

## **SPRÁVA Z 27. KONGRESU ECNP (Berlín, 18. – 21. október 2014)**

V dňoch 18. – 21. októbra 2014 sa v berlínskej City Cube konal 27. kongres ECNP (European College of Neuropsychopharmacology). Úvod časovo vymedzoval štrajk železničiarov, koniec zasa štrajk pracovníkov Lufthansy a blížiaci sa pozostatok tropického uragánu Gonzalo. Nič to nezmenilo na skutočnosti, že Berlín bol pohostinný a podujatie malo už tradične vysokú účasť a vysokú kvalitu. Zamerané je na aplikáciu neurovied v predklinickom a klinickom výskume a veľký priestor venuje translačnému výskumu. Bolo cítiť, že závislosti sa v posledných rokoch stávajú opäť zaujímavou oblasťou neuropsychofarmakológie a neboli v programe nijako ostrakizované.

V nedeľu (19. 10.) ráno odznelo neurobiologické sympóziu venované prevažne kokaínovej závislosti a úlohe glutamátergického systému v animálnych modeloch.

Christian Lüscher zo Švajčiarska sa sústredil na zmeny glutamátergickej projekcie do mezolimbického dopamínergického systému, a ukázal, ako vedie kokaín k narušeniu integrácie signalizácie v nucleus accumbens, pričom obnovenie pôvodnej neurotransmisie vedie k vymiznutiu rysov závislosti. Upozornil na možnú úlohu toho javu aj v iných ochoreniach.

Manuel Mameli z Francúzska preorientoval pozornosť od systému „odmeny“ k štruktúram „averzie“, ktoré sú v pozadí úzkostného a depresívneho fenotypu v animálnych modeloch. Poukázal na podobnosť odvykacieho stavu pri závislosti od stimulancií a veľkej depresívnej poruchy. Sústredil sa na mechanizmus, akým laterálna habenula (LHb) cestou rostromediálneho tegmentálneho jadra (RMTg) ovplyvňuje dopamínergické neuróny vo ventrálnej tegmentálnej áree (VTA). Zistili, že v pozadí hyperexcitability LHb pri závislosti je „cestovanie“ („trafficking“) GluA1-receptorov.

Fabrio Fumagalli z Milána sa sústredil na vplyv stresu v období „adolescencie“ u potkanov (28. – 42. postnatálny deň), v ktorom aplikovali denne 20mg/kg kokainu a následne ich podrobili stresu. Zistili viacero zmien v oblasti mediálneho prefrontálneho kortexu (mPFC) na pre- a postsynaptickej úrovni v neurónoch, ale aj v glii, ktoré ani samotný stres, ani samotný kokain nenavodili, ale iba ich kombinácia. Predpokladajú, že hyperreaktivita glutamátergických synapsí v mPFC vedie k hypersenzitivite na stres a pro-depresívnym symptómom pri odvykaní. Trojdňové odvykanie viedlo k sérii koordinovaných zmien v glukokortikoidnom systéme v mozgu, pričom hladiny cirkulujúcich glukokortikoidov sa nezmenili.

Poslednú prednášku o úlohe glutamátu v závislostiach napokon suploval prof. Van den Brink. Zhrnul, že glutamát hrá dôležitú úlohu v troch hlavných procesoch závislosti: 1. impulzivite, 2. podmieňovaní, 3. odvykaní. Predpokladá, že modulátory glutamátergického systému sú sľubnými liekmi v liečbe závislosti, a podal krátky prehľad účinnosti n-acetylcysteínu (NAC), ktorý redukuje hladiny glutamátu napr. pri kokaínovej závislosti u ľudí, je sľubným v liečbe rôznych typov závislostí, a preukázal účinnosť v jednej RCT v liečbe závislosti od kanabisu u adolescentov.

Po tomto bloku odznela plenárna prednáška prof. Rainera Spanagela z Centrálného inštitútu duševného zdravia v Mannheime. Upozornil, že pojem „adikcia“ sa objavil prvýkrát v súvislosti s opioidmi začiatkom 20. storočia, krátko na to v súvislosti s alkoholom a kokainom, v súvislosti s nikotínom však až po roku 1960, čo súviselo najskôr s tlakom tabakového priemyslu.

Potom sa sústredil na provokatívne a kontradiktórne zistenia, týkajúce sa dvoch hlavných liekov zavedených do liečby alkoholizmu v posledných rokoch. Upozornil, že všetko nasvedčuje tomu, že aktívnym komponentom kalcium-acetylhomotaurinátu (akamprosát) nie je tá časť molekuly, ktorá je štruktúrou podobná gama-aminomaslovej kyseline, ale ióny vápnika, pretože iné soli sú neúčinné.

Ešte viac otázok vzbudilo zistenie, že mí opioidné receptory vo ventrálnom (nucleus accumbens) a dorzálnom (nucleus caudatus) striate alkoholikov, kde by mal pôsobiť antagonisticky naltrexón, sú vlastne znížené, ako zistili na základe zníženej väzby mí agonistu DAMGO, a zníženej expsie mRNA. Upozornil pritom aj na zistenia nemeckých kolegov, že znížená aktivita (meraná značeným vysokopotentným anestetikom carfentanilom) značí vyššie riziko relapsu. Aký je teda mechanizmus naltrexónu? Odpoveď našli na postreceptorovej úrovni. Beta-arrestin, ktorý slúži k inaktivácii G-proteínov a ich internalizácii, je u závislých takisto znížený, v dôsledku čoho sú mí receptory, hoci menej početné, viac aktívne, a preto mí antagonisty ich funkciu účinne potláčajú. Venoval sa podrobnejšie A118G mutácii génu hOPRM1 tohto receptora, ktorú prvý krát popísal Bond v roku 1998. Z Chamorrovej (2012) metaanalýzy vyplýva, že u nositeľov tejto mutácie je naltrexón účinnejší (OR = 1,97). Zároveň je to alela, ktorej nositelia sú stručne

povedané „senzitívnejší“ na odmeňujúce účinky alkoholu, a v animálnych modeloch s prenosom génu na zvieratá sa ukázalo, že aj hlodavce s týmto génom lepšie odpovedajú na naltrexón. Ukázal ďalšie zatiaľ nepublikované zistenie, že aj nalmefén sa ukazuje v animálnych modeloch účinnejší u nositeľov tejto alely.

Napokon predstavil niekoľko perspektívnych molekúl a mechanizmov. Sústredil sa najmä na zníženie expresiu mGluR2 receptorov zistenú v infra- limbickom kortexe závislých hlodavcov, ale i v anteriórnom cingulárnom kortexe alkoholikov post mortem. Samotné umelé „umŕtvenie“ („silencing“) neurónov v tejto oblasti pomocou Daun02 navodzuje craving. Na pracovisku ďalej zistili, že agonista týchto receptorov LY379268 dokáže v pokusoch redukovať mieru relapsu. Podarilo sa im tiež pomocou vírusového vektora zvýšiť expresiu týchto receptorov v neurónoch projikujúcich do ncl. accumbens a znížiť tak craving. Úplne na záver predostrel pokusy s hĺbkovou stimuláciou mozgu (DBS), ktorá má tiež sľubné výsledky a pozval všetkých na spojený kongres ISBRA/ESBRA venovaný biologickému výskumu závislostí, ktorý sa bude konať v roku 2016 v Berlíne.

V pondelok (20. 10.) ráno odznel edukačný blok venovaný Alkohol a suicídiami, ktorý moderoval spomínaný prof. Wim van den Brink z Holandska.

V prvej prezentácii prof. Danuta Wassermanová z Karolinska Institutet vo Švédsku predstavila v príspevku venovanom misúzu alkoholu a internetu výsledky štúdie SEYLE (Saving and Empowering Young Lives in Europe) realizovanej na 12395 adolescentoch (medián 15 rokov) z 12 krajín Európy. Sledovali rôzne rizikové formy správania, pričom klaster s nízkym počtom rizikových faktorov tvoril 57,8 %, klaster s mnohopočetným rizikovým správaním vrátane užívania návykových látok tvoril 13,2 % a klaster s rizikovým správaním (sedavý spôsob života, médiá...) ale bez misúzu návykových látok tvoril 29,0 %. Misúzus alkoholu bol spojený s rôznou psychopatológiou – úzkosťou, depresiou i suicidálnym správaním. Abstinenci medzi adolescentmi pochádzali typicky z rodín s oboma rodičmi, misúzus sa naopak typicky vyskytoval tam, kde jeden rodič absentoval, alebo jeden z rodičov bol nevlastný. Pitie u rodičov takisto zvyšovalo pravdepodobnosť pitia u detí. Pomocou Young's Diagnostic Questionnaire (YDQ) rozdelili užívateľov internetu do troch skupín: adaptívni (skóre 0-2), maladaptívni (3-4) a patologickí (5 a viac) užívatelia. Adaptívni, ktorých bolo z celej vzorky 9529 užívali v priemere denne internet (na neškolské aktivity) 1:58 hod., maladaptívni 3:06, patologickí 3:45 hod. Maladaptívnych bolo o niečo viac medzi dievčatami (14,3 % vs. 13,5 %), patologických užívateľov medzi chlapcami (5,2 % vs. 4,4 %). Pre chlapcov bolo typické hranie hier s jediným hráčom, pre dievčatá účasť na sociálnych sieťach, celkovo najčastejšia aktivita bola prezeranie videí. Nielen alkohol, ale i závažnosť poruchy užívania internetu sa spájala s rizikom suicidálneho správania (pri patologickom užívaní 3,1 %, pri maladaptívnom 1,1 %, pri adaptívnom 0,2 % suicidálnych pokusov).

V druhej prezentácii sa prof. Philip Gorwood z Paríža venoval faktorom suicidálneho správania u závislých od alkoholu. Alkohol sám o sebe zvyšuje riziko suicidálneho správania (hlavne impulzívnych aktov bez predchádzajúcej ideácie či plánovania v minulosti). Pripomenul jednu Fínsku štúdiu, v ktorej pokles suicidií v rokoch 1995 – 2007 bol spojený s nárastom dávky antidepresív na obyvateľa, avšak netýkalo sa to suicidií spojených s alkoholom. Predstavil 2-ročnú follow-up štúdiu SABAD (Suicide And suicidal Behavior in Alcohol-Dependence) so 758 pacientmi po hospitalizácii v piatich psychiatrických oddieloch v Paríži. U 314 z nich už bol zistený suicidálny pokus v anamnéze. Počas sledovania zistili 42 ďalších suicidálnych pokusov (2,8 % ročne), 12 dokonaných suicidií (0,8 %) a 30 úmrtí (2 % ročne). Pacienti s pokusom počas sledovania mali viac abstinencných prejavov, vyššiu celoživotnú spotrebu alkoholu ako i vyššie skóre vo Fagerströmovom dotazníku. Častejšie sa tiež angažovali v testoch v rizikovom, nevýhodnom správaní. Skupiny s a bez suicidálneho pokusu sa líšili aj vo výskyte alely 2 (rs11742028) génu GABRG2 pre gama-2 podjednotku GABA-A receptora.

Napokon Gustavo Turecki z McGill University v Kanade sa venoval epigenetickému pôsobeniu alkoholu na suicidálne správanie. Sústredil sa na výskum metylácie cytozínových báz, ktorá – ak sa vyskytne napr. v oblasti promotéra génu – môže viesť k jeho inaktivácii. Pripomenul, že závislosti sa mimo iné spájajú so zmenami génovej expresie mediovej epigenetickými faktormi. Patrí sem napríklad chronické užívanie alkoholu, ktoré, ako zistili, vedie k zvýšenej metylácii genetického materiálu v konkrétnych úsekoch génov pre podjednotky glutamátergických receptorov. Pri porovnávaní 29 závislých od alkoholu a kokainu s 29 kontrolami zistili, že závislí mali vyššiu mieru metylácie v obl. 5CpGs génu GRIN1 (16,2 % vs. 11,3 %) a 4CpGs génu GRIN2C (15,8 % vs. 12,8 %) (gény pre subjednotky zeta-1 a epsilon-3 NMDA receptora).

Podvečer odznelo satelitné sympóziu s edukačnou finančnou podporou spoločnosti Lundbeck venované modulácii opioidného systému pri závislosti od alkoholu.

Po krátkom úvode prof. Davida Nutta z Londýna, ktorý predsedal celému sympóziu, a ktorý krstil poobede veľmi šikovne spracovanú publikáciu s názvom „Addiction“, odzneli štyri prednášky.

V prvej prof. Anne Lingford-Hughesová z Imperial College v Londýne sa sústredila na tri procesy zapojené do mechanizmu adikcií (odmena, impulzivitá/kontrola inhibície, stres), a to ako súvisia s opioidným systémom. O odmene je najviac informácií. Opioidy pôsobia na receptory v nucleus accumbens, ale tiež vo VTA, kde regulujú GABA-brzdu (všetky opioidy sú na post-receptorovej úrovni inhibičné, v tomto prípade uvoľňujú brzdu a tak v konečnom dôsledku odtlmujú dopamínovú aktivitu). Požitie alkoholu vedie nielen k zvýšeniu dopamínovej aktivity, ale aj uvoľneniu opioidov. Čím viac sa ich uvoľní v ncl. accumbens, tým viac prežíva osoba intoxikáciu. Medzi dostupnosťou mí receptorov meranou neselektívnym opioidným antagonistami

tom diprenorfinom a cravingom je priama úmera. Mí antagonista naltrexón zvráti spúšťačom navodenú („cue-induced“) aktiváciu v nucleus accumbens u alkoholikov pri abstinencii. Klinická skúsenosť však ukazuje, že naltrexón a nalmefén redukujú aj impulzivitu. Predpokladá sa, že v štvorštruktúrnym modeli Volkowovej pôsobia opioidné antagonisty najmä zvýšením kontroly nad štruktúrami odmeny a pudenia. Zaujímavým zistením je, že inverzný vzťah medzi hladinami kortizolu po naloxone a dostupnosťou mί-receptorov, ktorý nachádzame v norme, je u závislých od alkoholu vymiznutá. Napokon predstavila predbežnú metodológiu štúdie spoločnej platformy troch univerzít (ICCAM = Imperial College, Cambridge, Manchester), v ktorej sledujú účinok rôznych farmakologických mechanizmov (mí antagonizmus, D3 antagonizmus, NK1 antagonizmus) na tri spomínané procesy pri rôznych závislostiach a verí, že o rok prinesú zaujímavé výsledky.

V druhej prednáške Brendan Walker z Washington State University sa sústredil viac na úlohu kappa/dynorfinového systému, ktorý je u závislých od alkoholu up-regulovaný v rôznych častiach mozgu. Má opačné účinky ako systém beta-endorfinový spriahnutý s mί receptormi, a podiela sa tak na negatívnom, nie pozitívnom posilňovaní v rozvoji závislosti. Expresia dynorfinov a funkcia kappa receptorov je v amygdale závislých zvierat takisto zvýšená, a zdá sa, že antagonizmus týchto receptorov v centrálnom jadre amygdaly (CeA), ktorý je u nalmefénu podstatne vyšší ako u naltrexónu, vedie k zníženiu konzumácie špecificky u závislých zvierat. Samotný antagonizmus mί receptorov potláča konzum u tých jedincov, ktorí nie sú závislí. Nalmefén teda kombinuje v sebe dva odlišné mechanizmy účinku, čo by mohlo byť u závislých výhodnejšie.

V tretej prednáške predostrel prof. van den Brink poukázal na dosiaľ veľmi nízku adhérenciu k liečbe u pacientov s poruchami užívania alkoholu. Predniesol sumár výsledkov skúšania nalmefénu v III. fáze klinických štúdií, ktorý preukázal slušnú účinnosť na redukciiu pitia a bezpečnosť v porovnaní s placebom (hlavne čo sa týka obáwanej hepatotoxicity). V grafickom znázornení z Leuchtovej (2012) metaanalýzy ukázal, kde sa asi nachádza liečba závislosti od alkoholu svojim „size-effectom“ v porovnaní s ostatnou liečbou v psychiatrii a medicíne. Hoci tento efekt nie je považovaný za klinicky veľmi významný, zapadá v skutočnosti skôr do priemeru ako do podpriemeru.

Napokon Robert Swift z Univerzity v Chicagu zhrnul poznatky o opioidných modulátoroch a ich možnostiach v liečbe závislosti. Zdôraznil hlavne ich využitie v harm-reduction prístupe v liečbe alkoholizmu. Zdá sa, že ide o perspektívne látky aj v indikáciách mimo závislosť od alkoholu, avšak zatiaľ iba off-label.

Okrem toho bolo denne prezentovaných takmer 30 posterov venovaných problematike alkoholu a ostatných drog. Slovenská republika žiaľ nemala medzi aktívnymi účastníkmi žiadnych zástupcov v oblasti adiktológie.

*MUDr. Miroslav Grohol*