor AMPA oraz receptor NMDA. Oprócz glutaminianu receptory te swoiście wiążą inne związki egzogenne i stąd pochodzą ich nazwy. Receptor KA ma powinowactwo do kwasu kainowego i po stymulacji reguluje poziom sodu (Na^+) i potasu (K^+) w komórce. Jest najmniej poznany ze wszystkich receptorów jonotropowych dla glutaminianu. Ze względu na swoją lokalizację stymulacja receptora może prowadzić do pobudzenia neuronu, co prowadzi do ekscytotoksyczności i drgawek, lub też, w przypadku receptorów zlokalizowanych na zakończeniach neuronów, do regulacji uwalniania neurotransmiterów.

Z kolei receptor AMPA jest selektywnie aktywowany przez kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy (AMPA) i jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych receptorów w OUN. Pod wpływem związania ligandu staje się przepuszczalny dla jonów sodu (Na^+), potasu (K^+) oraz wapnia (Ca^{2+}). Ostatnim typem receptora jonotropowego dla glutaminianu jest receptor NMDA, selektywnie aktywowany przez kwas N-metylo-D-asparaginowy. Podobnie jak AMPA, przewodzi kationy sodu, potasu i wapnia. Zbudowany jest z dwóch podjednostek NR1 oraz dwóch podjednostek NR2.

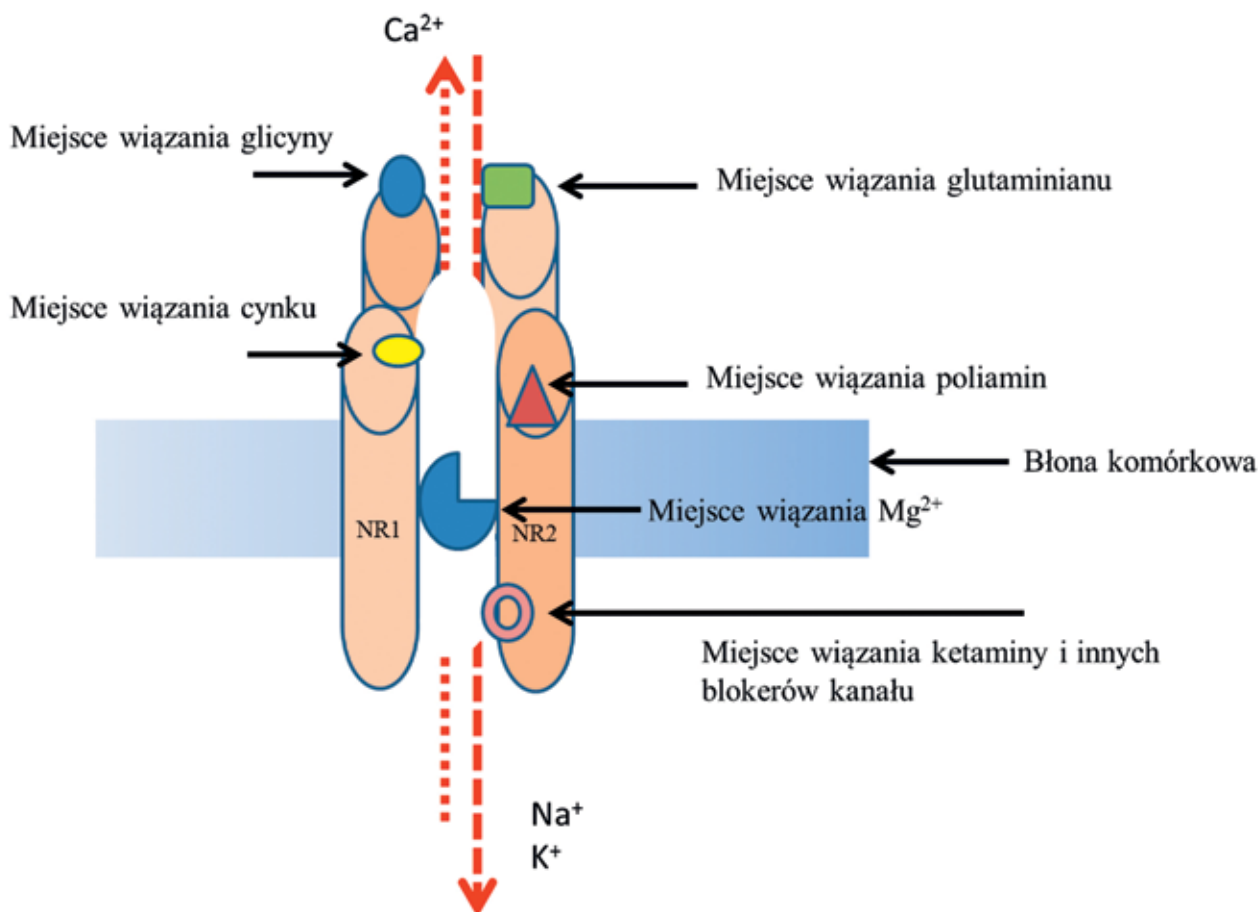
W odróżnieniu od dwóch poprzednich receptorów, przyłączenie endogenne liganda, jakim jest glutaminian, nie jest wystarczające do pobudzenia NMDA. Warunkiem aktywacji receptora jest jeszcze jednoczesne przyłączenie cząsteczek glicyny lub seryny oraz zmiana potencjału błonowego komórki (depolarizacja), gdyż w stanie spoczynkowym receptor jest blokowany przez jon magnezu (Mg^{2+}), co uniemożliwia przepływ jonów. Zmiana potencjału błonowego następuje poprzez wzrost poziomu jonów sodu w cytoplazmie neuronu. Dlatego też najczęściej do

pobudzenia receptora NMDA konieczna jest wcześniejsza aktywacja receptorów AMPA, które pośredniczą w transporcie jonów do wnętrza komórki.

Na Ryc. 1 przedstawiono schematycznie budowę receptora jonotropowego na przykładzie receptora NMDA.

aktywność wykazano klinicznie dla związków hamujących działanie receptora, takich jak telampamer czy perampanel [2]. Perampanel został oficjalnie dopuszczony do stosowania u ludzi w 2012 roku.

Aktywatory receptora AMPA wykazują również silne działanie prokognitywne, czyli poprawiające pamięć. Może to mieć znaczenie terapeutyczne w le-



Ryc. 1. Schemat budowy receptora jonotropowego NMDA.

Efekty terapeutyczne ligandów receptorów jonotropowych

W szeregu badań przedklinicznych, jak również klinicznych, wykazano, iż ligandy dla glutaminianergicznych receptorów jonotropowych mogą mieć silny potencjał terapeutyczny [5]. Najmniej danych dotyczy właściwości terapeutycznych receptora KA. Opisano potencjał przeciwdrgawkowy i przeciwbólowy związków hamujących działanie receptora.

Podstawowym receptorem regulującym neurotransmisję w synapsach pobudzających jest receptor AMPA. Z tego też względu receptor ten ma ogromne znaczenie w rozwoju stanów padaczkowych, a zahamowanie jego aktywności przyczynia się do ograniczenia napadów drgawkowych. Przeciwdrgawkową

czynnością choroby Alzheimera lub schizofrenii. Jednym z leków zaaprobowanych do stosowania w tym celu u ludzi jest piracetam, który może być stosowany do leczenia stanów otępiennych, z wyłączeniem choroby Alzheimera. W ostatnim czasie postuluje się też duży potencjał antydepresyjny związków aktywujących receptor AMPA, jednakże na razie przeprowadzono tylko badania na zwierzętach.

Największą liczbę miejsc wiążących różne ligandy posiada receptor NMDA i jest jednym z lepiej przebadanych receptorów. Jak pokazano na rysunku (Ryc. 1), ligandy mogą wiązać się bezpośrednio do kanału jonowego (antagoniści bezkompetyjni) lub też w miejscu wiązania glutaminianu (agoniści/antagoniści kompetyjni). Na poszczególnych podjednostkach receptora znajdują się też miejsca wiązania

glicyny, poliamin, cynku i magnezu. W szeregu badań na zwierzętach oraz w badaniach klinicznych wykazano, iż blokada poszczególnych miejsc wiążących w obrębie receptora może mieć określony efekt terapeutyczny. Udokumentowana jest korzystna rola związków wiążących się z receptorem w leczeniu depresji. Szczególnie istotna wydaje się być tutaj rola cynku i magnezu (brak cynku w diecie może przyczynić się do rozwoju choroby, natomiast suplementacja pierwiastkami wywołuje efekt przeciwdepresyjny, zarówno w modelach zwierzęcych, jak i w badaniach z udziałem pacjentów) [7]. Efekt przeciwdepresyjny wykazano także po podaniach blokerów kanału jonowego NMDA (np. ketamina) [13]. Badania te były wykonane na pacjentach z depresją

lekooporną (w przypadku depresji lekooporność dotyczy ok. 40% pacjentów), a efekt przeciwdepresyjny obserwowano już po jednokrotnym wlewie dożylnym ketaminy. Jest o tyle istotne, że w przypadku standardowej farmakoterapii na efekt przeciwdepresyjny trzeba czekać co najmniej kilka tygodni (w niektórych przypadkach pacjenci zniechęceni leczeniem zaprzestają brania leków, co może prowadzić nawet do prób samobójczych). Szybkie działanie ketaminy potwierdza istotną rolę układu glutaminianergicznego w patofizjologii i leczeniu depresji. Jeżeli chodzi o inne potencjalne działania terapeutyczne ligandów receptora NMDA, na uwagę zasługuje ich aktywność przeciwlękowa, neuroprotekcjna i prokognitywna. Jednym z zaakceptowanych leków stosowanych

Tabela 1. Najważniejsze aktywności farmakologiczne ligandów receptorów jonotropowych dla glutaminianu. NAM-negatywny allosteryczny modulator; PAM-pozytywny allosteryczny modulator. W nawiasie nazwy przykładowych związków.

Receptor	Typ oddziaływania	Badania przedkliniczne na zwierzętach	Badania kliniczne
KA	antagonista/NAM (LY382884, LY377770)	przeciwbólowe, przeciwdrgawkowe	przeciwbólowe
	agonista/PAM (kwas kainowy)	prodrgawkowe	brak danych
AMPA	antagonista/NAM (perampanel, LY392098)	przeciwdrgawkowe, neuroprotekcjne przeciwlękowe przeciwbólowe	przeciwdrgawkowe
	agonista/PAM (piracetam, LY392098)	przeciwdepresyjne, antypsychotyczne, prokognitywne, przeciwparkinsonowskie	antypsychotyczne (jako suplement terapii)
NMDA	antagonista/NAM (ACPC, CGP-37849)	przeciwdrgawkowe, przeciwlękowe, przeciwdepresyjne, neuroprotekcjne	brak danych
	blokery kanału (ketamina, MK-801, memantyna)	przeciwdepresyjne, neuroprotekcjne, przeciwlękowe	przeciwdepresyjne, przeciwparkinsonowskie, stosowane w chorobie Alzheimera, przeciw demencji, hamowanie dyskinez, łagodzenie zaburzeń obsesyjno- kompulsywnych, terapia bólu neuropatycznego
	antagonista miejsca glicynowego (L-701324)	przeciwlękowe	brak danych
	antagonista miejsca poliaminowego (ifenprodil, CP-101,606)	antyakinetyczne, przeciwparkinsonowskie (niejednoznaczne wyniki)	brak danych
	agonista/PAM (NMDA)	neurotoksyczne	brak danych
	agonista miejsca glicynowego (glicyna, d-cykloseryna)	przeciwlękowe	antypsychotyczne

u pacjentów z chorobą Alzheimerem i w leczeniu otępienia jest memantyna, związek blokujący kanał receptora NMDA.

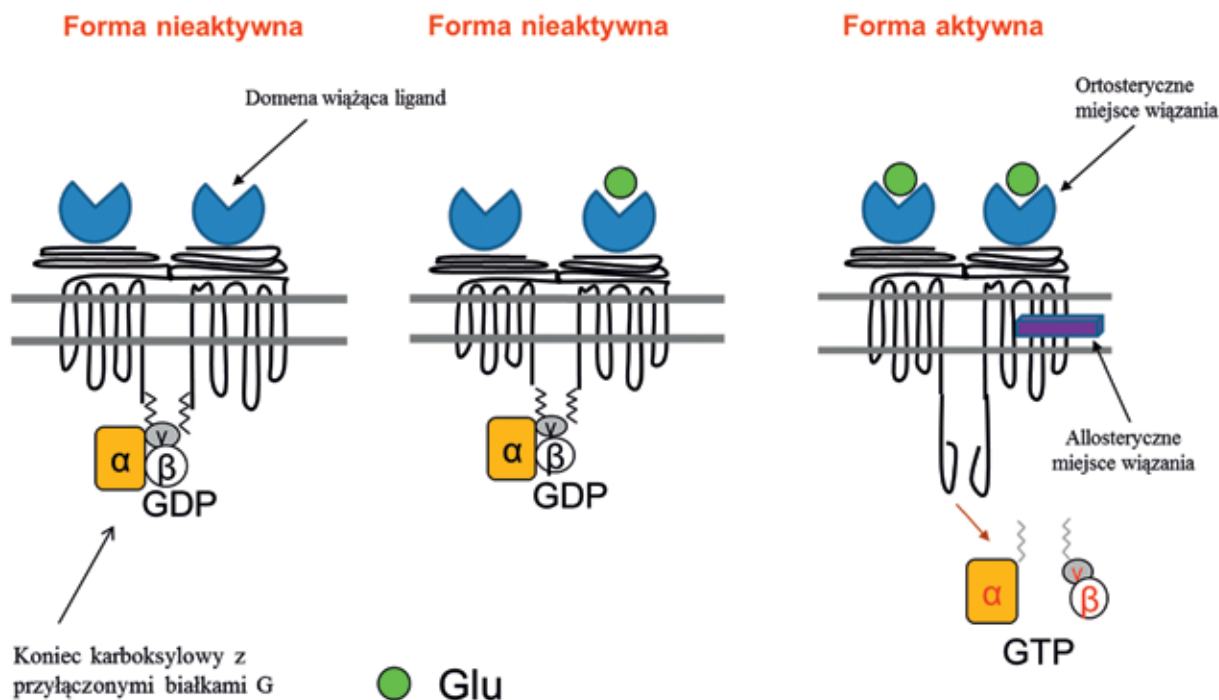
W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów schizofrenicznych wykazano, iż suplementacja aminokwasami, takimi jak glicyna, d-cykloseryna lub cysteina (wszystkie mają miejsca wiązania na receptorze NMDA), poprawia efekt tradycyjnej terapii neuroleptycznej, wskazując na kluczową rolę glutaminianu również w schizofrenii.

Więcej danych na temat potencjalnej aktywności terapeutycznej poszczególnych ligandów receptorów KA, AMPA i NMDA zebrano w Tabeli 1.

stosowanie ligandów receptorów jonotropowych u ludzi jest obarczone bardzo dużym ryzykiem, co ogranicza bezpieczeństwo stosowania tych związków. Z chwilą odkrycia i sklonowania receptorów metabotropowych pojawiła się alternatywna i bezpieczniejsza metoda regulacji układu glutaminianergicznego.

Receptory metabotropowe dla glutaminianu

Receptory metabotropowe to receptory związane z białkami G. Nie tworzą one kanału jonowego, tak jak receptory jonotropowe. Zbudowane są z łańcucha polipeptydowego siedmiokrotnie przechodzące-



Ryc. 2. Budowa metabotropowego receptora dla glutaminianu. Receptor występuje jako homodimer i do aktywacji konieczne jest przyłączenie się agonisty do obu miejsc wiążących.

W rozważaniach na temat potencjału terapeutycznego związków wiążących się z receptorami jonotropowymi nie można pominąć wielu ograniczeń, związanych przede wszystkim z niebezpieczeństwem wystąpienia poważnych skutków niepożądanych. Nadmierna aktywacja receptorów jonotropowych dla glutaminianu niesie za sobą ryzyko wystąpienia ekscytotoksyczności i drgawek, co może doprowadzić do śmierci neuronów. Z kolei blokada tych receptorów, a zwłaszcza kanału jonowego NMDA, może prowadzić do efektów psychotycznych (antagoniści kanału NMDA, tacy jak MK-801 czy PCP, to modelowe związki używane w modelach schizofrenii u zwierząt w celu wywoływania określonych zaburzeń) [4]. Dlatego też pomimo dużego potencjału terapeutycznego

go przez błonę komórkową, tworzącego trzy pętle zewnątrzkomórkowe i trzy pętle wewnątrzkomórkowe [10]. Wewnątrz komórki znajduje się koniec karboksylowy, wiążący się z białkami G, natomiast na zewnątrz komórki znajduje się koniec aminowy, który bierze udział w wiązaniu ligandu (Ryc. 2). W odróżnieniu od receptorów jonotropowych, receptory metabotropowe pośredniczą w tzw. wolnej transmisji synaptycznej, czas oddziaływania mierzy się w sekundach, dlatego też modulacja za ich pośrednictwem jest bezpieczniejsza dla organizmu.

Receptory metabotropowe dla glutaminianu (mGluR) zostały po raz pierwszy opisane pod koniec lat 80 i od tej pory stanowią ważny punkt uchwytu w poszukiwaniu nowych leków psychotropowych.

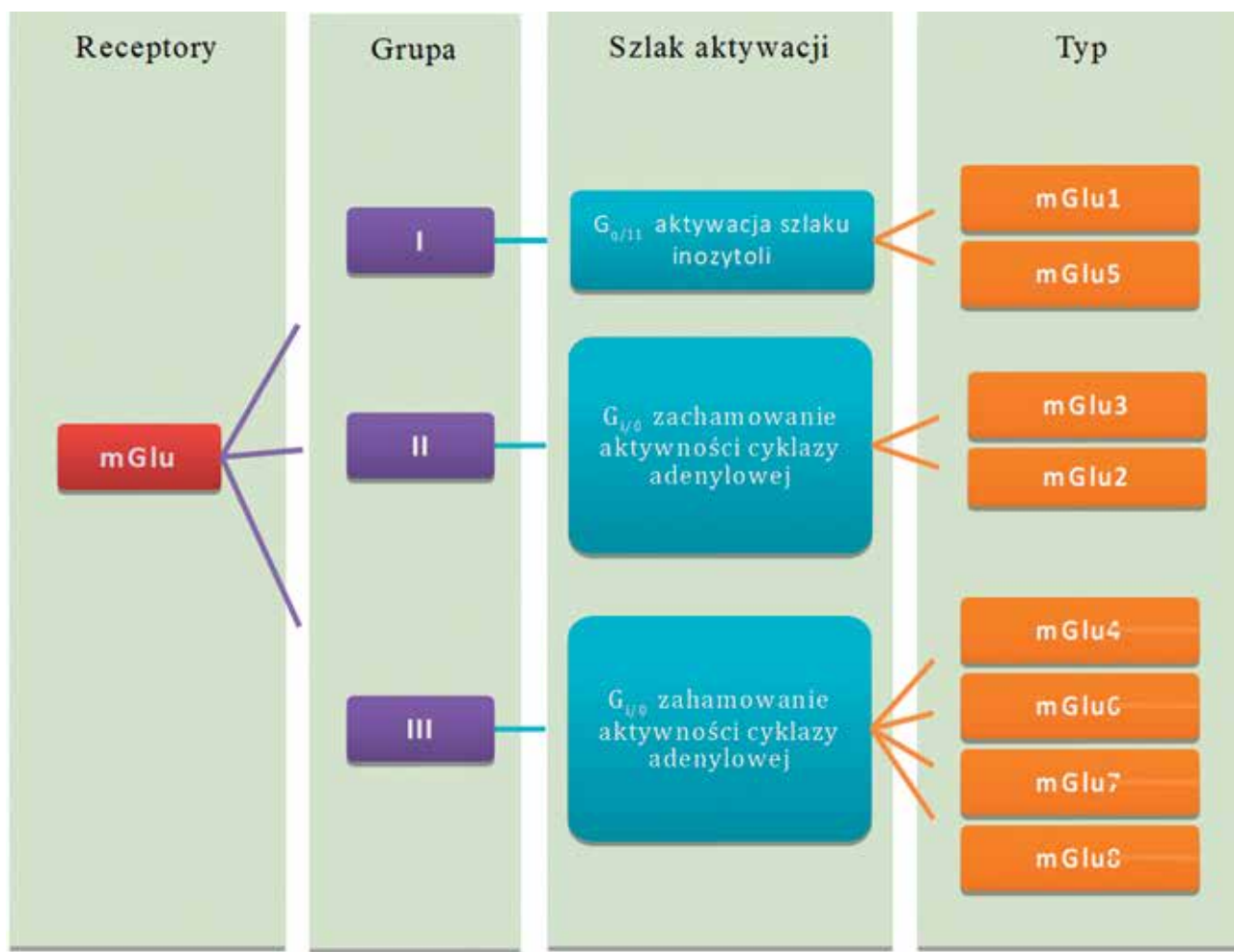
Najbardziej charakterystyczną cechą w budowie receptorów mGlu jest duża domena wiążąca ligand z regionem zawiasowym, zamykającym się jak „skrzydła motyla” po przyłączeniu liganda, obecność długiego łańcucha aminowego wewnątrzkomórkowego oraz tworzenie dimerów (dimery to struktury złożone z dwóch niezależnych fragmentów – merów – tworzące funkcjonalną całość). Receptory te są aktywne tylko w formie homodimerów (dwie takie same podjednostki receptora związane ze sobą wiązaniami kowalencyjnymi), przy czym oba miejsca wiązania muszą przyłączyć glutaminian, aby doszło do aktywacji receptora. Po przyłączeniu glutaminianu dochodzi do zmiany konformacji receptora, w wyniku czego aktywowane są białka G (Ryc. 2).

Rodzina receptorów metabotropowych dla glutaminianu to 8 podtypów receptorów podzielonych na trzy grupy, w zależności od budowy, właściwości farmakologicznych oraz typu szlaku przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego [10]. Każdy z podtypów występuje jeszcze w kilku wariantach wynikających z alternatywnego składania genów. W Tabeli 2 zebrano wszystkie podtypy receptorów mGlu.

Receptory metabotropowe dla glutaminianu mają olbrzymi potencjał terapeutyczny ze względu na to, że są zlokalizowane w prawie wszystkich strukturach mózgu i na prawie wszystkich typach neuronów. Mogą być zlokalizowane na ciałach komórek nerwowych i regulować aktywność neuronu. Taką ekspresję mają przede wszystkim receptory I grupy, mGlu1 i mGlu5. Dodatkowo receptory te mogą być związane za pośrednictwem wewnątrzkomórkowych białek Homer i Shank z jonotropowym receptorem NMDA, co z farmakologicznego punktu widzenia może stanowić problem, gdyż poprzez działanie na ten receptor mogą rozwinąć się efekty niepożądane, typowe dla pobudzenia receptora NMDA. Pewną alternatywę dają wyniki ostatnich badań, w których wyodrębniono pulę receptorów mGlu5 niezwiązaną z receptorem NMDA i obecnie trwają prace nad syntezą ligandów aktywujących specyficznie tę pulę receptorów.

II i III grupa mGluR to receptory zlokalizowane przede wszystkim presynaptycznie, czyli na zakończeniach aksonów. Taka lokalizacja receptorów umożliwia kontrolę uwalniania neuroprzekaźnika. Na schemacie poniżej przedstawiono typową ekspresję receptorów glutaminianergicznych w synapsie.

Tabela 2. Podział receptorów dla glutaminianu.



Należy zaznaczyć, iż lokalizacja receptorów dla glutaminianu nie ogranicza się do komórek GLU. Mogą one być zlokalizowane na neuronach produkujących inne neuroprzekaźniki (np. dopaminę, serotoninę, GABA), na komórkach glejowych (mGlu5, mGlu3), wreszcie na różnych typach synaps. Daje to naprawdę szerokie spektrum możliwości oddziaływania na OUN, co zostało potwierdzone w szeregu badań na zwierzętach, jak również w badaniach klinicznych [3].

Najbardziej obiecujące kierunki działania terapeutycznego ligandów mGlu

Podobnie jak w przypadku receptorów jonotropowych, możliwości farmakologicznego oddziaływania na receptor metabotropowy jest wiele. Najważniejszymi miejscami wiązania ligandów w obrębie

receptora mGlu są: ortosteryczne miejsce wiązania (zazwyczaj miejsce, do którego przyłącza się naturalny ligand, tu glutaminian) oraz allosteryczne miejsce wiązania (zlokalizowane wewnątrz błony komórkowej, w obrębie domeny 5–6 łańcucha polipeptydowego, Ryc. 2). Za pośrednictwem tych miejsc możemy aktywować lub też blokować aktywność receptora. Ligandy wiążące się z miejscem ortosterycznym to ligandy ortosteryczne (agoniści lub antagoniści), natomiast ligandami wiążącymi się z miejscem allosterycznym są negatywne allosteryczne modulatory (NAM) lub pozytywne allosteryczne modulatory (PAM). NAMy i PAMy wiążą się w obrębie domeny śródbłonowej i nie współzawodniczą z endogennym ligandem o miejsce wiązania. Ich rolą jest modulacja aktywności naturalnego ligandu. Antagoniści i NAMy hamują aktywność receptora, natomiast agoniści i PAMy aktywują receptor.

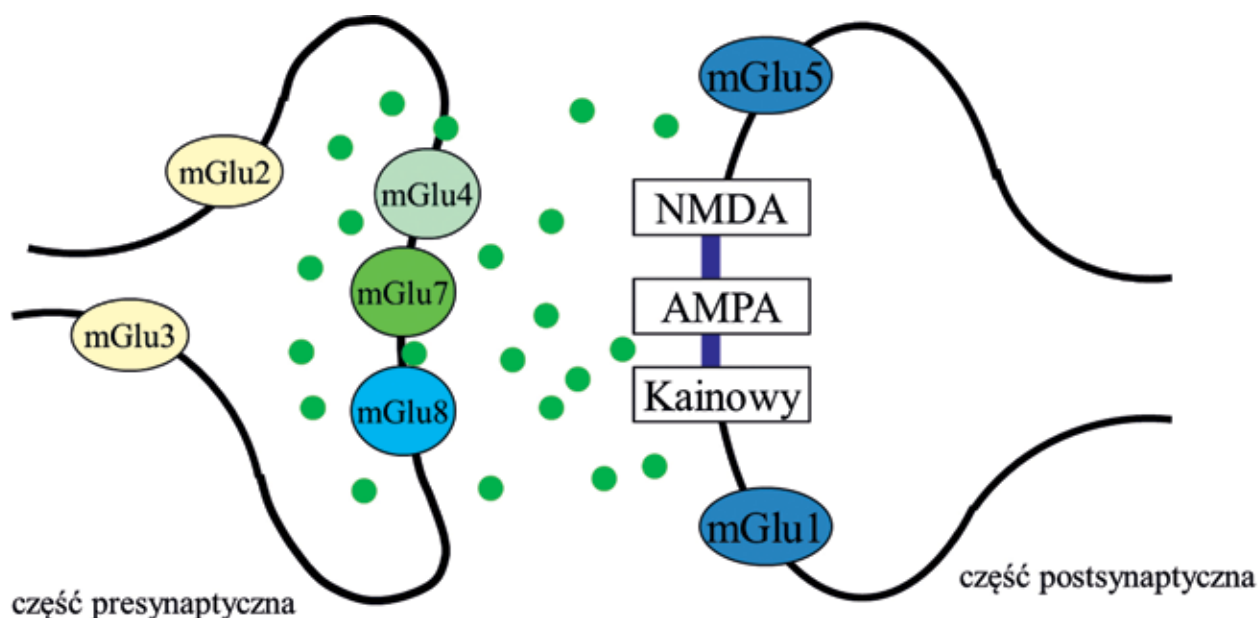
Tabela 3. Najważniejsze aktywności farmakologiczne ligandów receptorów metabotropowych dla glutaminianu. NAM-negatywny allosteryczny modulator; PAM-pozytywny allosteryczny modulator. W nawiasie nazwy przykładowych związków.

Receptor	Typ oddziaływania	Badania przedkliniczne na zwierzętach	Badania kliniczne
mGlu1	antagonista/NAM	niejednoznaczne/brak dobrych ligandów	brak danych
	agonista/PAM	niejednoznaczne/brak dobrych ligandów	brak danych
mGlu5	antagonista/NAM (MPEP, MTEP, fenobam)	przeciwdepresyjne przeciwłękowe przeciwparkinsonowskie prokognitywne	przeciwłękowe
	agonista/PAM (CDPPB)	antypsychotyczne prokognitywne	brak danych
mGlu2/3	antagonista/NAM MGS3900	przeciwdepresyjne przeciwłękowe prokognitywne (mGlu2)	brak danych
	agonista/PAM (LY379268, LY487379)	antypsychotyczne przeciwłękowe prokognitywne (mGlu3)	antypsychotyczne; przeciwłękowe
mGlu4	antagonista/NAM	brak danych	brak danych
	agonista/PAM (LSP4-2022, VU0361737)	antypsychotyczne przeciwłękowe przeciwparkinsonowskie	brak danych
mGlu7	antagonista/NAM	brak danych	brak danych
	agonista/PAM (AMN082)	przeciwdepresyjne przeciwłękowe przeciwparkinsonowskie	brak danych
mGlu8	antagonista/NAM	brak danych	brak danych
	agonista/PAM (AZ12216052)	przeciwłękowe przeciwparkinsonowskie	brak danych

Jak wynika z Tabeli 3, związki wiążące się z receptorami metabotropowymi dla glutaminianu działają prawie we wszystkich modelach zaburzeń OUN. Niektóre z kierunków farmakologicznych zasługują jednakże na szczególną uwagę. Do takich „hitów” niewątpliwie należy aktywność antypsychotyczna stymulatorów receptorów mGlu2/3. Po bardzo obie-

zwierzęcych [1]. Grupa pracuje obecnie nad wdrożeniem tego związku (bądź jego ulepszonych analogów) w fazę badań klinicznych.

Spośród innych możliwości terapeutycznych ligandów mGluR, udokumentowanych badaniami przedklinicznymi, na uwagę zasługuje potencjalna aktywność przeciwlękowa prawie wszystkich przebadanych



Ryc. 3. Schemat synapsy glutaminianergiczej z rozmieszczonymi receptorami metabotropowymi i jonotropowymi dla glutaminianu. NMDA, kainowy i AMPA to receptory jonotropowe, natomiast mGlu1, mGlu2, mGlu3, mGlu4, mGlu5, mGlu7 i mGlu8 to receptory metabotropowe.

cujących badaniach przedklinicznych związki te znalazły się w fazie badań klinicznych. Jednakże ich aktywność nie różniła się zasadniczo od placebo (czyli pozorowanego leczenia), co spowodowało, być może przedwczesne, zaniechanie dalszych badań nad tą grupą związków [9]. Po jakimś czasie badania wznowiono z udziałem pacjentów niepoddawanych wcześniej innej farmakoterapii (sama długotrwała farmakoterapia może zmienić reaktywność układu nerwowego) i tutaj rezultaty okazały się znacznie bardziej obiecujące. Udoskonalono też biodostępność związków, która okazała się jedną z przyczyn niepowodzenia we wcześniejszych próbach klinicznych.

Wyniki intensywnych badań przedklinicznych wskazują na duży potencjał antypsychotyczny aktywatorów receptorów mGlu5 oraz mGlu4 [11]. Prace trwają nad wprowadzeniem substancji do fazy badań klinicznych, które rozstrzygną możliwości zastosowania ligandów u ludzi.

Kolejnym niekwestionowanym celem terapeutycznym jest aktywność przeciwdepresyjna antagonistów receptora mGlu2/3. Jest to kierunek rozpracowywany przez grupę japońską, która opublikowała serię badań dotyczącą aktywności MGS0039 w modelach

związków [6]. Obserwacje przedkliniczne są poparte badaniami klinicznymi z udziałem niektórych ligandów (antagonista mGlu5; agonista mGlu2/3), zarówno u ludzi ze zdiagnozowaną chorobą lękową, jak i w eksperymentalnych modelach lęku (ataki paniki wywołane podaniem kwasu mlekowego).

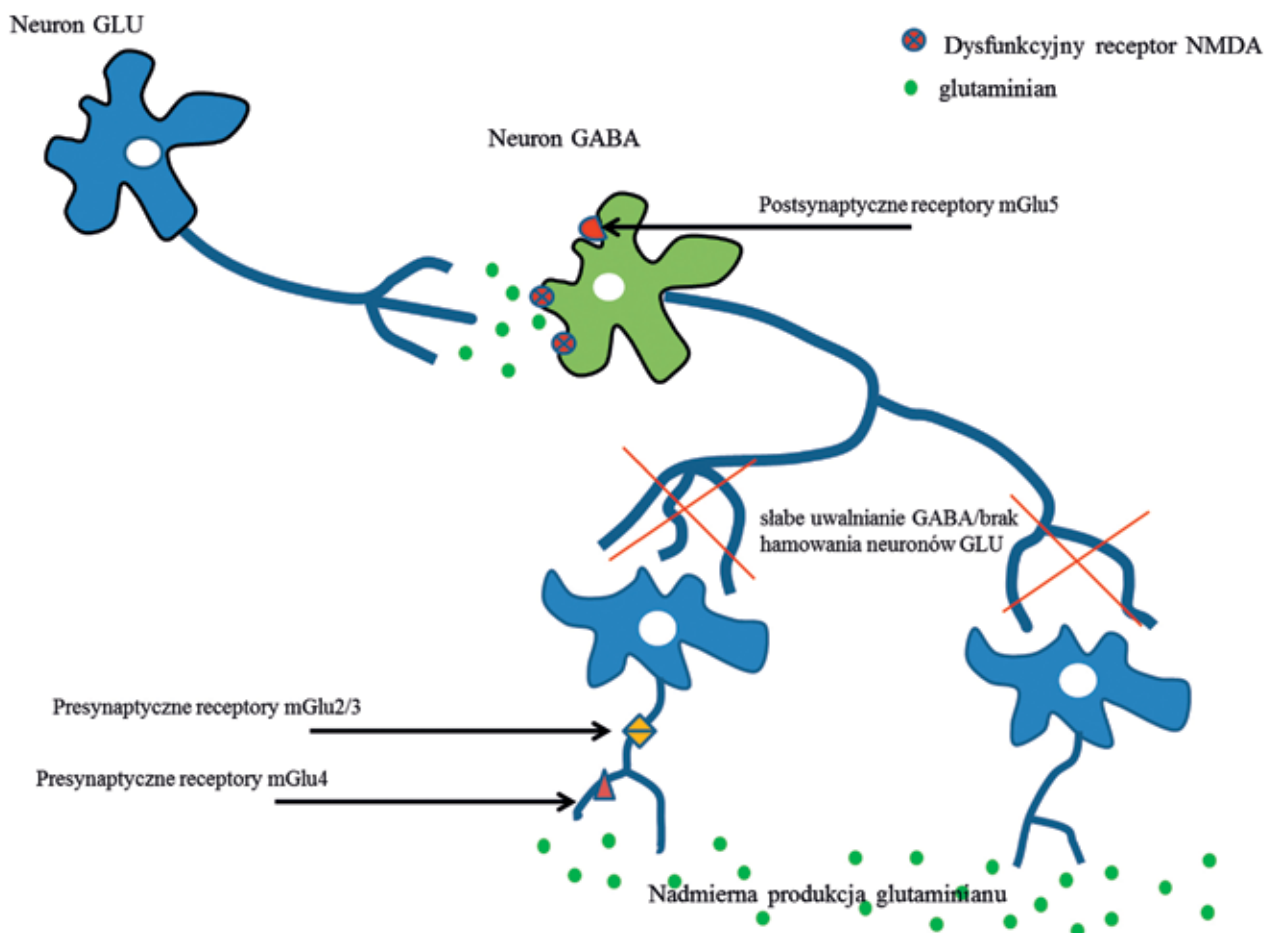
Pozostałe aspekty terapeutycznej aktywności ligandów mGluR są zebrane w tabeli 3. Z tabeli wynika również, iż istnieje jeszcze wiele aspektów potencjalnych działań farmakologicznych do sprawdzenia, w szczególności nie są jeszcze dostępne związki selektywnie hamujące aktywność receptorów mGlu4/mGlu7/mGlu8.

Proponowany mechanizm zaburzeń wywołanych dysfunkcją glutaminianu oraz zasada działania leków opartych o modulację receptorów glutaminianergicznych

Nie sposób jest zgłębić wszystkie mechanizmy zachodzące w mózgu, a wyjaśnienie zawiłych powiązań pomiędzy poszczególnymi strukturami w poszczególnych schorzeniach OUN wykracza daleko poza ramy artykułu. Poniżej jednakże przedstawiono krótki

i schematyczny zarys tego, w jaki sposób może dojść do zaburzeń w obrębie OUN oraz jak poprzez działanie farmakologiczne na poszczególne receptory można zapobiec poszczególnym dysfunkcjom.

neurotransmitera GABA, który z kolei hamuje aktywność kolejnych neuronów glutaminianergicznych bądź też innych neuronów (np. monoaminergicznymi i peptydowymi) (Ryc. 4). Dlatego też dysfunkcja recepto-



Ryc. 4. Wzajemna regulacja pomiędzy układem glutamatergicznym a GABAergicznym. Na rycinie przedstawiono neuron GABAergiczny z dysfunkcyjnymi receptorami NMDA, co skutkuje niedostatecznym pobudzeniem tego receptora przez glutaminian, w konsekwencji obniżoną produkcją i uwalnianiem GABA. Brak dostatecznej ilości GABA skutkuje obniżeniem hamującej regulacji aktywności komórek glutaminianergicznych (na przykład w korze), co wywołuje ich zwiększoną aktywność i nadprodukcję glutaminianu. Receptory mGlu mogą hamować nadmierne uwalnianie glutaminianu z zakończeń (mGlu2/3, mGlu4), lub też pobudzać zahamowany neuron GABAergiczny (mGlu5).

Jak wspomniano wyżej, komórki glutaminianergiczne stanowią dominującą część wszystkich neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym, a ich praca jest kontrolowana przez kwas γ -amino-masłowy (GABA). Jest to drugi co do powszechności neurotransmitter w mózgu, a jego rola jest o tyle istotna, iż jest to neuroprzekaźnik hamujący i jego funkcją jest kontrola aktywności pozostałych neurotransmiterów. Oba aminokwasy pozostają ze sobą w równowadze fizjologicznej, zapewniając homeostazę ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i prawidłową pracę mózgu. Tutaj znowu dochodzimy to istotnej roli receptorów NMDA w tym procesie. Otóż jednym z aspektów wzajemnej kontroli obu układów jest sprzężenie, które polega na tym, iż glutaminian, działając na receptory NMDA zlokalizowane na ciałach neuronów GABAergicznymi, pobudza produkcję i wydzielanie

rów NMDA prowadzi do odhamowania całego układu i wzrostu aktywności układu glutamatergicznego (niedostateczne pobudzenie komórek GABAergicznymi, brak wystarczającej ilości neurotransmitera hamującego), co może prowadzić do szeregu zaburzeń i chorób OUN, jak na przykład schizofrenii [4]. Może być też sytuacja, w której dochodzi do wzrostu uwalniania GABA lub też dysfunkcji receptorów NMDA na innych neuronach lub synapsach.

Opierając się na tym schemacie można zobrazować na przykład działanie agonistów receptorów mGlu2/3 lub mGlu4, które zlokalizowane są w części presynaptycznej i po aktywacji hamują nadmierne uwalnianie neurotransmitera. Podobnie zaktywowanie receptorów mGlu5 zlokalizowanych na ciele neuronów GABAergicznymi, może prowadzić do aktywacji neuronów i wzrostu niedostatecznej produkcji GABA.

Bibliografia:

1. Chaki S, Yoshikawa R, Hirota S, Shimazaki T, Maeda M, Kawashima N, Yoshimizu T, Yasuhara A, Sakagami K, Okuyama S, Nakanishi S, Nakazato A. (2004) MGS0039: A potent and selective group II metabotropic glutamate receptor antagonist with antidepressant-like activity. *Neuropharmacology*, 46:457–467.
2. Chang P. K.-Y., Verbich D., McKinney R. A. (2012) AMPA receptors as drug targets in neurobiological disease – advantages, caveats, and future outlook. *European Journal of Neuroscience*, 35:1908–1916
3. Conn P.J., Christopoulos A., Lindsley C.W. (2009) Allosteric modulators of GPCRs: a novel approach for the treatment of CNS disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8:41–54.
4. Javitt D.C. (2010) Glutamatergic theories of schizophrenia. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 47:4–16.
5. Lerma J., Marques J. M. (2013) Kainate Receptors in Health and Disease. *Neuron*, 80:292–311
6. Niswender C.M., Conn P.J. (2010) Metabotropic Glutamate Receptors: Physiology, Pharmacology, and Disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 50:295–322.
7. Nowak G., Siwek M., Dudek D., Zięba A., Pilc A. (2003) Effect of Zinc Supplementation on Antidepressant Therapy in Unipolar Depression: a Preliminary Placebo-Controlled Study. *Polish Journal of Pharmacology*, 55:1143–1147.
8. Palucha A., Pilc A. (2005) The involvement of glutamate in the pathophysiology of depression. *Drug News & Perspectives*, 18:262–268.
9. Patil S.T., Zhang L., Martenyi F., Lowe S.L., Jackson K.A., Andreev B.V., Avedisova A.S., Bardenstein L.M., Gurovich I.Y., Morozova M.A., Mosolov S.N., Neznanov N.G., Reznik A.M., Smulevich A.B., Tochilov V.A., Johnson B.G., Monn J.A., Schoepp D.D. (2007) Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine*, 13:1102–1107.
10. Pin J.-P., Duvoisin R. (1995) The metabotropic glutamate receptors: Structure and functions. *Neuropharmacology*, 34:1–26.
11. Wierońska J.M., Kłeczek N., Woźniak M., Gruca P., Łasoń-Tyburkiewicz M., Papp M., Brański P., Burnat G., Pilc A. (2015) mGlu5-GABAB interplay in animal models of positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *Neurochem International*, 88:97–109.
12. Wierońska J.M., Zorn S.H., Doller D., Pilc A. (2016) Metabotropic glutamate receptors as targets for new antipsychotic drugs: Historical perspective and critical comparative assessment. *Pharmacology & Therapeutics*, 157:10–27.
13. Zarate C.A., Singh J.B., Carlson P.J., Brutsche N.E., Ameli R, Luckenbaugh D.A., Charney D.S., Manji H.K. (2006) A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, 63:856–864.

Joanna M. Wierońska jest adiunktem w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie. E-mail: wierons@if-pan.krakow.pl

Paulina Cieślik jest doktorantem w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie. E-mail: cieslik@if-pan.krakow.pl

ZWIERZĘTA LABORATORYJNE W SŁUŻBIE CHORYCH NA CHOROBE PARKINSONA

Krystyna Ossowska (Kraków)

Streszczenie

Choroba Parkinsona jest jedną z najczęściej występujących zależnych od wieku i postępujących chorób neurodegeneracyjnych, która prowadzi do całkowitego kalectwa i przyczynia się do śmierci pacjentów. Choroba ta charakteryzuje się triadą osiowych objawów ruchowych – spowolnieniem ruchowym, sztywnością mięśniową i drżeniem spoczynkowym. W roku 2017 obchodzimy 200 rocznicę jej opisanie przez angielskiego lekarza Jamesa Parkinsona.

Choroba Parkinsona jest nieuleczalna. W chwili obecnej nie można jej wyleczyć ani nawet spowolnić jej rozwoju. Współczesna medycyna dysponuje natomiast lekami i procedurami, dzięki którym można osłabić