

demograficzne, pokazują, że dzieci nie szczepione, lub szczepione selektywnie z opóźnieniem, wcale nie umierają częściej od szczepionych – czym straszą lobbyści firm farmaceutycznych. Wprost przeciwnie, są one na ogół zdrowsze i znacznie rzadziej cierpią na chroniczne choroby oraz zaburzenia neurorozwojowe, niż dzieci silnie wyszczepione. Gdyby było inaczej, na pewno rodzice nie rezygnowaliby ze szczepień. Tak więc rodzice na własnych dzieciach prowadzą eksperyment, którego przeprowadzenia odmawia szczepionkowy establishment. Z całą pewnością,

jego wyniki będą bardziej wiarygodne i znaczące, niż zmanipulowane wyniki badań, zamówionych przez producentów szczepionek, i będą mieć dalekosiężne efekty zdrowotne dla przyszłych pokoleń.

Można oczekiwać, że erozja zaufania do masowych szczepień będzie się pogłębiać, póki nie zostanie udowodnione ponad wszelką wątpliwość, że w rozwiniętych krajach w naszych czasach, masowe szczepienia niemowląt i małych dzieci przynoszą im więcej korzyści niż szkód. Na razie, istniejące dowody wskazują, że w wielu przypadkach może być odwrotnie.

**Wyrazy uznania:** Składam serdeczne podziękowania moim współpracownikom z Instytutu Psychiatrii i Neurologii, którzy uczestniczyli w opisanych tu badaniach: prof. Irenie Namysłowskiej, doc. Pawłowi Mierzejewskiemu, doc. Teresie Wierzbie-Bobrowicz, dr Ewie Urbanowicz, dr Paulinie Rok-Bujko, lek. Mieszkowi Olczakowi i mgr Michalinie Duszczyk, a także prof. Helenie Góreckiej z Politechniki Wrocławskiej. **Opinie wyrażone w tej publikacji są wyłącznie opiniami autorki.**

Prof. n. med. dr hab. Maria Dorota Czajkowska-Majewska w latach 2006-2009 była Kierownikiem Katedry Marii Curie, UE, w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, gdzie prowadziła opisane tu badania, sponsorowane przez Komisję Europejską. Przedtem przez ponad 20 lat pracowała w kilku instytucjach naukowych w USA, obecnie jest profesorem na Wydziale Biologii i Nauk o Środowisku na Uniwersytecie Kardynała Stefana Wyszyńskiego.

## CO DOPALACZE MOGĄ ZROBIĆ Z NASZYM MÓZGIEM

*Krystyna Gołombiowska (Kraków)*

Mimo zmiany ustawy z dn. 8 października 2010 roku (Dziennik Ustaw Nr 213) O przeciwdziałaniu narkomanii oraz ustawy o Państwowej Inspekcji Sanitarnej zakazującej wprowadzania do obrotu, wytwarzania i reklamy substancji pochodzenia roślinnego lub syntetycznego używanych jako środków odurzających i psychotropowych, handel tzw. dopalaczami w Polsce i innych krajach, ma się dobrze. Pozostaje więc szerokie propagowanie wiedzy o toksycznym działaniu dopalaczy, a przede wszystkim ich potencjalnym, niszczącym wpływie na ośrodkowy układ nerwowy.

Różne związki roślinne i syntetyczne pochodne znanych farmakologom substancji psychotropowych, które są przemycane w tzw. preparatach ziołowych, wywołują dramatyczne zmiany w funkcjonowaniu mózgu, zwłaszcza, gdy stosowane są w wysokich stężeniach i przez długi okres czasu, co związane jest z prawdopodobieństwem uzależnienia.

Najgroźniejszymi, a zarazem najczęściej stosowanymi dopalaczami są pochodne amfetaminy, **para-**

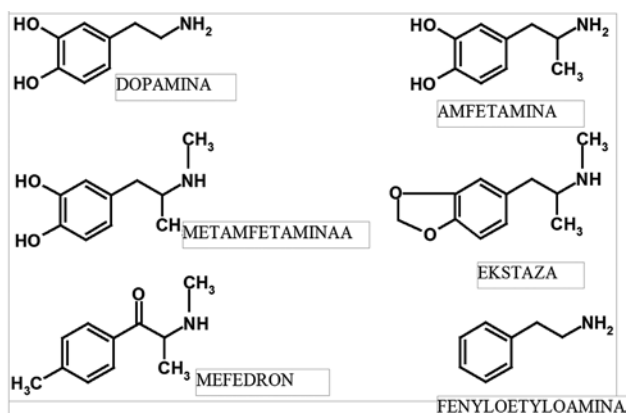
**metoksamfetamina (PMA)** i **para-metoksamfetamina (PMMA)** często łączone jako tzw. „**UFO pills**”. Substancje te przypominają swoim działaniem znane pochodne amfetaminy, metamfetaminę (MTH) i 3,4-metylenodioksymetamfetaminę (MDMA, ekstaza), które uszkadzają neurony dopaminowe i serotoninowe [neurony produkujące i uwalniające neuroprzekaźniki: dopaminę (DA) i serotoninę (5-HT)] w mózgach zwierząt laboratoryjnych. Syntetyczna pochodna aktywnu, psychoaktywnego alkaloidu występującego w liściach *Catha edulis*, **mefedron** wywołuje objawy podobne do opisywanych po użyciu amfetaminy, ale niestety toksyczność tego związku nie była badana. **N-benzylpiperazyna (BZP, „rap-ture”, „A2”)** wywołuje objawy psychotyczne, wzmożoną aktywność motoryczną zwierząt i stereotypię, co wskazuje na działanie dopaminomimetyczne. Często łączona jest z 1-(m-trifluorometylofenylo)piperazyną (**TFMPP**), związkiem nieswoicie pobudzającym mózgowie receptory serotoninowe. Kombinacja

wysokich dawkach obu substancji ma synergistycznie naśladować działanie ekstazy, wywołując wzrost wydzielania w mózgu dopaminy i serotoniny. Ponadto, połączenie to jest szczególnie niebezpieczne ze względu na metabolizm. Obie substancje angażują wątrobowe izoenzymy cytochromu P450 (CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4) i hamując metabolizm innych związków psychostymulujących, wywołują znaczną toksyczność.

W 1999 roku wprowadzono na rynek dopalaczy syntetyczną pochodną tryptaminy, 5-metoksy-N,N-diizopropylotryptaminę (**5-MeO-DIPT**) o popularnej nazwie „Foxy” lub „Foxy Methoxy”. Wiadomo, że 5-MeO-DIPT wywoływała uszkodzenie neuronów serotoninowych w badaniach prowadzonych na hodowlach komórkowych i upośledzała zdolność zwierząt w wykonywaniu niektórych zadań, co wskazuje na jej neurotoksyczne działanie. Natomiast własności halucynogenne 5-MeO-DIPT tłumaczy aktywacja przez tę substancję podtypu receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2A</sub> – efekt charakterystyczny dla znanego halucynogenu, LSD. Wśród substancji zwiększających poziom neuroprzebieżników monoaminergicznymi (noradrenaliny, dopaminy, serotoniny), popularne są liczne pochodne fenyletyloaminy (tzw. związki „2C”), 2,5-dimetoksy-4-jodofenyletyloaminy (**2C-I**), 2,5-dimetoksy-4-etylofenyletyloaminy (**2C-E**), 2,5-dimetoksy-4-chlorofenyletyloaminy (**2C-C**), 2,4,5-trimetoksyamfetaminy (**TMA-2**), 2,4,6-trimetoksyamfetaminy (**TMA-6**).

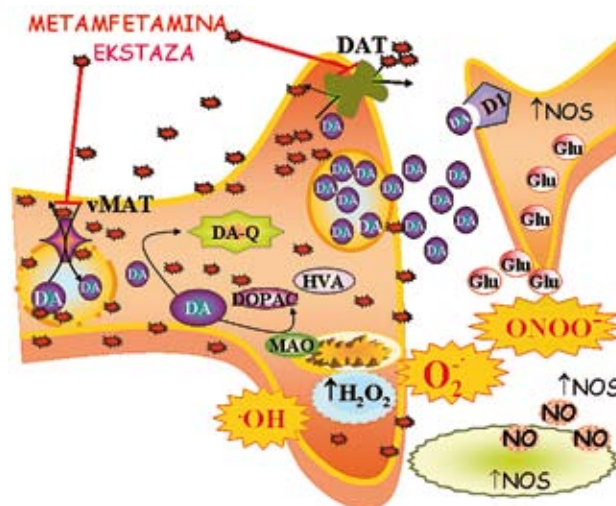
### Mechanizm neurotoksycznego działania amfetamin

W mechanizmie neurotoksycznego działania amfetamin ważnym czynnikiem jest podobieństwo budowy chemicznej amfetamin, mefedronu i pochodnych fenyletyloaminy do endogennego neuroprzebieżnika dopaminy (DA).



Łańcuch reakcji inicjujących kaskadę reakcji prowadzących do zmian degeneracyjnych rozpoczyna

atak amfetamin na białka biorące udział w transporcie monoamin do komórek nerwowych (neuronów) (ryc. 1).



Ryc. 1. Mechanizm działania amfetamin w ośrodkowym układzie nerwowym (opis w tekście).

Amfetaminy, np. metamfetamina i ekstaza, po dotarciu do mózgu łączą się z błonowym białkiem transporterowym DAT dla DA i zostają pobrane do cytozolu neuronu. Dzięki znacznej lipofilności przenikają także z łatwością bezpośrednio do wnętrza komórek i upośledzają magazynowanie DA w pęcherzykach synaptycznych, powodując jej przemieszczenie do środowiska cytoplazmatycznego. DA, niestabilna w fizjologicznym pH panującym w cytozolu, ulega natychmiast lawinowej autooksydacji do reaktywnych związków chinonowych. W czasie przemian tych związków wytwarzane są rodniki semichinonów, które reagując ze składnikami komórek powodują ich uszkodzenie. DA ulega także rozkładowi wewnątrz neuronów za pomocą mitochondrialnego enzymu monoaminooksydazy (MAO) do kwasu 3,4-dihydroksyfenylooctowego (DOPAC). W czasie tej reakcji powstaje nadtlenek wodoru, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, który w obecności metali grup przejściowych, a zwłaszcza Fe<sup>2+</sup> w reakcji Fentona, jest źródłem niezwykle reaktywnego rodnika hydroksylowego •OH:



Atakiem rodnika hydroksylowego są składniki komórkowe: białka, lipidy błon komórkowych, kwasy nukleinowe. Zgromadzona w cytozolu DA ulega gwałtownemu wyrzutowi do szczeliny synaptycznej synaps kontaktujących ze sobą neurony, gdzie reaguje z receptorami dopaminowymi D<sub>1</sub> mieszczącymi się na neuronach glutaminianergicznymi (produkują glutaminian jako neuroprzebieżnik) lub na astrocytach

(rodzaj komórek glejowych). Pobudzenie tych receptorów powoduje uwolnienie do przestrzeni pozakomórkowej glutaminianu (Glu). Jeśli szybkość uwalniania Glu jest znaczna, wówczas przez kanały jonowe receptorów jonotropowych NMDA i AMPA przenikają do komórek jony wapnia ( $\text{Ca}^{2+}$ ), które aktywują wiele enzymów, w tym syntazę tlenu azotu, NOS. Enzym ten odpowiada za syntezę tlenu azotu NO, który poza pełnieniem funkcji sygnałowych jest także wolnym rodnikiem. NO może być wytwarzany pod wpływem Glu nie tylko w neuronach, ale także w mikrogleju. Reaktywny mikroglej wydziela różne cząsteczki odpowiadające za rozwój reakcji zapalnej (cytokiny IL-6, TNF- $\alpha$ , IL- $\alpha$ ) oraz anionorodnik ponadtlenkowy  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , który prawdopodobnie wycieka z uszkodzonych mitochondriów. Anionorodnik ponadtlenkowy w połączeniu z tlenkiem azotu tworzy niezwykle cytotoksyczny, nadtlenoazotyn  $\text{ONOO}^-$ . Nadtlenoazotyn migruje na krótkie dystanse, ale może przenikać przez kanały jonowe w błonach komórkowych i hamować elementy łańcucha oddechowego w mitochondriach. Powoduje to zaburzenie procesu wytwarzania energii potrzebnej do normalnego funkcjonowania komórki. Nadtlenoazotyn ulega łatwo protonacji z wytworzeniem kwasu nadtlenoazotowego, który rozpada się na dwa silnie utleniające produkty, rodnik hydroksylowy i ditlenek azotu  $\cdot\text{NO}_2$ :

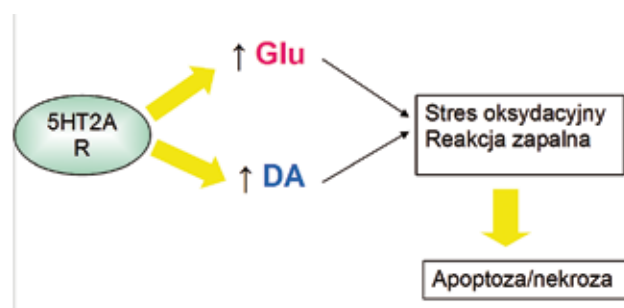


Ditlenek azotu i nadtlenoazotyn są silnymi czynnikami nitrozylującymi i powodują nitrowanie białek, lipidów i DNA. Wyczerpanie się mechanizmów obronnych komórek prowadzi do stresu oksydacyjnego, który odgrywa kluczową rolę w toksyczności amfetamin. Stosowane jako dopalacze PMA i PMMA mogą naśladować działanie MTH i ekstazy, a opisane powyżej mechanizmy mogą również odpowiadać za ich efekty cytotoksyczne. Pochodne amfetamin różnią się w swoich własnościach, podobnie zresztą jak różnią się między sobą MTH i ekstaza. MTH w równym stopniu uszkadza zakończenia neuronów dopaminowych i serotoninowych, podczas gdy ekstaza uszkadza bardziej zakończenia neuronów serotoninowych. Jednakże obie substancje powodują gwałtowne wydzielanie z zakończeń zarówno DA jak i 5-HT i opisany mechanizm może być wspólny dla całej grupy tych substancji. Wynika to z faktu, że białka transporterowe odpowiedzialne za pobieranie do neuronów DA i 5-HT nie są całkowicie selektywne i transporter dla 5-HT - SERT z łatwością pobiera do neuronów serotoninowych DA, która ulega w nich przemianom podobnym do tych, które

zachodzą w neuronach dopaminowych. Można dalej spekulować, że dopalacze wywołujące objawy podobne do pobudzenia charakterystycznego dla amfetamin (mefedron, pochodne fenyletyloaminy czyli związki 2C) będą równie neurotoksyczne jak MTH i ekstaza, zwłaszcza w długotrwałym stosowaniu. Jednakże te sugestie wymagają systematycznych badań na modelach zwierzęcych.

### Mechanizm neurotoksycznego działania pochodnych tryptaminy

Pochodne tryptaminy, w tym stosowana jako dopalacz **5-MeO-DIPT** czyli „Foxy” czy też kombinacja **BZP i TFMPP**, nie wykazują działania skierowanego na transportery dla DA i 5-HT, DAT i SERT. BZP, podobnie do ekstazy zwiększa wydzielanie DA i 5-HT. Pochodne tryptaminy oraz TFMPP wpływają wprost na różne receptory serotoninowe, w tym 5-HT<sub>2A</sub>. Receptory te występują licznie na komórkach piramidowych kory mózgowej i ich pobudzenie jest odpowiedzialne za uwalnianie Glu. Pobudzenie receptorów 5-HT<sub>2A</sub> o innej lokalizacji korowej powoduje wzrost uwalniania DA w układzie meзокortykalnym. Nie przeprowadzono badań pod kątem cytotoksycznego działania 5-MeO-DIPT i TFMPP, jednakże w tym przypadku możliwe jest zapoczątkowanie procesów neurotoksycznych podobnych do opisanych dla amfetamin, zwłaszcza przy stosowaniu wysokich, wielokrotnych dawek tych substancji. Nadmierne gromadzenie się DA i Glu będzie z dużym prawdopodobieństwem prowadzić do rozwoju stresu oksydacyjnego i reakcji zapalnych, a w konsekwencji do uszkodzenia komórek. Możliwy neurotoksyczny mechanizm 5-MeO-DIPT i TFMPP przedstawia ryc. 2.



Ryc. 2. Hipotetyczny mechanizm neurotoksycznego działania 5-MeO-DIPT i TFMPP

Opisane procesy mogą z dużym prawdopodobieństwem odpowiadać za neurotoksyczne efekty tzw. dopalaczy i prowadzić do śmierci neuronów drogą apoptozy lub nekrozy. Podkreślenia wymaga fakt, że stres oksydacyjny, reakcje zapalne oraz inne zaburzenia w funkcjonowaniu komórek wywoływane

przez dopalacze występują także w przebiegu postępujących schorzeń neurodegeneracyjnych takich jak choroba Parkinsona, Alzheimerera, Huntingtona i ALS.

Pozostaje zadać sobie pytanie, czy warto ryzykować uszkodzeniem mózgu sięgając po preparat, który rozpocznie swoje niszczące działanie.

Dr hab. Krystyna Gołembowska, Instytut Farmakologii PAN, Kraków.

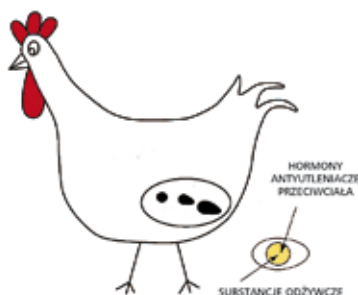
## T RANSFER MATCZYNYCH PRZECIWCIAŁ U PTAKÓW

*Edyta Podmokła (Kraków)*

Rozglądając się wokół można dostrzec ogromną różnorodność organizmów żywych. Chodzi nie tylko o zmienność gatunkową, bo akurat ona w naszej części globu nie jest przesadnie wielka, ale o zmienność osobniczą. Czasem na pierwszy rzut oka, innym razem po wnikliwej analizie, zauważa się, że w obrębie tego samego gatunku nie ma dwóch identycznych osobników. Wyjątkiem są bliźnięta jednojajowe, które genetycznie i zwykle anatomicznie są takie same, choć mogą różnić się sposobem zachowania. Nasuwa się więc pytanie, co wpływa na fenotyp konkretnego osobnika? Z całą pewnością można powiedzieć, że przede wszystkim geny, ale ważną rolę odgrywa również środowisko, w jakim dany osobnik się rozwija. Jednak dwa powyższe czynniki to nie wszystko. Ważne rolę odgrywają też tak zwane efekty matczyne. Pod tym pojęciem kryje się niegenetyczny wpływ organizmu matki na fenotyp i dostosowanie jej potomstwa. Efekty matczyne mogą być bezpośrednią konsekwencją warunków środowiskowych

Pozwala to matce zmaksymalizować dostosowanie jej potomstwa w odpowiedzi na doświadczane przez nią czynniki środowiskowe. Wpływ samicy na fenotyp potomstwa odbywa się na etapie prenatalnym (u ptaków formowania jaja), jak również postnatalnym (późniejszy rozwój potomstwa). We wczesnym etapie rozwoju młodych samica może wpływać na nie poprzez substancje matczyne i ich zróżnicowaną alokację w potomstwo (ryc. 1). Do substancji takich zalicza się hormony, antyutleniacze czy immunoglobuliny, inaczej przeciwciała. W późniejszym etapie życia potomstwa, efekty matczyne mogą być realizowane przez zmienną intensywność opieki rodzicielskiej podczas inkubacji jaj, jak i po wykluciu się piskląt. Jednak, zarówno efekty matczyne oddziałujące na wczesnych, jak i późniejszych etapach rozwoju mogą mieć długookresowe konsekwencje dla dostosowania potomstwa.

Szczególnie ważnymi substancjami matczynymi, na które chciałam zwrócić uwagę, są przeciwciała. Immunoglobuliny to specyficzne białka uczestniczące w odpowiedzi immunologicznej, wytwarzane przez komórki plazmatyczne (przekształcone limfocyty B). Przeciwciała posiadają zdolność do rozpoznawania antygeny i wiązania go, co umożliwia dalsze procesy prowadzące do likwidacji patogenu. Po zakończeniu reakcji odpornościowej w krwioobiegu osobnika pozostaje pewna ilość immunoglobulin warunkująca istnienie pamięci immunologicznej, czyli zdolności organizmu do szybszej i intensywniejszej obrony immunologicznej przy ponownym kontakcie z tym samym antygenem. Fakt utrzymywania się pewnego poziomu przeciwciał w krwioobiegu umożliwia samicom przekazywanie tych przeciwciał potomstwu. Jest to transfer matczynych przeciwciał od samicy do młodych. Odbywać się może poprzez bezpośrednią wymianę z pęcherzykiem żółtkowym lub poprzez łożysko, jak również wraz z pokarmem przed lub zaraz po urodzeniu (ryc. 2). U większości ssaków występuje transfer przeciwciał przez łożysko i dodatkowo poprzez siarę (wczesna wydzielina gruczołów mlecznych) i mleko matki.



Ryc. 1. Alokacja substancji matczynych u ptaków. Samica wpływa na fenotyp potomstwa poprzez zróżnicowaną zawartość zasobów i specyficznych substancji w jaju.

doświadczanych przez matkę, a przez to stają się próbą przygotowania potomstwa na te warunki. Efekty te odgrywają szczególnie ważną rolę w nieprzewidywalnych warunkach środowiska. W sytuacji takiej skuteczne okazują się mechanizmy umożliwiające niegenetyczny, międzypokoleniowy przekaz informacji o optymalnym w danych warunkach fenotypie.