

**Dopaminergični sistem 1;
receptorji, agonisti
Terapija Parkinsonove boezni**

Izr. prof. dr. Marko Anderluh

9. April 2013

Prenašalci v CŽS

- Acetilholin
- Noradrenalin
- **Dopamin**
- Serotonin /5-hidroksitriptamin/
- Amino kisline: glutaminska kislina, GABA / γ -aminomaslena kislina, glicin

Biogeni amini



-
- Peptidi (snov P, holecistokinini, somatostatin, angiotenzin, ...)
 - Purini
 - NO

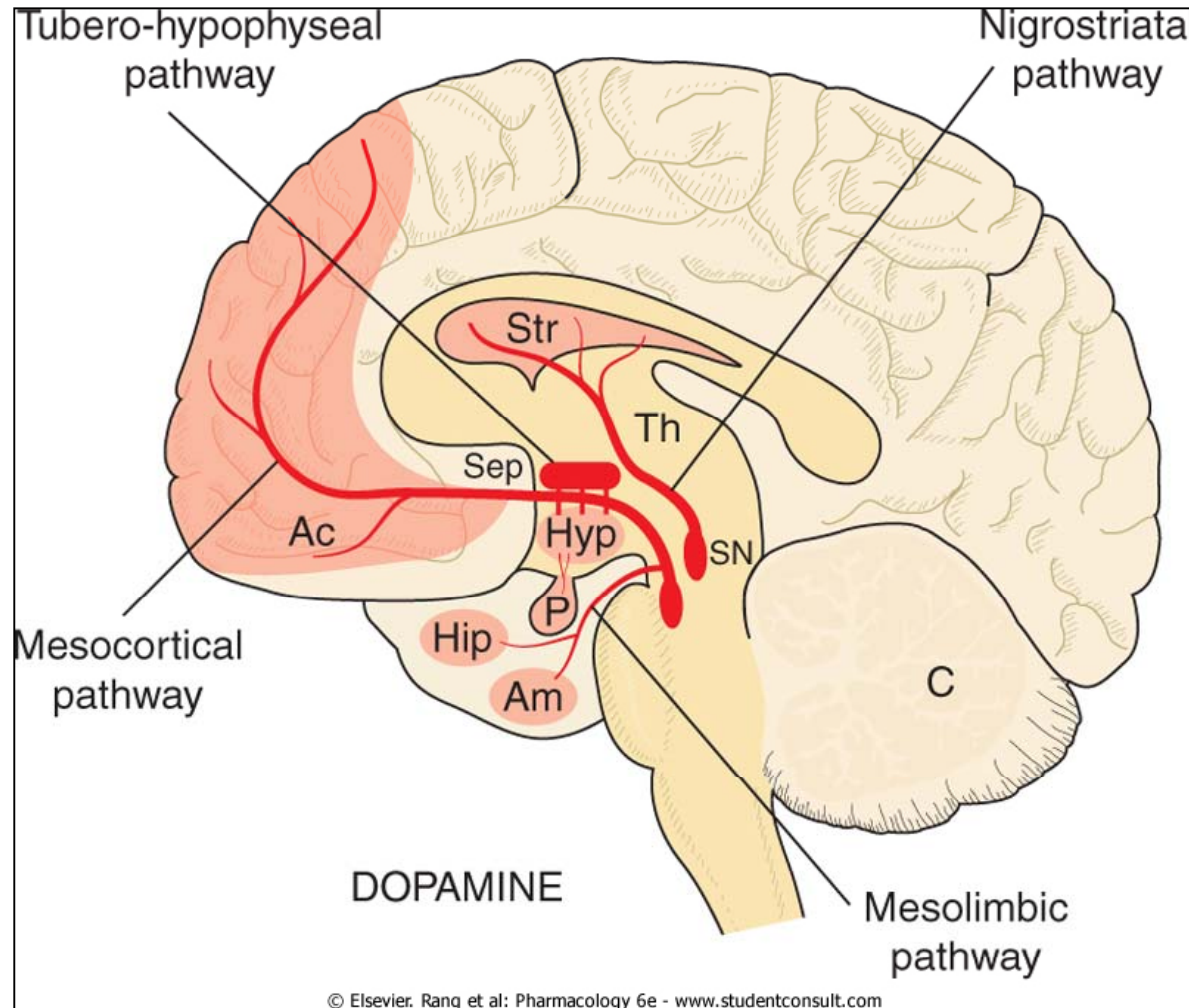
Dopamin v CŽS

- Dopamin – prenašalec skorajda le v CŽS
- Na periferiji pri sintezi NA/A
- Ledvica – povzroča natriurezo, širi krvne žile – renalno perfuzijo
- Pozitiven inotrop in kronotrop; povečan “output”, pritisk
- Učinek na žile – v visokih konc. presor preko α_1 adrenergičnih receptorjev
- Imunski sistem – mešani odzivi imunskih celic

Dopamin v CŽS

- **Nigrostriatni sistem**; 75% dopaminskih nevronov v CŽS, jedra nevronov v *substantia nigra*, aksoni v *corpus striatum*
Kontrola motorike
- **Mezolimbični/mezokortikalni sistem**; jedra nevronov v mezencefalonu, vlakna projicirajo v sprednji medialni del korteksa in limbični sistem, predvsem v *nucleus accumbens* in amigdaloidna jedra
Spomin, učenje, modulacija razpoloženja, obnašanja, pozornosti, motivacije – nagrajevalni sistem!
- **Tuberohipofizni sistem**; kratki nevroni, iz ventralnega hipotalamusa do hipofize
regulirajo izločanje hipofize – nevroendokrini sistem, npr. inhibicija sekrecije prolaktina (dopamin = prolaktostatin)

Dopamin v CŽS



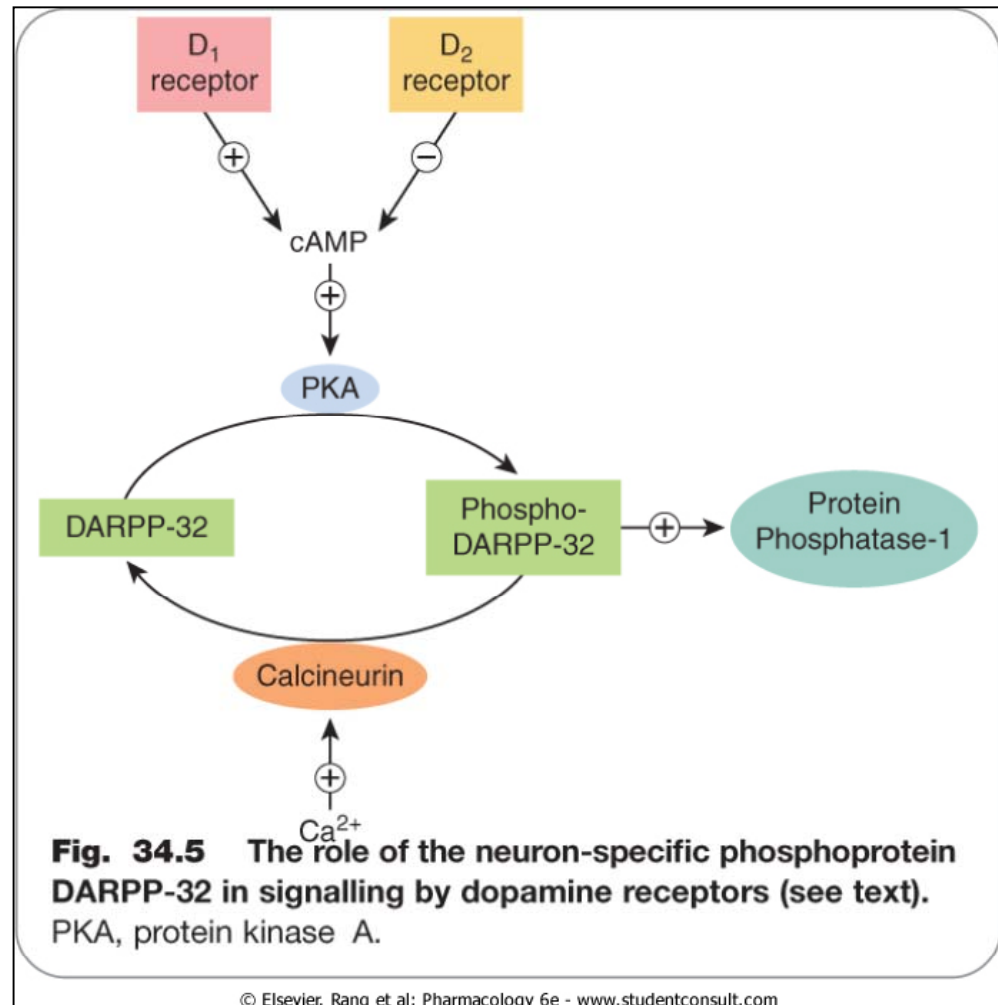
Učinki DA v CŽS

Obnašanje – (samo)nagrajevalni mezolimbicni sistem

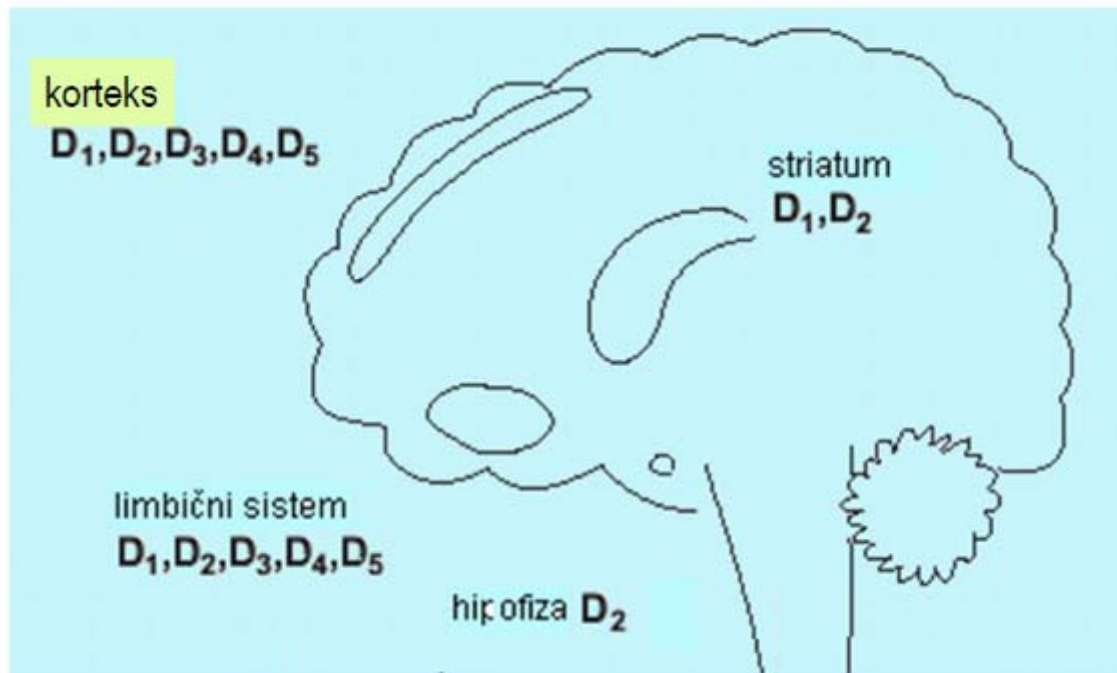
- Vpliv na motivacijo pri užitku: hrana, spolnost
- ↑DA; ekstrovertiranost, manije (hipersocialnost, hiperseksualnost)
- ↓DA; asocialnost, apatija, ahedonija
- Dokaz – določene učinkovine/mamila delujejo (in)direktno na ta sistem: kokain, amfetamini, nikotin – kratkotrajne psihoze!

Dopaminergični receptorji

- Sklopljeni s proteinom G
- D1, D2, D3, D4 in D5
- D1 – protein Gs
- D2 – protein Gi
- D1 in D2 fiziološki antagonisti - povezani z AC



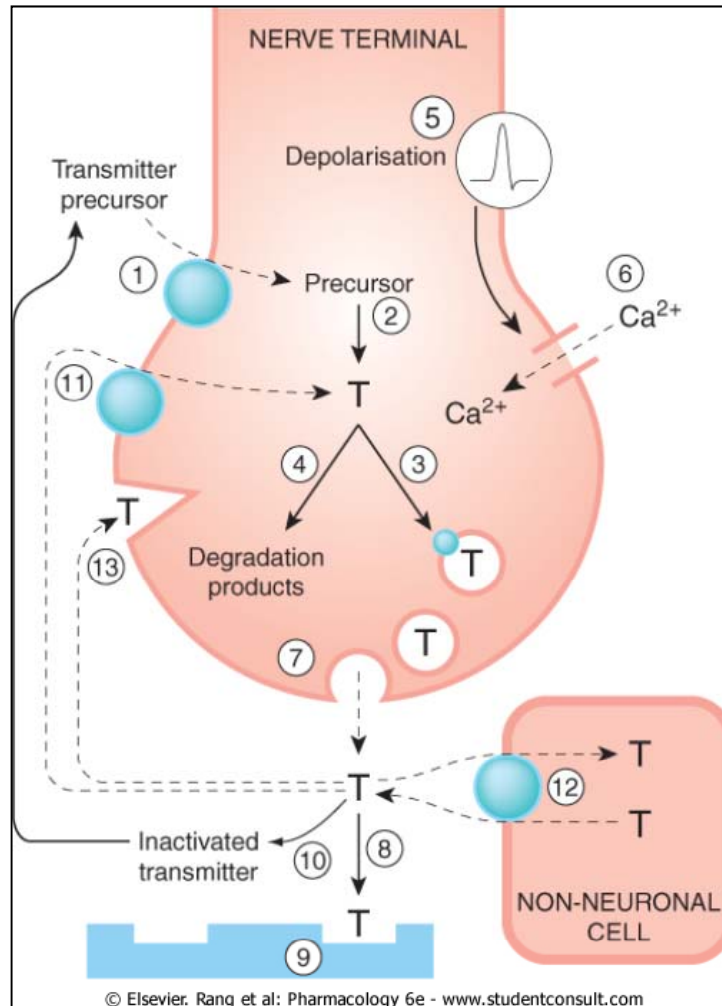
Razširjenost DA receptorjev v CŽS



Dopaminergični receptorji

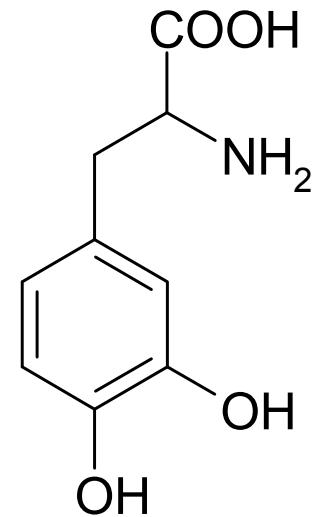
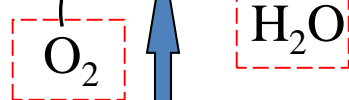
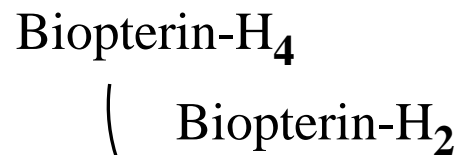
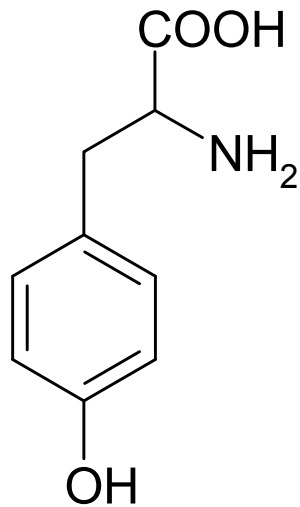
	Functional role	D ₁ type		D ₂ type		
		D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Distribution						
Cortex	Arousal, mood	+++	-	++	-	+
Limbic system	Emotion, stereotypic behaviour	+++	+	++	+	+
Striatum	Motor control	+++	+	++	+	+
Ventral hypothalamus and anterior pituitary	Prolactin secretion	-	-	++	+	-
Agonists						
Dopamine		+ (low potency)			+ (high potency)	
Apomorphine		PA (low potency)			+ (high potency)	
Bromocriptine		PA (low potency)			+ (high potency)	
Antagonists						
Chlorpromazine		+	+	+++	+++	+
Haloperidol		++	+	+++	+++	+++
Spiperone		-	-	+++	+++	+++
Sulpiride		-	-	+++	++	-
Clozapine		+	+	+	+	++
Aripiprazole		-	-	++	+	-
				(PA)		
Signal transduction		Increase cAMP			Decrease cAMP and/or increase inositol trisphosphate	
Effect		Mainly postsynaptic inhibition			Pre- and postsynaptic inhibition Stimulation/inhibition of hormone release	
PA, partial agonist.						

DA sistem



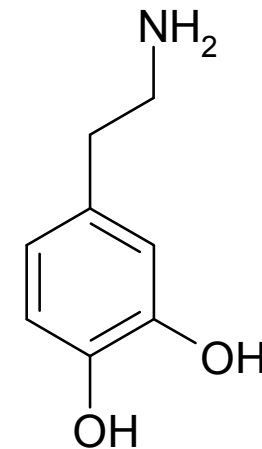
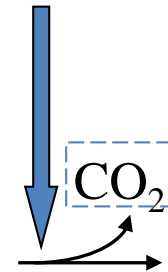
Biosinteza DA/NA/A

Tirozin



Dihidroksifenilalanin (L-DOPA)

L-aromatske aminokisljine dekarboksilaza



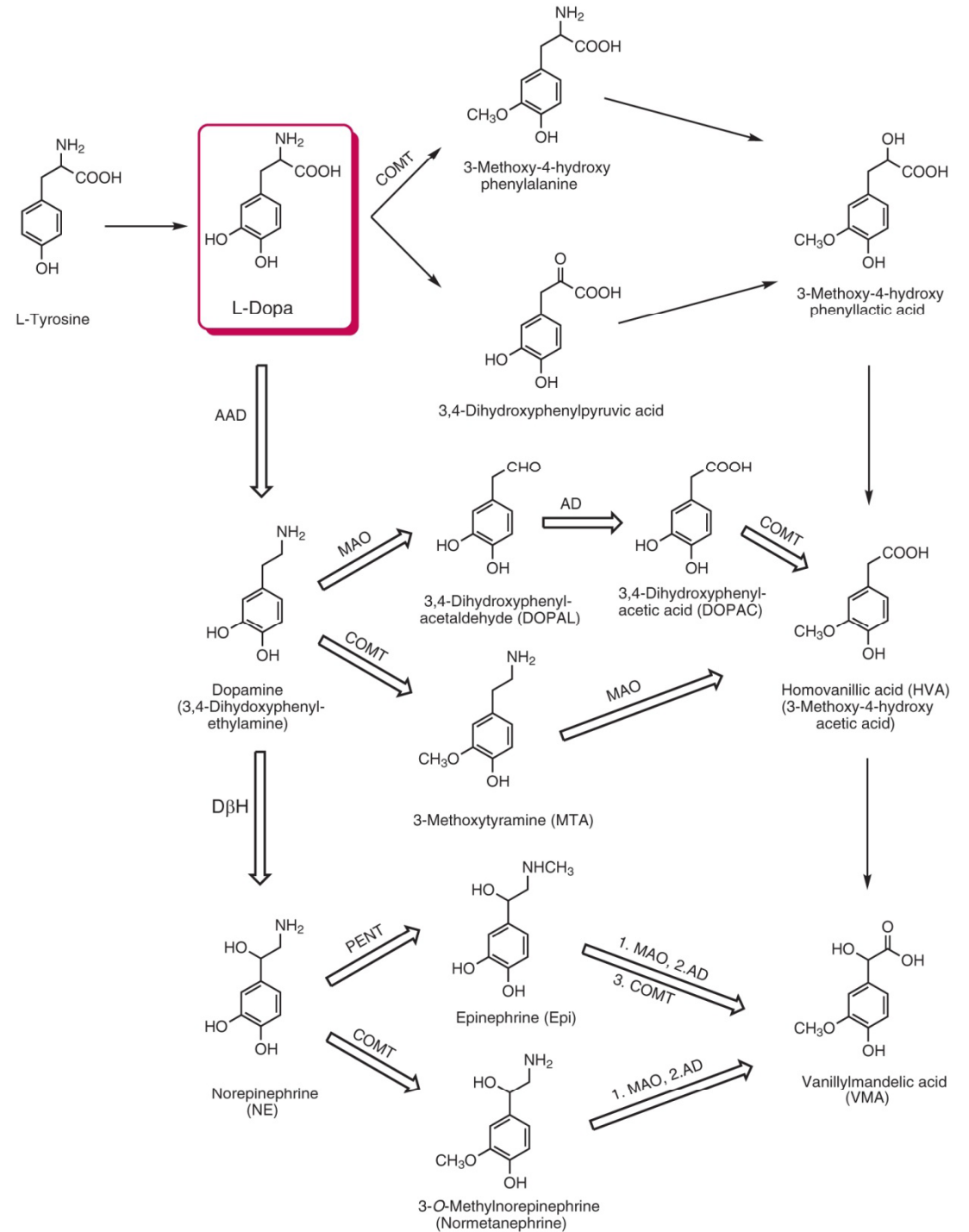
Dopamin

Tirozin hidroksilaza

Tirozin hidroksilaza = „rate-limiting step“

Povratna inhibicija z NA

Razgradnja- metabolizem DA



Terapevtski učinki (ant)agonistov DA

- **AGONISTI** – terapija parkinsonove bolezni
- **ANTAGONISTI** - terapija shizofrenije
(antipsihotiki)

Parkinsonova bolezen (PA)

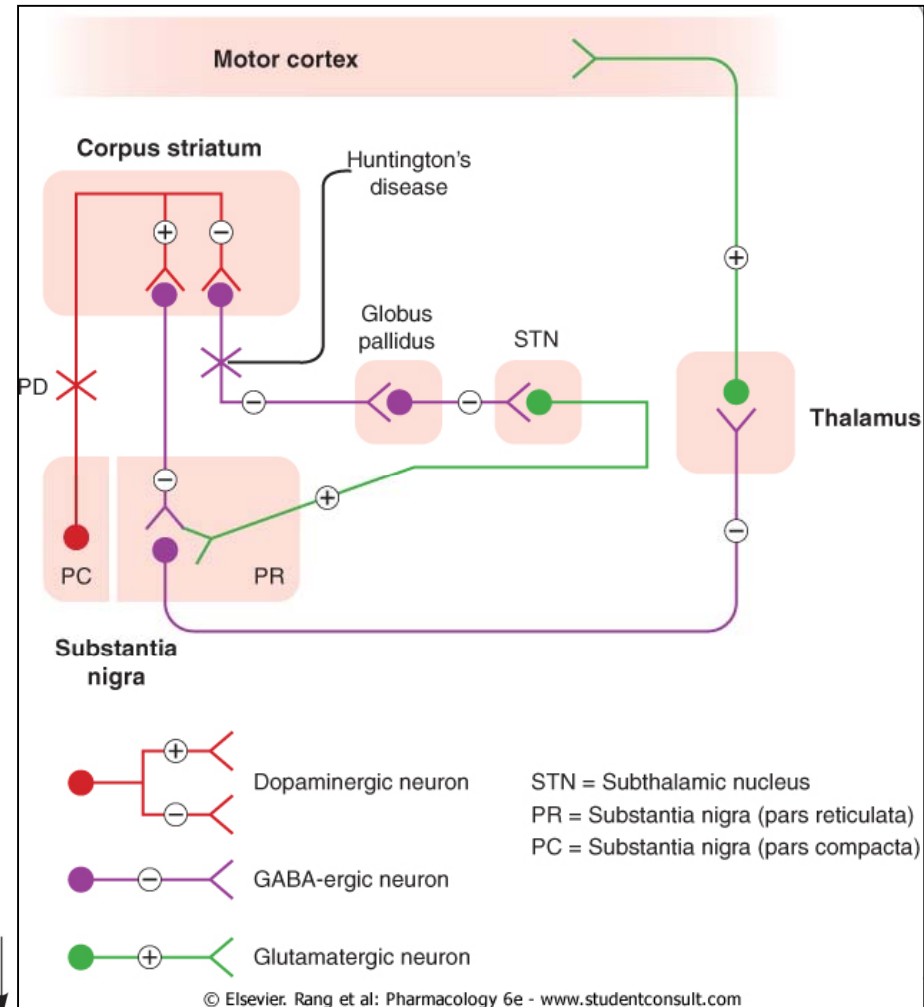
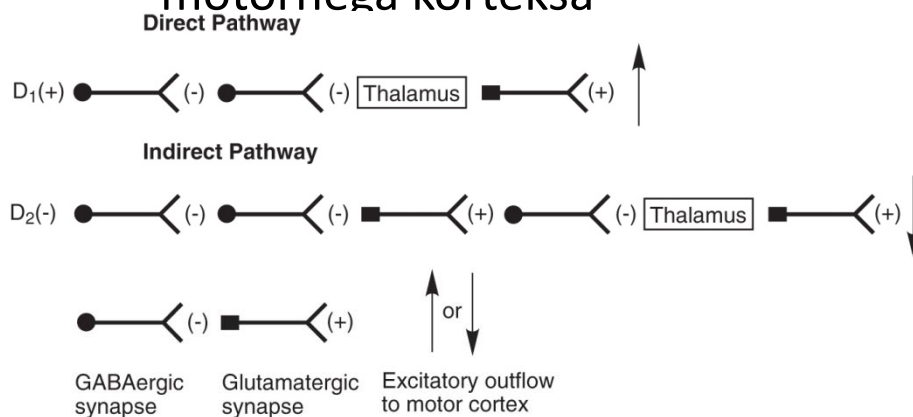
- Napredujoča nevrodegenerativna motnja ekstrapiramidalnih dopaminskih nevronov v nigrostriatnem sistemu (bazalni gangliji)
- **Značilno pomanjkanje DA; tudi do 10% normalnih vrednosti v striatumu in substantii nigri**
- Motorne motnje: tremor v mirovanju, mišična rigidnost, hipokinezija (supresija željenih gibov)
- Pešanje kognitivnih funkcij = demenca pri napredujoči bolezni – učinkoviti zaviralci AcChE
- Depresija, apatija, anksioznost
- ETIOPATOGENEZA – večinoma neznana!

PA

Parkinsonova bolezen (PA)

Nevronski nivo

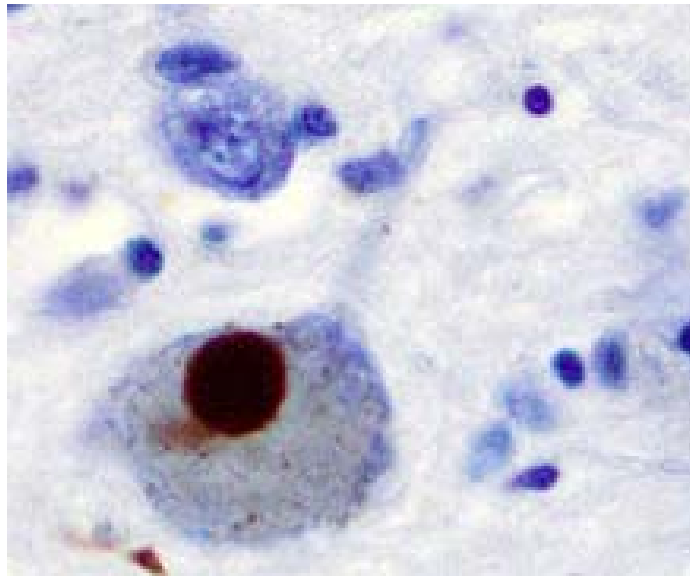
- Normalno: DA se sprošča iz nevronov (substantia nigra), modulira aktivnost GABA in glutamatergičnih nevronov - motorni korteks po direktni in indirektni poti
- Parkinsonizem: pomanjkanje DA v striatumu, ↓ v direktni in ↑ v indirektni poti - ↓ ekscitacija motornega korteksa



Parkinsonova bolezen (PA)

- Histopatološki nivo – Lewy-jeva telesca v substantii nigri = abnormalni agregati v dopaminergičnih nevronih

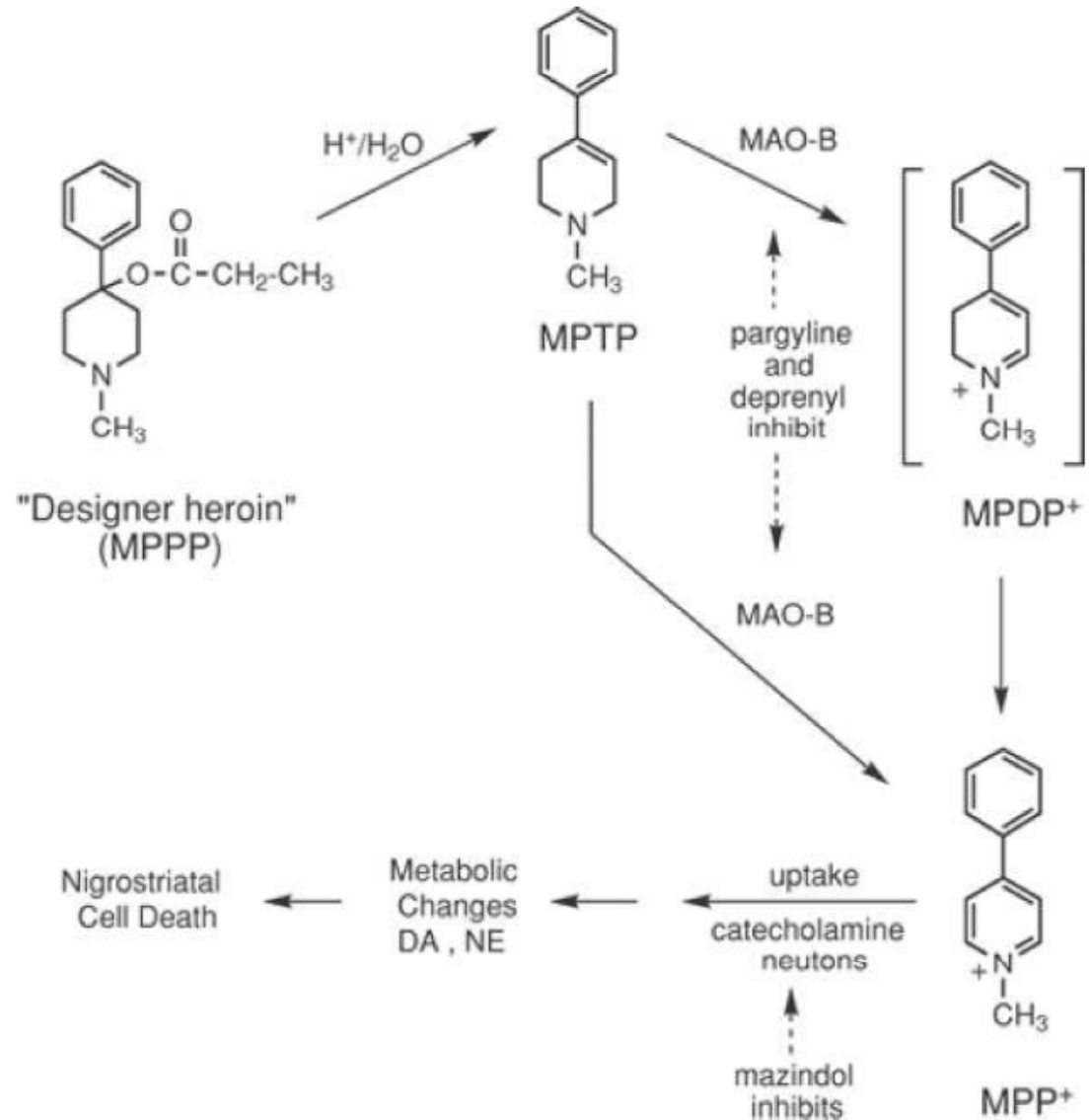
α -sinuklein?



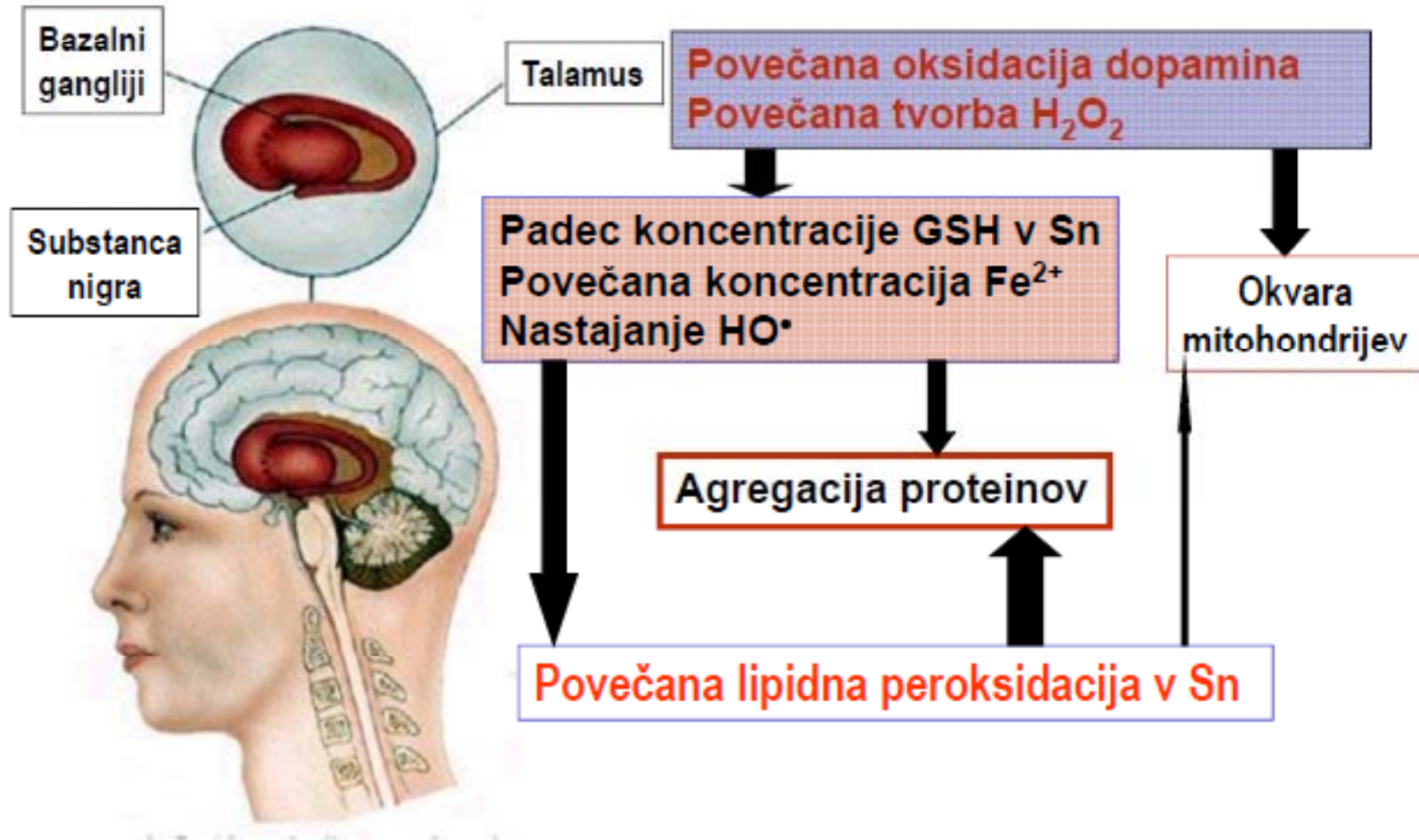
Parkinsonova bolezen (PA)

Parkinsonizem -
povzroččen z
učinkovinami

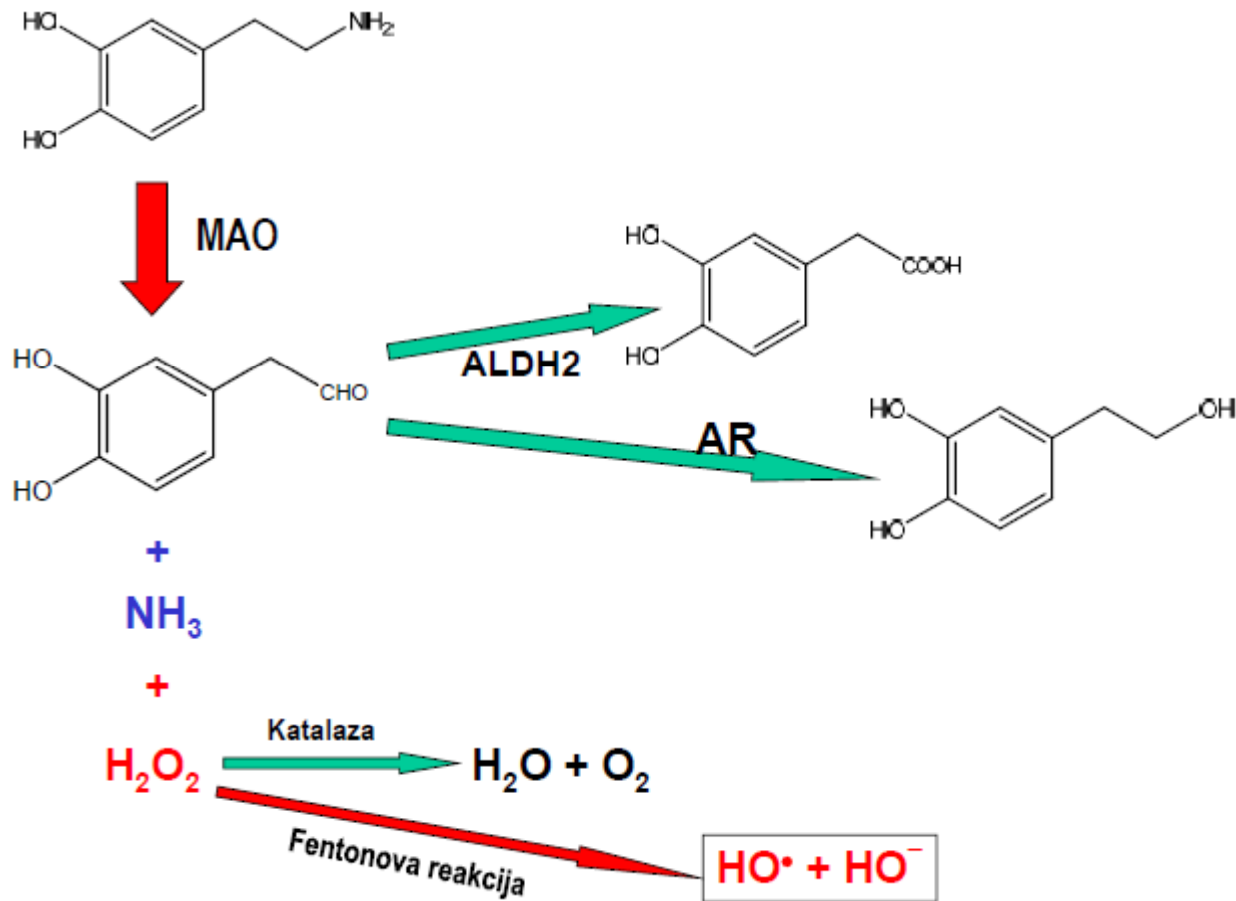
- reverzibilno:
rezerpin,
klorpromazin
- Ireverzibilno –
MPTP, 6-
hidroksidopamin
(propad nevronov
v SN)



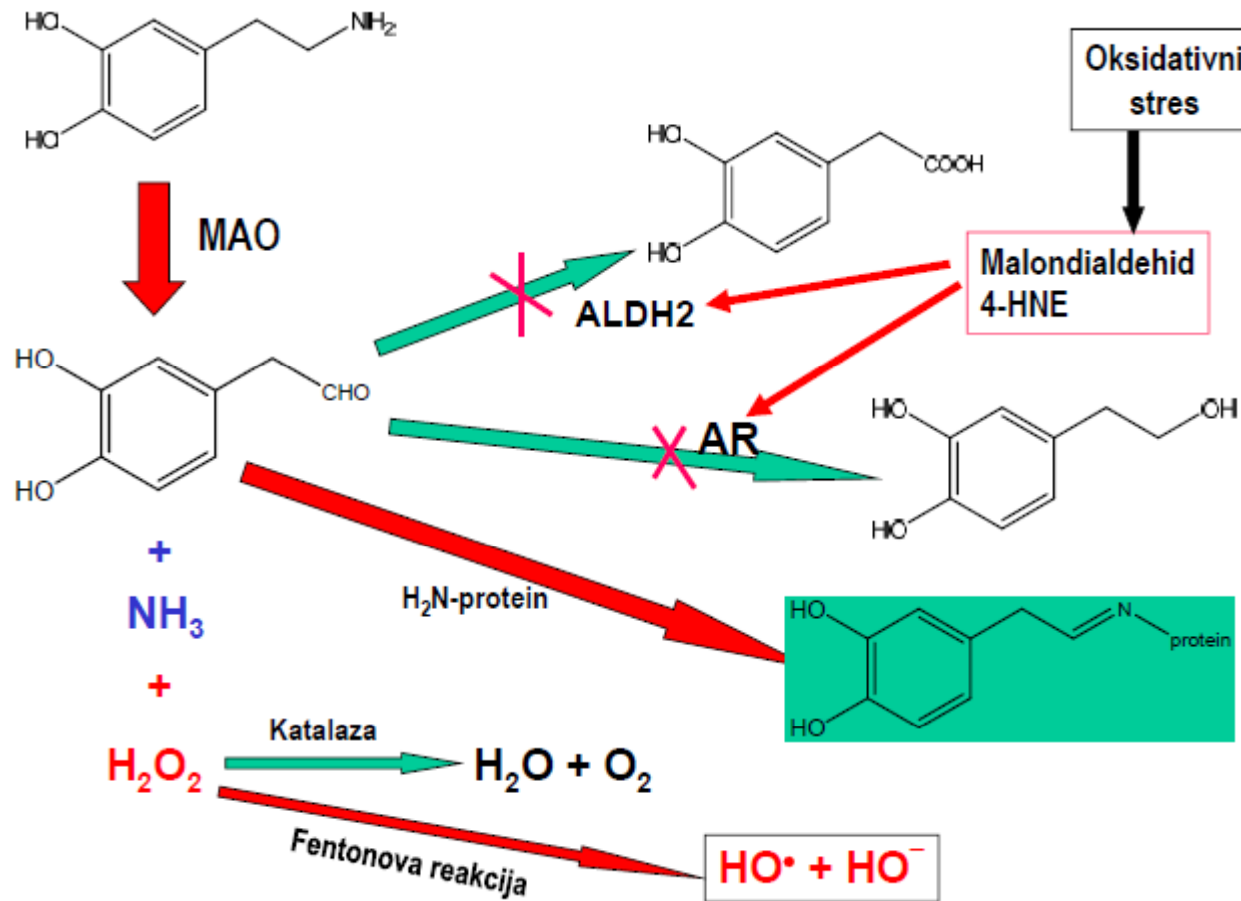
Metabolizem dopamina – PA?



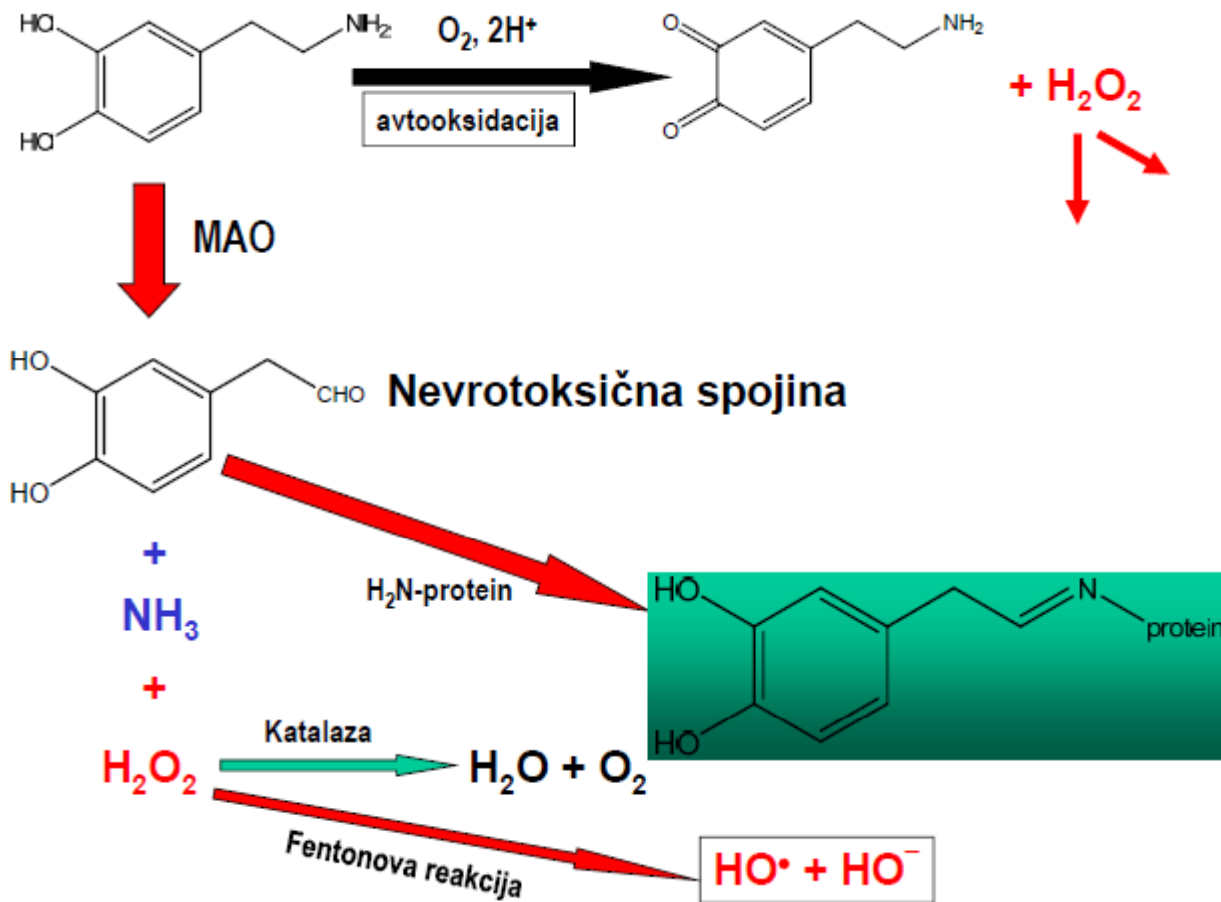
Metabolizem dopamina – PA?



Metabolizem dopamina – PA?

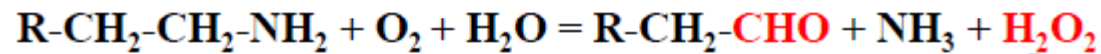


Metabolizem dopamina – PA?



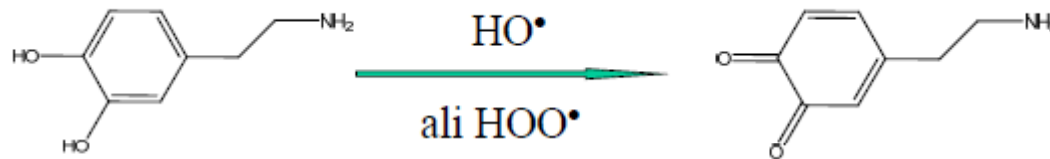
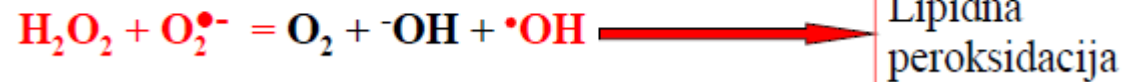
Metabolizem dopamina – PA?

- Ključne reakcije citotoksičnosti



Citotoksični spojini

Kemija reaktivnih intermediatov



Učinkovine – terapija PA

Značilnosti

- Simptomatska terapija:
- Kazalne terapije ni (antioksidanti?)

Dopaminski agonisti

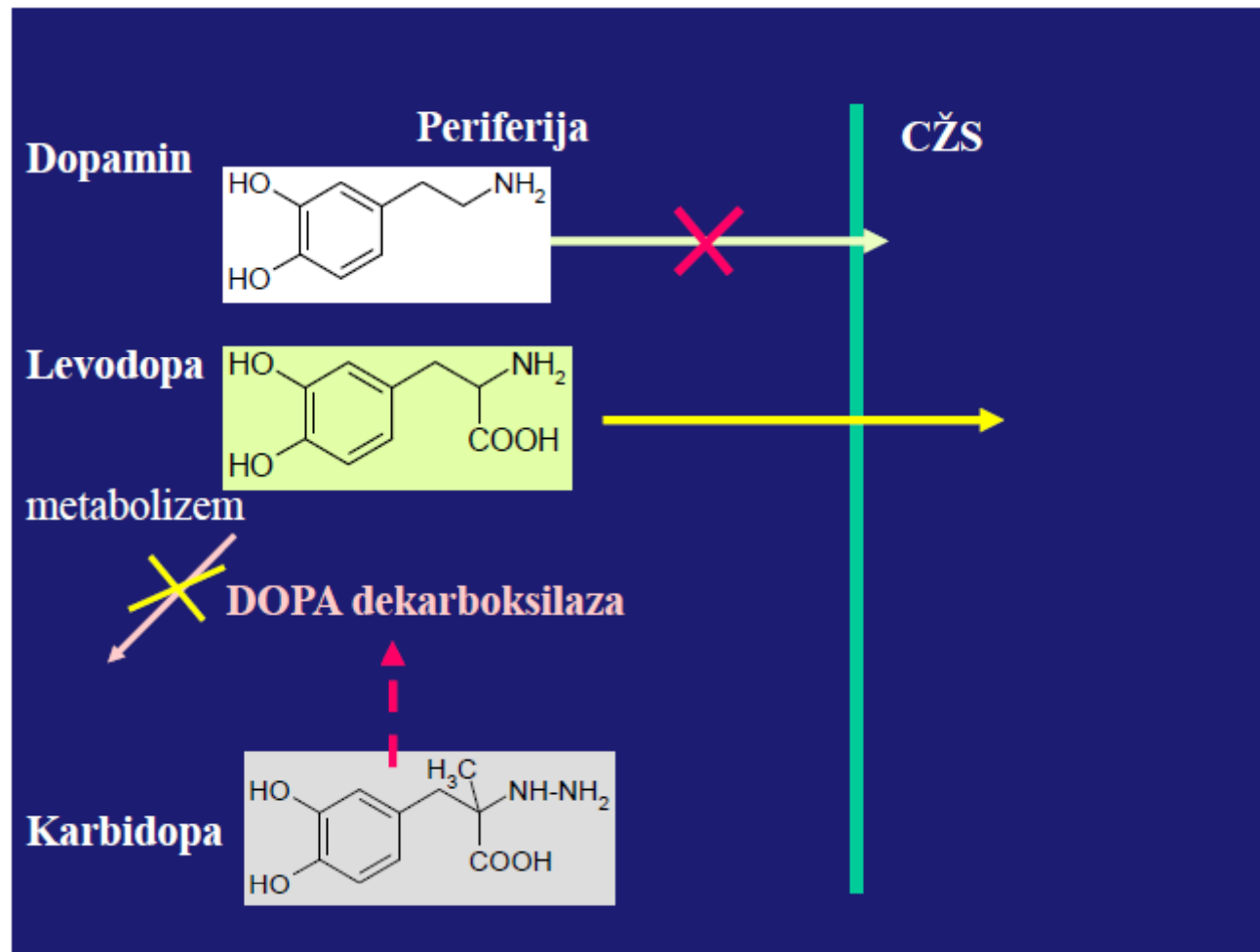
- Levodopa (L-DOPA)
- Dopaminski agonisti
- MAO-B inhibitorji (selegilin)
- Učinkovine, ki sproščajo dopamin – amantadin

Učinkovine – terapija PA

L-DOPA

- Dopamin ne prehaja HEB ($pK_a = 10,6$)
- L-DOPA ion dvojček – prenos s posebnimi prenašalci
- Prekurzor za DA
- Ugodni vplivi na simptome parkinsonizma
- Prekurzorja tudi L-Phe in L-Tyr

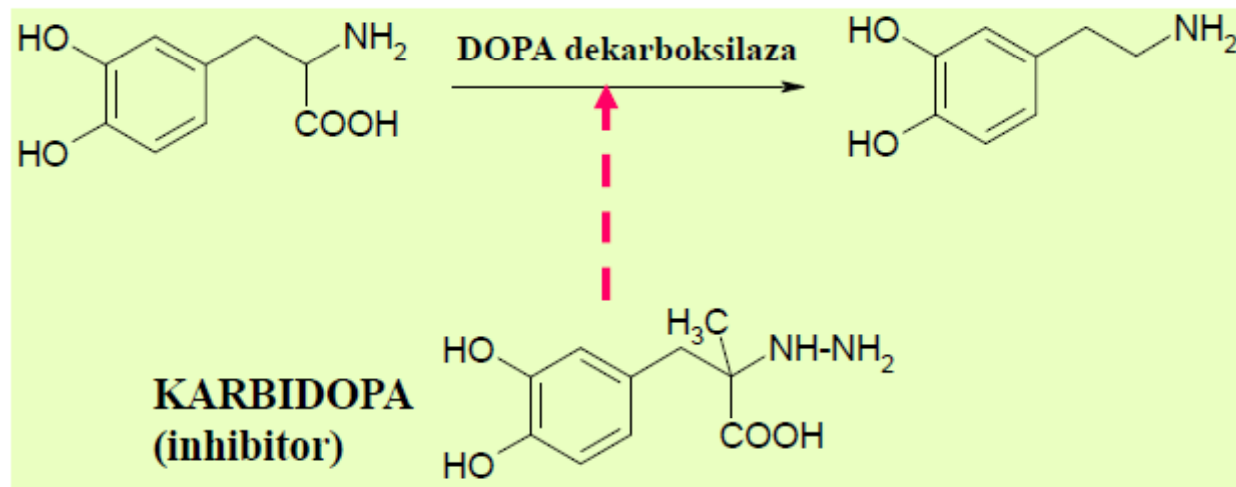
Učinkovine – terapija PA



Učinkovine – terapija PA

Karbidopa

- Kombinacija z L-DOPA
- L-DOPA: Visoki odmerki (3-6 g/dan) zaradi perifernega metabolizma (5-10% prehaja HEB)



Učinkovine – terapija PA

L-DOPA

- Stranski učinki
- Centralni – slabost/bruhanje, halucinacije, manije, hiperseksualnost, paranoidne psihoze
- Periferni – vazkonstrikcija, kardiostimulatorni učinak

Učinkovine – terapija PA

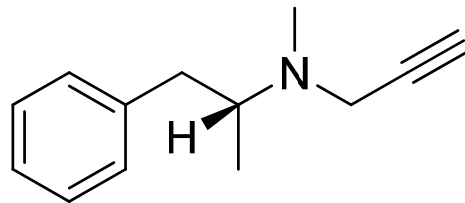
Inhibitorji/zaviralci MAO-B

- MAO-B selektivno metabolizira dopamin
- Zaviralci - \uparrow DA, ni (manj) učinka na MAO-A, učinkovine nimajo toliko stranskih učinkov

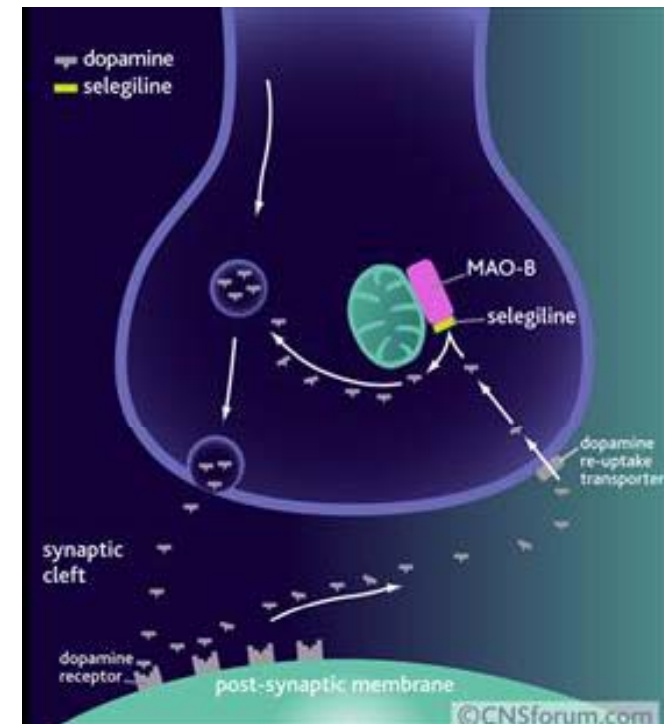
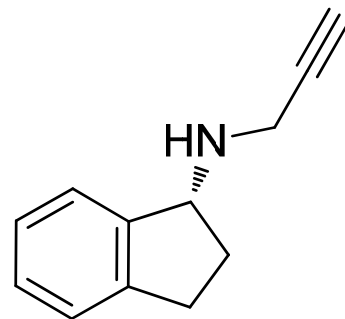
Učinkovine – terapija PA

Inhibitorji/zaviralci MAO-B

- Selegilin – derivat metamfetamina s propargilno skupino; primarna metabolita amfetamin, metamfetamin



- Razagilin

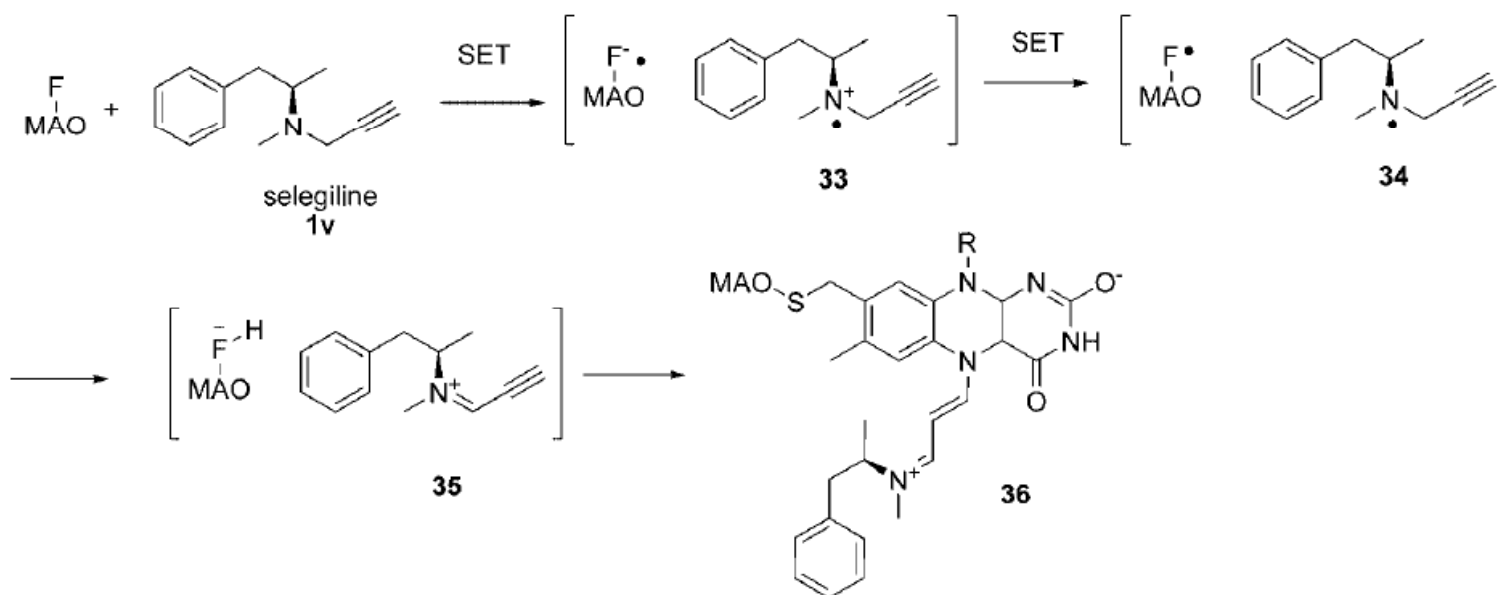


Učinkovine – terapija PA

Inhibitorji/zaviralci MAO-B

- Selegilin, razagilin – ireverzibilna zaviralca MAO-B (Potashman, JMC, 2009)

Scheme 15. One of the Proposed Mechanisms for Formation of the FAD–Selegiline Adduct (Bound through N5 of the Isoalloxazine Moiety)^a

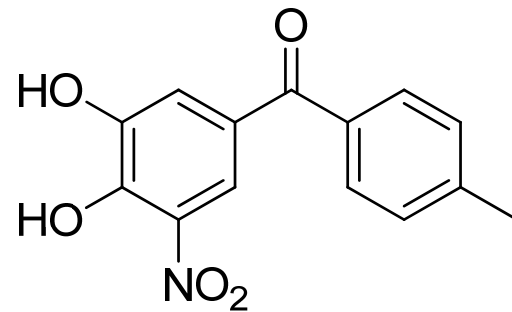


^a MAO–F indicates the MAO–flavin moiety.

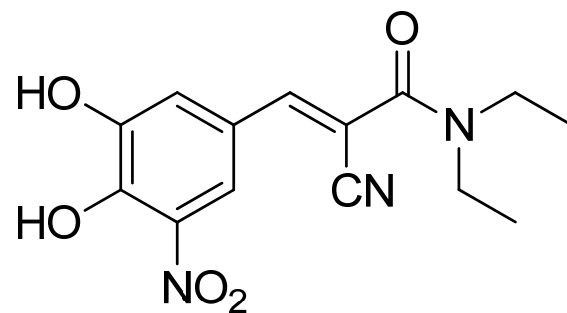
Učinkovine – terapija PA

Inhibitorji/zaviralci COMT

- Tolkapon



- Entakapon



Reverzibilna zaviralca
COMT;

- učinkovita centralno in na periferiji
- koaplikacija z L-DOPA
- Entakapon + L-DOPA + karbidopa!

stalevo

Učinkovine – terapija PA

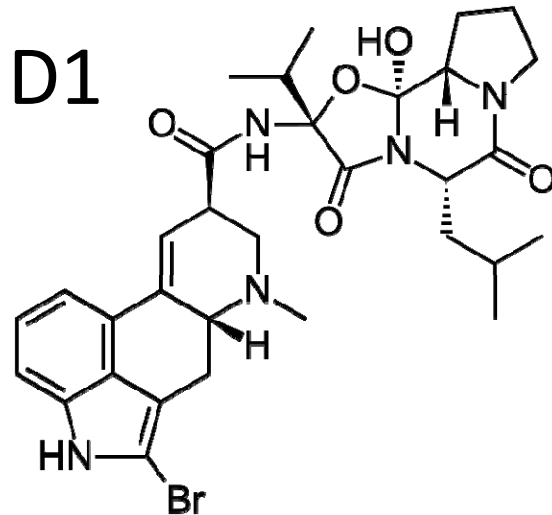
Dopaminski agonisti

- Razmeroma neselektivni – vsi 3-je sistemi, delovanje na D1 in D2
- Učinkoviti, stranski učinki

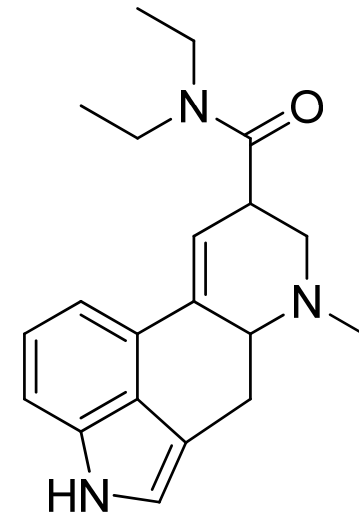
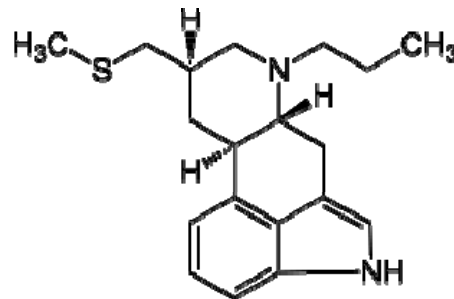
Učinkovine – terapija PA

Derivata ergolina

- Bromokriptin: D2 > D1



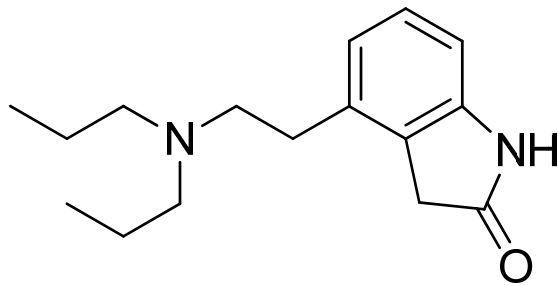
- Pergolid: D1=D2



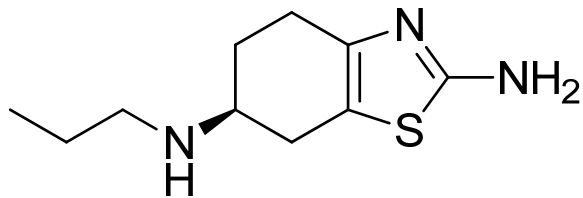
Učinkovine – terapija PA

Ne-ergot; D2 in D3

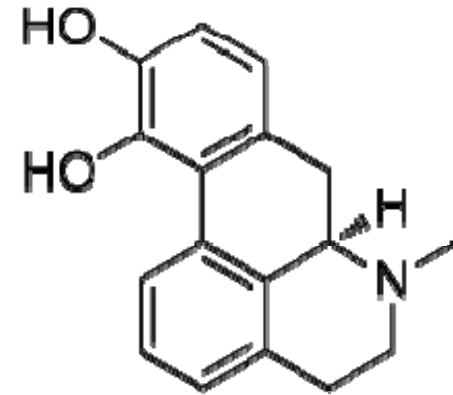
- ropinirol



- pramipeksol



Apomorfin: D1 in D2

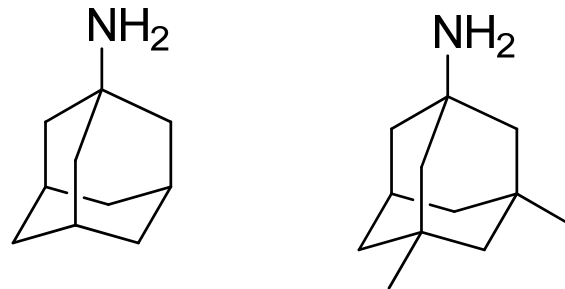


pKa ~9, obsežen
predsistemski MTB

Učinkovine – terapija PA

Sproščanje dopamina

- Amantadin, memantin



- Sproščanje DA iz veziklov, antagonist NMDA
- Ali dosežeta CŽS (pKa = 10,8 amantadin)?

Učinkovine – terapija PA

Indirektni agonisti DA

- Kokain
- Amfetamin

Literatura predavanj

Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6. izdaja:

- 22., 25. poglavje