

Zaburzenia układu purynergicznego w chorobach afektywnych i schizofrenii

Disturbances of purinergic system in affective disorders and schizophrenia

Magda Katarzyna Malewska-Kasprzak¹, Agnieszka Permoda-Osip¹,
Janusz Rybakowski^{1,2}

¹ Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych

² Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

Summary

Purinergic system plays a role in the regulation of many psychological processes, including mood and activity. It consists of P1 receptors, with adenosine as the agonist, and P2 receptors, activated by nucleotides (e.g., adenosine 5'-triphosphate – ATP). Propounded disturbances of uric acid in affective disorders were related to the introduction of lithium for the treatment of these disorders in the 19th and 20th century. At the beginning of the 21st century, new evidence was accumulated concerning a role of uric acid in the pathogenesis and treatment of bipolar disorder (BD). In patients with BD, higher prevalence of gout and increased concentration of uric acid have been found as well as the therapeutic activity of allopurinol, used as an adjunct to mood stabilizers, has been demonstrated in mania. In recent years, the research on the role of the purinergic system in the pathogenesis and treatment of affective disorders and schizophrenia focuses on the role of adenosine (P1) receptors and nucleotide (P2) receptors. Activation of adenosine receptors is related to an antidepressant activity. Alterations of P2 receptors are also significant for the pathogenesis of affective disorders. The role of purinergic system in schizophrenia is related to the effect of adenosine and nucleotide receptors on dopaminergic and glutamatergic neurotransmission. A lot of data indicate that schizophrenia is related to a deficit of adenosine system. Changes in the purinergic system are also significant for psychopathological symptoms of schizophrenia and for the action of antipsychotic drugs.

Słowa kluczowe: układ purynergiczny, zaburzenia afektywne, schizofrenia

Key words: purinergic system, affective disorders, schizophrenia

Układ purynergiczny i jego udział w czynnościach ośrodkowego układu nerwowego

Kwas moczowy jest końcowym metabolitem zasad purynowych pochodzących z pokarmu, syntezy *de novo* oraz rozpadu endogennych kwasów nukleinowych. Wykazano, że zarówno kwas moczowy, jak i niektóre puryny (np. adenozyina) mogą uczestniczyć w regulacji procesów psychicznych, w tym nastroju i aktywności.

W ośrodkowym układzie nerwowym adozynotrifosforan (ATP), inne nukleotydy i adenozyina są magazynowane i wydzielane do przestrzeni międzykomórkowej z różnych typów komórek: neuronów [1], astrocytów [2] i komórek mikrogleju [3]. Mechanizmy wydzielania ATP zostały określone jako pęcherzykowy transport zewnątrzkomórkowy z zakończeń nerwowych [4] przy udziale m.in. jonów wapnia [5]. W badaniach *in vivo* wykazano, że aktywność astrocytów zależy od wydzielania przekąźników, takich jak kwas glutaminowy, ATP oraz adenozyina [6].

Stężenie zewnątrzkomórkowego ATP wzrasta w stanach aktywności neuronalnej [1,3], pod wpływem leków psychostymulujących [7], w modelach depriwacji tlenu i glukozy (*Oxygen-Glucose Deprivation* – OGD), podczas napadów padaczkowych oraz zapaleń lub uszkodzeń mózgu [8]. Zaburzenia syntezy ATP w mitochondriach mogą mieć znaczenie w patogenezie chorób neurologicznych i psychicznych.

Receptory nukleotydowe, które zostały odkryte w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku przez brytyjskiego badacza Geoffreya Burnstocka, pierwotnie nosiły nazwę „receptorów purynergicznych”. Kiedy wykazano, że w ich aktywacji biorą udział zarówno nukleotydy purynowe, jak i pirymidynowe, nazwę zmieniono na „receptory nukleotydowe” i podzielono je na dwie grupy: P1 i P2. Agonistą receptorów P1 jest nukleozyd purynowy, adenozyina. Wśród receptorów adozynowych wyróżniono podtypy A1, A2 i A3. Receptory P2, dalej podzielone na podgrupy P2X i P2Y, są aktywowane przez nukleotydy. Receptory P2X to receptory jonotropowe, tworzące kanał w błonie komórkowej, aktywowane przez trifosforan adozyny (ATP). Receptory P2Y to receptory metabotropowe, związane z białkami G (podobnie jak P1), aktywowane przez ATP, difosforan adozyny (ADP), trifosforan urydyny (UTP), difosforan urydyny (UDP) i cukrowe pochodne UDP [9]. Wydzielanie do przestrzeni zewnątrzkomórkowej adozyny, ATP i ADP wpływa na receptory P1 i P2 zlokalizowane na neuronach i komórkach nieneuronalnych takich jak astrocyty, oligodendrocyty, komórki mikrogleju i komórki endotelialne [10].

Przekąźnictwo purynergiczne odgrywa ważną rolę w procesach fizjologicznych i w stanach patologicznych. Receptory purynergiczne są szeroko rozpowszechnione w ośrodkowym układzie nerwowym, w komórkach nerwowych i glejowych kory mózgowej, podwzgórza, jąder podstawy, hipokampu i innych części układu limbicznego [11]. Zaburzenia w zakresie układu purynergicznego stwierdzono w licznych zaburzeniach neuropsychiatrycznych, w tym w chorobach afektywnych i schizofrenii [12]. W niniejszym przeglądzie przedstawiamy stan wiedzy na temat roli układu purynergicznego w chorobach afektywnych i schizofrenii na podstawie badań wykonanych w ostatnich dwóch dekadach.

Zaburzenia układu purynergicznego w chorobach afektywnych

Powiązania pomiędzy chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) a dysfunkcją układu purynergicznego początkowo dotyczyły zaburzeń w zakresie wartości prawidłowych samego kwasu moczowego. Miało to związek z wprowadzaniem litu do leczenia chorób afektywnych. Duński uczoney Carl Lange wysunął w 1886 roku hipotezę, że w patogenezie depresji ma swój udział nadmiar kwasu moczowego. Zaproponował terapeutyczne stosowanie litu, ponieważ moczan litu należy do najlepiej rozpuszczalnych moczanów. Natomiast australijski psychiatra John Cade wprowadził lit do leczenia stanów maniakalnych w 1949 roku, uprzednio wysunąwszy hipotezę, że w stanach tych występuje nadmierne wydzielanie moczanów [13].

Przesłanki odnośnie wpływu kwasu moczowego na patogenę choroby afektywnej dwubiegunowej mają charakter epidemiologiczny, kliniczny i terapeutyczny. Badania epidemiologiczne, które przeprowadzili Chung i wsp. [14] na Tajwanie, obejmowały 24 262 pacjentów z ChAD i 121 310 osób z grupy kontrolnej obserwowanych w latach 2000–2006. Wykazały, że dna moczanowa występuje u 16,4% pacjentów z ChAD i 13,6% osób z grupy kontrolnej. Ryzyko wystąpienia dny moczanowej podczas 6-letniego okresu obserwacyjnego było 1,19 większe dla pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w porównaniu z grupą kontrolną (95% przedział ufności (CI) = 1,10–1,24; $p < 0,001$).

W 2010 roku Salvatore i wsp. [15] stwierdzili, że pacjenci z pierwszym epizodem manii mają podwyższony poziom kwasu moczowego, co mogłoby wskazywać, że dysfunkcja układu purynergicznego może być obecna już na wczesnym etapie ChAD. Ostatnie analizy, które przeprowadzili Bartoli i wsp. [16, 17], dowiodły, że pacjenci z ChAD mają istotnie wyższe stężenie kwasu moczowego w porównaniu ze zdrowymi osobami oraz z chorującymi na depresję. Natomiast Albert i wsp. [18] ujawnili istotnie wyższe stężenie kwasu moczowego w chorobie afektywnej dwubiegunowej w porównaniu z pacjentami chorującymi na zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne i schizofrenię, ale nie odnotowali zmian stężenia pomiędzy fazami choroby u pacjentów z ChAD. Kolejne badanie potwierdziło, że stężenie kwasu moczowego jest istotnie wyższe u osób z pierwszym epizodem manii w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej i ulega zmniejszeniu wraz z poprawą stanu klinicznego po miesiącu leczenia [19]. W pracy własnej, porównującej stężenie kwasu moczowego u pacjentów z ChAD w okresie epizodu maniakalnego i depresyjnego oraz remisji, również nie wykazaliśmy istotnych różnic pomiędzy fazami choroby, hiperurykemię zaś stwierdziliśmy u ponad 1/3 pacjentów w trakcie epizodu depresyjnego [20].

Stosowany w leczeniu dny moczanowej allopurinol działa przez hamowanie enzymu oksydazy ksantynowej, redukując poziom kwasu moczowego. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i placebo, obejmującym pacjentów z manią (umiarkowaną do ciężkiej), dowiedziono, że dołączenie allopurinolu do litu i haloperidolu, zażywanych przez 8 tygodni, spowodowało większą redukcję pobudzenia i objawów maniakalnych, ocenianych z użyciem *Young Mania Rating Scale* (YMRS), w porównaniu z grupą, której dodawano placebo [21]. Natomiast projekt Machado-Vieiry i wsp. [22] miał na celu ocenę skuteczności i tolerancji allopurinolu (600 mg/

dobę) i dipirydamolu (200 mg/dobę) w połączeniu z litem w leczeniu ostrego epizodu maniakalnego. Badanie trwało 4 tygodnie, było randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo. Potwierdzono w nim, że uzyskana redukcja w zakresie skali YMRS była istotnie wyższa w wypadku allopurinolu w porównaniu z dipirydamolem i placebo. Działanie przeciwmaniakalne allopurinolu wykazywało korelację z obniżeniem stężenia kwasu moczowego. Na podstawie tych dwóch badań można wysnuć wniosek, że allopurinol może działać synergistycznie w stosunku do litu w leczeniu epizodów manii u pacjentów z ChAD.

W badaniu Jahangard i wsp. [23] obejmującym 57 pacjentów z epizodem maniakalnym badano przydatność allopurinolu (600 mg/dobę) w porównaniu z placebo dla potencjalizacji przeciwmaniakalnego działania kwasu walproinowego (15–20 mg/kg/dobę). W grupie pacjentów z dołączonym allopurinolem zarówno objawy manii, jak i stężenie kwasu moczowego zmniejszyły się istotnie bardziej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Prawdopodobieństwo remisji po 4 tygodniach leczenia było 23 razy wyższe w grupie otrzymującej allopurinol, a niższe stężenie kwasu moczowego po 4 tygodniach było związane z poprawą objawów. Tak więc w leczeniu epizodów manii allopurinol może działać również synergistycznie w odniesieniu do kwasu walproinowego.

W badaniach eksperymentalnych wykazano też przeciwdepresyjne działanie allopurinolu. Gürbüz Özgür i wsp. [24] porównywali działanie allopurinolu z efektem fluoksetyny w teście wymuszonego pływania u szczurów po 14 dniach stosowania leków. I allopurinol, i fluoksetyna powodowały zmniejszenie okresu bezruchu interpretowanego jako działanie przeciwdepresyjne o podobnej sile działania. Nie wykazano natomiast istotnej różnicy w działaniu przeciwdepresyjnym, gdy oba leki podawano łącznie, w porównaniu z efektem terapeutycznym każdego z leków z osobna. Metaanaliza Bartoli i wsp. [25] zaś potwierdziła, że allopurinol ma korzystne działanie w potencjalizacji leczenia przeciwmaniakalnego.

Obecne badania dotyczące roli układu purynergicznego w patogenezie chorób afektywnych skupiają się przede wszystkim na nieprawidłowościach w zakresie receptorów adenozynowych (P1) i nukleotydowych (P2) [26]. Aktywacja receptora adenozynowego powoduje osłabienie pobudliwości neuronalnej, zmniejszenie stężenia kwasu moczowego i hamowanie zależnego od wapnia uwalniania neuroprzekazników pobudzających. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że lit zwiększa poziom adenozyny przez hamowanie aktywności ektonukleotydu [27]. Dowiedziono również, że agoniści układu adenozynowego: cycloheksyloadenozyna (CHA) oraz N6-[2-(3,5-dimetoksyfenylo)-2-(2-metylofenylo)-etylo] adenozyna (DMPA) wywierają działanie przeciwdepresyjne w teście wymuszonego pływania [28]. Deprywacja snu powoduje wzrost sygnalizacji adenozynowej w mózgu. Podobne działanie wywiera S-adezyno-1-metionina – prekursor adenozyny [29]. Zarówno deprywacja snu, jak i terapia elektrowstrząsowa powodują zwiększenie ilości receptorów adenozynowych typu A1 [30]. Aktywacja receptorów A1 wywiera działanie hamujące na receptory NMDA. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że tego typu efekt wiąże się z działaniem przeciwdepresyjnym oraz pobudzeniem plastyczności neuronalnej. Receptory adenozynowe A2 modulują przekaznictwo dopaminergiczne w strukturach podkorowych mózgu,

a ich pobudzenie wiąże się z osłabieniem czynności motywacyjnych i motorycznych. Natomiast hamowanie tych receptorów, np. przez bupropion, jest związane z efektem przeciwdepresyjnym. Tak więc działanie przeciwdepresyjne można uzyskać zarówno przez aktywację receptorów adenozynowych A1, jak i hamowanie receptorów A2. Badanie Gubert i wsp. [31] wykazało, że u pacjentów z ChAD stężenie adenozyiny jest niższe w porównaniu z grupą kontrolną i występuje ujemna korelacja tego stężenia z nasileniem depresji. Stwierdzono ponadto, że większe upośledzenie funkcji poznawczych łączyło się z niższymi poziomami adenozyiny.

Zgromadzono też dowody wskazujące na udział w patogenezie ChAD receptorów P2, aktywowanych przez pozakomórkowy ATP. W pracy Gubert i wsp. [32] przedstawiono rolę receptora P2X7, który pośredniczy w procesach apoptozy, proliferacji i uwalnianiu cytokin prozapalnych, jak również w mechanizmach neuroprzebieżnictwa i neuromodulacji. Główne znaczenie w patogenezie ChAD może mieć uwalnianie cytokin prozapalnych, przy czym najistotniejsza jest tutaj aktywacja receptora P2X7 mikrogleju. Gen receptora P2X7 jest zlokalizowany na chromosomie 12q23-24, który opisuje się jako potencjalne locus dla chorób afektywnych [33]. Ponadto wykazano, że specyficzne genotypy receptora P2X7, np. dwa haplotypy zawierające A348T, mogą zwiększać wystąpienia chorób afektywnych. Ostatnie badania na myszach dowiodły, że receptor P2X7 ma związek z modelem depresji – wymuszonej bezradności [34].

Istnieją również dane dotyczące patogenetycznej roli w chorobach afektywnych receptora P2Y1. Ten znajdujący się na astrocytach receptor moduluje presynaptyczne wydzielanie glutaminianu zależnie od wapnia. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że receptory P2Y1 znajdujące się na komórkach neuronalnych uczestniczą w procesach motywacyjnych [35] oraz mają znaczenie w działaniu przeciwdepresyjnym i anksjolitycznym [36].

Zaburzenia układu purynergicznego w schizofrenii

Rola układu purynergicznego w schizofrenii jest związana z wpływem receptorów adenozynowych i nukleotydowych na przebieżnictwo glutaminergiczne i dopaminergiczne. Najwięcej danych sugeruje, że w schizofrenii mamy do czynienia z deficytem układu adenozynowego [37]. Już 20 lat temu wykazano asocjację pomiędzy polimorfizmem genu receptora adenozynowego A2A, znajdującego się na chromosomie 22q, a podatnością na zachorowanie na schizofrenię [38, 39].

Pobudzenie układu adenozynowego wywiera efekt antydopaminergiczny i proglutaminergiczny. Adenozyina i agoniści receptora A2A mają podobne działanie jak antagoniści dopaminy [40–43]. Natomiast antagoniści adenozyiny, m.in. kofeina, wywołują efekty podobne do środków psychostymulujących przez podwyższenie stężenia dopaminy w prądkowiu. Przez tworzenie heteromerów A2A/D2, obniżenie poziomu adenozyiny może powodować podwyższony poziom dopaminy. U chorych na schizofrenię stwierdzono redukcję receptorów A2A na poziomach transkrypcji i metylacji DNA kodującego geny tego receptora [44]. W niektórych pracach wykazano, że dipirydamol i allopurinol, które pobudzają układ adenozynowy przez hamowanie komórkowego wychwytu i eliminacji metabolicznej adenozyiny, mogą

potencjalizować działanie leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię [45, 46, 47].

W modelach zwierzęcych agoniści receptorów A1 i A2A obniżają aktywność behawioralną powodowaną przez antagonistów receptora NMDA [48, 49], a agoniści receptorów A2A pobudzają wydzielanie kwasu glutaminowego w glutaminergicznych zakończeniach nerwowych prądkowia [50]. W badaniach pośmiertnych wykonanych u chorych na schizofrenię stwierdzono, że podwyższony poziom mRNA transportera glutaminy w astrocytach jest powiązany z funkcją receptorów A2A [51]. Wyniki ostatnich badań *in vivo* dotyczące receptorów A2A wskazują, że dysfunkcja w układzie glutaminergicznym może wpływać na zaburzenia sygnalizacji między astrocytami a neuronami [52]. W badaniu myszy z usuniętymi receptorami A2A na astrocytach odnotowano zahamowanie funkcji psychomotorycznych i pamięci po podaniu antagonisty receptora NMDA, MK-801, oraz zahamowanie aktywności transportera glutaminy [53].

Zhang i wsp. [54] oceniali związek między ekspresją genu receptora adenozyнового A2A a wynikami testu bramkowania sensorycznego u chorych na schizofrenię przed leczeniem i po 6 tygodniach stosowania leków przeciwpsychotycznych oraz u osób zdrowych. Przed leczeniem chorzy na schizofrenię wykazywali upośledzenie bramkowania sensorycznego w porównaniu z osobami zdrowymi, natomiast nie było różnic w ekspresji receptorów A2A. Po leczeniu u chorych na schizofrenię stwierdzono wzrost ekspresji receptorów (up-regulacja), która korelowała z wyjściową amplitudą P50, będącą miarą bramkowania sensorycznego. Ostatnio Turčin i wsp. [55] badali asocjację między polimorfizmem genów receptorów adenozyновых A1, A2A i A3 a objawami psychopatologicznymi oraz objawami ubocznymi po lekach przeciwpsychotycznych u 127 chorych ze schizofrenią przewlekłą. Asocjację z objawami psychopatologicznymi stwierdzono w odniesieniu do receptorów A1 i A2A, natomiast z akatyzią w odniesieniu do wszystkich trzech badanych receptorów; asocjację z późnymi dyskinezami zaś wykazano w odniesieniu do receptora A3.

Obok receptorów adenozyновых wiele danych sugeruje również znaczenie receptorów nukleotyдовых w patogenezie i leczeniu schizofrenii. W przeciwieństwie do receptorów adenozyowych, pobudzenie receptorów nukleotyдовых wywiera efekt prodopaminergiczny i antyglutaminergiczny. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że stymulacja receptorów P2 powoduje pobudzenie zachowania, a ich hamowanie zapobiega aktywacji motorycznej. Stymulacja receptorów P2Y1 w korze przedczołowej związana jest ze wzrostem wydzielania dopaminy z neuronów okolicy nakrywki brzusznej [56]. Aktywacja tych receptorów wywołuje również hipofunkcję receptorów NMDA w korze przedczołowej [57]. Leki przeciwpsychotyczne takie jak haloperidol i chlorpromazyna hamują pobudzające działanie ATP przez receptory P2X niezależnie od blokowania receptorów dopaminowych D2. Natomiast podanie ATP lub nieselektywnych agonistów receptora P2X/y 2-metyloATP do prądkowia szczurów podwyższa poziom dopaminy i wywiera efekt euforyzujący, podobny do działania dopaminy [58, 59]. Aktywacja receptorów P2 przez endogenne ATP ma prawdopodobnie znaczenie w pobudzającym działaniu amfetaminy, natomiast blokowanie receptorów P2 może hamować rozwój nadczynności dopaminergicznej. Koványi i wsp. [60] po raz pierwszy zbadali rolę receptora P2X7 w zwierzęcym modelu schizofrenii wywołanym

podawaniem fencyklidyny. Uzyskane wyniki wskazują, że receptor ten może stanowić potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu schizofrenii.

Można wspomnieć również o badaniach stężenia kwasu moczowego u chorych na schizofrenię. W niektórych ujawniono podwyższone stężenie kwasu moczowego u części chorych w okresie zaostrzenia choroby [60, 61]. W ostatnich latach wskazuje się na związek między podwyższonym stężeniem kwasu moczowego a ryzykiem zespołu metabolicznego u chorych na schizofrenię [62, 63]. W badaniu własnym nie stwierdziliśmy różnic w stężeniu kwasu moczowego u chorych na schizofrenię w okresie zaostrzenia i remisji choroby. Stężenia kwasu moczowego u chorych na schizofrenię nie różniły się od stężeń chorych z ChAD [20].

Podsumowanie

Zaburzenia układu purynergicznego występujące w chorobach afektywnych i schizofrenii dotyczą kwasu moczowego oraz receptorów adenozynowych i nukleotydowych. Postulowane zaburzenia w zakresie kwasu moczowego w chorobach afektywnych miały związek z wprowadzeniem litu do leczenia tych chorób w XIX i XX wieku, natomiast na początku XXI wieku zgromadzono nowe dowody na udział kwasu moczowego w patogenezie i leczeniu ChAD. Wykazano większe rozpowszechnienie dny i wyższe stężenie kwasu moczowego u pacjentów z ChAD oraz terapeutyczne działanie w manii allopurinolu, stosowanego jako dodatek do leków normotymicznych.

W ostatnich latach badania nad rolą układu purynergicznego w patogenezie i leczeniu chorób afektywnych i schizofrenii skupiają się na zadaniach receptorów adenozynowych (P1) i nukleotydowych (P2). Aktywacja receptorów adenozynowych związana jest z działaniem przeciwdepresyjnym. W patogenezie chorób afektywnych istotne są również zmiany w zakresie receptorów P2. Znaczenie układu purynergicznego dla schizofrenii łączy się z wpływem receptorów adenozynowych i nukleotydowych na przekąźnictwo dopaminergiczne i glutaminergiczne. Wiele danych wskazuje, że w schizofrenii mamy do czynienia z deficytem układu adenozynowego. Zmiany w zakresie układu purynergicznego wpływają też na powstawanie objawów psychopatologicznych schizofrenii oraz działanie leków przeciwpsychotycznych.

Piśmiennictwo

1. Fields RD. *Nonsynaptic and nonvesicular ATP release from neurons and relevance to neuron-glia signaling*. Semin. Cell Dev. Biol. 2011; 22(2): 214–219.
2. Koizumi S. *Synchronization of Ca²⁺ oscillations: Involvement of ATP release in astrocytes*. FEBS J. 2010; 277(2): 286–292.
3. Imura Y, Morizawa Y, Komatsu R, Shibata K, Shinozaki Y, Kasai H i wsp. *Microglia release ATP by exocytosis*. Glia. 2013; 61(8): 1320–1330.
4. Bodin P, Burnstock G. *Purinergic signalling: ATP release*. Neurochem. Res. 2001; 26(8–9): 959–969.

5. Lalo U, Palygin O, Rasooli-Nejad S, Andrew J, Haydon PG, Pankratov Y. *Exocytosis of ATP from astrocytes modulates phasic and tonic inhibition in the neocortex*. PLoS Biol. 2014; 12(1): e1001747.
6. Zhang Z, Chen G, Zhou W, Song A, Xu T, Luo Q i wsp. *Regulated ATP release from astrocytes through lysosome exocytosis*. Nat. Cell Biol. 2007; 9(8): 945–953.
7. Pintora J, Alberto Porrás A, Francisco Morab F, Miras-Portugal MT. *Amphetamine-induced release of diadenosine polyphosphates – Ap4A and Ap5A – from caudate putamen of conscious rat*. Neurosci. Lett. 1993; 150(1): 13–16.
8. Burnstock G, Krügel U, Abbracchio MP, Illes P. *Purinergic signalling: From normal behaviour to pathological brain function*. Prog. Neurobiol. 2011; 95(2): 229–274.
9. Barańska J. *Receptory nukleotydowe – struktura i funkcja, historia i perspektywy*. Postępy Biochem. 2014; 60: 424–437.
10. Fields RD, Burnstock G. *Purinergic signalling in neuron-glia interactions*. Nat. Rev. Neurosci. 2006; 7(6): 423–436.
11. Burnstock G. *Purinergic signalling and disorders of the central nervous system*. Nat. Rev. Drug Discov. 2008; 7(7): 575–590.
12. Gomes CV, Kaster MP, Tomé AR, Agostinho PM, Cunha RA. *Adenosine receptors and brain diseases: Neuroprotection and neurodegeneration*. Biochim. Biophys. Acta 2011; 1808(5): 1380–1399.
13. Malewska MK, Jasińska A, Rybakowski J. *The therapeutic effects of lithium, a concept of purinergic theory in affective disorders*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2016; 32(2): 97–109.
14. Chung KH, Huang CC, Lin HC. *Increased risk of gout among patients with bipolar disorder: A nationwide population-based study*. Psychiatry Res. 180(2–3): 147–150.
15. Salvatore G, Viale CI, Luckenbaugh DA, Zanatto VC, Portela LV, Souza DO i wsp. *Increased uric acid levels in drug-naive subjects with bipolar disorder during a first manic episode*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2010; 34(6): 819–821.
16. Bartoli F, Crocamo C, Mazza MG, Clerici M, Carrà G. *Uric acid levels in subjects with bipolar disorder: A comparative meta-analysis*. J. Psychiatr. Res. 2016; 81: 133–139.
17. Bartoli F, Crocamo C, Dakanalis A, Brosio E, Miotto A, Capuzzi E i wsp. *Purinergic system dysfunctions in subjects with bipolar disorder: A comparative cross-sectional study*. Compr. Psychiatry 2017; 73: 1–6.
18. Albert U, De Cori D, Aguglia A, Barbaro F, Bogetto F, Maina G. *Increased uric acid levels in bipolar disorder subjects during different phases of illness*. J. Affect. Disord. 2015; 173: 170–175.
19. Chatterjee SS, Ghosal S, Mitra S, Mallik N, Ghosal MK. *Serum uric acid levels in first episode mania, effect on clinical presentation and treatment response: Data from a case control study*. Asian J. Psychiatr. 2018; 35: 15–17.
20. Malewska M, Permoda-Osip A, Kasprzak P, Niemiec A, Rybakowski J. *A study of uric acid concentration in bipolar disorder and schizophrenia*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2017; 33(3–4): 185–187.
21. Akhondzadeh S, Milajerdi MR, Amini H, Tehrani-Doost M. *Allopurinol as an adjunct to lithium and haloperidol for treatment of patients with acute mania: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Bipolar Disord. 2006; 8(5 Pt 1): 485–489.
22. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G i wsp. *A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyridamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania*. J. Clin. Psychiatry 2008; 69(8): 1237–1245.

23. Jahangard L, Soroush S, Haghghi M, Ghaleiha A, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E i wsp. *In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder.* Eur. Neuropsychopharmacol. 2014; 24(8): 1210–1221.
24. Gürbüz Özgür B, Aksu H, Birincioğlu M, Dost T. *Antidepressant-like effects of the xanthine oxidase enzyme inhibitor allopurinol in rats. A comparison with fluoxetine.* Pharmacol. Biochem. Behav. 2015; 138: 91–95.
25. Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. *Allopurinol as add-on treatment for mania symptoms in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* Br. J. Psychiatry 2017; 210(1): 10–15.
26. Ortiz R, Ulrich H, Zarate CA, Machado-Vieira R. *Purinergic system dysfunction in mood disorders: A key target for developing improved therapeutics.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biological. Psychiatry 2015; 57: 117–131.
27. Oliveira Rda L, Seibt KJ, Rico EP, Bogo MR, Bonan CD. *Inhibitory effect of lithium on nucleotide hydrolysis and acetylcholinesterase activity in zebrafish (Danio rerio) brain.* Neurotoxicol. Teratol. 2011; 33(6): 651–657.
28. Kaster MP, Rosa AO, Rosso MM, Goulart EC, Santos AR, Rodrigues AL. *Adenosine administration produces an antidepressant-like effect in mice: Evidence for the involvement of A1 and A2A receptors.* Neurosci. Lett. 2004; 355(1–2): 21–24.
29. De Berardis D, Marini S, Serroni N, Rapini G, Iasevoli F, Valchera A i wsp. *S-Adenosyl-L-Methionine augmentation in patients with stage II treatment-resistant major depressive disorder: An open label, fixed dose, single-blind study.* ScientificWorldJournal. 2013; 2013: 204649.
30. Elmenhorst D, Meyer PT, Winz OH, Matusch A, Ermert J, Coenen HH i wsp. *Sleep deprivation increases A1 adenosine receptor binding in the human brain: A positron emission tomography study.* J. Neurosci. 2007; 27(9): 2410–2415.
31. Gubert C, Jacintho Moritz CE, Vasconcelos-Moreno MP, Quadros Dos Santos BTM, Sartori J i wsp. *Peripheral adenosine levels in euthymic patients with bipolar disorder.* Psychiatry Res. 2016; 246: 421–426.
32. Gubert C, Fries GR, Wollenhaupt de Agular B, Rosa AR, Busnello JV, Ribeiro L i wsp. *The P2X7 purinergic receptor as a molecular target in bipolar disorder.* Neuropsychiatr. Neuropsychol. 2013; 8(1): 1–7.
33. Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC i wsp. *Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22–12q23.2.* Am. J. Hum. Genet. 2003; 73(6): 1271–1281.
34. Otrókocsi L, Kittel Á, Sperlág B. *P2X7 receptors drive spine synapse plasticity in the learned helplessness model of depression.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2017; 20(10): 813–822.
35. Krügel U, Spies O, Regenthal R, Illes P, Kittner H. *P2 receptors are involved in the mediation of motivation-related behavior.* Purinergic Signal. 2004; 1(1): 21–29.
36. Kittner H, Franke H, Fischer W, Schultheis N, Krügel U, Illes P. *Stimulation of P2Y1 receptors causes anxiolytic-like effects in the rat elevated plus-maze: Implications for the involvement of P2Y1 receptor-mediated nitric oxide production.* Neuropsychopharmacology 2003; 28(3): 435–444.
37. Deckert J, Brenner M, Durany N, Zöchling R, Paulus W, Ransmayr G i wsp. *Up-regulation of striatal adenosine A(2A) receptors in schizophrenia.* Neuroreport. 2003; 14(3): 313–316.
38. Deckert J, Nöthen MM, Bryant SP, Schuffenhauer S, Schofield PR, Spurr NK i wsp. *Mapping of the human adenosine A2a receptor gene: Relationship to potential schizophrenia loci on chromosome 22q and exclusion from the CATCH 22 region.* Hum. Genet. 1997; 99(3): 326–328.

39. Ferré S, Fredholm BB, Morelli M, Popoli P, Fuxe K. *Adenosine-dopamine receptor-receptor interactions as an integrative mechanism in the basal ganglia*. Trends Neurosci. 1997; 20(10): 482–487.
40. Ferré S, Ciruela F, Quiroz C, Luján R, Popoli P, Cunha RA i wsp. *Adenosine receptor heteromers and their integrative role in striatal function*. ScientificWorldJournal. 2007; 7: 74–85.
41. Rimondini R, Ferré S, Ogren SO, Fuxe K. *Adenosine A2A agonists: A potential new type of atypical antipsychotic*. Neuropsychopharmacology 1997; 17(2): 82–91.
42. Shen HY, Coelho JE, Ohtsuka N, Canas PM, Day YJ, Huang QY i wsp. *A critical role of the adenosine A2A receptor in extrastriatal neurons in modulating psychomotor activity as revealed by opposite phenotypes of striatum and forebrain A2A receptor knock-outs*. J. Neurosci. 2008; 28(12): 2970–2975.
43. Villar-Menéndez I, Díaz-Sánchez S, Blanch M, Albasanz JL, Pereira-Veiga T, Monje A i wsp. *Reduced striatal adenosine A2A receptor levels define a molecular subgroup in schizophrenia*. J. Psychiatr. Res. 2014; 51: 49–59.
44. Akhondzadeh S, Shasavand E, Jamilian H, Shabestari O, Kamalipour A. *Dipyridamole in the treatment of schizophrenia: Adenosine-dopamine receptor interactions*. J. Clin. Pharm. Ther. 2000; 25(2): 131–137.
45. Hirota T, Kishi T. *Adenosine hypothesis in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial of adjuvant purinergic modulators*. Schizophr. Res. 2013; 149(1–3): 88–95.
46. Weiser M, Gershon AA, Rubinstein K, Petcu C, Ladea M i wsp. *A randomized controlled trial of allopurinol vs. placebo added on to antipsychotics in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder*. Schizophr. Res. 2012; 138(1): 35–38.
47. Wonodi I, Gopinath HV, Liu J, Adami H, Hong LE, Allen-Emerson R i wsp. *Dipyridamole monotherapy in schizophrenia: Pilot of a novel treatment approach by modulation of purinergic signaling*. Psychopharmacology (Berl.) 2011; 218(2): 341–345.
48. Popoli P, Peponi R. *Potential therapeutic relevance of adenosine A2B and A2A receptors in the central nervous system*. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 2012; 11(6): 664–674.
49. Sills TL, Azampanah A, Fletcher PJ. *The adenosine A1 receptor agonist N6-cyclopentyladenosine blocks the disruptive effect of phencyclidine on prepulse inhibition of the acoustic startle response in the rat*. Eur. J. Pharmacol. 1999; 369(3): 325–329.
50. Mendonça de A, Sebastião AM, Ribeiro JA. *Inhibition of NMDA receptor-mediated currents in isolated rat hippocampal neurones by adenosine A1 receptor activation*. Neuroreport 1995; 6(8): 1097–1100.
51. Matute C, Melone M, Vallejo-Illarramendi A, Conti F. *Increased expression of the astrocytic glutamate transporter GLT-1 in the prefrontal cortex of schizophrenics*. Glia 2005; 49(3): 451–455.
52. Smith RE, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH. *Expression of excitatory amino acid transporter transcripts in the thalamus of subjects with schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2001; 158(9): 1393–1399.
53. Matos M, Shen HY, Augusto E, Wang Y, Wei CJ, Wang YT i wsp. *Deletion of adenosine A2A receptors from astrocytes disrupts glutamate homeostasis leading to psychomotor and cognitive impairment: Relevance to schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2015; 78(11): 763–774.
54. Zhang J, Abdallah CG, Wang J, Wan X, Liang C, Jiang L i wsp. *Upregulation of adenosine A2A receptors induced by atypical antipsychotics and its correlation with sensory gating in schizophrenia patients*. Psychiatry Res. 2012; 200(2–3): 126–132. Doi: 10.1016/j.psychres.2012.04.021.

55. Turčin A, Dolžan V, Porcelli S, Serretti A, Plesničar BK. *Adenosine hypothesis of antipsychotic drugs revisited: Pharmacogenomics variation in nonacute schizophrenia*. OMICS. 2016; 20(5): 283–289.
56. Guzman SJ, Schmidt H, Franke H, Krügel U, Eilers J, Illes P i wsp. *P2Y1 receptors inhibit long-term depression in the prefrontal cortex*. Neuropharmacology 2010; 59(6): 406–415.
57. Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. *GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: Implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2008; 34(5): 944–961.
58. Krügel U, Kittner H, Illes P. *Adenosine 5'-triphosphate-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens in vivo*. Neurosci. Lett. 1999; 265(1): 49–52.
59. Zhang YX, Yamashita H, Ohshita T, Sawamoto N, Nakamura S. *ATP increases extracellular dopamine level through stimulation of P2Y purinoceptors in the rat striatum*. Brain Res. 1995; 691(1–2): 205–212.
60. Koványi B, Csölle C, Calovi S, Hanuska A, Kató E, Köles L i wsp. *The role of P2X7 receptors in a rodent PCP-induced schizophrenia model*. Sci. Rep. 2016; 6: 36680.
61. Nagamine T. *Abnormal laboratory values during the acute and recovery phases in schizophrenic patients: A retrospective study*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2010; 6: 281–288.
62. Godin O, Leboyer M, Gaman A, Aouizerate B, Berna F, Brunel L i wsp. *Metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperuricemia in schizophrenia: Results from the FACE-SZ cohort*. Schizophr. Res. 2015; 168(1–2): 388–394.
63. Rajan S, Zalpuri I, Harrington A, Cimpeanu C, Song X, Fan X. *Relationship between serum uric acid level and cardiometabolic risks in nondiabetic patients with schizophrenia*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2016; 31(1): 51–56.

Adres: Magda Katarzyna Malewska-Kasprzak
Klinika Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu
60-672 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
e-mail: m.malew@poczta.onet.pl

Otrzymano: 18.07.2017

Zrecenzowano: 19.12.2017

Otrzymano po poprawie: 28.06.2018

Przyjęto do druku: 5.10.2018