

## S p r a w o z d a n i a

**Wanda Dyr**

Zakład Farmakologii i Fizjologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii  
w Warszawie

# **VI KONGRES EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA BADAŃ BIOMEDYCZNYCH NAD ALKOHOLIZMEM (ESBRA) Sztokholm, maj 1997**

Kongresy ESBRA (European Society for Biomedical Research on Alcoholism) są poświęcone biomedycznym badaniom nad problemem alkoholowym i w tym aspekcie są prezentowane wyniki wielu eksperymentów przeprowadzanych w różnych laboratoriach naukowych. W ciągu trwających kilka dni obrad odbyło się szereg sesji plenarnych, posterowych i sympozjum. W jednej z nich poświęconej roli neuroadaptacji w rozwoju nałogu sugerowano, że bardzo długo trwająca adaptacja w systemach neuronalnych jest mechanizmem wytwarzanym przez wiele uzależniających leków. Mogą one rozwijać bardzo dużą indywidualną nadwrażliwość na psychomotoryczny i nagradzający efekt leków np. nadwrażliwość na działanie amfetaminy utrzymuje się nawet do roku od momentu jej odstawienia. Sugeruje się, że zjawisko nadwrażliwości może leżeć u podstaw zachowań zwanych „craving” i prowadzi do nałogu. Soderpalm i wsp. wykazali, że neuronalny mechanizm tego zjawiska, w wyniku działania nikotyny, wiąże się ze zmianami w mezolimbicznym układzie dopaminergicznym i aktywacją receptorów steroidowych. Podobne rezultaty badań przedstawił Cools i wsp., którzy również uważają, że zasadniczą rolę w rozwoju nadwrażliwości i zależności lekowej odgrywają kortykosteroidy wpływające bezpośrednio na noradrenergiczno – dopaminergiczną interakcję w jądrze półleżącym mózgu pod działaniem leków. Wcześniejsze podanie metyraponu (inhibitora kortykosteronu)

hamuje zwiększone wydzielanie dopaminy w jądrze półleżącym mózgu pod działaniem etanolu.

W symposium poświęconym m. in. roli tlenu azotu przedstawiono wyniki badań nad inhibitorami syntazy tlenu azotu (NOS) a mianowicie L-NAME i 7-NI (7-nitroindazol) w których wykazano, że jednorazowe podanie tych związków hamuje niepokój, lęk w zespole abstynencyjnym u myszy i uważa się, że NO jest czynnikiem lękotwórczym w tym zespole. Hamowanie spontanicznego picia alkoholu po podaniu 7-NI szczurom, sugeruje, że neuronalna NOS jest jednym z czynników promujących wzmacniające właściwości alkoholu.

W symposium poświęconych terapeutycznym możliwościom, w chorobie alkoholowej, miejsca glicynowego w kompleksie NMDA przedstawiono krótki rys wzajemnych oddziaływań etanolu i receptorów NMDA. Dane sugerują, że etanol hamuje receptory NMDA, ale dokładny mechanizm modulacji neurotransmisji związanej z receptorami NMDA jest nieznany. Niektórzy autorzy sugerują, że glicyna jest zdolna odwracać hamującą czynność etanolu na receptory NMDA, chociaż te wyniki nie są generalnie potwierdzone.

Lijequist i wsp. w swoich badaniach wykazał, że L-701,324 (antagonista miejsca glicynowego) jest skutecznym blokerem napadów drgawkowych w zespole abstynencyjnym. Wstępne odkrycia sugerują, że antagonistę miejsca glicynowego w kompleksie NMDA odgrywa nie tylko przeciwdrgawkową rolę ale również jest obdarzony właściwościami atypowych neuroleptyków hamujących działania pobudzające wielu psychostymulantów. Stąd też sugeruje się, że inhibitory miejsca glicynowego NMDA mogą odgrywać terapeutyczną rolę w zwalczaniu ostrego i przewlekłego efektu działania etanolu. Philippe De Witte również wykazał w swoich badaniach, że kwas glutaminowy odgrywa zasadniczą rolę w nadpobudliwości obserwowanej w zespole abstynencyjnym i tauryna (inhibitor NMDA) pełni ochronną rolę blokując zwiększanie się tego związku w zespole abstynencyjnym. Podobną redukcję wykazał w swoich badaniach zespół Zvani z Włoch.

W doniesieniach dotyczących neurobiologicznego mechanizmu wzmacniającego działania alkoholu Heilig i wsp. przedstawił pracę, w której uszkodzenie jądra migdałowatego znacznie redukuje, w warunkach eksperymentalnych, poziom lęku i ilość spożywanego alkoholu. W jądrze centralnym jądra migdałowatego wykazano zwiększony poziom CRF (corticotropin releasing factor) w zespole abstynencyjnym szczurów uzależnionych od alkoholu. Stosując specyficzne metody pomiaru anksjogennego działania zespołu abstynencyjnego wykazano, że antagonistę CRF jest w stanie bardzo skutecznie go wyhamować. Wzrost CRF w ośrodkowym jądrze migdałowatym może odgrywać znaczną rolę w motywacyjnych efektach uzależnienia. W sesji poświęconej zależności nikotynowo-etanolowej, w wielu klinicznych badaniach, sugeruje się bliskie powinowactwo etanolu i nikotyny. Wiadomo jest, że oba związki aktywują mezolimbiczny system dopaminergiczny i sądzi się, że zarówno nikotyna jak i etanol pobudzają nikotynowe receptory acetylocholinergiczne (nAChR) zlokalizowane na mezolimbicznych neuronach dopaminergicznych. Badania wykazały, że antagonistę receptora nACh mekamylamina po podaniu ośrodkowym lub obwodo-

wym częściowo redukuje aktywność lokomotoryczną wywołaną etanolem jak i zmniejsza poziom spontanicznie pitego alkoholu u szczurów wysokopreferujących etanol. Według badań Karolińskiego Uniwersytetu w Szwecji przewlekłe stosowanie etanolu zwiększa ilość muskarynowych receptorów acetylocholinergicznym typu M1 i M2. W badaniach Collins z USA wykazano (stosując zwierzęcy model – myszy), że podawanie przez 6 miesięcy nikotyny rozwija tolerancję na etanol jak również przewlekłe podawanie nikotyny z etanolem w oczywisty sposób eliminuje alkoholowy zespół abstynencyjny. Autorzy pracy uważają, że nikotyna promuje picie alkoholu przez redukcję efektu intoksykacyjnego etanolu i zespołu abstynencyjnego.

Etanol, jak również wiele innych nadużywanych leków, aktywuje mezolimbiczny układ dopaminergiczny, który jest uważany za neuroanatomiczny substrat dla zależności lekowej. Aktywacja tego systemu może dokonywać się poprzez ośrodkowe receptory nikotynowe (nAChR). Antagonista nAChR mekamylamina podany bezpośrednio do VTA (ventral tegmental area) blokuje zwiększone wydzielanie dopaminy pod działaniem etanolu, co może właśnie wskazywać na tego typu mechanizm.

Salsolinol (SAL) jest produktem kondensacji między DA i aldehydem octowym, jest syntetyzowany w neuronach dopaminergicznych jako izomer R lub S. Poziom jego zależny od ilości etanolu oddziałuje na picie alkoholu i jest uważany, że ma ważną rolę w mechanizmie wzmocnienia i uzależnienia od alkoholu. Posiada strukturę katecholamin. Poprzez hamowanie tyrozyny lub hydroksylazy tryptofanu może zmieniać syntezę lub metabolizm dopaminy i serotoniny. Izomer R podany bezpośrednio do struktur mezolimbicznych znacznie zmniejsza wydzielanie DA i 5-HT i zmniejsza DOPAC, HVA, 5-HIAA. Uważa się, że neurotoksyczny efekt etanolu może być mediowany przez utworzenie N-methyl- (R) SAL. W tej chwili trwają badania nad jakościową charakterystyką działania (SAL).

W chwili obecnej, w badaniach bardzo złożonego mechanizmu działania alkoholu, dużo uwagi poświęca się procedurze rozpoznawania bodźca etanolu. Na zjeździe prezentowane były prace wykonane m. in. w Zakładzie Farmakologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii, w których przedstawiano neurofarmakologiczną charakterystykę sygnału wewnętrznego bodźca etanolu. Z badań wynika, że niekompetytywny i kompetytywny antagonist receptoru NMDA, antagonist miejsca glicynowego, nie-selektywny agonista receptoru benzodiazepinowego (diazepam i bretazenil) podstawiają się pod etanol. Natomiast, pikrotoxina ( $GABA_A$  antagonist), glicyna czy D-cykloseryna nie antagonizują sygnału etanolowego. Również agonista  $5HT_3$ -m-chlorofenylobiquanid i antagonist-ondansetron, mecamylamina-antagonista receptoru nikotynowego i sama nikotyna nie osłabiają sygnału alkoholu. Te badania wykazują, że sygnał wewnętrzny etanolu jest złożonym sygnałem utworzonym przez interakcje różnych systemów receptorowych. W badaniach prezentowanych przez grupę Maurer wykazano, że fluoksetyna w 88% podstawia się za etanol i efekt ten jest antagonizowany przez antagonistę podtypu receptorowego  $5-HT_{2A}$ , co sugeruje, że fluoksetyna oddziałuje na receptor  $5-HT_{2A}$ .

W sesji posterowej poświęconej genetyce choroby alkoholowej Zakład Farmakologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii przedstawił wyniki wieloletnich badań nad

zwierzęcym modelem alkoholizmu z tzw. warszawską linią szczurów preferujących alkohol (WHP) i nie preferujących alkohol (WLP). W 11-tym pokoleniu szczurów występuje znacznie obniżony poziom alkoholu w krwi w porównaniu do WLP po podaniu parenteralnym tej samej dawki alkoholu. Ten obniżony poziom, w wyraźny sposób, koreluje z efektem nasennym alkoholu, w którym czas snu szczurów WLP jest prawie dwukrotnie dłuższy niż szczurów WHP. W oczywisty sposób nasuwa się wniosek o genetycznie zdeterminowanych różnicach w metabolizmie samego alkoholu co może znacznie przyczyniać się rozwoju choroby alkoholowej. Również w sesji posterowej poświęconej z kolei abstynencji Ph. De Witte (Belgia) przedstawił wyniki badań wpływu akamprosatu na stężenie aminokwasów pobudzających w jądrze półleżącym szczura i rezultaty badań sugerują, że acamprosat redukuje zespół abstynencyjny alkoholu przynajmniej poprzez redukcję stężenia glutaminianu, który mógł być odpowiedzialny za nadpobudliwość obserwowaną podczas epizodu zespołu abstynencyjnego.

W symposium posterowym poświęconym zagadnieniom tolerancji i zależności grupa badaczy z Estonii wykazała, że agonista receptora dopaminergicznego typu D2/D3 quinpirol znacznie redukuje konsumpcję etanolu i pozostaje bez wpływu na spożycie wody u szczurów laboratoryjnych. Badania te potwierdzają wcześniejsze już doniesienia o udziale tego typu receptorów w mechanizmie wzmacniającego działania alkoholu etylowego.

W sesji poświęconej leczeniu alkoholizmu jedna z prac posterowych przedstawiła wyniki badań nad rolą mianseryny u w terapii choroby alkoholowej. Z przedstawionych badań wynika, że lek znacznie zmniejsza pragnienie picia alkoholu jak również wykazuje silne działanie, przeciwłękowe, antydepresyjne, nasenne i sedacyjne. Na podstawie tych właściwości, lek może być rekomendowany pacjentom z chorobą alkoholową w celu otrzymania trwałej remisji i ochrony przed nawrotem choroby.