

## Sprawozdania

# VIII KONGRES EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA BADAŃ BIOMEDYCZNYCH NAD ALKOHOLIZMEM (ESBRA)

Paryż, wrzesień 2001 r.

**Wanda Dyr**

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego  
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

## WSTĘP

Kongresy ESBRA (European Society for Biomedical Research on Alcoholism) są poświęcone biomedycznym badaniom nad problemem alkoholowym. Najnowsze wyniki badań tego zagadnienia są przedstawiane w ciągu kilku dni obrad w szeregu sesji plenarnych, posterowych i sympozjum.

VIII Kongres ESBRA 2001 odbywał się w Paryżu w dniach 15-18 września 2001 i obejmował prezentacje wyników badań zarówno przedklinicznych jak i klinicznych.

W sympozjum pt. „Fetal Alcohol Syndrome: Pathogenesis and Treatment” jeden z autorów Dr. C. Guerri (Valencia, Spain) omawiał wpływ alkoholu na rozwój płodu. W wyniku działania alkoholu następuje uszkodzenie mózgu na skutek utraty komórek. W warunkach fizjologicznych w różnicowaniu neuronów i ich przeżyciu ważną rolę odgrywa czynnik neurotroficzny. Pytaniem zasadniczym było czy etanol zwiększa naturalną śmierć komórki w czasie rozwoju mózgu i czy ten efekt koreluje ze zmianami w BDNF (brain-derived neurotrophic factor) lub z jego receptorem TrkB. Badania Dr C. Guerri i wsp. wykazały, że podczas rozwoju kory mózgowej istnieje wieko-zależne znaczne zmniejszenie apoptozy. Chroniczne picie etanolu w czasie ciąży i karmienia zwiększa apoptozę i nekrozę komórki w korze mózgowej noworodków. Równocześnie obserwowano zmniejszenie poziomu BDNF, osłabienie funkcji jego receptora i sygnału, co może zmniejszać aktywację szlaków przeżycia neuronów, a tym samym może być przyczyną wzrostu śmierci komórek w czasie rozwoju mózgu.

W obecnej chwili wiele badań skupia się nad znaczeniem cytochromu P-450, jego rolą i funkcją, jaką pełni w mechanizmie działania alkoholu. Układ cytochromu P-450 stanowi, obok dehydrogenazy alkoholowej (ADH), drugi szlak metaboliczny alkoholu. Pod wpływem długotrwałego picia alkoholu, występuje duża stymulacja izoformy CYP2E1. Poświęcone temu zagadnieniu sympozjum pt. „Cytochrom P<sub>450</sub>2E<sub>1</sub>” obej-

mowało kilka wykładów związanych z genetyką, strukturą, funkcją tego cytochromu i jego związek z chorobą alkoholową. Istnieje wiele danych, że stres oksydacyjny spowodowany przez CYP2E1 jest ważnym czynnikiem uszkodzenia wątroby na skutek picia alkoholu. Mechanizm hepatotoksyczności alkoholu, związany z CYP2E1, jest wynikiem tworzenia się cytotoksycznych przeciwiał uszkadzających hepatocyty. Wykazano, że hamowanie Cyp2E1 zapobiega uszkodzeniu wątroby u szczura. Jednym z najbardziej efektywnych inhibitorów CYP2E1 na poziomie transkrypcji i translacji jest chlormetiazol, który jest aktywny zarówno u ludzi, jak i u zwierząt (szczury). W badaniach Lindro i wsp. (Helsinki, Finlandia) wykazano, że chroniczny alkohol powoduje wzrost ekspresji prozapalnych cytokin TGF- $\beta$ , Il-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  w wątrobie i efekt ten był osłabiany również przez inhibitor CYP2E1 chlormetiazol (klometiazol).

Szczególną uwagę poświęcono korelacji między umiarkowanym pićm alkoholu a prewencją rozwoju ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Wykazano, że działanie protekcyjne opiera się na zwiększaniu frakcji HDL (high density lipoproteins) cholesterolu. HDL spełnia szczególną rolę w transporcie zwrotnym cholesterolu i jego estryfikacji w osoczu. Wykazano, że umiarkowane picie alkoholu stymuluje estryfikację cholesterolu osoczowego i jest niezależne od rodzaju napoju alkoholowego (wino czerwone, piwo i alkohol etylowy).

W innych badaniach Estruch R i wsp. (Barcelona-Hiszpania) porównywali efekty umiarkowanego picia wina czerwonego i napoju alkoholowego z niską zawartością polifenoli (gin) na układ sercowo-naczyniowy. Wykazano, że etanol ma duże korzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy, głównie zwiększając frakcję HDL-cholesterolu i zmniejszając utlenianie LDL (low density lipoproteins). Wino również nasila pozytywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy poprzez działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne w naczyniach tętniczych

Inną zmianą, jaka pojawia się w przypadku umiarkowanego picia, jest zmiana stężenia białka C (CRP) - (C-reaktive protein), który jest markerem choroby sercowo-naczyniowej. Obecnie, dwa epidemiologiczne badania wykazały, że umiarkowane picie alkoholu powoduje zmniejszenie stężenia CRP. Badacze (Sierksma A. i wsp z Utrechtu) uważają, że przeciwzapalne działanie alkoholu może pomóc zrozumieć powiązanie między umiarkowanym pićm alkoholu i zmniejszonym ryzykiem choroby naczyniowo-sercowej.

W sympozjum poświęconym receptorom GABA<sub>B</sub> i ich potencjalnym możliwościom w leczeniu choroby alkoholowej, szereg wykładów prezentowało najnowsze wyniki badań naukowych. Dr Bettler ze Szwajcarii w swoim wystąpieniu wskazywał na molekularne badania tego receptora, bez wyników których nie jest możliwe pełne poznanie możliwości terapeutycznych tych receptorów. Tak więc, stosując technikę klonowania zostały wyizolowane receptory GABA<sub>B(1)</sub> i GABA<sub>B(2)</sub>. Ani jedna ani druga podjednostka nie jest w stanie sama spełnić swoich fizjologicznych funkcji i są one tylko możliwe w koegzystencji. Wykazano, że u myszy pozbawionych podjednostki GABA<sub>B(1)</sub> występują spontaniczne drgawki i hyperalgezia. Dr Corrigan w swoim wystąpieniu wykazał, że agonista GABA podawany w mikroinjekcji do obszaru VTA (ventral tegmental area) śródmózgowia zmniejsza samopodawanie kokainy. Jednakże podanie w mikroinjekcji agonisty GABA do PPTg (pedunculopontine tegmental nucleus) redukuje samopodawanie nikotyny, ale nie zmniejsza samopodawania kokainy.

Stąd też staje się jasne, że mechanizm GABA w VTA może wpływać na samopodanie zarówno nikotyny, jak i kokainy.

Dr Fratta W. z Cagliari (Itali) przedstawił wyniki badań nad baklofenem, selektywnym agonistą receptora GABA<sub>B</sub>, który może hamować działanie nagradzające alkoholu, kokainy, heroiny u szczurów i ludzi. Te obserwacje sprawiły, że zaczęto badać wpływ baklofenu na nagradzające właściwości innych substancji, takich jak nikotyna i GHB, kwas gammahydrokso-masłowy (gammahydroxybutyric acid). Okazało się, że baklofen w dawkozależny sposób (0.625, 1.25 i 2.5 mg/kg) hamuje dożylnie samopodanie (intravenous self-administration) u myszy. Podobnie baklofen antagonizował samopodanie GHB, co wskazuje na ważną rolę receptorów GABA<sub>B</sub> w neurobiologicznym mechanizmie leżącym u podstawy rozwoju uzależnienia. Zdolność wpływania baklofenu na właściwości uzależniające innych leków sugeruje, że baklofen może być czynnikiem farmakoterapeutycznym w uzależnieniu.

Inna grupa badaczy również z Uniwersytetu w Cagliari wykazała w badaniach przedklinicznych, że antagonistą receptorów GABA<sub>B</sub>, preparat SCH 50911 bardzo wyraźnie nasilał objawy alkoholowego zespołu abstynencyjnego (spontaniczne drgawki) u szczurów, co znacznie wzmacnia hipotezę, że receptory GABA<sub>B</sub> są częścią neuronalnego substratu odpowiedzialnego za nadpobudliwość związaną z zespołem odstawienia etanolu. W badaniach klinicznych wykazano, że baklofen może reprezentować nowe terapeutyczne możliwości w leczeniu pacjentów z alkoholowym problemem.

W sympozjum satelitarnym poświęconym neurobiologii, wykład dr G. Colombo (Cagliari, Italy) dotyczył zwierzęcych modeli preferencji alkoholu i różnych typologii tych modeli. Prezentowane zwierzęce modele dotyczyły głównie genetycznie selekcyjonowanych linii szczurów, z których każda jest unikatowym genotypem. Jest to bardzo ważne stwierdzenie, ponieważ ukazuje, jak bardzo różne genotypy są obecne w rozwoju preferencji alkoholowej. Pracę poświęconą również neurobiologii i związaną z genetycznie uwarunkowanym do alkoholu zwierzęcym modelem przedstawił Zakład Farmakologii i Fizjologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (W. Dyr; P. Krząścik; M. Siemiątkowski; A. Bidziński, A. Płażnik; W. Kostowski). Wyniki naszych badań wykazały, że w przypadku wcześniejszej ekspozycji na picie alkoholu szczury WHP (o dużej preferencji do alkoholu) znacznie różnią się w gęstości receptorów GABA<sub>A</sub> w cingulum cortex (wzrost gęstości prawie o 50%) w stosunku do szczurów WLP (o małej preferencji do alkoholu). Jednakże u szczurów naiwnych (bez wcześniejszego działania alkoholu) ta różnica nie występuje. Biochemiczne badania wyraźnie wykazały, że poziom dopaminy w prążkowie szczurów WHP jest obniżony prawie o 50% w porównaniu do szczurów WLP.

W wykładzie plenarnym pt. „Role of Acetaldehyde in the Action of Alcohol” dr C. J. Peter Erikson bardzo szczegółowo przedstawił działanie aldehydu octowego (AcH-acetaldehyde) jako głównego metabolitu alkoholu. Podwyższenie poziomu AcH powoduje szereg typowych efektów, takich jak: rozszerzenie naczyń, co wiąże się ze wzrostem temperatury skóry, subiektywne odczuwanie ciepła i pieczenie twarzy, wzrost czynności serca i oddechu, obniżenie ciśnienia krwi, suchość gardła i ust, wymioty i ból głowy. Objawy te są określane jedną wspólną nazwą jako „wrażliwość alkoholowa” i wydają się być efektem działania na układ katecholaminowy, peptydy

opiatowe, prostaglandyny, histaminę. Udział AcH w patologicznych konsekwencjach chronicznego picia alkoholu jest dość dobrze poznany w rozwoju różnych form nowotworów w przewodzie pokarmowym i w górnych drogach oddechowych. Aldehyd octowy może mieć znaczenie w rozwoju kardiomiopatii, zapaleniu trzustki i uszkodzeniu płodu. Awersyjne reakcje, które są efektem działania aldehydu octowego, spełniają również funkcję protekcyjną. Na takim mechanizmie opiera się działanie disulfiram, który jest inhibitorem dehydrogenazy aldehydowej. Do końca nie jest wiadomo czy silne zaczerwienie, palpacja ograniczają się tylko do objawów obwodowych. Wymioty i bóle głowy, które towarzyszą wysokim poziomom AcH mogą sugerować, że są one efektem ośrodkowego działania AcH. W czasie intoksykacji alkoholowej stwierdzono podwyższony poziom AcH u szczurów z linii ANA (Alko nonalcohol) które nie preferują genetycznie alkoholu. U tych zwierząt zwiększone stężenie AcH jest konsekwencją genetycznie zdeterminowanej niskiej aktywności ALDH (dehydrogenazy aldehydowej). Stąd też szczury tej linii wydają się być dobrym modelem dla sytuacji w odniesieniu do ludzi z polimorfizmem typu ALDH<sup>2+</sup>. W zwierzęcych modelach również wykazano, że szczury AA (z wysoką preferencją do picia alkoholu) po przeszczepieniu wątroby od szczurów ANA (z niską preferencją do picia alkoholu) wykazują zmniejszone picie alkoholu w warunkach wolnego wyboru między alkoholem a wodą.

W symposium poświęconym znaczeniu serotoniny w mechanizmie picie alkoholu przedstawiono najnowsze wyniki badań w tej dziedzinie. Serotonina odgrywa ważną rolę w picu alkoholu. Farmakologicznie zmniejszony poziom 5HT (serotonina) zwiększa spożycie alkoholu podczas gdy leki z grupy SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) zmniejszają spożycie alkoholu. Co więcej, badania wykazały, że gen kodujący transporter serotoniny (5-HTT), który jest zasadniczym celem działania SSRI, jest uważany za jedno z miejsc kandydujących dla etiologicznej zależności alkoholowej. Wyhodowano myszy, które są pozbawione 5-HTT i są one oznaczone symbolem (5-HTT<sup>-/-</sup>). U tych myszy spontaniczne picie alkoholu było znacznie mniejsze niż u myszy z obecnym transporterem serotoniny (5-HTT<sup>+/+</sup>). Fluoksetyna znamienne obniżała picie alkoholu u myszy 5-HTT<sup>+/+</sup>, natomiast nie zmniejszała picia alkoholu u myszy 5-HTT<sup>-/-</sup>. W obu przypadkach, zarówno braku wchłaniania 5-HT u myszy 5-HTT<sup>-/-</sup> jak i hamowania tego wchłaniania u myszy 5-HTT<sup>+/+</sup> poziom zewnątrzkomórkowy serotoniny w mózgu znacznie wzrasta. A zatem, wydaje się być całkiem zasadne, że duża aktywność serotoninergiczna hamuje picie alkoholu.