

JERZY MAJ

Instytut Farmakologii PAN,
Kraków

NEUROPSYCHOFARMAKOLOGIA — OSIĄGNIĘCIA I PERSPEKTYWY

WSTĘP

Neuropsychofarmakologia zrodziła się na początku lat tysiąc dziewięćset pięćdziesiątych. Początkiem jej było odkrycie w roku 1951 chloropromazyny, nazwanej wówczas „major tranquilizer”, a nieco później neuroleptykiem, która to nazwa obowiązuje do dzisiaj i obejmuje wielką grupę leków. Innym w swym mechanizmie działania neuroleptykiem okazała się być rezerpina, izolowana z *Rauwolfia serpentina* Benth (hinduskiej rośliny stosowanej od wieków w medycynie ludowej) i opisana w roku 1952 przez Müllera, Schlittlera i Beina. Meproamat, odkryty w latach 1954–1955 przez Bergera, był pierwszym otwierającym grupę „minor tranquilizers”, środków uspokajających nazwanych najpierw ataraktikami, później lekami anksjolitycznymi (przeciwłękowymi). W roku 1957 Kuhn wprowadził pierwszy w historii psychiatrii (dotąd dysponującej wstrząsem elektrycznym jako jedynym środkiem leczniczym) lek przeciwdepresyjny, imipraminę. W tym samym czasie wykryto działanie przeciwdepresyjne iproniazydu, mającego odmienny niż imipramina mechanizm działania. Dalsze lata przyniosły eksplozję nowych leków neuropsychotropowych, które poważnie wzbogaciły arsenał farmakoterapii. Wiele z nich spełniało jeszcze inną, niemniej istotną rolę — narzędzi badawczych. Badania ich działania farmakologicznego przynosiły nowe fakty o znaczeniu poznawczym — określenie organizacji ośrodkowego układu nerwowego oraz funkcji poszczególnych jego struktur w warunkach prawidłowych i zaburzonych, poznanie podstawowych procesów neuronalnych (biosynteza neuromediatora, jego uwalnianie, metabolizm enzymatyczny, wychwyt doneuronalny). Zostały określone takie pojęcia, jak „receptor pre- i postsynaptyczny”, „wiązanie z receptorami”, „wtórne przekazywniki” i tym podobne. Uzyskaniu tych wyników sprzyjał równoległy dynamiczny rozwój nowych metod. Te ściśle ze sobą sprzężone funkcje neuropsychofarmakologii: badania leku i za pomocą leku badania substratu ustrojowego spowodowały, że stała się

ona nierozłączną częścią neurobiologii (czy lepiej „neuroscience”), której dynamicznego rozwoju jesteście świadkami.

Zadaniem niniejszego przeglądu jest właśnie pokazanie tych dwóch funkcji neuropsychofarmakologii w codziennych badaniach zazwyczaj nierozłącznych. Jego ramy nie pozwalają na omówienie całokształtu problematyki. Stąd wynikała konieczność wyboru pewnych obszarów badawczych i pominięcia innych, a podstawowym kryterium były szczególnie istotne osiągnięcia w ostatnich kilku latach. Nie oznacza to bynajmniej, że w pominiętych tu obszarach nie ma wartościowego postępu. I tak na przykład w zakresie ośrodkowego układu noradrenergicznego trzeba podkreślić wykrycie i poznanie roli alfa₂ — adrenoceptorów presynaptycznych, kontrolujących uwalnianie neuromediatora (noradrenaliny, NA). Wielkie znaczenie miało też wykrycie zmian adaptacyjnych (wiązących się z działaniem terapeutycznym) po chronicznych podaniach leków przeciwdepresyjnych (beta₁ „down”-regulacja — obniżona reaktywność układu beta-adrenergicznego, alfa₁ „up”-regulacja — zwiększona reaktywność układu alfa₁-noradrenergicznego, a ponadto dopaminowa „up”-regulacja). Zwróciło ono uwagę na rolę zmian wtórnych powstających po wielokrotnym stosowaniu leków, a nie obserwowanych po podaniu jednorazowym. Ta zwiększona lub zmniejszona wrażliwość, której towarzyszyć może, choć nie zawsze, zwiększona lub zmniejszona gęstość receptorów, okazała się być ogólnym zjawiskiem, które pojawiać się może przy chronicznym stosowaniu różnych leków działających na różne układy neuro- przekaźnikowe (aczkolwiek podatność poszczególnych układów na te zmiany jest różnego stopnia).

Znaczny postęp zanotowano też w badaniach układu cholinergicznego. Acetylocholina (ACh) należy do najwcześniej wykrytych neuroprzekaźników (znaleziona w mózgu w roku 1933), jednakże nieznane są, jak dotąd, leki neuro- czy psychotropowe, które swe działanie zawdzięczałyby wpływowi na ośrodkowy układ cholinergiczny. Prawo obywatelstwa zdobyły sobie tylko środki tego typu działające na narządy obwodowe oraz w mniejszym stopniu środki przeciw chorobie Parkinsona. Istnienie dwóch receptorów cholinergiczych, muskarynowego i nikotynowego, było znane od dawna, ale dopiero ostatnie lata pozwoliły na wykrycie przynajmniej dwóch podtypów receptora muskarynowego — M₁ i M₂. Wiele danych eksperymentalnych wskazuje, że aktywacja układu cholinergicznego prowadzi do poprawy pamięci. Badania te nie doprowadziły, jak dotąd, do znalezienia związków rokujących nadzieje. Dotychczas znane związki są mało selektywne, słabo przechodzą przez barierę krew-mózg, dają rozległe niepożądane objawy uboczne (receptory ACh znajdują się przecież w narządach obwodowych unerwionych przez układ wegetatywny). Nie powiodły się także próby podawania prekursorów ACh (cholina, lecytyna). Być może, że znalezienie zmian degeneracyjnych w układzie cholinergicznym w chorobie Alzheimera stanowić będzie nowy impuls do dalszych, tym razem bardziej skutecznych poszukiwań środków cholinomimetycznych.

DOPAMINA

Dopamina (DA), długo uważana za prekursor NA i adrenaliny, została uznana za neuroprzekaźnik w latach 1957–1959. Jej historia wiąże się ściśle z historią psychofarmakologii. Odkrycie biosyntezy DA, jej wewnątrz- i pozaneuronalnych metabolitów, zjawiska magazynowania, uwalniania i zwrotnego wychwytu doneuronalnego stały się podstawą wiedzy o neuroprzekaźnikach w ogóle. Wprowadzenie pierwszej grupy leków psychotropowych, jakimi były neuroleptyki, wskazało na istotne funkcjonalne znaczenie DA, na istnienie sprzężenia zwrotnego pomiędzy częścią post- i presynaptyczną sąsiadujących ze sobą neuronów, a ponadto otworzyło nową erę w farmakoterapii chorób psychicznych. Literatura na temat DA jest olbrzymia, tutaj zostały podane tylko niektóre pozycje (Laduron 1989, Gerlach 1991, Vetulani 1991, Wachtel 1991, Sibley i Monsma 1992, Sokoloff i in. 1992).

Wieloletnie badania fluorescencyjne, autoradiograficzne, a później immunohistochemiczne, doprowadziły do poznania kilku układów DA wychodzących z komórek pól A8–A17 (głównie w pniu mózgu) — nigrostriatalny (pozapiramidowe funkcje ruchowe), mezolimbiczny (aktywność ruchowa), mezokortyczny (procesy emocjonalne), mezohipotalamiczny (ciepłota ciała), podwzgórzowo-przysadkowy (sekrecja prolaktyny). Ponadto znane są dwa inne układy DA — układ siatkówki oka oraz chemoreceptorowa strefa wyzwalająca w polu najdalszym (ośrodek wymiotny). Znalezione też zostały nie do końca funkcjonalnie poznane receptory DA w narządach obwodowych (na przykład presynaptyczne w sercu, naczyniach krwionośnych, powrózku nasiennym, a postsynaptyczne w mięśniach gładkich naczyń).

Przez szereg lat były znane dwa receptory DA: D1 i D2, choć sugerowano istnienie dalszych. Do dziś sklonowano już geny kodujące 5 receptorów: D1, D2, D3, D4 i D5, ale dobrze są poznane tylko dwa pierwsze, D3 zaś jedynie częściowo.

Receptor D1 składający się z 446 aminokwasów jest sprzężony z białkiem G i powoduje aktywację cykazy adenylanowej. Największą jego gęstość znaleziono w prążkowiu, opuszcze węchowej, jądrze półleżącym przegrody. Poznani zostali selektywni agoniści (na przykład SKF 38393) i antagoniści (na przykład SCH 23390) receptorów D1.

Receptor D2 (443–444 aminokwasów) jest sprzężony z białkiem G, a jego stymulacja hamuje cyklazę adenylanową. Ma on także zwiększać otwarcie kanałów potasowych i zamykać kanały wapniowe. Jego największą gęstość stwierdzono w tych samych regionach mózgu, co w przypadku D1. Względnie wybiórczym agonistą receptorów D2 jest kwinirol, antagonistami — pochodne benzamidu (na przykład sulpiryd). Klasyczne związki agonistyczne, jak apomorfina, stymulują receptory D1 i D2. Antagonistami receptorów D2 i D1 są typowe neuroleptyki.

Receptor D3 (446 aminokwasów) należy do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G, a jego pobudzenie prawdopodobnie hamuje aktywność cykazy adenylanowej. Największą gęstość wykazuje w opuszce węchowej, jądrze półleżącym, wysepkach Calleja, korze i podwzgórzu. Brak go jest między innymi w przysadce. Szereg typowych neuroleptyków działa antagonistycznie także na receptory D3. Wyraźne działanie agonistyczne posiadają kwimpirol i bromokryptyna (oba też na receptory D2).

Receptor D1 jest zlokalizowany postsynaptycznie, receptory D2 i D3 — pre- i postsynaptycznie. Pobudzenie presynaptycznych autoreceptorów prowadzi do hamowania uwalniania i biosyntezy DA oraz do hamowania aktywności bioelektrycznej neuronów DA, a więc w konsekwencji do hamowania neurotransmisji DA (przekaznictwa w neuronach dopaminowych).

NEUROLEPTYKI

Jak wspomniano, pierwszą grupą leków psychotropowych były neuroleptyki (antagoniści receptorów DA) stosowane jako leki przeciwpsychotyczne. Do klasycznych neuroleptyków należą głównie dwie grupy: pochodne fenotiazyny (na przykład chlorpromazyna, perfenazyna, flufenazyna) i pochodne butyrofenonu (na przykład haloperidol, spiperon). Obie grupy działają antagonistycznie na receptory D1 i D2. Ich głównymi efektami farmakologicznymi u zwierząt są: zahamowanie aktywności ruchowej, zmniejszenie reaktywności, katalepsja (utrzymywanie nienaturalnej pozycji nadanej przez eksperymentatora), hamowanie odruchów warunkowych, znoszenie odpowiedzi na agonistów DA. Przy stosowaniu w psychozach pojawiają się — obok działania terapeutycznego — objawy uboczne, jak parkinsonizm polekowy (bezzruch, sztywność mięśni, drżenia), hiperprolaktynemia i dyskinezy późne. Te ostatnie wiążą się z rozwijającą się w miarę podawania nadwrażliwością receptorów postsynaptycznych D2 (wskutek zwiększenia ich gęstości), zjawiskiem często występującym przy chronicznym podawaniu antagonistów różnych układów.

Próby zróżnicowania udziału receptorów D1 i D2 w działaniu neuroleptycznym, jak też ich roli fizjologicznej, przyniosły wiele wyników niejednoznacznych, a nawet kontrowersyjnych. Przyjmuje się dzisiaj, że receptory D1 i D2 współdziałają ze sobą, a dla uzyskania pełnego efektu jest konieczny równoległy wpływ na oba ich typy. Od szeregu lat są znane neuroleptyki zwane nietypowymi, nie dające u chorych objawów pozapiramidowych (bezzruch, sztywność mięśni, drżenia), a u zwierząt — katalepsji. Należą do nich pochodne benzamidowe, jak sulpiryd, działające głównie na receptory D2, oraz neuroleptyki z grupy klozapiny, dla której, oprócz działania na receptory D2, obserwuje się wpływ antagonistyczny na receptory 5-HT₂ (5-hydroksytryptaminowe₂) i alfa₁-adrenergiczne. Powyższe działanie anty-5-HT₂ stało się punktem wyjścia do lansowanej od niedawna hipotezy, że najkorzystniejszymi neuroleptykami są takie, które działają jednocześnie na receptory DA i 5-HT₂. Nie wywołują one ubocznych objawów pozapiramido-

wych, a ponadto działają terapeutycznie w schizofrenii na tak zwane objawy negatywne (ubytkowe, na przykład błądliwość afektywna, zubożenie myślenia), które są z reguły odporne na działanie klasycznych neuroleptyków. Kilka takich nowego typu neuroleptyków, na przykład risperidon i setopiron, jest obecnie w badaniach klinicznych. Dodać trzeba, że typowe neuroleptyki wykazują powinowactwo nie tylko do receptorów DA i 5-HT₂, ale też do wielu innych, jak receptor alfa₁-adrenergiczny, cholinergiczny, histaminergiczny. Nie jest jasne, jak ten profil receptorowy wpływa na działanie przeciwpyschotyczne (lecnicze w psychozach, na przykład w schizofrenii).

Wykrycie receptora D3 otworzyło nowe możliwości. Efekt przeciwpyschotyczny neuroleptyków przypisuje się ich działaniu na receptory D2 w układzie limbicznym i w korze, uboczne objawy pozapiramidowe — wpływowi na receptory D2 w układzie nigrostriatalnym. Lokalizacja receptorów D3 (układ limbiczny, kora) pozwala sądzić, że neuroleptyki o większym powinowactwie do receptorów D3 niż do D2 będą w znacznie mniejszym stopniu wywoływać niepożądane objawy pozapiramidowe. Weryfikacja typowych neuroleptyków pod kątem określenia ich wpływu na receptory D3 wskazuje na słuszność tego rodzaju założeń.

Typowe neuroleptyki wykazują 10–20 razy wyższe powinowactwo do receptorów D2 niż do receptorów D3, podczas gdy dla nietypowych neuroleptyków przewaga działania na receptory D2 jest tylko dwu- lub trzykrotna. Ta większa wybiórczość w stosunku do receptorów D3 (niż do D2) może także wyeliminować inny jeszcze niepożądany efekt typowych neuroleptyków: zwiększone wydzielanie prolaktyny. Laktotropowe komórki przysadki, od których to wydzielanie zależy, nie mają receptorów D3, stąd neuroleptyki o selektywnym działaniu na te receptory będą tego niepożądanego efektu pozbawione. Kłopot w tym, że, jak dotąd, takich selektywnych lub relatywnie selektywnych D3 neuroleptyków nie znamy. Stanowi to jednak tylko większy bodziec do poszukiwań dla chemików i farmakologów. Niedaleka przyszłość powinna spełnić te oczekiwania.

Działanie przeciwpyschotyczne jest wynikiem blokady receptorów DA, a więc zahamowania DA neurotransmisji. Teoretycznie, a wiele danych eksperymentalnych to potwierdza, zahamowanie to można osiągnąć przez pobudzenie presynaptycznych autoreceptorów DA, które prowadzi do zmniejszonego uwalniania DA, a tym samym do jej niedoboru w szczelinie synaptycznej. Od szeregu lat są prowadzone badania nad agonistami powyższych receptorów, a niektóre z nich były lub są w próbach klinicznych (na przykład 3-PPP, BHT 920). Jak dotąd, uzyskiwane efekty lecznicze nie są zadowalające, choć na ostateczne wnioski jeszcze za wcześnie.

LEKI STOSOWANE W CHOROBY PARKINSONA

Poprzez receptory DA działają również leki stosowane w chorobie Parkinsona. Choroba ta wynika z niedoboru DA w układzie nigrostriatalnym. Stąd lekiem z wyboru jest L-DOPA, aminokwas, z którego w ustroju powstaje DA. Podobnie

działają agoniści receptorów DA (na przykład bromokryptyna), ale ich efekt leczniczy jest słabszy. Funkcje motoryczne zwojów podstawy, zaburzone w chorobie Parkinsona, są głównie pod kontrolą receptorów D2. Bromokryptyna wykazuje podobne powinowactwo do receptorów D2 i D3. Stąd wolno przypuszczać, że znalezienie selektywnych agonistów receptorów D2 przynieść może postęp w leczeniu choroby Parkinsona. Tacy selektywni D2 agoniści mogą być ponadto pozbawieni działania psychozomimetycznego, to jest wywołującego objawy psychotyczne, które ma być związane z receptorami D3 w układzie limbicznym i w korze, a obserwowane jest niekiedy u chorych leczonych L-DOPA lub nieselektywnymi agonistami DA.

Ostatnie doniesienia wskazują, że aktywację DA, potrzebną w chorobie Parkinsona, można uzyskać na innej drodze, pośrednio przez blokadę receptorów NMDA (patrz rozdz. *Receptor NMDA*). Otwiera to nowe możliwości lecznicze.

5-HYDROKSYTRYPTAMINA

W roku 1948 Rapport i współpracownicy wykryli serotoninę w surowicy krwi, a Erspamer — enteraminę w przewodzie pokarmowym królika. Obie substancje okazały się być chemicznie 5-hydroksytryptaminą (5-HT). W latach 1953–1955 znaleziono 5-HT w mózgu uznając ją za neuroprzekaźnik. Dalsze badania wykazały, że może ona odgrywać istotną rolę w regulacji snu, temperatury ciała, aktywności seksualnej, percepcji bólu, ciśnienia tętniczego, a także w niektórych stanach patologicznych, jak depresja i lęk. W badaniach nad 5-HT znajdowano wiele niespójności, utrudniających dalszy postęp. Dopiero stwierdzenie różnorodności populacji receptorów 5-HT w ośrodkowym układzie nerwowym otworzyło nowe drogi badań. Doprowadziły one do poznania szeregu rodzajów receptorów 5-HT, które niżej będą przedstawione (Hoyer 1990, Aapro 1991, Hoyer 1991, Peroutka 1991, Göthert 1992, Zifa i Fillion 1992). Niedawno odkryty i mało dotąd poznany receptor 5-HT₄ zostanie tu pominięty.

RECEPTOR 5-HT_{1A}

Receptor 5-HT_{1A} jest obecny głównie w hipokampie, w przegrodzie, jądrze migdałowatym, w jądrach szwu (autoreceptor na neuronach 5-HT, ale także na innych neuronach i komórkach gleju), w korze mózgu, w rdzeniu kręgowym, a także w ścianie jelita i w niektórych naczyniach tętniczych. Występuje on u wielu gatunków zwierząt, także u człowieka.

Receptor 5-HT_{1A}, gen którego został ostatnio sklonowany, zawiera 421 aminokwasów. Jest interesujące, że w swej strukturze wykazuje podobieństwo do receptora beta-adrenergicznego, co tłumaczy fakt, że wiele substancji beta-adrenolitycznych (blokujących receptor beta-adrenergiczny, jak propranolol, pindolol, cyjanopindolol) wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} i wywołuje szereg efektów funkcjonalnych podobnych, jakie wywołują antagoniści

5-HT_{1A}. Receptor 5-HT_{1A} należy do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G i aktywuje lub hamuje (zależnie od regionu mózgu) cyklazę adenylnową. Niektóre dane wskazują, że może być też powiązany z kanałami potasowymi. Do agonistów 5-HT_{1A} o wysokim powinowactwie należą między innymi 5-CT (5-karboksyamidotryptamina), 8-OH-DPAT (jedna z najbardziej selektywnych substancji), flezinoxan, buspiron, gepiron, ipsapiron. Trzy ostatnie są częściowymi agonistami i antagonistami. Antagonistami są między innymi NAN-190 (najbardziej selektywny), SDZ 21009, metiotepina, spiperon, cyjanopindolol.

Wiele dobrze udokumentowanych danych dowodzi istotnej roli receptorów 5-HT_{1A} dla różnych funkcji mózgu. Ich obecność w różnych regionach układu limbicznego sugerowała znaczenie dla procesów emocjonalnych. Rzeczywiście, w wielu odpowiednich modelach wykryto działanie przeciwłękowe, szczególnie szeroko opisane w przypadku buspironu, gepironu i ipsapironu, potwierdzone w próbach klinicznych. Pozycja tych trzech związków jako leków przeciwłękowych nie jest jednak ostatecznie ustalona, a niektóre dane są niejednoznaczne. Pozytywną ich stroną może być brak objawów ubocznych, tak często obserwowanych przy stosowaniu najbardziej znanych leków przeciwłękowych, jakimi są benzodiazepiny (BDZ) (patrz rozdz. *Kwas gamma-aminomastowy*). Z drugiej strony pojawianie się u pacjentów działania związków 5-HT_{1A} dopiero po pewnym czasie (a nie bezpośrednio po podaniu), może być istotnym ograniczeniem ich szerszego stosowania.

Niektóre dane eksperymentalne, także w modelach depresji, mogą świadczyć o działaniu przeciwdepresyjnym agonistów receptorów 5-HT_{1A}. Jak dotąd, nie zostało ono klinicznie dostatecznie udokumentowane. Ponadto wykazano, że aktywacja receptorów 5-HT_{1A} hamuje aktywność bioelektryczną neuronów 5-HT i uwalnianie 5-HT, zmniejsza obrót 5-HT (syntezę i uwalnianie), daje zmiany czynności motorycznych (tzw. serotoninowy zespół zachowań poprzez stymulację receptorów postsynaptycznych — charakterystyczne ruchy głową, drżenia, odwieżdżenie kończyn tylnych), zwiększa aktywność seksualną, obniża ciepłotę ciała (receptory presynaptyczne), powoduje wzrost spożycia pokarmów, nasila uwalnianie adrenokortykotropiny i kortykosteronu. Poprzez receptory 5-HT_{1A} można też obniżyć ciśnienie tętnicze, stąd jest sugerowane stosowanie ich agonistów (zwłaszcza najlepiej w tym względzie zbadanego flezinoxanu) jako leków obniżających ciśnienie krwi (hipotensyjnych).

RECEPTOR 5-HT_{1B}

Receptor 5-HT_{1B} został wykryty w gałce bladej, substancji czarnej, hipokampie, korze mózgowej oraz w niektórych naczyniach żylnych szczurów i myszy. Jak dotąd, nie został znaleziony u człowieka, a jego odpowiednikiem u człowieka (a także świń morskich, świni i cieląt) ma być receptor 5-HT_{1D}. Receptor 5-HT_{1B} ma charakter presynaptycznego autoreceptora homologicznego (zlokalizowanego na neuronach 5-HT; jego stymulacja hamuje uwalnianie 5-HT), ale i presynapty-

cznego receptora heterologicznego (obecnego na innych neuronach niż neurony 5-HT), a jego stymulacja hamuje uwalnianie ACh, NA i DA. Receptor 5-HT_{1B} u szczurów, gen którego został ostatnio sklonowany, składa się z 386 aminokwasów i wykazuje dużą homologię (93%) z receptorem 5-HT_{1D} człowieka. Jest on sprzężony głównie z białkiem G i hamuje cyklazę adenylanową. Jak dotąd nie znaleziono selektywnych agonistów i antagonistów 5-HT_{1B}. Względnie selektywnymi agonistami są między innymi 5-CT, *m*-chlorofenylopiperazyna (*m*-CPP), trójfluorometylofenylopiperazyna (TFMPP), antagonistami — cyjanopindolol, metiotepina, metergolina, eltoprazyna. Istnieją dane wskazujące, że stymulacja 5-HT_{1B} daje spadek ciepłoty ciała, zmniejsza pobieranie pokarmu, działa antystresowo w modelach interakcji socjalnej. Nieliczne spostrzeżenia przemawiają za udziałem receptorów 5-HT_{1B} w działaniu leków przeciwdepresyjnych, będących selektywnymi inhibitorami wychwytu 5-HT.

Wszystkich powyższych danych nie można uważać za jednoznacznie udowodnione, a dalszy postęp w badaniach nad rolą receptora 5-HT_{1B} będzie zależał od odkrycia bardziej selektywnych, niż dotychczasowe, jego agonistów i antagonistów.

RECEPTOR 5-HT_{1C}

Receptor 5-HT_{1C}, znaleziony w mózgu wielu ssaków, także człowieka, wykazuje największą gęstość w splocie naczyniówkowym, korze, gałce błędej, substancji czarnej, strukturach limbicznych, podwzgórzu, a także w dnie żołądka. Jest sprzężony z białkiem G, a jego stymulacja prowadzi do aktywacji fosfolipazy C i nagromadzenia się fosfatydyloinozytoli. Chemicznie wykazuje duże powinowactwo do receptora 5-HT₂. Oba zbudowane są u szczurów ze 180 aminokwasów, z których 141 jest identycznych. We fragmencie V obu receptorów identyczne są 24 aminokwasy (na 25), we fragmencie III — 23 (na 26). Ta bliskość struktury chemicznej sprawia, że znalezieni dotąd agoniści (na przykład alfa-metylo-5-HT, *m*-CPP, TFMPP) oraz antagoniści (na przykład mesulergina, metergolina, mianseryna, ritanseryna) receptorów 5-HT_{1C} wykazują podobne powinowactwo do receptorów 5-HT₂. Podobieństwo to powoduje, że badanie roli receptorów 5-HT_{1C} nastęrcza wiele trudności. Pewne dane wskazują na ich znaczenie dla aktywności ruchowej, pobierania pokarmu, lęku, a także dla wydzielania płynu mózgowo-rdzeniowego. Pobudzenie receptorów 5-HT_{1C} kurczy mięśnie gładkie żołądka. Według ostatnich spostrzeżeń antagoniści receptorów 5-HT_{1C} mogą mieć działanie przeciwmigrenowe. Informacje o prolekowym działaniu agonistów 5-HT_{1C} (na przykład *m*-CPP) wskazują, że antagoniści 5-HT_{1C} mogą stać się lekami przeciwlękowymi.

RECEPTOR 5-HT_{1D}

Receptor 5-HT_{1D} wykazuje największą gęstość w istocie czarnej, jądrze ogoniastym, gałce błędej, korze, w naczyniach tętniczych wielu zwierząt (na

przykład świnka morska, świnia, cielę, małpa) i człowieka. Jego rozmieszczenie — jak wspomniano — odpowiada lokalizacji 5-HT_{1B} receptorów u szczurów. Większość receptorów 5-HT_{1D} zlokalizowanych jest presynaptycznie jako autoreceptory. Receptor 5-HT_{1D}, gen którego został ostatnio sklonowany, zawiera 377 aminokwasów i wykazuje wysokie chemiczne podobieństwo do receptora 5-HT_{1B} u gryzoni. Pobudzenie receptorów 5-HT_{1D} hamuje aktywność cykazy adenylanowej stymulowanej przez forskolinę, a także zmniejsza uwalnianie 5-HT i innych neuroprzekaźników (na przykład NA i ACh). Znalezione wiele substancji wykazujących powinowactwo do tych receptorów (5-CT, metergolina, metiotepina, metysergid, dihydroergotamina), ale wszystkie one mają zbliżone powinowactwo do innych podtypów receptorów 5-HT. Ograniczoną selektywność posiada jedynie sumatriptan (agonista), który klinicznie wykazał działanie przeciwmigrenowe. Brak powinowactwa do innych receptorów neuroprzekaźnikowych pozwala sądzić, że nie będzie on dawał u chorych wielu objawów niepożądanych. Ostatnie dane wskazują, że sumatriptan może działać także na inne niż mózgowe naczynia tętnicze i żyłne. Można ponadto przypuszczać, że substancje obniżające wrażliwość autoreceptorów 5-HT_{1D} będą nasilać 5-HT-ergiczną neurotransmisję i tą drogą wywoływać działanie przeciwdepresyjne, stanowiąc nową klasę tego rodzaju leków. Niektóre spostrzeżenia sugerują rolę receptorów 5-HT_{1D} dla regulacji funkcji motorycznych i ciepłoty ciała. Bliższe poznanie roli receptora 5-HT_{1D} będzie uzależnione od odkrycia jego selektywnych ligandów.

RECEPTOR 5-HT₂

Liczne dane z przeszłości o receptorze 5-HT, jego lokalizacji, fizjologii i farmakologii wskazują, że faktycznie dotyczyły one receptora 5-HT₂, scharakteryzowanego bliżej dopiero w ostatnich latach. Receptor ten jest zlokalizowany głównie w korze mózgowej, hipokampie, zwojach podstawy, podwzgórzu, a także w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych i przewodu pokarmowego oraz płytkach krwi wielu zwierząt i człowieka. Jest identyczny z receptorem D opisanym przez Gadduma i Picarelli'ego w roku 1957.

Receptor 5-HT₂, gen którego został sklonowany w roku 1990, składa się z 471 aminokwasów i wykazuje wielkie podobieństwo do receptora 5-HT_{1C}. Sprzężony jest z białkiem G, jego aktywacja stymuluje obrót (syntezę i metabolizm) fosfoinozytolu. Do agonistów receptora 5-HT₂ należą α -metylo-5-HT, DOI, *m*-CPP, TFMPP, do antagonistów — ketanseryna, ritanseryna, spiperon, mesulergina, metergolina, mianseryna, cyproheptadyna. Większość z nich wykazuje — jak wspomniano — równie wysokie powinowactwo do receptora 5-HT_{1C}, co oczywiście jest konsekwencją podobieństwa struktury obu receptorów.

Receptor 5-HT₂ jest zaangażowany w kontrolę różnych czynności ruchowych, a jego stymulacja daje charakterystyczny zespół zachowań (patrz wyżej), znoszony przez antagonistów 5-HT₂. Odgrywa on też rolę w regulacji ciepłoty ciała, pobierania pokarmu, zachowania seksualnego, snu, odczuwania bólu, wydzielania hor-

monów (np. kortykosteronu i prolaktyny). Wiele środków halucynogennych, na przykład LSD, działa poprzez stymulację receptorów 5-HT₂. Dla szeregu antagonistów 5-HT₂ wykazano działanie przeciwlękowe w różnych zwierzęcych modelach lęku. Choć działanie takie obserwowano także u chorych, antagoniści 5-HT₂ nie zostali, jak dotąd, zaakceptowani jako leki przeciwlękowe.

Inhibitory doneuronalnego wychwytu 5-HT są od dawna lekami przeciwdepresyjnymi, a za ich działanie odpowiedzialny ma być głównie wpływ na receptory 5-HT₂. Negatywne objawy w schizofrenii są najprawdopodobniej wynikiem zmian receptorów 5-HT₂. Według szeregu danych klinicznych objawy te są znoszone przez antagonistów 5-HT₂ (patrz rozdz. *Dopamina*). Niektóre związki 5-HT₂ antagonistyczne są stosowane jako środki zwiększające łaknienie. Nie można wykluczyć, że za takie działanie odpowiedzialne są, przynajmniej w części, inne receptory 5-HT, głównie receptory 5-HT_{1C}.

RECEPTOR 5-HT₃

Już w roku 1957 Gaddum i Picarelli opisali receptor nazwany receptorem M, obecny w jelicie świnki morskiej, wywołujący skurcz mięśni gładkich poprzez uwalnianie ACh, znoszony przez morfinę. Badania ostatnich lat wykazały, że receptor M jest identyczny z nowoopisanym receptorem 5-HT₃.

Receptor 5-HT₃ został wykryty w licznych regionach mózgu różnych gatunków zwierząt, a także człowieka (kora, hipokamp, ciało migdałowate, jądro półleżące przegrody, pole najdalsze, wzgórze, podwzgórze), w rdzeniu kręgowym, w zakończeniach nerwów współczulnych, czuciowych, w komórkach neuroblastoma, w zakończeniach nerwów w jelicie. Na szczególną uwagę zasługuje pole najdalsze, gdzie gęstość receptorów 5-HT₃ jest największa, a ich stymulacja powoduje wymioty. Związki 5-HT₃ antagonistyczne okazały się być silnymi środkami przeciwwymiotnymi.

Receptor 5-HT₃ zawiera w swym składzie 487 aminokwasów. Wysokie powinowactwo do niego wykazały 2-metylo-5-HT i fenylobiguanidyna jako agoniści, a tropisetron, ondansetron, granisetron, zakopryd jako antagoniści. Receptor ten jest sprzężony bezpośrednio z kanałami dla jonów potasu i sodu, niezależny zaś od białka G. Szereg danych z ośrodkowego układu nerwowego i narządów obwodowych wskazuje, że aktywacja tego receptora wywołuje szybką depolaryzację oraz wzrost uwalniania 5-HT, ACh, DA i substancji P(SP). Uwalnianie GABA ma być według jednych autorów hamowane, według innych — stymulowane.

W badaniach nad agonistami i antagonistami receptora 5-HT₃ u zwierząt opisano szereg efektów, które sugerują uzyskanie nowych leków działających poprzez te receptory. Jak wyżej wspomniano, antagoniści receptorów 5-HT₃ wykazują działanie przeciwwymiotne, szczególnie silne w wymiotach wywołanych przez leki przeciwnowotworowe i naświetlanie promieniami Rentgena. Niektóre z nich (ondansetron, tropisetron) są już w tym kierunku stosowane w klinice. Działanie antagonistyczne w stosunku do amfetaminy (stymulującej

układ DA) i DA, podawanych do jądra półleżącego, pozwala zakładać działanie antypsychotyczne, pozbawione niepożądanych objawów pozapiramidowych, charakterystycznych dla antypsychotycznych neuroleptyków.

W niektórych modelach zostało opisane działanie przeciwłkowe antagonistów receptorów 5-HT₃ (np. ondansetronu), występujące po niskich dawkach. Brak innych efektów po podaniu 5-HT₃ antagonistów, a więc stosunkowo wysoka ich selektywność, może oznaczać, że jako leki nie będą dawać efektów ubocznych, w przeciwieństwie do znanych i od dawna stosowanych innych leków przeciwłkowych, jak BDZ (patrz rozdz. *Kwas gamma-aminomasłowy*).

Antagoniści receptorów 5-HT₃ redukują objawy abstynencji, wynikające z przerwania chronicznego stosowania alkoholu etylowego i kokainy, a więc mogą być skuteczne w leczeniu uzależnień polekowych. Według ostatnich danych, antagoniści receptorów 5-HT₃ poprawiają funkcje poznawcze, co otwiera możliwość ich terapeutycznego zastosowania na przykład w chorobie Alzheimera. Te, jak też inne efekty (na przykład działanie przeciwmigrenowe), wymagają jednak dalszych badań.

Dodać trzeba, że badania nad receptorami 5-HT są szczególnie trudne wobec jeszcze innego (niż wymienione) czynnika — interakcji pomiędzy poszczególnymi podtypami receptorów i odpowiadającymi im układami.

KWAS GAMMA-AMINOMASŁOWY

Piśmiennictwo na temat kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) jest obszerne, stąd tu podać można tylko wybrane pozycje (Matsumoto 1989, Haefely 1990, Costa 1991, Paredes i Agmo 1992, Wójcik i Holopainen 1992). GABA, znany od dawna jako ogniwo pośrednie w cyklu metabolicznym, obecny w każdym regionie mózgu, jest uważany za główny neuroprzebieg hamujący. Ocenia się, że około 20%–40% synaps w ośrodkowym układzie nerwowym stanowią synapsy, w których neuroprzebiegiem jest GABA. Neurony GABA są głównie krótkimi interneuronami, zostały opisane jednak także neurony o długich aksonach. Powszechność występowania GABA, jego udział w procesach metabolicznych, utrudniają znacznie badania nad rolą funkcjonalną tego przebiegu. Dopiero odkrycie istnienia dwóch podtypów receptora GABA otworzyło nowe możliwości.

Receptor GABA_A, gen którego został ostatnio sklonowany, jest wielocząsteczkowym kompleksem białkowym sprzężonym z kanałem dla jonów chlorkowych. Ma miejsce wiążące dla BDZ, barbituranów, różnych czynników wywołujących drgawki i sterydów. Receptory GABA_A są pre- i postsynaptyczne. W szczególności dużej gęstości występują w korze mózgowej, wzgórzu, mózdzku (miejsca o wysokim powinowactwie) oraz w hipokampie, ciele migdałowatym, podwzgórzu istocie czarnej i mózdzku (miejsca o niskim powinowactwie). Najbardziej znanymi agonistami receptora GABA_A są muscimol i THIP, antagonistami

— bikukulina i pikrotoksyna. GABA i jego agoniści otwierają kanały chlorkowe błony komórkowej. BDZ zwiększają częstość otwarcia kanałów chlorkowych, barbiturany — przedłużają czas ich otwarcia. Bikukulina, antagonistą o wysokiej selektywności, zmniejsza przepuszczalność dla jonów chlorkowych.

GABA_B receptor ma tylko jedno miejsce rozpoznania (wiążące GABA). Jest sprzężony z kanałami dla potasu i wapnia. Jego agonistą jest baklofen, antagonistami — faklofen, saklofen, 2-hydroksysaklofen, CGP 35348 (ten ostatni wydaje się mieć wysokie powinowactwo i wysoką selektywność). Receptory GABA_B rozmieszczone są pre- i postsynaptycznie. Największa ich gęstość została znaleziona w korze mózgowej, jądrze międzykonarowym, wzgórku górnym, mózdzku, korzonkach grzbietowych nerwów rdzeniowych.

Oba GABA receptory zostały znalezione także w narządach obwodowych, jak na przykład w przewodzie pokarmowym, trzustce, nerkach, jajnikach, jajowodzie, nasieniowodzie. Ostatnie dane wskazują, że mogą istnieć ponadto inne rodzaje receptorów GABA, na przykład GABA_C w hipokampie.

Rozległość występowania receptorów GABA oraz ich wpływ hamujący na wiele innych układów neuroprzebieżnikowych i hormonalnych (interakcje stwierdzono na przykład z ACh, DA, NA, 5-HT, adenozyną, angiotensyną II, glicyną, opioidami, cholecystokiną, somatostatyną, SP) sprawiają, że rola fizjologiczna GABA może być szeroka. Tutaj będzie mowa tylko o roli GABA w ośrodkowym układzie nerwowym w zakresie, w którym ta rola jest względnie dobrze udokumentowana.

Receptory GABA_A w podwzgórzu biorą udział w regulacji apetytu, a ich stymulacja zwiększa pobieranie pokarmów. W wielu układach doświadczalnych wykazano działanie przeciwbólowe po stymulacji receptorów GABA_B, przy czym prawdopodobnie ma tu miejsce współdziałanie z aminami katecholowymi i SP. System GABA odgrywa rolę w kontroli czynności motorycznych. W szczególności stymulacja receptorów GABA_B prowadzi do zmniejszenia aktywności ruchowej i do zaburzeń koordynacji ruchowej. Aktywacja transmisji GABA_A daje efekt przeciwdrgawkowy wykazany w wielu modelach doświadczalnych. Na temat roli GABA w stanach lęku i działania przeciwlękowego istnieją dane niejednoznaczne, podobnie jak dla zachowania agresywnego. W ostatnich latach jest sugerowana rola układu GABA_B w depresji, co wynika z niektórych danych eksperymentalnych. Ponadto progabid (agonista GABA_B) ma mieć kliniczne działanie przeciwdepresyjne, a po wielu klasycznych lekach przeciwdepresyjnych wykryto GABA_B-„up”-regulację. Niektóre wyniki wskazują też, że receptor GABA_B może regulować wydzielanie hormonów przysadki.

Leki działające poprzez receptory GABA nie zajmują w nowoczesnej farmakoterapii — poza jednym wyjątkiem (BDZ) — istotnej pozycji. Baklofen, agonista receptora GABA_B jest środkiem przeciwskurczowym, kwas walproinowy i progabid — przeciwpadaczkowymi. Barbiturany, wiążące się z własnym miejscem rozpoznania na receptora GABA_A, są od dawna znanymi lekami uspokajającymi,

nasennymi i przeciwdrgawkowymi, dziś mniej używanymi. Wspomnianym wyjątkiem są BDZ stosowane jako środki uspokajające i nasenne, przeciwlękowe, zwiotczające mięśnie szkieletowe, przeciwdrgawkowe. Odkryte na początku lat sześćdziesiątych (choć pierwsza synteza dokonana została w roku 1933 przez Sternbacha w Katedrze Chemii Organicznej UJ), okazały się lekami o rozległym działaniu farmakologicznym, szerokim zastosowaniu w leczeniu (najczęściej zapisywanymi spośród leków psychotropowych), o większym bezpieczeństwie niż stosowane wcześniej barbiturany. BDZ różnią się siłą działania w poszczególnych kierunkach, stąd niektóre z nich są stosowane jako przeciwdrgawkowe (klonazepam), przeciwlękowe (diazepam), nasenne (nitrazepam). Rozległość działania stanowić może także cechę ujemną. Szczególnie działanie uspokajające, niekorzystny wpływ na funkcje psychomotoryczne upośledzać mogą czas reakcji (istotne przy prowadzeniu pojazdów mechanicznych). Inną niekorzystną cechą jest potęgowanie działania innych leków o pokrewnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (m.in. też alkoholu etylowego) oraz powstawanie uzależnień.

Rozległe badania nad BDZ doprowadziły do odkrycia szeregu ich podtypów wiążących się z receptorem GABA — pełni agoniści o wysokiej aktywności wewnętrznej (diazepam, pełne działanie wyżej opisane), częściowi agoniści (bretazenil, o słabszej aktywności wewnętrznej, o niepełnym działaniu w stosunku do działania pełnych agonistów), antagoniści (flumazenil, znoszący działanie agonistów), odwrotni agoniści (Ro 19-4603, wiążące się z receptorem, ale dające odwrotne efekty farmakologiczne), częściowi odwrotni agoniści (sarmazenil, podobne, ale niepełne działanie jak odwrotni agoniści). Wyniki te, oprócz znaczenia poznawczego, przyniosły korzyści praktyczne. Przykładem może być bretazenil, który działając przeciwlękowo nie daje silnego efektu depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy i nie powoduje wyraźnego uzależnienia.

Ujemne cechy BDZ były też bodźcem do poszukiwań nowych leków anksjolitycznych, działających poprzez inne, niż GABA mechanizmy. Należą tu związki chemiczne nie będące BDZ, działające na receptory omega (podjednostki alfa receptora GABA_A), na przykład zolipidem oraz związki działające na receptory 5-HT_{1A} (patrz rozdz. 5-*Hydroksytryptamina*). Mówiąc o receptorach BDZ trzeba jeszcze wspomnieć o obwodowym receptorze (miejscu rozpoznania) BDZ, niezależnym od receptorów GABA czy ośrodkowych receptorów BDZ, znalezionym w nerkach, wątrobie, płucach, o niejasnej, jak dotąd, funkcji fizjologicznej.

POBUDZAJĄCE AMINOKWASY

Poniższe dane zostały opracowane głównie na podstawie wybranych pozycji z obszernego piśmiennictwa (Headley i Grillner 1990, Lodge i Johnson 1990, Meldrum i Garthwaite 1990, Watkins i in. 1990, Moriyoshi i in. 1991, Maj 1992, Sommer i Seeburg 1992, Tanabe i in. 1992, Schoepp i Conn 1993).

W ustroju zwierząt i człowieka są stosunkowo dobrze opisane dwa aminokwasy pobudzające: kwas glutaminowy i kwas asparaginowy, uważane przez długie lata za związki uczestniczące w procesach metabolicznych. Dopiero prace z lat 1954–1959 nad drgawkotwórczym działaniem obu kwasów oraz nad depolaryzacyjnym wpływem kwasu glutaminowego na pojedyncze neurony zapoczątkowały lawinowo narastające badania, które doprowadziły między innymi do uznania obu kwasów za neuroprzekazniki, spełniające wszelkie obowiązujące w tym względzie kryteria.

Układ glutaminianergiczny nie tworzy zwartych szlaków, jak na przykład układ DA, ale jest rozproszony w całym mózgu. Dziś uważa się, że każdy neuron ma receptory dla aminokwasów pobudzających, co wskazuje na istotną ich rolę dla wielu funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Świadczyć też o tym może wysokie stężenie kwasu glutaminowego w mózgu, wynoszące około 14 $\mu\text{mol/g}$ tkanki, a więc około 1000 razy wyższe niż klasycznych neuroprzekazników monoaminowych.

Poznanych zostało pięć rodzajów receptorów aminokwasów pobudzających zależnie od powinowactwa egzogennych agonistów. Kwas glutaminowy jest oczywiście agonistą wszystkich pięciu rodzajów.

RECEPTOR NMDA

Receptor NMDA (kwas *N*-metylo-D-asparaginowy), najlepiej poznany, sprzężony z kanałami jonowymi (potas, sód, wapń), stanowi kompleks, w którego skład wchodzi kilka miejsc wiążących: miejsce NMDA, glicynowe, fencyklidynowe, poliaminowe, magnezu i cynku. Miejsce glicynowe jest odmienne od innego znanego miejsca glicynowego, które jest wrażliwe na strychninę. Agonistami miejsca NMDA są między innymi kwas glutaminowy, kwas asparaginowy, NMDA; antagonistami — CPP i jego pochodna CPP-ene, CGP 37849 i jego ester, AP5 (kwas 2-amino-5-fosfonopentanowy). Agonistami miejsca glicynowego są między innymi glicyna, D-cykloseryna, ACC (1-amino-1-karboksycyklopropan); antagonistami — kwas kynureninowy, 7-chlorokynureninowy i 5,7-chlorokynureninowy, pochodne chinoksaliny. Agonistami miejsca fencyklidynowego są między innymi fencyklidyna (PCP), MK-801 (dizocilpina), dekstrorfan, ketamina. Dla miejsca poliaminowego agonistami są spermina i spermidyna; antagonistami — ifenprodil i SL 82.0715. Miejsca glicynowe i poliaminowe uważa się za modulujące receptor NMDA.

Obszerne badania kompleksu receptorowego NMDA wykazały, że ma on znaczenie dla wielu procesów fizjologicznych, jak długotrwałe przewodnictwo synaptyczne, zmiany plastyczne, pamięć i uczenie się, różne stany emocjonalne, percepcja bólowa, napięcie mięśni, a także prawdopodobnie regulacja ciśnienia tętniczego i oddychanie. Dodać trzeba, że receptor glutaminianowy został znaleziony także w niektórych narządach obwodowych, jak siatkówka, nerwy czucio-

we, zwoje autonomiczne, ale jego rola fizjologiczna w tych narządach nie została jeszcze dostatecznie poznana.

Opisanych zostało wiele efektów farmakologicznych wywoływanych przez agonistów i antagonistów receptorów NMDA. Dobrze jest udokumentowane działanie przeciwdrgawkowe kompetetywnych (konkurujących z endogennym agonistą o ten sam receptor) i niekompetetywnych antagonistów NMDA, zarówno w drgawkach wywoływanych przez aminokwasy pobudzające, jak i w innych stanach drgawkowych. Dane te wskazują, że antagoniści NMDA mogą się stać lekami przeciwpadaczkowymi. Dla wielu antagonistów NMDA znaleziono działanie neuroprotektoryjne (zapobiegające uszkodzeniu neuronu) obserwowane w różnych modelach niedotlenienia, a także w stanach neurodegeneracji, z czym wiąże się nadzieja ich zastosowania jako leków neuroprotektoryjnych, także w chorobie Alzheimera. Ostatnie badania sugerują możliwość podawania antagonistów NMDA w chorobie Parkinsona, wykazano bowiem ich pozytywne działanie w różnych jej modelach zwierzęcych, a także synergistyczny wpływ na działanie L-DOPA, podstawowego leku w chorobie Parkinsona. To pozytywne działanie jest głównie skutkiem pośredniej aktywacji DA, wynikającej z blokady receptorów NMDA (morfologiczne i biochemiczne dane o powiązaniach tych układów są znane). Istnieją spostrzeżenia, które pozwoliły na postawienie hipotezy zakładającej, że u podstaw schizofrenii leży zmniejszona aktywność układu glutaminianergicznego. Stąd postulowane jest poszukiwanie inhibitorów wychwytu lub agonistów kwasu glutaminowego jako leków przeciwpyszotycznych. Inne wyniki eksperymentalne wskazują na własne działanie przeciwdępresyjne antagonistów NMDA oraz synergizm w tym względzie z klasycznymi lekami przeciwdępresyjnymi. Doniesiono także o korzystnym działaniu antagonistów NMDA w modelach uzależnienia polekowego. Nie jest wykluczone, że antagoniści NMDA mogą mieć liczące się działanie przeciwbólne, na co wskazuje współwystępowanie kwasu glutaminowego i SP w rdzeniu kręgowym oraz przeciwbólony efekt AP5, kompetetywnego antagonisty NMDA.

Lista tych potencjalnych możliwości terapeutycznych antagonistów NMDA jest długa i sprawia wrażenie, że stanowią one mogą panaceum. Te liczne możliwości są jednak, przynajmniej teoretycznie, uzasadnione. Wynika to z jednej strony z szerokiej obecności receptorów NMDA w tkankach, a z drugiej — z ich pośredniego wpływu na uwalnianie wielu neuroprzekaźników (m.in. DA, NA, ACh, GABA), a tym samym modyfikacji funkcji tych układów. Wprowadzenie nowych substancji jako leków może być zawsze ograniczone przez ich różne potencjalne niepożądane działania. Takie obawy w przypadku antagonistów NMDA są uzasadnione. Jedno z takich niepożądanych działań zostało już opisane przy pierwszej próbie podawania MK-801 u ludzi, kiedy to zaobserwowano halucynacje, wykluczające możliwość stosowania tej substancji jako leku. Istnieją jednak dane, by mniemać, że działania halucynogenne u ludzi mogą być pozabawione substancje, będące kompetetywnymi antagonistami NMDA, różniące się

swym profilem farmakologicznym od niekompetetywnego MK-801, bądź antagoniści glicyny. Poza tym wielka dynamika badań nad aminokwasami pobudzającymi pozwala sądzić, że zsyntetyzowane zostaną substancje doskonalsze, bardziej selektywne. Stosunkowo mała selektywność wielu znanych dotychczas związków bardzo utrudnia badania, a szczególnie interpretację wyników.

RECEPTORY METABOTROPOWE

Receptory metabotropowe znalezione zostały w różnych regionach mózgu, pre- i postsynaptycznie. Obecnie przyjmuje się, że istnieje szereg podtypów receptorów metabotropowych, wśród których wyróżnia się dwa: receptor mGluR1, sprzężony z fosfolipazą C i receptor mGluR2, sprzężony z cyklazą adenylationową. Według ostatnich danych istnieje 5, a zdaniem innych 7 podjednostek receptora metabotropowego. mGluR1, gen którego został niedawno sklonowany, składa się z 1199 aminokwasów. Sprzężona z nimi fosfolipaza C jest enzymem tworzącym dwa wtórne przekaźniki sygnałów — trójfosforan inozytolu i dwuacyloglicerol. Kompetetywnymi agonistami — oprócz endogenego kwasu glutaminowego działającego relatywnie słabo — są kwas kwiskwalowy, kwas ibotenowy oraz (jak się wydaje) najbardziej selektywny trans-ACPD (kwas 1-aminocyklopentano-1,3-dikarboksylowy). Jak dotąd nieznani są selektywni antagoniści. Względna selektywność wykazują AP3 (kwas 2-amino-3-fosfonopropionowy) i AP4 (kwas 2-amino-3-fosfonomasłowy). Mają one być również częściowymi agonistami.

Receptory metabotropowe zostały znalezione między innymi w hipokampie, korze i prążkowie. Ich rola fizjologiczna oraz ich farmakologia są, jak dotąd, mało znane, stąd też trudno prognozować, czy w przyszłości można będzie uzyskać leki działające poprzez te receptory. Ten stan rzeczy wynika z braku dostatecznie selektywnych agonistów, a jeszcze bardziej antagonistów. Niektóre dane wskazują, że receptory metabotropowe mogą mieć znaczenie dla aktywności drgawkowej, stąd ich antagoniści mogą być środkami przeciwdrgawkowymi w leczeniu padaczki. Spostrzeżenia o zapobiegawczym działaniu ACPD przy lezji (uszkodzeniach) siatkówki mogą wskazywać na działanie neuroprotektoryjne w stosunku do zmian degeneracyjnych neuronów. Wzrost poziomu metabolitów DA, wywoływany przez ACPD, pozwala suponować rolę receptorów metabotropowych w patologii pozapiramidowych czynności ruchowych. Znalezienie selektywnych ligandów tych receptorów mogłoby prowadzić do nowych strategii w farmakoterapii choroby Parkinsona i płasawicy przewlekłej Huntingtona.

RECEPTOR KAINIANOWY

Receptor kainianowy jest receptorem jonotropowym sprzężonym z kanałami jonowymi dla potasu, sodu i wapnia. Jego agonistą jest kwas kainianowy, antagonistami — między innymi związki chinoksalinowe (CBQX), kynureniny. Selektywność wszystkich tych związków jest niewielka. Receptor kainianowy znaleziono tylko w niektórych strukturach mózgu. Jest interesujące, że występuje on

między innymi we włóknach korzonków grzbietowych (brak receptorów AMPA i NMDA), co może wskazywać na funkcje presynaptyczne.

Kwas kainianowy jest związkiem neurotoksycznym, stąd jego antagonistom przypisuje się działanie neuroprotektcyjne.

RECEPTOR AMPA

Receptor AMPA (kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy) jest receptorem jonowym sprzężonym z kanałami dla sodu i potasu. Jego agonistami są AMPA, kwas kainianowy i kwiskwalowy; jego antagonistami — chinoksaliny (NBQX, CNQX). NBQX ma być relatywnie najbardziej selektywny. Receptor AMPA został znaleziony w wielu regionach mózgu, nie zawsze równolegle z receptorem kainianowym. Jest od tego ostatniego trudny do odróżnienia wobec nieselektywności dotychczas znanych agonistów i antagonistów. Według niektórych autorów ma być identyczny z receptorem kainianowym. Receptor AMPA, podobnie jak i pozostałe jonotropowe nie-NMDA receptory, pośredniczy w przekazywaniu szybkiego pobudzającego potencjału synaptycznego.

RECEPTOR L-AP4

Receptor L-AP4 (kwas 2-amino-4-fosfonomasłowy) jest najmniej poznanym receptorem glutaminianergicznym. Niewiele też wiadomo o jego fizjologii. Agonistą ma być L-AP4, antagoniści nie są znani. Jest prawdopodobnie zlokalizowany presynaptycznie, stąd może być odpowiedzialny za hamowanie uwalniania kwasu glutaminowego.

ADENOZYNA

Adenozyna (AD), nukleozyd będący połączeniem adeniny z rybozą, jak i jej pochodne z kwasem fosforowym (np. AMP, ATP, c-AMP), są znane od dawna jako endogenne związki odgrywające istotną rolę w procesach metabolicznych. Znane jest też rozległe działanie AD na narządy obwodowe, na przykład na serce, mięśnie gładkie (nie omawiane tu, bo problematyka opracowania dotyczy mózgu) oraz ośrodkowy układ nerwowy. Dopiero jednak badania z lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych doprowadziły do uznania AD jako neuroprzekaźnika czy neuromodulatora, spełniającego wymagane do tego kryteria. Zostały także znalezione receptory AD, oba ostatnio sklonowane. Receptor A₁ współdziała z białkiem Gi i hamuje cyklazę adenylanową, a także prawdopodobnie działa na kanały potasowe i wapniowe. Receptor A₂ współdziała z białkiem G i aktywuje cyklazę adenylanową. Receptor A₁ jest wrażliwy na nanomolarne stężenia AD. Jego agonistami są fenyloizopropyloadenozyna i cykloheksyloadenozyna; agonistą receptora A₂, wrażliwego na mikromolarne stężenia AD, jest *N*-etylokarboksamidoadenozyna (NECA). Selektywność agonistów nie jest jednak pełna. Antagonistami recepto-

rów A_1 i A_2 okazały się być znane od dawna dwa leki o budowie metyloksantynowej, kofeina i teofilina. Za najbardziej selektywnego antagonistę receptora A_1 uchodzi dziś 1,3-dipropylo-8-cyklopentylksantyna. Receptor A_1 jest zlokalizowany głównie w hipokampie i mózdzku, a także we wzgórzu i korze mózgowej, receptor A_2 — prawie wyłącznie w prążkowi i opuszce węchowej.

AD hamuje aktywność bioelektryczną bezpośrednio przez wpływ na własne receptory postsynaptyczne i pośrednio poprzez hamowanie uwalniania neuroprzekaźników, jak ACh, NA, DA, 5-HT, kwas glutaminowy i asparaginowy. To hamowanie uwalniania doprowadziło do hipotezy, że receptory AD mają ogólnie hamujący wpływ na ośrodkowy układ nerwowy i tym samym funkcję protekcyjną w stanach zwiększonej aktywności neuronalnej. Hamowanie uwalniania neuroprzekaźników jest blokowane przez wspomniane metyloksantyny.

Rozległość występowania AD w ustroju, jej różnorodna rola oraz jej zdolność modulacji w stosunku do wielu układów neuroprzekaźnikowych pozwalają zakładać, że działanie tego związku oraz jego agonistycznych i antagonistycznych analogów może być rozległe. Dane eksperymentalne wskazują na przykład, że AD ma działanie uspokajające, hamowane przez jej antagonistę kofeinę (znany środek pobudzający), a nasilane przez inhibitory do neuronalnego wychwytu AD. Analogi AD, inhibitory jej wychwytu i dezaminacji, wywołują sen. AD oraz inhibitory jej wychwytu i metabolizmu działają przeciwdrgawkowo, podczas gdy jej antagonist, kofeina, ma działanie drgawkotwórcze. Kofeina wywołuje lęk, z drugiej strony opisano współdziałanie między AD i lekami przeciwłękowymi typu BDZ. Stąd istnieją nadzieje na wykorzystanie w praktyce potencjalnego działania przeciwłękowego agonistów AD. AD i jej analogi działają neuroprotekcynie w stanach niedotlenienia. Powiązania pomiędzy DA i AD, działanie podobne do neuroleptycznego agonistów receptora A_2 , przeciwneuroleptyczny efekt kofeiny kierują uwagę niektórych badaczy w stronę aktywności antypsychotycznej. Ostatnio znaleziono, że karbamazepina, stosowana między innymi jako lek profilaktyczny w chorobach afektywnych, blokuje selektywnie receptory A_1 , wywołując przy stosowaniu wielokrotnym ich nadwrażliwość na AD. Otwiera to dalsze możliwości poszukiwań leków profilaktycznych w psychiatrii.

Powyższa, niepełna zresztą lista potencjalnych zastosowań analogów AD, wydaje się zbyt długa, by te wszystkie supozycje mogły się sprawdzić. Nie ulega jednak wątpliwości, że w najbliższym czasie będą prowadzone intensywne poszukiwania, a największe szanse wydają się mieć agoniści AD, stabilni metabolicznie, będący inhibitorami jej wychwytu lub jej metabolizmu.

Szersze informacje znajdzie Czytelnik w wybranych pozycjach piśmiennictwa (Daval i in. 1991, Malec 1991, Schwabe i in. 1991, van Calker i Berger 1993).

NEUROPEPTYDY

Zainteresowanie neuropeptydami (NP) rozpoczęło się przed około dwudziestoma laty, kiedy to Guilemin, Schally i inni wykazali strukturę peptydową hormonów uwalniających i hamujących podwzgórza (tyreoliberyna, luliberyna, somatostatyna). Odtąd są prowadzone dynamiczne badania, które spowodowały, że nauka o NP stała się wręcz osobną dziedziną wiedzy. Do dziś opisanych zostało kilkadziesiąt NP, różniących się liczbą i sekwencją aminokwasów. I tak na przykład kiotorfina ma 2, tyreoliberyna — 3, oksytocyna i wazopresyna — 9, cholecystokinina — 8 lub 33, luliberyna — 10, galainna — 29, kalcitonina — 32 aminokwasów. Występują one w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym (m.in. w dużej ilości w przewodzie pokarmowym), przy czym rozmieszczenie ich nie jest równomierne. W lokalizacji, a także w strukturze, zostały stwierdzone różnice pomiędzy poszczególnymi gatunkami zwierząt. NP są syntetyzowane w neuronach i uwalniane z nich. Ze względu na rozległość problematyki w niniejszym przeglądzie mogą być omówione tylko niektóre NP (Leeman i Carraway 1982, Watson i in. 1984, Garret i in. 1991, Hökfelt 1991, McKnight i Rees 1991, Michel 1991, Hökfelt i in. 1992).

OPIOIDY

Opioidy są jedyną grupą NP, których egzogenne analogi i ich farmakologia były znane przed odkryciem samych NP. Takim analogiem jest morfina (także szereg jej pochodnych), alkaloid fenantrenowy zawarty w opium, znanym od dwóch tysięcy lat jako środek przeciwbólowy i narkotyczny. Ponad stuletnie poszukiwania leku przeciwbólowego, pozbawionego objawów ubocznych morfiny, a przede wszystkim jej zdolności wywoływania tolerancji i uzależnienia, doprowadziły do znalezienia szeregu syntetycznych analogów, z których żaden jednak nie jest wolny od ujemnych efektów prototypu. Badania ostatnich lat przyniosły odkrycie trzech typów receptorów opioidowych: mi, delta i kappa. Receptor mi sprzężony jest z jonami potasu i cyklazą adenylanową. Jego endogennymi agonistami są beta-endorfina (31 aminokwasów) i [met]-enkefalina (met = metionina) (5 aminokwasów). Pierwszy powstaje w ustroju poprzez proteolizę z pro-opiomelanokortyny, drugi z proenkefaliny A. Agonistami receptora mi są ponadto między innymi morfina, DAMGO (Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Gly-ol); antagonistami - nalokson i naloksonazyna. Receptor delta jest sprzężony z kanałami potasowymi oraz cyklazą adenylanową. Endogennym agonistą receptora delta jest [leu]-enkefalina (leu = leucyna), mająca 5 aminokwasów, dla której prekursorem jest proenkefalina A. Znani są też egzogeni agoniści (na przykład DADLE — analog [leu]-enkefaliny, i antagoniści (ICI 154129 — analog [leu]-enkefaliny, naltrindol). Receptor kappa jest sprzężony z kanałami wapniowymi. Jego endogennym agonistą jest dynorfina A₁₋₁₇ (17 aminokwasów) powstająca z prody-

norfiny (proenkefalinę B), egzogennymi agonistami są między innymi ketocyklazocyna, bremazocyna, U 50 488; antagonistą — nor-binaltorfimina.

Receptory opioidowe są obecne w wielu systemach neuronalnych mózgu, tworzących krótkie pętle lub drogi o długich aksonach. Znalezione też zostały między innymi w rdzeniu kręgowym, w nadnerczach, w jelicie, w powrózku nasiennym. Niekiedy występują wszystkie trzy typy receptorów obok siebie (np. powróżek nasienny myszy), niekiedy tylko dwa (np. powróżek nasienny królika i chomika — delta i kappa), niekiedy zaś tylko jeden (powróżek nasienny szczura — mi). Za najważniejsze efekty aktywacji receptorów opioidowych uznać można dla receptorów mi: depresję oddychania, euforię, uzależnienie, regulację ciśnienia tętniczego, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego; dla receptorów kappa: analgezę, zwiększone wydzielanie moczu, uspokojenie, działanie przeciwdrgawkowe i neuroprotektoryjne; dla receptorów delta — analgezę (prawdopodobnie). Zostały opisane także inne efekty, zależne od receptorów opioidowych, między innymi zwiększenie uwalniania niektórych hormonów (np. ACTH, prolaktyna) i wpływ na procesy odpornościowe (zwiększona aktywność komórek NK [„natural killer”] i produkcja alfa-interferonu i interleukiny-2, zwiększenie chemotaksji, wpływ na limfocyty T, hamowanie produkcji przeciwciał).

Obszerne badania nad opioidami przed i po odkryciu NP nie dały, jak dotąd, wielu efektów praktycznych. Agoniści receptorów mi (morfina, fentanyl, buprenorfina, meperydyna i metadon) są stosowane od dawna jako leki przeciwbólowe, wszystkie obdarzone podobnymi — choć w różnym stopniu — cechami pozytywnymi i negatywnymi, jak morfina. Częściowi agoniści i antagoniści, jak na przykład pentazocyna, mają dawać słabsze przyzwyczajenia oraz depresję oddychania. Nieselektywni antagoniści (nalokson i naltrekson) są używani klinicznie dla odwracania efektów opioidów. Próby zahamowania metabolizmu endogennych opioidów przez użycie inhibitorów peptydaz nie przyniosły korzystnych wyników. Pewne nadzieje na przyszłość budzą agoniści receptorów opioidowych, nie będący chemicznie peptydami.

SUBSTANCJA P

Substancja P (SP, 11 aminokwasów), wyizolowana już w roku 1931, należy do rodziny bliskich sobie tachykinin (wspólna sekwencja aminokwasowa C-końca). Przypisuje się jej rolę neuroprzekaźnika lub neuromodulatora. Jest obecna w różnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego, między innymi w dużej gęstości w neuronach rogów grzbietowych rdzenia kręgowego, pełni rolę neuroprzekaźnika w transmisji bodźców bólowych. Stymulacja bodźcami bólowymi powoduje uwalnianie SP z rdzenia kręgowego, a jej iniekcja do rdzenia wywołuje zachowanie bólowe. Ponadto SP powoduje szereg efektów biologicznych, jak skurcz mięśni gładkich, zwiększone wydzielanie z gruczołów egzokrynych i endokrynych, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwiększoną przepuszczalność naczyń (neurogeny stan zapalny), aktywację procesów odpornościowych.

wych. W ostatnim okresie wykryto i sklonowano trzy typy receptorów SP — neurokininowe receptory 1, 2 i 3, przy czym SP wiąże się szczególnie silnie z receptorami typu 1. Należą one do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G.

NEUROTENSYNA

Neurotensyna (13 aminokwasów) została znaleziona w mózgu (głównie w podwzgórzu, wzgórzu, pniu mózgu i przysadce), rdzeniu kręgowym i w przewodzie pokarmowym. Powoduje ona rozszerzenie naczyń krwionośnych i zwiększoną ich przepuszczalność, spadek ciśnienia tętniczego, podwyższenie poziomu glukozy w krwi, zwiększone wydzielanie ACTH, luteotropiny, hormonu wzrostu, prolaktyny, hamuje funkcje motoryczne żołądka, zmniejsza wydzielanie soku żołądkowego i pepsyny, wywołuje uwalnianie histaminy z komórek tucznych.

NEUROPEPTYD Y

Neuropeptyd Y (NPY, 36 aminokwasów), jest szeroko rozpowszechniony w neuronach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, a jego zawartość w mózgu ssaków jest wyższa niż jakichkolwiek innych peptydów dotąd badanych. W szczególnie dużej ilości występuje w podwzgórzu, korze, jądrze ogoniastym, przegrodzie, jądrze półleżącym, jądrze migdałowatym, hipokampie, przy czym znaleziony został w ciałach neuronów i zakończeniach nerwowych. Opisane zostały ponadto drogi neuronalne o długich aksonach zawierające NPY. Wykryto go również w obwodowych zakończeniach noradrenergicznych, między innymi naczyń krwionośnych. Prawdopodobnie istnieją dwa podtypy receptorów NPY — NPY₁ i NPY₂, sprzężone negatywnie z cyklazą adenylanową (NPY₂ też z kanałami wapniowymi). NPY wywołuje skurcz naczyń krwionośnych, zwiększenie częstości i siły skurczów serca, zwiększenie ciśnienia tętniczego, hamowanie skurczu powrózka nasiennego. NPY zwiększa też spożycie pokarmów, wywołuje depresję oddychania, hipotermię, moduluje uwalnianie luteotropiny, a podany domózgowo daje szereg efektów behawioralnych. NPY współistnieje w niektórych neuronach z NA. Najlepiej udokumentowanym przykładem są naczynia krwionośne (obwodowe i w korze mózgu). NPY i NA są uwalniane równocześnie, oba związki kurczą naczynia krwionośne, a antagoniści receptorów NA znoszą tylko skurcz po NA, nie zaś skurcz po NPY, który trwa dłużej. NPY hamuje też uwalnianie NA poprzez wpływ na receptory presynaptyczne, a także może nasilać efekty substancji działających na naczynia (na przykład angiotensyna, histamina).

NIKTÓRE FUNKCJONALNE EFEKTY NEUROPEPTYDÓW

Liczne dane wskazują, że NP mogą odgrywać rolę neuroprzekazników lub neuromodulatorów. W wielu neuronach stwierdzono współistnienie NP i klasycznego niskocząsteczkowego neuroprzekaznika. I tak na przykład DA współistnieje w niektórych neuronach z enkefaliną, cholecystokiną lub neurotensyną. NA

występuje wraz z enkefaliną, somatostatyną, neurotensyną lub NPY. Obok 5-HT jest obecna SP, tyreoliberyna lub enkefalina. ACh występuje wraz z naczynioaktywnym peptydem jelitowym (VIP), enkefaliną, neurotensyną, galaniną lub somatostatyną, zaś GABA — z SP, cholecystokininą, enkefaliną lub somatostatyną. W wielu neuronach wykazano nie tylko współistnienie, ale i współdziałanie NP (jako ko-neuroprzekaznik lub neuromodulator) z klasycznym neuroprzekaznikiem, przy czym ten ostatni daje szybką krótkotrwałą odpowiedź, a NP jest odpowiedzialny za efekt dłużej trwający. Przyjmuje się, że klasyczny neuroprzekaznik jest uwalniany przy aktywności bioelektrycznej o niskiej częstotliwości, NP — przy aktywności bioelektrycznej o wysokiej częstotliwości. Hipoteza o dwóch synaptycznych przekaznikach mogłaby wyjaśnić, dlaczego blokada receptora neuroprzekaznikowego wywoływana przez jego antagonistów znosi niekiedy tylko częściowo efekt stymulacji nerwowej. Trzeba dodać, że istnieją przykłady wskazujące na działanie synergistyczne, jak i antagonistyczne, omawianych dwóch typów przekazników. Jest interesujące, że niektóre neurony mogą zawierać trzeci neuroprzekaznik, kwas glutaminowy, decydujący o szybkiej neurotransmisji. Takie neurony mają uwalniać równocześnie trzy klasy neuroprzekazników, przekazujących szybkie, umiarkowane i wolne sygnały. Wszystkie powyższe dane nakazują rewizję klasycznej zasady Dale'a „jeden neuron — jeden neuroprzekaznik”.

Dla niektórych NP opisano działanie poprawiające pamięć i uczenie się (na przykład wazopresyna i angiotensyna). NP są zdolne wywołać zmiany plastyczne w mózgu. Rośnie liczba spostrzeżeń, które wskazują na rolę NP w procesach troficznych. I tak na przykład tachykininy stymulują wzrost neurytów, fibroblastów i mięśni gładkich oraz syntezę interleukin. VIP wpływa na mineralizację kości i przedłuża przeżycie neuronów w kulturach komórkowych. Również CGRP (peptyd spokrewniony z genem kalcitoniny), obecny w motoneuronach i mający receptory w mięśniach szkieletowych, wywołuje szereg efektów odżywczych. Niektóre NP (SP) hamują też neurotoksyczne działanie różnych substancji. Dla szeregu NP (na przykład VIP, SP, somatostatyna) opisano wpływ na różne procesy odpornościowe. Działanie takie mają między innymi, jak wyżej wspomniano, peptydy opioidowe.

Wiele danych wskazuje, że NP mogą odgrywać istotną rolę w patofizjologii ośrodkowego układu nerwowego i narządów obwodowych, na przykład w nadciśnieniu tętniczym, chorobie wieńcowej, chorobie Alzheimera. Istnieje jednak szereg czynników ograniczających możliwości badań poznawczych i zastosowań NP w medycynie. Ciągłe nie ma w pełni selektywnych agonistów i antagonistów NP. Wszystkie związki peptydowe, naturalne czy syntetyczne, agonistyczne i antagonistyczne, są szybko metabolizowane w ustroju przy udziale różnych peptydaz i działają krótkotrwale, a ponadto związki o większej molekuule są słabo transportowane przez barierę krew – mózg. Większe nadzieje rokuje tu agoniści i antagoniści NP, które chemicznie nie są peptydami. Szereg takich związków jak antago-

niści cholecystokininy (m.in. o działaniu anksjolitycznym), SP (PR 67580 o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym) zostało ostatnio zsyntetyzowanych. Pierwsze badania ich działania są obiecujące, jednakże wiele dalszych jest potrzebnych, by przekonać się, czy pokładane nadzieje zostaną spełnione. Tak więc ostateczne ustalenie roli fizjologicznej i patofizjologicznej NP i uzyskanie racjonalnej bazy dla odkrycia nowych leków i nowych dróg w terapii wymaga dalszych równie intensywnych badań. Niemniej pierwsze dwudziestolecie badań NP przyniosło wiele istotnych odkryć poznawczych, przede wszystkim w zakresie neuromediacji i neuromodulacji.

WNIOSKI

Powyższy przegląd wskazuje na wielki postęp w neuropsychofarmakologii oraz w wiedzy o mózgu. Trzeba dodać, że nie wszystkie nowe wyniki badań zostały tu opisane. I tak na przykład nie było mowy o nowo odkrytych w mózgu receptorach sterydowych, o których roli niewiele jeszcze wiadomo. Pominięty został tajemniczy receptor sigma, o nieznanym endogennym agoniście, o niejasnej funkcji, powiązany z receptorem DA, mogący się stać podstawą do odkrycia nowej klasy leków przeciwpsychotycznych (będących już w próbach klinicznych). Nie wspomniano także o tlenku azotu (NO), całkowicie nowym i odmiennie niż inne funkcjonującym endogennym przekaźniku sygnałów (także w neuronach), wpływającym nie na typowe receptory błonowe, ale na struktury wewnątrzkomórkowe, działającym wielokierunkowo, stwarzającym zupełnie nowe drogi badawcze. Kandydatem na następny tego rodzaju przekaźnik wydaje się być tlenek węgla (CO).

Szerokie badania doprowadziły nie tylko do lepszego poznania morfologii i funkcji mózgu, ale także do odkrycia nowych wartościowych leków i nowych mechanizmów działania farmakologicznego, nowych strategii terapeutycznych. Najlepszym przykładem jest psychiatria, gdzie leki psychotropowe zmieniły system opieki nad chorym, a także poglądy o wyższych czynnościach nerwowych człowieka. Ten olbrzymi postęp był możliwy dzięki temu, że badania były prowadzone równolegle różnymi metodami: farmakologicznymi, biochemicznymi, morfologicznymi, elektrofizjologicznymi i innymi, w ostatnich latach bardzo unowocześnionymi, posługującymi się lekiem jako przedmiotem badań, a zarazem narzędziem badawczym, dającym często efekty czy stany na innej drodze nieosiągalne. Jest charakterystyczne, że wielokrotnie wykrycie nowego leku i badania jego farmakologii poprzedzały poznanie substratu, na który ten lek działa.

Neuropsychofarmakologia miała swój istotny udział w pojawieniu się nowych kierunków badań czy nowych dziedzin, jak na przykład NP czy neuropsych-immunologia. Jest oczywiste, że do obecnego stanu wiedzy o mózgu przyczyniły się w równym stopniu inne dziedziny nauk o układzie nerwowym („neuroscienze”), jak na przykład neurobiologia, czy neurochemia. Trzeba wyraźnie podkreślić,

że granice pomiędzy tymi „neuro-naukami” coraz bardziej się zacierają. Wiele wskazuje też na to, że najbliższe lata przyniosą dalszy postęp w dziedzinie badań poznawczych, który między innymi stworzy jeszcze większe szanse na uzyskanie nowych wartościowych leków neuro- czy psychotropowych.

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY - ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

Summary

Neuropsychopharmacology was born about 40 years ago, when first neuro-psychotropic drugs (neuroleptics, anxiolytics and antidepressants) were discovered. The following years brought successive drugs (with similar or different mechanisms of action) which enriched the resources of pharmacotherapy. At the same time, these drugs, as well as numerous compounds which did not become drugs, played the role of research tools, permitting a better understanding of organization and function of the central nervous system structures and basic neuronal processes. Many a time the development of a new drug and determination of its pharmacological properties preceded the knowledge of the systemic substrate on which this drug acted.

The present review reports on the neuronal systems and drugs acting on them, in the studies on which, the greatest advance has been achieved: the dopamine, 5-hydroxytryptamine, GABA, excitatory amino acids, adenosine systems. In each of those systems the appropriate receptors and their subtypes were described as well as their localization, function, and drugs acting on a particular receptor. The possibilities of search for new drugs — very often with hitherto unknown mechanisms of action were also reviewed. A separate chapter was devoted to neuropeptides — a new class of endogenous compounds: neurotransmitters and neuromodulators, which play an important role in relation to various brain functions.

Neuropsychopharmacology has remarkable achievements, of both cognitive and practical importance. A flood of information of a cognitive character, obtained in neuropsychopharmacological studies, offers a chance of introducing novel valuable neuro- and psychotropic drugs.

LITERATURA

- Aapro M. S., 1991. 5-HT₃ Receptor antagonists. An overview of their present status and future potential in cancer therapy-induced emesis. *Drugs*, 42, 551–568.
- Costa E., 1991. The allosteric modulation of GABA_A receptors. Seventeen years of research. *Neuropsychopharmacology*, 4, 225–235.
- Daval J.-L., Nehlig A., Nicolas F., 1991. Physiological and pharmacological properties of adenosine: therapeutic implications. *Life Sci.*, 49, 1435–1453.
- Garret C., Carruette A., Fardin V., Moussaoui S., Peyronel J.-F., Blanchard J.-C., Laduron P. M., 1991. Pharmacological properties of a potent and selective nonpeptide substance P antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 10208–10212.
- Gerlach J., 1991. New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects. *Schizophr. Bull.*, 17, 289–309.
- Göthert M., 1992. 5-Hydroxytryptamine receptors. An example for the complexity of chemical transmission of information in the brain. *Arzneimittel-Forsch.*, 42, 238–246.

- Haefely W., 1990. *Benzodiazepine receptor and ligands: structural and functional differences*. [W:] I. Hindmarch, G. Beaumont, S. Brandon, B. E. Leonard (red.), *Benzodiazepines: Current Concepts*. John Wiley and Sons. Chichester, New York, 1–18.
- Headley P. M., Grillner S., 1990. *Excitatory amino acids and synaptic transmission: the evidence for a physiological function*. TIPS, 11, 205–211.
- Hökfelt T., 1991. *Neuropeptides in perspective: the last ten years*. Neuron, 7, 867–879.
- Hökfelt T., Bean A., Ceccatelli S., Dagerlind A., Elde R. P., Goldstein M., Meister B., Melander T., Nicholas A. P., Peltö-Huikko M., Pieribone V., Schalling M., Verde V., Zhang X., 1992. *Neuropeptides and classical transmitters. Localization and interaction*. Arzneimittel-Forsch., 42, 196–201.
- Hoyer D., 1990. *Serotonin 5-HT₃, 5-HT₄, and 5-HT-M receptors*. Neuropsychopharmacology, 3, 371–383.
- Hoyer D., 1991. *The 5-HT receptor family: ligands, distribution and receptor-effector coupling*. [W:] R. J. Rodgers, S. J. Cooper (red.), *5-HT_{1A} Agonists, 5-HT₃ Antagonists and Benzodiazepines: Their Comparative Behavioural Pharmacology*. John Wiley and Sons. Chichester, New York, 31–57.
- Laduron P. M., 1989. *Dopamine receptors and neuroleptic drugs*. [W:] A. A. Boulton, G. B. Baker, A. V. Juorio (red.), *Neuromethods vol. 12, Drugs as Tools in Neurotransmitter Research*. Humana Press. Clifton, N.J., 261–298.
- Leeman S. E., Carraway R. E., 1982. *Neurotensin: discovery isolation, characterization, synthesis and possible physiological roles*. Ann. N. Y. Acad. Sci. USA, 400, 1–16.
- Lodge D., Johnson K. M., 1990. *Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists*. TIPS, 11, 81–86.
- Maj J., 1992. *Antagoniści receptorów NMDA a leki przeciwdepresyjne*. [W:] A. Pilc (red.), *Pobudzające Aminokwasy*, IX Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN. Mogilany, 55–64.
- Malec D., 1991. *Adenozyna i jej neuronalne receptory*. Postępy Hig. Med. Dośw., 45, 497–508.
- Matsumoto R. R., 1989. *GABA Receptors: are cellular differences reflected in function?* Brain Res. Rev., 14, 203–225.
- McKnight A. T., Rees D. C., 1991. *Opioid receptors and their ligands*. Neurotransmissions, 7, nr 2, 1–8.
- Meldrum B., Garthwaite J., 1990. *Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease*. TIPS, 11, 379–387.
- Michel M. C., 1991. *Receptors for neuropeptide Y: multiple subtypes and multiple second messengers*. TIPS, 12, 389–394.
- Moriyoshi K., Masu M., Ishii T., Shigemoto R., Mizuno N., Nakanishi S., 1991. *Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor*. Nature (London), 354, 31–37.
- Paredes R. G., Agmo A., 1992. *GABA and behavior: the role of receptor subtypes*. Neurosci. Biobehav. Rev., 16, 145–170.
- Peroutka S. J., 1991. *Serotonin receptor subtypes and neuropsychiatric diseases: focus of 5-HT_{1D} and 5-HT₃ receptor agents*. Pharmacol. Rev., 43, 579–585.
- Schoepp D. D., Conn P. J., 1993. *Metabotropic glutamate receptors in brain function and pathology*. TIPS, 14, 13–20.
- Schwabe U., Lorenzen A., Grün S., 1991. *Adenosine receptors in the central nervous system*. J. Neural Transm. Suppl., 34, 149–155.
- Sibley D. R., Monsma F. J. Jr., 1992. *Molecular biology of dopamine receptors*. TIPS, 13, 61–69.
- Sokoloff P., Giros B., Martres M. P., Andrieux M., Besancon R., Pilon C., Bouthenet M. L., Souil E., Schwartz J. C., 1992. *Localization and function of the D₃ dopamine receptor*. Arzneimittel-Forsch., 42, 224–230.
- Sommer B., Seeburg P. H., 1992. *Glutamate receptor channels: novel properties and new clones*. TIPS, 13, 291–296.

- Tanabe Y., Masu M., Ishii T., Shigemoto R., Nakanishi S., 1992. *A family of metabotropic glutamate receptors*. *Neuron*, 8, 169–179.
- van Calker D., Berger M., 1993. *Possible role of adenosine receptors in psychiatric diseases*. *Drug Dev. Res.*, 28, 354–358.
- Vetulani J., 1991. *Farmakologia neuroleptyków*. [W:] M. Marchut (red.), *Psychozy Schizofreniczne i Leki Antypsychotyczne*, VII Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN. Mogilany, 1990, 61–121.
- Wachtel H., 1991. *Antiparkinsonian dopamine agonists: a review of the pharmacokinetics and neuropharmacology in animals and humans*. *J. Neural Transm. P-D. Sect.*, 3, 151–201.
- Watkins J. C., Krogsgaard-Larsen P., Honore T., 1990. Structure activity relationships in the development of excitatory amino acid receptor agonists and competitive antagonists. *TIPS*, 11, 25–33.
- Watson S. J., Akil H., Khachaturian H., Young E., Lewis M. E., 1984. *Opioid systems: anatomical, physiological and clinical perspectives*. [W:] H. O. J. Collier, J. Hughes, M. J. Rance, M. B. Tyers (red.), *Opioids: Past, Present and Future*. Taylor and Francis. London, 145–178.
- Wójcik W. J., Holopainen I., 1992. *Role of central GABA_B receptors in physiology and pathology*. *Neuropsychopharmacology*, 6, 201–214.
- Zifa E., Fillion G., 1992. *5-Hydroxytryptamine receptors*. *Pharmacol. Rev.*, 4, 401–458.