



## Odkrycie receptorów imidazolinowych w mózgu: implikacje dla patomechanizmu chorób psychicznych

*Discovery of imidazoline receptors in the brain  
– implications for the pathomechanism of mental disorders*

MAREK KRZYSTANEK<sup>1</sup>, HENRYK I. TRZECIAK<sup>2</sup>,  
IRENA KRUPKA-MATUSZCZYK<sup>1</sup>, EWA KRZYSTANEK<sup>2</sup>

Z: 1. I Katedry i Kliniki Psychiatrii Śląskiej Akademii Medycznej w Lublińcu  
2. Zakładu Farmakologii Katedry Farmakologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach-Ligocie

**STRESZCZENIE.** Przedstawiono udział receptorów imidazolinowych (I) mózgu w patogenezie zaburzeń psychicznych. Wykazano, iż receptory I<sub>1</sub> i I<sub>2</sub> mają znaczenie w etiologii depresji, napadach paniki, lęku uogólnionym, zaburzeniach kompulsywno-obsesyjnych, schizofrenii, manii, uzależnieniu od alkoholu i nadużywaniu leków. Receptory I uczestniczą w mechanizmie działania inhibitorów MAO, antagonistów wychwytu zwrotnego serotoniny oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Endogenni agoniści receptorów I są neuroprzekaznikami w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.). Nie wyklucza się ich działania neuromodulacyjnego. Wyniki wielu prac dostarczają dowodów, że zaburzenia w układzie imidazolinowym mogą powodować zmniejszenie uwalniania noradrenaliny (NA) i serotoniny (5-HT) w o.u.n. oraz objawy depresji.

**SUMMARY.** Imidazoline (I) receptors in the brain and their role in the pathogenesis of mental disorders are discussed. I<sub>1</sub> and I<sub>2</sub> receptors were found to be of importance in the etiology of depression, panic attacks, generalized anxiety, obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, mania, alcohol dependence, and drug abuse. I receptors participate in the mechanism of action of MAO inhibitors, antagonists of serotonin re-uptake, and tricyclic antidepressants. Endogenous agonists of I receptors are neurotransmitters in the central nervous system (c.n.s.). Their neuromodulatory action is not excluded. Many research findings evidence that the imidazoline system disorders may result in a decreased release of noradrenalin (NA) and serotonin (5-HT) in the c.n.s. and in depressive symptoms.

**Słowa kluczowe:** receptory imidazolinowe mózgu / receptory adrenergiczne  $\alpha_2$  / depresja / MAO  
**Key words:** cerebral imidazoline receptors / adrenergic  $\alpha_2$  receptors / depression / MAO

### Wykaz zastosowanych skrótów:

$\alpha_1, \alpha_2$	– podtypy receptora adrenergicznego
5-HT	– serotonina
BKN	– błony komórek nerwowych
CDS	(clonidine displacing substances) – endogenni agoniści receptorów imidazolinowych
CNS	– central nervous system
HGH	– hormon wzrostu
I	– receptor imidazolinowy, typy receptorów imidazolinowych
I <sub>1</sub> , I <sub>2</sub> , I <sub>3</sub> , I <sub>4</sub>	– typy receptora imidazolinowego
LC	(locus coeruleus) – miejsce sinawe mózgu
MAO-A, MAO-B	– typy monoaminoooksydazy
NA	– noradrenalina
OBX	(olfactory bulbectomy) – usunięcie opuszki węchowej mózgu
PLC	– fosfolipaza C
RVLM	(rostral ventrolateral medulla) – dogłówna brzuszno-boczna część rdzenia przedłużonego

Początkowo sądzono, że klonidyna czy guanfacyna wywierają efekt hipotensyjny jedynie poprzez pobudzanie receptorów  $\alpha_2$  w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) [67]. Leki te mają w swojej budowie chemicznej pierścień imidazolinowy. W 1984 roku Bousquet i wsp. opisali po raz pierwszy miejsca wiążące pochodne imidazolinowe, nie będące receptorami adrenergicznymi [5, 67]. Nazwano je później receptorami imidazolinowymi (I).

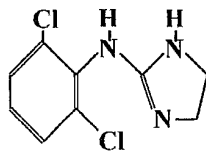
W kolejnych latach zidentyfikowano różne typy receptorów imidazolinowych. Wyodrębniono receptory  $I_1$  i  $I_2$ . Receptory  $I_1$  zidentyfikowano wykorzystując znakowaną [ $^3H$ ]klonidynę. Z kolei [ $^3H$ ]idazoksan wykazał silne powinowactwo do receptorów  $I_2$  [6, 16]. Wśród receptorów typu  $I_2$  dodatkowo wyróżniono receptory  $I_{2a}$ . Wiążą one amilorid, lek o działaniu diuretycznym [6].

Receptory  $I_1$  znaleziono w dogłowej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (RVLM) ludzi, bydła i szczurów, a także w nerkach i komórkach chromochłonnych nadnerczy [16]. Receptory te zlokalizowano wyłącznie na powierzchni neuronów. Natomiast komórki glejowe mózgu posiadały jedynie receptory  $\alpha_2$ -adrenergiczne [17]. Ponadto receptory typu  $I_1$  wyizolowano z błon komórkowych ludzkich trombocytów i komórek chromochłonnych PC12 [17]. Receptory typu  $I_2$  zostały zidentyfikowane w zewnętrznych błonach mitochondrialnych hepatocytów, komórek tłuszczowych i kory mózgu [6]. Okazało się, że receptor imidazolinowy  $I_2$  występuje także w astrocytach [50].

Niektórzy sugerują również istnienie receptora  $I_3$ , który wiąże takich agonistów, jak efaroksan, antazolina i fentolamina oraz  $I_4$  wiążącego atipamezol [49]. Inni badacze dzielą receptory imidazolinowe na:  $I_1$ ,  $I_2$ , receptor nie  $I_1$ /nie  $I_2$  oraz receptor imidazolinowy enzymu monoaminooksydazy (MAO) [19].

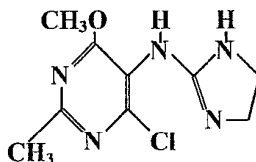
Klonidyna (wzór 1) jest mieszanym agonistą receptora  $\alpha_2/I_1$ . Pobudzenie przez nią receptorów  $I_1$  oraz  $\alpha_2$  obniża ciśnienie krwi, natomiast aktywacja receptora  $\alpha_2$  powoduje wystąpienie objawów niepożądanych, takich

jak: bradykardia, suchość w ustach, sedacja, zaparcia, bóle głowy, zaburzenia snu, impotencja, a także gwałtowny wzrost ciśnienia po odstawieniu leku [15].



Wzór 1. Klonidyna – pochodna imidazolinowa stosowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego

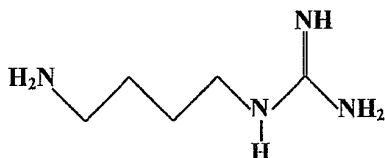
Odkrycie receptorów imidazolinowych spowodowało ogromne zainteresowanie nową grupą związków, które oddziałują na nie selektywnie w rdzeniu przedłużonym. Moksonidyna (Cynt) (wzór 2) i rilmenidyna (Tenaxum) są selektywnymi agonistami receptora  $I_1$ .



Wzór 2. Moksonidyna – pochodna imidazolinowa stosowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Leki te wywierają silne działanie hipotensyjne, dlatego wykorzystuje się je w terapii nadciśnienia tętniczego, natomiast pozbawione są działań niepożądanych, obserwowanych po podaniu klonidyny. Ponadto wpływają one korzystnie na gospodarkę lipidową, opór naczyniowy i wewnątrzkomórkowe działanie insuliny (wzrost wrażliwości receptorów insulinowych, szczególnie u osób otyłych) [30]. Warto pamiętać, że leki imidazolinowe mogą nasilać zaburzenia depresyjne. Ponadto nie powinno się łączyć z trójpięścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i inhibitorami MAO. Moksonidyna obniża stężenie NA w surowicy krwi człowieka [15], a w nerkach szczura powoduje wzrost diurezy i wydalania sodu [2].

Endogennym agonistą receptora  $\alpha_2$ , a także receptorów imidazolinowych jest agmatyna – dekarboksylowana arginina – wyizolowana z homogenatu mózgow bydlęcych (wzór 3) [24].



Wzór 3. Agmatyna – endogenny agonista receptorów imidazolinowych

Agmatyna może również pełnić rolę neuroprzekaźnika w o.u.n. [45]. Występuje ona w śródbłonku oraz w mięśniówce gładkiej naczyń tętniczych [24]. Hamuje uwalnianie NA z zakończeń nerwów współczulnych tętniczek, przez co powoduje ich rozkurcz [25]. Pod wpływem agmatyny rośnie tolerancja na opioidy. Sugeruje się także jej neuroprotektoryjne działanie [53].

Ostatnio zidentyfikowano  $I_1$ -receptorowe białko o masie 43 kDa w mózgu człowieka. Podobne białko występuje u szczurów. Z kolei receptor  $I_2$  jest białkiem mitochondrialnym o masie 70 kDa i sekwencji aminokwasów zbliżonej do enzymu monoaminooksydazy (MAO). Ponadto do białek związanych z receptorami imidazolinowymi zalicza się białka o masach: 26–30 kDa, 33–35 kDa, 45 kDa, 55–61 kDa (MAO) oraz 85–140 kDa [19, 22].

Odkrycie receptora I oraz poznanie mechanizmu jego działania budzi nadzieje na głębsze zrozumienie patomechanizmu różnych chorób, w tym również zaburzeń psychicznych.

## MONOAMINY W DEPRESJI

W połowie lat sześćdziesiątych Bunney, Davis i Schildkraut opisali patomechanizm depresji, w którym istnieje deficyt przekazywania noradrenergicznego w o.u.n. [8, 45, 58]. Hipoteza ta nie została ostatecznie zve-

ryfikowana. Współczesne leki stosowane w depresji wpływają nie tylko na układ noradrenergiczny. Obserwacje kliniczne wskazują na przeciwdepresyjne działanie zarówno selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, jak i stosowania elektrowstrząsów oraz soli litu. Niektórzy autorzy zakładają istnienie nieznanego *spiritus movens*, który może powodować depresję i wpływać na liczne układy neuroprzekaźników, m.in. układ noradrenergiczny i serotonergiczny w mózgu [45].

W patogenezie depresji szczególną rolę przypisywano presynaptycznym receptorom  $\alpha_2$ , których wzrost gęstości miałby wiązać się ze zmniejszeniem przekazywania noradrenergicznego i serotonergicznego [45]. Wykryto wiele podtypów receptora  $\alpha_2$ , z których najbardziej rozpowszechniony w o.u.n. wydaje się być podtyp  $\alpha_{2a}$  [9]. Występuje on także w błonach postsynaptycznych neuronów [39].

Hipoteza nadwrażliwości receptorów  $\alpha_2$  w depresji nie została ostatecznie udowodniona. Powodem jest brak metod precyzyjnej oceny zmian receptorowych w błonach presynaptycznych o.u.n. [45].

## RECEPTORY $I_1$ I $I_2$ W DEPRESJI

Wygodnym modelem badania depresji są płytki krwi. Trombocyty, podobnie jak neurony, pobierają i uwalniają 5-HT. Na ich powierzchni znajdują się receptory  $\alpha_{2a}$ , które ulegają regulacji „w górę” (*up-regulation*) w warunkach obniżenia napięcia układu współczulnego [13, 27]. Zastosowanie [ $^3$ H]UK-14304 (agonista receptora  $\alpha_2$ ) oraz [ $^3$ H]johimbiny (antagonista  $\alpha_2$ ) do oceny gęstości adrenergicznego receptora  $\alpha_2$  w błonach trombocytów, uzyskanych od pacjentów z rozpoznaną depresją, nie potwierdziło jej wzrostu [10, 64, 65]. Użycie [ $^3$ H]p-aminoklonidyny i [ $^3$ H]klonidyny, związków mających powinowactwo do receptorów imidazolinowych, wykazało zwiększenie ich wiązania w błonach płytek krwi pacjentów z depresją [46]. Rezultaty te wskazują na

udział receptorów imidazolinowych w patogenezie depresji.

Wyniki badań wpływu klonidyny na uwalnianie hormonu wzrostu (HGH) u chorych na depresję budzą wiele kontrowersji. Klonidyna działa normotymicznie i jest stosowana m.in. w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz uzależnień [56]. Regulacja uwalniania HGH odbywa się poprzez stymulację postsynaptycznych receptorów  $\alpha_2$ , znajdujących się na neuronach serotonergicznym i prawdopodobnie cholinergicznym podwzgórza, które modulują uwalnianie somatostatyny [12]. Model depresji zakładający zmniejszenie transmisji noradrenergicznej w o.u.n. implikuje regulację „w górę” (*up-regulation*) i wzrost gęstości  $\alpha_2$ -receptorów postsynaptycznych. W tej sytuacji klonidyna, poprzez stymulację zwiększonej liczby postsynaptycznych receptorów  $\alpha_2$  w podwzgórzu, powinna zwiększać uwalnianie HGH – tak jednak się nie dzieje [3]. Zmniejszenie uwalniania HGH obserwuje się również w napadach paniki, w lęku uogólnionym, zaburzeniach obsesyjno-kompulsywnych, a także w manii [14, 61, 66]. Podobne badania prowadzone na zwierzęcym modelu depresji behawioralnej nie potwierdzają nadwrażliwości receptorów  $\alpha_2$  w depresji. Podanie klonidyny do miejsca sinawego (LC) mózgu szczura powodowało wydłużenie czasu aktywnego zachowania, mierzonego testem wymuszonego pływania, w porównaniu z grupą kontrolną. Z kolei podanie idazoksanu (antagonisty  $\alpha_2$ ) nie wpływało na aktywację LC [10, 62].

Rośnie liczba doniesień, dotyczących interakcji pomiędzy układem imidazolinowym i noradrenergicznym. Göthert i wsp. podają, iż presynaptyczne receptory imidazolinowe, znajdujące się na obwodowych neuronach adrenergicznych, hamują uwalnianie NA [25]. Receptory imidazolinowe modulują ekspresję białka transportującego NA w presynaptycznej części neuronów w LC mózgu szczura oraz hydroksylazy tyrozynowej i N-metylotransferazy fenyletanolaminy w komórkach chromochłonnych

nadnerczy [20, 60]. Dane eksperymentalne uzyskane przez Ordwaya i wsp., wskazują na wzrost gęstości receptorów  $\alpha_2$  w błonach komórek nerwowych (BKN) z LC, które pobierano post mortem od ludzi, którzy popełnili samobójstwo [40]. W LC znajdują się również receptory imidazolinowe, których pobudzenie zwiększa aktywność neuronów adrenergicznych. Efektu tego nie zmienia hamowanie układu noradrenergicznego za pomocą rezerpiny (selektywny antagonist  $\alpha_2$ ), natomiast nasila go hamowanie układu serotonergicznego [40, 55].

Stymulacja receptorów imidazolinowych powoduje wzrost aktywności neuronów noradrenergicznych w LC, szczególnie po zahamowaniu aktywności neuronów serotonergicznym. Powyższe obserwacje przemawiają za bezpośrednim oddziaływaniem układu imidazolinowego na monoaminergiczny.

Garcia-Sevilla i wsp. prowadzili badania immunoenzymatyczne na płytkach krwi uzyskanych od chorych z dużą depresją. Podobne badania przeprowadzono z BKN uzyskanych pośmiertnie od samobójców, u których rozpoznano za życia dużą depresję. Wykazano istnienie kilku typów białek receptorów imidazolinowych różniących się masą cząsteczkową [22]. W błonach trombocytów zidentyfikowano białka o masach 35 kDa i 45 kDa (receptor typu  $I_1$ ), natomiast w błonach mózgowych białka o ciężarze 29/30 kDa ( $I_2$ ) i 45 kDa ( $I_1$ ). Nie znaleziono białka o ciężarze 35 kDa w mózgu. Jest ono charakterystyczne dla płytek krwi. Badacze ci stwierdzili również, iż w depresji w płytkach krwi gęstość obydwu zidentyfikowanych białek rośnie, z tą różnicą, iż u pacjentów z pierwszorazowym epizodem depresyjnym białko o masie 45 kDa dominowało nad białkiem o masie 35 kDa. Przeciwnie, w błonach trombocytów pochodzących od pacjentów z depresją nawracającą zaobserwowano przewagę białka o masie 35 kDa. Badania BKN pozwoliły wykazać wzrost gęstości białka o masie 45 kDa oraz zmniejszenie gęstości białka o masie 29/30 kDa. Podobnie w grupie ofiar samo-

bójstw, nie sklasyfikowanych za życia pod kątem depresji, dokonano identycznej obserwacji (wzrost gęstości białka o masie 45 kDa ( $I_1$ ) i zmniejszenie gęstości białka 29/30 kDa ( $I_2$ )) [18, 57].

Piletz i wsp. zbadali wpływ leków przeciwdepresyjnych (dezypiramy i fluoksetyny) na zmianę gęstości receptorów I oraz  $\alpha_2$  w płytkach krwi osób chorych na dużą depresję. Również pośmiertnie oceniano gęstość receptorów I w BKN samobójców cierpiących za życia na dużą depresję [45]. U osób z pierwszym epizodem choroby przed podaniem leków obserwowano zwiększenie gęstości płytkowych receptorów  $I_1$ , przy braku znaczących zmian w zakresie receptorów  $\alpha_2$ . Po sześciotygodniowej kuracji dezypiraminą nastąpiło obniżenie gęstości receptorów  $I_1$  i  $\alpha_2$  (*down-regulation*) oraz podwyższenie poziomu NA w surowicy krwi w porównaniu z grupą kontrolną. Wzrost stężenia NA korelował ze zmianami w zakresie receptora  $\alpha_2$ . Po sześciu tygodniach kuracji fluoksetyną nastąpiło zmniejszenie gęstości receptora  $I_1$ . Nie zmieniła się natomiast gęstość receptora  $\alpha_2$ . Zmniejszenie gęstości receptora  $I_1$  w BKN samobójców pod wpływem dezypiramy i fluoksetyny oraz obniżenie jego ilości w błonach trombocytów wskazuje na udział receptorów imidazolinowych w mechanizmie działania tychże antydepresantów.

Z kolei Parini i wsp. prowadzili badania dotyczące wpływu fluoksetyny na zmiany gęstości receptora  $I_2$  w płytkach krwi u osób z pierwszym epizodem dużej depresji. Wykazały one, iż jego gęstość przed leczeniem była obniżona w stosunku do grupy kontrolnej. Po podaniu leku nastąpiła normalizacja (*up-regulation*) ilości receptora  $I_2$  [42].

Podsumowując, fluoksetyna jednocześnie obniża gęstość receptorów  $I_1$  i zwiększa ilość receptorów  $I_2$  w trombocytach osób cierpiących na depresję. Przeciwnie działanie fluoksetyny na receptory  $I_1$  i  $I_2$  może świadczyć o funkcjonalnej zależności występującej pomiędzy tymi receptorami. Istnienie tych powiązań potwierdzają wyniki ekspery-

tów na BKN uzyskanych *post mortem* od ofiar samobójstw, u których rozpoznano za życia dużą depresję. Stwierdzono u nich wzrost gęstości receptorów  $I_1$  z towarzyszącym zmniejszeniem występowania receptorów  $I_2$  [23, 57]. Badano również przyłączanie [ $^3$ H]p-aminoklonidyny do receptorów  $\alpha_2$  i  $I_1$  w płytkach krwi kobiet z zespołem napięcia przedmiesiączkowego (*dysphoric* PMS) [26]. Wystąpienie tego zespołu związane jest z rosnącą z wiekiem zapadalnością na dużą depresję. Wykazano zwiększenie gęstości receptorów  $I_1$ .

Zwierzęcym modelem depresji agitowanej są szczury, którym usunięto opuszkę węchową (*olfactory bulbectomy* – OBX). Zhu i wsp. określili wpływ imipraminy i dezypiramy na gęstość receptora  $I_2$  w BKN mózgow takich właśnie zwierząt [68]. Przed podaniem leków nie wykazano różnic w zachowaniu pomiędzy grupą kontrolną i szczurami po OBX. Czterotygodniowe podawanie imipraminy spowodowało zwiększenie gęstości receptora  $I_2$ , co może świadczyć, iż jest on punktem uchwytu dla działania leków przeciwdepresyjnych. Nie stwierdzono zmian w gęstości receptorów  $I_2$  w BKN po podaniu dezypiramy. Podobnie haloperidol, diazepam, rezerpina, johimbina i kokaina nie wpływają na ten receptor [1, 23, 37].

Osobnym problemem jest ustalenie zależności między receptorem  $I_2$  i monoaminooksydazą (MAO). Liczne prace dowodzą dopasowania budowy chemicznej leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów MAO do receptora  $I_2$ , zlokalizowanego w błonach mitochondrialnych. Sugeruje się, że  $I_2$  może być domeną regulatorową enzymów MAO-A oraz MAO-B [63]. Parini i wsp. ustalili, iż geny dla MAO-A i MAO-B kodują informację dotyczącą budowy receptora  $I_2$  [43]. Podanie nieodwracalnych inhibitorów MAO (fenelzyny, izokarboksazydu, klorgiliny i tranilcyprominy) szczurom powoduje zmniejszenie gęstości receptora  $I_2$  w błonach mózgowych, z kolei idazoksan i cyrazolina powodują wzrost jego gęstości [1, 23, 37, 38]. Alemany i wsp. stwierdzili, że

zjawisko regulacji „w dół” receptora  $I_2$  po zastosowaniu inhibitorów MAO nie jest związane z powinowactwem do niego. Powodują je związki nieodwracalnie blokujące enzym MAO [1].

Doświadczenia Garcia-Sevilla i wsp. z zastosowaniem inhibitorów MAO dowodzą zmniejszenia aktywności MAO w takim samym stopniu, w jakim leki te mają powinowactwo do receptora  $I_2$  [23]. Udowodniono korelację gęstości MAO i receptorów  $I_2$  w mózgu ludzkim [23]. Warto dodać, iż w opinii badaczy receptory  $I_2$  są zlokalizowane w mózgu wyłącznie w astrocytach [22, 50, 51].

Powyższe dane sugerują, iż receptory  $I_2$  są integralną częścią enzymu MAO i mogą być punktem uchwytu zarówno dla inhibitorów MAO, jak również nowych leków działających selektywnie na te receptory. Takim nowym lekiem przeciwdepresyjnym może zostać 2-(2-benzofuranylo)-2-imidazolina (2-BFI) [36].

Podsumowując, gęstość receptorów  $I_2$  rośnie pod wpływem imipraminy [68], inhibitory MAO zmniejszają ją. Idazoksan, który działa przeciwdepresyjnie, nie zmienia gęstości tych receptorów [37, 41]. Jak wytłumaczyć różnice w zachowaniu się receptora  $I_2$  pod wpływem tych leków przeciwdepresyjnych? Być może imipramina działa na receptory  $I_2$  za pośrednictwem uwalniania endogennych substancji o nieznanym charakterze [68].

Udało się wykazać, że wewnątrzkomórkowa odpowiedź na pobudzenie receptorów  $I_1$  odbywa się poprzez stymulację fosfolipazy C i szlaku biochemicznych przemian fosfatydyloinozytolu. Garcia-Sevilla i wsp. badali zależności pomiędzy receptorami imidazolinowymi i białkami G. Doświadczenia przeprowadzono techniką immunoenzymatyczną na błonach trombocytów chorych z dużą depresją. Wykazały one korelację pomiędzy wzrostem immunoreaktywności białka receptora imidazolinowego o ciężarze 45 kDa (receptor typu  $I_1$ ) i zwiększeniem gęstości podjednostek białka G:  $G_{\alpha q}$  i  $G_{\alpha 11}$ , oraz ze stymulacją fosfolipazy C [17, 21].

Istnieje zgodność między wynikami badań Garcia-Sevilla i wsp. a rezultatami prac Separovica i wsp. Ci ostatni wykazali, iż traktowanie komórek PC 12 szczura moksonidyną powoduje stymulację PLC i uwalnianie diacyloglicerolu [59]. Badania Garcia-Sevilla dowodzą również istnienia związku funkcjonalnego między białkiem o ciężarze 45 kDa (receptor  $I_1$ ) i podjednostką białka  $G_{\alpha i2}$ , która hamuje aktywność cykazy adenylnowej. Wydaje się, iż receptor imidazolinowy może aktywować różne typy białka G. Natomiast Regunathan i Reis wykluczają zależność pomiędzy receptorem  $I_1$  i cykłązą adenylnową [52].

### IMIDAZOLINOWO-MONOAMINOERGICZNY MODEL DEPRESJI

W świetle przedstawionych danych, hipotetyczny patomechanizm depresji oparty na deficycie przekazywania monoaminoergicznego w o.u.n. z następczą nadwrażliwością receptorów  $\alpha_2$  jest niekompletny. Powinien on być poddany rewizji i dopełniony o układ receptorów imidazolinowych z jego własnymi neuroprzekaznikami.

Jednym z nich może być agmatyna. Hamuje ona uwalnianie NA w zakończeniach neuronów współczulnych aorty królika, przy zablokowanych receptorach  $\alpha_2$  [35]. Agmatyna wpływa prawdopodobnie na ekspresję receptorów  $I_1$  w płytkach krwi. Jej stężenie w osoczu krwi jest porównywalne z poziomem katecholamin. Poprzez pobudzenie receptorów  $I_1$  agmatyna powoduje również zwiększenie uwalniania katecholamin przez komórki chromochłonne nadnerczy [31, 44, 48]. Ten endogenny agonista receptora  $I_1$  może pełnić w mózgu rolę neuroprzekaznika układu imidazolinowego [45].

W modelu depresji zaproponowanym przez Piletza, Halarisa i Ernsbergera, sugeruje się istnienie zależności między układem neuroprzekazników endogennych typu CDS/agmatyna a układem noradrenergicznym i serotoninerгіcznym [45]. Badacze ci

postulują nadrzędną rolę układu imidazolinowego nad układami NA i 5-HT w o.u.n. Zmniejszenie przekazywania neuronalnego w układzie CDS/agmatyna prowadziłoby do adaptacyjnych zmian receptorowych w postaci wzrostu gęstości receptorów  $I_1$  w o.u.n. (*up-regulation*) i do zmniejszenia przekazywania w układzie monoaminoergicznym.

W podwzgórzu zwierząt znaleziono największe stężenie endogennych CDS/agmatyna [34]. Według Piletza, Halarisa i Ernbergera podwzgórze projektuje drogi do RVLM i szwu mózgu, uwalniając neuroprzekazniki układu CDS/agmatyna. Neuroprzekazniki te stymulują znajdujące się w tych strukturach receptory  $I_1$  [34, 45].

Z regionu RVLM wychodzą glutaminergiczne neurony stymulujące czynność miejsca sinawego oraz neurony noradrenergiczne, które pobudzają receptory  $\alpha_2$  w jądrach szwu, przez co hamują ich aktywność. Z jąder szwu wychodzą zwrótnie serotoniner-giczne drogi hamujące do regionu RVLM, które wygaszają jego czynność. Miejsce sinawe wysyła natomiast neurony noradrenergiczne do jąder szwu i pobudza znajdujące się tam receptory  $\alpha_1$ .

W opisanym powyżej układzie imidazolinowo-monoaminoergicznym odbywa się przekazywanie synaptyczne pomiędzy podwzgórzem, LC, jądrami szwu i regionem RVLM [45]. Układ ten wysyła projekcje z jąder szwu (5-HT) i LC (NA) do kresomózgowia, regulując w nim poziom monoamin [11, 28]. Za możliwością istnienia układu imidazolinowo-monoaminoergicznego w mózgu przemawia wiele eksperymentalnych danych:

- wzrost gęstości receptorów  $I_1$  w mózgach samobójców,
- wzrost gęstości receptorów  $I_1$  w płytkach krwi ludzi chorych na dużą depresję i jej zmniejszenie pod wpływem leków przeciwdepresyjnych,
- pierwotnie receptory typu  $I_1$  zlokalizowano w nakrywce pnia mózgu, wliczając tu

region RVLM, jądra szwu i układ siatkowaty mostu [45],

- opisano zarówno pobudzenie, jak i hamowanie neuronów katecholaminergicznych w regionie RVLM pod wpływem agmatyny [4, 33],
- klonidyna stymuluje czynność miejsca sinawego przy zablokowanych receptorach  $\alpha_2$  [47],
- w regionie RVLM znaleziono liczne, hamujące interneurony GABA-ergiczne, które mogą być stymulowane poprzez receptory  $I_1$  [54],
- agoniści receptora 5-HT<sub>1a</sub> hamują czynność neuronów w regionie RVLM [32].

---

Pierwotny defekt w postaci deficytu w układzie CDS/agmatyna może odpowiadać za hamowanie uwalniania NA i 5-HT w kresomózgowiu. Zmniejszenie poziomu monoamin w korze mózgu powoduje regulację „w górę” receptorów dla układu NA i 5-HT.

W świetle przedstawionego modelu, podawanie pacjentom z zaburzeniami depresyjnymi antydepresantów mniej lub bardziej selektywnie działających na układ monoamin powoduje jedynie odtworzenie poziomu NA i 5-HT w korze, nie likwidując przyczyny depresji tkwiącej w pniu mózgu [45].

Endogennym agonistom receptorów imidazolinowych można przypisać podwójną rolę:

- zwiększają poziom NA w o.u.n., pełniąc funkcję endogennych inhibitorów MAO-A,
  - aktywują jądra szwu przez pobudzanie znajdujących się tam receptorów  $I_1$  [45].
- 

## PODSUMOWANIE

Przedstawiono wyniki badań dotyczących udziału receptorów imidazolinowych w depresji. Przemawiają one za ich udziałem zarówno w patogenezie zaburzeń afektywnych, jak również w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych z różnych grup. Opisany imidazolinowo-monoaminoergiczny

model depresji należy traktować jako roboczą hipotezę, która z pewnością będzie eksperymentalnie weryfikowana.

Sugeruje się udział receptorów imidazoliny w patomechanizmie wielu innych zaburzeń psychicznych, mianowicie w schizofrenii, manii, napadach paniki i lęku, dziecięcej hiperaktywności, uzależnieniach lekowych (od opiatów, benzodiazepin, nikotyny, alkoholu), późnych dyskinezach, aktyzji, fobiach społecznych, psychozie Korsakowa, zespole Tourette'a oraz zespole napięcia przedmiesiączkowego [7, 45, 56].

Wyniki dotychczasowych badań stanowią *novum* w próbie wykazania udziału receptorów imidazolinowych w patogenezie chorób psychicznych.

Dalsze poszukiwania, podążające tym tropem, mogą przynieść nauce wiele niespodzianek i przyczynić się do zmiany poglądów na patomechanizm i możliwości terapeutyczne zaburzeń psychicznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Alemany R., Olmos G., Garcia-Sevilla J.A.: The effects of phenelzine and other monoamine oxidase inhibitor antidepressants on brain and liver I<sub>2</sub> imidazoline preferring receptors. *Br. J. Pharmacol.* 1995, 114, 837–845.
2. Allan D.R., Penner S.B., Smyth D.D.: Renal imidazoline preferring sites and solute excretion in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 1993, 108, 870–875.
3. Anseau M., Von Freckell R., Cerfontaine J.L., Papart P., Franck G., Timsit-Berthier M., Geenen V., Legros J.J.: Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br. J. Psychiatry* 1988, 153, 65–71.
4. Bousquet P., Feldman J., Atlas D.: An endogenous non-catecholamine clonidine antagonist increases mean arterial pressure. *Eur. J. Pharmacol.* 1986, 124, 167–170.
5. Bousquet P., Feldman J., Schwartz J.: Central cardiovascular effect of alpha adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984, 230, 232–236.
6. Bousquet P.: Imidazoline receptors. *Neurochem. Int.* 1997, 30, 3–7.
7. Buccafusco J.J.: Neuropharmacologic and behavioral actions of clonidine: interactions with central neurotransmitters. *Int. Rev. Neurobiol.* 1992, 33, 55–107.
8. Bunney W.E. Jr., Davis J.M.: Norepinephrine in depressive reactions: a review. *Arch. Gen. Psychiatry* 1965, 13, 483–494.
9. Bylund D.B., Blaxall H.S., Iversen L.J., Caron M.G., Lefkowitz R.J., Lomasney J.W.: Pharmacological characteristics of  $\alpha_2$  adrenergic receptors: comparison of pharmacologically defined subtypes identified by molecular cloning. *Mol. Pharmacol.* 1992, 42, 1–5.
10. Bylund, D.B., U'Prichard D.C.: Characterization of  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenergic receptors. *Int. Rev. Neurobiol.* 1983, 24, 343–431.
11. Chu N.S., Bloom F.E.: Activity patterns of catecholamine – containing pontine neurons in the dorso – lateral tegmentum of unrestrained cats. *J. Neurobiol.* 1974, 5, 527–544.
12. Conway S., Richardson L., Speciale S., Moherek R., Mauceri H., Krulich L.: Interaction between norepinephrine and serotonin in the neuroendocrine control of growth hormone release in the rat. *Endocrinology* 1990, 126, 1022–1030.
13. Da Prada M., Cesura A.M., Launay J.M., Richards J.G.: Platelets as a model for neurons? *Experimentia* 1988, 44, 115–126.
14. Dinan T.G., Yatham M.B., O'Keane V., Barry S.: Blunting of noradrenergic – stimulated growth hormone release in mania. *Am. J. Psychiatry* 1991, 148, 936–938.
15. Dominiak P.: Historic aspects in the identification of the I<sub>1</sub> receptor and the pharmacology of imidazolines. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1994, 8, 21–26.
16. Ernsberger P., Damon T.H., Graff L.M., Schäfer S.G., Christen M.O.: Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I<sub>1</sub>-imidazoline sites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 264, 172–182.
17. Ernsberger P., Friedman J.E., Koletsky R.J.: The I<sub>1</sub>-imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. *J. Hypertens.* 1997, 15, 9–23.
18. Escriba P.V., Sastre M., Wang H., Regunathan S., Reis D.J., Garcia-Sevilla J.A.: Immunodetection of putative imidazoline receptor



- proteins in the human and rat brain and other tissues. *Neurosci. Lett.* 1994, 178, 81–84.
19. Escribá P.V.: Informacja ustna.
  20. Evinger M.J., Ernsberger P., Regunathan S., Reis D.J.: Regulation of phenylethanolamine N-methyltransferase gene expression by imidazoline receptors in adrenal chromaffin cells. *J. Neurochem.* 1995, 65, 988–997.
  21. Garcia-Sevilla J.A., Escriba P.V., Bousquets X., Walzer C., Guimon J.: Platelet imidazoline receptors and regulatory G proteins in patients with major depression. *Neuro-Report* 1996, 8, 169–172.
  22. Garcia-Sevilla J.A., Escribá P.V., Sastre M., Walzer C., Busquets X., Jaquet G., Reis D.J., Guimon J.: Immunodetection and quantitation of imidazoline receptor proteins in platelets of patients with major depression and in brains of suicide victims. *Arch. Gen. Psychiatry* 1996, 53, 803–810.
  23. Garcia-Sevilla J.A., Mirales A., Sastre M., Escriba P.V., Olmos G., Meana J.J.: I<sub>2</sub> imidazoline receptors in the healthy and pathologic human brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995, 763, 178–193.
  24. González C., Regunathan S., Reis D.J., Estarda C.: Agmatine, an endogenous modulator of adrenergic neurotransmission in the rat tail artery. *Br. J. Pharmacol.* 1996, 119, 677–684.
  25. Göthert M., Molderings G.J.: Involvement of presynaptic imidazoline receptors in the  $\alpha_2$ -adrenoceptor – independent inhibition of noradrenaline release by imidazoline derivatives. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1991, 343, 271–282.
  26. Halbreich U., Piletz J.E., Carson S., Halaris A., Rojansky N.: Increased imidazoline and  $\alpha_2$ -adrenergic binding in platelets of women dysphoric premenstrual syndromes. *Biol. Psychiatry* 1993, 34, 676–686.
  27. Hollister A.S., Fitz-Gerald G.A., Nadeau J.H., Robertson D.: Acute reduction in human platelet of  $\alpha_2$ -adrenoceptor affinity of agonist by endogenous and exogenous catecholamines. *J. Clin. Invest.* 1983, 72, 1498–1505.
  28. Jones L.S., Gauger L.L., Davis J.N.: Anatomy of brain  $\alpha_1$  adrenergic receptors: in vitro autoradiography with [<sup>125</sup>I]-HEAT. *J. Comp. Neurol.* 1985, 231, 190–208.
  29. Jouvent R., Lecrubier Y., Puech A.J., Simon P., Widlocher D.: Antimanic effect of clonidine. *Am. J. Psychiatry* 1980, 137, 1275–1276.
  30. Krentz A.J., Evans A.J.: Selective imidazoline receptor agonists for metabolic syndrome. *Lancet* 1998, 9097, 152–153.
  31. Li G., Regunathan S., Barrow C.J., Eshraghi J., Cooper R., Reis D.J.: Agmatine: an endogenous clonidine – displacing substance in the brain. *Science* 1994, 263, 966–969.
  32. McCall R.B., Harris L.T., King K.A.: Sympatholytic action of yohimbine mediated by 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 199, 263–265.
  33. Meeley M.P., Ernsberger P.R., Granata A.R., Reis D.J.: An endogenous clonidine – displacing substance from bovine brain: receptor binding and hypotensive actions in the ventrolateral medulla. *Life Sci.* 1986, 38, 1119–1126.
  34. Melley M.P., Towle A.C., Ernsberger P., Char L.K., McCauley P.M., Reis D.J.: Clonidine specific antisera recognize an endogenous clonidine displacing substance in brain. *Hypertension* 1989, 13, 341–351.
  35. Molderings G.J., Göthert M.: Inhibitory presynaptic imidazoline receptors on sympathetic nerves. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1995, 351, 507–516.
  36. Nutt D.J., French N., Handley S., Hudson A., Husband S., Jackson H., Jordan S., Lales M., Lewis J., Mallard N., Pratt J.: Functional studies of specific imidazoline receptor ligands. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995, 763, 125–139.
  37. Olmos G., Gabilondo A.M., Miralles A., Escriba P.V., Garcia-Sevilla J.A.: Chronic treatment with the monoamine oxidase inhibitors clorgyline and pargyline down regulate non-adrenoceptor [<sup>3</sup>H]-idazoxan binding sites in the brain. *Br. J. Pharmacol.* 1993, 108, 597–603.
  38. Olmos G., Miralles A., Barturen F., Garcia-Sevilla J.A.: Characterisation of brain imidazoline receptors in normotensive and hypertensive rats: differential regulation by chronic imidazoline drug treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992, 260, 1000–1007.
  39. Ordway G.A., Jaconetta S.M., Halaris A.E.: Characterisation of subtypes of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the human brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 264, 967–976.
  40. Ordway G.A., Widdowson P.S., Smith K.S., Halaris A.: Agonist binding to  $\alpha_2$ -adreno-

- ceptors is elevated in the locus coeruleus from suicide victims. *J. Neurochem.* 1994, 63, 617–624.
41. Osman O.T., Rudorfer M.V., Potter W.Z.: Idazoxan: A selective  $\alpha_2$ -antagonist and effective sustained antidepressant in two bipolar depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 958–959.
  42. Parini A., Coupry I., Graham R.M., Uzielli I., Atlas D., Lanier S.M.: Characterization of an imidazoline/guanidinium receptive site distinct from the  $\alpha_2$ -adrenergic receptor. *J. Biol. Chem.* 1989, 264, 11874–11878.
  43. Parini A.: Imidazoline binding sites: Pharmacological and molecular characteristics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995, 763, 100–105.
  44. Piletz J.E., Chikkala D.N., Ernsberger P.: Comparison of the properties of agmatine and endogenous clonidine – displacing substance at imidazoline and alpha-2 adrenergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995, 272, 581–587.
  45. Piletz J.E., Halaris A., Ernsberger P.R.: Psychopharmacology of imidazoline and  $\alpha_2$ -adrenergic receptors: implications for depression. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1994, 9, 29–66.
  46. Piletz J.E., Halaris A., Saran A., Marler M.R.: Dezipramine lowers  $^3\text{H}$ -para-amino-clonidine binding in platelets of depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991, 48, 813–820.
  47. Pindea J., Ugedo L., Garcia-Sevilla J.A.: Stimulatory effects of clonidine, cyrazoline and rilmenidine on locus coeruleus noradrenergic neurones: possible involvement of imidazoline-preferring receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1993, 348, 134–140.
  48. Raasch W., Regunathan S., Reis D.J.: Agmatine, the bacterial amine, is widely distributed in mammalian tissues. *Life Sci.* 1995, 56, 2319–2330.
  49. Raddatz R.: Informacja ustna.
  50. Regunathan S., Feinstein D.L., Reis D.J.: Anti-proliferative and anti-inflammatory actions of imidazoline agents: are imidazoline receptors involved? *Materialy zjazdowe. Imidazoline Receptors – Third International Symposium 1998*, S-25.
  51. Regunathan S., Feinstein D.L., Reis D.J.: Expression of non-adrenergic imidazoline sites in rat cerebral cortical astrocytes. *J. Neurosci. Res.* 1993, 34, 681–688.
  52. Regunathan S., Reis D.J.: Effects of moxonidine, an imidazoline antihypertensive agent, on second messenger system in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 269, 273–276.
  53. Reis D.J., Regunathan S.: Endogenous ligands for imidazoline receptors as novel neurotransmitters. *Abstract Book, Bonn 1998*, S6.
  54. Ruggiero D.A., Meeley M.P., Anwar M., Reis D.J.: Newly identified GABA-ergic neurons in regions of the ventrolateral medulla which regulate blood pressure. *Brain Res.* 1985, 339, 171–177.
  55. Ruiz-Ortega J.A., Ugedo L., Pindea J., Garcia-Sevilla J.A.: The stimulatory effect of clonidine through imidazoline receptors on locus coeruleus noradrenergic neurones is mediated by excitatory amino acids and modulated by serotonin. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1995, 352, 121–126.
  56. Sandyk R., Gillman M.A., Iacono R.P., Bamford C.R.: Clonidine in neuropsychiatric disorders: a review. *Int. J. Neurosci.* 1987, 35, 205–215.
  57. Sastre M., Escriba P.V., Reis D.J., Garcia-Sevilla J.A.: Decreased number and immunoreactivity of  $\text{I}_2$  imidazoline receptors in the frontal cortex of suicide victims. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995, 763, 520–522.
  58. Schildkraut J.J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of the supporting evidence 1965. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1995, 7, 524–533.
  59. Separovic D., Kester M., Ernsberger P.: Coupling of  $\text{I}_1$ -imidazoline receptors to diacylglyceride accumulation in PC12 rat pheochromocytoma cells. *Mol. Pharmacol.* 1996, 49, 668–675.
  60. Shores M.M., Szot P., Veith R.C.: Dezipramine-induced increase in norepinephrine transporter mRNA is not mediated via  $\alpha_2$  receptors. *Mol. Brain Res.* 1994, 27, 337–341.
  61. Siever L.J., Insel T.R., Jimerson D.C., Lake C.R., Uhde T.W., Aloji J., Murphy D.L.: Growth hormone response to clonidine in obsessive-compulsive patients. *Br. J. Psychiatry* 1983, 142, 184–187.
  62. Simson P.G., Weiss J.M., Hoffman L.J., Ambrose M.J.: Reversal of behavioral depression by infusion of an  $\alpha_2$  adrenergic agonist into the locus coeruleus. *Neuropharmacology* 1986, 25, 385–389.

63. Tesson F., Limon-Boulez I., Urban P., Puype M., Vandekerckhove J., Coupry I., Pompon D., Parini A.: Localization of I<sub>2</sub>-imidazoline binding sites on monoamine oxidases. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 9856–9861.
64. Theodorou A.E., Hale A.S., Davies S.L., Katona C.L., Yamaguchi Y., Horton R.W., Kelly J.S., Paykel E.S.: Platelet high affinity adrenoceptor binding sites labelled with the agonist [<sup>3</sup>H]UK-14,304 in depressed patients and matched controls. *Eur. J. Pharmacol.* 1986, 126, 329–332.
65. Theodorou A.E., Lawrence K.M., Healy D., Whitehouse A.M., White W., Wilton-Cox H., Kerry S.M., Horton R.W., Paykel E.S.: Platelet  $\alpha_2$  adrenoceptors, defined with agonist and antagonist ligands, in depressed patients, prior to and following treatment. *J. Affect. Disord.* 1991, 23, 99–106.
66. Uhde T.W., Vittone B.J., Siever L.J., Kaye W.H., Post R.M.: Blunted growth hormone response to clonidine in panic disorder patients. *Biol. Psychiatry* 1986, 21, 1081–1085.
67. Van Zwieten P.A.: Central imidazoline receptors as a target for centrally acting anti-hypertensive drugs. *Pharmacol. World Sci.* 1995, 17, 186–190.
68. Zhu H., Paul I.A., McNamara M., Redmond A., Nowak G., Piletz J.E.: Chronic imipramine treatment upregulates IR<sub>2</sub>-imidazoline receptive sites in rat brain. *Neurochem. Int.* 1997, 30, 101–107.

*Adres: Prof. Henryk I. Trzeciak, Zakład Farmakologii Katedry Farmakologii Śl. AM,  
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice-Ligota*