

Rola receptorów AMPA/kainowych w procesach fizjologicznych i patologicznych mózgu

AMPA/kainate receptors in physiological and pathological processes in the brain

AGNIESZKA CZŁONKOWSKA¹, MAREK SIEMIĄTKOWSKI¹, ADAM PŁAŻNIK^{1,2}

Z:1. Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej AM w Warszawie,

2. Zakładu Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPIŃ w Warszawie

STRESZCZENIE. Autorzy przedstawiają aktualne informacje dotyczące neurobiologicznych podstaw stosowania w klinice związków działających na receptory AMPA/kainowe. Mimo, że substancje te nie są obecnie powszechnie stosowane w terapii chorób układu nerwowego, istnieją teoretyczne wskazania do testowania ich skuteczności w chorobach neurodegeneracyjnych, stanach niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, chorobie Parkinsona i padaczce.

SUMMARY. The authors review the present state of knowledge related to neurobiological principles of clinical application of compounds acting at AMPA/kainate receptors. Despite of the fact that at present this class of drugs is not widely used in the therapy of neurologic and psychiatric disturbances, there is a sound theoretical background to start clinical trials in neurodegenerative disorders, brain ischemia, Parkinson's disease and epilepsy.

Słowa kluczowe: receptory AMPA/kainowe / aminokwasy pobudzające / choroby neurodegeneracyjne

Key words: AMPA/kainate receptors / excitatory amino acids / neurodegenerative disorders

Jedną z podstawowych cech organizmów żywych jest zdolność do osiagania i utrzymywania homeostazy kontrolowanej przez dynamiczną aktywację przeciwstawnie działających mechanizmów fizjologicznych ustroju. Przykładem takiej homeostazy może być czynność układu współczulnego i przywspółczulnego. Na poziomie ośrodkowego układu nerwowego podobne zjawisko wobec wielu jego funkcji obserwujemy w przypadku neuroprzekazników hamujących (głównie GABA) oraz aminokwasów pobudzających (*excitatory amino acids* EAA). Dostępne informacje pokazują na przykład, że nasilenie transmisji GABAergicznej do pewnego stopnia przypomina efekty hamowania czynności EAA (np. miorelaksacja, działanie przeciwdrgawkowe czy przeciwłękowe). Oczywiście znaczenie takich analogii jest ograniczone. Istotną różnicę między GABA a glutaminianem, jako głów-

nym EAA, stanowi udział tego ostatniego w patomechanizmie chorób neurodegeneracyjnych oraz w patofizjologii udaru niedokrwionego [31]. Ekscytotoksyczne działanie EAA odgrywa również rolę w patogenezie choroby Parkinsona, padaczki, choroby Huntingtona, stwardnienia zanikowego bocznego (SLA) oraz prawdopodobnie wielu innych chorób [7,21,32]. Wiadomo także, że EAA uczestniczą w procesach uczenia się i pamięci [5,6,26]. Ich wpływ zarówno na procesy kognitywne, jak i neurodegeneracyjne sugeruje znaczenie EAA w patomechanizmie i symptomatologii choroby Alzheimera. Znajduje to potwierdzenie w wynikach badań przedklinicznych wskazujących, że antagoniści EAA mogą wpływać hamująco na postęp zmian neurodegeneracyjnych. Z drugiej strony jednak działają one amnestycznie, np. powodują osłabienie LTP (długotrwałe wzmocnienie synaptyczne, *long*

term potentiation patrz dalej), jak również wykazują szereg innych działań niepożądanych. Istnieją więc teoretyczne wskazania do badania skuteczności tych związków w chorobie Parkinsona, depresji i padaczce. Rozwój tej grupy leków, jak i ich zastosowanie kliniczne zależy od wielu czynników, w tym przede wszystkim od selektywności ich działania. To zaś osiągnięte jest wskutek coraz lepszej znajomości budowy i funkcji układów receptorowych dla EAA. Celem tego opracowania jest przedstawienie aktualnej informacji na temat nowej, interesującej grupy antagonistów podgrupy receptorów EAA: AMPA (kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy) i kainowych.

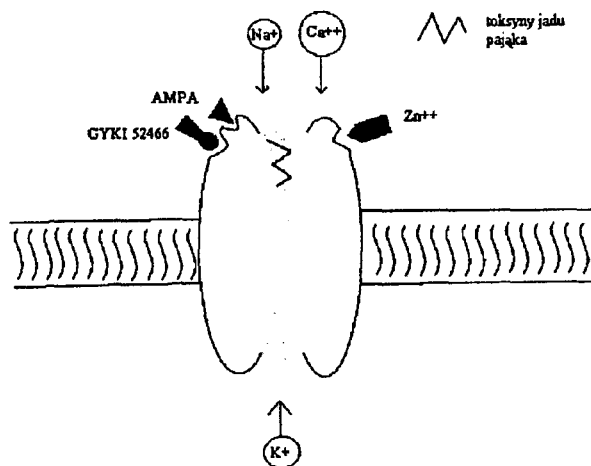
Istnieją dwie klasy receptorów kwasu glutaminowego, które w różny sposób aktywowane są przez syntetyczne lub naturalne analogi tego aminokwasu: receptory jonotropowe (związane z kanałami przepuszczalnymi dla jonów) oraz receptory metabotropowe (związane z enzymami błonowymi poprzez białko G). Najszerzej badany jest jonotropowy receptor NMDA, który swoją nazwę zawdzięcza temu, że jest swoiście aktywowany przez analog kwasu glutaminowego, kwas NmetyloD-asparaginowy. Coraz większe zainteresowanie

budzą również pozostałe receptory jonotropowe nazywane od ich selektywnych agonistów: AMPA i kainowe.

Jeszcze do niedawna uważano, że AMPA oraz kwas kainowy działają przez ten sam kompleks receptorowy [4,15]. Badania autoradiograficzne wykazały jednak odmienną lokalizację miejsc o wysokim powinowactwie do trytowanego kwasu kainowego i AMPA [49]. Wyniki późniejszych badań molekularnych i elektrofizjologicznych postulują traktowanie receptorów AMPA oraz kainowych jako oddzielnych jednostek. Do niedawna brak (a obecnie dopiero pierwsze syntezy) selektywnych agonistów oraz antagonistów nie pozwalał na funkcjonalne i morfologiczne odróżnienie receptorów AMPA od kainowych (określanych zbiorczo jako receptory nie-NMDA). Stąd w publikacjach dotyczących fizjologii i fizjopatologii ośrodkowego układu nerwowego posługiwano się dotąd terminem: receptor AMPA/kainowe.

RECEPTOR AMPA

Receptor AMPA (historycznie nazywany receptorem kwiskwalinowym) może występować jako składający się z 5 podjednostek



Rysunek 1. Uproszczony model receptora AMPA z zaznaczonymi miejscami działania najważniejszych substancji endo- i egzogennych wpływających na jego czynność.

kompleks homo lub heteromeryczny kombinacji dwu lub więcej podjednostek: GluR1, GluR2, GluR3 lub GluR4. Każda z wymienionych podjednostek występuje w formie dwóch wariantów (*flip* lub *flop*) powstającej w wyniku posttranskrypcyjnej modyfikacji mRNA i jest produktem pobudzenia jednego genu [39]. Modyfikacja ta ma istotne znaczenie funkcjonalne – forma *flip* wykazuje znacznie wolniejszą desensytyzację, tzn. w czasie aktywacji agonistą więcej jonów przechodzi przez kanał jonowy. W badaniach nad późną fazą neurodegeneracyjną w niedokrwieniu mózgu oraz nad zjawiskiem typu drgawki rozniecane (*kindling*), stanowiącym elektrofizjologiczny model epilepsji, zaobserwowano również wyraźną korelację tych zaburzeń z selektywną ekspresją wariantów podjednostek tego receptora. W rozwoju ontogenetycznym forma *flip* obecna jest we wczesnym okresie prenatalnym, natomiast *flop* pojawia się dopiero po urodzeniu. Proporcje form *flip* i *flop* różnych podjednostek są powiązane z lokalizacją neuronalną receptorów AMPA i być może w przyszłości będą celem selektywnego oddziaływania przy pomocy odpowiednich agonistów i antagonistów farmakologicznych.

W obrębie samego receptora można wyróżnić kilka punktów uchwytu dla endo- i egzogennych substancji:

1. miejsce wiążące AMPA

agoniści: AMPA, glutaminian, kwas kwikwalinowy,

antagoniści (kompetytywni): CNQX i DNQX (działający również na receptor kainowy), NBQX (30krotnie mniejsze powinowactwo do receptora kainowego w porównaniu z AMPA);

2. miejsce wiążące środki o budowie benzodiazepinowej

agoniści: cyklotiazyd, diazoksyd, aniracetam, antagoniści (niekompetytywni): GYKI 52466, GYKI 53655;

3. miejsce wiązania dla jonów cynku

Cynk w niskich stężeniach wzmacnia aktywność receptora AMPA, natomiast w wyższych stężeniach hamuje go przez bezpośrednią blokadę kanału [24,33].

4. miejsce wiązania niektórych toksyn jadu os i pajaków (np. argiotoksyna, filantotoksyna) blokujących receptory AMPA i kainowe.

Efektom pobudzenia tych receptorów jest otwarcie kanałów dla Na^+ i K^+ . Dodatkowo niektóre podtypy receptora AMPA są przepuszczalne dla Ca^{2+} [13]. Charakterystyczną cechą receptora AMPA jest szybko (w czasie milisekund) pojawiająca się desensytyzacja reakcji na agonistę, co można traktować jako mechanizm obronny przed nadmierną aktywacją. Receptory AMPA mają podstawowe znaczenie w szybkim przekaźnictwie synaptycznym układu glutaminergicznego związanym z falą depolaryzacyjną (EPSP, *excitatory postsynaptic potential*), co warunkuje przebieg wielu reakcji fizjologicznych. Postuluje się znaczenie receptorów AMPA w indukcji LTP bezpośrednio (np. w warstwie CA3 hipokampa) lub poprzez depolaryzację usuwającą blokadę receptora NMDA przez Mg^{2+} , oraz w ekspresji tego zjawiska (ich wrażliwość zmienia się po indukcji LTP) będącego neurofizjologicznym modelem pamięci. Receptory AMPA, podobnie jak receptory NMDA, biorą również udział w innym procesie plastyczności synaptycznej, tzn. długotrwałym osłabieniu synaptycznym (LTD, *long term depression*) [27,36,41]. Osiągnięcie określonego poziomu Ca^{2+} w komórce determinuje indukcję bądź LTP (większy wzrost Ca^{2+}), bądź LTD (mniejszy wzrost Ca^{2+}). Zatem stężenie Ca^{2+} , zależne od stopnia pobudzenia receptorów NMDA i AMPA, decyduje o pobudzeniu lub hamowaniu transmisji synaptycznej.

Lokalizacja receptorów AMPA nakłada się zasadniczo na topografię szlaków glutaminergicznych (CA1 i zakręt zębaty hipokampa warstwa korowa mózdzku, ciała migdałowa

te, prążkowie, przegroda i wzgórze [44]). Są to receptory przede wszystkim o charakterze postsynaptycznym.

RECEPTOR KAINOWY

Receptor kainowy cechuje się wysokim powinowactwem do kwasu kainowego. Zlokalizowano je przede wszystkim w rejonie CA3 hipokampa, korze mózgowej i bocznej przegrodzie [8,10,49]. Umiejscowione są prawdopodobnie głównie presynaptycznie, to znaczy, że mogą regulować uwalnianie innych neuroprzekazników. Zbudowane są z pięciu podjednostek białkowych GluR57 oraz KA1 i KA2 [12,13,16]. Od receptorów AMPA różnią się również małą wrażliwością na ich tytułowego agonistę. Podjednostki białkowe zgrupowane pod postacią kompleksu homo lub heteromerycznego (tzn. z udziałem pięciu tych samych lub różnych podjednostek) otaczają usytuowany centralnie kanał jonowy regulujący przepływ jonów sodu i/lub wapnia. W sumie receptory kainowe bardzo przypominają receptory AMPA. Różnią się odmiennym powinowactwem do kwasu kainowego (a więc częścią rozpoznawczą receptora) i do niektórych nowych badanych eksperymentalnie antagonistów farmakologicznych oraz, do pewnego stopnia, odmienną dystrybucją w o.u.n. Natomiast praktycznie wszystkie przebadane do tej pory środki działające antagonistycznie względem receptora "nieNMDA" nie odróżniają receptorów AMPA od kainowych.

ROLA RECEPTORÓW AMPA/KAINOWYCH W PROCESACH FIZJOLOGICZNYCH I PATOLOGICZNYCH O.U.N.

Dotychczasowe badania wskazują, że receptory AMPA/kainowe mogą brać udział w następujących procesach fizjologicznych i patologicznych zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym.

(1) Zmiany neurodegeneracyjne związane ze wzrostem poziomu kwasu glutaminowego,

wywołane są głównie przez aktywację receptorów NMDA i AMPA/kainowych. Podanie kompetytywnych (NBQX) i niekompetytywnych (GYKI 52466) antagonistów receptorów AMPA/kainowych wykazuje działanie neuroprotektoryjne w urazach i niedokrwieniu tkanki mózgowej [20].

(2) Drgawki wywołane u szczurów przez AMPA są hamowane przez antagonistów receptorów AMPA/kainowych [1]. Podobnie kwas kainowy, podany obwodowo, wywołuje u szczurów drgawki blokowane przez te same leki [17].

(3) AMPA, kwas kainowy i kwiskwalowy podane do jąder półleżących zwiększały skoordynowaną aktywność motoryczną i efekt ten był hamowany przez dostrukturalne iniekcje NBQX [2]. DNQX lub NBQX podane do jąder półleżących hamuje pobudzenie ruchowe wywołane przez kokainę i amfetaminę [46].

(4) Receptory AMPA/kainowe biorą udział w indukcji i utrzymywaniu niektórych rodzajów zmian plastycznych w ośrodkowym układzie nerwowym, polegających na reorganizacji połączeń synaptycznych i zmianach poziomu transmisji synaptycznej [11]. Do tych procesów należy na przykład LTP. Może to mieć znaczenie w procesach uczenia i pamięci.

(5) Aktywność receptorów AMPA/kainowych wpływa na przebieg stadiów snu. Na przykład, ich kompetytywny antagonist, CNQX, podany do brzusznotylnego wzgórza, zwiększał u kotów stadium płytkiego snu wolnofalowego, skracał czas budzenia, natomiast nie wpływał na stadium snu REM i stadium głębokiego snu wolnofalowego [19].

(6) Receptory AMPA/kainowe, obok receptorów NMDA, pełnią istotną rolę w utrzymywaniu pobudliwości neuronów rogów grzbietowych rdzenia kręgowego. Stwierdzono, że NBQX i GYKI 53655 redukują ból i neuronalną odpowiedź bólową wywołaną przez stymulację takimi czynnikami jak wysoka temperatura, iniekcje formaliny [20].

ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW AMPA/KAINOWYCH W CHOROBAH O.U.N

Zgromadzono już wiele informacji o efektach ośrodkowych aminokwasów pobudzających, zwłaszcza na temat receptora NMDA i jego udziału w patogenezie różnych chorób neurodegeneracyjnych [8,21,25,28,31,34]. W konsekwencji, wzrosło również zainteresowanie receptorami AMPA/kainowymi i związkami blokującymi ich działanie.

Wiadomo, że uszkodzenie mechaniczne lub na tle niedotlenienia neuronów powoduje wzrost stężenia aminokwasów pobudzających w o.u.n. Dzieje się tak na skutek uwolnienia z endogennych magazynów neuroprzekaźnika występującego w o.u.n. w bardzo wysokich koncentracjach. Nadmierne pobudzenie receptorów NMDA i AMPA/kainowych przez uwolnione neuroprzekaźniki prowadzi do kaskady zjawisk wewnątrz neuronów, powodujących w konsekwencji ich uszkodzenie i śmierć. Gwałtowne nagromadzenie wapnia w komórkach aktywuje fosfolipazę A2 i stymuluje w ten sposób produkcję wolnych kwasów tłuszczowych (np. kwas arachidonowy), z błonowych fosfolipidów. Wapń pobudza ponadto syntazę tlenu azotu (NO). W sumie, uruchomienie szeregu enzymów proteolitycznych i lipolitycznych rozpoczyna kaskadę kwasu arachidonowego, prowadząc do produkcji prostaglandyn, leukotrienów, tromboksanu, wolnych rodników oraz może doprowadzić do uszkodzenia białkowego szkieletu komórki. Efektem nadmiernego pobudzenia receptorów NMDA i AMPA/kainowych może być więc śmierć neuronów.

Antagoniści receptorów AMPA/kainowych, przechodzący przez barierę krewmózg, wywierają działanie neuroprotektoryjne w chorobach neurologicznych, w których występuje efekt neurotoksyczny kwasu glutaminowego [37]. Ponadto okazało się, że neuroprotektoryjne działanie tych związków w niedokrwieniu mózgu jest skuteczniejsze w porównaniu z antagonistami receptora NMDA [10]. Zsyn-

tetyzowani ostatnio selektywni antagoniści receptorów AMPA/kainowych zostali przebadani w zwierzęcych modelach ischemii doświadczalnej zarówno w ischemii uogólnionej, która dotyczy niedokrwienia całego mózgu jak i ischemii ogniskowej, obejmującej ograniczony obszar mózgu [10]. Stwierdzono, że kompetytywny (NBQX w dawkach 3090 mg/kg) i niekompetytywny antagonist (GYKI 52466 w dawkach 4050 mg/kg) receptorów AMPA/kainowych zmniejszali uszkodzenie neuronów mózgu wywołane przez niedokrwienie [10]. Dużą nadzieję wzbudza również fakt, że farmakologiczna blokada receptorów AMPA/kainowych, zastosowana nawet 6 godzin po epizodzie niedokrwienia mózgu, wywierała działanie neuroprotektoryjne [23]. Warto także podkreślić, że antagoniści receptorów AMPA/kainowych wywierali silniejszy efekt ochronny w przypadku uszkodzenia neuronów wywołanym przez uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, natomiast antagoniści receptora NMDA byli skuteczniejsi w zmianach neurodegeneracyjnych wywołanych hipoglikemią i stanem padaczkowym [36]. Przyczyny takiego różnicowania efektów nie są w chwili obecnej znane. Wydaje się więc, że w działaniu neuroprotektoryjnym perspektywy kliniczne mają zarówno antagoniści receptorów AMPA/kainowych jak i NMDA [10,19]. W piśmiennictwie fachowym można także znaleźć doniesienia sugerujące, że działanie ochronne antagonistów nie jest wyłącznie wynikiem blokady receptorów AMPA/kainowych, ale może być także pochodzenia metabolicznego [35,42]. Na przykład NBQX podany w dawce neuroprotektoryjnej, powyżej 60 mg/kg, silnie hamował zużycie glukozy w ośrodkowym układzie nerwowym. Ten efekt wiąże się prawdopodobnie z jego wpływem ogólnie hamującym i sedatywnym na zachowanie motoryczne i eksploracyjne zwierząt [38,43].

Długotrwała stymulacja glutaminergiczna jest wiązana także z uszkodzeniem neuronów w SLA (*sclerosis lateralis amyotrophica*), chorobie Alzheimerera i chorobach powstałych

na skutek spożywania pokarmów zawierających toksyczne aminokwasy [8,21,25,28, 31,34]. Antagoniści receptorów AMPA/kainowych również w tych schorzeniach wywołują efekt neuroprotekcyny [20].

W ostatnich latach wzrosła liczba doniesień o wpływie aminokwasów pobudzających na regulację neurotransmisji dopaminergicznej. Wiele stanów patologicznych takich jak choroba Parkinsona, schizofrenia, depresja i uzależnienia lekowe kojarzy się z zaburzeniami uwalniania dopaminy w strukturach podkorowych mózgu [45]. Interakcja hamujących dróg dopaminergicznych z istoty czarnej i pobudzających glutaminergicznych z kory mózgu wpływa na czynność interneuronów prążkowiec, ważnych ze względu na rozwój choroby Parkinsona [3]. Istnieje wiele przesłanek wskazujących, że antagoniści receptorów AMPA/kainowych potencjalizują działanie lewodopy i agonistów dopaminy u gryzoni i naczelników [40]. Na przykład, NBQX podany z LDOPA nasilał jej działanie przeciwparkinsonowe u małp [18,22]. Wiele danych sugeruje, że selektywni antagoniści receptorów AMPA/kainowych działają neuroprotekcynie i synergistycznie z LDOPA u małp, względem neuronów dopaminergicznych poddanych działaniu modelowej neurotoksyny MPTP [18,22].

W literaturze tematu można także znaleźć szereg prac na temat efektu przeciwdrgawkowego antagonistów receptorów AMPA/kainowych [1,19]. Kompetetywni i niekompetetywni antagoniści receptorów AMPA/kainowych blokowali aktywność drgawkową, wywołaną stymulacją elektryczną (MESTest maksymalnego szoku elektrycznego), substancjami drgawkotwórczymi (NMDA, AMPA) i innymi czynnikami, w tym somanem, środkami chemicznymi, silnym bodźcem dźwiękowym i światłem stroboskopowym [20]. GYKI 52466 w dawce 39,5 mg/kg (ED50 dawka efektywna, hamująca drgawki u 50% badanych zwierząt) hamował drgawki wywołane NMDA u szczurzych noworodków, a w dawce 31,1 mg/kg (ED50) blokował

drżawki, które wystąpiły po podaniu AMPA [1]. Warto podkreślić, że GYKI 52466 powodował ataksję i sedację w dawkach zbliżonych do dawek hamujących drgawki [1]. NBQX w dawce 20 mg/kg (ED50) znosił również drgawki rozniecane (*kindling*) u szczurów [35,48]. GYKI 52466 w zakresie dawek 2040 mg/kg także hamował drgawki rozniecane u szczurów, natomiast w dawce 12 mg/kg (ED50) wykazywał działanie przeciwdrgawkowe u myszy w modelu MES [47]. Stosowanie GYKI 52466 w dawkach blokujących drgawki w tym modelu jest związane z niebezpieczeństwem wystąpienia zaburzeń lokomocji i koordynacji ruchowej, ponieważ dawki efektywne w padaczkę są bardzo bliskie zakresu dawek toksycznych [47]. NBQX w dawce 8 mg/kg i GYKI 52466 w dawce 4 mg/kg blokowały ponadto drgawki u myszy wywołane bodźcami akustycznymi [20]. Ponieważ uważa się, że receptory NMDA i AMPA/kainowe pełnią podstawową rolę w rozchodzeniu się fali depolaryzacyjnej od ogniska, w padaczkach o różnej etiologii, to opisane powyżej działania przeciwdrgawkowe antagonistów receptorów AMPA/kainowych znajdują bezpośrednie uzasadnienie teoretyczne. Przedstawione dane wskazują, że antagoniści receptorów AMPA/kainowych mogą być skuteczni w różnych postaciach padaczki o odmiennej patogenezie. Nowsze pochodne muszą jednak charakteryzować się lepszym współczynnikiem terapeutycznym.

Istnieją również doniesienia o działaniu przeciwwymiotnym antagonistów receptorów AMPA/kainowych. Wiadomo, że wymioty mogą być efektem niepożądanym wielu leków, w tym przeciwnowotworowych. NBQX podany dożylnie z cisplatiną całkowicie znosi jej efekt wymiotny u fretek. Wydaje się też, że w tym modelu zwierzęcym antagoniści receptorów AMPA/kainowych są bardziej skuteczne niż stosowani już klinicznie antagoniści receptora 5HT₃, np. ondansetron [9].

Należy także podkreślić działanie przeciwbólowe zarówno kompetetywnych, jak i niekompetetywnych antagonistów AM-

PA/kainowych. NBQX i GYKI zmniejszają ból i neuronalną odpowiedź bólową wywołaną przez stymulację takimi czynnikami, jak: wysoka temperatura czy iniekcje podskórne formaliny [14]. Ten efekt zachodzi prawdopodobnie przez hamowanie przekazywania glutaminergicznego na poziomie rogów grzbietowych rdzenia kręgowego

Efekty ośrodkowe antagonistów receptorów AMPA/kainowych są jednak obciążone szeregiem działań niepożądanych. Liczne badania donoszą o silnej depresji oddechowej oraz o hamowaniu aktywności układu sympatycznego [20]. GYKI podane dotrzewnowo wywołuje spadek ciśnienia krwi u szczurów. Ponadto środki z tej grupy mogą upośledzać funkcje poznawcze i motoryczne oraz powodować wystąpienie sedacji i ataksji. Należy również zwrócić uwagę na bardzo słabą rozpuszczalność tych związków. NBQX podany dożylnie w dawkach neuroprotektyjnych działa nefrotoksycznie

na skutek precypitacji w kanalikach nerkowych.

Antagoniści receptorów AMPA/kainowych niewątpliwie stanowią ciągle hipotetyczną, ale interesującą alternatywę terapeutyczną w wielu schorzeniach o.u.n. Stale rośnie ilość informacji na ich temat. Są to jednak ciągle, w znakomitej większości, środki o niepełnej selektywności i powinowactwie receptorowym. Ich krótki okres półtrwania w mózgu (1530 minut dla NBQX i 7 minut dla GYKI 52466) oraz niski współczynnik terapeutyczny nie pozwoli prawdopodobnie na pełne wykorzystanie ich potencjału terapeutycznego [20]. Pomimo to wydaje się, że związki z tej grupy charakteryzują się mniejszą ilością działań niepożądanych niż antagoniści receptora NMDA. Należy mieć nadzieję, że nowo zsyntetyzowani antagoniści receptorów AMPA/kainowych prawdopodobnie w przyszłości będą pełnić ważną rolę w terapii stanów niedotlenienia mózgu oraz w chorobach neurodegeneracyjnych.

SKRÓTY

AMPA kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy

CNQX 6-cyjano-7-nitrochinoksalino-2,3-dion

DGG γ -D-glutamylglicyna

DNQX 6,7-dinitrochinoksalino-2,3-dion

GAMS sulfonian γ -D-glutamylaminometylu

GDEE ester dietylowy kwasu glutaminowego

GYKI 52466 1-(4-aminofenyl)-4-metylo-7,8-metylenodioksy-5H-2,3-benzodiazepina

GYKI 53655 1-(4-aminofenyl)-3-acetyl-4-metylo-3,4-dichloro-7, 8-metylenodioksy-5H-2, 3-benzodiazepina

NBQX nitro-7-sulfamylbenzochinoksalino-2,3-dion

NMDA kwas N-metylo-D-asparaginowy

EAA aminokwasy pobudzające (*excitatory amino acids*)

LTP długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (*long term potentiation*)

LDP długotrwałym osłabieniu synaptycznym (*long term depression*)

EPSP pobudzające potencjały postsynaptyczne (*excitatory postsynaptic potential*)

SLA stwardnienie zanikowe boczne (*sclerosis lateralis amyotrophica*)

DOPA 3-(3,4-dihydroksy)-fenyloalanina

MPTP 1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyna

PIŚMIENNICTWO

1. Bisaga A., Krząścik P., Jankowska E., Pałejko W., Kostowski W., Danysz W.: Effect of glutamate receptor antagonists on N-methyl-D-aspartate and (S) α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid induced convulsant effects in mice and rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 242, 213220.
2. Boldry R.C., Kelland M.D., Engber T.M., Chase T.N.: NBQX inhibits AMPA induced locomotion after injection into the nucleus accumbens. *Brain Res.* 1993, 600, 331334.
3. Carlsson M.L., Carlsson A.: Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia implications for schizophrenia and Parkinsons disease. *TiNS* 1990, 13/7/, 272276.
4. CullCandy S., Usowicz M.M.: Multiple conductance channels activated by excitatory amino acids in cerebellar neurons. *Nature* 1987, 325, 525528.
5. Danysz W., Wróblewski J.T.: Amnesic properties of glutamate receptor antagonists. *Neuroscience Research Communications* 1989, 479, 918.
6. Danysz W., Zajączkowski W., Parsons C.G.: Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. *Behavioural Pharmacology* 1995, 6, 455476.
7. Doble A.: Excitatory amino acid receptors and neurodegeneration. *Therapie* 1995, 50, 319337.
8. Farooqui A.A., Horrocks L.A.: Excitatory amino acid receptors, neural membrane phospholipid metabolism and neurological disorders. *Brain Res. Rev.* 1991, 16, 171191.
9. FinkJensen A., Judge M.E., Hansen J.B.: Inhibition of cisplatininduced emesis in ferrets by the nonNMDA receptor antagonists NBQX and CNQX. *Neurosci. Lett.* 1992, 137, 173177.
10. Gill R.: The pharmacology of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA)/kainate antagonists and their role in cerebral ischaemia. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1994, 6, 225256.
11. Głażewski S.: Udział receptorów dla glutaminianu w procesach ośrodkowego układu nerwowego; fakty i hipotezy. *Pobudzające aminokwasy. Skrypt z IX Szkoły Zimowej Instytutu Farmakologii PAN* 1992, 4153.
12. Henley J.M.: Kainatebinding proteins: phylogeny, structures and possible functions. *Trends Pharmacol. Sci.* 1994, 15, 182190.
13. Hollman M., Heinemann S.: Cloned glutamate receptors. *Ann. Rev. Neurosci.* 1994, 17, 31108.
14. Hunter J.C., Singh L.: Role of excitatory amino acid receptors in the mediation of the nociceptive response to formalin in the rat. *Neurosci. Lett.* 1994, 174, 217221.
15. Jahr C.E., Stevens C.F.: Glutamate activates multiple single channel conductances in hippocampal neurons. *Nature* 1987, 325, 525252.
16. Jorgensen M., Tygesen C.K., Andersen P.H.: Ionotropic glutamate receptors focus on nonNMDA receptors. *Pharmacology & Toxicology* 1995, 76, 312319.
17. Kleinrok Z., Turski W.: Rola aminokwasów pobudzających w aktywności drgawkowej i mechanizmie działania leków przeciwdrgawkowych. *Pobudzające aminokwasy. Skrypt z IX Szkoły Zimowej Instytutu Farmakologii PAN* 1992, 7580.
18. Klockgether T., Turski L., Honoř T.: The AMPA receptor antagonists NBQX has antiparkinsonian effects in monoaminodepleted rats and MPTPtreated monkeys. *Ann. Neurol.* 1991, 30, 717723.
19. Lalonde R., Cote Ch.: Behavioral effects of non NMDA glutamate receptor antagonists. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1993, 17, 7984.
20. Lees G.J.: Therapeutic potential of AMPA receptors ligands in neurological disorders. *CNS Drugs.* 1996, 5/1/, 5174.
21. Lipton S.A., Rosenberg P.A.: Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N. Engl. J. Med.* 1994, 330/9/, 613622.
22. Löschmann P.A., Lange K.W., Kunow M.: Synergism of AMPA antagonists NBQX and the NMDA antagonists CPP with LDOPA in models of Parkinson-s disease. *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* 1991, 3, 203213.
23. Łazarewicz J.W.: Ekscytotoksyczne działanie pobudzających neurotransmiterów aminokwasowych w mózgu: rola w patomechanizmie ischemicznego uszkodzenia neuronów. *Pobudzające aminokwasy. Skrypt z IX Szkoły Zimowej Instytutu Farmakologii PAN* 1992, 6575.
24. Mayer M.L., Vyklicky L. Jr, Westbrook G.L.: Modulation of excitatory amino acid receptors by group IIB metal cations in cultured mouse hippocampal neurons. *J. Physiol.* 1989, 415, 329350.
25. Meldrum B., Garthwaite J.: Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990, 11, 379387.
26. Morris R.G.M., Anderson E., Lynch G.S., Baudry M.: Selective impairment of learning and blockade of longterm potentiation by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986, 319, 774776.
27. Muller D., Joly M., Lynch G.: Contributions of quisqualate and NMDA receptors to the induction and expression of LTP. *Science* 1988, 242, 16941697.
28. Müller W.E., Scheuer K., Stoll S.: Glutamatergic treatment strategies for agerelated memory disorders. *Life Sci.* 1994, 55 (25/26), 21472153.
29. Namba T., Morimoto K., Sato K.: Antiepileptogenic and anticonvulsant effects of NBQX, a selective AMPA receptor antagonist, in the rat kindling model of epilepsy. *Brain Res.* 1994, 638, 3644.
30. Nelgard B., Wieloch T.: Cerebral protection by AMPA and NMDA receptor antagonists administered after severe insulininduced hypoglycemia. *Exp. Brain Res.* 1992, 92, 259266.
31. Olney J.W.: Excitatory amino acids and neuropsychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* 1989, 26, 505525.
32. Olney J.W.: Neurotoxicity of NMDA receptor antagonists: an overview. *Psychopharmacol. Bull.* 1994, 30, 4, 533539.
33. Rassendren F.A., Lory P., Pin J.P., Nargeot J.: Zinc has opposite effects on NMDA and nonNMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Neuron* 1990, 4, 733740.

34. Rogawski M.A.: The NMDA receptor, NMDA antagonists and epilepsy therapy. *Drugs* 1992, 44/3, 279292.
35. Scatton B.: Excitatory amino acid receptor antagonists: a novel treatment for ischemic cerebrovascular diseases. *Life Sci.* 1994, 55, 21152127.
36. Shahi K., Baudry M.: Increasing binding affinity of agonists to glutamate receptors increases synaptic responses at glutamatergic synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992, 89, 68816885.
37. Simon R.P., Swan J.H., Griffiths T.: Blockade of n-methyl-D-aspartate receptors may protect against ischemic damage in the brain. *Science* 1984, 226, 850852.
38. Smith S.E., Durnmuller N., Meldrum B.S.: The non-N-methyl-D-aspartate receptor antagonists, GYKIS2466 and NBQX are anticonvulsant in two animal models of reflex epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 201, 179183.
39. Sommer B., Keinänen K., Verdoorn T.A., Wisden W., Burnashev N., Herb A., Kohler M., Takagi T.: Flip and Flop: a cell specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS. *Science* 1990, 249, 15801584.
40. Starr M.S., Starr B.S.: Facilitation of dopamine D1 receptor but not dopamine D1/D2 receptor dependent locomotion by glutamate antagonists in the reserpine treated mouse. *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 250, 239246.
41. Staubli U., Kessler M., Lynch G.: Aniracetam has proportionately smaller effects on synapses expressing long-term potentiation: evidence that receptor changes subserved LTP. *Psychobiology* 1990, 18, 377381.
42. Suzdak P.D., Sheardown M.J.: Effect of the non-NMDA receptor antagonists, 2,3-dihydro-6-nitro-7-sulfamoylbenzo-(f)-quinoxaline, on local cerebral glucose uptake in the limbic forebrain. *J. Neurochem.* 1993, 61, 15771580.
43. Swedberg M.D.B., Jacobsen P., Honoń T.: Discriminative effects of NBQX. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1991, 17, 260.
44. Watkins J.C., Krogsgaard-Larsen P., Honoń T.: Structure-activity relationship in the development of excitatory amino acid receptor agonists and competitive antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990, 11, 2532.
45. Wędzony K.: Rola receptorów wrażliwych na działanie pobudzających aminokwasów na uwalnianie dopaminy. Pobudzające aminokwasy. Skrypt z IX Szkoły Zimowej Instytutu Farmakologii PAN 1992, 8186.
46. Wilkins D.L., Wallace L.J., Miller D.D., Uretsky N.J.: α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate/kainate receptor antagonists in the nucleus accumbens and ventral pallidum decrease the hypermotility response to psychostimulant drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992, 260/3, 11451151.
47. Yamaguchi S.I., Donevan S.D., Rogawski M.A.: Anticonvulsant activity of AMPA/kainate antagonists: comparison of GYKI 52466 and NBQX in maximal electroshock and chemoconvulsant seizure models. *Epilepsy Res.* 1993, 15, 179184.
48. Young D., Dragunow M.: Non-NMDA glutamate receptors are involved in the maintenance of status epilepticus. *Neuroreport* 1993, 5, 8183.
49. Young A.B., Fagg G.E.: Excitatory amino acid receptors in the brain: membrane binding and receptor autoradiographic approaches. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990, 11, 126133.

*Adres: Doc. Adam Płaźnik, Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02957 Warszawa*