

DELNI AGONIZEM DOPAMINSKIH RECEPTORJEV

Marko Živin in Peter Pregelj***

Povzetek

Dopaminska hipoteza shizofrenije postavlja v ospredje motnjo delovanja dopaminergičnega sistema. Pri tej motnji so ugotovili povečano aktivnost mezolimbicne in zmanjšano aktivnost mezokortikalne dopaminergične nevronske poti. Povečano mezolimbicno aktivnost povezujejo s pozitivnimi, zmanjšano mezokortikalno aktivnost pa z negativnimi simptomi shizofrenije. Tipičnim in atipičnim antipsihotikom je skupno, da na omenjeni patobiokemični substrat delujejo kot antagonisti dopaminskih receptorjev D_2 , razlikujejo pa se glede afinitete vezave na preostale štiri podtipe dopaminskih receptorjev ter glede afinitete na receptorjih nekaterih drugih neurotransmiterskih sistemov (predvsem serotoninškega). Čeprav klinična učinkovitost tipičnih antipsihotikov temelji na blokadi receptorjev D_2 , pa je prav ta vzrok za pojav neželenih stranskih učinkov, kot so ekstrapiramidni stranski učinki in hiperprolaktinemija. Nekateri atipični antipsihotiki so hkrati tudi antagonisti serotoninških receptorjev $5HT_{2A}$ in/ali delni agonisti $5HT_{1A}$. Pri njih je za terapevtski učinek potrebna manjša blokada dopaminskih receptorjev D_2 , kar pomeni manj stranskih učinkov. Vendar pa je na opisani način mogoče ublažiti le pozitivne simptome, ne pa tudi negativne simptome shizofrenije. Menijo, da mezokortikalni dopaminski prenos posredujejo predvsem dopaminski D_1 receptorji v prefrontalni možganski skorji, kar pri zdravljenju negativne simptomatike implicira predvsem terapevtski potencial dopaminergikov z intrinzično aktivnostjo D_1 . Zanimivo je, da je pri zdravljenju negativnih simptomov učinkovit tudi atipični antipsihotik aripiprazol, ki je delni dopaminski agonist z nizko intrinzično aktivnostjo D_2 , in ne D_1 , kot antagonist $5HT_{2A}$ oziroma delni agonist $5HT_{1A}$ pa je učinkovit šele v dozah, ki so višje od terapevtskih. Lahko sklepamo, da je pri shizofreniji delna aktivacija dopaminskih receptorjev D_2 zadosten pogoj za ponovno uravnoteženje dopaminergičnih sistemov, kar po eni strani učinkovito zavira tako pozitivne kot negativne simptome shizofrenije, po drugi pa ne povzroča ekstrapiramidnih stranskih učinkov v meri kot jih drugi antipsihotiki, ki so prvenstveno D_2 antagonisti.

Uvod

Shizofrenija je iz nevrobiološkega pogleda motnja v delovanju možganov. Osnovno mesto motnje ni znano. Ugotovili pa so, da je spremenjeno delovanje dopaminergičnega sistema v možganih. Dopaminska hipoteza tako postavlja prav motnje v delovanju tega sistema kot osnovo razvoja shizofrenije. Dopaminsko hipotezo podpirajo ugotovitve, da je pri

* prof. dr. Marko Živin, dr. med., Inštitut za patološko fiziologijo, Zaloška c. 4, 1000 Ljubljana

** doc. dr. Peter Pregelj, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje

pacientih s shizofrenijo prisotno neravnovesje v sproščanju dopamina med prefrontalnimi področji možganov ter starejšimi, globljimi, strukturami. Ugotovili so povečano aktivnost mezolimbicne dopaminergične poti in zmanjšano aktivnost mezokortikalne poti. Po tej hipotezi naj bi povečana aktivnost mezolimbicne poti privedla do pojavljanja pozitivne psihopatološke simptomatike, zmanjšana aktivnost mezokortikalne poti pa do pojavljanja negativne simptomatike (Slika 1). Dopaminsko hipotezo podpira tudi podatek, da ni znanih antipsihotikov, ki ne bi delovali na dopaminergični sistem (El-Ghundi in sod. 2007).

Antipsihotiki

Delovanje posameznih antipsihotikov je različno. Antipsihotiki se bistveno razlikujejo v afinitetah za vezavo na posamezne receptorje. Tako so naprimer klasični visokopotentni antipsihotiki, bolj selektivni za dopaminergični sistem kot pa večina atipičnih antipsihotikov. Tudi glede samega delovanja na dopaminergični sistem se antipsihotiki med seboj razlikujejo po afiniteti za posamezne podtipе dopaminskih receptorjev. Izgleda, da je za odpravljanje pozitivne psihopatološke simptomatike pomembno delovanje antipsihotika na dopaminske receptorje tipa D₂. Razlike pa obstajajo tudi glede delovanja antipsihotikov na te receptorje. Pomembni lastnosti antipsihotikov so vezavna afiniteta do receptorjev tipa D₂ in delovanje antipsihotika na ta receptor (De Oliveira in sod. 2006). Po prvi osi antipsihotike razdelimo na dopaminske antagonistе, ki imajo veliko afiniteto za vezavo na D₂ receptorje (klasični antipsihotiki) in druge, ki imajo manjšo afiniteto za vezavo na te receptorje (večina atipičnih antipsihotikov) (Slika 2). Pri le-teh naj bi atipični antipsihotiki delovali še na receptorje drugih sistemov živčnih prenašalcev, predvsem serotoninских, kot antagonisti 5-HT_{2A} in delni agonisti 5-HT_{1A}. Čeprav klinična učinkovitost tipičnih antipsihotikov temelji na blokadi receptorjev D₂, pa je prav ta vzrok za pojav neželenih stranskih učinkov, kot so ekstrapiramidni stranski učinki in hiperprolaktinemija.

V primeru, da se za isti receptor poteguje več različnih ligandov je od afinitete in koncentracije odvisno učinek katerega liganda bo prevladal. Ligande za dopaminske receptorje D₂ dodatno razdelimo tudi glede delovanja teh molekul na sam receptor. Nekateri ligandi aktivirajo dopaminski receptor kot na primer dopamin, ki je naravni ligand v dopaminergični sinapsi, drugi pa po vezavi dopaminskega receptorja ne aktivirajo (nimajo intrinzične aktivnosti) in so torej antagonisti. Z vezavo na dopaminski D₂ receptor namreč preprečijo vezavo dopamina, ki bi sicer aktiviral ta receptor (Burriss in sod. 2002).

Pri razlagi mehanizmov delovanja antipsihotikov na simptome shizofrenije pa ne smemo pozabiti, da terapevtski učinek ne nastopi akutno. Zato sklepamo, da so za uravnoteženje delovanja hiperaktivnih oziroma hipoaktivnih nevronske mreže in posledično zmanjšanje pozitivne in negativne simptomatike zelo pomembne plastične spremembe, ki temeljijo na spremenjenem prepisovanju nekaterih genov.

Delovanje delnih agonistov dopaminskih receptorjev

Delni agonisti imajo intrinzično aktivnost, ki je nižja od intrinzične aktivnosti endogenega živčnega prenašalca. Z vezavo na receptor torej povzročijo manjši učinek, kot endogeni

prenašalec, hkrati pa preprečujejo vezavo le-tega, oziroma drugih ligandov (zdravil). Delni agonisti dopaminskih receptorjev v primeru, da v sinapsi ni drugih ligandov ali pa so ti prisotni v nižjih koncentracijah povzročijo delno aktivacijo dopaminskih receptorjev. Nasprotno v razmerah, kjer je v sinapsah prisoten agonist (dopamin) povzročijo z vezavo na receptor relativno zmanjšano aktivacijo receptorja.

Klinični pomen delnega agonista aripiprazola pri zdravljenju shizofrenije

Kot je bilo uvodoma omenjeno pri pacientih s shizofrenijo obstajajo področja v možganih kjer je dopaminergična aktivnost povečana in področja, kjer je ta aktivnost zmanjšana. S klasičnimi visokopotentnimi antipsihotiki, ki delujejo prvenstveno kot antagonisti dopaminskih receptorjev je mogoče uspešno zavirati povečano delovanje mezolimbicne poti, katere aktivnost je pri pacientih s shizofrenijo povečana.

Odpravljanje negativne simptomatike, ki jo povezujejo z zmanjšano aktivnostjo mezikortikalne dopaminergične poti, pa ostaja eden glavnih ciljev razvoja novih antipsihotičnih zdravil. Menijo, da mezikortikalni dopaminski prenos posredujejo predvsem dopaminski D_1 receptorji v prefrontalni možganski skorji, kar pri zdravljenju negativne simptomatike implicira predvsem terapevtski potencial dopaminergikov z intrinzično aktivnostjo D_1 . Zanimivo je, da je pri zdravljenju negativnih simptomov učinkovit tudi atipični antipsihotik aripiprazol, ki je delni dopaminski agonist z nizko intrinzično aktivnostjo za D_2 receptorje in ne za D_1 , kot antagonist $5HT_{2A}$ oziroma delni agonist $5HT_{1A}$ pa je učinkovit šele v dozah, ki so višje od terapevtskih. Lahko sklepamo, da je pri shizofreniji delna aktivacija dopaminskih receptorjev D_2 zadosten pogoj za ponovno uravnoteženje dopaminergičnih sistemov, kar po eni strani učinkovito zavira tako pozitivne kot negativne simptome shizofrenije, po drugi pa ne povzroča ekstrapiramidnih stranskih učinkov v meri kot jih drugi antipsihotiki, ki so prvenstveno D_2 antagonisti.

Večina atipičnih antipsihotikov posredno z delovanjem na živčne sisteme z drugimi prenašalci vpliva na delovanje mezikortikalne dopaminergične poti. Delni agonisti z aktivacijo dopaminskih D_2 receptorjev dosežejo aktivacijo dopaminergičnega sistema v razmerah nižje koncentracije dopamina v sinapsi (Wood in sod. 2007). V primeru aripiprazola, ki je trenutno edini delni agonist dopaminergičnih receptorjev uporabljen kot antipsihotik v klinični praksi, je ocenjena aktivacija dopaminskih D_2 receptorjev na okrog 30% maksimalnega odgovora teh receptorjev v primeru, da je nanje vezan le aripiprazol (Slika 3.) (Burris in sod. 2002). Obratno aripiprazol v razmerah večje koncentracije dopamina v sinapsi povzroči zmanjšanje dopaminergične aktivnosti zaradi izpodrivanja agonista dopamina iz dopaminskih D_2 receptorjev, sam aripiprazol pa jih aktivira le na okrog 30% maksimalnega odgovora (Slika 4.). Znižanje dopaminergične aktivnosti v mezolimbicni poti naj bi po dopaminergični hipotezi shizofrenije privedlo do zmanjševanja produktivne psihopatološke simptomatike obratno pa naj bi povečevanje dopaminergične aktivnosti v mezikortikalni poti ugodno vplivalo na odpravljanje negativne simptomatike. Zgolj z delovanjem delnega agonista za D_2 receptorje na dopaminergični sistem je torej mogoče pojasniti njegov vpliv na zmanjševanje tako pozitivne kot negativne simptomatike pri pacientih s shizofrenijo (Travis in sod. 2005). Delni agonist dopaminskih D_2

receptorjev namreč doseže stabilizacijo dopaminergičnega prenosa preko sinapse tako v razmerah povečane kot tudi zmanjšane aktivnosti, kar bi morda ugodno vplivalo tudi na zdravljenje drugih psihičnih motenj z neravnovesjem v delovanju dopaminergičnega sistema (McIntyre in sod. 2007).

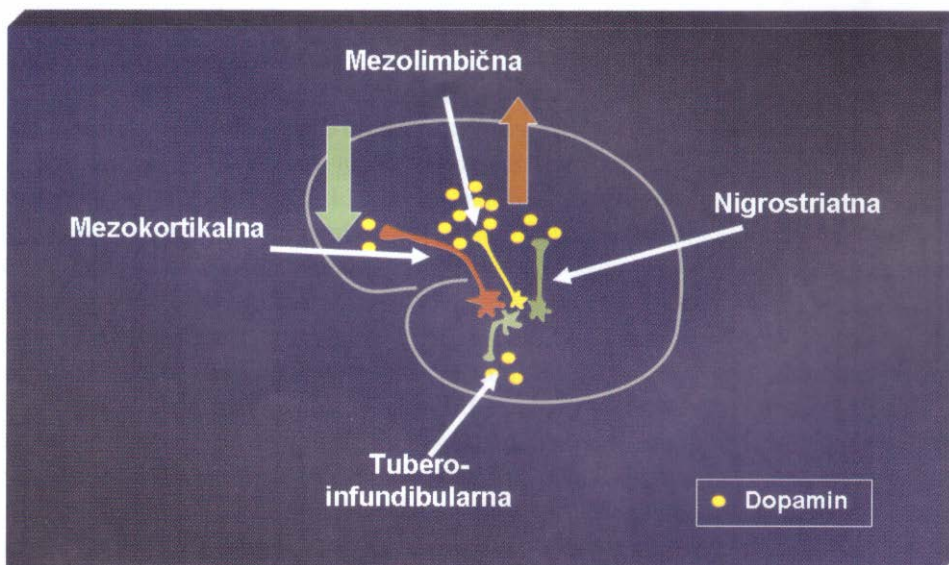
Nekatere uporabljene tuške:

Agonist – dejavnik ali farmakološka učinkovina, ki izzove biološki odziv z vezavo na celične receptorje; prim. antagonist (2), sinergist (2).

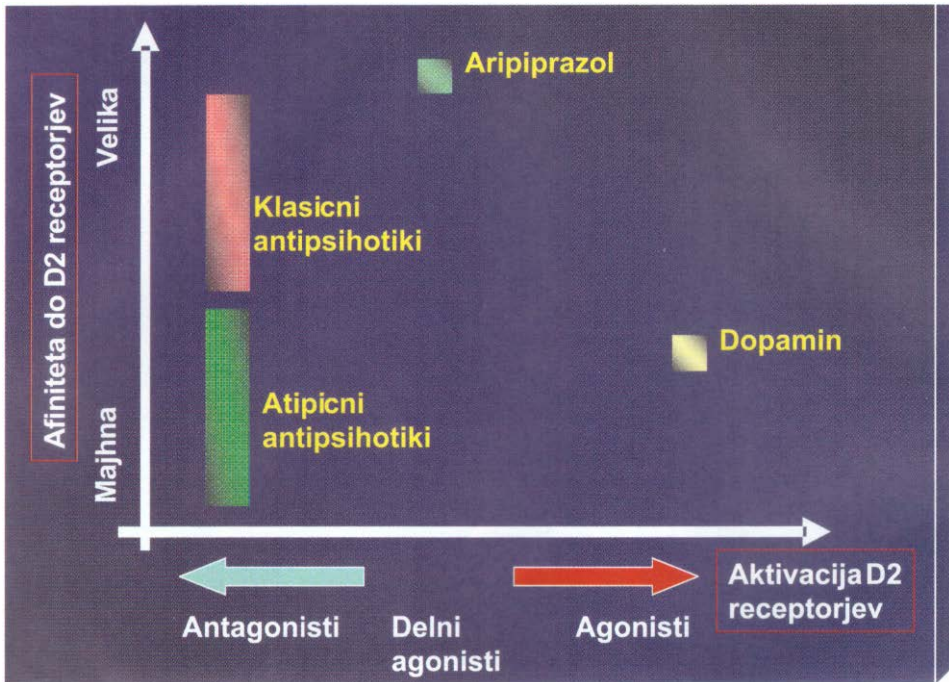
Antagonist – eksogena, navadno farmakološka učinkovina, ki zavira ali prepreči delovanje kake druge, v organizmu aktivne spojine (v ožjem smislu učinkovina, ki z vezavo na receptorje izniči delovanje agonista); sin. blokator, zaviralec (1); prim. sinergist (2): č aldosterona.

Ligand – molekula, navadno manjša, ki se veže na drugo molekulo, navadno večjo (npr. substrat ali alosterični efektor na encim, hormon ali nevrottransmitor na receptor, protitelo na antigen).

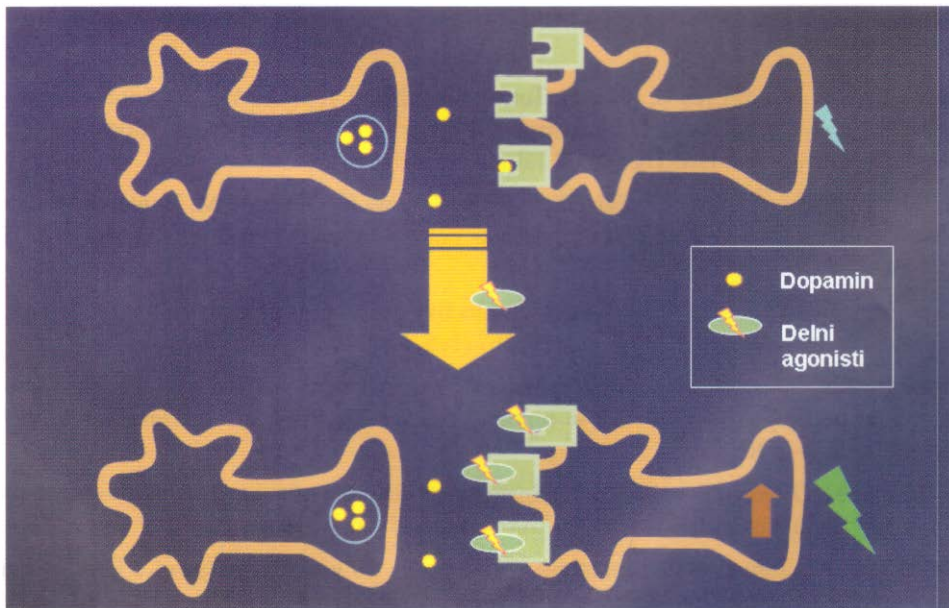
Intrinzična aktivnost – lastnost liganda vplivati na aktivacijo receptorja.



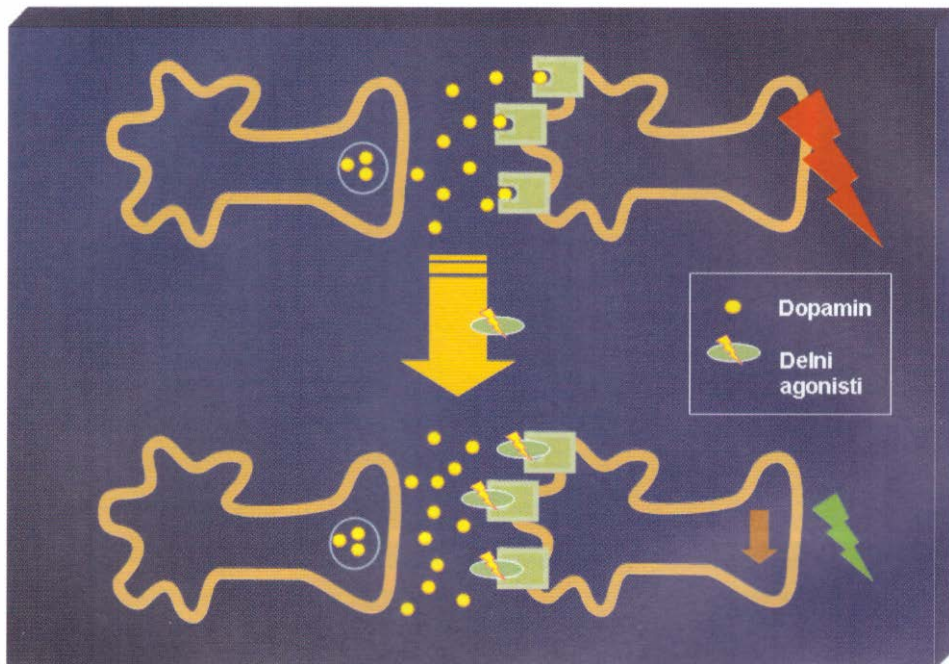
Slika 1: Dopaminergične poti v možganih – neravnovesje pri shizofreniji.



Slika 2: Razporeditev antipsihotikov glede na afiniteto za dopaminske D2 receptorje in aktivacijo teh receptorjev.



Slika 3: Delovanje delnega agonista za dopaminske receptorje – model zmanjšane dopaminske aktivnosti.



Slika 4: Delovanje delnega agonista za dopaminske receptorje – model povečane dopaminergične aktivnosti.

Literatura

1. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jul;302(1):381–9.
2. Travis MJ, Burns T, Dursun S, Fahy T, Frangou S, Gray R, Haddad PM, Hunter R, Taylor DM, Young AH. Aripiprazole in schizophrenia: consensus guidelines. *Int J Clin Pract*. 2005 Apr;59(4):485–95.
3. Wood M, Reavill C. Aripiprazole acts as a selective dopamine D2 receptor partial agonist. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Jun;16(6):771–5. Review.
4. McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Miranda A, Konarski JZ. Aripiprazole: pharmacology and evidence in bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 May;8(7):1001–9. Review.
5. El-Ghundi M, O'Dowd BF, George SR. Insights into the role of dopamine receptor systems in learning and memory. *Rev Neurosci*. 2007;18(1):37–66. Review.
6. De Oliveira IR, Juruena MF. Treatment of psychosis: 30 years of progress. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Dec;31(6):523–34. Review.