

Praca pogładowa

Review

JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA¹, DOMINIK STRZELECKI²

Rola koagonistów receptora NMDA i transporterów glicyny w normalizacji funkcji układu glutaminergicznego w schizofrenii

The role of co-agonists NMDA receptor and glycine transporters in normalisation of glutamatergic system function in schizophrenia

¹Klinika Zaburzeń Afektywnych, Psychotycznych i Psychiatrii Młodzięży Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Układ glutaminergiczny jest głównym pobudzającym układem neurotransmisyjnym mózgu. Receptory tego układu dzieli się na jonotropowe (receptor NMDA, AMPA i kaininaowe) i metabotropowe. Wśród nich receptor NMDA ogrywa najważniejszą rolę: bierze udział w procesie neurotransmisji i rozwoju synapsy. Nadmierna jego aktywność uaktywnia kaskadę procesów komórkowych prowadzących do apoptozy. Wyniki wielu ostatnich badań potwierdzają rolę zaburzeń w zakresie układu glutaminergicznego w schizofrenii. Wiele genów, np. G72, DAAO, dysbindyny, neuroreguliny, RGS4 czy GRIN1, GRM3 ma bezpośredni związek z układem glutaminergicznym. Do spowodowania pobudzenia przez receptor NMDA, oprócz kwasu glutaminowego i zmiany napięcia błonowego, niezbędna jest glicyna – koagonista receptora NMDA. Za utrzymywanie stabilnego stężenia glicyny w połączeniach neuronalnych odpowiadają komórki gleju, na których znajduje się glicynowy system transporterowy. Modulacja funkcji układu glutaminergicznego poprzez dołączenie agonistów miejsca glicynowego (glicyny, D- cykloseryny, sarkozyny) lub transporterów glicynowych do leków przeciwpsychotycznych może przynieść kliniczną poprawę, głównie w zakresie objawów negatywnych i poznawczych.

SUMMARY

Glutamatergic system is a main excitatory neurotransmitters system of brain. Glutamate receptors are divided into ionotropic (NMDA, AMPA , and kainate receptors) and metabotropic. NMDA receptor participates in neurotransmission and is important for synapsis development. Hyperactivity of NMDA receptor causes activation of the cascade cellular processes leading to apoptosis. The last data of many trials confirmed glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. Many genes, G72, DAAO, dysbindyne, neuroregulin, RGS4, and GRIN1, GRM3, have direct connections with glutamatergic system. For excitation NMDA receptor is needed glutamic acid, change of cellular membranes tension, and glycine – co- agonist NMDA receptor. Stable glycine concentration in neuronal connectivity depended from cell glia, where are situated glycine transporters. Modulation of glutamatergic function by administration of glycine binding site agonists (glycine, D- cycloserine, sarcosine), or glycine transporters in addition to antipsychotics can give significant clinical improvement, especially in negative and cognitive symptoms.

Słowa kluczowe: schizofrenia, układ glutaminergiczny, receptor NMDA, koagoniści receptora NMDA, transportery glicyny
Key words: schizophrenia, glutamatergic system, NMDA receptor, NMDA receptor co-agonists, glycine transporters

UKŁAD GLUTAMINERGICZNY I JEGO RECEPTORY

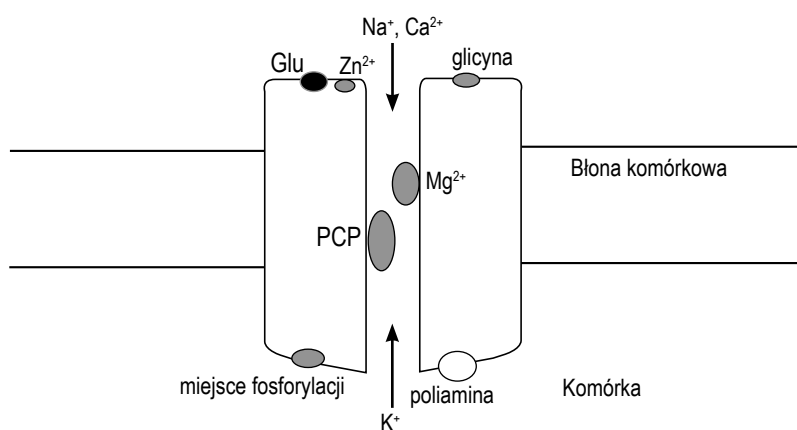
Układ glutaminergiczny (UGlu) jest głównym pobudzającym układem neurotransmisyjnym mózgu. Jego główny przekaźnik – kwas glutaminowy (KG) należy do klasy I neurotransmiterów i występuje w o.u.n. w stężeniu dużo wyższym niż inne przekaźniki. Odpowiada on za większość informacji płynących w o.u.n., inne układy odpowiadają za regulację i modulację pobudzenia.

Większość komórek kory mózgu to glutaminergiczne komórki piramidowe, ich aksony tworzą przeważającą część połączeń zstępujących do niższych pięter mózgu. Liczne badania potwierdzają istotną rolę zaburzeń funkcji UGlu w schizofrenii (19, 24, 53, 65), udarach mózgu (44), padaczce, chorobie Parkinsona (4), Huntingtona i Alzhe-

przejściowe nasilenie objawów psychopatologicznych (39).

Rec. UGlu dzieli się na jonotropowe i metabotropowe. Do grupy jonotropowej zalicza się rec. NMDA, AMPA i kainianowe, regulujące przepływ jonów przez błonę komórkową.

Nazwa receptora NMDA pochodzi od N-metylo-D-asparagianu. Zbudowany jest z 2 podjednostek – NR1 i NR2. Jednostka NR1 tworzy rdzeń, zaś NR2 większość miejsc modulatorowych rec. Prócz miejsca wiązania KG (na NR2), którego agonistą jest NMDA, w obrębie rec. znajdują się miejsca przyłączania się neuromodulatorów. Do części NR1 przyłącza się glicyna lub związki o działaniu podobnym (D-seryna, D-cykloseryna), co jest niezbędne do otwarcia kanału. Część ta nazywana jest miejscem niewrażliwym na strychninę, dla odróżnienia od miejsca na kanale chlorkowym



Rycina 1. Receptor NMDA (schemat)

imera (73). Neurony glutaminergiczne występują m.in. w hipokampie i korze okolicy przedczołowej mózgu, gdzie odgrywają znaczącą rolę w procesie zapamiętywania i uczenia się (7, 50).

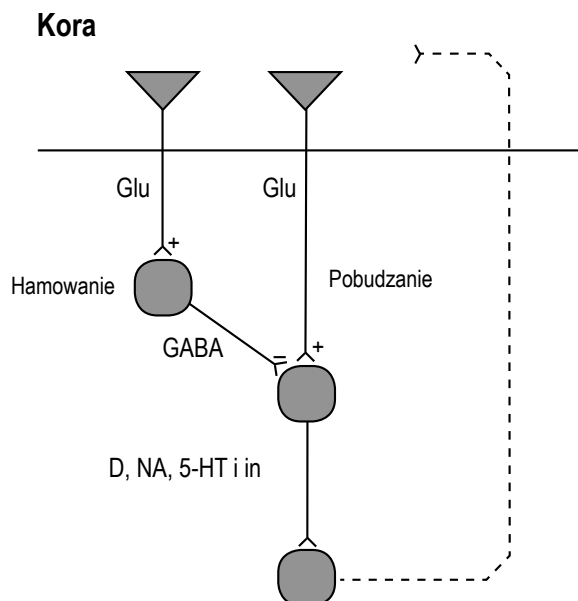
Środki farmakologiczne wpływające na UGlu – fencyklidyna – PCP i ketamina, prowokują wystąpienie objawów obserwowanych w schizofrenii (2, 33). Substancje te działają, wiążąc się z jednym z receptorów UGlu – z receptorem (rec.) NMDA jako jego niekompetyjni antagoniści.

PCP jest halucynogennym narkotykiem o wysokim potencjale uzależniającym, powodującym w ostrym zatruciu objawy pozytywne, negatywne i zaburzenia funkcji poznawczych (70). Długotrwałe jej używanie obniża transmisję dopaminergiczną w obrębie kory przedczołowej, co prowadzi do objawów negatywnych (48, 69). Przyjmowanie PCP przez chorych na schizofrenię powoduje

glicynergicznych neuronów pnia mózgu i rdzenia przedłużonego.

Inne istotne dla funkcji kanału miejsca modulatorowe to: miejsce wiązania jonów magnezu, cynku, PCP, poliaminy i miejsce fosforylacji. Jony magnezu w stanie spoczynku neuronu wiążą się wewnątrz kanału, blokując przepływ jonów. Po depolaryzacji błony komórkowej, w czym biorą udział inne rec. jonotropowe (AMPA, kainianowe), następuje odłączenie się kationu magnezowego i kanał jest podatny na działanie KG. Do otwarcia kanału niezbędna jest jednoczesna zmiana napięcia i obecność agonisty.

Rec. NMDA odgrywa najważniejszą rolę wśród rec. UGlu. Bierze udział w procesie neurotransmisji, w rozwoju synapsy i jej plastyczności. Podczas nadmiernej aktywności rec. NMDA dochodzi za jego pośrednictwem do uaktywnienia kaskady procesów



Rycina. 2. Schemat hipotetycznej regulacji neuroprzebieżnictwa (D, NA, 5-HT i in.)

komórkowych prowadzących do apoptozy. Ma także udział w zjawiskach tzw. długotrwałego wzmocnienia i osłabienia (long-term potentiation/depression), leżących u podstaw procesów pamięciowych, uczenia się (19). Duże stężenie rec. NMDA znaleziono w hipokampie (18) oraz w korze przedczołowej (1). Rec. NMDA jako jedyny spośród glutaminergicznych rec. jonotropowych jest przenikalny dla jonów wapnia, pełniących podstawową rolę w funkcjonowaniu komórki, m.in. poprzez aktywację kinaz białkowych, fosfolipaz i syntazy tlenu azotu. Określa to rozległy wpływ rec. NMDA na metabolizm komórkowy i poważne następstwa jego blokady lub nieprawidłowej pracy. Opisywane zjawiska dotyczą rec. zlokalizowanego w błonie postsynaptycznej. W błonie presynaptycznej współreguluje uwalnianie dopaminy – DA z pęcherzyków magazynujących do wnętrza synapsy. Zbudowany jest odmiennie, tylko z jednostek NR1, co wpływa na jego odmiennie właściwości farmakologiczne. Za uwalnianie KG i w konsekwencji przyłączenie do rec. NMDA odpowiada rec. D2. Rec. NMDA występuje także na interneuronach oraz na komórkach gleju. Istnieje pogląd, iż podstawowy patomechanizm tłumaczący rolę UGlu w schizofrenii nie wynika ze zmniejszenia przebieżnictwa w obrębie tego układu, lecz wzrostu transmisji, co spowodowane jest zmniejszoną aktywnością interneuronów GABA-ergicznych, zwrotnie hamujących pobudzenie neuronów glutaminergicznych. Zjawisko to związane jest z obniżeniem funkcji rec. NMDA (teoria NRH = NMDA Receptor Hypofunction) na komórkach GABA-ergicznych i powoduje niekontrolowaną, nadmierną pracę neuronów glutaminowych, pobudzanych poprzez rec. AMPA i kainianowe (11).

Dwa pozostałe jonotropowe rec. (AMPA i kainianowe) mogą być pobudzone przez te same związki chemiczne, jednakże w istotny sposób różnią się od siebie.

Nazwa rec. AMPA pochodzi od agonisty receptora – kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylizoksazolo-4-propionowego (AMPA). Materiał kodujący budowę rec. mieści się w 4 miejscach genowych (GluR1 do R4 lub GluR-A do R-D). Cztery podjednostki są do siebie podobne wielkością i budową sekwencji aminokwasowej. Różnorodność, podjednostek oraz ich wariantów powoduje szczególne cechy każdej z hybryd. Rec. AMPA odpowiada za przepływ jonów Na^+ i K^+ , a w przypadku, gdy brakuje jednostki GluR2 (GluR-B), przepuszczane są także jony Ca^{2+} . Kompleks AMPA posiada 3 miejsca receptorne: wiążące KG, zmniejszające wrażliwość rec. i mieszczące się wewnątrz kanału jonowego.

RECEPTOR KAINIANOWY

Nazwa pochodzi od agonisty receptora – kwasu kainowego (KA), pobudzającego z mniejszą swoistością rec. AMPA. Rec. kainianowy zbudowany jest z 5 podjednostek, które ze względu na stopień powinowactwa do KA podzielono na 2 grupy. Trzy jednostki: GluR5 do R7 tworzą miejsce wiązania o mniejszym, zaś dwie: KA1 i KA2 o większym powinowactwie. Budowa podjednostek w grupach jest podobna. Szczegółowe ich własności i funkcje nie są znane.

W grupie metabotropowych rec. wyróżniono 8 rec., za ich budowę odpowiada 8 miejsc genowych, oznaczonych symbolami mGlu1 do mGlu8. Podzielono je na 3 grupy. Funkcja rec. grupy I, do któ-

rej należą mGlu1 i mGlu5, związana jest z trifosforinozytolem (IP3) i jonami wapnia. Pobudzenie rec. grupy II (mGlu2 i mGlu3) i III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 i mGlu8) powoduje zahamowanie aktywności cykazy adenylowej. Wyodrębniono związki będące specyficznymi agonistami metabotropowych rec. glutaminergicznych, jak L-AP4 (L-2-amino-4-fosfomaślan) i ACPD (kwas trans-1-aminocyklopentano-1,3-dikarboksylowy). W przeciwieństwie do bardzo krótkiego czasu aktywacji rec. jonotropowych (milisekundy), rec. metabotropowe reagują w ciągu kilkudziesięciu sekund. Agoniści tej grupy rec. powodują powolną depolaryzację neuronu poprzez hamowanie przezbłonowego przepływu K^+ . Biorą też udział w modulacji pobudzenia presynaptycznego przez autoreceptor, osłabiając transmisję pobudzającą i hamującą w obrębie synapsy (18).

UKŁAD GLUTAMINERGICZNY A SCHIZOFRENIA

Na poziomie molekularnym PCP wiąże się z rec. NMDA w jego wnętrzu i następnie blokuje przepływ jonów sodowych, potasowych i wapniowych, co w przypadku Ca^{2+} uniemożliwia m.in. uaktywnienie, zależnych od kalmoduliny, kinaz białkowych i szlaku drugiego przekaźnika. Dotyczy to stężeń PCP do ok. $0,1 \mu M$, stężenia co najmniej 10-krotnie wyższych PCP powodują zahamowanie wychwytu zwrotnego monoamin, podwyższając ich wewnątrzsynaptyczne stężenia. W stężeniach sub- i letalnych PCP działa także m.in. na rec. σ , cholinergiczne rec. nikotynowe i muskarynowe, opiatowe (typu μ) i benzodiazepinowe (GABA-ergiczne) oraz na kanał sodowy i potasowy (36).

PCP w stężeniach ok. $0,1 \mu M$ działa tylko na rec. NMDA. Przy krótko-, jak i długotrwałym używaniu środka pojawiają się objawy negatywne i wytwórcze: omamy i dobrze usystematyzowane urojenia (rzadko), zaburzenia uwagi, percepcji, myślenie symboliczne oraz objawy katatoniczne. Reakcje na bodźce z otoczenia mogą być nieadekwatne. Podczas intoksykacji PCP mogą pojawić się objawy neurologiczne, z układu sercowo-naczyniowego i moczowego (47).

Udokumentowano zależności między układem dopaminergicznym a UGlu (4, 5). Dłuższe przyjmowanie PCP obniża transmisję dopaminergiczną w obrębie kory przedczołowej, co tłumaczy się pobudzającym wpływem neuronów glutaminergicznych na hamujące neurony GABA-ergiczne i cholinergiczne, których zakończenia tworzą połączenia m.in. z neuronami dopaminergicznymi.

Istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące obniżenia stężenia KG w mózgu chorych na schizofrenię (38, 54). Stwierdzono zmniejszoną koncentrację aminokwasu w korze przedczołowej i hipokampie (66). W hipokampie zauważono wzrost stężenia N-acetyloasparaginoglutaminianu (NAAG), z którego powstaje glutaminian i N-acetyloasparaginian. NAAG ma właściwości antagonisty rec. NMDA, co pogłębia dysfunkcję UGlu. Enzymem, działającym na NAAG i powodującym powstawanie KG jest karboksypeptydaza glutaminianowa II (GCP II). W schizofrenii zaobserwowano zmniejszenie jej aktywności w okolicy przedczołowej, skroniowej i hipokampie (1).

Większość badań gęstości rec. NMDA w schizofrenii nie wykazała istotnych różnic w porównaniu do zdrowych. Stwierdzano zmniejszenie ilości połączeń w warstwie III kory mózgowej (okolica czołowa i skroniowa), gdzie fizjologicznie rec. występuje w największej ilości (32). Również budowa samego rec. może wykazywać u chorych pewną odmienność. Opisano względne zmniejszenie ilości podjednostki NR1 w hipokampie (40) i zwiększenie stężenia podjednostki NR2D w korze przedczołowej (1). Rec. NMDA bez podjednostki NR1 traci swoje właściwości kanału, funkcja UGlu w obrębie hipokampa może być upośledzona (49). Donoszono o zmniejszonej ekspresji genów dla podjednostek rec. NMDA, AMPA i kainianowego we wzgórzu i spadku w tej okolicy wysycenia miejsc: glicynowego i poliaminowego rec. NMDA. Badania tkanki mózgowej szczurów dowiodły, że zmniejszenie transmisji NMDA-zależnej powoduje specyficzne zmiany morfologiczne w zakręcie obręczy (3), hipokampie (37) i zakręcie hipokampa (60), podobne do spotykanych u chorych na schizofrenię.

BADANIA OBRAZOWE

Yurgelun-Todd i wsp. (2005) (71) opublikowali wyniki badania z użyciem czynnościowego rezonansu magnetycznego. U pacjentów przyjmujących D-cykloserynę (50 mg/dobę) obserwowano wzrost aktywności neuronalnej w okolicy skroniowej, w grupie kontrolnej zmian nie było. Poziom aktywacji korelował z poprawą w zakresie objawów negatywnych. Podobne efekty obserwowano po dołączeniu cykloseryny do leków przeciwpsychotycznych II generacji i do klasycznych neuroleptyków. W innym projekcie przypisano obecność objawów negatywnych konkretnym obszarom mózgu i przy pomocy pozytronowej tomografii emisyjnej oceniano zaburzenia metabolizmu. Zmiany dotyczyły kory

przedczołowej i skroniowej, mózdzku i były wyraźniejsze w porównaniu do występujących u chorych z przeważającymi objawami wytwórczymi (55).

BADANIA GENETYCZNE

W 2002 r. opisano gen G72 (9), znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 13 (13q34), który wraz z genem DAAO (oksydazy D-aminokwasów, 12q24.1) ma bezpośredni związek z przeobrażeniem związanym z rec. NMDA, a pewne odmiany tych genów, szczególnie występujące jednocześnie, powodują wzrost ryzyka zachorowania na schizofrenię. Inne 3 geny: dysbindyny (6p22.3) (62), neureguliny I (8p21) (61) i RGS4 (8) mają również wpływ na podatność na tę psychozę i podejrzewa się, że działanie ich związane jest również z rec. NMDA (gen RGS4 działa pośrednio poprzez rec. mGlu5) (10). Kolejne miejsca genowe badane są pod kątem udziału w patogenezie schizofrenii: GRIN1 – kodujący podjednostkę NR1 rec. NMDA (45) i GRM3, który bezpośrednio wiązany jest z funkcją rec. mGlu3 (16).

GLICYNA I JEJ MIEJSCE W TERAPII SCHIZOFRENII

Zgodnie z założeniami hipoglutaminergicznej hipotezy schizofrenii, podjęto próby stymulacji transmisji w obrębie tego układu. Z uwagi na wysokie ryzyko wywołania efektu cytotoksycznego nie stosowano KG (41).

Do spowodowania pobudzenia poprzez rec. NMDA, prócz obecności KG i zmiany napięcia błonowego, niezbędna jest glicyna – aminokwas o najprostszej budowie, szerokim rozpowszechnieniu, podstawowy przekaźnik neuronów glicynergicznych, zaliczany do klasy I neurotransmiterów, pełniący też funkcję koagonisty i modulatora, m.in. w obrębie UGlu.

KG jest uwalniany z zakończeń nerwowych do szczeliny synaptycznej, skąd jest szybko zwrotnie wychwytywany i rozproszony, a następnie gwałtownie spada jego stężenie w okolicy rec. NMDA, przez co czas oddziaływania KG na rec. jest krótki (45).

Wewnątrz synapsy glicyny znajduje się stale i w zależności od stężenia, w mniejszym lub większym stopniu, wiąże się ze swoim miejscem modulatorowym (46). Za utrzymywanie stabilnego stężenia glicyny w połączeniach neuronalnych odpowiadają komórki gleju, na których zidentyfikowano glicynowy system transporterowy (GlyT-1) (17, 64).

Miejsca modulatorowe rec. NMDA *in vivo* nie są w pełni wysyczone glicyną, a augmentacja zwiększająca wysycenie powoduje pożądany wzrost transmisji glutaminergicznej, szczególnie u osób, u których ilość glicyny wewnątrz połączeń jest relatywnie niższa, nie wystarczająca do maksymalnego wysycenia miejsca receptorowego. Z powodu niskiej penetracji glicyny przez barierę krew-mózg (52), zastosowano inne związki: D-cykloserynę i D-serynę, które, będąc częściowymi agonistami miejsca glicynowego, łatwiej przechodzą do tkanki mózgowej. Ilość glicyny zawarta w przeciętnej diecie (ok. 2 g/dobę) nie wpływa na zwiększenie stężenia aminokwasu w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF). Doustne podawanie wysokich dawek (do kilkudziesięciu g/dobę) powoduje wzrost stężenia w CSF (12). Badania kliniczne wykazały, że jest to postępowanie bezpieczne. Maksymalne wysycenie rec. glicyną nie daje efektu cytotoksycznego i objawów niepożądanych istotnie częściej niż placebo, nawet w badaniach długoterminowych.

Kwas kinureninowy, który jest antagonistą miejsca glicynowego rec. NMDA, w wyższych stężeniach blokuje również funkcję rec. AMPA i kaininowych. Chorzy na schizofrenię mają zwiększone stężenie tego kwasu w korze mózgu (59) i w CSF (13), wystarczające, by wpływać na przeobrażenie poprzez rec. NMDA (58). Prawdopodobnie obecność kwasu wpływa na zwiększenie aktywności dopaminergicznej (14).

BADANIA KLINICZNE Z ZASTOSOWANIEM AGONISTÓW MIEJSCA GLICYNOWEGO RECEPTORA NMDA

Przegląd dotychczas wykonanych badań (24, w tym 16 randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, z placebo) (Casella i wsp. 1994, Evins i wsp. 2002, Goff i wsp. 1995, 1999 a i b, Goff i wsp. 2005, Hersco – Levy i wsp. 1996, 1998, 1999, 2002, 2004, Javitt i wsp. 1994, 2001, Leiderman i wsp. 1996, Rosse i wsp. 1989, Van Berckel i wsp. 1996, 1999) dotyczących oceny skuteczności leczenia określonych grup objawów schizofrenii (pozytywnych, negatywnych, afektywnych, poznawczych) agonistami miejsca glicynowego rec. NMDA (glicyny w różnych dawkach do 30 mg/kg/dobę, D-cykloseryny w dawkach 5- 50 mg/dobę), dołączonych do leków przeciwpsychotycznych (zarówno klasycznych neuroleptyków, jak i atypowych) wykazuje najczęściej korzystną zmianę, przede wszystkim w zakresie objawów negatywnych, ale także w niektórych badaniach – pozytywnych,

afektywnych i poznawczych (Javitt i wsp. 1994, Heresco-Levy i wsp. 1996, 1998, 2004, Strzelecki i Rabe – Jabłońska 2006). Terapia łączona z klozapiną pogarsza stan psychiczny (nasilenie zarówno objawów pozytywnych, jak i negatywnych) (Goff i wsp. 1996, Goff i wsp. 1996, Potkin i wsp. 1999). Wadą przedstawionych badań jest mała liczebność grup badanych (od 6 do 22 osób, najczęściej kilkanaście), różny czas obserwacji pacjentów (od 4 tyg. do 6 miesięcy, najczęściej 6-8 tyg.). We wszystkich badaniach brak istotnych objawów niepożądanych podczas stosowania zarówno glicyny, jak i D- cykloseryny.

TRANSPORTERY GLICYNOWE

Za utrzymywanie właściwego wewnątrzsynaptycznego stężenia glicyny odpowiedzialne są specyficzne systemy transporterowe. Opisano 2 odmiany transporterów – typ 1. (GlyT-1) i 2. (GlyT-2). Odrębny transporter – VIAAT (vesicular inhibitory amino acid transporter) odpowiada za gromadzenie glicyny w pęcherzykach synaptycznych, z których uwalniana jest do wnętrza synapsy. Jest on wspólny dla 2 najważniejszych neurotransmiterów hamujących, czyli kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i glicyny. Oba przekaźniki mogą współwystępować w jednym pęcherzyku. W transferze glicyny mogą brać udział również niespecyficzne transportery aminokwasów – systemy ASC, L i B0+.

GlyT-1 i GlyT-2 należą do dużej grupy śródbłonowych transporterów związanych z jonami Na⁺ i Cl⁻. W obu przypadkach występuje 12 domen umiejscowionych śródbłonowo i zakotwiczących system transporterowy (51). Budową przypominają pierwszy sklonowany transporter – GAT-1, odpowiedzialny za transfer GABA (26). Przeniesienie do wnętrza komórki 1 cząsteczki glicyny sprzężone jest z równoległym dokomórkowym transferem 1 jonu Cl⁻ i w 2 Na⁺ w przypadku GlyT-1, a 1 jonu Cl⁻ i 3 Na⁺ w przypadku GlyT-2.

W obrębie rdzenia przedłużonego, mózdzku i pnia mózgu (hamujący układ glicynergiczny) znajdują się oba typy transportera. W okolicy rec. NMDA, związanych z UGlu (kora m.in. przedczołowa, hipokamp, wzgórze, podwzgórze, opuszka węchowa, siatkówka), występuje jedynie GlyT-1 (72).

Zidentyfikowano specyficzne dla transporterów glicynowych miejsca genowe. Dla GlyT-1 znajduje się on u człowieka na chromosomie 1p31.3 (38). Dotychczas poznano pięć odmian transportera (a-c, e, f). Gen GlyT-2 znajduje się u ludzi na chro-

mosomie 1p15.1-15.2, posiada 2 odmiany (a i b), co wynika z alternatywnego składania RNA.

Odpowiednie stężenie glicyny w pobliżu rec. NMDA związane jest z poziomem podaży aminokwasu oraz z wydajnością systemu transportującego, zmniejszającego stężenie neuroprzekaźnika w szczelinie synaptycznej. Aby zwiększyć ilość glicyny i tym samym zmniejszyć obserwowaną w schizofrenii hipofunkcję rec. NMDA, można zwiększyć jej podaż lub zablokować jej doneuronalny wychwyty zwrotny.

Selektywne blokowanie wychwyty zwrotnego transportera GlyT-1 możliwe jest przy użyciu sarkozyny (N-metylglicyny) lub jej analogów, np. NFPS, czyli N[3-(4'-fluorofenylo)-3-(4'-fenylofenoksy)propylo]sarkozyny. Inhibitorami GlyT-1 oraz GlyT-2 są leki przeciwdepresyjne, np. amitryptylina, nortryptylina.

W jednym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sarkozyny u chorych na schizofrenię (6 – tyg., kontrolowane, z podwójnie ślełą próbą) uczestniczyło 38 pacjentów, z których 17 otrzymywało sarkozynę (2 g/dobę), pozostali placebo. U otrzymujących sarkozynę stwierdzono istotną statystycznie poprawę w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych, kognitywnych i ogólnej psychopatologii (PANSS). Grupy nie różniły się pod względem częstości występowania i nasilenia objawów niepożądanych (65). Sarkozyna jest aminokwasem występującym w organizmie, co tłumaczy jej niski potencjał toksyczny. Jedynym znanym efektem działania sarkozyny w obrębie układu nerwowego jest hamowanie GlyT-1 i wychwyty zwrotnego glicyny. Zakładano możliwość demetylacji sarkozyny i zwiększenie tym samym puli glicyny, jednak odpowiedzialny za to enzym – dehydrogenaza sarkozyny, występuje głównie w wątrobie, jej stężenie w o.u.n. jest minimalne.

Aktualna farmakoterapia schizofrenii opiera się na założeniach teorii dopaminergicznej, zaś cechą wspólną stosowanych leków jest antagonistyczne działanie w stosunku do rec. D2. Wypadkowa stężeń dopaminy jest wynikiem m.in. pobudzającego działania glutaminianu poprzez rec. NMDA i hamującego wpływu interneuronów GABA-ergicznym, na których również znajdują się wymienione rec. glutaminergiczne. W warunkach *in vivo* większe znaczenie wydają się mieć rec. NMDA na neuronach hamujących (GABA), stąd hipoteza o możliwym osłabianiu transmisji dopaminergicznej poprzez stymulację glutaminergiczną.

Zaobserwowano, że w obrębie prądkowia glicyna i jej pochodne oraz sarkozyna i inne inhibitory GlyT-1 powodują istotne osłabienie przekaźnictwa

dopaminergicznego. Antagoniści miejsca glicynowego doprowadzają do zwiększonego obrotu DA.

Podsumowując, wydaje się, że agoniści miejsca glicynowego rec. NMDA i transportery glicynowe mogą odegrać istotną rolę w leczeniu objawów schizofrenii, szczególnie negatywnych i być może kognitywnych.

PIŚMIENICTWO

- Akbarian S, Sucher NJ, Bradley D, Tafazzoli A, Trinh D, Hetrick WP i wsp. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 258-66.
- Allen RM, Young SJ. Phencyclidine-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 1081-84.
- Benes FM, Davidson J, Bird ED. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 31-35.
- Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1990; 13: 272-76.
- Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. Network interactions in schizophrenia – therapeutic implications. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 342-49.
- Cascella NG, Macciardi F, Cavallini C, Smeraldi E. D-cycloserine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open label study. *J Neural Transm* 1994; 95: 105-11.
- Castellano C, Cestari V, Ciamei A. NMDA receptors and learning and memory processes. *Curr Drug Targets* 2001; 2: 273-83.
- Chowdari KV, Mirnics K, Semwal P, Wood J, Lawrance E, Bahtia I i wsp. Association and linkage analyses of RGS4 polymorphisms in schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2002 Jun 1; 11(12): 1373-80.
- Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H I i wsp. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13675-80.
- Cloninger CR. The discovery of susceptibility genes for mental disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 15, 99: 13365-7.
- Coyle JT. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harvard Rev Psychiatry* 1996; 3: 241-53.
- D'Souza DC, Gil R, Cassello K, Morrissey K, Abi-Saab D, White J i wsp. IV. Glycine and oral D-cycloserine effects on plasma and CSF amino acids in healthy humans. *Biol Psychiatry* 2000; 47(5): 450-62.
- Erhardt S, Blennow K, Nordin C, Skogh E, Lindstrom LH, Engberg G. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2001; 313(1-2): 96-8.
- Erhardt S, Engberg G. Increased phasic activity of dopaminergic neurones in the rat ventral tegmental area following pharmacologically elevated levels of endogenous kynurenic acid. *Acta Physiol Scand* 2002; 175(1): 45-53.
- Evins AE, Amico E, Posever TA, Toker R, Goff DC. D-Cycloserine added to risperidone in patients with primary negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 56: 19-23.
- Fujii Y, Shibata H, Kikuta R, Makino C, Tani A, Hirata N i wsp. Positive associations of polymorphisms in the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (GRM3) with schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2003; 13(2): 71-6.
- Gadea A, Lopez-Colome AM. Glial transporters for glutamate, glycine, and GABA III. Glycine transporters. *J Neurosci Res* 2001; 64: 218-22.
- Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1141-49.
- Goff DC, Wine L. Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications. *Schizophr Res* 1997; 27: 157-68.
- Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico E. A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 512-14.
- Goff DC, Tsai G, Manoach DS, Coyle JT. Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1213-15.
- Goff DC, Tsai G, Manoach DS, Flood J, Darby DG, Coyle JT. D-cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1628-30.
- Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D, Schoenfeld DA i wsp. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 21-27.
- Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1367-77.
- Goff DC, Hertz L, Posever T, Shih V, Tsai G, Henderson DC i wsp. A six-month, placebo-controlled trial of D-cycloserine co-administered with conventional antipsychotics in schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 179(1): 144-50.
- Guastella J, Nelson N, Nelson H, Czyzyk L, Keynan S, Miedel MC i wsp. Cloning and expression of a rat brain GABA transporter. *Science* 1990; 14, 249: 1303-6.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Horowitz A, Kelly D. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 610-17.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Silipo G, Shimoni J. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998; 1: 131-35.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 29-36.
- Heresco-Levy U, Ermilov M, Shimoni J, Shapira B, Silipo G, Javitt DC. Placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 480-82.
- Heresco-Levy U, Ermilov M, Lichtenberg P, Bar G, Javitt DC. High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55(2): 165-71.
- Hirsch SR, Das I, Garey LJ. A pivotal role for glutamate in the pathogenesis of schizophrenia and its cognitive dysfunction. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 797-802.
- Javitt DC. Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside J Clin Psychiatry* 1987; 9: 12-35.
- Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, Heresco-Levy U, Lindenmayer JP. Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1234-36.
- Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A, Shelley AM, Bark N, Park M i wsp. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 385-91.
- Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1301-08.
- Jeste D, Lohr JB. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1019-24.
- Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid and brain glutamate in schizophrenia patients and a new hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980; 20: 379-82.
- Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schi-

- zophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacol* 2001; 25: 455-67.
40. Law AJ, Deakin JF. Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. *Neuroreport* 2001; 12: 2971-74.
 41. Lawlor BA, Davis KL. Does modulation of glutamatergic function represent a viable therapeutic strategy in Alzheimer's disease? *Biol Psychiatry* 1992; 31: 337-50.
 42. Leiderman E, Zylberman I, Zukin SR, Cooper TB, Javitt DC. Preliminary investigation of high-dose oral glycine on serum levels and negative symptoms in schizophrenia: an open-label trial. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 213-15.
 43. Lester RA, Clements JD, Westbrook GL, Jahr CE. Channel kinetics determine the time course of NMDA receptor-mediated synaptic currents. *Nature* 1990; 346: 565-67.
 44. Martin LJ, Al-Abdulla NA, Brambrink AM, Kirsch JR, Sieber FE, Portera-Cailliau C. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: A perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain Res Bull* 1998; 46: 281-309.
 45. Martucci L, Wong AH, Trakalo J, Cate-Carter T, Wong GW, Macciardi FN i wsp. N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia: TDT and case-control analyses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 119(1): 24-7.
 46. McBain CJ, Mayer ML. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev* 1994; 74: 723-60.
 47. McCarron MM, Schulze BW, Thompson GA, Conder MC, Goetz WA. Acute phencyclidine intoxication: incidence of clinical findings in 1000 cases. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 237-48.
 48. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 2921-27.
 49. Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 1999; 98: 427-36.
 50. Nowicka D, Skangiel-Kramaska J. Molekularne podstawy uczenia się i pamięci – udział receptora NMDA w utrwalaniu połączeń synaptycznych. *Psychologia-Etologia-Genetyka* 2000; 1: 61-74.
 51. Olivares L, Aragon C, Gimenez C, Zafra F. Analysis of the transmembrane topology of the glycine transporter GLYT1. *J Biol Chem* 1997; 272(2): 1211-7.
 52. Oldendorph WH. Brain uptake of radio labelled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection. *Am J Physiol* 1971; 221: 1629-39.
 53. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 578-80.
 54. Perry TL. Normal cerebrospinal and brain glutamate levels in schizophrenia do not support the hypothesis of glutamatergic neuronal dysfunction. *Neurosci Lett* 1982; 28: 81-85.
 55. Potkin SG, Alva G, Fleming K, Anand R, Keator D, Carreon D i wsp. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2002; 159(2): 227-37.
 56. Potkin SG, Jin Y, Bunney BG, Costa J, Gulasekaram B. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 145-47.
 57. Rosse RB, Theut SK, Banay-Schwartz M, Leighton M, Scarcella E, Cohen CG. D i wsp. Glycine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open label, pilot study. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 416-24.
 58. Scharfman HE, Goodman JH, Schwarcz R. Electrophysiological effects of exogenous and endogenous kynurenic acid in the rat brain: studies in vivo and in vitro. *Amino Acids* 2000; 19(1): 283-97.
 59. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50(7): 521-30.
 60. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz R FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG i wsp. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 1992; 327: 604-12.
 61. Stefansson H., Sigurdsson E, Steinthordottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Gosh S i wsp. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71(4): 877-92.
 62. Straube A, Riedel M, Eggert T, Muller N. Internally and externally guided voluntary saccades in unmedicated and medicated schizophrenic patients. Part I. Saccadic velocity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249(1): 1-6.
 63. Strzelecki D, Rabe – Jabłońska. Influence of glycine on cognitive functions in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol (suppl)*, 19th ECNP Congress, Paris, September 2006 (in press).
 64. Supplison S, Bergman C. Control of NMDA receptor activation by a glycine transporter coexpressed in xenopus oocytes. *J Neurosci* 1997; 17: 2921-27.
 65. Tsai G, Coyle JT. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42: 165-79.
 66. Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE i wsp. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 829-36.
 67. Van Berckel BN, Hijman R, van der Linden JA, Westenberg HG, van Ree JM, Kahn RS. Efficacy and tolerance of D-cycloserine in drug-free schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 1298-1300.
 68. Van Berckel BN, Evenblij CN, van Loon BJ, Maas MF, van der Geld MA, Wynne HJ I wsp. D-cycloserine increases positive symptoms in chronic schizophrenic patients when administered in addition to antipsychotics: a double-blind, parallel, placebo controlled study. *Neuropsychopharmacol* 1999; 21: 203-10.
 69. Verma, Moghaddam B. NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine. *J Neurosci* 1996; 16: 373-79.
 70. Yesavage JA, Freeman AM III. Acute phencyclidine intoxication: psychopathology and prognosis. *J Clin Psychiatry* 1978; 44: 664-72.
 71. Yurgelun-Todd DA, Coyle JT, Gruber SA, Renshaw PF, Silveri MM, Amico E i wsp. Functional magnetic resonance imaging studies of schizophrenic patients during word production: effects of D-cycloserine. *Psychiatry Res* 2005; 138(1): 23-31.
 72. Zafra F, Aragon C, Olivares L, Danbolt NC, Gimenez C, Storm-Mathisen J. Glycine transporters are differentially expressed among CNS cells. *J Neurosci* 1995; 15: 3952-69.
 73. Zeron MM, Hansson O, Chen N, Wellington CI, Leavitt BR, Brundin P i wsp. Increased sensitivity to N- methyl – D- aspartate receptor-mediated excitotoxicity in a mouse model of Huntington's disease. *Neuron* 2002; 33: 849 –60.

Adres korespondencyjny:

Jolanta Rabe-Jabłońska

*Klinika Zaburzeń Afektywnych, Psychotycznych i Psychiatrii Młodości
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź*

tel. 042 6757371, fax. 0426757403

e-mail: jabl@csk.am.lodz.pl