

The Brain Lipids Conference 2008

Oslo, 8–11 września 2008 r.

Janusz Rybakowski

W dniach 8–11 września 2008 r. w jednym ze znajdujących się w Oslo hoteli Radisson odbyła się międzynarodowa konferencja zatytułowana *The Brain Lipids Conference 2008*. Poprzednie dwie konferencje tego typu odbyły się w roku 2003 i 2005 w szkockiej miejscowości Aviemore dla uczczenia pamięci Davida Horrobina, wybitnego biochemika i badacza metabolizmu lipidów. David Horrobin (1939–2003), z którym piszącego to sprawozdanie łączyła wieloletnia przyjaźń, jest twórcą wielu oryginalnych koncepcji dotyczących zaburzeń psychicznych, głównie schizofrenii. W roku 1980 zaproponował on zastosowanie testu niacynowego mierzącego reakcję skórą po podaniu kwasu nikotynowego jako test diagnostyczny schizofrenii, mający wykrywać deficyt układu prostaglandyn w tej chorobie. W roku 1994 sformułował tzw. błonową hipotezę schizofrenii wskazującą na dysfunkcję błon komórkowych, głównie komórek nerwowych uwarunkowaną zaburzeniami metabolizmu lipidów. W 2002 r. opublikował książkę *The madness of Adam and Eve. How schizophrenia shaped the humanity*, w której przytacza argumenty ewolucyjne wskazujące na znaczenie metabolizmu lipidów w kształtowaniu się ludzkiego mózgu oraz jego zaburzeń w schizofrenii. Jeden z fragmentów tej książki dotyczy kontrowersyjnego okresu rozwoju człowieka w bliskim sąsiedztwie dużych akwenułów (*aquatic ape*). Horrobin wysunął hipotezę, że odżywianie się w tym okresie przez protoplastów *Homo sapiens* „owocami morza” ze znaczną zawartością nienasyconych kwasów tłuszczowych, zwłaszcza typu omega-3, mogło dać istotny impuls rozwojowy dla ludzkiego mózgu.

Głównym tematem tegorocznej konferencji, która zgromadziła ponad 100 wybitnych badaczy, były zagadnienia lipidów mózgowych oraz procesów stresu oksydacyjnego w mózgu. Na konferencji przedstawiono 36 referatów plenarnych oraz 27 doniesień posterowych. W referatach i posterach dominowała tematyka dotycząca roli nienasyconych kwasów tłuszczowych w czynnościach ludzkiego mózgu oraz w patogenezie i leczeniu zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych.

Doktor Simopoulos z centrum genetyki w Waszyngtonie na początku swej prezentacji dotyczącej ewolucyjnego aspektu diety człowieka przedstawiła wyniki współczesnych badań wskazujących, że rola fizjologiczna poszczególnych nienasyconych kwasów tłuszczowych jest niejednolita. Większość korzystnych działań na czynność mózgu (m.in. poprawa nastroju i funkcji poznawczych, działanie przeciwzapalne i neuroprotektoryjne) jest związana z kwasami tłuszczowymi serii omega-3, takimi jak kwas eikozopentaenowy (EPA) i dokozopentaenowy (DEA), podczas gdy kwasy typu omega-6, takie jak kwas linolenowy (LA) i gammalinolenowy (GLA), takiego znaczenia nie mają. Badania eksperymentalne wskazują nawet, że te dwa rodzaje kwasów tłuszczowych mogą wywierać przeciwstawne działanie na ekspresję wielu genów. W aspekcie dietetycznym natomiast istotne jest, aby stosunek zawartości w pożywieniu kwasów omega-6 do omega-3 był jak najmniejszy. Najdłuższy okres ewolucji człowieka odbywał się przy spożywaniu pokarmu zawierającego stosunek kwasów omega-6 do omega-3 jako 1 : 1, podczas gdy w diecie współczesnej cywilizacji zachodniej stosunek ten wynosi 10–25 : 1, m.in. jako wynik stosowania nowoczesnej technologii przetwarzania produktów rolniczych i co może pociągać za sobą szereg negatywnych konsekwencji zdrowotnych. W latach 60. XX w. wykazano, że spożywanie kwasu linolenowego zmniejsza stężenie cholesterolu i zalecano jego większą konsumpcję. W kolejnych latach obserwowano zmniejszenie częstości chorób układu sercowo-naczyniowego. Z chwilą stwierdzenia znaczenia kwasów omega-3 w latach 80. XX w. zalecenia dietetyczne wskazywały na celowość zmniejszenia dowozu LA dla uniknięcia produkcji eikozanoidów o działaniu pozapalnym. Obecnie uważa się, że bezpieczna zawartość LA w diecie wynosi 4%.

Wykład ku pamięci Davida Horrobina (*David Horrobin Memorial Lecture*) pt. *Brain polyunsaturated fatty acid metabolism in health and disease* wygłosił prof. Stanley Rapaport, kierownik wydziału fizjologii i metabolizmu *National Institu-*

te of Aging w Bethesda. Zwrócił przy tym uwagę na interesujące wyniki, które wskazują, że organizm jest w stanie syntetyzować DHA w wątrobie z kwasu α -linolenowego, który znajduje się w diecie.

Kwasy tłuszczowe typu omega-3 wywierają istotny wpływ na szereg procesów fizjologicznych oraz na działanie środków farmakologicznych. Badacze francuscy (Mathieu i wsp.) wykazali w badaniu eksperymentalnym, że DHA stymuluje uwalnianie noradrenaliny na modelu neuroblastoma. Ta sama grupa badaczy wykazała, że deficyt kwasów omega-3 w istotny sposób nasila niekorzystne działanie stresu we wczesnym okresie życia u szczurów, co niesie konsekwencje w postaci zaburzonego funkcjonowania emocjonalnego w okresie dorosłości. Badaczka kanadyjska, Song, stwierdziła, że podawanie EPA szczurom wywiera działanie przeciwzapalne (osłabienie działania interleukiny 1) oraz neuroprotektoryjne (zwiększenie produkcji neurotrofin i zmniejszenie tworzenia β -amyloidu).

Autorzy francuscy (Pages i wsp.) stwierdzili, że dieta bogata w kwasy tłuszczowe typu omega-3 powoduje potencjalizację neuroprotektoryjnego działania karbamazepiny związanego z wpływem leku na receptor NMDA i kaskadę kwasu arachidonowego. Natomiast Mahadik i wsp. wykazali, że suplementacja za pomocą kwasów tłuszczowych omega-3 pozwala na zwiększenie korzystnego efektu leków neuroleptycznych w postaci wzrostu produkcji neurotrofin i zmniejszenia wskaźników stresu oksydacyjnego.

Najbardziej interesującą część konferencji stanowiły doniesienia związane z rolą kwasów tłuszczowych omega-3 i stresu oksydacyjnego w patogenezie i leczeniu zaburzeń psychicznych i neurologicznych. Doktor Richardson z *University of Oxford* przedstawiła dowody na korzystny efekt kwasów typu omega-3 w takich zaburzeniach okresu dziecięco-młodzieżowego, jak dysleksja, dyspraksja oraz zespół deficytu uwagi z nadruchością (ADHD). Badania, które przeprowadzono w Izraelu (dr Yehuda), wskazują, że u osób z ADHD korzystne wyniki uzyskuje się tylko u osób, u których w badaniach biochemicznych stwierdza się deficyt tych kwasów. Podobną zależność stwierdzali badacze szwedzcy (Gustafson i wsp.), obserwując jednocześnie lepsze działanie kwasów omega-3 u dzieci z ADHD wykazujących zachowania opozycyjno-buntownicze.

Wiele prezentacji dotyczyło znaczenia metabolizmu lipidów w patogenezie schizofrenii i działaniu leków przeciwpsychotycznych. Grupa badaczy pracujących w Melbourne (Ammringer i wsp.)

przedstawiła wyniki kontrolowanego *placebo* badania nad stosowaniem EPA w pierwszym epizodzie schizofrenii, jako dodatek do leków przeciwpsychotycznych. Uzyskane przez nich wyniki wskazują, że dodanie EPA może powodować szybszy efekt terapeutyczny i lepszą tolerancję leków przeciwpsychotycznych. Doktor Steen z Centrum Genetyki Medycznej i Medycyny Molekularnej w Bergen (Norwegia) zaprezentował istotny wpływ leków antypsychotycznych zarówno typowych (haloperidol), jak i atypowych (klozapina) na procesy transkrypcji genów związanych z metabolizmem lipidów przy udziale systemu SREBP (*sterol regulatory element-binding proteins*). W ostatnim okresie ukazała się praca, w której stwierdzono asocjację genów czynników transkrypcyjnych SREBF1 i SREBF2 z predyspozycją do schizofrenii (Le Hellard i wsp., *Molecular Psychiatry* 2008 Oct 21, e-pub).

Doktor Do z Ośrodka Neuroscience w Lozannie (Szwajcaria) przedstawiła koncepcję nadmiernej wrażliwości na stres oksydacyjny w schizofrenii w kontekście deficytu glutationu (GSH), jednej z głównych substancji regulujących procesy oksydacyjne. Badania neurochemiczne wskazują, że u chorych na schizofrenię stężenie glutationu w płynie mózgowo-rdzeniowym i korze przedczołowej jest zmniejszone. Z kolei badania genetyczno-molekularne wskazują na asocjację między schizofrenią a polimorfizmem genów związanych z syntezą glutationu, takich jak gen enzymu ligazy glutaminianowo-cysteinowej (GCLC), zlokalizowany na chromosomie 6p12 oraz gen jednostki modyfikującej ten enzym (GCLM), znajdujący się na chromosomie 1p22. Konsekwencją deficytu glutationu jest osłabienie funkcji receptorów glutaminergicznych NMDA, co może znaleźć odzwierciedlenie w nasileniu niektórych objawów psychopatologicznych oraz upośledzeniu funkcji poznawczych. Badacze australijscy (Berk i wsp. *Biological Psychiatry* 2008; 64: 361) opisali ostatnio korzystne wyniki dodania prekursora glutationu (N-acetylocysteiny) do kuracji neuroleptycznej u chorych na schizofrenię.

Sesja poświęcona testowi niacynowemu została nazwana sesją ku pamięci Davida Horrobina, twórcy tego testu, co zaproponowali przewodniczący sesji prof. Basant Puri i niżej podpisany i co zostało przez aklamację przyjęte przez audytorium. Najważniejszym doniesieniem w tej sesji był referat badaczy niemieckich (Smesny i wsp.). Badacze ci uprzednio wykazali związek między osłabioną reakcją na kwas nikotynowy a zmniejszeniem stężenia kwasu arachidonowego, prekursora prostaglandyn, u chorych na schizofrenię.

Obecnie zaprezentowali dowody na związek wyników testu z zaburzeniami uwodnienia warstwy rogowej naskórka. Przedstawili również wyniki ostatnich badań genetyczno-molekularnych, w których zidentyfikowali dwa rzadkie polimorfizmy genu receptora niacynowego (T173P i F198L) występujące u chorych na schizofrenię, a nie u osób zdrowych.

Badanie testu niacynowego w schizofrenii reprezentował również poster z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu (M. Górniak, J. Rybakowski, *Niacin test in first episode and drug-free schizophrenic patients*). Reakcję skórą na miejscową aplikację estru kwasu nikotynowego badano u 29 chorych na schizofrenię i 30 zdrowych osób kontrolnych dobranych pod względem płci i wieku. Stwierdzono, że intensywność reakcji skórnej była istotnie mniejsza u chorych na schizofrenię, podobna u pacjentów z pierwszym epizodem i pacjentów z dłuższym przebiegiem choroby, którzy nie pobierali leków neuroleptycznych przez ponad 2 tyg.

W ostatnich latach gromadzone są dowody wskazujące na korzystne działanie nienasyconych kwasów tłuszczowych typu omega-3 w stanach depresyjnych różnego pochodzenia. Badacze francuscy (Astorg i wsp.) przedstawili dowody epidemiologiczne wskazujące, że większe spożywanie kwasów tłuszczowych omega-3 może mieć działanie zapobiegające występowaniu depresji. Ośmioletnia obserwacja prospektywna grupy osób z różnym udziałem kwasów omega-3 w diecie wykazała, że osoby spożywające więcej kwasów omega-3 prezentowały mniejsze ryzyko wystąpienia depresji. Zależność ta była bardziej istotna u mężczyzn i u osób niepalących.

Zastosowanie kwasów tłuszczowych w depresji przedstawiono na posterze pochodzącym z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu (K. Krawczyk, J. Rybakowski *Beneficial effects of addition of fatty acids omega-3 preparation „Eye-Q” to antidepressant treatment in drug-resistant depression*). W badaniu tym oceniano skuteczność dodania wysokich dawek kwasów tłuszczowych omega-3 (dobowa dawka 2,2 g kwasu eikozopentanowego – EPA i 700 mg kwasu dokozaheksanowego – DHA) do leku przeciwdepresyjnego u 10 pacjentów z depresją lekooporną przez 4 tyg. U większości pacjentów efekt takiej procedury był obiecujący: u 4 uzyskano remisję, a u 2 kolejnych poprawę >50% w skali depresji Hamiltona.

Doktor Freund-Levi z Karolinska Institutet w Sztokholmie przedstawił wyniki badania mającego akronim OmegAD. Dotyczyło ono sto-

sowania kwasów omega-3 (DHA 1,7 g i EPA 0,6 g/dobę) w leczeniu choroby Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w grupie 204 pacjentów. Uzyskane wyniki wskazują na korzystne działanie kwasów omega-3 na funkcje poznawcze w grupie osób z wyjściowo łagodnym nasileniem zaburzeń. Również badacze angielscy (Ampati i wsp.) wykonali badanie kontrolowane *placebo* dodania kwasów omega-3 w chorobie Alzheimera: w ich badaniu nie stwierdzono istotnego wpływu leczenia na funkcje poznawcze, natomiast odnotowano istotną poprawę jakości życia u osób otrzymujących kwasy tłuszczowe.

Wśród innych chorób neurodegeneracyjnych przedstawiono dowody na nasilenie wykładników stresu oksydacyjnego w chorobie Parkinsona (Tsaluschidu i Puri) oraz na możliwości uzyskania korzystnych wyników terapeutycznych przy stosowaniu kwasów omega-3 w chorobie Huntingtona (dr Manku). Niezwykle interesującym obszarem terapeutycznego zastosowania kwasów tłuszczowych omega-3 mogą być stany po urazie rdzenia kręgowego, w których oprócz postępowania rehabilitacyjnego nie istnieje metoda farmakologicznej protekcji uszkodzonego rdzenia. Badania eksperymentalne, które przedstawiła dr Michael-Titus z Londynu, wskazują, że podanie dożylnie DEA szczurom, u których wykonano przecięcie rdzenia kręgowego wywiera wyraźne działanie neuroprotektoryjne. Dalsze podawanie powoduje również redukcję wykładników stresu oksydacyjnego.

Polski akcent konferencji stanowił również poster z Kliniki Psychiatrii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie (M. Grygo, T. Wolańczyk, *Side effects of polyunsaturated fatty acids in the treatment of mental disorders*), w którym dokonano przeglądu wszystkich objawów ubocznych spotykanych w trakcie stosowania nienasyconych kwasów tłuszczowych w leczeniu zaburzeń psychicznych. Autorzy konkludują, że objawy uboczne są nieliczne i całkowicie odwracalne, co wskazuje, że terapia kwasami cechuje się dużym stopniem bezpieczeństwa.

Ogólny poziom konferencji należy ocenić wysoko. Wydaje się, że stanowiła ona swego rodzaju aktualizację i integrację osiągnięć badawczych w tematyce lipidów mózgowych i stresu oksydacyjnego, z dużym naciskiem na możliwości aplikacji klinicznej. Streszczenia artykułów konferencji Brain Lipids 2008 opublikowane są na stronie internetowej www.neurobiologyoflipids.org