

## **Transportery glicynowe w schizofrenii. Nowa nadzieja czy szum informacyjny?**

### **Glycine transporters in schizophrenia. A new hope or informational noise?**

Przemysław Zakowicz<sup>1,2</sup>, Joanna Pawlak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu Katedra Psychiatrii,  
Zakład Genetyki w Psychiatrii

<sup>2</sup>Centrum Leczenia Dzieci i Młodzieży w Zaborze

#### **Summary**

Currently, we observe a huge number of publications describing the role of glycine transporter (GlyT1) inhibitors in schizophrenia treatment. The concept of application for these drugs derives from the glutamatergic theory of schizophrenia. This theory explains psychotic disturbances as the consequence of NMDA receptor functioning defect. The role of the mentioned receptor depends mostly on the presence of cofactors. One such cofactor is the simplest amino acid, glycine. This amino acid affects the glycine-binding site, located on the NR1 subunit of NMDAR and enables activation of the receptor. Substances enhancing the access of glycine to the receptor could hypothetically improve neuroplasticity. Higher efficacy of these neuroplastic processes may protect from cognitive deterioration and negative symptoms in the course of schizophrenia.

In this article we present a systematic review of current literature on the topic of GlyT1 inhibitors in schizophrenia treatment (the state of literature as of November 2019). Firstly, we described the preclinical reasons for glycine enhancement use. Next, we used CINAHL, EMBASE, EMCARE, Medline, PsycINFO, PubMed and Google Scholar databases to extract and analyze evidence from clinical trials. GlyT1 inhibitors seem to have a potential in searching for novel substances in the treatment of negative symptoms, but their capacity to reduce cognitive deficits is not evidenced. So far, the clinical efficacy of several substances was proven, including N-methylglycine (sarcosine), bitopertin and derivatives obtained with chemical synthesis. Some of these substances demonstrate a beneficial clinical effect, but the number of published reports in this area is disproportionate to the value of evidence.

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, objawy negatywne, glicyna

**Key words:** schizophrenia, negative symptoms, glycine

## Wprowadzenie

W ośrodkowym układzie nerwowym glicyna pełni rolę zarówno neuroprzekaźnika, jak i neuromodulatora [1]. Ta druga rola jest szczególnie ważna w badaniach nad schizofrenią ze względu na uczestnictwo glicyny w funkcjonowaniu receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDAR), biorącego udział w plastyczności synaptycznej i uczeniu się sieci neuronowych [2]. Strukturalnie, NMDAR jest kompleksem podjednostek zawierającym miejsce wiążące glicynę, zapewniającym właściwą aktywność receptora [3]. Prawidłowe działanie NMDAR wymaga utrzymywania względnie stałego stężenia glicyny w pobliżu pobudzających zakończeń synaptycznych. Warunek ten jest spełniony dzięki aktywności systemu transportu glicyny, opartego na dwóch różnych białkach: transporterze glicynowym typu 1 (GlyT1) oraz typu 2 (GlyT2) [1]. Oba wspomniane białka należą do rodziny transporterów sodu-zależnych (sodium-dependent solute carrier family SLC-6). Pierwszy z nich (GlyT1) jest szczególnie interesujący w procesie poszukiwania leków przeciwpsychotycznych. Stosowanie leków farmakologicznie modulujących aktywność receptora NMDA stanowiłoby atrakcyjną alternatywę do współcześnie używanych neuroleptyków, które wywołują wiele działań niepożądanych. Mimo obiecujących wyników badań przedklinicznych, zastosowanie inhibitorów GlyT1 w leczeniu chorych na schizofrenię jest wciąż kontrowersyjne.

### Glicyna w glutaminowej teorii schizofrenii

Szerokie zainteresowanie NMDAR wynika z podobieństwa pomiędzy psychodysleptycznym i entaktogennym działaniem antagonistów tego receptora a objawami psychotycznymi. Takie podobieństwo opisane zostało dla fencyklidyny oraz ketaminy. Intoksykacja tymi substancjami prowadzi do ciężkich zaburzeń orientacji oraz omamów, zwłaszcza wzrokowych, przypominających te obecne w schizofrenii paranoidalnej [4]. Pomimo dobrze znanej funkcji dopaminy oraz innych monoamin, oddziałujących przede wszystkim na neurotransmisję podkorową, kwestia podłoża zaburzeń asocjacji myślenia ściśle powiązanych z językiem oraz pogorszeniem się funkcji poznawczych (również w młodym wieku; dementia praecox) pozostaje otwarta [5]. Pewne wyjaśnienie w temacie patogenezy schizofrenii dają mechanizmy korowej plastyczności neuronalnej. Poznawcza i językowa dezorganizacja sugeruje podłoże w nieprawidłowych połączeniach pomiędzy poszczególnymi obszarami sieci neuronowych, zwłaszcza tymi zajmującymi się rozumieniem języka, percepcją (zwłaszcza słuchową) i obszarami determinującymi właściwą motywację i wolę. Zjawiska te odzwierciedlają wyniki badań neurochemicznych i neuroobrazowych [6] i znajdują potwierdzenie w niedostatecznej funkcji synchronizującej neuronów glutaminergicznych [7].

NMDAR odgrywa główną rolę w kodowaniu informacji oraz aktywności synaptycznej w ośrodkowym układzie nerwowym. Pod względem biochemicznym składa się on z różnych podjednostek: NR1, NR 2A, 2B, 2C, 2D, oraz NR3 A i B [3]. Nie jest zatem jednolitym kompleksem białkowym i istnieją różnice jego typów pomiędzy

poszczególnymi obszarami mózgu. Ponadto opisane zostały neurorozwojowe różnice w składzie podjednostek tego receptora (*neurodevelopmental switch*) [8].

Pojęcie glutaminergicznej plastyczności synaptycznej obejmuje dwa główne procesy: długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP) oraz długotrwałego osłabienia synaptycznego (LTD). Procesy LTP i LTD prowadzą do zmian metabolicznych w obrębie połączeń synaptycznych, co stanowi o wadze połączenia (szybkości i skuteczności, z jaką jest ono wykorzystywane) [9, 10]. Zmiany te zachodzą w szczególnych warunkach dotyczących samej aktywacji receptora NMDA. Funkcjonalnie jest to receptor aktywowany przez glutaminian, ale wymaga także kofaktorów, mianowicie agonistów miejsca glicynowego [11].

Początkowe zainteresowanie NMDAR dotyczyło jego bezpośrednich antagonistów takich jak ketamina, czy fencyklidyna. Niestety, substancje te powodowały liczne działania niepożądane, jak zaburzenia świadomości, omamy, bądź zaburzenia nastroju, które mogą pogarszać przebieg choroby [12]. W związku z tym wysiłki skierowano ku bardziej specyficznym punktom uchwytu, jak miejsce glicynowe NMDAR oraz transportery glicynowe. Podejście to zaowocowało opracowaniem nowej grupy substancji, nazywanych inhibitorami wychwytu zwrotnego glicyny. Pierwsze próby z inhibitorem GlyT1, glicylododecylamidem (GDA) ujawniły jego znoszący wpływ na hiperaktywność u szczurów wywołaną PCP. Dalsze użycie specyficznych antagonistów na skrawkach hipokampa potwierdziło ich wpływ na funkcję NMDAR [13].

Badania przedkliniczne na zwierzętach sugerują korzystny efekt inhibitorów GlyT1, zwłaszcza w modelu poznawczym dotyczącym hamowania impulsów (*prepulse inhibition*) oraz funkcjach społecznych. Pochodna sarkozyny poprawia, podobnie jak klozapina rozpoznawanie społeczne (*social recognition*) u szczurów. Stąd próby użycia inhibitorów GlyT1 w znoszeniu negatywnych objawów schizofrenii. Aktualne schematy leczenia, oparte głównie na neurotransmisji monoaminowej nie są efektywne w przywracaniu prawidłowego funkcjonowania społecznego [14].

Prezentujemy wyniki przeglądu systematycznego oceniającego użycie tych substancji u pacjentów ze schizofrenią. W przeglądzie uwzględniliśmy wyłącznie kliniczne, recenzowane prace badawcze przeprowadzone z udziałem osób z diagnozą schizofrenii (wykluczyliśmy prace przeglądowe, bądź streszczenia zjazdowe) wyszukane za pomocą baz danych: CINAHL, EMBASE, EMCARE, Medline, PsycINFO, PubMed dla materiałów w języku angielskim oraz artykułów polskojęzycznych indeksowanych w Google Scholar. Do wyszukiwania użyliśmy słów kluczowych: GlyT1 OR glycine transporter AND schizophrenia. Liczba uzyskanych wyników wyszukiwania wyniosła 858, po usunięciu duplikatów do przeglądu tytułów oraz streszczeń zostało zakwalifikowanych 300 prac. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia, do szczegółowej analizy całego tekstu wybrano 18 artykułów. Model przeglądu systematycznego oparty był o algorytm PRISMA [15]. Szczegółowy przebieg przeglądu jest przedstawiony na rycinie pierwszej (Ryc. 1). Podsumowanie najistotniejszych badań klinicznych przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1. Zestawienie badań klinicznych oceniających stosowanie inhibitorów GlyT1 u osób z diagnozą schizofrenii**

Substancja	Autor i rok publikacji	Porównanie	Czas obserwacji klinicznej	Wyniki
N-metyloglicyna (sarkozyna)	Tsai i wsp. 2004	Pacjenci przewlekle chorzy leczeni dodatkowo sarkozyną (n = 17) vs pacjenci, którym podawano dodatkowo placebo (n = 21)	6 tygodni	Znaczna poprawa funkcjonowania w ocenie PANSS, SANS i BPRS w grupie pacjentów leczonych sarkozyną
	Lane i wsp. 2005	Pacjenci leczeni risperydonom i placebo (n = 23) vs pacjenci leczeni risperydonom i sarkozyną (n = 21) vs pacjenci leczeni risperydonom i D-seryną (n = 21)	6 tygodni	Znaczna poprawa funkcjonowania w ocenie PANSS i SANS w grupie pacjentów leczonych sarkozyną
	Lane i wsp. 2006	Pacjenci leczeni klozapiną i sarkozyną (n = 10) vs pacjenci leczeni klozapiną i placebo (n = 10)	6 tygodni	Bez korzystnego wpływu augmentacji leczenia
	Lane i wsp. 2008	Pacjenci nieprzyjmujący leków przeciwpsychotycznych, w ostrym epizodzie choroby. Po włączeniu leczenia sarkozyną w dawce 1g (n = 9) i 2g (n = 11)	6 tygodni	Istotna redukcja objawów ocenianych w PANSS wśród pacjentów leczonych sarkozyną
	Lane i wsp. 2010	Pacjenci przewlekle chorzy leczeni dodatkowo sarkozyną (n = 20) vs pacjenci przewlekle chorzy leczeni dodatkowo D-seryną (n = 20) vs pacjenci przewlekle chorzy leczeni dodatkowo placebo (n = 20)	6 tygodni	Znaczna poprawa funkcjonowania w ocenie PANSS i SANS w grupie leczonej sarkozyną
	Amiaz i wsp. 2015	Pacjenci w stabilnym stanie klinicznym. Leczeni dodatkowo sarkozyną w dawce 2g (n = 5) vs 4g (n = 17)	8 dni	Poprawa w zakresie objawów pozytywnych oraz ogólnych w PANSS wśród pacjentów leczonych sarkozyną
	Lin i wsp. 2017	Pacjenci przewlekle chorzy leczeni dodatkowo sarkozyną (n = 21) vs leczeni dodatkowo sarkozyną z benzoesanem sodu (n = 21) vs leczeni dodatkowo placebo (n = 21)	12 tygodni	Poprawa funkcjonowania w skali GAF u pacjentów leczonych sarkozyną z benzoesanem sodu

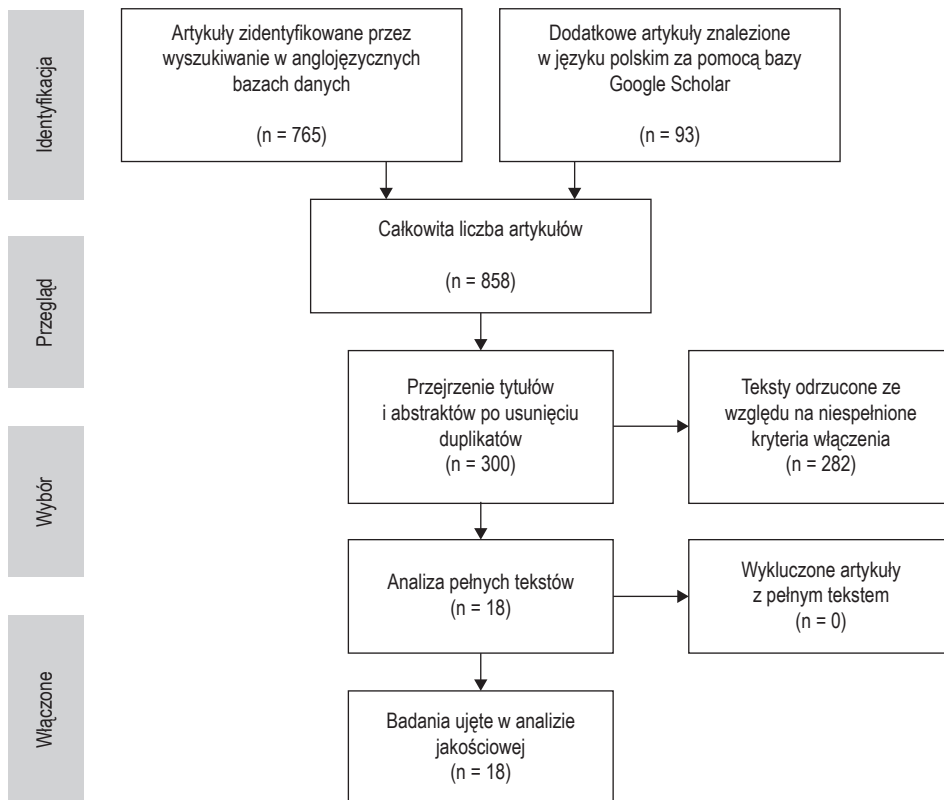
*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Bitopertyna	Umbricht i wsp. 2014	323 pacjentów ze schizofrenią, z dominującymi objawami negatywnymi. Leczeni dodatkowo bitopertyną w dawce 10 mg vs 30 mg vs 60 mg vs leczeni dodatkowo placebo	8 tygodni	Znaczna redukcja objawów negatywnych u pacjentów leczonych bitopertyną
	Bugarski-Kirola i wsp. 2017	605 pacjentów leczonych dodatkowo placebo, lub bitopertyną w dwóch dawkach (5 mg vs 10 mg): DayLyte oraz 594 pacjentów leczonych dodatkowo placebo, lub bitopertyną w dwóch dawkach (10 mg vs 20 mg): FlashLyte.	24 tygodnie	Redukcja objawów w skali PANSS, brak przewagi nad grupą placebo
ORG-25935	Schoemaker i wsp. 2014	Pacjenci w stabilnym stanie klinicznym (n = 215), leczeni dodatkowo ORG-25935 w dawkach 4–8 mg vs 12–16 mg vs placebo	12 tygodni	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami w ocenie PANSS, GAF oraz SANS
AMG 747	Dunayevich i wsp. 2017	Pacjenci w stabilnym stanie klinicznym (n = 153) leczeni dodatkowo AMG 747 w dawkach 5 mg vs 15 mg vs 40 mg vs placebo.	12 tygodni	Znaczna redukcja nasilenia objawów negatywnych w grupie przyjmującej 15 mg w porównaniu z grupą, której podawano placebo

## Wyniki przeglądu systematycznego literatury

### *N-metyloglicyna (sarkozyna)*

N-metyloglicyna jest zarówno selektywnym ligandem miejsca glicynowego w receptorze NMDA, jak i antagonistą GlyT-1. Podobnie, jak D-alanina, nie uczestniczy w innych, znanych układach przekaźnikowych. W podanym przez nas przedziale czasowym (stan literatury na listopad 2019) opublikowano 10 badań klinicznych, opisujących użycie sarkozyny u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Pierwsze porównanie sarkozyny do placebo przeprowadzone było na niewielkiej grupie przewlekle chorych. Do badania zostali włączeni pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią, ze stabilnymi dawkami leków w ciągu 3 miesięcy leczenia poprzedzających badanie. Grupa 38 chorych została zrandomizowana z podwójnym zaślepieniem do dwóch ramion terapeutycznych. 17 osób leczono sarkozyną, w grupie placebo było 21 osób. Dołączenie leczenia sarkozyną skutkowało znaczną poprawą w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych oraz poznawczych, mierzonych przy użyciu skal psychometrycznych: Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (Positive and Negative



Ryc. 1. Przegląd systematyczny: używając haseł kluczowych (GlyT1 OR Glycine transporters) AND schizophrenia przeszukano bazy danych CINAHL, EMBASE, EMCARE, Medline, PsycINFO, PubMed dla artykułów w języku angielskim, ponadto włączono artykuły polskojęzyczne, indeksowane w bazie danych Google Scholar (n = 93) Stan literatury na listopad 2019. Do szczegółowej analizy spośród uzyskanych artykułów wybrano 18.

Symptoms Scale: PANSS), Skala Oceny Objawów Negatywnych (Scale for the Assessment of Negative Symptoms: SANS) oraz Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej (Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS) [16]. W dalszej próbie zwiększono grupę badaną. Pacjenci z zaostrzeniem schizofrenii (n = 65) zostali podzieleni na trzy grupy terapeutyczne: risperidon + placebo (n = 23), risperidon + D-seryna (n = 21) oraz risperidon + sarkozyna (n = 21) [17]. W grupie z sarkozyną zaobserwowano znaczną poprawę kliniczną (w PANSS i SANS), w porównaniu do pozostałych grup. Wyniki wskazują na mniejszą efektywność D-seryny w porównaniu do sarkozyny. Kolejne badanie potwierdziło te rezultaty [18].

Natomiast badanie Lane i wsp. nie potwierdziło korzystnego efektu augmentacji leczenia za pomocą sarkozyny u pacjentów leczonych kłozapiną, w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo [19]. Sarkozyna była również testowana

w monoterapii. Pacjenci nieprzyjmujący neuroleptyków ( $n = 20$ ) byli leczeni dwoma różnymi dawkami sarkozyny: 2 g/dzień ( $n = 11$ ) oraz 1 g/dzień ( $n = 9$ ). W obu grupach zaobserwowano istotną redukcję pozytywnych, negatywnych oraz ogólnych objawów w PANSS [20]. Wyniki uzyskane przez grupę badaczy pod kierownictwem Amiaz, potwierdziły efektywność sarkozyny po krótszym czasie leczenia (8 dni), ale w wyższej dawce (4 g/dzień) [21]. Przeprowadzono także badanie testujące złożoną terapię z sarkozyną oraz inhibitorem oksydazy D-aminokwasów (benzoesan sodu) u przewlekle chorych na schizofrenię [22]. Pacjenci ( $n = 63$ ) w stabilnym stanie klinicznym zostali podzieleni na grupę placebo ( $n = 21$ ), grupę z sarkozyną ( $n = 21$ ) oraz grupę z sarkozyną i benzoesanem sodu ( $n = 21$ ). Po 12 tygodniach farmakoterapii, pacjenci zostali ocenieni za pomocą PANSS, skali globalnej oceny funkcjonowania (Global Assessment of Functioning Scale, GAF) oraz skali ogólnego wrażenia klinicznego (Clinical Global Impression-Severity Scale, CGI-S). Funkcje poznawcze oceniano za pomocą baterii testów MCCB (MATRICS Consensus Cognitive Battery). Grupa chorych leczonych sarkozyną w połączeniu z benzoesanem sodu osiągnęła poprawę wyniku w skali GAF, ale nie zaobserwowano istotnej różnicy w skalach PANSS i CGI-S pomiędzy grupami. W funkcjonowaniu poznawczym grupa leczona sarkozyną oraz benzoesanem sodu miała lepsze ogólne wyniki, w uczeniu słownym oraz pamięci. W grupie leczonej samą sarkozyną, istotnie wzrosła zdolność rozumowania oraz rozwiązywania problemów w porównaniu z grupą, w której zastosowano placebo [22].

Badania neuroobrazowe przeprowadzone przez Strzeleckiego i wsp. pokazały wpływ 6-miesięcznej augmentacji leczenia sarkozyną na stężenie metabolitów w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej (DLPFC) [23]. Oceniano trzy różne markery: N-acetyloasparaginian (NAA), kompleks glutaminianu, glutaminy i GABA (Glx) oraz mioinozytol (mI). Po leczeniu poziomy NAA oraz Glx zmniejszyły się, czemu towarzyszył wzrost poziomu mI. W innym badaniu tego zespołu potwierdzono różnice w poziomach NAA oraz Glx w istocie białej płata czołowego [24] oraz hipokampa [25] u pacjentów leczonych sarkozyną.

### *Bitopertyna*

Bitopertyna jest selektywnym, niekompetycyjnym inhibitorem GlyT1, zaprojektowanym i przetestowanym klinicznie w celu łagodzenia poznawczych i negatywnych objawów schizofrenii [26]. Początkowe rezultaty były obiecujące: substancja była efektywna w badaniach na zwierzętach, jak również w farmakokinetycznych badaniach przedklinicznych z udziałem ludzi [27]. W drugiej fazie badań klinicznych zaobserwowano znaczną redukcję objawów negatywnych w skali PANSS [28]. Jednak wielośrodkowe badanie kliniczne trzeciej fazy nie wykazało korzystnego efektu. Dwa wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badania randomizowane, kontrolowane placebo (DayLyte oraz FlashLyte) przeprowadzone na grupach 605 oraz 594 pacjentów wykazały istotną redukcję objawów w skali PANSS [29] po 24 tygodniach leczenia bitopertyną w dawce 5 mg, 10 mg (DayLyte) oraz 10 mg i 20 mg (FlashLyte). Uzyskane rezultaty jednak nie były istotnie lepsze niż w grupie stosującej placebo.

Nazewnictwo zaproponowane przez Europejską Radę Neuropsychofarmakologii (ECNP) wymienia bitopertynę jako inhibitor wychwytu zwrotnego glicyny, bez licencjonowanych wskazań. Efektywność w redukcji objawów negatywnych jest opisywana w przypadku użycia bitopertyny razem z lekami przeciwpsychotycznymi. Działania niepożądane, zgodnie z nomenklaturą ECNP obejmują zawroty głowy, nudności, zaburzenia widzenia [30].

#### *ORG-25935*

ORG-25935 jest syntetyczną substancją zawierającą w swojej budowie chemicznej resztę N – metyloglicyny (sarkozyny), decydującą o właściwościach selektywnego inhibitora GlyT1. Lek ten był użyty jako augmentacja leczenia neuroleptycznego i był dobrze tolerowany w zastosowanych dawkach (4–16 mg 2x/dzień). ORG-25935 został dodany do leczenia neuroleptykami drugiej generacji u klinicznie stabilnych pacjentów. W badaniu Schoemaker i wsp. 215 pacjentów zostało podzielonych na trzy ramiona terapeutyczne: 4–8 mg dwa razy dziennie, 12–16 mg dwa razy dziennie oraz grupę placebo. Po 12 tygodniach leczenia, 187 pacjentów oceniono za pomocą PANSS, GAF oraz SANS, nie zaobserwowano jednak istotnej różnicy pomiędzy grupami [31].

#### *AMG 747*

AMG 747 jest innym, syntetycznym selektywnym inhibitorem GlyT1. W drugiej fazie badań klinicznych pacjenci w ustabilizowanym stanie klinicznym zostali zrandomizowani do czterech grup, otrzymujących odpowiednio: 5 mg, 15 mg, 40 mg dziennie oraz placebo przez 12 tygodni. U 153 pacjentów przeprowadzono ocenę psychometryczną z użyciem skali oceny objawów negatywnych (Negative Symptom Assessment NSA-16) oraz PANSS dla objawów negatywnych, PANSS dla objawów pozytywnych oraz CGI-S i CGI-I dla oszacowania stopnia ciężkości choroby, ponadto baterii testów MATRICS (MCCB) lub baterii CogState dla objawów poznawczych. Grupa otrzymująca 15 mg AMG 747 osiągnęła znaczną redukcję nasilenia objawów negatywnych w porównaniu do grupy, której podawano placebo. Objawy pozytywne oraz poznawcze nie uległy znaczącej poprawie po leczeniu [32].

#### *PF-03463275*

Do tej pory skuteczność tej substancji oceniono w badaniu klinicznym z neuroobrazowaniem. Zdolność do wiązania GlyT1 została potwierdzona w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Dla poszczególnych dawek (10 mg, 20 mg oraz 40 mg dziennie), badacze obserwowali proporcjonalną zdolność wiązania GlyT1. Lek zwiększał LTP w grupie pacjentów ze schizofrenią, z większym wskaźnikiem wiązania w strukturach podkorowych (jądra podstawy), niż w rejonach korowych. Lek, podobnie do wspomnianego powyżej, daje odpowiedź kliniczną w modelu odwrotnie U-kształtnym (najlepsza odpowiedź przy średnich dawkach). PF-03463275 był dobrze



tolerowany w użytych dawkach, nie znosił jednak deficytów poznawczych wywołanych podaniem ketaminy [33].

### Wnioski

W aktualnym podejściu do schizofrenii najważniejszym wyzwaniem klinicznym pozostają objawy negatywne i poznawcze. Leczenie zapobiegające postępującym deficytom poznawczym, mogłoby polepszyć prognozę oraz jakość życia pacjentów. Zrozumienie zależności pomiędzy receptorem NMDA oraz glicyną daje możliwość rozwoju nowych związków wiodących o potencjalnym znaczeniu klinicznym.

Selektywne inhibitory transportu glicyny, zwiększają dostępność tego aminokwasu dla miejsca glicynowego receptora NMDA. To potencjalnie może zwiększać jego aktywność. Dalszym skutkiem mogłaby być większa wydajność procesów plastyczności synaptycznej, czyli podstawowego mechanizmu uczenia się neuronów. Jednak substancje bezpośrednio działające na NMDAR pozostają kontrowersyjne ponieważ nie jest on jednolitym zespołem białek, w przeciwieństwie do innych receptorów badanych w schizofrenii. Jego typy różnią się w zależności od lokalizacji w ośrodkowym układzie nerwowym oraz od etapu rozwoju mózgu. Czyni to NMDAR bardzo heterogennym, co utrudnia projektowanie leków działających na konkretny punkt uchwytu. Ponadto udział tego receptora w zjawisku ekscytotoksyczności ogranicza zastosowanie jego agonistów [7]. Leki omijające bezpośrednią aktywację NMDA, np. w mechanizmie glicynowym, mogłyby okazać się bezpieczniejsze w praktyce klinicznej. Zaprezentowane wyniki przeglądu systematycznego nie dostarczają solidnych dowodów na skuteczność inhibitorów GlyT1 w dotychczasowych badaniach.

Spośród 18 cytowanych prac, jedynie 6 przyniosło pozytywne rezultaty. W badaniach na mniejszych grupach chorych wyniki są obiecujące, ale nie znajdują potwierdzenia w szerszych populacjach. Warto również zauważyć, że użycie skal psychometrycznych w ocenie redukcji objawów jest również poddawane dyskusji z powodu samej kategoryzacji objawów [34]. Większość wyszukanych prac ma charakter przeglądowy, bądź opiera się na badaniach przedklinicznych. Liczba publikacji na ten temat jest zatem niewspółmierna do jakości dowodów. Odwołując się do tytułu, mamy niewątpliwie do czynienia z efektem szumu informacyjnego. Utrudnia on wydobycie właściwych dowodów o dobrej jakości oraz daje iluzoryczne wrażenie wysokiego poziomu wiedzy w obszarze GlyT. Inhibitory transportera GlyT1 dają nadzieję na skuteczność, ale aktualnie dostępne dowody kliniczne nie wystarczają by zaliczyć te substancje do leków przeciwpsychotycznych.

## Piśmiennictwo

1. Harvey RJ, Yee BK. *Glycine transporters as novel therapeutic targets in schizophrenia, alcohol dependence and pain*. Nat. Rev. Drug Discov. 2013; 12(11): 866–885.
2. Watkins JC, Jane DE. *The glutamate story*. Br. J. Pharmacol. 2009; 147(S1): S100–108.
3. Lau CG, Zukin RS. *NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders*. Nat. Rev. Neurosci. 2007; 8(6): 413–426.
4. Frohlich J, Van Horn JD. *Reviewing the ketamine model for schizophrenia*. J. Psychopharmacol. (Oxf). 2014; 28(4): 287–302.
5. Kendler KS, Schaffner KF. *The dopamine hypothesis of schizophrenia: an historical and philosophical analysis*. Philos. Psychiatry Psychol. 2011; 18(1): 41–63.
6. Xie S, Liu B, Wang J, Zhou Y, Cui Y, Song M i wsp. *Hyperconnectivity in perisylvian language pathways in schizophrenia with auditory verbal hallucinations: A multi-site diffusion MRI study*. Schizophr. Res. 2019 Aug; 210: 262–269. DOI: 10.1016/j.schres.2018.12.024.
7. Konradi C, Heckers S. *Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment*. Pharmacol. Ther. 2003; 97(2): 153–179.
8. Zhou M. *Developmental changes in NMDA neurotoxicity reflect developmental changes in subunit composition of NMDA receptors*. J. Neurosci. 2006; 26(11): 2956–2963.
9. Hebb DO. *The organization of behaviour: a neuropsychological theory*. Vol. 609. Wiley New York; 1952.
10. Martens MB, Celikel T, Tiesinga PHE. *A developmental switch for Hebbian plasticity*. PLoS Comput Biol. 2015; 11(7): e1004386. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004386.
11. Hirai H, Kirsch J, Laube B, Betz H, Kuhse J. *The glycine binding site of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR1: identification of novel determinants of co-agonist potentiation in the extracellular M3-M4 loop region*. Proc. Natl. Acad. Sci. 1996; 93(12): 6031–6036.
12. Costa BM, Irvine MW, Fang G, Eaves RJ, Mayo-Martin MB, Skifter DA i wsp. *A novel family of negative and positive allosteric modulators of NMDA receptors*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010; 335(3): 614–621.
13. Javitt DC. *Glycine transport inhibitors and the treatment of schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2008; 63(1): 6–8.
14. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A i wsp. *Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation*. Psychiatry Res. 2012; 197(1–2): 1–6.
15. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M i wsp. *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement*. Sys. Rev. 2015; 4(1): 1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1.
16. 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. Psychiatr. 2004; 55(5): 452–456.
17. Lane HY, Chang YC, Liu YC, Chiu CC, Tsai GE. *Sarcosine or D-Serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62(11): 1196.
18. Lane HY, Lin CH, Huang YJ, Liao CH, Chang YC, Tsai GE. *A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison study of sarcosine (N-methylglycine) and d-serine add-on treatment for schizophrenia*. Int. J. Neuropsychophar. 2010 May; 13(04): 451.

19. Lane HY, Huang CL, Wu PL, Liu YC, Chang YC, Lin PY i wsp. *Glycine transporter 1 Inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizofrenia*. Biol. Psychiatry 2006; 60(6): 645–649. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.04.005.
20. Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Liao CH, Perng CH, i wsp. *Sarcosine (N-Methylglycine) treatment for acute schizofrenia: a randomized, double-blind study*. Biol. Psychiatry 2008; 63(1): 9–12.
21. Amiaz R, Kent I, Rubinstein K, Sela BA, Javitt D, Weiser M. *Safety, tolerability and pharmacokinetics of open label sarcosine added on to anti-psychotic treatment in schizofrenia – preliminary study*. Isr. J. Psychiatry Relat. Sci. 2015; 52(1): 12–15.
22. Lin CY, Liang SY, Chang YC, Ting SY, Kao CL, Wu YH i wsp. *Adjunctive sarcosine plus benzoate improved cognitive function in chronic schizofrenia patients with constant clinical symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. World J. Biol. Psychiatry 2017; 18(5): 357–368.
23. Strzelecki D, Podgórski M, Kałużńska O, Stefańczyk L, Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A i wsp. *Adding sarcosine to antipsychotic treatment in patients with stable schizofrenia changes the concentrations of neuronal and glial metabolites in the left dorsolateral prefrontal cortex*. Int. J. Mol. Sci. 2015; 16(10): 24475–24489. DOI: 10.3390/ijms161024475.
24. Strzelecki D, Podgórski M, Kałużńska O, Gawlik-Kotelnicka O, Stefańczyk L, Kotlicka-Antczak M i wsp. *Supplementation of antipsychotic treatment with the amino acid sarcosine influences proton magnetic resonance spectroscopy parameters in left frontal white matter in patients with schizofrenia*. Nutrients. 2015; 7(10): 8767–8782.
25. Strzelecki D, Podgórski M, Kałużńska O, Gawlik-Kotelnicka O, Stefańczyk L, Kotlicka-Antczak M i wsp. *Supplementation of antipsychotic treatment with sarcosine – GlyT1 inhibitor – causes changes of glutamatergic INMR spectroscopy parameters in the left hippocampus in patients with stable schizofrenia*. Neurosci. Lett. 2015; 606: 7–12.
26. Kingwell K. *Schizofrenia drug gets negative results for negative symptoms*. Nat. Rev. Drug Discov. 2014; 13(4): 244–245.
27. Parrott N, Hainzl D, Alberati D, Hofmann C, Robson R, Boutouyrie B i wsp. *Physiologically based pharmacokinetic modelling to predict single – and multiple-dose human pharmacokinetics of bitopertin*. Clin. Pharmacokinet. 2013; 52(8): 673–683.
28. Umbrecht D, Alberati D, Martin-Facklam M, Borroni E, Youssef EA, Ostland M i wsp. *Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizofrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study*. JAMA Psychiatry 2014; 71(6): 637646. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.163. PMID: 24696094.
29. Bugarski-Kirola D, Blaettler T, Arango C, Fleischhacker WW, Garibaldi G, Wang A i wsp. *Bitopertin in negative symptoms of schizofrenia – results from the phase III FlashLyte and DayLyte studies*. Biol. Psychiatry 2017; 82(1): 8–16.
30. Zohar J, Nutt DJ, Kupfer DJ, Moller HJ, Yamawaki S, Spedding M i wsp. *A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2014; 24(7): 1005–1014.
31. Schoemaker JH, Jansen WT, Schipper J, Szegedi A. *The selective glycine uptake inhibitor org 25935 as an adjunctive treatment to atypical antipsychotics in predominant persistent negative symptoms of schizofrenia: results from the GIANT trial*. J. Clin. Psychopharmacol. 2014; 34(2): 190–198.
32. Dunayevich E, Buchanan RW, Chen C-Y, Yang J, Nilsen J, Dietrich JM i wsp. *Efficacy and safety of the glycine transporter type-1 inhibitor AMG 747 for the treatment of negative symptoms associated with schizofrenia*. Schizophr. Res. 2017; 182: 90–97.

33. D'Souza DC, Carson RE, Driesen N, Johannesen J, Ranganathan M, Krystal JH i wsp. *Dose-related target occupancy and effects on circuitry, behavior, and neuroplasticity of the glycine transporter-1 inhibitor PF-03463275 in healthy and schizophrenia subjects*. Biol. Psychiatry 2018; 84(6): 413–421.
34. Van den Oord EJCG, Rujescu D, Robles JR, Giegling I, Birrell C, Bukszar J i wsp. *Factor structure and external validity of the PANSS revisited*. Schizophr. Res. 2006; 82(2–3): 213–223.

Adres: Przemysław Zakowicz  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Katedra Psychiatrii  
Zakład Genetyki w Psychiatrii  
60–806 Poznań, ul. Rokietnicka 8  
e-mail: przemek@zakowicz.eu

Otrzymano: 6.04.2020  
Zrecenzowano: 16.06.2020  
Otrzymano po poprawie: 27.07.2020  
Przyjęto do druku: 23.08.2020