

## TYREOLIBERYNA (TRH) – NEUROPEPTYD REGULUJĄCY HOMEOSTAZĘ W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM\*

TYREOLIBERIN (TRH) –  
THE REGULATORY NEUROPEPTIDE OF CNS HOMEOSTASIS

Danuta JANTAS

Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej, Instytut Farmakologii PAN, Kraków

*Streszczenie:* Fizjologiczna rola tyreoliberyny (TRH) polega na utrzymywaniu homeostazy w obrębie czterech systemów: (i) układu neuroendokrynnego podwzgórze-przysadka mózgowa, (ii) szlaku neuronalnego pień mózgu-śródmózgowie-rdzeń kręgowy, (iii) układu limbiczno-korowego i (iv) układu chronobiologicznego. W ten sposób TRH poprzez różne mechanizmy komórkowe reguluje wiele procesów biologicznych (ogólne pobudzenie organizmu, sen, uczenie się, lokomotorykę, nastrój) i może być rozważana do interwencji oraz użycia klinicznego w razie wystąpienia zaburzeń w poszczególnych układach. Ze względu na niekorzystny profil farmakologiczny TRH (niestabilność enzymatyczna, krótki okres działania, efekty niepożądane), stworzono szereg jej syntetycznych analogów do potencjalnego użycia w monoterapii lub leczeniu wspomagającym wiele chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Artykuł ten przedstawia obecny stan wiedzy na temat fizjologicznego działania TRH, jej potencjalnych korzyści w terapii schorzeń OUN z uwzględnieniem badań nad jej analogami.

*Słowa kluczowe:* tyreoliberyna, metabolizm, neuromodulator, czynnik nootropowy, analepsja, lek przeciwdepresyjny, neuroprotekcja.

*Summary:* The physiological role of tyreoliberin is preservation of homeostasis among four systems: (i) the hypothalamic-hypophysiotropic neuroendocrine system, (ii) the brain stem/midbrain/spinal cord system, (iii) the limbic/cortical system, and (iv) the chronobiological system. Thus TRH by various cellular mechanisms regulates a wide range of biological processes (arousal, sleep, learning, locomotor activity, mood) and possess the potential for unique and widespread applicability in human illnesses. Since therapeutic usage of TRH is limited by its low pharmacological profile (enzymatic instability, short half-life, undesirable effects), several synthetic analogues of TRH were constructed and studied in monotherapy or adjunctive therapy of central nervous system (CNS) disturbances. The present article summarizes the current state of understanding of physiological role of TRH and describes its putative clinical indications in CNS maladies with underlined action of TRH analogues.

*Key words:* tyreoliberin, metabolism, neuromodulator, nootropic factor, analepsy, antidepressant, neuroprotection.

\*Finansowanie: wykonane w ramach grantu KBN Nr 3PO5A15530.

## WSTĘP

TRH – tyreoliberyna (ang. *thyrotropin releasing hormone*) była pierwszą opisaną substancją uwalnianą z podwzgórza o działaniu neurohormonalnym [4, 7]. Tripeptyd ten o masie cząsteczkowej 359,5 Da jest głównie znany jako fizjologiczny regulator działania osi neuroendokrynnej podwzgórze-przysadka mózgowa-tarczyca. Oprócz działania stymulującego na poziomie przysadki mózgowej przejawiającego się w zwiększeniu uwalniania tyreotropiny – TSH (ang. *thyroid stimulating hormone*) oraz prolaktyny,

TABELA 1. Potencjalne kliniczne wskazania do użycia TRH i jej analogów

TABLE 1. Putative clinical indications for TRH and its analogues

Wskazania do użycia TRH i jej analogów
depresja
zespół chronicznego zmęczenia
narkolepsja, neurastenia, letargia
sedacja po chemio- i radioterapii
sedacja po zatruciach lub środkach znieczulających
powrót do świadomości po ogólnej anestezji
zaburzenia uwagi z nadpobudliwością (ADHD)
zaburzenia rytmów okołodobowych ( <i>jet lag</i> )
choroba dwubiegunowa *
zaburzenia lękowe *
choroba Alzheimera i inne demencje z deficytami poznawczymi *
padaczka, choroby neuronu ruchowego

\* mogą być szczególnie efektywne jako leki wspomagające

okres półtrwania, niska biodostępność, obwodowe efekty niepożądane), szereg syntetycznych analogów tego peptydu zostało skonstruowanych i badanych w kierunku potencjalnego wykorzystania klinicznego w wielu dysfunkcjach OUN.

W poniższym artykule przeglądowym przedstawiono obecny stan wiedzy na temat roli TRH w regulacji wielu funkcji OUN jako czynnika przywracającego homeostazę ustrojową oraz potencjalne wykorzystanie syntetycznych analogów tego peptydu w leczeniu niektórych schorzeń tego układu.

## TRH – BIOSYNTeza, METABOLIZM, DYSTRYBUCJA I WEWNĄTRZKOMÓRKOWE MECHANIZMY DZIAŁANIA

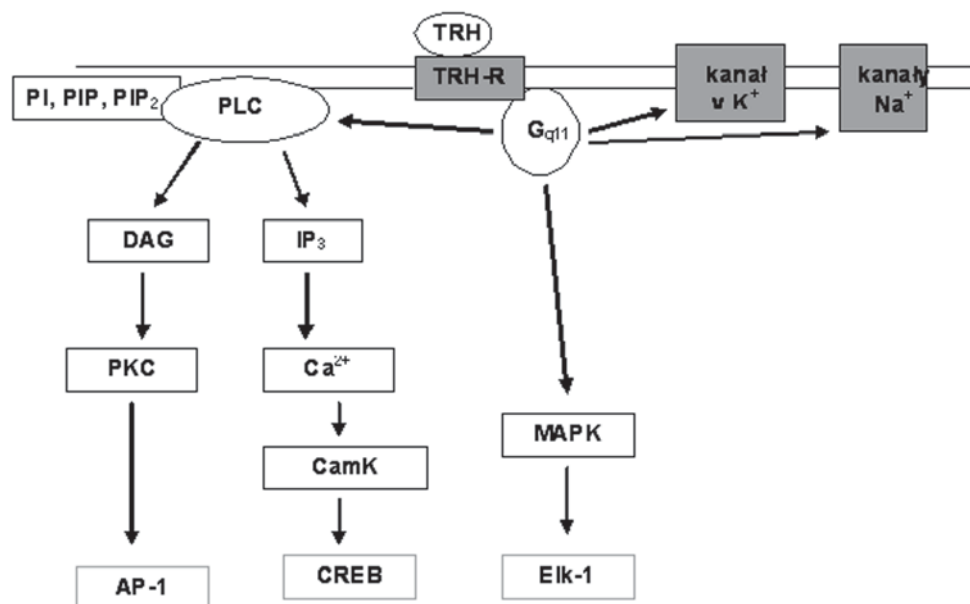
Głównym miejscem syntezy TRH (amid L-pyroglutamylo-1-histydylo-proliny; pGlu-His-ProNH<sub>2</sub>) jest jądro przykomorowe podwzgórza (PVN), powstały tutaj peptyd drogą krążenia wrotnego dociera do przedniego płata przysadki mózgowej, gdzie działa pobudzająco na komórki wydzielające tyreotropinę (tyreotropiny) oraz prolaktynę (mammotropy) [11, 23]. Oprócz tego TRH może być syntetyzowany lokalnie zarówno w różnych obszarach OUN (np. kora mózgowa, hipokamp, rdzeń kręgowy), jak i na

znaczące działanie w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Szeroka dystrybucja TRH oraz jego receptorów w OUN dała przesłanki do badań nad rolą tego peptydu w fizjologii oraz patologii OUN, a w dalszych etapach pozwoliła na określenie potencjalnej użyteczności klinicznej tego neuropeptydu (tab. 1). Ze względu jednak na niekorzystny profil farmakologiczny TRH (np. krótki

obwodzie (np. komórki beta trzustki, jądra), gdzie reguluje przebieg wielu procesów komórkowych [11, 23]. Gen kodujący cząsteczkę TRH składa się z trzech egzonów rozdzielonych dwoma niekodującymi intronami. Biosynteza TRH jest procesem pięcioetapowym rozpoczynającym się od transkrypcji mRNA dla TRH wewnątrz jądra komórkowego, w wyniku czego powstaje forma prepro-mRNA TRH, która zawiera pięć (u gryzoni) lub sześć (u człowieka) kopii dojrzałego TRH. Następnie na rybosomach zachodzi proces translacji prowadzący do powstania formy pro-TRH (Lys-Arg-Gln-His-Pro-Gly-Lys-Arg) [11, 23]. Kolejno, ten prekursorowy peptyd zostaje poddany szeregowi zmian potranslacyjnych rozpoczynających się od enzymatycznego oddzielenia od peptydu par Lys-Arg przy udziale enzymu karboksypeptydazy E. Następnie, przejściowy produkt tej reakcji Gln-His-Pro-Gly zostaje poddany procesowi amidacji na prolinie z udziałem monooksygenazy peptydyloglicyno  $\alpha$ -amidującej. W końcowym etapie dochodzi do cyklizacji Gln do pGlu przy udziale cyklazy glutaminowej i otrzymania aktywnego tripeptydu pGlu-His-ProNH<sub>2</sub>. Poza cząsteczką TRH, z rozszczepienia pro-TRH mogą powstawać inne peptydy pochodne (ang. *TRH-like peptides*) wywierające określone działania biologiczne [11]. Proces modyfikacji potranslacyjnej pro-TRH zachodzi prawdopodobnie głównie w ciele komórek nerwowych, gdyż nie wykazano jej obecności w rozgałęzieniach i zakończeniach neuronalnych (aksonach i dendrytach) [11]. Biosynteza TRH w jądrze przykomorowym podwzgórza jest precyzyjnie regulowana głównie poprzez system ujemnych sprzężeń zwrotnych przez hormony wydzielane przez przysadkę mózgową (TSH) oraz tarczycę (trójiodotyroninę i tyroksynę) [11]. Regulacja czynności neuronów TRH-ergiczych w PVN podwzgórza jest dodatkowo modyfikowana przy udziale innych czynników neuroendokrynych (np. wazopresyna, oksytocyna, glikokortykosterydy, leptyna, galanina, somatostatyna, neurotensyna), licznych neuroprzekazników i neuromodulatorów (noradrenalina, adrenalina, dopamina, neuropeptyd Y, peptydy opiatowe, kwas glutaminowy, kwas gamma-aminomasłowy) [9–11, 53].

TRH ma bardzo krótki okres półtrwania (2–6 min) zarówno u zwierząt doświadczalnych, jak i u człowieka [34]. Szybka degradacja tego peptydu jest jednym z głównych czynników uniemożliwiających zastosowanie terapeutyczne tej substancji. Enzymy degradujące TRH występują w wielu tkankach, w tym również w mózgu, rdzeniu kręgowym, przysadce mózgowej, wątrobie, nerkach, nadnerczach oraz we krwi [11, 34]. Do enzymów metabolizujących TRH zaliczamy: obecną głównie we krwi i na obwodzie tyreoliberynazę (histrydylo-prolinową imidopeptytazę) oraz działającą przede wszystkim w OUN endopeptytazę pyroglutamylową I i II (PPI i PPII) oraz endopeptytazę propylową. Efektem działania enzymów metabolizujących jest powstanie stabilnych i aktywnych fizjologicznie metabolitów, tj. CHP (histrydylo-prolinowa diketopiperyzyna) oraz pozbawiona grupy amidowej forma TRH-OH [11, 34].

TRH wywiera swoje efekty biologiczne na komórki poprzez interakcję ze specyficznymi receptorami błonowymi o wysokim powinowactwie (THR-R) (ryc. 1). THR-R należą do rodziny receptorów metabotropowych mających siedem domen transbłonowych, których działanie związane jest z aktywacją białek Gq11 i następczym pobudzeniem wewnątrzkomórkowego szlaku przekazywania sygnału poprzez szlak fosfolipazy C (PLC) [13, 46]. W wyniku aktywacji PLC następuje hydroliza fosfoinozytoli błony komórkowej (fosfatydyloinozytolu – PI, fosfatydylo-



RYCINA 1. Mechanizmy wewnątrzkomórkowego działania TRH  
 FIGURE 1. Mechanisms of intracellular action of TRH

inozytylo(3)fosforanu – PIP, fosfatydyloinozytolo(4,5)bifosforanu – PIP<sub>2</sub>) i powstania przekaźników metabolicznych drugiego rzędu, takich jak: diacyloglicerol (DAG) oraz inozytolo(1,4,5)trifosforan (IP<sub>3</sub>). Przekaznik DAG bierze udział w aktywacji kinazy białkowej C (PKC), która kolejno może prowadzić do aktywacji czynników transkrypcyjnych (np. AP-1) lub też może wpływać bezpośrednio na funkcję innych białek komórkowych poprzez ich fosforylację. Przekaznik drugiego rzędu IP<sub>3</sub> łączy się z wewnątrzkomórkowym receptorem zlokalizowanym na siateczce śródplazmatycznej i prowadzi do uwolnienia jonów wapniowych i zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia Ca<sup>2+</sup>. Kolejno dochodzi do związania wapnia z kalmoduliną i aktywacji enzymów zależnych od wapnia i kalmoduliny (CAMK), co w dalszym etapie prowadzi do aktywacji czynników transkrypcyjnych, np. CREB (ang. *cAMP-response binding protein*). Wykazano również możliwość działania receptorowego TRH poprzez szlak kinaz aktywowanych mitogenami – MAPK (ang. *mitogen-activated protein kinases*), które to następnie mogą aktywować czynnik transkrypcyjny Elk-1.

Po związaniu z ligandem receptory TRH, podobnie jak inne receptory metabotropowe, ulegają szybkiej desyntyzacji i internalizacji [46]. Dystrybucja receptorów TRH w mózgu jest dosyć szeroka z największym występowaniem w strukturach limbicznych (podwzgórze, jądra migdałowe) oraz najmniejszym w pniu mózgu oraz mózdzku [11, 34]. Pierwszym sklonowanym receptorem był TRH-R1, który został opisany u gryzoni, a potem u człowieka [11, 34]. Istnieje wysoka homologia DNA oraz aminokwasowa dla tego receptora pomiędzy różnymi gatunkami zwierząt, w tym człowieka. W późniejszym okresie opisano drugi typ receptora TRH-R2, najpierw u szczura, a potem u innych zwierząt, z wyjątkiem człowieka, u którego jak do tej

pory nie potwierdzono obecności tego receptora [34, 46]. Pomiędzy oba typami receptorów TRH u tego samego gatunku istnieje około 50% homologia aminokwasowa. Receptory te różnią się lokalizacją w określonych obszarach mózgu, z przewagą ekspresji TRH-R1 w rejonach neuroendokrynych oraz w autonomicznym układzie nerwowym i wzmoczoną ekspresją TRH-R2 w korze mózgowej, śródmózgowiu, wzgórzu i rejonach nadwzgorza [34]. Istnieją także obszary, gdzie można zaobserwować współwystępowanie obu typów receptorów, np. pień mózgu. W ostatnich latach opisano także trzeci typ receptora TRH-R3 u *Xenopus laevis* [3], jednakże jego obecność u innych gatunków zwierząt nie została jak dotąd stwierdzona. TRH wykazuje zbliżone powinowactwo zarówno do TRH-R1, jak i TRH-R2 i po związaniu z nimi aktywuje z podobną siłą wewnątrzkomórkowy szlak przekazu sygnału z udziałem białek Gq11 [34]. Różnica pomiędzy tymi dwoma receptorami występuje w aktywności podstawowej receptorów, gdzie TRH-R2 ma wyższą aktywność podstawową w porównaniu z TRH-R1, co może wpływać na szybkość desynsytyzacji i internalizacji receptora, a co w dalszym etapie może przejawiać się w różnym pobudzeniu wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnału. Oprócz działania poprzez system wtórnych przekaźników, białka G aktywowane przez pobudzenie receptora TRH mogą również bezpośrednio regulować funkcję kanałów jonowych, poprzez hamowanie kanałów potasowych  $K^+$  oraz sodowych  $Na^+$ , czym można tłumaczyć niektóre ośrodkowe efekty TRH (np. działanie nootropowe, przeciwdrgawkowe) [55]. Wykazano również, że oprócz specyficznego działania na receptory THR-R, tyreoliberyna jest agonistą receptora melanokortykowego MC1, którego pobudzenie wykazuje między innymi działanie przeciwzapalne oraz immunomodulujące [45, 52].

### **POBUDZAJĄCE EFEKTY TRH W OUN I POTENCJALNE ZASTOSOWANIA TERAPEUTYCZNE**

TRH działa przede wszystkim na oś neuroendokrynną podwzgorze - przysadka mózgowa - tarczyca (HPT) i w ten sposób reguluje funkcje obwodowych narządów endokrynych, głównie tarczycy. To działanie jest związane przede wszystkim z regulacją metabolizmu na poziomie całego organizmu i pojedynczych komórek [23]. Około 2/3 całej puli TRH jest zlokalizowane poza osią HPT, co może w połączeniu z szeroką dystrybucją receptorów w OUN skutkować w szerokim wachlarzu ośrodkowych działań pobudzających [23, 34]. TRH jest postrzegany jako neuroprzekaźnik, który poprzez specyficzne receptory w OUN może wywoływać swoje efekty centralne, jak i jako neuromodulator, regulujący działanie wielu szlaków neuronalnych, w tym głównie układu dopaminowego, serotoninowego, acetylocholinergicznego i opioidowego mózgu.

TRH wywiera działanie ergotropowe (mobilizuje organizm do pracy, czemu towarzyszy ogromna ilość energii) w OUN poprzez wpływ na ogólne pobudzenie organizmu, sen, uczenie się, lokomotorykę i nastrój [31]. W ostatnich latach podkreśla się rolę TRH jako regulatora homeostazy OUN [21]. Homeostaza w OUN wywoływana przez TRH

srowadza się do przywracania równowagi w zależności od zastanego stanu aktywności czterech układów: podwzgórze-przysadka mózgowa, pień mózgu-śródmózgowie-rdzeń kręgowy, system limbiczno-korowy, układ chronobiologiczny.

Bardzo istotnym działaniem TRH na poziomie śródmózgowia i pnia mózgu jest regulacja pobierania pokarmu i wody oraz działanie termoregulacyjne [23]. Pierwsze z powyższych wiąże się z hamowaniem przez TRH pobierania pokarmu i wody, co dało przesłanki do rozpatrywania zastosowania TRH do leczenia otyłości. Działanie to wynika ze złożonych mechanizmów regulacji ekspresji TRH poprzez inne peptydy anoreksjogeniczne zarówno obwodowe (leptynę), jak i ośrodkowe, np. proopiomelanokortynę (POMC), peptydy CART (ang. *cocaine and amphetamine regulated transcripts*),  $\alpha$ -melanokortynę –  $\alpha$ -MSH (ang. *melanocyte stimulating hormone*), które powodują wzrost ekspresji TRH oraz z drugiej strony, hamowanie tej ekspresji przez neuropeptyd Y (peptyd oryksenogeniczny) [23, 48].

Inną właściwością TRH jest utrzymanie homeostazy w ośrodkach termoregulacyjnych wrażliwych na zimno i zdolność indukcji hipertermii. Jest to nie tylko ważne z punktu widzenia biologicznego (rola w TRH w hibernacji), ale także może być przydatne w klinice do przywracania prawidłowej temperatury ciała po zastosowaniu niektórych substancji (np. barbituranów, chloropromazyny, alkoholu, morfiny, neurotensyny) [34]. Bardzo istotną rolę odgrywa TRH w regulacji rytmów okołodobowych, gdyż obecność tego peptydu oraz jego receptorów stwierdzono w głównych strukturach zegara biologicznego w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza – SCN (ang. *hypothalamic suprachiasmatic nuclei*) [21, 34]. Dało to możliwość testowania klinicznego TRH w dysfunkcjach związanych z zakłóceniem rytmów okołodobowych (np. w leczeniu narkolepsji, przy zmianie stref czasowych, w depresji) [34].

Szeroko udokumentowane jest działanie przeciwdepresyjne TRH, które było szczególnie intensywnie badane w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia [1, 20, 21, 50]. Wskazaniem do badań TRH w kierunku leczenia depresji były obserwacje cech wspólnych pomiędzy pacjentami z niedoczynnością tarczycy oraz chorych na depresję. Pierwsze próby kliniczne z zastosowaniem TRH były dosyć obiecujące, ponieważ efekty przeciwdepresyjne były uzyskiwane dosyć szybko (po 1 dniu) w odróżnieniu od długiego czasu potrzebnego na lecznicze działanie leków antydepresyjnych (3–4 tygodnie) [21]. Wykazano również korzystne efekty TRH w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Pomimo zachęcających wyników pierwszych testów klinicznych, dalsze badania dawały wyniki niejednolite, co mogło być spowodowane niestabilnością biologiczną TRH oraz wywoływanymi efektami niepożądanymi. W ostatnich latach opublikowano wyniki badań doświadczalnych wskazujące na związek TRH z działaniem terapeutycznym niektórych substancji stosowanych w leczeniu chorób afektywnych. Wykazano regulację ekspresji TRH oraz jego receptorów przez niektóre leki przeciwdepresyjne (np. escitalopram) oraz leki stabilizujące nastrój (kwas walproinowy, sole litu) [38, 42, 43]. Innym dosyć mocnym argumentem za powiązaniem roli TRH w regulacji nastroju jest zastosowanie zwierząt pozbawionych genu receptorów TRH (*knock out TRH-R*). Zwierzęta eksperymentalne pozbawione receptora TRH-R1 (*knock-out TRH-R1*) wykazują ośrodkową niedoczynność osi HPT oraz łagodną hyperglacemię bez

większych zmian w tempie wzrostu, rozwoju, masie ciała czy w pobieraniu pokarmu. Jednakże u tych zwierząt stwierdza się wzrost zachowań depresyjnych i lękowych [56]. Natomiast u zwierząt pozbawionych receptora TRH-R2 (*knock out TRH-R2*) nie wykazano zaburzeń w funkcji osi HPT, zmian w metabolizmie glukozy oraz było zachowane prawidłowe tempo wzrostu i rozwoju. Natomiast zaobserwowano u samic, ale nie u samców tych myszy wzrost zachowań depresyjnych z równoczesnym obniżonym poziomem zachowań lękowych [47]. Z powyższych danych wynika możliwość stosowania zwierząt pozbawionych genu TRH-R jako modeli badawczych w poszukiwaniu substancji o działaniu przeciwdepresyjnym i anksjolitycznym. Efekty przeciwlękowe TRH, jak wykazano w ostatnich latach, wiązane są głównie z działaniem tego peptydu na neurony ciała migdałowatego (ang. *amygdala*) [23].

Innym ciekawym działaniem TRH jest jego udział w modulacji stanów drgawkowych. Wykazano, że ekspresja peptydu TRH, jak i jego receptorów jest zwiększona w obszarach mózgowia, które ulegają aktywacji w czasie napadów drgawkowych, a z drugiej strony TRH podany egzogennie działa ochronnie na neurony obszarów limbicznych uszkodzone podczas indukowanych u zwierząt eksperymentalnych stanów drgawkowych [24–26, 30]. Dane te stwarzają przesłanki do potencjalnego stosowania tego związku jako leku wspomagającego w stanach padaczkowych u ludzi [21].

Spośród ośrodkowych działań TRH, ważne są jego efekty analeptyczne. Podanie obwodowe wysokich dawek tego trójpeptydu lub mniejszych podanych bezpośrednio do struktur mózgowia powoduje około 50% redukcję czasu trwania narkozy indukowanej pentobartitalem u różnych gatunków zwierząt doświadczalnych [34]. Właściwości analeptyczne TRH przypisywane są głównie jego wpływowi na układ cholinergiczny i mogą być przydatne w leczeniu przy wybudzaniu z anestezji, przywracaniu przytomności po urazach głowy i rdzenia kręgowego, przeciwdziałaniu obniżonej aktywności OUN (sedacji) wywołanej różnymi czynnikami (np. chemioterapią, radioterapią, zatruciem substancjami chemicznymi) [21]. Innym działaniem TRH związanym również z pobudzeniem układu cholinergicznego mózgu jest jego korzystny wpływ na uczenie się i pamięć. Pozytywny wzmacniający efekt TRH na procesy uczenia się i pamięci, a z drugiej strony obserwowane spadki ekspresji TRH w mózgu chorych na chorobę Alzheimera [32, 33] zainicjowały przeprowadzenie szeregu badań eksperymentalnych i nielicznych prób klinicznych w celu wykazania skuteczności TRH w leczeniu demencji różnego rodzaju. Jednakże u ludzi stwierdzono tylko niewielką poprawę w chorobie Alzheimera oraz demencji alkoholowej [34].

Ponieważ TRH wpływa stymulująco na uwalnianie dopaminy oraz wykazuje działanie neuroprotektoryjne, rozważano jego przydatność do leczenia choroby Parkinsona [34]. Działanie dopaminomimetyczne TRH jest również związane z jego wpływem na lokomotorykę zwierząt. Domózgowe lub obwodowe podanie TRH, podobnie jak podanie kokainy, powoduje wzrost uwalniania dopaminy i serotoniny w jądrze przegrody (ang. *nucleus accumbens*) oraz prądkowiu szczura, co wiąże się z pobudzeniem lokomotorycznym zwierząt. Jednakże z drugiej strony, podanie TRH przed kokainą blokuje efekty lokomotoryczne tej ostatniej. Podobne obserwacje dotyczą blokowania przez TRH warunkowej preferencji miejsca indukowanej przez morfinę, gdy równocześnie sam TRH nie ma takiej właściwości [34].

Z opisanych działań ośrodkowych TRH wynika, że również tutaj działa on jako regulator homeostazy OUN. Można to uzasadnić na przykładzie jego dwóch właściwości: działania analeptycznego oraz przeciwdrgawkowego. TRH działa analeptycznie tylko wtedy, gdy osobnik jest w stanie sedacji (np. po środkach znieczulających) i wykazuje działanie przeciwdrgawkowe tylko w trakcie napadu padaczkowego.

TRH wykazuje również swoje korzystne działanie w obwodowym układzie nerwowym. Wpływa on pobudzająco na motoneurony, co miałyby znaczenie w leczeniu chorób neuronu ruchowego. Jego korzystne efekty wykazano u pacjentów cierpiących na stwardnienie boczne zanikowe (ALS) i zwyrodnienie mózgowo-rdzeniowe [6, 21, 34]. TRH zwiększa również aktywność obwodowego układu sympatycznego i parasympatycznego. To działanie przejawia się stymulacją wydzielania soku żołądkowego, działaniem pobudzającym układ sercowo-naczyniowy oraz ośrodki oddechowe [34]. Interesujący jest wpływ TRH na prawidłowy rozwój oraz funkcjonowanie trzustki, co wiąże się z regulacją metabolizmu glukozy [54]. Z jednej strony działanie obwodowe TRH daje możliwość wykorzystania tego związku do leczenia niektórych chorób (np. sercowo-naczyniowych, cukrzycy), ale z drugiej strony stanowi istotny problem przy potencjalnym zastosowaniu TRH do leczenia chorób OUN.

Interesującą grupę substancji endogennych o strukturze podobnej do TRH, tzw. peptydów TRH-podobnych (*TRH-like peptides*) stanowią związki zbudowane według schematu pGlu-X-ProNH<sub>2</sub>, gdzie X oznacza dowolny aminokwas [34]. Stwierdzono wysoką koncentrację tych peptydów w strukturach limbicznych mózgu, co może się wiązać z ich zdolnością do modulacji nastroju. Wykazano, że substancje z tej rodziny wywołują efekty neuro-protekcyjne, przeciwdepresyjne, euforyczne oraz analeptyczne. Działanie peptydów TRH-podobnych nie jest związane z ich wpływem na receptory TRH-R1 i TRH-R2, ale regulują one szereg układów prowadząc do przywrócenia homeostazy w organizmie i wydają się być ciekawą grupą związków przy poszukiwaniu potencjalnych leków [34].

## SYNTETYCZNE ANALOGI TRH

Niestabilność enzymatyczna, niska biodostępność po podaniach obwodowych oraz działania niepożądane (hormonalne i obwodowe) były napędem do tworzenia syntetycznych pochodnych TRH [34].

Pierwsze analogi TRH, tzw. I generacji powstawały poprzez pojedyncze lub podwójne podstawienia przy poszczególnych pierścieniach peptydowych TRH. Modyfikacje te powodowały, że analogi te były bardziej odporne na działanie enzymów metabolizujących TRH, wywierały silniejszy wpływ na OUN oraz słabsze działanie hormonalne.

Wiele obiecujących analogów TRH powstało poprzez modyfikację końca N peptydu przy pierścieniu pGlu. W taki sposób powstał aktywny po podaniu doustnym peptyd TA-0910 (taltirelina, Ceredist), który został opatentowany przez firmę Mitsubishi Tanabe Pharma Corp do leczenia chorób neurodegeneracyjnych i od roku 2000 jest stosowany



w Japonii w leczeniu zwyrodnienia mózdkowo-rdzeniowego (ang. *spinocerebellar degeneration*). Taltirelina jest aktywna w stężeniach 100 razy mniejszych oraz ma około 8 razy dłuższy okres działania niż TRH. Innym syntetycznym peptydem z tej grupy jest montirelina (CG3703, NS3), która pobudza receptory dla TRH i zwiększa uwalnianie acetylocholino. Dlatego też analog ten został opatentowany przez firmę Grunenthal (Niemcy) do potencjalnego użycia w leczeniu choroby Alzheimera, nadciśnienia oraz do wybudzania z narkozy, śpiączki. Szereg badań eksperymentalnych przeprowadzonych w latach 90. wykazało korzystne działanie montireliny w hamowaniu stanów drgawkowych, w wybudzaniu z narkozy oraz przeciwdziałania utracie świadomości przy urazach głowy. Montirelina wykazuje efektywność w dawkach około 10 razy mniejszych niż TRH i działa dłużej niż związek macierzysty. Montirelina przejawia także działanie antydepresyjne oraz nootropowe w wielu modelach zwierzęcych. Kolejnym peptydem powstałym poprzez modyfikację pierścienia pGlu była azitirelina (YM-14673), której działanie analeptyczne i zdolność odwracania hipotermii indukowanej rezerpiną jest kilkadziesiąt razy silniejsze i dłużej trwające niż obserwowane po TRH. Wskazywano także na potencjalne działanie ochronne azitireliny w stanach niedokrwienia oraz niedotlenienia mózgu, aktywność przeciwdrgawkową oraz własności poprawiające pamięć udokumentowane w fazie III badań klinicznych. Jednakże, ze względu na niską biodostępność po podaniu doustnym, związaną z jej słabym przechodzeniem przez błony biologiczne oraz brakiem lipofilności, związek ten nie został wdrożony do lecznictwa.

Inną grupę analogów TRH stanowią związki powstałe poprzez modulację środkowego pierścienia peptydowego (L-His). Poprzez odpowiednie modyfikacje w tym miejscu możliwe było uzyskiwanie analogów TRH o zwiększonym lub zmniejszonym działaniu, czy to hormonalnym lub obwodowym przydatnych w leczeniu zaburzeń osi HPT lub w terapii chorób sercowo-naczyniowych. Poprzez zastosowanie podstawników, zawierających np. pierścień pirydynowy przy L-His, uzyskiwano stabilne analogi o zwiększonym działaniu ośrodkowym, które były testowane jako związki nootropowe oraz przeciwdrgawkowe. Odpowiednie modyfikacje w miejscu L-His pozwoliły również na stworzenie związków bardziej selektywnych w stosunku do receptora TRH-R2 niż TRH-R1 i pozbawionych działania hormonalnego.

Interesującą grupę analogów stanowią związki powstałe poprzez podwójną modyfikację przy pierwszym (L-Glu), jak i środkowym (L-His) pierścieniu TRH. W ten sposób powstał analog RGH-2202 (posatirelina), który został opatentowany przez firmę Gedeon Richter (Węgry) jako potencjalny lek neuroprotektoryjny. Wykazywał on działanie nootropowe, poprawiał uczenie się i pamięć oraz działał przeciwdrgawkowo w badaniach eksperymentalnych i klinicznych. Przejawiał 5 razy większą aktywność ośrodkową w porównaniu z TRH i miał tylko niewielki wpływ na układ hormonalny. Jednakże przejawiał on silne działanie anoreksjogeniczne oraz indukował hipertermię. Niejednolite wyniki prób klinicznych nad tym analogiem były powodem zaprzestania dalszych badań. Obecnie syntetyzowane są i badane eksperymentalnie kolejne analogi z grupy związków mających podwójne modyfikacje przy pierścieniu L-Glu i L-His [27].

Odmianą grupę analogów TRH stanowią związki również z podwójnymi modyfikacjami, tym razem przy pierścieniu 1 (L-Glu) i 3 (L-ProNH<sub>2</sub>). Analogi te wykazują również większą stabilność metaboliczną oraz zwiększone działanie ośrodkowe, ale nie są pozbawione działania hormonalnego [34].

Badania obecne koncentrują się na tworzeniu analogów TRH, tzw. II generacji. Z jednej strony tworzy się związki o niskim powinowactwie, a wykazujące większą efektywność w pobudzeniu receptorów, szczególnie TRH-R2 [14], a z drugiej strony próbuje się tworzyć tzw. podwójnie działające mimetyki TRH, które mają wysokie powinowactwo do zlokalizowanych ośrodkowo receptorów TRH, a z drugiej strony hamują działanie enzymu katabolizującego PP II [44]. Substancje te są jeszcze na etapie wczesnych badań w kontekście ich działania w OUN. Oprócz analogów TRH, syntetyzowane są również cykliczne pochodne metabolitu TRH, dwupeptydu CHP. Stwierdzono, że związki tej grupy działają neuroprotektoryjne w modelach zarówno nagłych, jak i powolnych uszkodzeń OUN [17, 18], lecz są pozbawione działania hormonalnego, obwodowego oraz analeptycznego.

Oprócz modyfikacji struktury TRH, poszukuje się również związków naturalnych pochodzenia roślinnego czy zwierzęcego (morskie bezkręgowce), które miałyby działanie stymulujące na receptory TRH, szczególnie na podtyp TRH-R2. W wyniku szerokich badań przesiewowych wyodrębniono dwie aktywne substancje z rośliny *Corymbia peltata* (*corymbone A* i *corymbone B*), które ujawniły silne powinowactwo do TRH-R2 [8] i będą zapewne przedmiotem intensywnych testów na ich użyteczność w leczeniu niektórych schorzeń OUN.

## ANALOGI TRH W NEUROPROTEKCJI

Pierwsze badania wskazujące na potencjalne działanie neuroprotektoryjne TRH zostały zaobserwowane w zwierzęcym modelu uszkodzeń rdzenia kręgowego, gdzie po podaniu dożylnym TRH obserwowano mniejsze neurologiczne deficyty w porównaniu ze zwierzętami, którym podawano po uszkodzeniu zbuforowany roztwór soli fizjologicznej [15]. Dalsze badania na modelach zwierzęcych różnych stanów drgawkowych wykazały zwiększoną ekspresję TRH i jego receptorów w rejonach uszkodzenia, co mogło sugerować adaptacyjną odpowiedź układu nerwowego na nadmierną i zagrażającą uszkodzeniem komórek aktywność neuronalną. Za trafnością tej hipotezy przemawia fakt, iż podanie takim zwierzętom egzogenne TRH powodowało zmniejszenie obszaru uszkodzeń indukowanego stanem drgawkowym [25, 26, 28, 29, 41]. Jednakże ze względu na niestabilność enzymatyczną TRH, w powyższych modelach stosowano wysokie dawki związku, co z kolei prowadziło do występowania szerokich działań niepożądanych (hormonalnych i obwodowych). W trakcie szeregu lat badań, których celem było uzyskanie stabilnych analogów TRH o działaniu ośrodkowym, stwierdzono, że do ich działania neuroprotektoryjne konieczne jest utrzymanie niezmięnionej struktury przy pierścieniu L-ProNH<sub>2</sub> [17, 19]. Wykazano działanie ochronne TRH i różnych jego analogów (taltirelina, montirelina, RGH-2202) w ostrych

uszkodzeniach mózgu i rdzenia kręgowego i w modelach ischemii [2, 5, 16, 36, 39, 40, 51]. Dalsze badania nad pochodnymi metabolitu TRH, związkami CHP (cykliczne pochodne diketopiperyzyny) udowodniły skuteczność tych związków w modelach uszkodzeń ekscytotoksycznych, nekrotycznych czy apoptotycznych komórek nerwowych [16–18, 49]. Ta grupa pochodnych TRH zasługuje na szczególną uwagę, ponieważ nie powodują one działań niepożądanych charakterystycznych dla TRH i jego analogów I generacji (hormonalnych, obwodowych, analeptycznych, hipertermii). Mechanizmy neuroprotekcyjnych właściwości TRH i jego analogów są poznane tylko częściowo. W nagłych uszkodzeniach tkanki nerwowej to działanie może być związane z wpływem na uwalnianie kwasu glutaminowego, GABA, acetylocholiny, endogennych opioidów, czynnika aktywującego płytki, leukotrienów oraz zdolności przywracania zmienionego w wyniku urazu stanu energetycznego komórek [12, 17, 35, 37]. Interesujące wydają się badania ostatnich lat, w których wskazuje się na pozareceptorowe, wewnątrzkomórkowe mechanizmy działania TRH. Działanie ochronne na komórki nerwowe cyklicznych pochodnych CHP może wiązać się z obniżeniem ekspresji genów aktywowanych podczas uszkodzeń mózgu (np. kalpain, katepsyn, cyklin) oraz pobudzeniem endogennych czynników ochronnych (np. BDNF – czynnik troficzny pochodzenia mózgowego, białka szoku cieplnego Hsp70, HIF-1 – czynnik indukowany hypoksją I) [18]. To szerokie działanie pochodnych CHP daje przesłanki do prowadzenia dalszych badań w kierunku potencjalnego wykorzystania tych związków w neuroprotekcji.

## PODSUMOWANIE

Potencjalne kliniczne wskazania dla TRH, które przyciągnęły najwięcej uwagi, wynikają z jej działania pozahormonalnego, a mianowicie działania pobudzającego w OUN (nootropowe), którego mechanizm nie został jeszcze dobrze poznany. Poznanie tego mechanizmu było po części utrudnione brakiem specyficznych antagonistów receptorów TRH, a nowi antagoniści są dopiero w początkowej fazie badań [34]. Z drugiej strony, poznanie dokładnego mechanizmu działania ośrodkowego TRH jest utrudnione ze względu na wiele miejsc regulowanych poprzez ten endogenne peptyd. Badania dotychczasowe przyczyniły się jednak do wykazania korzyści klinicznych dla niektórych analogów, a mianowicie taltirelina jest używana w Japonii w leczeniu zwyrodnienia mózdkowo-rdzeniowego, montirelina jest nadal badana w kierunku użycia jej jako leku analeptycznego po urazach mózgu, a RGH-2202 jest w fazie II badań klinicznych jako lek poprawiający pamięć. Wskazanie w ostatnich latach na TRH jako regulatora homeostazy w OUN [21] daje przesłanki do dalszego tworzenia nowych analogów TRH i badania ich w kierunku potencjalnego użycia w leczeniu niektórych schorzeń OUN. Szereg nowych takich analogów jest nadal tworzonych i badanych w różnych modelach eksperymentalnych.

## PIŚMIENICTWO

- [1] ALKEMADE A, UNMEHOPA UA, WIERSINGA WM, SWAAB DF, FLIERS E. Glucocorticoids decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 323–327.
- [2] BEHRMANN DL, BRESNAHAN JC, BEATTIE MS. Modeling of acute spinal cord injury in the rat: neuroprotection and enhanced recovery with methylprednisolone, U-74006F and YM-14673. *Exp Neurol* 1994; **126**: 61–75.
- [3] BIDAUD I, LORY P, NICOLAS P, BULANT M, LADRAM A. Characterization and functional expression of cDNAs encoding thyrotropin-releasing hormone receptor from *Xenopus laevis*. *Eur J Biochem* 2002; **269**: 4566–4576.
- [4] BOLER J, ENZMANN F, FOLKERS K, BOWSER CY, SCHALLY AV. The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing hormone and pyroglutamyl-histidyl-proline amide. *Biochem Biophys Res Commun* 1969; **37**: 705–710.
- [5] BORLONGAN CV, STAHL CE, REDEI E, WANG Y. Prepro-thyrotropin-releasing hormone 178-199 exerts partial protection against cerebral ischemia in adult rats. *Neuroreport* 1999; **10**: 3501–3505.
- [6] BROOKS BR. A summary of the current position of TRH in ALS therapy. *Ann NY Acad Sci* 1989; **553**: 431–461.
- [7] BURGUS R, DUNN TF, DESIDERO D, GUILLEMIN R. Molecular structure of the hypothalamic hypophysiotropic TRF factor of ovine origin: mass spectrometry demonstration of the PCA-His-Pro-NH sequence. *CR Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1969; **269**: 1870–1873.
- [8] CARROLL AR, LAMB J, MONI R, GUYMER GP, FORSTER PI, QUINN RJ. Myrtucommulones F-I, phloroglucinols with thyrotropin-releasing hormone receptor-2 binding affinity from the seeds of *Corymbia scabrida*. *J Nat Prod* 2008; **71**: 1564–1568.
- [9] CHIAMOLERA MI, WONDISFORD FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology* 2009; **150**: 1091–1096.
- [10] CIOSEK J. Influence of thyroliberin on vasopressin and oxytocin release from the hypothalamo-neurohypophysial system under *in vivo* and *in vitro* conditions. *Post Hig Med Dosw* 2007; **61**: 429–437.
- [11] CIOSEK J. Thyrotropin-releasing hormone (TRH): the biosynthesis, distribution, receptors and metabolism. *Endokrynologia Polska* 2004; **55**(5): 608–615.
- [12] DENG PY, PORTER JE, SHIN HS, LEI S. Thyrotropin-releasing hormone increases GABA release in rat hippocampus. *J Physiol* 2006; **577**: 497–511.
- [13] ENGEL S, GERSHENGORN MC. Thyrotropin-releasing hormone and its receptors – a hypothesis for binding and receptor activation. *Pharmacol Ther* 2007; **113**: 410–419.
- [14] ENGEL S, NEUMANN S, KAUR N, MONGA V, JAIN R, NORTHUP J, GERSHENGORN MC. Low affinity analogs of thyrotropin-releasing hormone are super-agonists. *J Biol Chem* 2006; **281**: 13103–13109.
- [15] FADEN AI, JACOBS TP, HOLADAY JW. Thyrotropin-releasing hormone improves neurologic recovery after spinal trauma in cats. *N Engl J Med* 1981; **305**: 1063–1067.
- [16] FADEN AI, KNOBLACH SM, CERNAK I, FAN L, VINK R, ARALDI GL, FRICKE ST, ROTH BL, KOZIKOWSKI AP. Novel diketopiperazine enhances motor and cognitive recovery after traumatic brain injury in rats and shows neuroprotection *in vitro* and *in vivo*. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; **23**: 342–354.
- [17] FADEN AI, KNOBLACH SM, MOVSESYAN VA, LEA PM, CERNAK I. Novel neuroprotective tripeptides and dipeptides. *Ann NY Acad Sci* 2005; **1053**: 472–481.
- [18] FADEN AI, MOVSESYAN VA, KNOBLACH SM, AHMED F, CERNAK I. Neuroprotective effects of novel small peptides *in vitro* and after brain injury. *Neuropharmacology* 2005; **49**: 410–424.
- [19] FADEN AI, SACKSEN I, NOBLE LJ. Structure-activity relationships of TRH analogs in rat spinal cord injury. *Brain Res* 1988; **448**: 287–293.
- [20] FOLTYN W, NOWAKOWSKA-ZAJDEL E, DANIKIEWICZ A, BRODZIAK A. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in depression. *Psychiatr Pol* 2002; **36**: 281–292.
- [21] GARY KA, SEVARINO KA, YARBROUGH GG, PRANGE AJ jr, WINOKUR A. The thyrotropin-releasing hormone (TRH) hypothesis of homeostatic regulation: implications for TRH-based therapeutics. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; **305**: 410–416.

- [22] GUTIERREZ-MARISCAL M, de GORTARI P, LOPEZ-RUBALCAVA C, MARTINEZ A, JOSEPH-BRAVO P. Analysis of the anxiolytic-like effect of TRH and the response of amygdalar TRHergic neurons in anxiety. *Psychoneuroendocrinology* 2008; **33**: 198–213.
- [23] HOLLENBERG AN. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor. *Thyroid* 2008; **18**: 131–139.
- [24] JAWORSKA-FEIL L, KAJTA M, BUDZISZEWSKA B, LESKIEWICZ M, LASOŃ W. Protective effects of TRH and its stable analogue, RGH-2202, on kainate-induced seizures and neurotoxicity in rodents. *Epilepsy Res* 2001; **43**: 67–73.
- [25] JAWORSKA-FEIL, TURCHAN J, PRZEWŁOCKA B, BUDZISZEWSKA B, LEŚKIEWICZ M, LASOŃ W. Effects of pilocarpine- and kainate-induced seizures on thyrotropin-releasing hormone biosynthesis and receptors in the rat brain. *J Neural Transm* 1999; **106**: 395–407.
- [26] JAWORSKA-FEIL, TURCHAN J, PRZEWŁOCKA B, BUDZISZEWSKA B, LEŚKIEWICZ M, LASOŃ W. Effects of pentylentetrazole-induced kindling on thyrotropin-releasing hormone biosynthesis and receptors in rat brain. *Neuroscience* 1999; **90**: 695–704.
- [27] KAUR N, MONGA V, LU X, GERSHENGORN MC, JAIN R. Modifications of the pyroglutamic acid and histidine residues in thyrotropin-releasing hormone (TRH) yield analogs with selectivity for TRH receptor type 2 over type 1. *Bioorg Med Chem* 2007; **15**: 433–443.
- [28] KREIDER MS, WOLFINGER BL, WINOKUR A. Systemic administration of kainic acid produces elevations in TRH in rat central nervous system. *Regul Pept* 1990; **28**: 83–93.
- [29] KUBEK MJ, KNOBLACH SM, SHARIF NA, BURT DR, BUTERBAUGH GG, FUSON KS. Thyrotropin-releasing hormone gene expression and receptors are differentially modified in limbic foci by seizures. *Ann Neurol* 1993; **33**: 70–76.
- [30] LASOŃ W. Endogenous anticonvulsant and neuroprotective agents. *Przegl Lek* 2004; **61**: 1263–1267.
- [31] LECHAN RM, FEKETE C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog Brain Res* 2006; **153**: 209–235.
- [32] LUO L, STOPA EG. Thyrotropin releasing hormone inhibits tau phosphorylation by dual signaling pathways in hippocampal neurons. *J Alzheimers Dis* 2004; **6**: 527–536.
- [33] LUO L, YANO N, MAO Q, JACKSON IM, STOPA EG. Thyrotropin releasing hormone (TRH) in the hippocampus of Alzheimer patients. *J Alzheimers Dis* 2002; **4**: 97–103.
- [34] MONGA V, MEENA CL, KAUR N, JAIN R. Chemistry and biology of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and its analogs. *Curr Med Chem* 2008; **15**: 2718–2733.
- [35] NIE Y, SCHOEPP DD, KLAUNIG JE, YARD M, LAHIRI DK, KUBEK MJ. Thyrotropin-releasing hormone (protirelin) inhibits potassium-stimulated glutamate and aspartate release from hippocampal slices *in vitro*. *Brain Res* 2005; **1054**: 45–54.
- [36] NODA Y, FURUKAWA K, KOHAYAKAWA H, OKA M. Effects of RGH-2202 on behavioral deficits after focal cerebral ischemia in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; **52**: 695–699.
- [37] OKA M, ITOH Y, UKAI Y, YOSHIKUNI Y, KIMURA K. Protein kinases are involved in prolonged acetylcholine release from rat hippocampus induced by thyrotropin-releasing hormone analogue NS-3. *J Neurochem* 1996; **66**: 1889–1893.
- [38] PEKARY AE, SATTIN A, MEYERHOFF JL, CHILINGAR M. Valproate modulates TRH receptor, TRH and TRH-like peptide levels in rat brain. *Peptides* 2004; **25**: 647–658.
- [39] PRZEWŁOCKA B, LABUZ D, MIKA J, LIPKOWSKIA, van LUIJTELAAR G, COENENA, LASOŃ W. Protective effects of TRH and its analogues in chemical and genetic models of seizures. *Pol J Pharmacol* 1997; **49**: 373–378.
- [40] PUNIAK MA, FREEMAN GM, AGRESTA CA, van NEWKIRK L, BARONE CA, SALZMAN SK. Comparison of a serotonin antagonist, opioid antagonist, and TRH analog for the acute treatment of experimental spinal trauma. *J Neurotrauma* 1991; **8**: 193–203.
- [41] RAJPUT SK, KRISHNAMOORTHY S, PAWAR C, KAUR N, MONGA V, MEENA CL, JAIN R, SHARMA SS. Antiepileptic potential and behavioral profile of L-pGlu-(2-propyl)-L-His-L-ProNH<sub>2</sub>, a newer thyrotropin-releasing hormone analog. *Epilepsy Behav* 2009; **14**: 48–53.
- [42] SATTIN A, PEKARY AE, BLOOD J. Escitalopram regulates expression of TRH and TRH-like peptides in rat brain and peripheral tissues. *Neuroendocrinology* 2008; **88**: 135–146.
- [43] SATTIN A, SENANAYAKE SS, PEKARY AE. Lithium modulates expression of TRH receptors and TRH-related peptides in rat brain. *Neuroscience* 2002; **115**: 263–273.

- [44] SCALABRINO GA, HOGAN N, O'BOYLE KM, SLATOR GR, GREGG DJ, FITCHETT CM, DRAPER SM, BENNETT GW, HINKLE PM, BAUER K, WILLIAMS CH, TIPTON KE, KELLY JA. Discovery of a dual action first-in-class peptide that mimics and enhances CNS-mediated actions of thyrotropin-releasing hormone. *Neuropharmacology* 2007; **52**: 1472–1481.
- [45] SCHIOTH HB, PRUSIS P, MUCENIECE R, MUTULIS F, MUTULE I, WIKBERG JE. Thyrotropin releasing hormone (TRH) selectively binds and activates the melanocortin 1 receptor. *Peptides* 1999; **20**: 395–400.
- [46] SUN Y, LU X, GERSHENGORN MC. Thyrotropin-releasing hormone receptors – similarities and differences. *J Mol Endocrinol* 2003; **30**: 87–97.
- [47] SUN Y, ZUPAN B, RAAKA BM, TOTH M, GERSHENGORN MC. TRH-Receptor-Type-2-Deficient Mice are Euthyroid and Exhibit Increased Depression and Reduced Anxiety Phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 2008; Dec 10 [Epub ahead of print].
- [48] VALASSI E, SCACCHI M, CAVAGNINI F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; **18**: 158–168.
- [49] VERONESI MC, YARD M, JACKSON J, LAHIRI DK, KUBEK MJ. An analog of thyrotropin-releasing hormone (TRH) is neuroprotective against glutamate-induced toxicity in fetal rat hippocampal neurons *in vitro*. *Brain Res* 2007; **1128**: 79–85.
- [50] VETULANI J, NALEPA I. Antidepressants: past, present and future. *Eur J Pharmacol* 2000; **405**: 351–363.
- [51] VINK R, McINTOSH TK, FADEN AI. Treatment with the thyrotropin-releasing hormone analog CG3703 restores magnesium homeostasis following traumatic brain injury in rats. *Brain Res* 1988; **460**: 184–188.
- [52] WIKBERG JE, MUCENIECE R, MANDRIKAI, PRUSIS P, LINDBLOM J, POST C, SKOTTNERA. New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol Res* 2000; **42**: 393–420.
- [53] WITTMANN G. Regulation of hypophysiotrophic corticotrophin-releasing hormone- and thyrotrophin-releasing hormone-synthesising neurones by brainstem catecholaminergic neurones. *J Neuroendocrinol* 2008; **20**: 952–960.
- [54] YANO N, LUO L. Effect of thyrotropin releasing hormone (TRH) on gene expressions in rat pancreas: approach by microarray hybridization. *JOP* 2004; **5**: 193–204.
- [55] YARBROUGH GG. Fundamental molecular mechanism of the CNS effects of TRH. *Trends Pharmacol Sci* 2003; **24**: 617–618.
- [56] ZENG H, SCHIMPF BA, ROHDE AD, PAVLOVA MN, GRAGEROVA, BERGMANN JE. Thyrotropin-releasing hormone receptor 1-deficient mice display increased depression and anxiety-like behavior. *Mol Endocrinol* 2007; **21**: 2795–2804.

*Redaktor prowadzący – Bożena Kamińska-Kaczmarek*

*Otrzymano: 10.06.2009 r.*

*Przyjęto: 22.06.2009 r.*

*Danuta Jantas - dr n. med.*

*Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej Instytutu Farmakologii PAN,*

*ul. Smętna 12, 31-343, Kraków,*

*e-mail: jantas@if-pan.krakow.pl*