

ACADEMIA

SUMA SZCZĘŚLIWYCH PRZYPADKÓW

O swojej drodze do medycyny, poszukiwaniu nowych metod leczenia epilepsji i tym, jaki związek z lekami mają maszty telefonii komórkowej, mówi **prof. dr hab. Stanisław Jerzy Czuczwar**, farmakolog doświadczalny, wiceprezes Polskiej Akademii Nauk.

ACADEMIA: Dlaczego wybrał Pan medycynę jako swoją ścieżkę kariery?

STANISŁAW JERZY CZUCZWAR: Można powiedzieć, że wybór studiów medycznych był uwarunkowany tradycją rodzinną, ponieważ zarówno moja mama, jak i mój ojciec byli lekarzami. Obydwój skończyli Akademię Medyczną w Lublinie w latach 50. ubiegłego wieku. Żadne z nich nie było przy tym lekarzem leczącym: mama pracowała jako medyk sądowy, a ojciec był anatomopatologiem. Ja sam jestem farmakologiem doświadczalnym. Nie mam więc styczności z pacjentami, ale pracuję nad ulepszeniem obecnych metod leczenia epilepsji.

Po ukończeniu studiów chciałem poświęcić się medycynie klinicznej, być internistą, ale akurat wolne miejsca na studiach doktoranckich były tylko w dziedzinach teoretycznych, takich jak farmakologia. Tak więc w pewnym sensie przypadek zdecydował, że jestem dziś na tym miejscu.

Moi dwaj synowie kontynuują tę rodzinną tradycję, obaj są lekarzami, ale – w przeciwieństwie do mnie – klinicystami. Jeden jest anestezjologiem i od początku studiów był zdecydowany wybrać tę specjalizację. Drugi jest ginekologiem i też już w trakcie studiów wiedział, że właśnie tą dziedziną chce się zajmować.

Na czym polegają Pana badania?

Moja praca opiera się na modelach zwierzęcych. Próbuję znaleźć nowe mechanizmy działania leków przeciwpadaczkowych, ale jednocześnie pracuję też nad ulepszeniem już istniejących terapii, szczególnie

w zakresie padaczki lekoopornej. W tym schorzeniu trzeba stosować co najmniej dwa różne leki i staram się znaleźć takie kombinacje istniejących preparatów, które przyniosą najlepsze skutki kliniczne.

Obecnie praktyka doświadczeń na zwierzętach coraz częściej jest poddawana dyskusji. Niektórzy wręcz chcieliby całkowitego zakazu takich doświadczeń.

Nie byłoby nowoczesnych metod leczenia albo coraz lepszych metod leczenia stosowanych w medycynie bez pracy na zwierzęcych modelach doświadczalnych. Zdaję sobie sprawę, że niektóre takie modele są dla zwierząt obciążające, ale stajemy przed następującym dylematem: czy zaniechać doświadczeń i zahamować postęp medycyny praktycznej, czy też je kontynuować.

Wydaje mi się, że wszyscy oczekują rozwoju nowych terapii, także ci, którzy są przeciwni doświadczeniom na zwierzętach. Niestety, nie mamy dobrego zamiennika, ponieważ postulowane modele in vitro czy modele komputerowe nie zastąpią żywego, skomplikowanego organizmu.

Jak wyglądają badania padaczki na modelu zwierzęcym?

Istnieją różne modele padaczki doświadczalnej. Siłą rzeczy trzeba u zwierząt wywołać aktywność drgawkową, na przykład przez podanie odpowiednich substancji. Na pewno jest to obciążające dla zwierząt, ale przynajmniej drgawki nie boją. Wszystkie obecnie dostępne leki przeciwpadaczkowe, z wyjątkiem rzadko

PROF. DR HAB. STANISŁAW JERZY CZUCZWAR



stosowanego luminalu, zostały odkryte dzięki takim doświadczeniom. Współczesne leki uwalniają całkowicie od napadów padaczki około 70% pacjentów, a jeszcze około 100 lat temu choremu na padaczkę właściwie nie można było pomóc.

Na czym polega mechanizm padaczki?

Większość napadów padaczkowych wynika z niedostatków mechanizmu hamowania w ośrodkowym układzie nerwowym lub z przewagi neuroprzekazników pobudzających. Mogą też jednocześnie działać oba te mechanizmy. W mózgu głównym neuroprzekaznikiem hamującym jest kwas gamma-aminomasłowy zwany w skrócie GABA, a pobudzającymi – kwas glutaminowy i kwas asparaginowy. Do ataków dochodzi, kiedy jest za dużo substancji pobu-

cenci szybko dokonają drobnej modyfikacji i ten nowy związek, w dalszym ciągu toksyczny, można sprzedawać legalnie, bo nie figuruje na liście substancji zakazanych.

Problemem w leczeniu takich zatruć i wywołanych nimi napadów jest fakt, że lekarze nie wiedzą, jaki związek chemiczny pacjent przyjął. Takiej osobie można właściwie pomagać tylko objawowo, a czasem takie leczenie nie wystarcza. Napady padaczkowe mogą także towarzyszyć chorobom ośrodkowego układu nerwowego i wtedy są to tzw. napady objawowe. Jeśli nie jest znana przyczyna napadów, to są one określane mianem napadów idiopatycznych.

Z drugiej strony w leczeniu padaczki wykorzystuje się substancje uzyskiwane z konopi indyjskich.

Tak, kannabinoide to są agoniści, czyli związki pobudzające receptory kannabinoidowe. Istnieją dwa rodzaje tych receptorów, typu pierwszego oznaczane CB₁ i typu drugiego CB₂. Z działaniem ośrodkowym jest związane głównie pobudzenie receptorów typu pierwszego.

Ze swoim zespołem włączyłem się w badania substancji pobudzających receptory CB₁ oraz tak zwanych agonistów niespecyficznych pobudzających oba rodzaje tych receptorów. Okazało się, że w modelach zwierzęcych wykazują one działanie przeciwdrgawkowe, a także nasilają działanie wielu leków przeciwpadaczkowych. Obecnie najbardziej obiecującym związkiem z tej grupy jest kannabidiol. Nie łączy się on z receptorami CB₁, a więc nie ma działania psychostymulującego czy euforycznego jak marihuana, ale dobrze wydaje się hamować aktywność drgawkową, chociaż mechanizm tego działania nie został jeszcze poznany. Na pewno jednak obawy, że to narkotyk, są nieuzasadnione, ponieważ ten związek nie wywołuje euforii i innych stanów charakterystycznych dla marihuany. Badania kliniczne z użyciem kannabidiolu prowadzone są na całym świecie i być może niedługo zostanie on zaakceptowany jako lek przeciwpadaczkowy. Szczególną poprawę po stosowaniu kannabidiolu wykazują pacjenci pediatryczni, chociaż na razie próba jest zbyt mała do wyciągnięcia zdecydowanych wniosków.

Substancje izolowane z konopi stosuje się także w leczeniu choroby Parkinsona?

Testuje się je w przypadkach różnych chorób. Takim przykładem jest choroba Parkinsona, ale także stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera, gdzie kannabidiol wywiera pozytywne działanie, ale na razie jest to w fazie badań wstępnych.

Warto zwrócić uwagę, że istnieje wiele odmian konopi. Te o działaniu narkotycznym są bogate w THC, tetrahydrokannabinol, który znajduje zastosowanie terapeutyczne u pacjentów z chorobami nowotwo-

Po ukończeniu studiów **chciałem poświęcić się medycynie klinicznej, być internistą**, ale akurat wolne miejsca na studiach doktoranckich były tylko w dziedzinach teoretycznych, takich jak farmakologia

dzających albo kiedy brakuje hamujących. Poza tym u chorych może dojść do tzw. napadów absencyjnych, w których nie obserwuje się drgawek, ale pojawiają się krótkotrwałe wyłączenia świadomości. W tym przypadku prawdopodobnie w grę wchodzi niedostatek procesów hamowania, czyli w tym przypadku mechanizm jest odwrotny niż w pozostałych rodzajach napadów.

A jaka w takim razie jest etiologia? Czy decydują czynniki wrodzone, czy też padaczki można się nabawić?

Padaczka może być spowodowana czynnikami genetycznymi, np. mutacją prowadzącą do nieprawidłowej pracy kanałów sodowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Ale też napady można „wyhodować”, przyjmując substancje psychostymulujące, zwłaszcza w dużych dawkach. Przykładem mogą być substancje pobudzające o nieznanym składzie, na przykład wchodzące w skład dopalaczy. Problemem jest tutaj brak środków do skutecznej walki z nimi, ponieważ jeśli jakieś substancji zabronimy, produ-

rowymi, ponieważ działa przeciwbólowo i poprawia nastrój. Natomiast odmiany bogate w kannabidiol, ale z małą zawartością THC, mogą być stosowane w leczeniu napadów padaczkowych. THC można uzyskać syntetycznie, ale w terapii zwykle stosuje się preparaty roślinne z konopi.

Wygląda na to, że ta sama substancja może działać jako lek lub trucizna, w zależności od dawki.

Prawdę powiedziawszy, każdy lek jest trucizną, która w dawkach terapeutycznych leczy, a w większym stężeniu wywiera efekty toksyczne. W przypadku przedawkowania negatywne objawy są widoczne u wszystkich. Poza tym mogą wystąpić u części pacjentów działania niepożądane, np. zawroty głowy. Trzeba jednak pamiętać, że niekiedy działa tu odmienny mechanizm. Jeśli w ulotce informacyjnej wymienione są ewentualne skutki uboczne leku, niektóre osoby mogą je u siebie obserwować.

Działa to podobnie jak efekt placebo, tyle że negatywnie?

Tak. Lek, który nie wywołuje efektów niepożądanych, nie ma z reguły działania klinicznego, w przeciwieństwie do efektu placebo. Efekt placebo widać na przykład w badaniach klinicznych na dużych grupach pacjentów i czasem nawet trudno udowodnić skuteczność testowanej substancji, ponieważ efekt placebo może być silny.

Ale efekt sugestii działa też w innych dziedzinach. Tutaj może trochę zboczyć z tematu, ale ta kwestia wydaje się ciekawa. Wiele osób uważa, że maszty telefoni komórkowej są szkodliwe i wywołują zaburzenia snu, zawroty i bóle głowy, złe samopoczucie. I chociaż maszty ustawiane są w przepisowych odległościach od domów, to często grupy mieszkańców domagają się ich usunięcia. Postanowiono więc zbadać, czy faktycznie wywołują ww. efekty i ustawiono atrapy zamiast prawdziwych masztów. Część ludzi mieszkających w pobliżu takich nowo postawionych masztów zaczęła się skarżyć na charakterystyczne dolegliwości, chociaż same maszty nie były aktywne.

Pokazuje to, że efekty pozafarmakologiczne w przypadku stosowania leków mogą być ogromne, a sam efekt placebo obserwujemy zarówno w sensie pozytywnym, kiedy neutralna substancja wywołuje poprawę, jak i negatywnym, kiedy obserwujemy nieuzasadnione pojawienie się działań niepożądanych.

Zajmował się pan też wykorzystaniem leków przeciwpadaczkowych jako substancji neuroprotektoryjnych, czyli ratujących komórki nerwowe przed uszkodzeniami w stanach ostrych uszkodzeń mózgu.

Tak. Nawet pojedynczy napad padaczkowy wywołuje śmierć części neuronów w mózgu, co stwierdzono na podstawie badań na zwierzętach oraz analizując mózgi

zmarłych chorych na padaczkę, którzy doświadczyli większej liczby napadów. W ich mózgach rozległe obszary ulegały neurodegeneracji, prawdopodobnie na skutek tychże napadów. Neurodegeneracja związana jest także z procesem epileptogenezy, który przekształca mózg prawidłowo funkcjonujący w mózg generujący napady padaczkowe.

Podjezwano, że neurodegeneracja powoduje pogłębienie epileptogenezy i nasilenie aktywności drgawkowej. Zaczęto więc ten temat intensywnie badać i okazało się, że niektóre leki przeciwpadaczkowe, takie jak walproinian albo nowszy lewetiracetam, chronią komórki nerwowe przed degeneracją. Inne z kolei nie wykazują takiego działania, jak fenytoina czy karbamazepina. Co ciekawe, nie zawsze neuroprotekcja idzie w parze z hamowaniem epileptogenezy.

Żeby powstał jeden lek, trzeba syntetyzować około dziesięciu tysięcy różnych substancji i przetestować wiele ich modyfikacji, z różnymi podstawnikami. Czasami może w tym pomóc przypadek

Obecnie wiadomo, że proces epileptogenezy jest znacznie bardziej złożony, a neurodegeneracja to jeden z wielu czynników wpływających na dynamikę i zakres tego procesu.

Czy leki przeciwpadaczkowe mają zastosowanie w innych chorobach?

Tak, próbuje się je stosować w chorobie Alzheimera, gdzie sprawdza się np. lewetiracetam. Niektóre z leków przeciwpadaczkowych mają działanie antydepresyjne i mogą być stosowane wspomagająco u chorych z depresją, obok typowych leków przeciwdepresyjnych. Z drugiej strony chorzy na padaczkę często chorują na depresję. A ponieważ podejrzewa się, że niektóre z leków przeciwdepresyjnych mogą prowokować napady padaczkowe, lekarz stoi zawsze przed dylematem, jak intensywną terapię zastosować. Tutaj z pomocą może przyjść lek przeciwpadaczkowy, który jednocześnie ma działanie przeciwdepresyjne. Oczywiście istnieje wiele skutecznych leków przeciwdepresyjnych, które nie mają negatywnego wpływu na aktywność drgawkową.

Skąd się biorą nowe leki? Częsteczek o potencjalnym działaniu biologicznym są miliony, jak znaleźć tę właściwą?

Żeby powstał jeden lek z danej grupy chemicznej, trzeba syntetyzować około dziesięciu tysięcy różnych substancji i przetestować wiele ich modyfikacji, z różnymi podstawnikami. Czasami może w tym pomóc przypadek. Takim przypadkiem było odkrycie właściwości leczniczych kwasu walproinowego.

Kwas walproinowy był używany jako rozpuszczalnik wielu substancji organicznych nierozpuszczalnych w wodzie. W latach 60. ubiegłego wieku badacze z francuskiej firmy Synthelabo testowali pochodne wielu potencjalnych substancji przeciwdrgawkowych. Okazało się, że wszystkie działały znakomicie, zaczęły więc zmniejszać dawkę. W badaniach farmakologicznych trzeba bowiem zidentyfikować najmniejszą dawkę substancji, która wywołuje jeszcze pożądaną efekt. Najpierw więc testuje się – powiedzmy – 100 mg/kg masy ciała, później 10 mg/kg i tak dalej. W tym przypadku badacze doszli, mówiąc żartobliwie, do dawek homeopatycznych i dalej uzyskiwali działanie przeciwdrgawkowe. To było zupełnie nieprawdopodobne

i w końcu ustalono, że substancją przeciwdrgawkową jest właśnie kwas walproinowy, a nie testowane związki w dawkach homeopatycznych. W ten sposób odkryto jeden z najbardziej skutecznych leków przeciwpadaczkowych, który do dzisiaj jest stosowany z bardzo dobrym skutkiem terapeutycznym.

Tutaj nieświadomie użyto właściwej substancji jako rozpuszczalnika, a jak wyglądają badania prowadzone w bardziej systematyczny sposób?

Metod jest wiele. Stosuje się modyfikacje już istniejących leków, żeby uzyskać pochodne o znacznie lepszym profilu farmakokinetycznym (np. lepiej wchłaniające się z przewodu pokarmowego), mniejszych efektach niepożądanych i silniejszym działaniu przeciwdrgawkowym.

W latach 80. ubiegłego wieku byłem stypendystą Europejskiej Fundacji Naukowej w laboratorium prof. Meldruma na uniwersytecie w Londynie. W tym czasie zaczęto prace nad antagonistami kwasu glutaminowego i jako jeden z pierwszych badałem działanie antagonisty receptora NMDA, należącego do podgrupy receptorów dla kwasu glutaminowego. Po

prof. dr hab. Stanisław Jerzy Czuczwar

- Urodzony: 7 maja 1952 r.
- Magisterium: 1975 r. – Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Lublinie
 - Doktorat: 1979 r. – Akademia Medyczna w Lublinie
 - Habilitacja: 1987 r. – Akademia Medyczna w Lublinie
 - Profesura: 1992 r.
- Wiceprezes PAN, nadzoruje Wydział V Nauk Medycznych PAN

Członek korespondent PAN od 2013. Kierownik Katedry i Zakładu Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz Zakładu Fizjopatologii Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie.

Członek korespondent PAU (od 2012). Wchodzi w skład kolegium redakcyjnego „Pharmacology Biochemistry and Behavior” (Elsevier, od 1998) i „Neurochemical Research” (Springer, od 2014). W roku 2016 został powołany w skład kolegium redakcyjnego serii książkowej „Advances in Neurobiology” (Springer). W latach 2007–2010 prezes Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego.

Był przewodniczącym Komitetu Naukowego Międzynarodowego Kongresu Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego (Krynica, 2010). Organizuje coroczne konferencje „Progress in Research on Epilepsy and Antiepileptic Drugs”.

Prowadzi badania nad interakcjami leków przeciwpadaczkowych w poszukiwaniu racjonalnych metod leczenia padaczki lekoodpornej. Bada także wpływ ligandów różnych układów neuroprzekaznikowych na działanie przeciwdrgawkowe i neurotoksyczne leków przeciwpadaczkowych.

Jest autorem lub współautorem 389 artykułów naukowych (wg bazy PubMed), które były dotychczas cytowane 7967 razy. Jego indeks Hirscha wynosi 43 (cytowania i współczynnik wg bazy *Web of Science*). Wypromował 41 doktorów nauk medycznych, z których 4 osoby uzyskały habilitację, a 2 – tytuł profesora.



PROF. DR HAB. STANISŁAW JERZY CZUCZWAR

powrocie do Polski ciągle miałem dostęp do tej substancji i okazało się, że świetnie nasila ona działanie już istniejących leków przeciwpadaczkowych. Mało tego – na bazie blokady innych receptorów dla kwasu glutaminowego, zwanych AMPA, zsyntetyzowano leki stosowane dzisiaj, jak topiramant czy perampant. Tak więc pomysł, który pojawił się ponad 30 lat temu, żeby zahamować pobudzające efekty działania kwasu glutaminowego, został najpierw przebadany na zwierzętach, a potem doprowadził do opracowania leków używanych obecnie.

**Mówił Pan o związkach syntetycznych.
Czy w farmakologii wykorzystuje się jeszcze
substancje pochodzenia roślinnego?**

Oczywiście farmakologia czerpie ciągle z tych zasobów. W leczeniu napadów padaczkowych taką obiecującą substancją jest resweratrol otrzymywany z wysuszonych skórek czerwonych winogron. Pomaga ona w usuwaniu wolnych rodników, które są podejrzewane o przyczynianie się do napadów padaczkowych. Medycyna dalekiego Wschodu, a więc medycyna chińska, medycyna hinduska czy też koreańska opiera

się w dużej mierze na surowcach roślinnych. W Chinach są na przykład szpitale, w których leczy się wyłącznie substancjami pochodzenia roślinnego. Wiele z substancji zawartych w takich naturalnych lekach zostało opisanych i sklasyfikowanych. Te, które wykazują działanie neuroprotektoryjne, są testowane w modelach choroby Alzheimera, w modelach napadów padaczkowych, modelach choroby Parkinsona i mają często obiecujące działanie.

Przed farmakologią stają więc coraz to nowsze wyzwania i wciąż wiele pozostaje do odkrycia. Możemy zarówno czerpać z osiągnięć chemii i syntetycznie modyfikować różne substancje chemiczne, jak również poszukiwać ich wśród naturalnie występujących związków. Inspiracji więc nam nie zabraknie, ale niestety, trzeba czasu, żeby nowe leki z laboratorium badawczego trafiły do aptek.

Z PROF. DR. HAB.
STANISŁAWEM JERZYM CZUCZWAREM
ROZMAWIAŁA AGNIESZKA KŁOCH
ZDJĘCIA JAKUB OSTAŁOWSKI

