

Rola neuropeptydu Y w lęku

Role of neuropeptide Y in anxiety

Robert Krysiak, Ewa Obuchowicz, Zbigniew Stanisław Herman

Z Katedry Farmakologii, Zakładu Farmakologii Klinicznej
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. dr h.c. mult. Z.S. Herman

Praca opisuje rolę neuropeptydu Y w lęku.	The article reviews the role of neuropeptide Y in anxiety.
neuropeptyd Y (NPY) lęk mózg	neuropeptide Y (NPY) anxiety brain

Wstęp

Neuropeptyd Y (NPY) jest 36-aminokwasowym peptydem należącym do rodziny polipeptydu trzustkowego. Omawiany peptyd występuje w wysokim stężeniu w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym u ludzi i wielu gatunków zwierząt [1]. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) NPY spełnia rolę neuromodulatora lub neuroprzekaźnika, a w jego działaniu pośredniczą specyficzne receptory: Y_1 , Y_2 , Y_4 , Y_5 , y_6 [2]. Do najważniejszych funkcji omawianego peptydu w OUN szczurów należą: regulacja łaknienia, działanie przeciwłękowe, regulacja syntezy i uwalniania hormonów, działanie przeciwdrgawkowe, ośrodkowa regulacja układu sercowo-naczyniowego, poprawa funkcji pamięciowych oraz kontrola rytmów dobowych [1].

Celem pracy było przedstawienie współczesnych poglądów na temat roli NPY w zjawisku lęku na podstawie wyników badań przeprowadzonych w innych ośrodkach oraz wykonanych w naszym zakładzie.

Działanie przeciwłękowe egzogenego neuropeptydu Y

Występowanie NPY w wysokim stężeniu w strukturach układu limbicznego wskazywało na możliwy udział omawianego peptydu w regulacji emocji. Wkrótce po jego odkryciu stwierdzono, że NPY podany dokomorowo powoduje synchronizację zapisu

aktywności elektroencefalograficznej mózgu szczura [3], czego behawioralnym odpowiednikiem był spadek aktywności lokomotorycznej zwierząt obserwowany zarówno w środowisku rodzimym (klatka), jak i nowym (test „otwartego pola”) [4]. Działanie to charakteryzowało się zależnością od dawki, było odwracalne i nie towarzyszyły mu objawy toksyczne.

Dowodem przeciwlękowego działania omawianego neuropeptydu są badania, w których opisano efekt anksjolityczny NPY, podanego dokomorowo w dawkach nanomolarnych lub dostrukturalnie w dawkach pikomolarnych, widoczny w zwierzęcych modelach lęku, takich jak test Vogla [5], test „labiryntu krzyżowego” Montgomery’ego („elevated plus-maze”) [6, 5], test Gellera-Seiftera [7, 8, 9], test „strachu potęgowanego reakcją wzbudzenia” („fear potentiated startle”) [4], test „wzajemnego oddziaływania szczurów” („social interaction test”) [10], model „eksploracji dwuprzeciąłowej” („two-compartment exploratory test”) [11]. We wszystkich wymienionych wyżej testach zachowanie zwierząt pod wpływem dokomorowych iniekcji NPY było takie samo, jak zachowanie zwierząt, którym podano leki o udowodnionej skuteczności przeciwlękowej. Pomimo że po dokomorowych iniekcjach NPY występował duży wzrost łaknienia oraz nieznaczne nasilenie pragnienia [12, 1], w kontrolnych badaniach wykazano, że anksjolityczne działanie NPY jest swoiste i nie jest związane z jego wpływem na łaknienie i pragnienie. Ponadto w niektórych testach (test „labiryntu krzyżowego”, test „strachu potęgowanego reakcją wzbudzenia”, test „wzajemnego oddziaływania szczurów”, model „eksploracji dwuprzeciąłowej”), w których wykazano przeciwlękowy wpływ NPY, ocena działania anksjolitycznego nie ma związku z poborem pokarmu ani piciem wody.

Podobnie jak pochodne 1,4-benzodiazepiny, NPY wykazuje działanie przeciwlękowe w dawkach niższych od tych, które działają uspokajająco. Podany w ilości 0,2–1,0 nmol dokomorowo nie wpływa na aktywność lokomotoryczną zwierząt badaną w teście „otwartego pola” („open field”) i na całkowitą aktywność szczurów ocenianą w teście „labiryntu krzyżowego”, działając równocześnie maksymalnie silnie anksjolitycznie [12, 5]. W przypadku zastosowania wyższych dawek NPY jego działanie anksjolityczne jest maskowane przez objawy uspokojenia. Najjaskrawiej zjawisko to stwierdzono w teście Vogla, w którym krzywa: dawka–efekt przypominała kształtem odwróconą literę U [5]. Identyczny kształt krzywej zaobserwowali Söderpalm i wsp. [13] badając diazepam oraz alprazolam, tłumacząc otrzymane wyniki działaniem uspokajającym i ataksją, które są charakterystycznymi efektami występującymi po wyższych dawkach pochodnych benzodiazepiny.

Oprócz wpływu na modulację lęku, NPY działa hamująco na pewne objawy somatyczne często wywoływane przez stres lub lęk. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że NPY podany ośrodkowo normalizuje nasiloną pod wpływem bodźca awersyjnego perystaltykę jelit [14, 15] oraz zapobiega rozwojowi owrzodzeń żołądka u szczurów poddanych działaniu stresu [16, 17].

Ostatnio stwierdzono, że dokomorowe podanie NPY, w ilościach 100 razy niższych od tych, które są wymagane do wystąpienia działania anksjolitycznego, powoduje krótkotrwałe zwiększenie poziomu lęku u szczurów w teście „labiryntu krzyżowego” [18].

Receptory odgrywające rolę w działaniu anksjolitycznym neuropeptydu Y

Większość autorów wiąże działanie anksjolityczne NPY z pobudzeniem receptora Y_1 . Wskazują na to następujące obserwacje:

- a) W większości prac, w których porównywano wpływ NPY oraz agonistów różnych typów jego receptorów, stwierdzono podobną do NPY siłę działania agonistów receptora Y_1 [7, 6, 9].
- b) Antagoniści receptora Y_1 : BIBP3226 oraz 1229U91 podwyższają poziom lęku w teście „labiryntu krzyżowego” oraz teście „wzajemnego oddziaływania szczurów” [19–22].
- c) Zablokowanie receptora Y_1 hamuje efekt przeciwlękowy NPY w teście „wzajemnego oddziaływania szczurów” [10].
- d) Działanie anksjogenne stwierdza się u szczurów ze zmniejszoną gęstością receptorów Y_1 , spowodowaną podaniem oligonukleotydów antysensowych [23, 24].
- (e) Podobny do działania natywnego NPY wpływ agonisty receptora Y_1 : [Leu³¹, Pro³⁴]-NPY, lecz nie agonisty receptora Y_2 : Des-AA⁷⁻²⁴ dicyclo (2-27,28-32) [Glu^{2,32}, DAla⁶, DDpr²⁷, Lys²⁸]-NPY na zapis czynności elektroencefalograficznej rejestrowanej z nad ciała migdałowatego i kory czołowej szczurów [25].

W świetle przedstawionych faktów interesujące wydają się obserwacje Kaska i wsp. [26], którzy stwierdzili, że działanie anksjolityczne NPY w miejscu sinawym jest wynikiem pobudzenia receptora Y_2 , podczas gdy agonista receptora Y_1 jest pozabawiony takiego działania. W przeciwieństwie jednak do dobrze udokumentowanego i powszechnie akceptowanego udziału receptora Y_1 , rola receptora Y_2 w działaniu anksjolitycznym omawianego peptydu wymaga dalszych badań, ponieważ po podaniu dokomorowym w większości prac antagoniści omawianego receptora nie zmieniają poziomu lęku [7, 6, 5], a nawet – zdaniem Nakajima i wsp. [18] – wykazują działanie anksjogenne.

Miejsca działania przeciwlękowego neuropeptydu Y

Pomimo intensywnie prowadzonych badań, nie ustalono dotąd z całą pewnością miejsca działania przeciwlękowego omawianego peptydu. Dotychczas uzyskane wyniki wskazują na udział trzech struktur mózgu: ciała migdałowatego, miejsca sinawego oraz istoty szarej okołowodociągowej w działaniu anksjolitycznym NPY.

Wśród wymienionych wyżej struktur najwcześniej poznany i najlepiej udokumentowany jest udział kompleksu ciała migdałowatego. Omawiana struktura odgrywa ważną rolę w patofizjologii lęku i ma kluczowe znaczenie w mechanizmie działania leków anksjolitycznych [27]. Na udział ciała migdałowatego w działaniu przeciwlękowym badanego peptydu wskazują wyniki badań Heiliga i wsp. [9], którzy stwierdzili, że mikroiniekcje NPY do jego jądra środkowego powodują spadek poziomu lęku. Efekt ten został stwierdzony w dużo mniejszych, w porównaniu z podaniem dokomorowym, dawkach ($ED_{50} < 50$ pmol/miejsce) i nie towarzyszyły mu inne działania ośrodkowe omawianego peptydu, takie jak uspokojenie czy wzrost łaknienia. Powyższy fakt jest kolejnym dowodem świadczącym o tym, że działania NPY na lęk oraz jego wpływ na

łaknienie i uspokojenie są anatomicznie oraz funkcjonalnie od siebie oddzielone. Rolę omawianej struktury w przeciwlękowym działaniu NPY potwierdzają również wyniki badań z zastosowaniem oligonukleotydów antysensowych (patrz niżej) oraz badania Ehlers i wsp. [25] dotyczące czynności elektroencefalograficznej mózgu. Autorzy ci stwierdzili, że po ośrodkowym podaniu NPY obraz czynności elektroencefalograficznej rejestrowanej z ciała migdałowatego przypomina zapis obserwowany po podaniu innych związków wykazujących udowodnione działanie anksjolityczne. Ciało migdałowate jest strukturą złożoną z wielu jąder [27]. Chociaż większość przytoczonych wyników wskazuje, że miejscem działania anksjolitycznego omawianego peptydu w ciele migdałowatym jest jego jądro środkowe, jednak ostatnio opublikowane badania Sajdyka i wsp. [10] wskazują na udział jego części podstawnobocznej. Warto podkreślić, że NPY wykazywał działanie anksjolityczne w tej części ciała migdałowatego po podaniu w dawce 10 pmol, a więc w dawce niższej od tej, która w badaniach innych autorów powodowała efekt przeciwlękowy w jądrze środkowym. W badaniach Sajdyka i wsp. [10] NPY podany w powyższej dawce do jądra środkowego nie wykazywał działania anksjolitycznego.

Przyjmuje się, że pobudzenie głównej struktury noradrenergicznej mózgu, jądra miejsca sinawego, jest związane z wystąpieniem lęku, podczas gdy spadkowi aktywności neuronów w tym jądrze towarzyszy działanie anksjolityczne [12]. Bezpośrednim dowodem udziału miejsca sinawego w działaniu anksjolitycznym omawianego peptydu są wyniki Kaska i wsp. [26], którzy stwierdzili spadek poziomu lęku u szczurów w teście „labiryntu krzyżowego” w wyniku podania do miejsca sinawego zarówno NPY, jak i agonisty receptora Y_2 - NPY₁₃₋₃₆. Obok podstawnobocznej części ciała migdałowatego, miejsce sinawe jest strukturą, w której działanie anksjolityczne NPY było opisywane po zastosowaniu najmniejszej jak dotąd dawki (10 pmol) [26]. Brak zmian w poziomie lęku pod wpływem podania [Leu³¹, Pro³⁴] NPY do miejsca sinawego jest zgodny z obserwacjami Dumonta i wsp. [28], którzy w omawianej strukturze nie stwierdzili obecności receptorów Y_1 . Prawdopodobnym mechanizmem działania anksjolitycznego omawianego peptydu w miejscu sinawym jest jego modulujący wpływ na wzrost aktywności neuronów noradrenergicznych miejsca sinawego pod wpływem bodźców stresowych. Świadczą o tym obserwacje, w których stwierdzono, że NPY zwiększa liczbę receptorów α_2 w błonach komórkowych rdzenia przedłużonego szczura, nasila syntezę białka receptorowego, wpływa na konformację receptora oraz jego wiązanie z efektoem, a także zwiększa hiperpolaryzujący wpływ noradrenaliny na aktywność neuronów w omawianej strukturze [12]. Ponadto możliwy udział neuronów noradrenergicznych miejsca sinawego w mechanizmie przeciwlękowego działania NPY potwierdza hamowanie jego działania przeciwlękowego przez antagonistę receptora α_2 - idazoksan [5]. Ponieważ receptory Y_2 są zlokalizowane zarówno presynaptycznie, jak i postsynaptycznie, egzogenny NPY może modulować wpływ noradrenaliny na aktywność neuronów miejsca sinawego pośrednio lub bezpośrednio, wskutek pobudzenia receptorów Y_2 zlokalizowanych na ciałach komórkowych.

Istota szara okołowodociągowa jest ważną strukturą w integracji odpowiedzi behawioralnej na bodźce awersyjne [29]. Stwierdzono w niej obecność ciał komórkowych, wypustek oraz zakończeń nerwowych wykazujących obecność omawianego peptydu.

Stężenie zawartego w niej NPY jest najwyższe w całym śródmózgowiu [1]. Dowodem roli istoty szarej okołowodociągowej w przenoszeniu działania anksjolitycznego NPY są obserwacje, w których stwierdzono, że mikroiniekcje BIBP3226 lub 1229U91 do tej struktury powodują wzrost poziomu lęku w teście „wzajemnego oddziaływania szczurów” [22] oraz teście „labiryntu krzyżowego” [21].

Rola endogennego neuropeptydu Y w zjawisku lęku

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że obniżenie poziomu lęku jest nie tylko efektem farmakologicznym związanym z podawaniem omawianego peptydu. Świadczą też o tym, że NPY jest endogennym anksjolitykiem oraz że zaburzenie transmisji w jego układzie powoduje zwiększoną ekspresję lęku.

Za rolę endogennego peptydu w obniżeniu poziomu lęku przemawiają badania z zastosowaniem oligonukleotydów antysensowych hamujących powstawanie specyficznego białka receptorowego. Wielokrotne dokomorowe [23, 24] iniekcje 18-merowych oligonukleotydów antysensowych blokujących biosyntezę białka receptora Y_1 w kresomózgowiu powodują 60% spadek gęstości receptorów Y_1 bez wpływu na gęstość receptorów Y_2 . Spadkowi gęstości receptorów Y_1 towarzyszy nasilenie eksperymentalnie wywołanego lęku [23, 24]. Po wielokrotnych dokomorowych iniekcjach oligonukleotydów antysensowych u tych szczurów nie obserwowano przeciwlękowego działania NPY podanego do ciała migdałowatego [23].

Drugim dowodem potwierdzającym fizjologiczną rolę NPY w organizmie jako endogennego anksjolityku są prace z użyciem selektywnych antagonistów receptora Y_1 . Blokowanie receptorów Y_1 przez dokomorowe podanie BIBP3226 [19, 20] oraz dostrukturalne iniekcje BIBP3226 lub 1229U91 [21, 22] powoduje zwiększenie poziomu lęku. Ponieważ silne wzbudzenie neuronów, które jest obserwowane u szczurów w nowym środowisku, powoduje wzrost uwalniania omawianego peptydu z zakończeń nerwowych [30], dlatego sam NPY lub inny endogenny ligand działający na receptor Y_1 może odgrywać istotną rolę w adaptacji zwierząt do nowej sytuacji i do ekspresji normalnej aktywności poznawczej, blokada zaś tego receptora przez antagonistę, zaburzając procesy adaptacyjne, doprowadza do ekspresji lęku.

Trzecim istotnym dowodem wskazującym na rolę NPY jako endogennego anksjolityku są wyniki badań przeprowadzonych na myszach pozbawionych genu NPY (knockout mice). Choć Palmiter i wsp. [31] nie wykazali dużych różnic w zachowaniu pomiędzy myszami pozbawionymi genu NPY i myszami kontrolnymi, jednak do najbardziej charakterystycznych cech tych zwierząt należał wzrost poziomu lęku.

Zarówno wyniki badań z zastosowaniem egzogenego NPY, jak i modulacja aktywności endogenego układu NPY potwierdzają działanie anksjolityczne omawianego peptydu. W świetle powyższych faktów zaskakująco przedstawiają się obserwacje Inui i wsp. [32]. W pracy cytowanych autorów, u myszy, które wykazywały zwiększoną ekspresję NPY w korze czołowej, hipokampie i jądrze łukowatym podwzgórza, stwierdzono zwiększoną preferencję ramion zamkniętych „labiryntu krzyżowego”, co wskazywało na nasilenie lęku u tych zwierząt.

Stosunkowo słabo poznany zagadnieniem jest zależność pomiędzy poziomem

NPY w mózgu szczurów i objawami lęku. Na występowanie takiej korelacji wskazują wyniki badań Wahlestedta i wsp. [33]. Autorzy ci obserwowali, że przerwanie podawania szczurom kokainy powoduje wyraźny, długotrwały, ale odwracalny spadek poziomu NPY mRNA i NPY w korze czołowej i jądrze półleżącym. Powyższe obserwacje wydają się godne podkreślenia, ponieważ wśród objawów obserwowanych zarówno u ludzi, jak i u zwierząt po odstawieniu kokainy występuje nasilenie lęku [33].

Ehlers i wsp. [34] stwierdzili, że u szczurów preferujących alkohol w diecie, które w niektórych testach behawioralnych wykazują zachowanie lękowe, poziom omawianego peptydu różni się od stwierdzanego w grupie szczurów, które nie preferują alkoholu. Jednak związek pomiędzy obserwowanym przez tych autorów spadkiem poziomu NPY w hipokampie, korze czołowej i ciele migdałowatym szczurów preferujących alkohol w diecie a lękiem, choć prawdopodobny, nie jest jednak pewny, ponieważ szczury tego szczepu wykazują jeszcze inne różnice w zachowaniu w stosunku do grupy kontrolnej [34].

Interakcja neuropeptydu Y i kortykoliberyny w zjawisku lęku u ludzi

Wyniki licznych badań wskazują, że kortykoliberyna (CRF) oraz NPY wykazują przeciwstawne działania w OUN szczurów. Ośrodkowo podany CRF wykazuje działanie anksjogenne w wielu modelach lęku u szczura. Istnieją liczne dowody wskazujące, że CRF jest endogennym związkami anksjogennym [35]. Powyższe fakty skłoniły Heiliga i wsp. [36] do wysunięcia hipotezy, że interakcja pomiędzy układem CRF a układem NPY odgrywa ważną rolę w odpowiedzi organizmu na bodźce stresowe. Typ regulacji konfliktowej jest często stwierdzany w biologii i reprezentowany przez rozwój procesów odwrotnych w regulacji funkcji fizjologicznych. Zgodnie z powyższą hipotezą, NPY mógłby odgrywać rolę „buforu” przeciwdziałającego zmianom spowodowanym przez CRF. W zgodzie z tym poglądem są obserwacje Kaska i wsp. [20], którzy wykazali, że wzrost poziomu lęku u szczurów, u których wskutek blokady receptora Y_1 obniżono endogenne napięcie układu NPY, jest znoszony przez antagonistę CRF – α -helikalny CRF_{9-41} . Nie jest wykluczone, że zaburzona – w warunkach patologicznych – równowaga pomiędzy NPY a CRF może odgrywać rolę w patogenezie i rozwoju lęku. Co ciekawe, na interakcję pomiędzy NPY a CRF w regulacji lęku wskazują wyniki uzyskane przez Inui i wsp. [32], którzy stwierdzili, że wzrost poziomu lęku u myszy ze zwiększoną ekspresją NPY był blokowany przez podanie α -helikalnego CRF_{9-41} .

Podobnie jak Takamatsu i wsp. [37], po ośrodkowym podaniu CRF stwierdziliśmy u szczurów z eksperymentalnie wywołanym lękiem wzrost stężenia NPY w jądrze półleżącym i jego spadek w korze czołowej [Krysiak i wsp.: wysłane do „Neuropeptides”], co również może przemawiać za tym, że obserwowane przez nas zmiany w stężeniu NPY są wtórne do zwiększonego pod wpływem bodźca lękotwórczego uwalniania endogennego CRF.

Udział neuropeptydu Y w działaniu anksjolitycznym diazepamem i buspironem

Pierwszymi badaniami wskazującymi na udział NPY w mechanizmie działania pochodnych 1,4-benzodiazepiny były obserwacje Kaska i wsp. [19], którzy stwierdzili, że wydłużenie czasu przebywania szczurów w zamkniętych ramionach „labiryntu krzyżowego”, którym podano dokomorowo BIBP3226, będące wykładnikiem efektu anksjogennego tego związku, było blokowane przez diazepam.

W przeprowadzonych przez nas eksperymentach badaliśmy udział układu NPY w mechanizmie działania diazepam i buspironu, dwóch leków anksjolitycznych o różnych mechanizmach i efektach działania farmakologicznego. Zawartość NPY ocenialiśmy – w mózgu szczurów kontrolnych [38] oraz – z uwagi na fakt, że dane dotyczące efektów działania leków psychotropowych uzyskiwane w zwierzęcych modelach zaburzeń funkcji ośrodkowego układu nerwowego mają większą wartość poznawczą – w mózgu szczurów poddanych działaniu bodźca lękotwórczego w zwierzęcym modelu lęku, teście „biernego unikania” („passive avoidance test”) [Krysiak i wsp.: wysłane do „Neuropeptides”]. Nasze obserwacje, w których stwierdziliśmy wzrost stężenia NPY w ciele migdałowatym, jądrze półleżącym i podwzgórzu oraz spadek jego stężenia w korze czołowej szczurów z podwyższonym poziomem lęku potwierdzają udział układu NPY w zjawisku lęku u szczura. Fakt, że diazepam oraz buspiron blokowały lub osłabiały zmiany w stężeniu NPY w mózgu szczurów poddanych działaniu bodźca awersyjnego, wskazuje, że układ NPY odgrywa rolę w działaniu anksjolitycznym tych leków. Wpływ diazepam na stężenie omawianego peptydu w mózgu szczurów z podwyższonym poziomem lęku jest wynikiem pobudzenia receptora benzodiazepinowego, ponieważ efekt diazepam we wszystkich strukturach był blokowany przez antagonistę tego receptora, flumazenil. Przypuszczamy również, że spośród badanych struktur mózgu szczura układ NPY w ciele migdałowatym wydaje się odgrywać szczególną rolę w lęku i w działaniu anksjolitycznym diazepam z uwagi na fakt, że zmiany w stężeniu NPY w tej strukturze w lęku były procentowo największe, działanie zaś diazepam było proporcjonalne do zastosowanej dawki, a więc takie samo jak przy ocenie stanu napięcia emocjonalnego [Krysiak i wsp.: wysłane do „Neuropeptides”]. W przeprowadzonych badaniach wykazaliśmy różnice w działaniu badanych leków u szczurów kontrolnych i u szczurów z podwyższonym poziomem lęku. U szczurów kontrolnych zmiany były słabiej wyrażone, obserwowane dopiero po wielokrotnym podaniu (z wyjątkiem ciała migdałowatego) oraz wykazywały tylko częściowe podobieństwo pomiędzy diazepamem i buspironem (w ciele migdałowatym i jądrze półleżącym, lecz nie w podwzgórzu i korze czołowej) [38]. U szczurów wykazujących cechy wzmożonego napięcia emocjonalnego efekt diazepam i buspironu był podobny i w przypadku diazepam silniejszy niż u zwierząt kontrolnych [Krysiak i wsp.: wysłane do „Neuropeptides”]. Odmienność w działaniu leków pomiędzy szczurami kontrolnymi i szczurami wykazującymi objawy lęku dowodzi, że udział NPY w działaniu diazepam i buspironu jest większy w warunkach zaburzonej homeostazy.

Rola neuropeptydu Y w zjawisku lęku u ludzi

Chociaż większość prac dotyczących roli układu NPY w lęku stanowią badania na zwierzętach, to ich wyniki znajdują potwierdzenie w nielicznych badaniach klinicznych. Widerlöv oraz wsp. [39] zaobserwowali występowanie ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem NPY w płynie mózgowo-rdzeniowym i objawami zarówno lęku, jak i somatycznych wykładników stanów lękowych u chorych na depresję. Obserwacje te znajdują potwierdzenie w wynikach prac Minthona i wsp. [40, 41], którzy opisali podobny charakter zależności pomiędzy nasileniem lęku a zawartością NPY w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimera i otępienieczołowo-skroniowe. Na podkreślenie zasługuje fakt, że zgodne wyniki wskazujące na istnienie ujemnej korelacji pomiędzy poziomem lęku i stężeniem NPY w płynie mózgowo-rdzeniowym kontrastują z mało spójnymi, a nawet sprzecznymi informacjami dotyczącymi zawartości omawianego peptydu w osoczu osób cierpiących na choroby lękowe. U chorych na zespół lęku panicznego Boulenger i wsp. [42] stwierdzili wzrost stężenia NPY w osoczu. Chociaż Stein i wsp. [43] nie obserwowali statystycznie znamiennej zmiany w stężeniu NPY w tym zespole, jednak w grupie osób z najsilniej wyrażonymi cechami lęku istniała tendencja do spadku stężenia omawianego peptydu. Ci ostatni autorzy stwierdzili ponadto, że u chorych na fobię społeczną poziom NPY w osoczu nie różni się od wartości stwierdzonych w grupie kontrolnej.

Przyszłość ligandów receptora Y_1 w terapii lęku

Ponieważ dotychczasowe metody leczenia lęku nie zawsze przynoszą pożądany skutek, stosowane zaś leki (szczególnie pochodne 1,4-benzodiazepiny) powodują zaburzenia procesów poznawczych i lekozależność, dlatego od wielu lat trwają poszukiwania nowych leków, które mogą stać się przydatne w terapii lęku. Poważnym utrudnieniem w badaniach nad rolą układu NPY w lęku pozostaje fakt, że dotychczas oceniane ligandy receptorów dla NPY są dużymi strukturami polipeptydowymi, które nie przenikają przez barierę krew–mózg. Obecnie trwają intensywne poszukiwania, których celem jest zsyntezowanie związków o krótszej budowie, wykazujących dużą rozpuszczalność w tłuszczach. Dopiero ich zsyntezowanie umożliwi uproszczenie badań, poprzez wyeliminowanie konieczności podawania tych leków do OUN. Wydaje się jednak, że układ NPY stanowi interesujący kierunek badań i że agoniści receptora Y_1 mogą stać się w przyszłości nową grupą leków w terapii zaburzeń lękowych.

Summary

Neuropeptide Y (NPY), one of the most abundant peptides in the mammalian brain, is implicated in the control of many physiological processes. It is also suggested the involvement of NPY in several neuropsychiatric illnesses. This review summarizes the present knowledge concerning the role of NPY in anxiety and discusses probable sites and receptors involved in the anxiolytic-like effect of NPY as well as interactions between the NPY and corticotropin-releasing factor (CRF) systems. The possible role of the NPY system in human psychopathological conditions associated with anxiety is also reviewed. Based on our data, we suggest that the NPY system is involved in antianxiety effects of diazepam and buspirone.

Diēu íéidíd'ńčár Y d'đč ôiác' ô

Ńiáidčričí

Ílédíd'ld'ncā Y (ÍDÓ) d'đcírāēlcēñ ē d'ld'ncārē, d'đcónōnnāóúćē ā āiēūriē ēiūlīndrōcē ā ēiçāí ēēlēid'cñtūcō ē cādrlīñ đēiū ā d'laóē'ōcē ēiñācō ōcçēiēiāc-Íñēcō ōóíçöcē. Čēl'ññ' nřēčl' ōęęęřic' íř lāi nā' çü n' ílēñidūcē ílédíd'ncōčrñđc-Íñēcēcē āiēlçj' ēč.

Čřāričlē írññ' ūlē đrāñū āūēi d'đlāññrāēlīčl' nāđlēlīiūō ēilīcē, iñññ' ūcōñ' ē đīēč ÍDY d'đc ōiāc' ō. Rāñidū iāñóčārñ d'ñlīōcēřēiūl' i-řāc ē dlōld'midū, cādřtūēl' đēiū ā řiēñčēiēiāc-Íñēiē ālēññācē ōęęęčūārlēiāñ d'ld'ncār, ř nřēčl' ōęęęčūārñ íř āiçēiēiōt' ēiñldřēōčt' ēlēāō nēññlēiē ÍDY ē ēidñcē-iēcāldcīñē. Ā đrāñl' d'đlāññrāēlīi' nīčl' ō-řññčl' ÍDY d'đc d'ñcōiđ'ññēiāc-Íñēcō nīññi' íc' ō, nā' çřīiūō n' āēlīcēlē ōiācē ō ēřālē. Íř iññāričē d'điālāliiūō čññēlāřāřicē Rāñidū n-čñřñ āiçēiēiūē ō-řññčl' nēññlēū ÍDY ā řiēñčēiēiāc-Íñēiē ālēññācē ācřčl'd'řēř ē āónd'čđiř.

Rolle des Neuropeptides in der Angst

Zusammenfassung

Das Neuropeptid Y (NPY) gehört zu den Peptiden, die in hoher Konzentration im Gehirn der Säugetieren auftritt und eine große Rolle in der Regulierung vieler physiologischen Funktionen spielt. Sein Zusammenhang mit manchen neuropsychiatrischen Krankheiten wird auch betont. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Vorstellung der zeitgenössischen Ansichten zur Rolle des NPY in der Angst. Wir besprachen potentielle Stellen und Rezeptoren, die eine wichtige Rolle in der anxiotischen Wirkung des obengenannten Peptides spielen und die vorgeschlagene Interaktion zwischen dem NPY - System und Kortikoliberin (CRF). Wir schilderten auch den Anteil von NPY an den psychopathologischen Zuständen, die mit Angst bei den Menschen zu tun haben. In der Anlehnung an die eigenen Ergebnisse sind wir der Meinung, dass sich das NPY an der anxiotischen Wirkung von Diazepam und Buspiron beteiligt.

Le rôle de neuropeptide Y dans l'anxiété

Résumé

Le neuropeptide Y (NPY) est un des peptide de grande concentration dans la cervelle des mammifères qui joue un rôle très important dans la régulation de plusieurs fonctions physiologiques. On suggère aussi son influence sur certaines maladies neuropsychiatriques. Ce travail vise à présenter les conceptions récentes sur le rôle de NPY dans l'anxiété. Les auteurs décrivent les localisations probables et les récepteurs influant sur l'effet anxiolytiques de NPY et les interactions possibles de NPY et de corticotropin-releasing factor (CRF). On présente encore le rôle de NPY des états psychopathologiques humaines et l'anxiété. En basant sur leurs propres recherches les auteurs suggèrent la participation du système de NPY dans l'effet antianxiolytique de diazepam et de buspiron.

Piśmiennictwo

1. Heilig M, Widerlöv E. *Neurobiology and clinical aspects of neuropeptide Y*. Crit. Rev. Neurobiol. 1995; 9: 115–136.
2. Michel MC, Beck-Sickinger A, Cox H, Doods HN, Herzog H, Larhammar D, Quirion R, Schwartz T, Westfall T. *XVI. International union of pharmacology recommendations for the nomenclature of neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide receptors*. Pharmacol. Rev. 1998; 50: 143–150.
3. Fuxe K, Agnati LF, Härfstrand A, Zini I, Tatamoto K, Merlo Pich E, Hökfelt T, Mutt V, Terenius L. *Central administration of neuropeptide Y induces hypotension, bradypnea and EEG synchronization in the rat*. Acta Physiol. Scand. 1983; 118: 189–192.
4. Heilig M, Murison R. *Intracerebroventricular neuropeptide Y suppresses open field and home cage activity in the rat*. Regul. Pept. 1987; 19: 221–231.

5. Heilig M, Söderpalm B, Engel JA, Widerlöv E. *Centrally administered neuropeptide Y (NPY) produces anxiolytic-like effects in animal anxiety models.* Psychopharmacol. 1989; 98: 524–529.
6. Broqua P, Wettstein JG, Rocher MN, Gauthier-Martin B, Junien JL. *Behavioral effects of neuropeptide Y receptor agonists in the elevated plus-maze and fear-potentiated startle procedures.* Behav. Pharmacol. 1995; 6: 215–222.
7. Britton KT, Southerland S, Van Uden E, Kirby D, Rivier J, Koob G. *Anxiolytic activity of NPY receptor agonists in the conflict test.* Psychopharmacol. 1997; 132: 6–13.
8. Heilig M, McLeod S, Koob GK, Britton KT. *Anxiolytic-like effect of neuropeptide Y (NPY), but not other peptides in an operant conflict test.* Regul. Pept. 1992; 41: 61–69.
9. Heilig M, McLeod S, Brot M, Heinrichs SC, Menzaghi F, Koob GF, Britton KT. *Anxiolytic-like action of neuropeptide Y: mediation by Y1 receptors in amygdala, and dissociation from food intake effects.* Neuropsychopharmacol. 1993; 8: 357–363.
10. Sajdyk TJ, Vandergriff MG, Gehlert DR. *Amygdalar neuropeptide Y Y₁ receptors mediate the anxiolytic-like actions of neuropeptide Y in the social interaction test.* Eur. J. Pharmacol. 1999; 368: 143–147.
11. Merlo Pich E, Agnati LF, Zini I, Marrama P, Carani C. *Neuropeptide Y produces anxiolytic effects in spontaneously hypertensive rats.* Peptides 1993; 14: 909–912.
12. Heilig M. *Neuropeptide Y in relation to behavior and psychiatric disorders.* W: Colmers WF, Wahlestedt C, red. *The biology of neuropeptide Y and related peptides.* Totowa, NJ: Humana Press; 1993, s. 511–554.
13. Söderpalm B, Eriksson E, Engel JA. *Anticonflict and rotarod impairing effects of alprazolam and diazepam in rat after acute and subchronic administration.* Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat. 1989; 13: 269–283.
14. Jiménez M, Buéno L. *Inhibitory effects of neuropeptide Y (NPY) on CRF and stress-induced cecal motor response in rats.* Life Sci. 1990; 47: 205–211.
15. Junien JL, Gué M, Buéno L. *Neuropeptide Y and sigma ligand (JO 1784) act through a Gi protein to block the psychological stress and corticotropin-releasing factor-induced colonic motor activation in rats.* Neuropharmacol. 1991; 30: 1119–1124.
16. Heilig M, Murison R. *Intracerebroventricular neuropeptide Y protects against stress-induced gastric erosion in the rat.* Eur. J. Pharmacol. 1987; 137: 127–129.
17. Penner SB, Smyth DD, Glavin GB. *Effects of neuropeptide Y and [Leu³¹,Pro³⁴] neuropeptide Y on experimental gastric lesion formation and gastric secretion in the rat.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 266: 339–343.
18. Nakajima M, Inui A, Asakawa A, Momose K, Ueno N, Teranishi A, Baba S, Kasuga M. *Neuropeptide Y produces anxiety via Y2-type receptors.* Peptides 1998; 19: 359–363.
19. Kask A, Rågo L, Harro J. *Anxiogenic-like effect of the neuropeptide Y Y₁ receptor antagonist BIBP 3226: antagonism with diazepam.* Eur. J. Pharmacol. 1996; 317: R3–R4.
20. Kask A, Rågo L, Harro J. *α -Helical CRF₉₋₄₁ prevents anxiogenic-like effect of NPY Y₁ receptor antagonist BIBP3226 in rats.* Neurorep. 1997; 8: 3645–3647.
21. Kask A, Rågo L, Harro J. *Anxiogenic-like effect of the NPY Y₁ receptor antagonist BIBP3226 administered into the dorsal periaqueductal gray matter in rats.* Regul. Pept. 1998; 75–76: 255–262.
22. Kask A, Rågo L, Harro J. *NPY Y₁ receptors in the dorsal periaqueductal gray matter regulate anxiety in the social interaction test.* Neurorep. 1998; 9: 2713–2716.
23. Heilig M. *Antisense inhibition of neuropeptide Y (NPY)-Y1 receptor expression blocks the anxiolytic-like action of NPY in amygdala and paradoxically increases feeding.* Regul. Pept. 1995; 59: 201–205.
24. Wahlestedt C, Merlo Pich E, Koob GF, Yee F, Heilig M. *Modulation of anxiety and neuropeptide Y-Y1 receptors by antisense oligodeoxynucleotides.* Science 1993; 259: 528–531.

25. Ehlers CL, Somes C, Lopez A, Kirby D, Rivier JE. *Electrophysiological actions of neuropeptide Y and its analogs: new measures for anxiolytic therapy?* Neuropsychopharmacol. 1997; 17: 34–43.
26. Kask A, Rágo L, Harro J. *Anxiolytic-like effect of neuropeptide Y (NPY) and NPY₁₃₋₃₆ microinjected into vicinity of locus coeruleus in rats.* Brain Res. 1998; 788: 345–348.
27. Davis M, Rainnie D, Cassell M. *Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety.* Trends Neurosci. 1994; 17: 208–214.
28. Dumont Y, St Pierre JA, Quirion R. *Comparative autoradiographic distribution of neuropeptide Y₁ receptors with the Y₁ receptor agonist [¹²⁵I][Leu³¹,Pro³⁴]PYY and the non-peptide antagonist [³H]BIBP3226.* Neurorep. 1996; 7: 901–904.
29. Bandler R, Shipley MT. *Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression?* Trends Neurosci. 1994; 17: 379–389.
30. Munglani R, Hudspeth MJ, Hunt SP. *The therapeutic potential of neuropeptide Y. Analgesic, anxiolytic and antihypertensive.* Drugs 1996; 52: 371–389.
31. Palmiter RD, Erickson JC, Hollopeter G, Baraban SC, Schwartz MW. *Life without neuropeptide Y.* Recent Prog. Horm. Res. 1998; 53: 163–199.
32. Inui A, Okita M, Nakajima M, Momose K, Ueno N, Teranishi A, Miura M, Hirose Y, Sano K, Sato M, Watanabe M, Sakai T, Watanabe T, Ishida K, Silver J, Baba S, Kasuga M. *Anxiety-like behavior in transgenic mice with brain expression of neuropeptide Y.* Proc. Assoc. Am. Phys. 1998; 110: 171–182.
33. Wahlestedt C, Karoum F, Jaskiw G, Wyatt RJ, Larhammar D, Ekman R, Reis DJ. *Cocaine-induced reduction of brain neuropeptide Y synthesis dependent on medial prefrontal cortex.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991; 88: 2078–2082.
34. Ehlers CL, Li TK, Lumeng L, Hwang BH, Somes C, Jimenez P, Mathé AA. *Neuropeptide Y levels in ethanol-naive alcohol-preferring and nonpreferring rats and in Wistar rats after ethanol exposure.* Alcohol. Clin. Exp. Res. 1998; 22: 1778–1782.
35. Krysiak R, Obuchowicz E, Herman ZS. *Role of corticotropin-releasing factor (CRF) in anxiety.* Pol. J. Pharmacol. 2000; 52: 15–25.
36. Heilig M, Koob GF, Ekman R, Britton KT. *Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional integration.* Trends Neurosci. 1994; 17: 80–85.
37. Takamatsu Y, Yamamoto H, Ogunremi OO, Matsuzaki I, Moroji T. *The effects of corticotropin-releasing hormone on peptidergic neurons in the rat forebrain.* Neuropeptides 1991; 20: 255–265.
38. Krysiak R, Obuchowicz E, Herman ZS. *Diazepam and buspirone alter neuropeptide Y-like immunoreactivity in rat brain.* Neuropept. 1999; 33: 542–549.
39. Widerlöv E, Heilig M., Ekman R, Wahlestedt C. *Neuropeptide Y - possible involvement in depression and anxiety* W: Mutt V, Hökfelt T, Fuxe K, Lundberg JM, red. *Neuropeptide Y.* New York: Raven Press, 1989, s. 331–342.
40. Minthon L, Edvinsson L, Gustafson L. *Correlation between clinical characteristics and cerebrospinal fluid neuropeptide Y levels in dementia of the Alzheimer type and frontotemporal dementia.* Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 1996; 10: 197–203.
41. Minthon L, Edvinsson L, Gustafson L. *Somatostatin and neuropeptide Y in cerebrospinal fluid: correlations with severity of disease and clinical signs in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia.* Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 1997; 8: 232–239.
42. Boulenger JP, Jerabek I, Jolicœur FB, Lavalée YJ, Leduc R, Cadieux A. *Elevated plasma levels of neuropeptide Y in patients with panic disorder.* Am. J. Psychiatry 1996; 153: 114–116.
43. Stein MB, Hauger RL, Dhalla KS, Chartier MJ, Asmundson GJG. *Plasma neuropeptide Y in anxiety disorders: findings in panic disorder and social phobia.* Psychiatry Res. 1996; 59: 183–188.

Robert Krysiak i wsp.

Otrzymano: 20.03.2000
Zrecenzowano: 26.05.2000
Przyjęto do druku: 30.06.2000

Adres: Robert Krysiak
Śląska Akademia Medyczna
Katedra Farmakologii, Zakład Farmakologii Klinicznej
40-752 Katowice, ul. Medyków 18