

PSYCHO- I NEUROFARMAKOLOGIA



Dr Natalia Chmielewska
– Zakład Neurochemii,
Instytut Psychiatrii i Neurologii
w Warszawie oraz Katedra
i Zakład Farmakologii
Doświadczalnej i Klinicznej WUM



Dr hab. Adam Hamed
– Pracownia Pamięci
Przestrzennej, Instytut
Biologii Doświadczalnej
im. M. Nenckiego PAN



Dr hab. Janusz Szyndler
– Katedra i Zakład Farmakologii
Doświadczalnej i Klinicznej WUM

Psychofarmakologia i neurofarmakologia to dziedziny farmakologii skoncentrowane na badaniach środków farmakologicznych, które są lub mogą być wykorzystywane w leczeniu chorób układu nerwowego. Równocześnie ich celem jest poszukiwanie podłoża patofizjologicznego chorób oraz nowych i obiecujących punktów uchwytu dla leków. Nie należy jednak zapominać, że znaczącym obszarem zainteresowań, w szczególności psychofarmakologii, jest także badanie własności wszelkich środków o działaniu psychoaktywnym, w tym szerokiego wachlarza substancji uzależniających.

Historia

Obie omawiane gałęzie farmakologii zaczęły się dynamicznie rozwijać dopiero w XX wieku. Przed rokiem 1900

istniało bardzo niewiele środków, które były wykorzystywane w leczeniu dolegliwości układu nerwowego. Po części wynikało to ze stosunkowo skromnej wiedzy dotyczącej fizjologii układu nerwowego. Odkrycia, które nastąpiły później, znacząco zmieniły tę sytuację. Zidentyfikowanie na przełomie XIX i XX wieku przez Charlesa Sherringtona i Ramóna y Cajala synaps i receptorów jako miejsc działania neuroprzekazników, było przełomowym wydarzeniem rozpoczynającym okres odkryć w psycho- i neurofarmakologii, chociaż na leki, które mogły być stosowane w powszechnej praktyce przyszło jeszcze czekać pół wieku. W roku 1920 po raz pierwszy w piśmiennictwie, w tytule publikacji farmakologa Davida Machta pracującego na Uniwersytecie Hopkinsa, pojawił się termin „psychofarmakologia”.

Dynamiczny rozwój psycho- i neurofarmakologii, jak zresztą wielu innych dziedzin medycyny, nastąpił w okresie powojennym. Postępujące odkrycia neurobiologii, neuroanatomii oraz podstawowych mechanizmów biochemicznych i fizjologicznych leżących u podstaw działania układu nerwowego zapoczątkowały intensywny rozwój obu dziedzin. Epokę nowoczesnej psychofarmakologii rozpoczęło zastosowanie litu do leczenia manii przez Johna F.J. Cade’a w 1949 r. Niewiele później, bo w roku 1952, pojawiła się chlorpromazyna, która była pierwszym skutecznym lekiem hamującym objawy psychotyczne. Pod koniec lat 50. w leczeniu depresji rozpoczęto stosowanie imipraminy. Ze strony neurologicznej pierwsze leki przeciwpadaczkowe, takie jak fenytoina, której stosowanie w leczeniu padaczki



System do stymulacji struktur mózgu i rejestracji EEG u zwierząt doświadczalnych

rozpoczęto już w 1936 r., również stanowiły ogromne osiągnięcie. Warto zauważyć, że o ile pierwsze leki przeciwpsychotyczne zostały zastąpione przez nowsze pochodne, to fenytoina nadal stanowi ważny lek stosowany w leczeniu padaczki.

Kolejnym istotnym okresem w rozwoju obu dziedzin farmakologii były lata 90. Ogłoszenie przez George'a W. Busha dekady mózgu spowodowało rozpoczęcie epoki psychoneurofarmakologii molekularnej. Postęp w technikach genetycznych umożliwił badania nad lekami działającymi molekularnie, w tym nad terapią genową, która stanowi pomost pomiędzy zdobyczami farmakologii i genetyki.

Obecnie badania w neuro- i psychofarmakologii koncentrują się na wykorzystaniu zaawansowanych technik molekularnych, rozwoju medycyny personalizowanej, jak również badaniu substancji, których mechanizmy działania związane są z wpływem na ekspresję genów. Techniki genetyczne i narzędzia biologii molekularnej stopniowo wypierają z badań neuro- i psychofarmakologicznych metody klasyczne, chociaż jak dotąd nie wiąże się to z radykalnymi zmianami w efektywności leczenia chorób neurologicznych.

Techniki wykorzystywane w psycho- i neurofarmakologii

W badaniach psycho- i neurofarmakologii eksperymentalnej w szerokim zakresie wykorzystuje się modele zwierzęce. Mimo iż krytykowane ze względu na nie dość dokładne odwzorowanie patologii stwierdzanych u ludzi, wydają się być podstawowym narzędziem badawczym, zwłaszcza na wstępnym etapie badań. Wiadomo także, że postęp w wielu dyscyplinach medycznych był możliwy jedynie ze względu na wykorzystanie do tego celu modeli zwierzęcych. Co więcej, niemal wszystkie badania w dziedzinie fizjologii i medycyny uhonorowane Nagrodą Nobla wykorzystywały modele zwierzęce, co dodatkowo potwierdza ich niebagatelne znaczenie.

Wykorzystanie danego modelu zwierzęcego w badaniach jest związane z koniecznością spełnienia określonych kryteriów, które pozwalają uzyskać wyniki odnoszące do zaburzeń spotykanych u człowieka. Są to między innymi: podobny obraz choroby, zarówno pod względem manifestowanych objawów, jak i zmian na poziomie tkankowym czy komórkowym lub podobnej odpowiedzi na stosowanie związków już używanych w terapii. Obecnie, co wynika z postępu w zakresie technik inżynierii genetycznej,

w badaniach wykorzystywane są zwierzęta modyfikowane genetycznie, u których poprzez „wyciszenie” lub wprowadzenie nowego genu uzyskuje się zbliżony do ludzkiego genotyp, odpowiedzialny za obserwowany obraz kliniczny. Należy równocześnie podkreślić, że wykorzystywanie zwierząt do badań zawsze podlega weryfikacji przez komisję bioetyczną, a wysoka jakość opieki nad zwierzętami zapewnia powtarzalność i wysoką wartość uzyskiwanych wyników.

Klasyczne podejście do badań neuropsychofarmakologicznych w ostatniej dekadzie zostało skorygowane poprzez wprowadzanie nowych technik m.in. opto- oraz chemogenetycznych. Współczesne badania farmakologiczne obejmują zagadnienia neuronauk wraz ze szczegółową nieinwazyjną analizą behawioralną modulowaną selektywnie poprzez hamowanie bądź aktywację konkretnych obwodów neuronalnych. Nie oznacza to jednak, że zrezygnowano ze stosowania w badaniach ligandów receptorowych czy inhibitorów enzymatycznych. Równocześnie należy pamiętać, że większość poznanych receptorów, fizjologicznie występujących w naszym organizmie, posiada endogenne ligandy, które tworzą homeostatyczny układ zależności neuroprzekaznikowych. Obecnie coraz więcej

wiadomo na temat „architektury neuroprzekaznictwa” oraz funkcji poszczególnych systemów neuroprzekaznikowych. Jednakże do precyzyjnego sterowania wybranym szlakiem czy obwodem neuronalnym niezbędne były odkrycia, które wynikały z zastosowania technik chemo- oraz optogenetycznych.

Techniki chemogenetyczne opierają się na wprowadzeniu w konkretny szlak neuroprzekaznikowy zaprojektowanych receptorów aktywowanych wyłącznie przez specyficzny ligand. Pobudzenie projektowanego receptora wbudowanego w docelowy typ neuronów w badanej strukturze mózgu jest wywoływane ligandem, który nie ma powinowactwa do fizjologicznie występujących receptorów, natomiast ma silne powinowactwo do zaprojektowanych receptorów (DREADDs). Dzięki metodom chemogenetycznym jesteśmy w stanie czasowo aktywować oraz hamować wybrane obwody neuronalne z niespotykaną do tej pory precyzją.

Kolejną innowacyjną metodą ostatniej dekady jest optogenetyka, która może być narzędziem stosowanym w badaniach w psycho- i neurofarmakologicznych. Metoda ta pozwala na wprowadzenie do neuronów w wybranej strukturze mózgu genów kodujących światłoczułe białka. Dzięki temu zabiegowi światłoczułe receptory umiejscawiane są w wybranej populacji neuronalnej. Podobnie jak w przypadku metody chemogenetycznej, wybierany jest odpowiedni promotor, który po wbudowaniu w konstrukt wirusowy przetransportuje geny do konkretnych neuronów, np. dopaminergicznych, serotoninowych. Do aktywacji zmodyfikowanych populacji neuronów w technice optogenetycznej używane jest światło emitowane przez zaimplantowane światłowody. Aktywując receptory wrażliwe na światło, również pod względem rozdzielczości czasowej (milisekundy), w sposób niezmiernie precyzyjny można aktywować lub hamować wybrane obwody neuronalne. Technika ta otwiera ogromne możliwości dla badań psycho-neurofarmakologicznych, neurofizjologicznych oraz behawioralnych. Dotychczas udało się uzyskać wiele nowych danych dotyczących dysfunkcji struktur neuronalnych odpowiadających za uzależnienia, lęk czy pamięć. Badacze mają nadzieję, że dane te pozwolą na stworze-

nie nowych substancji, które będą wykazywały się zadowalającą skutecznością w terapii tych trudnych do leczenia schorzeń.

Perspektywy

Współcześnie neurofarmakologia oraz psychofarmakologia ściśle współpracują z innymi dziedzinami medycyny, takimi jak: fizjologia, genetyka, immunologia, neurologia i psychiatria, w celu określenia dokładnego podłoża chorób układu nerwowego, ale też w celu stworzenia skutecznych metod terapii. Najnowocześniejsze substancje są owocem takiej interdyscyplinarnej współpracy. Jako przykład można przytoczyć nowe terapie stosowane w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni, stwardnienia rozsianego czy w zaburzeniach nastroju. Niemniej ciągle istnieje wiele obszarów wymagających ogromnego nakładu pracy.

W ostatnich latach bardzo duże zainteresowanie budzą zagadnienia związane z epigenetyką, której mechanizmy, jak się wydaje, mają niebagatelny udział w patogenezie chorób psychicznych i neurologicznych. Obecnie uważa się, że interwencje farmakologiczne wpływające na mechanizmy epigenetyczne mogą zmienić sposób leczenia padaczki, depresji czy PTSD. Wielu autorów skłania się do opinii, że epigenetyka stanowi kolejny kamień milowy w rozwoju terapii chorób neurologicznych i psychicznych. Coraz więcej danych wskazuje, że analiza mechanizmów epigenetycznych w chorobach to nie tylko perspektywa wyjaśnienia podłoża wielu schorzeń, zwłaszcza psychicznych, ale także możliwość interwencji na wczesnym etapie chorób, w podłożu których istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne.

Psycho- i neurofarmakologia na WUM

Psychofarmakologia i neurofarmakologia są wyspecjalizowanymi gałęziami farmakologii i jako takie nie stanowią odrębnego przedmiotu w programach edukacyjnych na różnych kierunkach kształcenia na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Niemniej w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM, we współpracy z innymi jednostkami naukowymi, w tym przede wszystkim z Instytutem Psychia-

W roku 1920 po raz pierwszy w piśmiennictwie, w tytule publikacji farmakologa Davida Machta pracującego na Uniwersytecie Hopkinsa, pojawił się termin „psychofarmakologia”. Dynamiczny rozwój psycho- i neurofarmakologii, jak zresztą wielu innych dziedzin medycyny, nastąpił w okresie powojennym

trii i Neurologii oraz z Instytutem Biologii Doświadczalnej, poza wieloma innymi obszarami badawczymi prowadzone są prace z zakresu psycho- i neurofarmakologii. Dotyczą one przede wszystkim farmakologii depresji i zaburzeń lękowych, uzależnień, chorób neurodegeneracyjnych czy padaczki, czego owocem jest wiele publikacji w renomowanych czasopismach naukowych. W związku z tym zapraszamy do współpracy Koleżanki i Kolegów studentów wszystkich roczników studiów z WUM, jak również z innych uczelni pragnących rozszerzać swoją wiedzę i uczestniczyć w projektach naukowych realizowanych w jednostce. ■

*Dr Natalia Chmielewska
Dr hab. Adam Hamed
Dr hab. Janusz Szyndler*