

Neurotoksyczność syntetycznych katynonów

STRESZCZENIE

Syntetyczne katynony są grupą najczęściej identyfikowanych substancji psychoaktywnych o silnym efekcie stymulującym i wysokim potencjale uzależniającym. Obecnie uważa się, że zazywanie tych związków zwiększa ryzyko wystąpienia sporadycznych postaci chorób neurozwyrodnieniowych. W artykule przedstawiono aktualne poglądy dotyczące mechanizmów neurotoksycznego działania syntetycznych katynonów obejmujące: zaburzenia bariery krew-mózg, dysfunkcje mitochondriów, stres oksydacyjny, neurozapalenie i hipertermię. Dalsze poznanie komórkowych i molekularnych procesów leżących u podstaw neurotoksyczności i związanych z nią objawów klinicznych jest konieczne w opracowaniu strategii terapeutycznych do zapobiegania i leczenia schorzeń neuropsychiatrycznych wynikających z przyjmowania syntetycznych katynonów.

WPROWADZENIE

Syntetyczne katynony stanowią podgrupę tzw. nowych substancji psychoaktywnych (ang. *new psychoactive substances*, NPS). NPS nazywane także dopalaczami, nowymi narkotykami lub narkotykami projektowanymi to produkty pochodzenia zarówno naturalnego, jak i syntetycznego o właściwościach halucynogennych lub psychostymulujących. Ich działanie jest więc podobne do klasycznych narkotyków, tj. kokaina, 3,4-metylenodioksymetamfetamina (MDMA, ecstasy), amfetamina czy konopie indyjskie [1]. Sam katynon jest alkaloidem psychoaktywnym występującym w młodych liściach i pędach rośliny khat (łac. *Catha edulis*, pol. czuwaliczka jadalna), popularnej w Afryce Wschodniej i na Półwyspie Arabskim. Ponieważ katynon jest β -ketonowym analogiem amfetaminy, dlatego też ze względu na podobieństwo struktury chemicznej opartej na 2-fenyloetyloaminie i zbliżone efekty behawioralne jest często określany jako „naturalna amfetamina” [2]. Żucie świeżych liści khatu powoduje szybkie uwolnienie katynonu i efekt stymulujący, który przejawia się między innymi stanami euforycznymi, gadatliwością, nadmiernym pobudzeniem psychoruchowym, wzmożoną czujnością i lepszą samooceną. Działanie takie utrzymuje się około dwóch godzin, po czym pojawia się drażliwość, niepokój oraz obniżenie nastroju, co skłania do przyjęcia kolejnej dawki i stopniowo prowadzi do uzależnienia [3].

Łatwa dostępność substratów i stosunkowo prosta synteza katynonu przyczyniły się do poszukiwania i otrzymania nowych związków o podobnej strukturze i działaniu jak cząsteczka prototypowa, które nazwano syntetycznymi katynonami [4,5]. Ze względu na praktycznie nieograniczoną możliwość modyfikacji struktury katynonu i kolejne modyfikacje otrzymanych już pochodnych, polegające na przykład na wprowadzaniu nowych podstawników (alkilowych, alkoksylowych, fluorowcowych) do pierścienia aromatycznego, syntetyczne katynony są obecnie najczęściej identyfikowanymi NPS [5]. Należy w tym miejscu podkreślić, że w Polsce od 2018 roku kiedy to wprowadzono nowelizację Ustawy o Przeciwdziałaniu Narkomanii zostały zdelegalizowane całe grupy substancji oparte o ogólny wzór strukturalny (zamiast pojedynczych związków), w tym pochodne 2-fenyloetyloaminy i pochodne katynonu. Delegalizacja objęła więc nie tylko NPS już obecne na rynku, ale także mogące pojawić się jako ich kolejne analogi. Tym samym polskie prawo skutecznie chroni przed niekontrolowanym pojawianiem się licznych NPS oraz konsekwencjami ich użycia, czego dowodem jest systematyczny spadek liczby zatruc i podejrzeń zatruc NPS zgłaszanych do Systemu Monitorowania Informacji o Środkach Zastępczych i Nowych Substancjach Psychoaktywnych (SMIOD) [6].

Aby uniknąć odpowiedzialności karnej, syntetyczne katynony są sprzedawane najczęściej jako sole do kąpieli, produkty kolekcjonerskie, odczynniki chemiczne lub nawozy do roślin w opakowaniach z krótkim ostrzeżeniem, np. „produkt nie nadający się do spożycia przez ludzi” lub „produkt nie został przetestowany pod kątem toksyczności”. Najbardziej popularnym żargonowym określeniem pozostaje

prof. dr hab. Bożena Gabryel✉

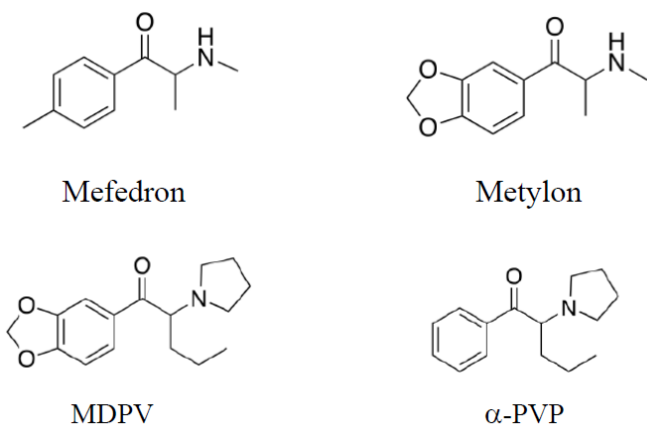
Zakład Farmakologii Katedry Farmakologii,
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

https://doi.org/10.18388/pb.2021_493

✉ autor korespondujący: bgabryel@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: syntetyczne katynony, neurotoksyczność, stres oksydacyjny, choroby neurodegeneracyjne

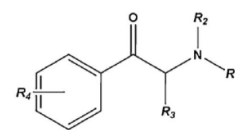
Wykaz skrótów: AD – choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*), BBB – bariera krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*), DAT – transporter dopaminy (ang. *dopamine transporter*), ETC – łańcuch transportu elektronów (ang. *electron transfer chain*), ExDS – zespół majaczenia pobudzeniowego (ang. *excited delirium syndrome*), JAMs – białka adhezji komórkowej (ang. *junction adhesion molecules*), MDPV – 3,4-metylenodioksy-pirowaleron (ang. *3,4-methylenedioxy-pyrovaleone*); NET – transporter noradrenaliny (ang. *noradrenaline transporter*), NPS – nowe substancje psychoaktywne (ang. *new psychoactive substances*), PD – choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's Disease*), PRES – zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*), α -PVP – α -pirolidynowalerofenon (ang. *α -pyrrolidinovaleophenone*), SERT – transporter serotoniny (ang. *serotonin transporter*), TJs – połączenia ścisłe (ang. *tight junctions*), VMAT2 – pęcherzykowy transporter monoamin typu 2 (ang. *vesicular monoamine transporter type 2*)



Rycina 1. Struktura chemiczna wybranych syntetycznych katynonów [13].

staje nadal „sól do kąpeli” („Bath salt”), która zapakowana podobnie jak komercyjnie dostępny produkt może zawierać jedną lub kilka pochodnych syntetycznych katynonów. Zyskały one popularność w Europie i Stanach Zjednoczonych w pierwszej dekadzie nowego milenium. Obecnie znanych jest wiele syntetycznych katynonów, ale najbardziej istotne wprowadzone na rynek narkotykowy i stanowiące substancje czynne w produktach określanych jako „bath salts” to: 4-metylometkatynon (4-MMC, mefedron), 3,4-metylenodioksymetkatynon (metylon) i 3,4-metylenodioksy-pirowaleron (MDPV) [7] (Ryc. 1). W 2015 roku najczęściej konfiskowanymi w Europie syntetycznymi katynonami były: α -pirolidynowalerofenon (α -PVP), 3-metylo-metkatynon (3-MMC, metafedron), 3,4-metylenodioksyetkatynon (etylon), 4-chloro-metkatynon (4-CMC, klefedron) oraz pentedron [8]. Spośród nich szczególnie niebezpieczny jest α -PVP, znany także w Polsce jako „żwir”, „flakka” lub „narkotyk zombie” ze względu na występujące po jego zażyciu agresywne zachowania, halucynacje, nadnaturalną siłę i odporność na ból. Silne właściwości znieczulające α -PVP powodują brak możliwości oceny obrażeń odniesionych na skutek zachowań wywołanych halucynacjami. Natomiast według raportu Głównego Inspektoratu Sanitarnego z 2019 r. najczęściej w zabezpieczonych produktach oferowanych na polskim rynku identyfikowano syntetyczne katynony takie jak: 4-chloroetkatynon (4-CEC, kleksedron), N-etyloheksedron (Hexen, HEX-EN), 5F-ADB, N-propylopentedron, penty-lon, N-etylonorpentedron (NEP), 4-CMC, α -pirolidinoheksanofenon (α -PiHP) oraz α -PVP [6].

Syntetyczne katynony są zwykle dostępne w postaci białego, amorficznego lub krystalicznego proszku i stosowane doustnie, donosowo, doodbytniczo, w postaci iniekcji dożylnych lub domięśniowych, palone, a niektóre także waporyzowane prosto z folii lub za pomocą urządzeń podobnych do e-papierosów [8]. Użytkownicy tych substancji opisując swój stan psychofizyczny po zażyciu najczęściej wymieniają: znaczne pobudzenie psychoruchowe, przymus mówienia, wyraźną poprawę nastroju, pobudzenie seksualne oraz uczucie synestezji i intensywniejszego odbioru muzyki. Z powodu podobieństwa struktury chemicznej do amfetaminy, niektóre otrzymane pochodne katynonu mogą działać anorektycznie, niwelować zmęczenie, poprawiać koncentrację i nastrój, ale duży potencjał uzależniający uniemoż-



Rycina 2. Schematyczny wzór pochodnych katynonu [13].

liwia ich wykorzystanie kliniczne [2,9]. Wraz ze zwiększaniem dawki lub przewlekłym stosowaniem syntetycznych katynonów wzrasta ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, tj. wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardia, halucynacje, akatyzyja, splątanie, drgawki, wymioty oraz hipertermia. Uwagę zwraca charakterystyczny i wyjątkowo nieprzyjemny zapach potu, który utrzymuje się do tygodnia od zastosowania mefedronu [10]. Oczekiwane przez użytkowników efekty ośrodkowe syntetycznych katynonów pojawiają się po 30–45 minutach od zażycia i trwają około 1–3 godzin [11].

Celem pracy jest przybliżenie komórkowych i molekularnych mechanizmów leżących u podłoża neurotoksyczności syntetycznych katynonów. Ich zrozumienie może przyczynić się do opracowania nowoczesnych strategii terapeutycznych dla zapobiegania lub osłabienia skutków ubocznych spowodowanych zażywaniem tych substancji.

ZALEŻNOŚĆ STRUKTURA-AKTYWNOŚĆ

Pod względem strukturalnym wszystkie syntetyczne katynony są β -keto analogami fenyloetyloamin ponieważ zawierają grupę karbonylową (=O) w pozycji β łańcucha bocznego. Podobnie jak inne psychostymulanty, powodują one wzrost zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy (DA), serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA) w mózgu co odpowiada za ich efekt pobudzający i nagradzający. Zwiększenie poziomu monoamin w szczelinie synaptycznej występuje albo na skutek nasilenia ich uwalniania z części presynaptycznej albo w wyniku zahamowania wychwytu zwrotnego poprzez zablokowanie swoistych dla danej monoaminy białek transportujących [12].

Modyfikacje wspólnego dla katynonów farmakoforu jakim jest fenyloetyloamina doprowadziło do wygenerowania szeregu związków różniących się siłą i mechanizmem działania. Polegają one najczęściej na powiększeniu lub modyfikacji podstawnika w grupie aminowej (R1 i/lub R2), wydłużeniu łańcucha alkilowego przy węglu α (R3) lub wprowadzeniu różnych podstawników w pozycję 4 pierścienia fenolowego (R4) (Ryc. 2) [13]. Te różnice (wraz z obecnością grupy β -ketonowej) sugerują jaki mechanizm działania wykazuje konkretny syntetyczny katynon (tj. uwalnianie i/lub wychwyt zwrotny monoamin) oraz jego względną selektywność wobec transportera dopaminy (ang. *dopamine transporter*, DAT), serotoniny (ang. *serotonin transporter*, SERT) i noradrenaliny (ang. *noradrenaline transporter*, NET). Przykładowo, krótki łańcuch alkilowy i obecność pierścienia pirolidynowego wskazuje na zmniejszenie aktywności głównie DAT. Takie związki (np. MDPV i α -PVP) posiadają właściwości psychostymulujące podobne do metamfetaminy i duży potencjał uzależniający. Nato-

miast substancje, które ze zbliżoną siłą hamują DAT i SERT lub ujawniają większe powinowactwo do SERT niż do DAT wykazują mieszaną aktywność stymulująco-empatogenną (np. metylon) i mniejszą zdolność wywołania uzależnienia ze względu na silne pobudzenie przekazywania serotonergicznego [14,15]. Ponadto stwierdzono, że wprowadzenie pierścienia piroolidynowego do struktury syntetycznego katynonu znacznie redukuje jego polarność i tym samym istotnie zwiększa zdolność przekraczania bariery krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*, BBB). Dlatego katynony piroolidynowe (in. analogi pirowaleronu) do których należą α -PVP (flakka, narkotyk zombie) i MDPV (Ryc. 1) charakteryzuje wyższa lipofilność i zdolność przenikania BBB oraz większa objętość dystrybucji i dłuższy okres półtrwania we krwi w porównaniu do innych pochodnych [16]. Także obecność podstawnika metylowego w ugrupowaniu arylowym katynonu (np. w cząsteczce mefedronu) zwiększa jego biodostępność po podaniu doustnym, przenikalność BBB oraz efekty cytotoxyczny [17].

NEUROTOKSYCZNOŚĆ

DYSFUNKCJA BARIERY KREW-MÓZG

Bariera krew-mózg stanowi fizyczną i biochemiczną granicę pomiędzy naczyniami krwionośnymi a tkanką mózgową, która jest nieprzepuszczalna dla większości substancji egzogennych. Nadrzędną cechą BBB jest obecność ściśle przylegających do siebie komórek tworzących śródbłonek naczyń włosowatych w OUN, co odróżnia je od komórek śródbłonna wyścielających naczynia krwionośne innych narządów. Szczelność BBB zapewniają połączenia ściśle (ang. *tight junctions*, TJs), które tworzą białka transmembranowe takie jak kładyny, okładyny i białka adhezji komórkowej (ang. *junction adhesion molecules*, JAMs) [18].

Jedną z najczęściej opisywanych zmian patologicznych u ofiar śmiertelnych przedawkowania NPS jest naczyniopodobny obrzęk mózgu, spowodowany nasilonym i niekontrolowanym przenikaniem małych cząsteczek z krwi do miąższu mózgowia [19]. Transport czterech syntetycznych katynonów (mefedronu, metylonu, metkatynonu, MDPV) przez komórki śródbłonna naczyń włosowatych ludzkiego mózgu (linii TY09) oceniono stosując model przepuszczalności BBB *in vitro*. Wszystkie badane substancje dobrze przechodziły przez BBB, ale najwyższy poziom przenikania wykazywały MDPV i mefedron [20]. Ostatnio opublikowane wyniki badań przeprowadzonych na modelach *in vitro* BBB i hodowlach pierwotnych komórek śródbłonna mikronaczyniowego ludzkiego mózgu (hBMVEC) wskazują, że mefedron nie tylko uszkadza BBB, ale także powoduje aktywację i stan zapalny endotelium [21]. Mefedron podany do hodowli hBMVEC powodował utratę właściwości barierowych i dysfunkcję tych komórek. Wzrostowi przepuszczalności bariery śródbłonna i obniżeniu transbłonowego oporu elektrycznego (ang. *transepithelial electrical resistance*, TEER) towarzyszyły zmiany w ekspresji kluczowych białek tworzących TJs, tj. kładyna-1 i -5. Ponadto, traktowanie hodowli komórek śródbłonna mefedronem prowadziło do aktywacji prozapalnej ścieżki sygnałowej TLR4-NF κ B oraz nasilenia ekspresji metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP3, MMP9), angiogennych czynników wzrostu

(PDGF-BB, VEGF-A) i cytokin prozapalnych (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-13). Te obserwacje wydają się być szczególnie istotne w sytuacji nadużywania mefedronu u osób zakażonych wirusem HIV-1 (ang. *human immunodeficiency virus-1*) ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia neuroinwazji i szybkiej progresji neuro-AIDS (ang. *neurologic complications of acquired immunodeficiency syndrome*) [21].

STRES OKSYDACYJNY

Syntetyczne katynony poprzez blokowanie transporterów DAT, NET i SERT wywołują znaczny i utrzymujący się wzrost poziomu monoamin w części presynaptycznej lub przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Związki te hamują także funkcję pęcherzykowego transportera monoamin typu 2 (ang. *vesicular monoamine transporter type 2*, VMAT2) przez co utrudniają magazynowanie DA w pęcherzykach synaptycznych i powodują zarówno wzrost jej stężenia w cytoplazmie, jak i wypływ do synapsy [22]. Nagromadzenie DA może skutkować jej autooksydacją i wytworzeniem toksycznych półproduktów (chinonów, semichinonów) oraz reaktywnych form tlenu i azotu (ang. *reactive oxygen and nitrogen species*, RONS) [4,22]. Podobny mechanizm dotyczy neuronów serotonergicznym, w których na skutek wzrostu poziomu 5-HT w przestrzeni synaptycznej dochodzi do powstania neurotoksycznych dihydroksytryptamin [23]. Syntetyczne katynony zmniejszają również ekspresję transportera glutaminianu GLT-1, alokalizowanego głównie w astrocytach. To powoduje akumulację glutaminianu w przestrzeni pozakomórkowej, a następnie napływ jonów wapnia przez receptory jonotropowe NMDA (ang. *N-methyl-D-aspartate*) i AMPA (ang. *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate*), nadprodukcję RONS oraz aktywację proapoptotycznych szlaków sygnałowych [22,24]. Ponadto, syntetyczne katynony zaburzają równowagę redoks neuronów na skutek wyczerpania zredukowanego glutationu (GSH) i wzrostu poziomu glutationu utlenionego (GSSG) [4].

Dowody na udział stresu oksydacyjnego w neurotoksyczności pochodzą głównie z badań *in vitro* prowadzonych na różnych neuronalnych liniach komórkowych (SH-SY5Y, HT22, SK-N-SH, TGW) narażonych na działanie mefedronu, MDPV, α -PNP, metylonu, nafyronu i 3-fluorometkatynonu [22]. Niemniej jednak, nieliczne eksperymenty *in vivo* potwierdziły prooksydacyjne właściwości syntetycznych katynonów. Oksydacyjne uszkodzenia DNA w korze czołowej stwierdzono po 8-dniowym traktowaniu dorastających szczurów stosunkowo niskimi dawkami mefedronu (5 mg/kg) [25]. Także ostre podawanie młodym szczurom wysokich dawek mefedronu (3x25 mg/kg przez 2 dni) powodowało w korze czołowej nasilenie peroksydacji lipidów, któremu towarzyszył wzrost peroksydazy glutationowej [26]. Działanie neurotoksyczne związane ze zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS) wykazywać mogą nie tylko związki macierzyste, ale również szkodliwe produkty ich rozpadu, takie jak metylobenzamidy powstające w odpowiedzi na mefedron i 4-MDMC (4-metylenodimetylokatynon) [27,28].

DYSFUNKCJE MITOCHONDRIOW

W ostatnich latach dysfunkcje mitochondriów zostały uznane za ważny mechanizm przyczyniający się do neurotoksyczności syntetycznych katynonów [27,28]. Mitochondria są kluczowymi organellami regulującymi komórkowy metabolizm energetyczny i głównym źródłem ROS. W wewnętrznej błonie mitochondrialnej zlokalizowany jest łańcuch transportu elektronów (ang. *electron transfer chain*, ETC), który generuje energię poprzez fosforylację oksydacyjną i produkcję adenosynotrifosforanu (ang. *adenosine triphosphate*, ATP). Upośledzenie oddychania mitochondrialnego powoduje śmierć neuronów i przyczynia się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych.

Wyniki uzyskane na linii komórkowej ludzkiej neuroblastomy (SH-SY5Y) potwierdziły dotychczasowe obserwacje o niekorzystnym wpływie syntetycznych katynonów na bioenergetykę mitochondriów [29]. Wszystkie przebadane pochodne katynonu (tj. butylon, pentylon i MDPV) powodowały redukcję oddychania mitochondrialnego, znaczny spadek ATP, dysfunkcję kompleksów ETC i obniżenie potencjału błony mitochondrialnej ($\Delta\psi_m$), który jest niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania ETC. Zahamowanie aktywności mitochondrialnych ETC może odgrywać zatem kluczową rolę w neurotoksyczności, stresie oksydacyjnym i upośledzeniu metabolizmu energetycznego wywołanymi przez te substancje [30].

Mitochondria biorą udział nie tylko w utrzymaniu prawidłowego stanu redoks, ale razem z siateczką śródplazmatyczną biorą udział w regulacji wewnętrznej homeostazy jonów wapniowych (Ca^{2+}). Syntetyczne katynony powodują stały wzrost cytoplazmatycznego stężenia jonów Ca^{2+} , zarówno na skutek ich uwolnienia z magazynów wewnątrzkomórkowych, jak i napływu z przestrzeni zewnątrzkomórkowej [29]. Zaburzenie neuronalnej homeostazy wapniowej wiąże się dysfunkcją mitochondriów i uruchomieniem wewnętrznego (mitochondrialnego) szlaku apoptozy. Wykazano, że MDPV, butylon i pentylon stymulują w komórkach SH-SY5Y ludzkiej neuroblastomy proces apoptozy na skutek aktywacji kaspaz efektorowych (tj. kaspaza-3 i -7) [29,30].

NEUROZAPALENIE

Degeneracji neuronów spowodowanej przez psychostymulanty często towarzyszy indukcja procesów zapalnych [31]. Różne środki psychostymulujące (np. kokaina, amfetamina) mogą powodować zwiększenie uwalniania cytokin prozapalnych oraz aktywację mikrogleju, a to z kolei skutkuje działaniem neurotoksycznym i/lub zaburzeniem funkcji kognitywnych [22]. Nieliczne dane literaturowe wskazują na możliwość wywoływania przez syntetyczne katynony procesu neurozapalenia. W warunkach *in vitro* stwierdzono wzrost poziomu TNF- α po inkubacji ludzkich komórek neuroblastoma SH-SY5Y z mefedronem [27]. Ponadto, w niektórych doświadczeniach *in vivo* wykazano wzrost liczby astrocytów i mikrogleju w korze czołowej, prążkowie i hipokampie po wielokrotnym podawaniu dużych dawek mefedronu, metkatynonu lub metylonu [32–34]. Pośrednio udział procesów neuroimmunologicznych w ośrodkowym

działaniu potwierdza także obserwacja odwracania przez antagonistę receptora chemokin CXCR4 efektu nagradzającego i hiperlokomocji wywołanych u szczurów przez MDPV [35].

HIPERTERMIA

Charakterystycznym skutkiem ubocznym używania syntetycznych katynonów jest hipertermia, czyli stan, gdy temperatura wewnątrz organizmu przekracza $41^{\circ}C$. W jej efekcie dochodzi do przegrzania wszystkich narządów, ale podwyższenie temperatury ciała jest szczególnie niebezpieczne dla mózgu, który może zostać trwale uszkodzony. Z badań przedklinicznych wynika, że istotnymi czynnikami nasilającymi neurotoksyczność syntetycznych katynonów są wysokie temperatury otoczenia i zatłoczenie, a więc warunki panujące na przykład na imprezach klubowych, których uczestnicy nierzadko sięgają po te substancje. Dlatego też efekty neurotoksyczne syntetycznych katynonów częściej obserwowano w badaniach toksykologicznych prowadzonych przy wysokiej temperaturze otoczenia ($>26^{\circ}C$) i nadmiernie stłoczonych grupach doświadczalnych. Istotne także w aspekcie neurotoksyczności tych związków jest zjawisko równoczesnego zażywania kilku pochodnych katynonu lub innych substancji psychoaktywnych wywołujących hipertermię, tj. MDMA czy amfetamina [8].

Występowanie hipertermii zależy od częstotliwości ekspozycji na NPS, dawki, wieku, temperatury środowiska zewnętrznego i drogi podania. Syntetyczne katynony wykazują różnice pod względem ich wpływu na termoregulację. U zwierząt doświadczalnych stwierdzono, że mefedron wywołuje hipertermię w modelu tzw. rekreacyjnego używania narkotyków typu „binge” (3 podania dziennie dawki 25 mg/kg co 2 godz. przez dwa dni). Natomiast jednorazowe podanie mefedronu powoduje hipotermię, co wyraźnie odróżnia ten związek od amfetamin, które powodują wzrost temperatury ciała zarówno po podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym [36]. Także po podaniu metylonu w schemacie „binge” (4 iniekcje dawki 20 mg/kg co 3 godz.) obserwowano u myszy wyraźną odpowiedź hipertermiczną, osiągającą szczyt między 25 a 35 minutą od każdego podania. Natomiast u szczurów, metylon (3 iniekcje dawek 3 lub 10 mg/kg co 2 godz.) wywoływał istotną hipertermię między 2 a 6 godziną po wstrzyknięciu [37]. Co istotne, metylon (w odróżnieniu od mefedronu) wykazywał porównywalny wpływ na termoregulację niezależnie od ilości wykonanych iniekcji [34]. Należy zaznaczyć, że zarówno mefedron jak i metylon powodują przegrzanie organizmu nawet przy normalnej temperaturze otoczenia. Niektóre jednak syntetyczne katynony, takie jak MDPV, mogą wywierać efekt hipertermiczny tylko przy podwyższonej temperaturze zewnętrznej ($26\pm 1^{\circ}C$). Niekontrolowany wzrost ciepłoty ciała po MDPV obserwowano zarówno w sytuacjach klinicznych wymagających pilnej interwencji medycznej, jak i przypadku zgonów spowodowanych jego przedawkowaniem [38]. Różnica pomiędzy czasem trwania hipertermii i zmian behawioralnych po syntetycznych katynonach może być spowodowana obecnością aktywnych metabolitów o wolniejszym profilu farmakologicznym, co zwiększa ryzyko wystąpienia opóźnionej toksyczności narządowej [39].

ZESPÓŁ MAJACZENIA POBUDZENIOWEGO

W przebiegu intoksykacji syntetycznymi katynonami może wystąpić stan organizmu bezpośrednio zagrażający życiu określany jako tzw. zespół majaczenia pobudzeniowego (ang. *excited delirium syndrome*, ExDS). Na objawy ExDs składają się: silne pobudzenie, majaczenie, agresja, wysoka tolerancja na ból, ekstremalna siła fizyczna, oddech przyspieszony (tachypnoe) oraz hipertermia. U osób z ExDS po spożyciu dopalaczy może wystąpić zatrzymanie krążenia i, chociaż nie zawsze, zgon. ExDS występuje częściej u użytkowników MDPV i α -PVP niż innych syntetycznych katynonów, co wynika z silnego zahamowania przez te związki białka DAT [40]. Zarówno MDPV jak i α -PVP charakteryzuje bowiem bardzo wysoki stosunek powinowactwa DAT/SERT, wynoszący odpowiednio 192 i >1000. Dla porównania, powinowactwo DAT/SERT dla mefedronu wynosi 0,4, a dla metylonu 0,77 [41]. Wychwyt zwrotny DA poprzez DAT jest głównym mechanizmem usuwającym DA z przestrzeni synaptycznej. W wyniku zablokowania DAT i silnego (nawet dziesięciokrotnego) wzrostu DA w synapsie dochodzi do stanu hiper-dopaminergicznego, który może powodować agresywne zachowanie, delirium, pobudzenie i nagły zgon, jeśli dojdzie do aktywacji osi neurokardiologicznej [42]. Taką sekwencję zdarzeń wykazano w modelach doświadczalnych po podaniu syntetycznych katynonów [43].

CHOROBY NEUROZWYRODNIENIOWE

Chociaż jak dotąd nie udowodniono bezpośredniego związku pomiędzy używaniem syntetycznych katynonów a neurodegeneracją, to jednak ze względu na ich potencjał neurotoksyczny nie można odrzucić hipotezy, że mogą być one zaangażowane w rozwój chorób neurozwyrodnieniowych, w tym choroby Parkinsona (ang. *Parkinson's Disease*, PD) i choroby Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD). Tym bardziej, że przykładowo mefedron wywołuje objawy podobne do parkinsonizmu, tj. skurcze i zaburzenia chodu [44]. Silny wzrost poziomu synaptycznego monoamin wynikający ze zdolności hamowania przez mefedron transporterów DAT, SERT i NET może prowadzić do groźnych powikłań neurologicznych, takich jak zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) [45]. Wykazano także, że przewlekłe, dożylnie stosowanie efedronu (metkatynonu) może powodować nieodwracalne uszkodzenie jąder podstawnych mózgu, a w efekcie oporny na lewodopę zespół parkinsonowski z objawami takimi jak: upadki, zaburzenia mowy i dystonia kończyn [46]. Wiadomo również, że mefedron nasila toksyczne działanie metamfetaminy, MDMA i amfetaminy wobec neuronów dopaminergicznych prądkowia, a więc stosowanie takich mieszanek zwiększa ryzyko neurozwyrodnienia podobnego jak obserwowane u pacjentów z PD [47].

W pracach eksperymentalnych wykazano, że już jednorazowe podanie MDPV powoduje istotną redukcję funkcjonalnych połączeń między strukturami korowymi i podkorowymi [48]. Obserwowano również zmiany neurodegeneracyjne w mózgu szczurów wywołane przez MDPV w modelu dożylnego samopodawania "binge" polegające na upośledzeniu funkcji poznawczych oraz neurozwyrodnienie

nia w obrębie kory okołowęchowej, kory śródwęchowej i hipokampa [49]. Co istotne, te regiony mózgu są szczególnie podatne na neurodegenerację w AD, a w korze śródwęchowej dochodzi do obumierania neuronów już we wczesnych stadiach choroby [50]. Mimo, iż AD ma bardziej złożoną i odmienną etiologią w porównaniu z nadużywaniem psychostymulantów, to jednak istnieją pewne wspólne mechanizmy warunkujące dużą wrażliwość neuronów (przede wszystkim kory śródwęchowej), takie jak: neurozapalenie oraz nasilenie transmisji glutaminianergicznej na skutek zahamowania transportera GLT-1 [49].

Ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju PD i AD może być nasilona produkcja ROS w komórkach neuronalnych zachodząca w obecności syntetycznych katynonów, zwłaszcza stosowanych długotrwale i w wysokich dawkach [44]. Ostatnio podkreśla się, że większą podatność na działanie pro-oksydacyjne tych dopalaczy, a tym samym choroby neurozwyrodnieniowe, mogą wykazywać użytkownicy dotknięci bezdomnością, a więc często osoby o niskim statusie społeczno-ekonomicznym i złym stanie zdrowia spowodowanym słabą ochroną antyoksydacyjną. Niektórzy badacze sugerują, że zmiana stylu życia i stosowanie diety bogatej w antyoksydanty może zapobiegać odległym skutkom zażywania syntetycznych katynonów [51].

PODSUMOWANIE

Jedną z najczęściej dyskutowanych kwestii dotyczących NPS jest ich potencjał neurotoksyczny i odległe skutki stosowania, w tym możliwość większej podatności na schorzenia neurodegeneracyjne. Obecnie wiadomo, że neurotoksyczność syntetycznych katynonów charakteryzuje wzrost produkcji cytokin prozapalnych, nasilenie stresu oksydacyjnego, dysfunkcja mitochondriów oraz zaburzenie homeostazy wapniowej prowadzące w efekcie końcowym do obumierania neuronów monoaminergicznych i postępującego neurozwyrodnienia. Na silny potencjał neurotoksyczny tych związków wskazują także zmiany neurologiczne i psychiatryczne występujące u ich użytkowników. Konieczne są jednak dalsze badania nad molekularnym podłożem neurotoksyczności syntetycznych katynonów, którego wyjaśnienie mogłoby pomóc w opracowaniu nowych podejść terapeutycznych dotyczących zapobiegania i leczenia chorób neuropsychiatrycznych spowodowanych ich zażywaniem.

PIŚMIENNICTWO

1. Riley AL, Nelson KH, To P, López-Arnau R, Xu P, Wang D, Wang Y, Shen HW, Kuhn DM, Angoa-Perez M, Anneken JH, Muskiewicz D, Hall FS (2020) Abuse potential and toxicity of the synthetic cathinones (i.e., "Bath salts"). *Neurosci Biobehav Rev* 110: 150
2. Soares J, Costa VM, Bastos ML, Carvalho F, Capela JP (2021) An updated review on synthetic cathinones. *Arch Toxicol* 95: 2895–2940
3. Wabe NT (2011) Chemistry, pharmacology, and toxicology of khat (*Catha edulis* forsk): a review. *Addict Heal* 3: 137–149
4. Valente MJ, Guedes De Pinho P, De Lourdes Bastos M, Carvalho F, Carvalho M (2014) Khat and synthetic cathinones: A review. *Arch Toxicol* 88: 15–45
5. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK (2020) New psychoactive substances: a review and updates. *Ther Adv Psychopharmacol* 10: 204512532096719
6. Raport Głównego Inspektoratu Sanitarnego 2021 (2022)

7. Karch SB (2015) Cathinone Neurotoxicity ("The "3Ms"). *Curr Neuropharmacol* 13: 21–25
8. Altun B, Çok İ (2020) Psychoactive bath salts and neurotoxicity risk. *Turkish J Pharm Sci* 17: 235–241
9. Bijoch Ł, Pękała M, Beroun A (2021) Molekularne podstawy działania wybranych substancji psychoaktywnych. *Postepy Biochem* 67: 141–156
10. Schifano F, Albanese A, Fergus S, Stair JL, Deluca P, Corazza O, Davey Z, Corkery J, Siemann H, Scherbaum N, Farre' M, Torrens M, Demetrovics Z, Ghodse AH; Psychonaut Web Mapping; ReDNet Research Groups (2011) Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'Meow meow'): Chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl)* 214: 593–602
11. Logan BK, Mohr ALA, Friscia M, Krotulski AJ, Papsun DM, Kacinko SL, Roper-Miller JD, Huestis MA (2017) Reports of Adverse Events Associated with Use of Novel Psychoactive Substances, 2013-2016: A Review. *J Anal Toxicol* 41: 573–610
12. Baumann MH, Ayestas MA, Partilla JS, Sink JR, Shulgin AT, Daley PF, Brandt SD, Rothman RB, Ruoho AE, Cozzi NV (2012) The Designer Methcathinone Analogs, Mephedrone and Methylone, are Substrates for Monoamine Transporters in Brain Tissue. *Neuropsychopharmacology* 37: 1192–1203
13. Banks ML, Worst TJ, Rusyniak DE, Sprague JE (2014) Synthetic cathinones ("bath salts"). *J Emerg Med* 46: 632–642
14. Kolanos R, Sakloth F, Jain AD, Partilla JS, Baumann MH, Glennon RA (2015) Structural Modification of the Designer Stimulant α -Pyrrolidinovalerophenone (α -PVP) Influences Potency at Dopamine Transporters. *ACS Chem Neurosci* 6: 1726
15. Gannon BM, Baumann MH, Walther D, Jimenez-Morigosa C, Sulima A, Rice KC, Collins GT (2018) The abuse-related effects of pyrrolidine-containing cathinones are related to their potency and selectivity to inhibit the dopamine transporter. *Neuropsychopharmacology* 43: 2399–2407
16. Nóbrega L, Dinis-Oliveira RJ (2018) The synthetic cathinone α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP): pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev* 50: 125–139
17. Gaspar H, Bronze S, Oliveira C, Victor BL, Machuqueiro M, Pacheco R, Caldeira MJ, Santos S (2018) Proactive response to tackle the threat of emerging drugs: Synthesis and toxicity evaluation of new cathinones. *Forensic Sci Int* 290: 146–156
18. Kadry H, Noorani B, Cucullo L (2020) A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS* 17: 1–24
19. Wurcel AG, Merchant EA, Clark RP, Stone DR (2015) Emerging and Underrecognized Complications of Illicit Drug Use. *Clin Infect Dis* 61: 1840–1849
20. Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, Schramm Y, Dieu LH, Huwyler J, Chaboz S, Hoener MC, Liechti ME (2013) Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br J Pharmacol* 168: 458–470
21. Buzhdygan TP, Rodrigues CR, McGary HM, Khan JA, Andrews AM, Rawls SM, Ramirez SH (2021) The psychoactive drug of abuse mephedrone differentially disrupts blood-brain barrier properties. *J Neuroinflammation* 18: 63
22. Leyrer-Jackson JM, Nagy EK, Olive MF (2019) Cognitive deficits and neurotoxicity induced by synthetic cathinones: is there a role for neuroinflammation? *Psychopharmacology (Berl)* 236: 1079–1095
23. Jones DC, Duvauchelle C, Ikegami A, Olsen CM, Lau SS, de la Torre R, Monks TJ (2005) Serotonergic Neurotoxic Metabolites of Ecstasy Identified in Rat Brain. *J Pharmacol Exp Ther* 313: 422–431
24. Gregg RA, Hicks C, Nayak SU, Tallarida CS, Nucero P, Smith GR, Reitz AB, Rawls SM (2016) Synthetic cathinone MDPV downregulates glutamate transporter subtype I (GLT-1) and produces rewarding and locomotor-activating effects that are reduced by a GLT-1 activator HHS Public Access. *Neuropharmacology* 108: 111–119
25. Kamińska K, Noworyta-Sokołowska K, Górska A, Rzemieniec J, Wnuk A, Wojtas A, Kreiner G, Kajta M, Golembiowska K (2018) The Effects of Exposure to Mephedrone During Adolescence on Brain Neurotransmission and Neurotoxicity in Adult Rats. *Neurotox Res* 34: 525–537
26. López-Arnau R, Martínez-Clemente J, Abad S, Pubill D, Camarasa J, Escubedo E (2014) Repeated doses of methylone, a new drug of abuse, induce changes in serotonin and dopamine systems in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 231: 3119–3129
27. Den Hollander B, Sundström M, Pelander A, Siltanen A, Ojanperä I, Mervaala E, Korpi ER, Kankuri E (2015) Mitochondrial respiratory dysfunction due to the conversion of substituted cathinones to methylbenzamides in SH-SY5Y cells. *Sci Rep* 5: 1–14
28. Siedlecka-Kroplewska K, Wrońska A, Stasiłojć G, Kmiec Z (2018) The Designer Drug 3-Fluoromethcathinone Induces Oxidative Stress and Activates Autophagy in HT22 Neuronal Cells. *Neurotox Res* 34: 388–400
29. Leong HS, Philp M, Simone M, Witting PK, Fu S (2020) Synthetic cathinones induce cell death in dopaminergic SH-SY5Y cells via stimulating mitochondrial dysfunction. *Int J Mol Sci* 21: 1370
30. Valente MJ, Bastos ML, Fernandes E, Carvalho F, Guedes de Pinho P, Carvalho M (2017) Neurotoxicity of β -Keto Amphetamines: Deathly Mechanisms Elicited by Methylone and MDPV in Human Dopaminergic SH-SY5Y Cells. *ACS Chem Neurosci* 8: 850–859
31. Lacagnina MJ, Rivera PD, Bilbo SD (2017) Glial and Neuroimmune Mechanisms as Critical Modulators of Drug Use and Abuse. *Neuropsychopharmacology* 42: 156–177
32. Anneken JH, Angoa-Perez M, Sati GC, Crich D, Kuhn DM (2018) Assessing the role of dopamine in the differential neurotoxicity patterns of methamphetamine, mephedrone, methcathinone and 4-methylmethamphetamine. *Neuropharmacology* 134: 46–56
33. López-Arnau R, Martínez-Clemente J, Abad S, Pubill D, Camarasa J, Escubedo E (2014) Repeated doses of methylone, a new drug of abuse, induce changes in serotonin and dopamine systems in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 231: 3119–3129
34. López-Arnau R, Martínez-Clemente J, Rodrigo T, López-Arnau R, Martínez-Clemente J, Rodrigo T (2015) Neuronal changes and oxidative stress in adolescent rats after repeated exposure to mephedrone. *Toxicol Appl Pharmacol* 286: 27–35
35. Oliver CF, Simmons SJ, Nayak SU, Smith GR, Reitz AB, Rawls SM (2018) Chemokines and "bath salts": CXCR4 receptor antagonist reduces rewarding and locomotor-stimulant effects of the designer cathinone MDPV in rats. *Drug Alcohol Depend* 186: 75–79
36. Gregg RA, Rawls SM (2014) Behavioral pharmacology of designer cathinones: a review of the preclinical literature. *Life Sci* 97: 27–30
37. Baumann MH, Ayestas MA, Partilla JS, Sink JR, Shulgin AT, Daley PF, Brandt SD, Rothman RB, Ruoho AE, Cozzi NV (2012) The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 37: 1192–1203
38. Froberg BA, Levine M, Beuhler MC, Judge BS, Moore PW, Engebretsen KM, Mckeown NJ, Rosenbaum CD, Young AC, Rusyniak DE; ACMT Toxicology Investigators Consortium (Toxic) (2015) Acute Methylenedioxypyrovalerone Toxicity. *J Med Toxicol* 11: 185–194
39. Pantano F, Tittarelli R, Mannocchi G, Pacifici R, di Luca A, Busardò FP, Marinelli E (2017) Neurotoxicity Induced by Mephedrone: An up-to-date Review. *Curr Neuropharmacol* 15: 738–749
40. Hölzle P, Frank A, Hörmann S, Pajonk FG, Förstl H (2021) Erregungssturm – Entstehung und Notfallbehandlung. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift* 146: 1421–1426
41. Rickli A, Hoener MC, Liechti ME (2015) Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones. *Eur Neuropsychopharmacol* 25: 365–376
42. Mash DC, Duque L, Pablo J, Qin Y, Adi N, Hearn WL, Hyma BA, Karch SB, Druid H, Wetli CV (2009) Brain biomarkers for identifying excited delirium as a cause of sudden death. *Forensic Sci Int* 190: e13–e19
43. Vincent SG, Waddell AE, Caron MG, Walker JK, Fisher JT (2007) A murine model of hyperdopaminergic state displays altered respiratory control. *FASEB J* 21: 1463–1471

44. Ferreira C, Almeida C, Tenreiro S, Quintas A (2020) Neuroprotection or Neurotoxicity of Illicit Drugs on Parkinson's Disease. *Life (Basel)* 10: 1–35
45. Omer TA, Doherty C (2011) Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) complicating the "legal high" mephedrone. *BMJ Case Rep* 2011: bcr0220113904
46. Sikk K, Haldre S, Aquilonius S-M, Taba P (2011) Manganese-Induced Parkinsonism due to Ephedrone Abuse. *Park Dis* 2011: 865319
47. Angoa-Pérez M, Kane MJ, Briggs DJ, Francescutti DM, Sykes CE, Shah MM, Thomas DM, Kuhn DM (2013) Mephedrone Does not Damage Dopamine Nerve Endings of the Striatum but Enhances the Neurotoxicity of Methamphetamine, Amphetamine and MDMA. *J Neurochem* 125: 102–110
48. Colon-Perez LM, Tran K, Thompson K, Pace MC, Blum K, Goldberger BA, Gold MS, Bruijnzeel AW, Setlow B, Febo M (2016) The psychoactive designer drug and bath salt constituent MDPV causes widespread disruption of brain functional connectivity. *Neuropsychopharmacology* 41: 2352–2365
49. Sewalia K, Watterson LR, Hryciw A, Belloc A, Ortiz JB, Olive MF (2018) Neurocognitive dysfunction following repeated binge-like self-administration of the synthetic cathinone 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV). *Neuropharmacology* 134: 36–45
50. Bottero V, Powers D, Yalamanchi A, Quinn JP, Potashkin JA (2021) Key disease mechanisms linked to Alzheimer's disease in the entorhinal cortex. *Int J Mol Sci* 22: 3915
51. Radaelli D, Manfredi A, Zanon M, Fattorini P, Scopetti M, Neri M, Frisoni P, D'Errico S (2021) Synthetic Cannabinoids and Cathinones Cardiotoxicity: Facts and Perspectives. *Curr Neuropharmacol* 19: 2038–2048

Neurotoxicity of synthetic cathinones

Bożena Gabryel✉

Department of Pharmacology, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia in Katowice

✉corresponding author: bgabryel@sum.edu.pl

Keywords: synthetic cathinones, neurotoxicity, oxidative stress, neurodegenerative diseases

SUMMARY

Synthetic cathinones are the group of the most frequently identified so-called new psychoactive substances with a strong stimulating effect and high addictive potential. It is now believed that the use of these compounds increases the risk of sporadic forms of neurodegenerative diseases. The article presents current views on the mechanisms of neurotoxicity of synthetic cathinones, including: blood-brain barrier damage, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation and hyperthermia. Further understanding of the cellular and molecular processes underlying neurotoxicity and associated clinical manifestations is essential in the development of therapeutic strategies for the prevention and treatment of neuropsychiatric disorders resulting from the intake of synthetic cathinones.

