

Wpływ chronicznych podań asenapiny i iloperidonu na ekspresję i aktywność cytochromu P450 w mózgu i wątrobie

Schizofrenia jest ciężką chorobą psychiczną, na którą choruje obecnie w Polsce ponad 400 tysięcy ludzi. Choroba ta charakteryzuje się zaburzeniem postrzegania siebie i otaczającego świata, myślenia oraz odczuwania emocji. Pomimo wielu lat badań i prób opracowania coraz bardziej skutecznych leków, wciąż nie ma odpowiedniej farmakoterapii tego schorzenia. Nowoczesne leki stosowane u osób cierpiących na schizofrenię (neuroleptyki atypowe), mimo swojego szerokiego profilu działania, wymagają podawania pacjentom przez długi okres czasu (wiele miesięcy a nawet lat). Stąd leki te mogą wywierać istotny wpływ na ekspresję i aktywność cytochromu P450 (CYP), co może się przekładać na metabolizm leków oraz ważnych fizjologicznie związków endogennych, nie tylko w wątrobie, ale również innych organach i tkankach, także w mózgu.

Cytochrom P450 jest zespołem izoenzymów odpowiedzialnym za metabolizm większości leków i innych ksenobiotyków (pro-mutagenów i pro-kancerogenów) oraz substancji endogennych, takich jak cholesterol, kwasy żółciowe, steroidy, neuroprzekazniki oraz witaminy. Największe stężenie tych enzymów stwierdza się w wątrobie, lecz zostały one zidentyfikowane również w innych tkankach, takich jak mózg, płuca i nerki. Zmiany w aktywności cytochromu P450 mogą okazać się istotne nie tylko dla farmakoterapii, ale również dla stanu fizjologicznego organizmu.

Podczas leczenia schizofrenii neuroleptyki mogą być łączone z innymi lekami psychotropowymi lub lekami należącymi do innych grup farmakologicznych (np. z lekami kardiologicznymi lub antybiotykami), które pacjenci przyjmują jednocześnie. Może to prowadzić do interakcji farmakokinetycznych na poziomie metabolizmu katalizowanego przez cytochrom P450, które czasami są niebezpieczne dla pacjentów. Ze względu na różnice w składzie jakościowym i ilościowym izoenzymów cytochromu P450 w mózgu i wątrobie, a także różnice w regulacji enzymów w poszczególnych narządach lub tkankach, wydaje się celowe zbadanie wpływu długotrwałego podawania nowych atypowych neuroleptyków na ekspresję cytochromu P450 nie tylko w wątrobie, ale także w mózgu, tj. w miejscu działania leków psychotropowych. Metabolizm ksenobiotyków w mózgu (w tym leków) i związków endogennych z udziałem cytochromu P450 jest nowym i stosunkowo słabo poznanym obszarem badań. Obszar ten jest szczególnie interesujący ze względu na możliwość wyjaśnienia podstaw indywidualnych różnic w odpowiedzi na leki działające na ośrodkowy układ nerwowy i źródła niepożądanych skutków ubocznych tych leków, które mogą prowadzić do zmian neurodegeneracyjnych i być przyczyną różnych schorzeń mózgu.

Celem tego projektu jest zbadanie wpływu długotrwałego stosowania atypowych neuroleptyków – asenapiny i iloperidonu na ekspresję i aktywność izoenzymów cytochromu P450 w podrodzinach CYP1A, CYP2D i CYP3A, które uczestniczą w metabolizmie steroidów, neuroprzekazników i leków. Po podaniu farmakologicznych dawek asenapiny lub iloperidonu szczerom, aktywność i ekspresja (poziomy białka i mRNA) cytochromów P450 będą mierzone w wątrobie i wybranych strukturach mózgu, które są odpowiedzialne za działanie terapeutyczne lub odpowiadają za skutki uboczne działania neuroleptyków.

Wyniki tego projektu powinny dostarczyć cennych informacji umożliwiających przewidywanie interakcji metabolicznych (na poziomie cytochromu P450) między badanymi neuroleptykami a innymi lekami przyjmowanymi jednocześnie przez pacjentów cierpiących na schizofrenię. Ponadto, planowane badania mogą ujawnić dodatkowe farmakologiczne punkty uchwytu działania nowych neuroleptyków w mózgu, obejmujące ich wpływ na metabolizm endogennych neuroaktywnych substratów.