



Transportery glicyny – potencjalny cel interwencji farmakologicznej w leczeniu schizofrenii

Glycine transporters – a potential target of pharmacological intervention in the treatment of schizophrenia

DOMINIK STRZELECKI, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA

Z Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawiono informacje na temat transporterów glicynowych (GlyT) i możliwości modulacji ich funkcji w celu uzyskania korzyści klinicznych.

Poglądy. Glicyna jest koagonistą glutaminianergicznego receptora NMDA i zaobserwowano korzystny wpływ jej podawania na objawy negatywne i kognitywne u chorych na schizofrenię. Obecnie poszukuje się kolejnych substancji o szerszym spektrum działania niż glicyna i powodujących wyraźniejsze efekty terapeutyczne. Największe nadzieje wiąże się obecnie z sarkosyną i jej pochodnymi oraz tzw. drugą generacją inhibitorów GlyT o innej budowie chemicznej.

SUMMARY

Objectives. Information is presented concerning glycine transporters (GlyT) and possibilities of modulating their function in order to attain beneficial clinical effects.

Background. Glycine, a co-agonist of the glutamatergic NMDA receptor, was found to have a beneficial effect on negative and cognitive symptoms in patients with schizophrenia. Further substances are presently sought that would have a wider spectrum of action and more pronounced therapeutic effects than glycine. Sarcosine and its derivatives, as well as the so-called second generation GlyT inhibitors with a different chemical structure seem to be at present the most promising drugs.

Słowa kluczowe: glicyna / transportery glicyny / układ glutaminianergiczny / schizofrenia

Key words: glycine / glycine transporters / glutamatergic system / schizophrenia

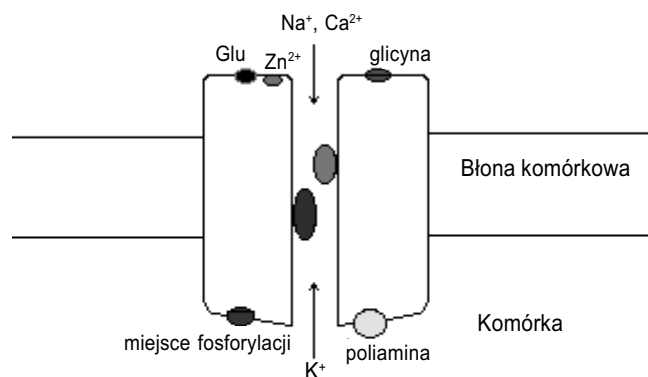
Glicyna ($\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$) jest aminokwasem o najprostszej budowie, występuje w szerokim rozpowszechnieniu jako budulec białka. Oprócz tego, odpowiada za wiele innych funkcji w organizmie, interesujących również z perspektywy neuropsychiatrii. Obecność glicyny ma duże znaczenie dla procesów neurotransmisji oraz dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.), szczególnie synaps [1]. W obrębie układu nerwowego stosunkowo dobrze poznano dwa typy receptorów, w odniesieniu do których obecność glicyny jest konieczna do prawidłowego działania.

Pierwszy z nich (receptor glicynowy), odgrywa pierwszoplanową rolę w funkcjonowaniu hamujących neuronów glicynergicznym w obrębie rdzenia przedłużonego. Zablokowanie tego receptora, np. przez strychninę (antagonista), powoduje masywne, zagrażające życiu drgawki.

W drugim przypadku glicyna jest kotransmiterem modulującym przepuszczalność receptora NMDA dla jonów sodu, potasu i co najistotniejsze – wapnia [2]. Receptor NMDA (rys.) należy do grupy receptorów jonotropowych (regulujących przepływ jonów przez błonę komórkową) układu glutaminianergicznego i odgrywa kluczową rolę w procesach uczenia się i pamięci.

Ponadto uważa się, że jest zaangażowany w patofizjologię schizofrenii, uzależnień, padaczki, udaru mózgu oraz chorób neurodegeneracyjnych (m.in. Alzheimer, Huntingtona). W stanie spoczynku we wnętrzu kanału receptora NMDA znajduje się jon magnezu, którego obecność unie-

możliwia przepływ innych jonów. Depolaryzacja błony komórkowej neuronu glutaminianergicznego, do której dochodzi na skutek związania się agonisty z receptorami AMPA i kainowymi, powoduje odłączenie się kationu magnezowego z wnętrza receptora NMDA i dopiero wówczas kanał jest podatny na działanie kwasu glutaminowego. Do otwarcia kanału niezbędna jest zatem jednoczesna zmiana napięcia i obecność agonisty. Jak wspomniano, receptor NMDA jako praktycznie jedyny spośród glutaminianergicznym receptorów jonotropowych charakteryzuje się przenikalnością dla jonów wapnia, które pełnią podstawową rolę w funkcjonowaniu komórki, m.in. poprzez aktywację



Rysunek 1. Receptor NMDA (schemat)

rozmaitych enzymów, w tym kinaz białkowych, fosfolipaz i syntazy tlenu azotu.

Oprócz lokalizacji postsynaptycznej, której dotyczą wymienione wyżej zjawiska, receptor NMDA może być zlokalizowany w błonie presynaptycznej, współodpowiadając w tym przypadku za proces regulacji uwalniania dopaminy z pęcherzyków magazynujących do szczeliny synaptycznej. Za uwalnianie kwasu glutaminowego odpowiedzialny ma być z kolei dopaminergiczny receptor D2. W ten sposób próbuje się łączyć udział glutaminianu i dopaminy w patogenezie schizofrenii i tłumaczyć mechanizm działania leków przeciwpsychotycznych [3].

Receptor NMDA obecny jest także na tzw. interneuronach, a nawet na komórkach gleju, co może mieć fundamentalne znaczenie dla omawianego tematu, jednakże obecny stan wiedzy pozwala w tym względzie jedynie na rozważania hipotetyczne. Jedną z bardziej interesujących teorii dotyczy umiejscowienia receptorów NMDA na działających hamująco interneuronach gabaergicznym. W sytuacji, kiedy działanie wymienionych receptorów jest zaburzone, dochodzi do nadmiernego pobudzenia neuronów pierwotnie kontrolowanych przez układ GABA-ergiczny (brak hamowania). W terminologii angielskiej opisane zjawisko określa się mianem *NMDA Receptor Hypofunction* (NRH) [4].

Istnieje jeszcze odmiana receptora NMDA, w skład którego wchodzi podjednostka NR3 (podtyp A lub B) i w ścisłym rozumieniu jest on receptorem glicynowym, ponieważ nie potrzebuje do aktywacji obecności kwasu glutaminowego. W kanale tego receptora mieszczą się niewielkie jony (np. kation sodowy), nie jest on natomiast przepuszczalny dla jonów wapniowych i nie posiada miejsca dla kationu magnezu, co charakteryzuje typowy receptor NMDA [5].

W ostatnich latach wyraźnie zainteresowano się układem glutaminianergicznym, największym układem pobudzającym o.o.u.n. W kontekście schizofrenii stało się tak w związku z klinicznymi obserwacjami działania fencyklidyny (PCP, anielski pył) i ketaminy na ludzi. Część pacjentów po przyjęciu wymienionych substancji ujawnia objawy obserwowane w schizofrenii [6, 7, 8, 9]. Dotyczy to symptomatologii wytwórczej, ale co bardziej interesujące, również objawów negatywnych, których nie spotyka się w przypadku działania innych środków psychoaktywnych. U chorych na schizofrenię dochodzi do zaostrzenia objawów psychozy, bądź do ich nawrotu, jeśli chory był w okresie remisji [10, 11].

PCP i ketamina są niekompetycyjnymi antagonistami receptora NMDA, umiejscawiając się wewnątrz kanału między jego podjednostkami powodując zablokowanie przepływu kationów [7].

Jak wspomniano, w prawidłowym funkcjonowaniu układu glutaminianergicznego oprócz kwasu glutaminowego – głównego przekaźnika, ważną rolę przypada glicynie, która jest koagonistą receptora NMDA z własnym miejscem receptorowym na podjednostce NR1. Zaobserwowano, że nasilenie objawów psychopatologicznych, szczególnie ubytkowych, koreluje z obniżonym stężeniem glicyny w o.o.u.n. [12, 13], zaś suplementacja jej zmniejsza nasilenie objawów negatywnych schizofrenii o ok. 10–20% [14, 15, 16, 17, 18]. Opublikowano wyniki kilkunastu badań klinicznych, w których obserwowano wpływ glicyny i innych agonistów miejsca glicynowego receptora NMDA na objawy schizofrenii [19, 20].

Za utrzymywanie odpowiedniego wewnątrzsynaptycznego stężenia glicyny odpowiedzialne są specyficzne systemy transporterowe. Opisano dwie odmiany transporterów, znane jako 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 ona do wnętrza synapsy. Jest on wspólny dla dwóch najważniejszych neurotransmiterów hamujących, czyli kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i glicyny, co więcej – oba wymienione przekaźniki mogą występować w jednym pęcherzyku. Inne niespecyficzne transportery aminokwasów mogą brać udział w transferze glicyny, choć nie ma jasności, czy dotyczy to tkanki nerwowej. Do ważniejszych systemów należą Na^+ -zależne ASC (transportujący głównie alaninę, serynę i cysteinę), L (odpowiedzialny za transport L-izomerów aminokwasów) i B^{0+} (po raz pierwszy opisany w badaniach blastocysty mysiej).

CHARAKTERYSTYKA, LOKALIZACJA I GENETYKA TRANSPORTERÓW GLICYNOWYCH

GlyT-1 i GlyT-2 należą do dużej grupy śródbłonowych transporterów związanych z jonami Na^+ i Cl^- , do której zalicza się również transportery tauryny, proliny, GABA i monoamin [21]. W przypadku obu transporterów glicyny występuje 12 domen umiejscowionych śródbłonowo i zakotwiczących system transporterowy [22]. Budową przypominają one pierwszy sklonowany transporter – GAT-1, odpowiedzialny za transfer GABA [23]. 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.

Potencjalnie ważne dla farmakologii transporterów glicynowych są związki o właściwościach hamujących ich funkcję. Wykorzystanie tego zjawiska ma doprowadzać do wzrostu stężenia glicyny w obrębie szczeliny synaptycznej.

W obrębie rdzenia przedłużonego, mózdzku i pnia mózgu (hamujący układ glicynergiczny) znajdują się oba typy transportera. W okolicy receptorów NMDA, związanych z układem glutaminianergicznym, występuje jedynie GlyT-1 i na nim koncentrują się badania związane ze schizofrenią. Obecność transportera udokumentowano w korze przedczołowej, hipokampie, wzgórzu, podwzgórzu, opuszce węchowej, siatkówce, przy czym występuje on w głównej mierze na komórkach gleju [24, 25].

Zidentyfikowano specyficzne dla transporterów glicynowych miejsca genowe, oba znajdują się na krótkim ramieniu chromosomu 1 (dla GlyT-1 miejsce 1p31.3, dla GlyT-2 – 1p15.1-15.2) [26]. Dotychczas poznano 5 odmian transportera GlyT-1 (a-c, e, f). GlyT-2 posiada dwie odmiany (a i b), co wynika z alternatywnego składania RNA (*splicing*).

FARMAKOLOGICZNE WŁAŚCIWOŚCI GlyT-1

Odpowiednie stężenie glicyny w pobliżu receptora NMDA związane jest z jednej strony z poziomem podaży aminokwasu, z drugiej z wydajnością systemu transportują-

cego – zmniejszającego stężenie neuroprzekaźnika w szczelinie synaptycznej. Z tego powodu, aby zwiększyć ilość glicyny i tym samym zmniejszyć obserwowaną w schizofrenii hipofunkcję receptora NMDA można zwiększyć jej podaż (suplementacja dużych dawek) lub zablokować jej do-neuronalny wychwyty zwrotny.

Badania dotyczące procesu bramkowania sensorycznego (zaburzonego w schizofrenii) u gryzoni wskazują na korzystne działanie glicyny i inhibitorów GlyT-1 w tym zakresie [27]. Blokada GlyT-1 niweluje ponadto skutki intoksykacji amfetaminą, przypominając działanie klozapiny [28].

Selektywne blokowanie wychwyty zwrotnego transportera GlyT-1 możliwe jest przy użyciu sarkozyny (N-metylglicyny) lub jej analogów, np. NFPS (in. ALX-5407), NPTS, ORG-24598, WO0208216. Inhibitorami GlyT-1 oraz GlyT-2 są szeroko znane leki przeciwdepresyjne – amitryptylina, nortryptylina i doksepina (w stężeniach 100 µM), zaś inny lek z tej grupy – amoksapina (100 µM) wybiórczo hamuje GlyT-2 [22]. W ostatnim okresie duże zainteresowanie budzą substancje wybiórczo hamujące GlyT-1, nie będące pochodnymi sarkozyny, tzw. druga generacja Gly-T1 (WO0222581, WO0187855).

Obecnie dostępne jest w piśmiennictwie jedno badanie kliniczne koncentrujące się na ocenie efektywności inhibitora GlyT-1 (sarkozyny) i bezpieczeństwa jej stosowania u chorych na schizofrenię [29]. Zostało ono zaprojektowane jako 6-tygodniowe kontrolowane badanie typu podwójnie ślepej próby. Projekt objął 38 pacjentów, z których 17 otrzymało sarkozynę w dobowej dawce 2 g, a pozostali – placebo. W grupie badanej zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych, kognitywnych i ogólnej psychopatologii, ocenianych przy użyciu PANSS. Grupy nie różniły się istotnie pod względem częstości występowania i nasilenia objawów niepożądanych. Sarkozyna jest aminokwasem, który występuje w organizmie i tym tłumaczy się jej niski potencjał działania toksycznego, choć opisywano przypadki występowania ataksji oraz zmniejszenia ogólnej aktywności.

Jedynym dotychczas znanym efektem działania sarkozyny w obrębie układu nerwowego jest hamowanie GlyT-1 i wychwyty zwrotnego glicyny. Teoretycznie zakładano również możliwość demetylacji sarkozyny i zwiększenie tym samym puli glicyny, jednak odpowiedzialny za to enzym – dehydrogenaza sarkozyny występuje głównie w wątrobie, a jej stężenie w o.u.n. jest minimalne i niewystarczające, aby doprowadzić do wzrostu stężenia glicyny.

PODSUMOWANIE

Aktualnie stosowana farmakoterapia schizofrenii opiera się na założeniach teorii dopaminergicznej, zaś cechą wspólną stosowanych leków jest antagonistyczne działanie w stosunku do receptora D₂. Leczenie to, mimo wyraźnych mankamentów, jest najefektywniejsze w niwelowaniu objawów wytwórczych psychozy. Wypadkowa stężeń dopaminy jest wynikiem m.in. pobudzającego działania glutaminianu poprzez receptor NMDA i hamującego wpływu interneuronów GABA-ergicznym, na których również znajdują się wymienione receptory glutaminianergiczne. W warunkach *in vivo* większe znaczenie mają, jak się wy-

daje, receptory NMDA na neuronach hamujących (GABA), stąd hipoteza możliwego osłabiania transmisji dopaminergicznej poprzez stymulację glutaminianergiczną. Zaobserwowano, że w obrębie prążkowiec glicyna i jej pochodne, jak również sarkozyna i inne inhibitory GlyT-1 powodują istotne osłabienie przekaźnictwa dopaminergicznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Aragón C, López-Corcuera B. Structure, function and regulation of glycine neurotransmitters. *Eur J Pharmacol* 2003; 479 (1–3): 249–62.
2. McBain CJ, Mayer ML. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev* 1994; 74: 723–60.
3. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 523–33.
4. 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.
5. Chatterton JE, i wsp. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature* 2002; 415: 793–8.
6. Allen RM, Young SJ. Phencyclidine-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 1081–84.
7. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1301–08.
8. 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.
9. Manoach DS, i wsp. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 2000; 48 (2): 99–109.
10. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1995; 13: 9–19.
11. Law AJ, Deakin JF. Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. *Neuroreport* 2001; 12: 2971–74.
12. 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.
13. 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.
14. Heresco-Levy U, i wsp. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 29–36.
15. Heresco-Levy U, i wsp. Placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 480–82.
16. Javitt DC, i wsp. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 385–91.
17. Jentsch J, Roth R. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1999; 20: 201–25.
18. 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.
19. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. Glicyna i jej miejsce w terapii schizofrenii. *Post Psychiatr Neurol* 2003; 12: 193–200.

20. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 72 (2–3): 225–34.
21. Nelson N. The family of Na⁺/Cl⁻ neurotransmitter transporters. *J Neurochem* 1998; 71: 1785–803.
22. 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.
23. Guastella J, i wsp. Cloning and expression of a rat brain GABA transporter. *Science* 1990; 249 (4974): 1303–6.
24. Zafra F, i wsp. Glycine transporters are differentially expressed among CNS cells. *J Neurosci* 1995; 15: 3952–69.
25. Zafra F, Gomeza J, Olivares L, Aragon C, Gimenez C. Regional distribution and developmental variation of the glycine transporters GLYT1 and GLYT2 in the rat CNS. *Eur J Neurosci* 1995; 7 (6): 1342–52.
26. Kim KM, i wsp. Cloning of the human glycine transporter type 1: molecular and pharmacological characterization of novel isoform variants and chromosomal localization of the gene in the human and mouse genomes. *Mol Pharmacol* 1994; 45 (4): 608–17.
27. Kinney GG, i wsp. The glycine transporter type 1 inhibitor N-[3-(4'-fluorophenyl)-3-(4'-phenylphenoxy)propyl]sarcosine potentiates NMDA receptor-mediated responses in vivo and produces an antipsychotic profile in rodent behavior. *J Neurosci* 2003; 23: 7586–91.
28. Lipska BK, Weinberger DR. Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. *Brain Res Dev Brain Res* 1993; 75: 213–22.
29. Tsai G, Lane HY, Yang P, Chong MY, Lange N. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55 (5): 452–6.

Adres: Dr Dominik Strzelecki, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Uniwersytetu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź