

Konferencja: Postępy Neuropsychiatrii i Neuropsychologii. 2017 update.
Poznań 30.11 – 1.12.2017

**„Prof. Jerzy Vetulani
- człowiek niezastąpiony”**



1936 - 2017

**Irena Nalepa
Zakład Biochemii Mózgu Instytutu Farmakologii PAN
w Krakowie**

Jerzy Adam Gracjan Vetulani

(ur. 21 stycznia 1936 w Krakowie, zm. 6 kwietnia 2017)

– psychofarmakolog, neurobiolog, biochemik; profesor nauk przyrodniczych; dr hc Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, dr hc Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; członek Polskiej Akademii Nauk i Polskiej Akademii Umiejętności;
Członek honorowy Indian Academy of Neurosciences i Oxford Neurological Society

Wczesne lata, szkoła, studia (okres 1936 – 1962)

- ❖ 1942 – początek edukacji, druga klasa tajnych kompletów
- ❖ 1952 – matura Liceum Ogólnokształcące im. B. Nowodworskiego
- ❖ 1952-1957: studia biologiczne na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi UJ
- ❖ 1956 r. – początek pracy naukowej w Zakładzie Farmakologii PAN, jako wolontariusz w Zakł. Farmakologii PAN (na IV roku Biologii UJ)
- ❖ 1957 r. – magisterium z biologii, od 1 IX 1957 praca na pół etatu asystenta, równocześnie rozpoczynając studia chemiczne na Wydziale Mat-Fiz-Chem UJ, (dyplom w 1962 r.)

Doktorat, habilitacja , pobyt naukowy w USA, lata 1966 - 1976

- ❖ 1966 r. – doktor n. przyr. Rada Naukowa Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu (promotor - prof. Józef Hano). Praca doktorska dotyczyła efektów metabolicznych potencjalnych doustnych leków przeciwcukrzycowych.
- ❖ 1966 r. Po doktoracie, stypendysta Rikera, roczny staż w W. Brytanii, Praca pod kierownictwem Prof. A.S.V. Burgena w Cambridge, metody spektrofluorymetryczne.
Powrót do Polski, początek pracy w dziedzinie psychofarmakologii pod kierunkiem prof. Maja, wykorzystywanie znajomości metod spektrofluorymetrycznych do oznaczania amin biogennych
- ❖ 1973 r. – złożenie pracy habilitacyjnej : badania interakcji pomiędzy neuroleptykami a związkami zaburzającymi metabolizm amin biogennych – inhibitorami MAO i DβH.
- ❖ 1976 r. - Przewód habilitacyjny w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, opiekun - prof. Józef Hano (ukończony po przerwie, wyjazd badawczy do USA)

- ❖ 1973-1975 – Research Associate Professor w Vanderbilt University, Nashville, TN, USA.; nauka nowych technik laboratoryjnych,
- ❖ Z Fridolinem Sulserem badania zmian generacji cyklicznego AMP w czasie podawania leków przeciwdepresyjnych .
- ❖ Sformułowanie obowiązującej powszechnie przez długi czas teorii działania leków przeciwdepresyjnych poprzez β -downregulację

❑ 1976 – 2006 r. powołanie na stanowisko kierownika nowopowstałego Zakładu Biochemii (w Instytucie Farmakologii PAN), którym kierował do emerytury.

❑ 1983 r. - prof. nadzwyczajny; 1989 r. - prof. zwyczajny

❑ Wypromował dziewięciu doktorów, a z jego grupy badawczej wyszły cztery habilitacje, późniejsi profesorowie: Lucyna Antkiewicz-Michaluk, Andrzej Pilc, Piotr Popik, Irena Nalepa.

❑ Od 2007 do 6 kwietnia 2017 roku pracował w Instytucie Farmakologii PAN (w niepełnym wymiarze godzin), jako emerytowany profesor w Zakładzie Biochemii Mózgu (kierownik I. Nalepa)

Dorobek naukowy

- Problematyka badań naukowych w Zakładzie Biochemii (kierowanym do końca 2006 r. przez prof. Vetulaniego), dotyczyła behawioralnych i biochemicznych aspektów działania leków przeciwdepresyjnych i neuroleptyków, antagonistów kanałów wapniowych i pochodnych tetrahydroizochinoliny oraz różnych aspektów pamięci i uczenia, a także uzależnień lekowych.
- W Zakładzie Biochemii koordynował pracę 3 zespołów:
 - 1) Pracownia badań receptorowych i metabolizmu neuromediatorów (kier. prof. dr hab. Lucyna Antkiewicz-Michaluk),
 - 2) Pracownia sygnału wewnątrzkomórkowego (kier. prof. dr hab. Irena Nalepa),
 - 3) Pracownia neurobiologii behawioralnej (kier. prof. dr hab. Piotr Popik)
- Dorobek naukowy: obejmuje ponad 240 prac oryginalnych, kilkanaście prac przeglądowych, ponad 100 prac popularno-naukowych, recenzje książek naukowych oraz inne opracowania i drobne notki popularyzatorskie (ponad 220 drobnych notek popularno-naukowych pod nazwiskiem J. Latini), oraz prawie 280 publikowanych abstraktów zjazdowych, autor lub współautor 8 książek.

Działalność organizacyjna dla nauki

1994–2001 - zastępca dyrektora ds. naukowych Instytutu Farmakologii PAN
2002 – 2017 wiceprzewodniczący Rady Naukowej Instytutu Farmakologii

Członek rad naukowych Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN (1993–2007), Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN (2003–07).

Członek Komitetów Naukowych: Komitetu Nauk Fizjologicznych i Komitetu Nauk Neurologicznych PAN, Przewodniczący Komitetu Neurobiologii PAN (kadencji 2007-2010)

W latach 1997-1999 był członkiem Centralnej Komisji do Spraw Tytułu i Stopni Naukowych i po przerwie w kolejnej kadencji

Członek licznych towarzystw naukowych krajowych: PTBUN, PTP im. Kopernika (vice-prezes), PTF, PTBU (członek założyciel) oraz zagranicznych w tym *Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicorum (CINP)* (w latach 1992-1998 był członkiem Rady) i *European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)* oraz innych stowarzyszeń międzynarodowych

Współpraca naukowa:

od 1978 – 2016 regularna współpraca z Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR; Narodowa Rada Badań Naukowych) w Rzymie. Z ramienia Instytutu Farmakologii PAN koordynowanie wspólnego programu badawczego IF PAN z Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia (IBCN).

Dydaktyka:

Od 1999 r. regularnie wykładał na kierunkach kilku uczelni w Krakowie. Był profesorem Małopolskiej Wyższej Szkoły im. J. Dietla, (prowadzenie zajęć na kierunku kosmetologii, aspekt neurobiologiczny) i CMUJ (Szkoła Medyczna dla Obcokrajowców. Wykładał na Wydziale Psychologii Stosowanej UJ oraz na Uniwersytecie Papieskim Jana Pawła II

Prof. Vetulani – Popularyzator nauki

Początki popularyzacji nauki w latach 60., krótkie teksty w czasopiśmie „Wszechświat” (Notki podpisywane własnym imieniem i nazwiskiem lub pseudonimem J. Latini.)

Znany ze swoich wykładów popularnonaukowych, tematyka funkcjonowania mózgu oraz zależności pomiędzy neurobiologią a różnymi aspektami społecznymi i kulturowymi. W 1999 był wykładowcą podczas krakowskiego Dnia Mózgu, a od 2000 nieprzerwanie co roku występował podczas krakowskiego Tygodnia Mózgu.

W latach 1981 - 2002 - redaktor naczelny czasopisma popularnonaukowego Wszechświat , potem był wice-przewodniczącym Rady Redakcyjnej. Członek European Dana Alliance for Brain (EDAB); organizator „Kawiarni Naukowej” PAU; odczyty otwarte, np. w ramach Komisji Zagrożeń Cywilizacyjnych PAU, Galicyjskiej Szkoły Zdrowia, Akademii Pełni Życia. Wykłady dla młodzieży licealnej, wykłady w ramach organizowanych przez Galicyjską Szkołę Zdrowia Lekcji Magistrackich w Urzędzie Miasta Krakowa. Popularyzował nauki neurobiologiczne w programach naukowych w radiu i telewizji, nagrał cykl wykładów w Akademickiej Telewizji Naukowej. Był członkiem Rady Upowszechniania Nauki PAN

Od czerwca 2010 Jerzy Vetulani prowadził blog neurobiologii na WordPress. Bezpośrednią przyczyną założenia było zlikwidowanie przez Tomasza Lisa, wówczas nowo naczelnego „Wprost”, rubryki naukowej prowadzonej przez Vetulaniego.

Człowiek sceniczny:

1955 – 1962, Studencki Filmowy Klub Dyskusyjny

1954 – 1961, „Piwnica pod Baranami”

2013 – 2017, Klub „Piękny Pies”, występy gazeta „Gadający Pies”

Działalność społeczna

W czasach studenckich związał się z grupą, która założyła w 1956 r. Rewolucyjny Związek Młodzieży (RZM). Do aktywności społecznej wrócił w 1980 r., pracując jako członek komisji Zakładowej "S" przy Oddziale i Placówkach PAN w Krakowie oraz jako 56 członek Komisji Porozumiewawczej Nauki NSZZ „Solidarność”.

W latach 1987-1989 był członkiem Zarządu "S" Regionu Małopolska, pod koniec tego okresu członkiem Prezydium Zarządu. Zajmował się głównie sprawami programowymi oraz odradzaniem organizacji "S" na terenie Małopolski. Po legalizacji "S" był członkiem Krakowskiego Komitetu Obywatelskiego (1989-1990) i Krakowskiego Klubu Solidarności (1994-1995). Był członkiem i członkiem rady reaktywowanego Towarzystwa Popierania i Krzewienia Nauk, biorąc aktywny udział w pracach jego Komisji do spraw Polityki Naukowej, przygotowującej program przebudowy nauki polskiej. W r. 2002 został członkiem-założycielem stowarzyszenia społecznego "Forum dla Małopolski" i kandydował na stanowisko Prezydenta Miasta.

Nagrody i wyróżnienia

- ❖ 1983: Międzynarodowa nagroda Anna Monika II klasy za badania nad mechanizmami działania elektrowstrząsu
- ❖ 1995 : Nagroda Kopernikańska Miasta Krakowa
- ❖ 2001: Nagroda Konorskiego
- ❖ Laureat nagród Sekretarza Naukowego PAN i Wydziału Nauk Medycznych PAN
- ❖ 2004: Krzyż Kawalerski Orderu Odrodzenia Polski (za „wybitne zasługi dla nauki polskiej w dziedzinie farmakologii”)
- ❖ 2004: tytuł doktora honoris causa Śląskiego Uniwersytetu Medycznego,
- ❖ 2006: Medal Jędrzeja Śniadeckiego za całokształt osiągnięć badawczych z dziedziny psychofarmakologii;
- ❖ 2007: członek honorowy Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego;
- ❖ 2008: tytuł doktora honoris causa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- ❖ 2009: Odznaka „Honoris Gratia”;
- ❖ 2017: członek honorowy Oxford Neurological Society

Dyplom

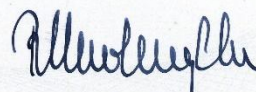
dla

prof. Jerzego Vetulaniego

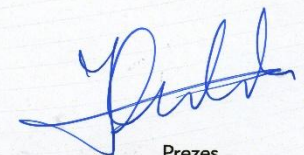
Laureata Nagrody Specjalnej w Konkursie

POPULARYZATOR NAUKI 2012

Serwisu Nauka w Polsce Polskiej Agencji Prasowej



Minister
Nauki i Szkolnictwa Wyższego



Prezes
Zarządu Polskiej Agencji Prasowej

Warszawa, 5 grudnia 2012 r.

Nagroda im. Zbyszka Thiellego za wybitny wkład w humanizację polskiej polityki narkotykowej

DYPLOM

Dla profesora Jerzego Vetulaniego

Nagrodę im. Zbyszka Thiellego przyznajemy Panu za bezkompromisowe wsparcie swym autorytetem naukowym działań na rzecz humanizacji polskiej polityki narkotykowej, za postawę pełną głębokiego zrozumienia problemów osób używających substancji psychoaktywnych i uzależnionych od nich, za pracę i działania na rzecz wprowadzenia medycznej cannabis oraz obronę praw obywatelskich jej użytkowników.

Wszyscy Ci, którym leży na sercu dobro osób uzależnionych i używających narkotyków, bardzo serdecznie dziękują Panu za wysiłki i wkład w zmianę polskiej polityki narkotykowej.

Dziękujemy i gratulujemy



**POLSKA SIEĆ
POLITYKI
NARKOTYKOWEJ**

SKĄD WYSZLIŚMY

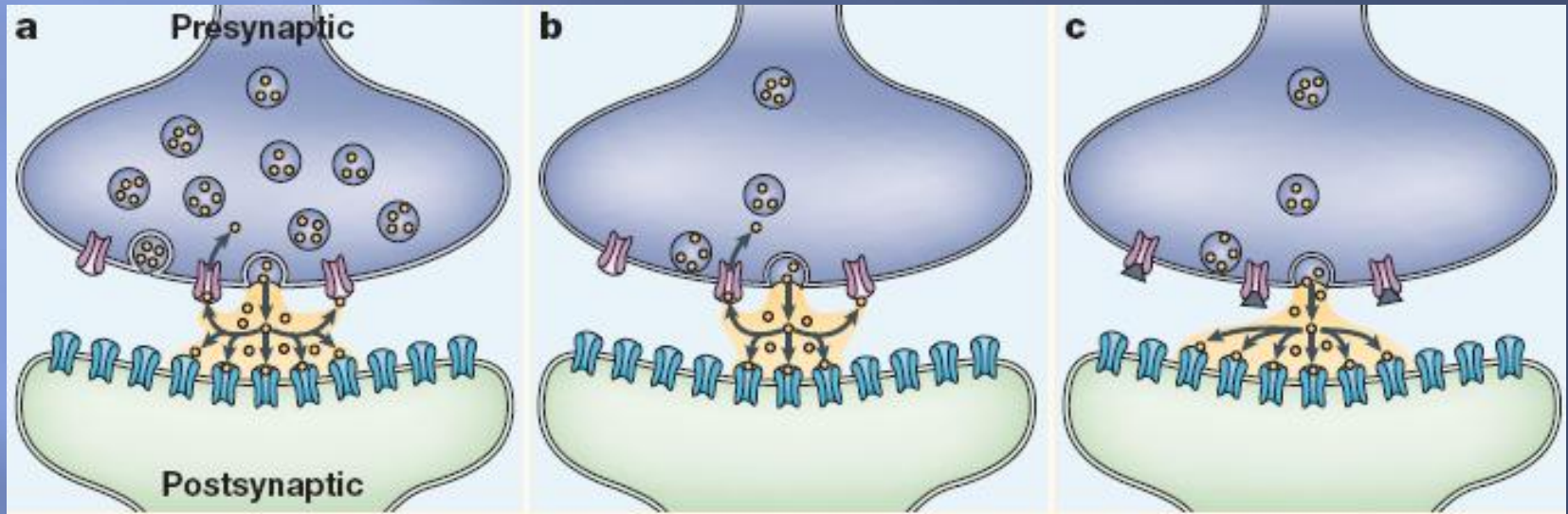
i dokąd

zmierzamy w badaniach nad

depresją i lekami

przeciwdepresyjnymi

Lata 60-te XX w. – narodziny monoaminergicznej hipotezy depresji – deficyt monoamin



Leki poprawiające nastrój u pacjentów depresyjnych, posiadające aktywność przeciwdepresyjną okazały się podwyższać synaptyczne stężenie noradrenaliny i serotoniny, w drodze dwóch mechanizmów poprzez hamowanie katabolizmu (MAO) i wychwyty zwrotnego monoamin

LATA 60., 70. i 80. XX wieku

ROZWÓJ HIPOTEZ NA TEMAT DEPRESJI I MECHANIZMÓW DZIAŁANIA LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH

TEORIE PRESYNAPTYCZNE

Noradrenergiczna (Schildkraut, Bunney, 1965)

Serotonergiczna (Coppen, 1967)

Mechanizm uwalniania i wychwytu monoamin
(Axelrod et al., 1961)

Opóźnienie efektu terapeutycznego LP (Oswald, 1973)

Teoria dopaminowa (Randrup, 1973; Willner, 1983;

Maj, 1984 – wzmocnienie transmisji przez LP (dowody
behawioralne, neurochemiczne, molekularne)

LATA 70. i 80.

***ROZWÓJ HIPOTEZ NA TEMAT DEPRESJI I
MECHANIZMÓW DZIAŁANIA LEKÓW
PRZECIWDEPRESYJNYCH***

TEORIE POSTSYNAPTYCZNE

(adaptacje receptorowe, zmiany w gęstości)

β -downregulacja (Vetulani & Sulser, 1975)

5-HT₂-downregulacja (Peroutka & Snyder)

inne hipotezy: α_1 -up, α_2 -down,

GABA_B-downregulacja

LATA 80. , 90. i 2000

*ROZWÓJ HIPOTEZ NA TEMAT DEPRESJI I
MECHANIZMÓW DZIAŁANIA LEKÓW
PRZECIWDEPRESYJNYCH*

- ❖ Nad-aktywność osi PPN w depresji – ROLA STRESU
- ❖ Poza aminami biogennymi – Systemy neuropeptydowe
- ❖ Neuropeptydy aktywne w testach behawioralnych na działanie przeciwdepresyjne lub powodujące β -downregulację: wazopresyna (Nalepa & Vetulani 1990) oksytocyna (Arletti & Bertolini 1987), NPY (Stogner & Holmes 2000); antagoniści substancji P - pierwsze substancje podejrzane o działanie przeciwdepresyjne nie działające poprzez układ nie związany z monoaminami lub aminokwasami

ROZWÓJ HIPOTEZ NA TEMAT DEPRESJI I MECHANIZMÓW DZIAŁANIA LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH – lata 90. i 2000 -

❖ TEORIE PODRECEPTOROWE

- Down-regulacja miejsca glicynowego receptora NMDA przez LP (Trullas, Skolnick, 1992)
- Normalizacja dialogu receptorowego regulowanego przez kinazy (Nalepa, 1994)
- Korzystne zmiany genomowe w wyniku aktywacji czynników transkrypcyjnych (Lerer, Duman, Sulser)

Za najważniejsze wyniki badań prowadzonych z jego udziałem prof. Jerzy Vetulani uważał:

- Odkrycie zjawiska β -downregulacji przez chroniczne podania leków przeciwdepresyjnych i sformułowanie hipotezy β -downregulacji jako mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych (wraz z F. Sulserem, 1975)
- Odkrycie, że klonidyna hamuje zespół odstawienia po morfinie i sugestia, że efekt ten może być wykorzystany klinicznie (z B. Bednarczyk, 1978)
- Odkrycie upregulacji ilości / gęstości receptora α_1 -adrenergicznego i receptora serotoninowego 5HT₂ i neurochemicznych efektów elektrowstrząsu (z A. Pilcem i L. Antkiewicz-Michaluk, 1981-1983),
- Wykazanie roli kinazy białkowej C (PKC) w dialogu receptorowym pomiędzy receptorami adrenergicznymi α i β (z I. Nalepą, 1991)
- Wykazanie różnic międzyszczepowych w odpowiedziach receptorów adrenergicznych na chroniczne podania leków przeciwdepresyjnych (z M. Sansone i I. Nalepą, 1992)
- Odkrycie hamowania objawów abstynencji i wytwarzania zależności morfinowej oraz nasilania analgetycznego działania morfiny przez związki blokujące kanały wapniowe typu L (z L. Antkiewicz-Michaluk, 1994)

- Odkrycie hamowania zespołu odstawienia po neuroleptykach i sformułowanie hipotezy o roli wapnia w procesach adaptacyjnych przez związki blokujące kanały wapniowe typu L (z L. Antkiewicz-Michaluk, 1995)
- Wykazanie podobieństwa efektów biochemicznych i behawioralnych terapii elektrowstrząsowej i przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (z T. Zyssem, 1997)
- Wykazanie działania ułatwiającego uczenie niskich dawek oksytocyny oraz kolostryny (z P. Popikiem, 1992, 1999)
- Sformułowanie hipotezy o fizjologicznej roli endogennych neurotoksyn z grupy tetrahydroizochinolin jako modulatorów aktywności dopaminowej (2001)
- **Wykrycie podniesienia ekspresji mRNA kodującego receptor α_{1A} -adrenergiczny przez chroniczne podania leków przeciwdepresyjnych (z I. Nalepą, 2002)**
- Wykrycie nasilającego działania nikotyny na efekty leków przeciwdepresyjnych (z P. Popikiem, L. Antkiewicz-Michaluk i I. Nalepą, 2005 - 2006)

Jak narodziła się hipoteza beta-down-regulacji

Vetulani J, Sulser F. Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain. *Nature*. 1975 Oct 9;257(5526):495-6.

Ta pierwsza praca
opublikowana
w *Nature*,
stała się
“citation classic”
otrzymując 580
powołań
(do końca września
2017 r.)

(Reprinted from *Nature*, Vol. 257, No. 5526, pp. 495–496, October 9, 1975)

Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain

STUDIES on the pharmacology of the noradrenergic cyclic AMP-generating system in slices from the limbic forebrain of the rat¹ and on adaptive properties of this system in conditions of persistent changes in the availability of noradrenaline (NA) have revealed that the system may serve as a model for the central NA receptor in this area, and that its sensitivity to NA increases or decreases when the availability of NA at the receptor site decreases or increases respectively^{2,3}. Thus, hypersensitivity of the system has been achieved by treatment with reserpine², a drug known to precipitate occasionally severe depressive reactions in man⁴, and the syndrome of which, when elicited in animals, is widely used as a model for depression⁵⁻⁷. Conversely, the monoamine oxidase (MAO) inhibitors, pargyline and nialamide, caused a marked reduction in the reactivity of the cyclic AMP-generating system to NA after chronic administration⁸. To determine whether or not antidepressant drugs which do not elevate the level of monoamines in brain share the effect of MAO inhibitors on the noradrenergic cyclic AMP-generating system, we studied the effect of the tricyclic antidepressants, desipramine and iprindole, on the reactivity of the system to NA. Desipramine blocks the uptake of NA through the neuronal membrane^{8,9} whereas iprindole neither blocks the neuronal uptake of NA nor alters its metabolism or turnover^{10,11}, but is nevertheless a potent antidepressant¹²⁻¹⁴. In addition, we have tested the effect of electroconvulsive treatment (ECT), as it is generally accepted to be one of the most effective treatments for severe depression¹⁵.

Male Sprague-Dawley rats (initial weight 180-220 g)

Controls had the electrodes attached, but no current was passed. Normal animals received ECT daily for 8 d, and the reserpine-treated animals received it for 4 d, approximately 2 h before each injection of reserpine.

The rats were decapitated at specified intervals after the last treatment, their limbic forebrain area (containing olfactory tubercles, septal and accumbens nuclei; anterior parts of the hippocampus and of the amygdaloid nuclei) was dissected as described previously², divided along the midline, chopped into blocks of approximately 0.5 mm³ and incubated at 37 °C following slightly modified² procedures of Kakiuchi and Rall¹⁶ and Palmer *et al.*¹⁷. After a 30-min preincubation period and change of the incubation medium (NaCl 118 mM; KCl 5 mM; CaCl₂ 2.5 mM; KH₂PO₄ 2 mM; MgSO₄ 2 mM; NaHCO₃ 24 mM; EDTA-Na 0.02 mM; glucose 10 mM; O₂-CO₂ 95:5; pH 7.4), the slices were incubated for an additional 14 min. At this time, slices from one half of the forebrain were exposed to a specified concentration of NA, whereas those from the corresponding half served for the determination of the basal level of cyclic AMP. The reaction was terminated 10 min later by homogenisation of the tissue slices in 3.5 ml 0.3 N HClO₄; a 0.5-ml aliquot of the homogenate was used for the determination of the protein concentration by the method of Lowry¹⁸. Cyclic AMP was isolated by ion-exchange chromatography and assayed by the method of Gilman¹⁹. All values were corrected for recoveries and cyclic AMP was expressed in pmol per mg protein. Student's two-tailed *t* test was used for the statistical evaluation of the data.

The effect of chronic treatment with tricyclic antidepressants and of ECT is shown in Table 1. Prolonged treatment with antidepressant drugs reduced the responses of the cyclic AMP-generating system by approximately 70%. A much shorter treatment with ECT reduced the response by 30% in rats killed 18 h after the last shock, and, interestingly, by 50% in rats killed a day later. Reserpine

Jak narodziła się hipoteza beta-down-regulacji

Vetulani J, Sulser F. Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain. *Nature*. 1975 Oct 9;257(5526):495-6.

Table 1 Effect of antidepressant drugs and ECT on response to NA of cyclic AMP-generating system in limbic forebrain of rat

	Duration of treatment (d)	Time of death* (h)	NA concentration (μM)	Cyclic AMP response to NA† (pmol per mg protein ± s.e.m.)
Saline	28-56	24	5	23.9 ± 2.5 (12)
Desipramine (10 mg kg ⁻¹)	28-56	24	5	6.6 ± 2.0 (14)¶
Iprindole (10 mg kg ⁻¹)	28-56	24	5	7.2 ± 2.4 (16)¶
Handling	8	18	10	57.9 ± 1.9 (20)
ECT	8	18	10	40.3 ± 3.7 (20)‡
Handling	8	42	10	88.4 ± 6.2 (5)
ECT	8	42	10	44.4 ± 7.8 (5)¶
Handling	4	18	50	177.3 ± 14.1 (6)
Handling + reserpine (2.5 mg kg ⁻¹)	4	18	50	268.2 ± 17.6 (7)§
ECT + reserpine (2.5 mg kg ⁻¹)	4	18	50	208.8 ± 17.2 (7)

*Time after last injection of drug, ECT or handling.

†Difference of levels of cyclic AMP between preparation exposed to NA and non-exposed preparation from corresponding half of the limbic forebrain. Numbers in parentheses denote number of pairs. Basal levels of cyclic AMP were not changed by the antidepressants or ECT (17.8 ± 2.6 pmol per mg protein in saline-treated and 35.1 ± 1.4 pmol per mg protein in handled group).

‡ $P < 0.05$.

§ $P < 0.01$.

¶ $P < 0.001$ (difference between control and experimental; drug and/or ECT group).

||Not significantly different from control (handled group), but different ($P < 0.05$) from handled, reserpine-treated group.

theless a potent antidepressant". In addition, we have tested the effect of electroconvulsive treatment (ECT), as it is generally accepted to be one of the most effective treatments for severe depression⁵.

Male Sprague-Dawley rats (initial weight 180-220 g)

with antidepressant drugs reduced the responses of the cyclic AMP-generating system by approximately 70%. A much shorter treatment with ECT reduced the response by 30% in rats killed 18 h after the last shock, and, interestingly, by 50% in rats killed a day later. Reserpine

THE NORADRENERGIC CYCLIC AMP GENERATING SYSTEM IN THE LIMBIC FOREBRAIN: PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION IN VITRO AND POSSIBLE ROLE OF LIMBIC NORADRENERGIC MECHANISMS IN THE MODE OF ACTION OF ANTIPSYCHOTICS

JEFFREY B. BLUMBERG *, JERZY VETULANI *, ROBERT J. STAWARZ and FRIDOLIN SULSER

Vanderbilt University School of Medicine, and
Tennessee Neuropsychiatric Institute, Nashville, Tennessee 37217, U.S.A.

Received 23 September 1975, revised MS received 29 December 1975, ac

J.B. BLUMBERG, J. VETULANI, R.J. STAWARZ and F. SULSER, *A system in the limbic forebrain: pharmacological characterization in vitro mechanisms in the mode of action of antipsychotics*, European J. Pharma

Journal of Neurochemistry, 1976, Vol. 27, pp. 661–666. Pergamon Press. Printed in Great Britain.

ADAPTIVE MECHANISMS OF THE NORADRENERGIC CYCLIC AMP GENERATING SYSTEM IN THE LIMBIC FOREBRAIN OF THE RAT: ADAPTATION TO PERSISTENT CHANGES IN THE AVAILABILITY OF NOREPINEPHRINE (NE)^{1,2}

JERZY VETULANI,³ R. J. STAWARZ and FRIDOLIN SULSER
Vanderbilt University School of Medicine and
Tennessee Neuropsychiatric Institute Nashville, TN 37232, U.S.A.

(Received 11 September 1975. Accepted 26 February 1976)

Abstract—The noradrenergic cyclic AMP generating system in slices of the limbic forebrain of rats displays characteristics which are compatible with those of a central NE receptor. The cyclic AMP response to a K_{max} concentration of NE (concentration of NE which elicits maximal increase in the level of cyclic AMP) is significantly enhanced in slices from reserpinized animals, although the K_a value of NE (concentration of NE eliciting half-maximum response) was not significantly changed. Chemosympathectomy with 6-hydroxydopamine (6-OHDA) significantly enhanced the activity of the system to NE and isoproterenol but not to adenosine and reduced the K_a value for NE. The changes in the reactivity of the cyclic AMP generating system following 6-OHDA administration appear to be related to a decrease in the availability of NE and not to that of other neurotransmitters as protection by desipramine (DMI) of noradrenergic neurons against the neurotoxic action of 6-OHDA prevented the development of supersensitivity to NE. Conversely, and independent of the actual concentration of NE in brain tissue, a persistent increase in the availability of NE caused by prolonged MAO inhibition lead to a marked decrease in the reactivity of the cyclic AMP generating system. The results provide further evidence for a regulatory mechanism in the CNS involving the noradrenergic receptor that adapts its sensitivity to NE in a manner inversely related to the degree of its stimulation by the catecholamine.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 293, 109–114 (1976)

A Possible Common Mechanism of Action of Antidepressant Treatments

Reduction in the Sensitivity of the Noradrenergic Cyclic AMP Generating System in the Rat Limbic Forebrain

JERZY VETULANI*, ROBERT J. STAWARZ, JAMES V. DINGELL, and FRIDOLIN SULSER

Vanderbilt University School of Medicine and Tennessee Neuropsychiatric Institute, 1501 Murfreesboro Road, Nashville, Tennessee 37217, U.S.A.

Summary. The response of the norepinephrine (NE) sensitive cyclic AMP generating system in slices of the rat limbic forebrain after both the acute and chronic administration of the tricyclic antidepressants desipramine (DMI) and iprindole as well as electroconvulsive treatment (ECT) was investigated. Neither the basal level of cyclic AMP nor the hormonal response to NE were altered after the administration of a single dose or short term treatment with DMI and iprindole. However, the administration of the antidepressants on a clinically more relevant time basis markedly reduced the sensitivity of the cyclic AMP generating system to NE. This change in sensitivity was not related to the levels of the drugs in brain. The response of cyclic AMP to NE was also reduced by ECT, but the onset of this action was shorter than that observed with the antidepressants. ECT also

Sulser, 1975) have provided the experimental basis for the catecholamine hypothesis of affective disorders (Schildkraut, 1965; Schildkraut and Kety, 1967). This heuristic hypothesis, however, does not explain the discrepancy between the time-course of the biochemical and pharmacological effects which are elicited by antidepressant drugs within minutes or hours and their clinical therapeutic action which requires treatment for weeks. Moreover, the potent antidepressant iprindole (Ayd, 1969; Hicks, 1965; McClatchey et al., 1967; Sterlin et al., 1968; Rickels et al., 1972) neither blocks the neuronal uptake of norepinephrine nor alters its metabolism (Lahti and Mäkelä, 1971; Freeman and Sulser, 1972) or turnover when given chronically (Rosloff and Davis, 1974).

Recent studies from this laboratory have shown that reserpine, a drug which is known to precipitate

COMMENTARY

MODE OF ACTION OF ANTIDEPRESSANT DRUGS*

FRIDOLIN SULSER, JERZY VETULANI† and PHILIP L. MOBLEY

Department of Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine and Tennessee
Neuropsychiatric Institute, Nashville, TN 37217, U.S.A.

The current catecholamine and/or idolealkylamine hypothesis

Despite the widespread use of antidepressant drugs, the precise mechanism of their antidepressant action in man remains to be elucidated. It has been generally accepted, however, that at least part of the therapeutic action of antidepressant drugs [tricyclic antidepressants and monoamine oxidase (MAO) inhibitors] may be the consequence of an increased availability of norepinephrine (NE) and/or serotonin (5-HT) at

affective disorders. Iprindole is reported to be a clinically effective antidepressant [12-14], but, unlike imipramine-like drugs, this drug does not block the neuronal uptake of NE [1, 15-18] and it does not alter the metabolism of NE [17] or the turnover of NE [18] or 5-HT [19]. Also, Nybäck *et al.* [20] found that, while other tricyclic antidepressant agents suppressed the spontaneous firing rate of NE cells in the locus coeruleus, iprindole was unique in that it lacked this ability, indicating that it did not increase

- Generacja cyklicznego AMP jako **funkcja** receptora beta-adrenergicznego;
- Obniżenie funkcji tego układu w wyniku przedłużonego traktowania inhibitorami MAO, lekami przeciwdepresyjnymi (TCA,) i iprindolem oraz elektrowstrząsem – **terapeutyczny efekt** jest ogólnie związany z odległymi post-synaptycznymi zmianami we wrażliwości układu cyklicznego AMP, a nie z faktem hamowania do-neuronalnego wychwytu monoamin.
- Zaproponowano że obniżenie funkcji tego układu gwarantuje efektywność terapeutyczną
- **Skorygowana katecholaminowa hipoteza zaburzeń psychicznych; uwzględnienie kluczowych interakcji neuroprzekaźnik – receptor ma nową heurystyczną wartość ponieważ doprowadzi do zogniskowania psychofarmakologicznych badań na molekularnych mechanizmach odpowiedzialnych za „tłumaczenie” informacji neuroprzekaźnika na wewnątrzkomórkowe czynniki przekazywania informacji i obudzi nowe pytania o molekularną genetykę schorzeń depresyjnych.**

Za najważniejsze wyniki badań prowadzonych z jego udziałem Jerzy Vetulani uważał:

- Odkrycie zjawiska β -downregulacji przez chroniczne podania leków przeciwdepresyjnych i sformułowanie hipotezy β -downregulacji jako mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych (wraz z F. Sulserem, 1975)
- Odkrycie, że klonidyna hamuje zespół odstawienia po morfinie i sugestia, że efekt ten może być wykorzystany klinicznie (z B. Bednarczyk, 1978)
- Odkrycie upregulacji ilości / gęstości receptora α_1 -adrenergicznego i receptora serotoninowego 5HT₂ i neurochemicznych efektów elektrowstrząsu (z A. Pilcem i L. Antkiewicz-Michaluk, 1981-1983),
- Wykazanie roli kinazy białkowej C (PKC) w dialogu receptorowym pomiędzy receptorami adrenergicznymi α i β (z I. Nalepą, 1991)
- Wykazanie różnic międzyszczepowych w odpowiedziach receptorów adrenergicznych na chroniczne podania leków przeciwdepresyjnych (z M. Sansone i I. Nalepą, 1992)
- Odkrycie hamowania objawów abstynencji i wytwarzania zależności morfinowej oraz nasilania analgetycznego działania morfiny przez związki blokujące kanały wapniowe typu L (z L. Antkiewicz-Michaluk, 1994)

The Anna-Monika Prize is awarded bi-annually to clinical and/or basic scientists who have made major contributions to the understanding of the underlining neurobiological mechanisms of depression and who have advanced the pharmacological options for affective disorders.

2nd Prize 1983 rok

Prof. Dr. Jerzy Vetulani

Prof. Dr. Robert H. Belmaker

Polish Academy of Sciences, Institute of
Pharmacology, Krakow, Poland

Jerusalem Mental Health Center, Jerusalem, Israel

Research into the biochemical foundations of the mechanisms of action of antidepressant therapeutic methods.

Wręczenie nagród Anna-Monica – 1983 r.



Od lewej: Jerzy Vetulani, R.Haim Belmaker, Benno Hess,
Per Bech, Irvin J. Kopin

Link do strony INHN:

<http://inhn.org/biographies/eulogies>

Za najważniejsze wyniki badań prowadzonych z jego udziałem Jerzy Vetulani uważał:

- Odkrycie zjawiska β -downregulacji przez chroniczne podania leków przeciwdepresyjnych i sformułowanie hipotezy β -downregulacji jako mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych (wraz z F. Sulserem, 1975)
- Odkrycie, że klonidyna hamuje zespół odstawienia po morfinie i sugestia, że efekt ten może być wykorzystany klinicznie (z B. Bednarczyk, 1978)
- Odkrycie upregulacji ilości / gęstości receptora α_1 -adrenergicznego i receptora serotoninowego 5HT₂ i neurochemicznych efektów elektrowstrząsu (z A. Pilcem i L. Antkiewicz-Michaluk, 1981-1983),
- **Wykazanie roli kinazy białkowej C (PKC) w dialogu receptorowym pomiędzy receptorami adrenergicznymi α i β (z I Nalepą, 1991)**
- Wykazanie różnic międzyszczepowych w odpowiedziach receptorów adrenergicznych na chroniczne podania leków przeciwdepresyjnych (z M. Sansone i I. Nalepą, 1992)
- Odkrycie hamowania objawów abstynencji i wytwarzania zależności morfinowej oraz nasilania analgetycznego działania morfiny przez związki blokujące kanały wapniowe typu L (z L. Antkiewicz-Michaluk, 1994)

INVOLVEMENT OF PROTEIN KINASE C IN THE
MECHANISM OF *IN VITRO* EFFECTS OF IMIPRAMINE
ON GENERATION OF SECOND MESSENGERS BY
NORADRENALINE IN CEREBRAL CORTICAL SLICES OF
THE RAT

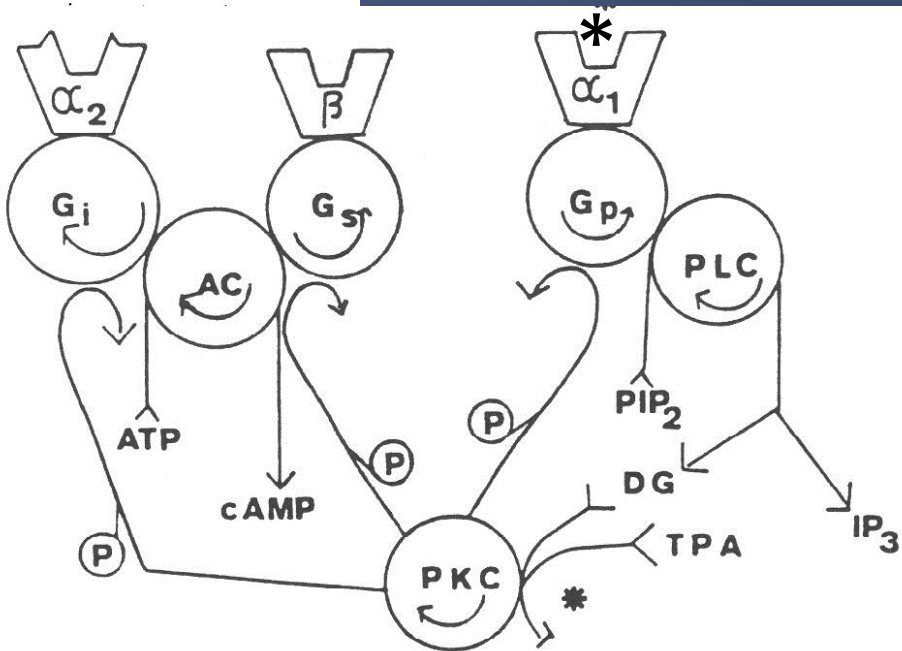
I. NALEPA and J. VETULANI

Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Smetna 12, 31-343 Kraków, Poland

Imipramina moduluje
dialog
alfa(1)- i beta receptorów
adrenergicznych, przy
udziale PKC

Abstract—Imipramine did not significantly inhibit the noradrenaline or isoproterenol-induced cyclic AMP accumulation in rat cerebral cortical slices, but inhibited the potentiation of this response by protein kinase C activator, a phorbol ester 12-*O*-tetradecanoyl-phorbol 13-acetate. In low concentrations (0.1–1 μ M) it prevented the inhibitory effect of the phorbol ester on accumulation of inositol phosphate induced by noradrenaline, while in higher concentrations it inhibited the response by itself. Imipramine did not bind to β -adrenoceptors but was an effective blocking agent of α_1 -adrenoceptors ($K_i = 38.1$ nM).

The data suggest that imipramine acts within the noradrenergic cycle targets: inhibiting protein kinase C and blocking the α_1 -adrenoceptor α -adrenoceptor potentiation of β -adrenoceptor-mediated cyclic AMP



Different Mechanisms of β -Adrenoceptor Down-Regulation by Chronic Imipramine and Electroconvulsive Treatment: Possible Role for Protein Kinase C

Irena Nalepa and Jerzy Vetulani

Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Kraków, Poland

Journal of Neurochemistry
Raven Press, Ltd., New York
© 1993 International Society for Neurochemistry

Beta-down regulacja po IMI i ECS różni się, ale w obu przypadkach NIE jest wiązana z bezpośrednim działaniem na cyklazę adenylanową

Abstract: The aim of this study was to find out how protein kinase C (PKC) is involved in down-regulation of the β -adrenoceptor in cortical slices of rats subjected to antidepressant treatments. The responses of the cyclic AMP generating system to forskolin, isoproterenol, and noradrenaline were tested in the absence and presence of a PKC activator, 12-*O*-tetradecanoylphorbol 13-acetate (TPA). The antidepressive treatments applied were chronic administration of imipramine and electroconvulsive shock. The potentiating effect of the phorbol ester on cyclic AMP response to isoproterenol was retained in imipramine-treated animals and even accentuated in rats subjected to electroconvulsive treatment; the TPA effect on noradrenaline-induced cyclic AMP response was blunted in rats receiving imipramine, but augmented in those receiving electroconvulsive treatment. In imipramine-treated

rats the β -down-regulation of TPA; after electroconvulsive treatment induced potentiation of response to forskolin during chronic imipramine treatment is not related to protein kinase C. **Key Words:** β -Adrenoceptor—Imipramine—Protein kinase C—12-*O*-Tetradecanoylphorbol 13-acetate—Electroconvulsive treatment—Chronic imipramine—Role for protein kinase C.

Enhancement of the Responsiveness of Cortical Adrenergic Receptors by Chronic Administration of the 5-Hydroxytryptamine Uptake Inhibitor Citalopram

Irena Nalepa and Jerzy Vetulani

Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Kraków, Poland

Chroniczne podawanie citalopramu nie wywołuje beta-down regulacji; Powoduje wzrost odpowiedzi cAMP stymulowanej noradrenaliną oraz nasilenie odpowiedzi fosforanów inozytolu. Beta-down regulacja nie jest cechą charakterystyczną dla efektywności leku przeciwdepresyjnego

Abstract: The aim of this study was to evaluate the effect of citalopram, a second generation antidepressant agent, on the β -down-regulation, on the receptors and second messenger systems related to noradrenergic transmission in the cerebral cortex of the rat. We confirmed that citalopram does not bind to α_1 -, α_2 -, and β_1 -adrenoceptors, but we found that it attenuates the inhibitory action of the protein kinase C activator, 12-*O*-tetradecanoylphorbol 13-acetate, on the noradrenergic response from α_1 -adrenoceptor. In contrast to most antidepressants, chronic treatment with citalopram does not produce β -down-regulation, but in the responses to noradrenaline from β -adrenocep-

tors without increasing the β_1 -adrenoceptor density. Chronic treatment with citalopram also increases the maximal response from α_1 -adrenoceptor. The results indicate that β -down-regulation is not a necessary characteristic of an efficient antidepressant drug. **Key Words:** β -Down-regulation—Citalopram—Protein kinase C—Cyclic AMP—Inositol phosphate—12-*O*-Tetradecanoylphorbol 13-acetate. **Nalepa I. and Vetulani J.** Enhancement of the responsiveness of cortical adrenergic receptors by chronic administration of the 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor citalopram. *J. Neurochem.* 60, 2029–2035 (1993).

REVIEW

INVOLVEMENT
MECHANISM
ON GENETIC
NORADRENALIC

THE EFFECT OF PSYCHOTROPIC DRUGS ON
THE INTERACTION OF PROTEIN KINASE C
WITH SECOND MESSENGER SYSTEMS IN THE RAT
CEREBRAL CORTEX

energetic

am

Institute of Pharmacology

Abstract—Imipramine did not affect the accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex.

IRENA NALEPA

Department of Biochemistry, Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences,
Śmętna 12, 31-343 Kraków, Poland

Journal of Neurochemistry
Raven Press, Ltd., New York
© 1991 International Society for Neurochemistry

Different Mechanism
by Chronic Imipramine
Possible

The effect of psychotropic drugs on the interaction of protein kinase C with second messenger systems in the rat cerebral cortex. I. NALEPA, Pol. J. Pharmacol., 1994, 46, 1-14.

Institute of

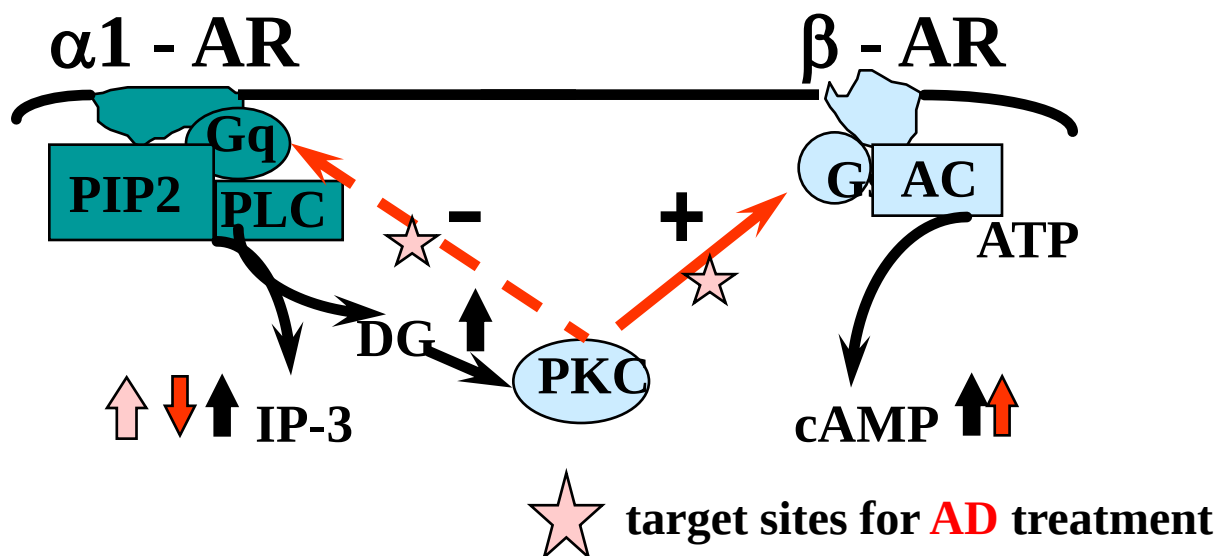
Abstract: The aim of this study was to determine whether protein kinase C (PKC) is involved in down-regulation of β -adrenoceptors in cortical slices of rats subjected to chronic treatments. The responses of the cyclic AMP system to forskolin, isoproterenol, and norepinephrine in the absence and presence of a PKC inhibitor, phorbol 13-acetate 12-myristate 13-acetate (TPA). Treatments applied were chronic administration of isoproterenol and electroconvulsive shock. The phorbol ester on cyclic AMP responses retained in imipramine-treated animals in rats subjected to electroconvulsive shock. At the effect on norepinephrine-induced cyclic AMP accumulation, it was blunted in rats receiving imipramine, but not in rats receiving electroconvulsive treatment. In imipramine-treated rats, the effect of electroconvulsive treatment on norepinephrine-induced cyclic AMP accumulation was blunted.

The paper describes and compares the influences of the antidepressants (imipramine, mianserin, citalopram), electroconvulsive shock, and the neuroleptics (haloperidol, chlorpromazine and spiperone) on the systems of second messengers related to adrenergic receptors in rat cerebral cortex, measured by generation of cyclic AMP and inositol phosphate (IP), and their influence on the effects of activation of protein kinase C (PKC) by its synthetic activator, phorbol ester (TPA). The effect of PKC-stimulation was expressed as a reduction of noradrenaline-stimulated IP accumulation and, on the other hand, as an enhancement of cyclic AMP response under stimulation with noradrenaline and isoproterenol. When administered chronically, the described antidepressants increase the responses to noradrenaline from β -adrenoceptors.

receptor density, increases the maximum response; results indicate a characteristic of β -down-regulation—Cyclic AMP—phorbol 13-acetate 12-myristate 13-acetate (TPA) of the responses by chronic treatment with norepinephrine uptake inhibitor (1993).

Teoria podreceptorowa:

LP mogą hamować ujemne sprzężenie PKC - $\alpha 1$ -AR i wzmacniać wywołane przez PKC nasilenie sygnalizacji drogą β -adrenoreceptora (nasilenie cAMP)



Po lekach przeciwdepresyjnych nasilenie szlaku sygnału drogą receptora $\alpha 1$ -AR i w konsekwencji nasilenie transmisji noradrenergicznej, pomimo β -downregulacji

- Odkrycie hamowania zespołu odstawienia po neuroleptykach i sformułowanie hipotezy o roli wapnia w procesach adaptacyjnych przez związki blokujące kanały wapniowe typu L (z L. Antkiewicz-Michaluk, 1995)
- Wykazanie podobieństwa efektów biochemicznych i behawioralnych terapii elektrowstrząsowej i przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (z T. Zyssem, 1997)
- Wykazanie działania ułatwiającego uczenie niskich dawek oksytocyny oraz kolostryny (z P. Popikiem, 1992, 1999)
- Sformułowanie hipotezy o fizjologicznej roli endogennych neurotoksyn z grupy tetrahydroizochinolin jako modulatorów aktywności dopaminowej (2001)
- **Wykrycie podniesienia ekspresji mRNA kodującego receptor α_{1A} -adrenergiczny przez chroniczne podania leków przeciwdepresyjnych (z I. Nalepą, 2002)**
- Wykrycie nasilającego działania nikotyny na efekty leków przeciwdepresyjnych (z P. Popikiem, L. Antkiewicz-Michaluk i I. Nalepą, 2005 - 2006)

Repeated imipramine and electroconvulsive shock increase α_{1A} -adrenoceptor mRNA level in rat prefrontal cortex

Irena Nalepa*, Grzegorz Kreiner, Marta Kowalska, Marek Sanak,
Agnieszka Zelek-Molik, Jerzy Vetulani

Department of Biochemistry, Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Smetna 12, 31-343 Cracow, Poland

Received 3 April 2002; accepted 23 April 2002

Abstract

α_1 -Adrenoceptors have been implicated in the mechanism of action of antidepressants, but their action on specific receptor subtypes was rarely reported. We compared now the action of two prototypic antidepressant treatments: repeated imipramine and electroconvulsive shock, on the expression of the α_{1A} - and α_{1B} -adrenoceptor mRNAs and on the receptor density in rats. The mRNA expression was assessed by Northern blot in the prefrontal cortex and the hippocampus, the receptor density was measured by [3 H]prazosin binding in the total cerebral cortex and hippocampus. In the cortex, both treatments elevated the α_{1A} -adrenoceptor mRNA and the expression of receptor protein. The expression of α_{1B} -adrenoceptor mRNA remained unaffected. In contrast, in the hippocampus, the antidepressant treatments augmented the density of α_{1A} -adrenoceptor protein without changing the level of its mRNA expression there. The results suggest that the α_{1A} -adrenoceptor subtype is specifically involved in the mechanism of action of classical antidepressant treatments. © 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: α_1 -Adrenoceptor subtype; Brain, rat; [3 H]Prazosin binding; Imipramine; Electroconvulsive shock; α_1 -Adrenoceptor mRNA

Spośród trzech podtypów receptora α_1 -adrenergicznego receptor α_{1A} wydaje się być szczególnie zaangażowany w mechanizm działania LP

Badania post-mortem a szlaki przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego

Ekspresja CREB w depresji jednobiegunowej (badania post-mortem) *

W korze przedczołowej mózgu samobójców:



**Poziom białka CREB
Ekspresja CREB mRNA
Wiązanie CRE-DNA**



Poziom białka Gαi w mózgu i tkankach obwodowych ^{1,2}



- **Podstawowa i stymulowana forskoliną i GTP aktywność cyklazy adenylanowej (AC) obniżona (pacjenci depresyjni i kora czołowa mózgu samobójców) ^{3, 4}**
- **Odpowiedź AC na stymulację receptorów β-adrenergicznych ⁵**

* Pandey et al., 2006

¹ Garcia-Sevilla et al., 1997; ² Garcia-Sevilla et al., 1999; ³ Cowburn et al., 1994; ⁴ Lowther et al., 1996; ⁵ Manji and Chen 2000

Choroba afektywna dwubiegunowa a białkowa kinaza C (PKC) (badania *post-mortem*)

Faza maniakalna:



Stosunek związanej z błonami PKC / formy cytozolowej PKC w płytkach krwi (faza manii) ¹

Aktywność, translokacja i poziom izoenzymów PKC w mózgu (choroba dwubiegunowa) ²

Faza depresji:



Osłabienie funkcji PKC (spadek miejsc wiązania [³H]PDBu w mózgu) ³

¹ Friedman et al., 1993; ² Wang and Friedman, 1996; ³ Pandey et al., 1997

Skąd wyszliśmy i

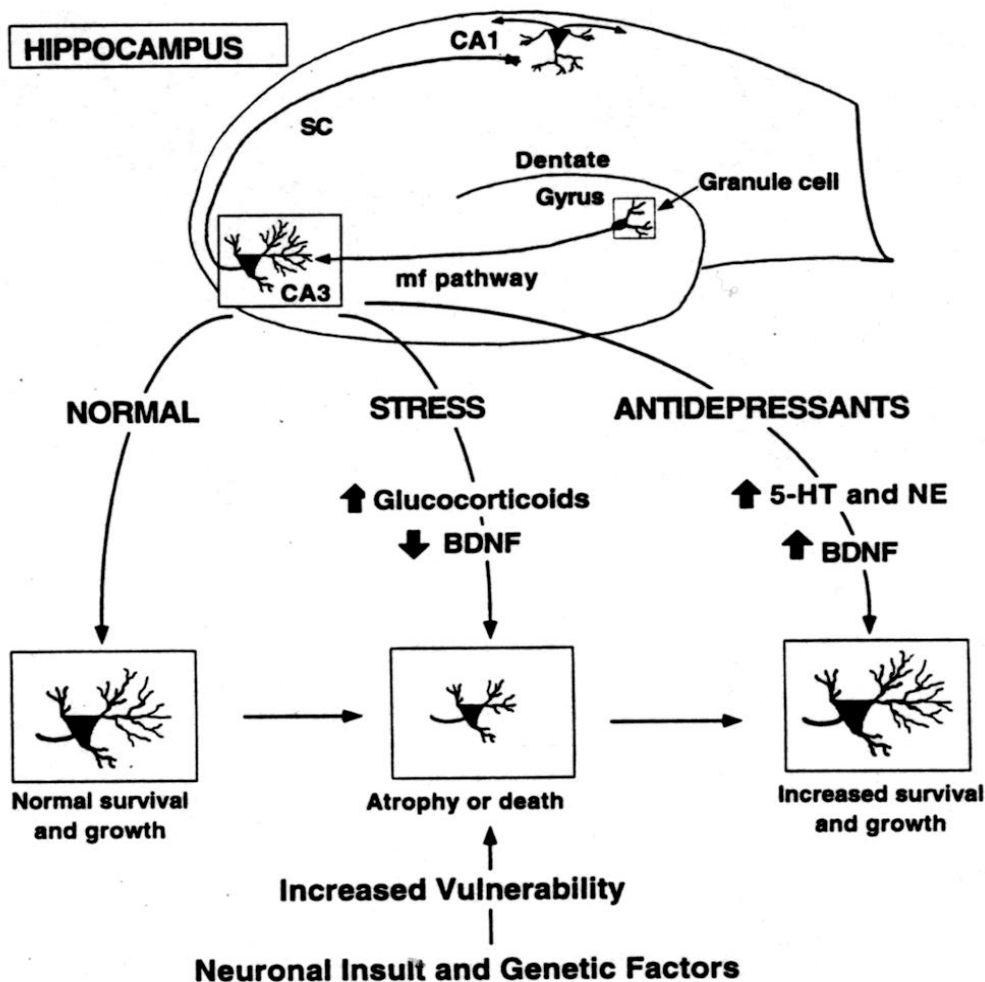
DOKĄD

ZMIERZAMY W BADANIACH NAD

DEPRESJĄ I LEKAMI

PRZECIWDEPRESYJNYMI

Neurotroficzny model depresji (Duman, 2000)



stres: upośledzenie endogennej neurogenezy; uszkodzenie neuronów hipokampa, spadek BDNF, wzrost glikokortykoidów, hipoglikemia, neurotoksyny, niedotlenienie - nasilają podatność neuronów na wymieranie

LP i ECS: wspólne działanie przez cAMP/CREB - wzrost BDNF i neurogeneza

Neuroanatomia: hipokamp (HPA), kora czołowa (pamięć) amygdala (przełącznik)

Neurogeniczne i neurotroficzne teorie depresji

NEUROGENEZA

oraz
osłabienie
plastyczności

BDNF

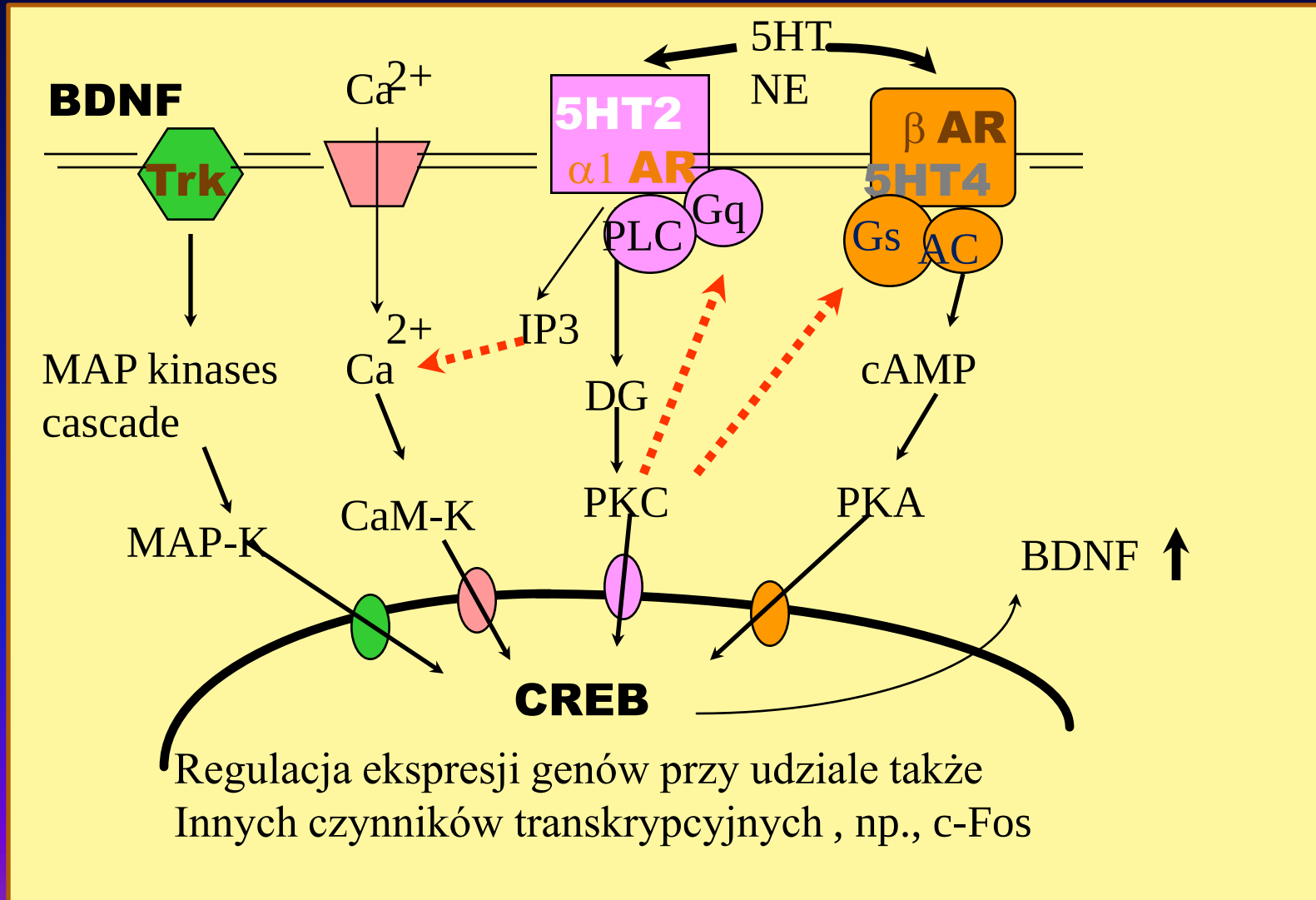
FGF

VEGF

VGF

Osłabienie plastyczności neuronalnej i zdolności regeneracyjnych neuronów (wytrzymałości na odkształcenia) może leżeć u podstaw schorzeń depresyjnych

Konwergencja sygnałów zewnątrzkomórkowych modulowana przez leki przeciwdepresyjne

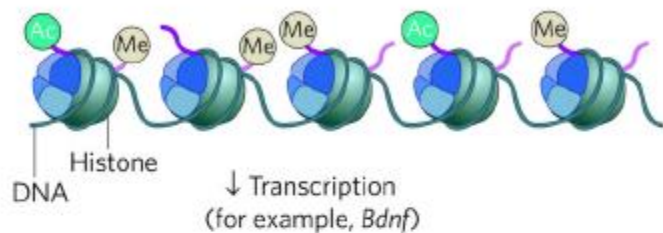


**MECHANIZM REULACJI
EPIGENETYCZNEJ
- ROLA W DEPRESJI ?**

Rola epigenetycznej regulacji w depresji

Aktywność transkrypcyjna genów zaangażowanych w neuroplastyczną odpowiedź na stres lub LP może być regulowana w wyniku modelowania chromatyny

a Histone methylation (repressive)

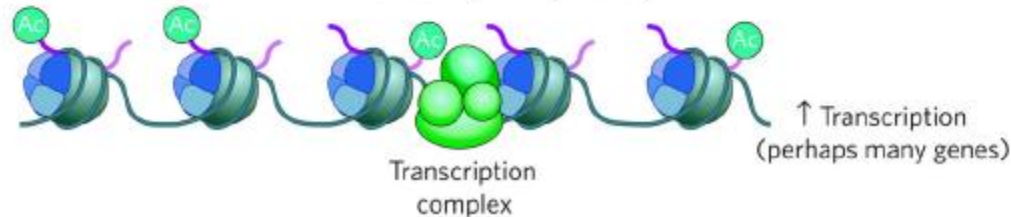


Chronic defeat stress

Histone methyl-transferases

Histone demethylases

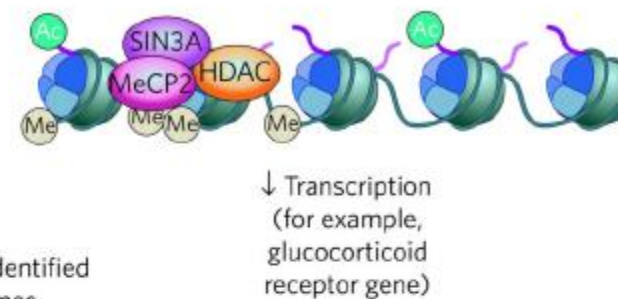
c Histone acetylation (permissive)



Histone acetyl-transferases

Histone deacetylases (HDACs)

b DNA methylation (repressive)



Early life stress

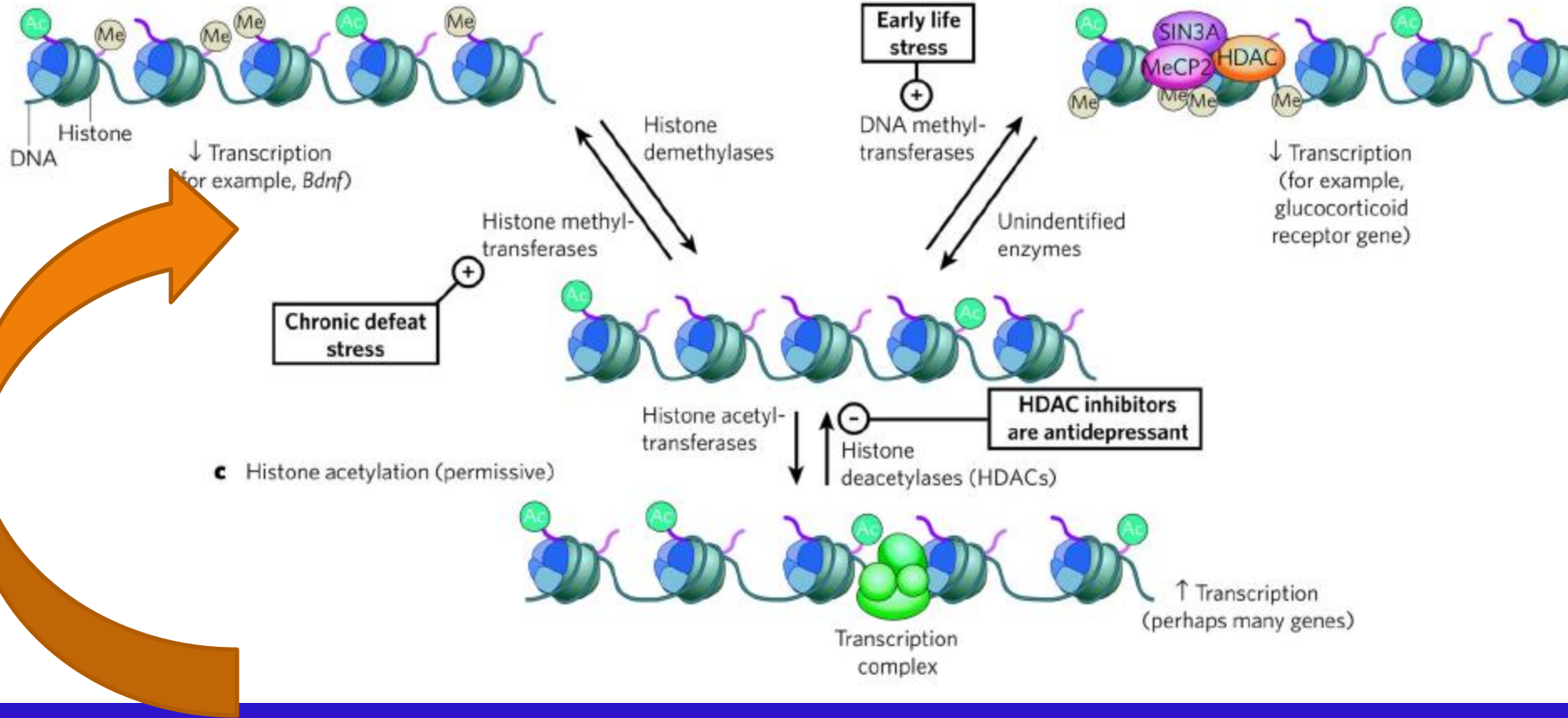
DNA methyl-transferases

Unidentified enzymes

HDAC inhibitors are antidepressant

Rola epigenetycznej regulacji w depresji

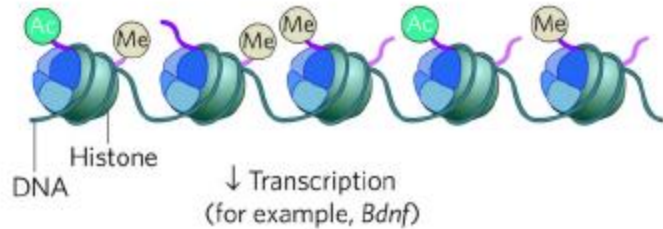
a) Metylacja histonów



a) Metylacji histonów na resztach lizynowych (metylotransferazy histonowe) towarzyszy kondensacja chromatyny, co prowadzi do represji ekspresji genów – np. *Bdnf* w hipokampie po stresie socjalnym

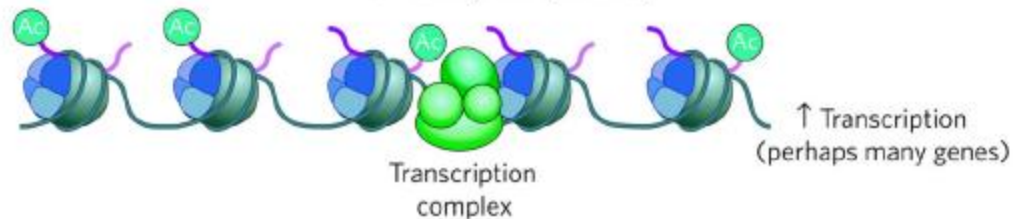
Rola epigenetycznej regulacji w depresji

a Histone methylation (repressive)

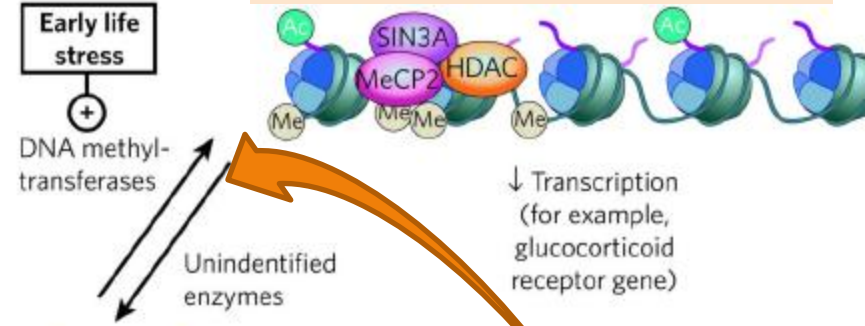


Chronic defeat stress

c Histone acetylation (permissive)



b) Metylacja DNA



Early life stress

DNA methyl-transferases

Unidentified enzymes

Histone demethylases

Histone methyl-transferases

Histone acetyl-transferases

Transcription complex

↑ Transcription (perhaps many genes)

HDAC inhibitors are antidepressant

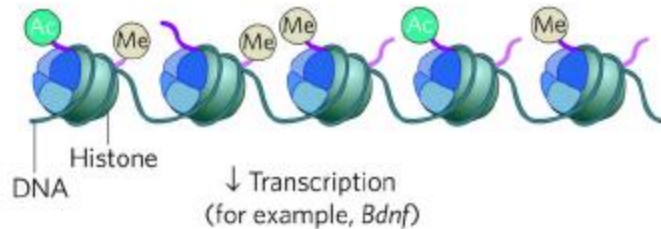
Histone deacetylases (HDACs)

↓ Transcription (for example, glucocorticoid receptor gene)

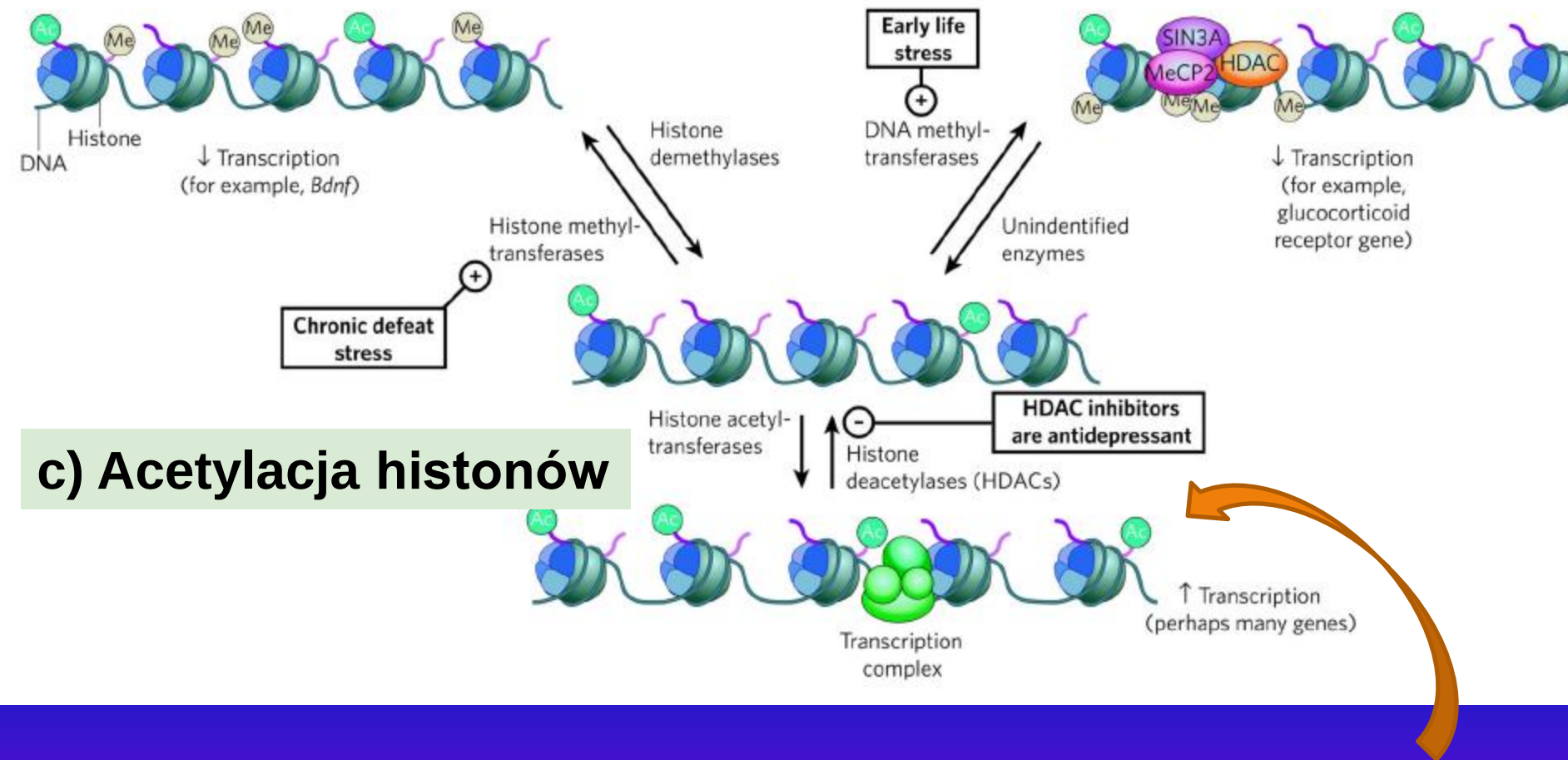
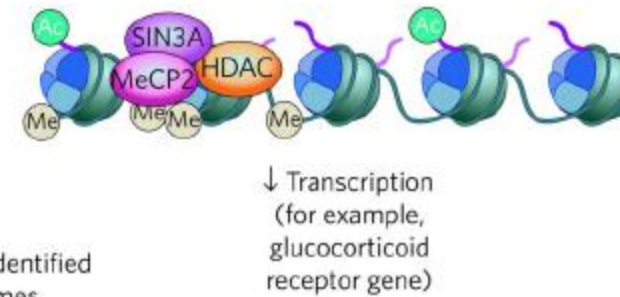
b) Z kolei hamowanie aktywności innych genów może zachodzić w drodze metylacji cytozyny (miejsce CpG regionu promotorowego), co umożliwia asocjacje z białkami odpowiedzialnymi za hamowanie transkrypcji (SIN3A, MeCP2 i deacetylazy histonowe (HDACs). Np. gen GR u młodych pozbawionych odpowiedniej opieki matczynej

Rola epigenetycznej regulacji w depresji

a Histone methylation (repressive)



b DNA methylation (repressive)



c) Acetylacja histonów

c) Acetylacja katalizowana przez acetylotransferazy histonowe , w efekcie dekondensacja chromatyny, wzrost aktywności transkrypcyjnej . Inhibitory HDAC wykazują działanie przeciwdepresyjne w wielu testach. **Jednym z takich inhibitorów jest kwas walproinowy.**

W ciągu ostatnich 60-ciu lat

Wyewoluowanie monoaminergicznej hipotezy depresji w chemiczną / molekularną hipotezę depresji

Utorowanie drogi do neurogenicznych, neurotroficznych i epigenetycznych teorii depresji i mechanizmu (ów) działania leków przeciwdepresyjnych

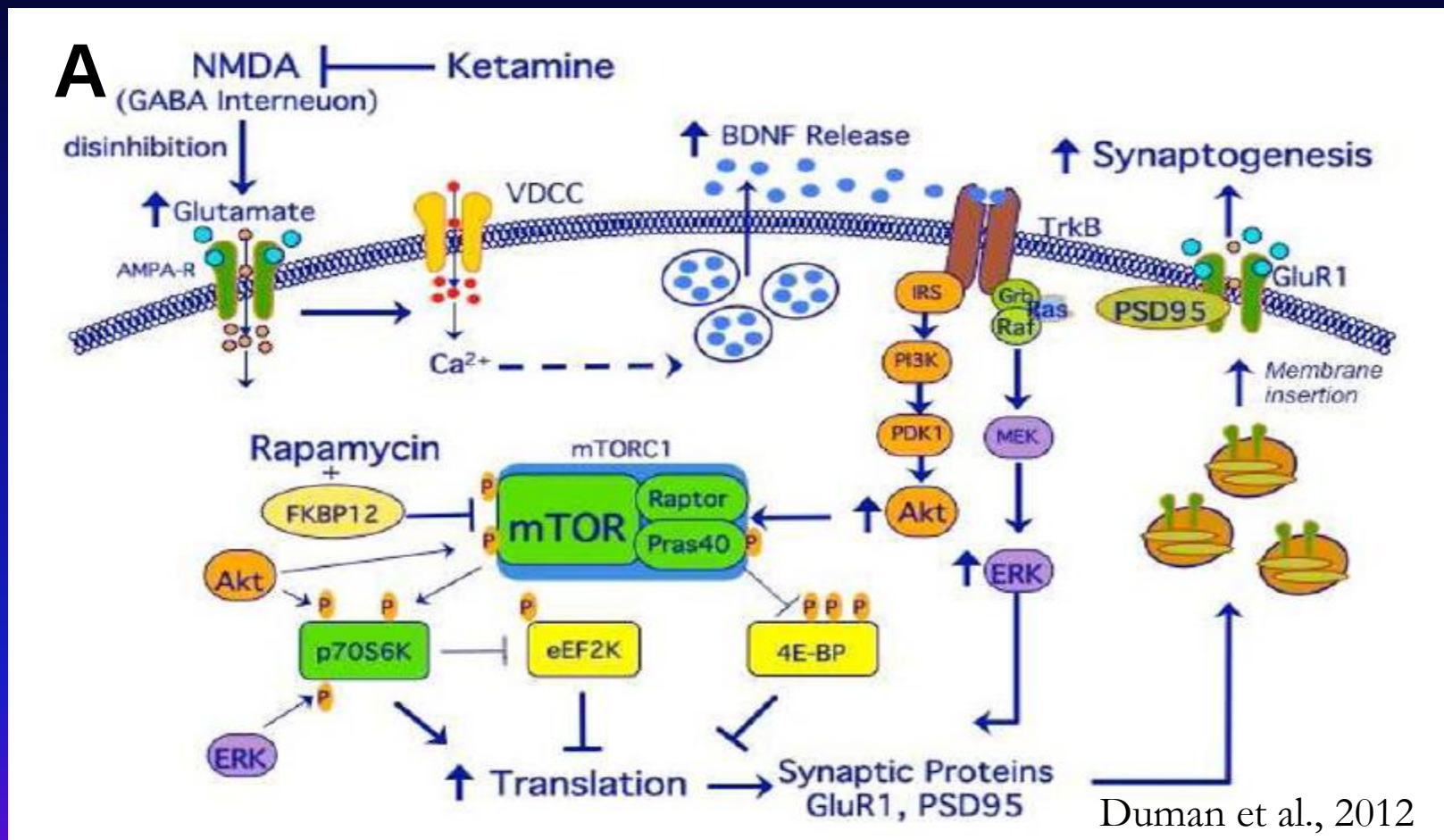
Oraz

Do pojmowania depresji i działania leków przeciwdepresyjnej w kontekście sieci neuronalnych i sieci szlaków przekazywania wewnątrzkomórkowego

Obecnie badania w neuropsychofarmakologii i neurobiologii depresji są wielotorowe i koncentrują się na:

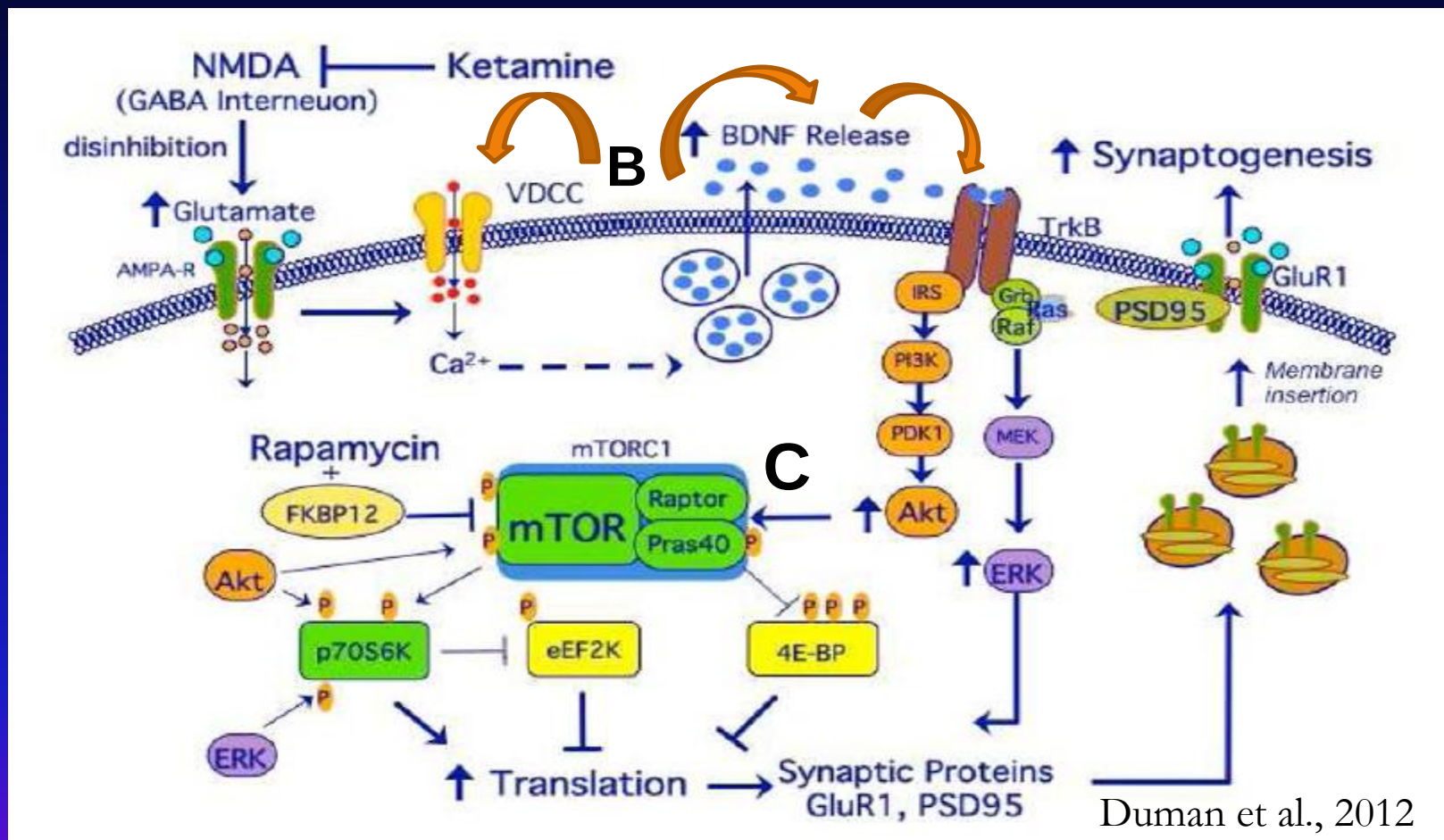
- Szlakach przekąźnictwa drogą receptorów glutaminianergicznych, ich modulacji allosterycznej
- Regulacji receptora glukokortykoidowego przez białka chaperonowe (FKBP5)
- Rola białek chaperonowych w regulacji receptora serotoninowego 5HT(1B) i 5HT(4) białko p11 w kontekście terapii genowej
- Interakcje neuro-immuno-endokrynne w depresji
- Rola procesów mitochondrialnych i zaburzenia w energetyce neuronu w depresji
- Mediatory homeostazy energetycznej (leptyna, grelina) a depresja
- Różnice międzypłciowe, a depresja i szlaki przekąźnictwa droga hormonów steroidowych

Ścieżki sygnałowe odpowiedzialne za szybkie działanie przeciwdepresyjne ketaminy



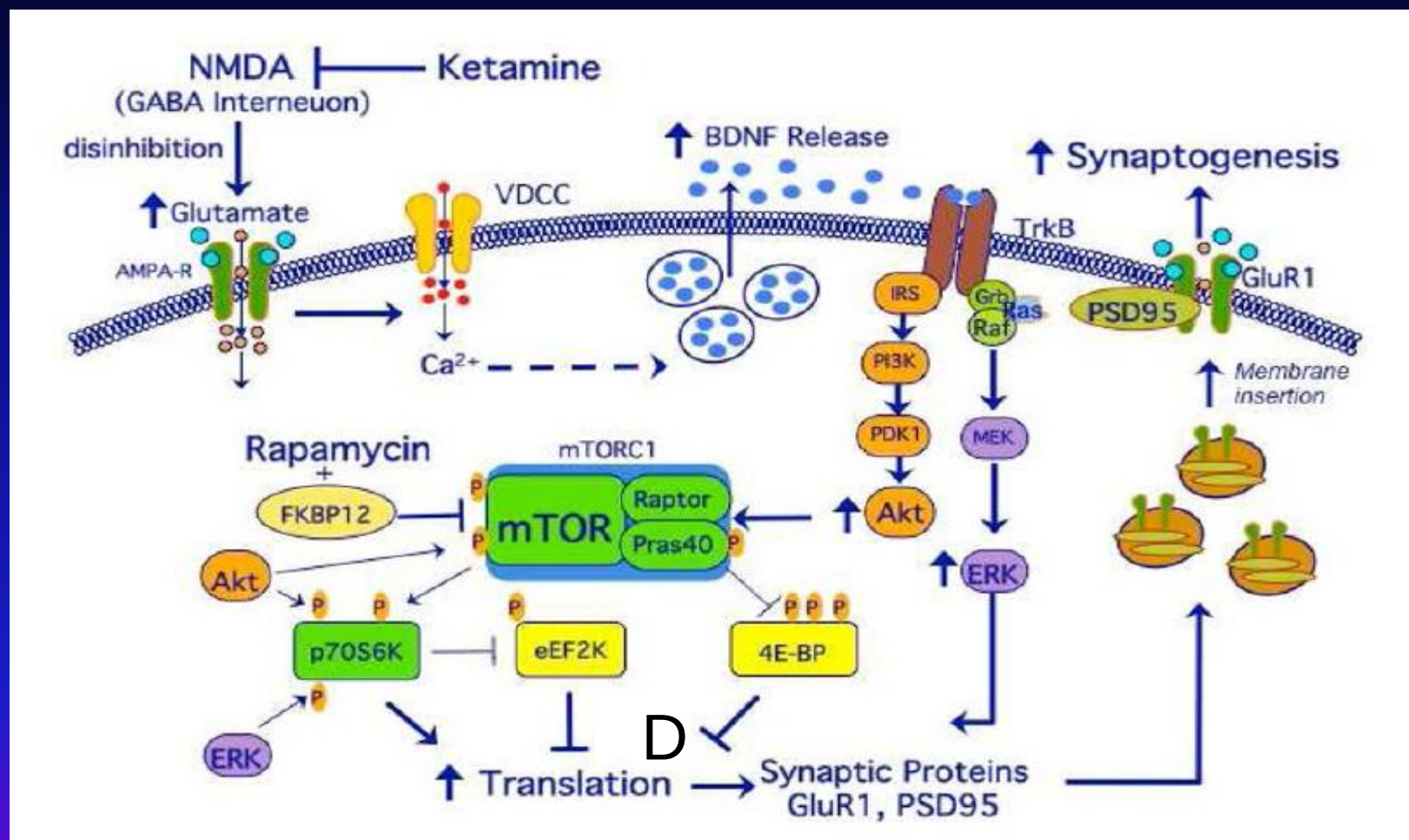
A) Ketamina błyskawicznie podwyższa poziom zewnątrzkomórkowego glutaminianu, co prowadzi do pobudzenia neuronu i depolaryzacji

Ścieżki sygnałowe odpowiedzialne za szybkie działanie przeciwdepresyjne ketaminy

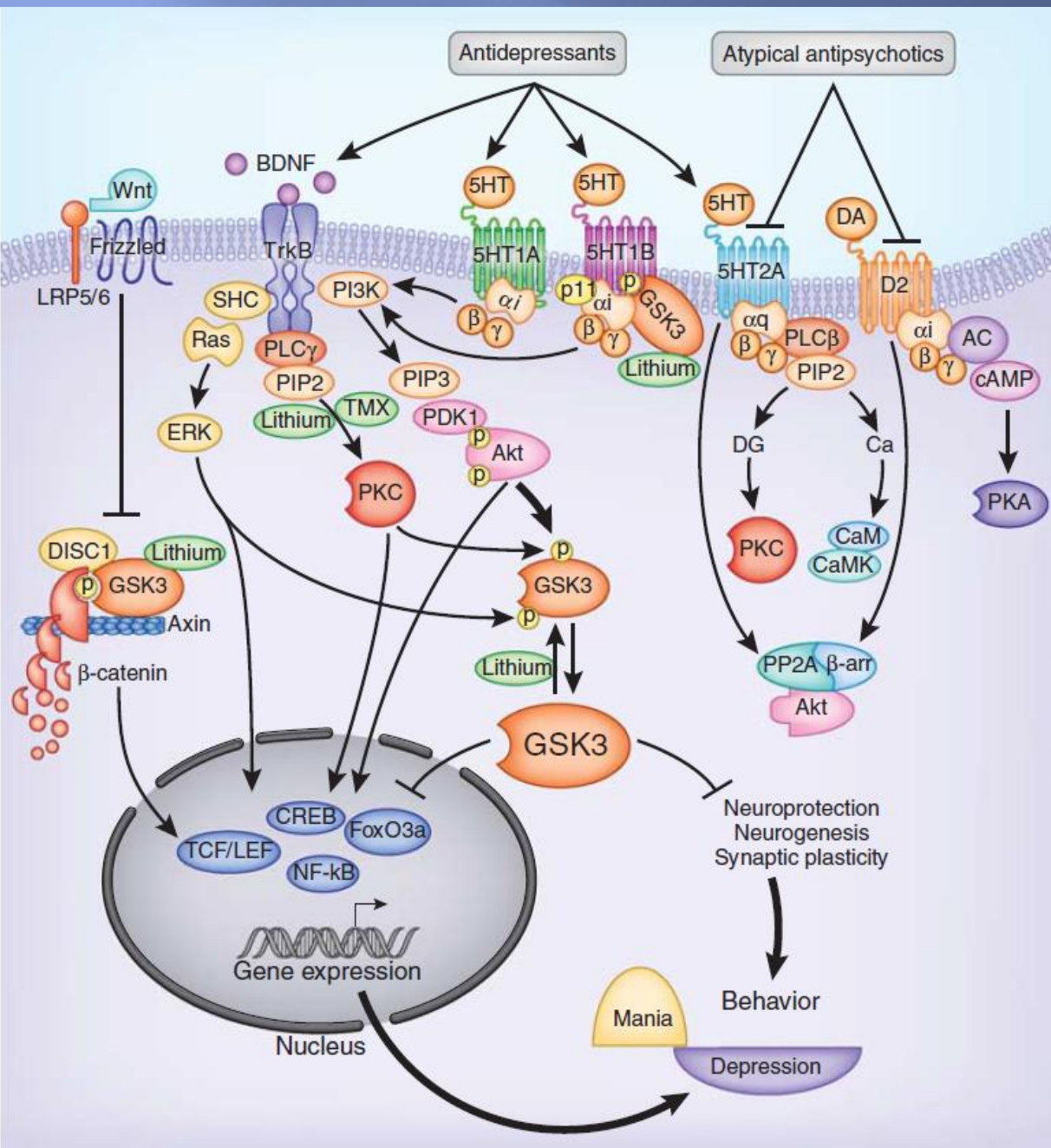


B) Aktywacja kanałów Ca, uwalnianie BDNF, stymulacja receptora TrkB i całej ścieżki sygnalizacyjnej prowadzącej do mTOR [C]

Ścieżki sygnałowe odpowiedzialne za szybkie działanie przeciwdepresyjne ketaminy



D) Uruchomienie maszynerii translacyjnej i syntezy białek synaptycznych i receptorów glutaminianergicznych mających udział w synaptogenezie



Wewnątrzkomórkowe
ścieżki sygnałowe
pośredniczące w
działaniu litu
i leków
monoamineergicznych

„Mierny nauczyciel mówi.
Dobry nauczyciel tłumaczy.
Bardzo dobry
nauczyciel pokazuje.”

„ ...Ale tylko mistrz inspiruje
swoich uczniów do
kreatywnego
działania”



...(1978 r.): „... uwzględnienie kluczowych interakcji neuroprzekaznik – receptor ma nową heurystyczną wartość ponieważ doprowadzi do zogniskowania psychofarmakologicznych badań na molekularnych mechanizmach odpowiedzialnych za „tłumaczenie” informacji neuroprzekaznika na wewnątrzkomórkowe czynniki przekazywania informacji i obudzi nowe pytania”

Istanbul, ECNP 2009

