

TOXIKOLOGIE A ANALÝZA DROG

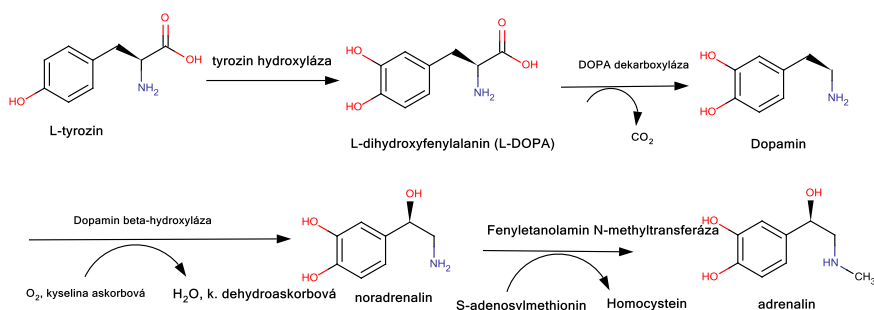
stimulanty

Neurochemické souvislosti catecholaminy – dopamin, adrenalin, serotonin

„opakování“

Katecholaminy

Hormony produkované chromafinními buňkami dřeně nadledviny (gl. suprarenalis), jež je vlastně zvláštním sympatickým gangliem. Katecholaminy se tvoří rovněž v adrenergních postgangliových neuronech sympatiku nebo v CNS. Jsou odvozeny od tyrosinu. Jejich název vychází z anglického catechol, tj. pyrokatechol.



V lidském mozku využívá katecholamin jako neurotransmitery cca 500 000 neuronů (0,005%).

- modulačně ovlivňují v podstatě každý neuronální okruh CNS
- stimulačně či inhibičně regulují komunikaci mezi neurony a plasticitu těchto neuronálních okruhů
- **receptory spřažené s G-proteiny**

Lokalizace: adrenergní neurony

- výskyt je spojován především s hypothalamem
- Adrenalin jako stresový hormon hraje nezastupitelnou roli v krátkodobých stresových reakcích

Lokalizace: dopaminergní neurony

- v lidském mozku pohybuje mezi 300 000 – 400 000 DA neuronů

Tři hlavní dráhy:

- **nigrostriální dráha**, ovlivňující kontrolu volní motoriky
- **mesolimbický (mesolimbokortikální) dopaminergní systém** (z ventrální tegmentální oblasti do limbických struktur perforntálního a cingulárního kortexu)
- **tuberoinfundibulární dopaminergní systém** (neurony nc. arcuatus hypothalamu do podvěšku mozkového)

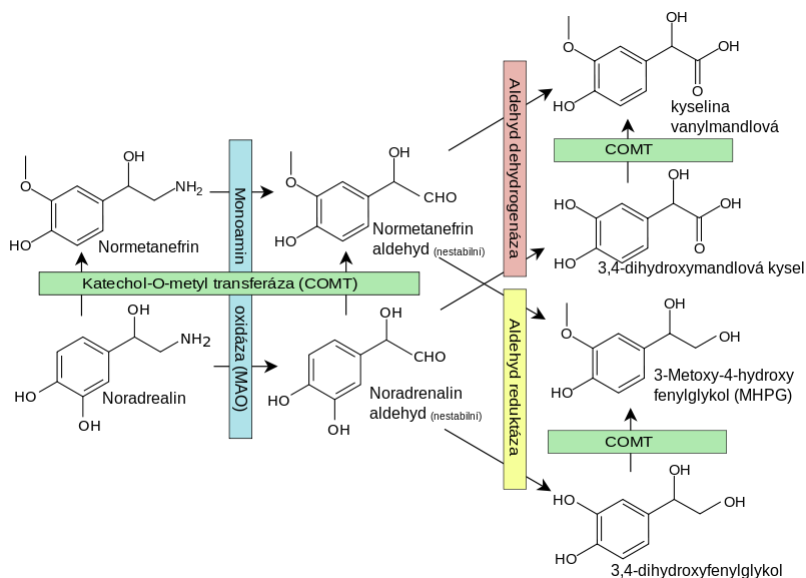
Skladování, uvolňování a zpětné vychytávání katecholaminů

- enzymy zapojené do jejich syntézy jsou transportovány do nervového zakončení a většina katecholaminů je syntetizována in situ
- v dopaminergním nervových zakončích je dopamin (DA) z cytoplasmy do váčků přenášen **vesikulárními transportéry monoaminů (VMATs)**: DA synapse si udržují „zásoby“ neuropřenašeče (ochrana proti rychlému odbourání pomocí MAO)
- v noradrenergních zakončeních je dopamin konvertován na noradrenalin dopamin- β -hydroxylasou obsaženou ve váčcích

lidské VMATs jsou inhibávány např. reserpinem nebo tetrabenazinem, čím navozují nedostatek katecholaminů v synaptické štěrbině, prudký pokles krevního tlaku

Reserpin je dnes ve v klinické praxi velmi vzácný, až 15% pacientů užívajících reserpin začalo trpět těžkými depresemi, způsobenými pravděpodobně hlubokou deplecí katecholaminů i serotoninu.

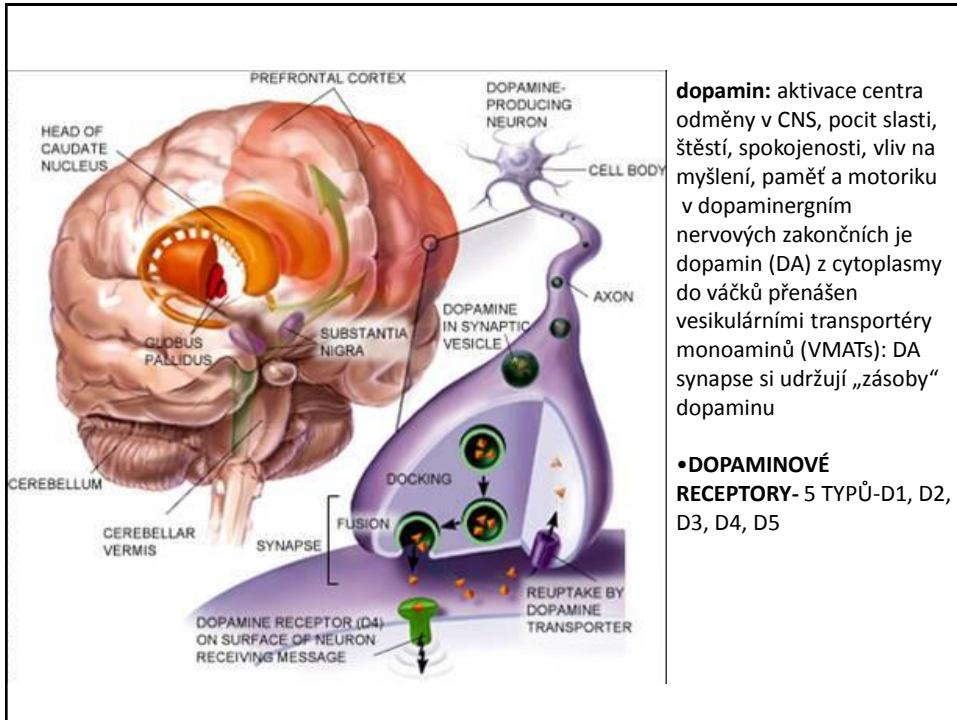
Katecholaminy - biodegradace



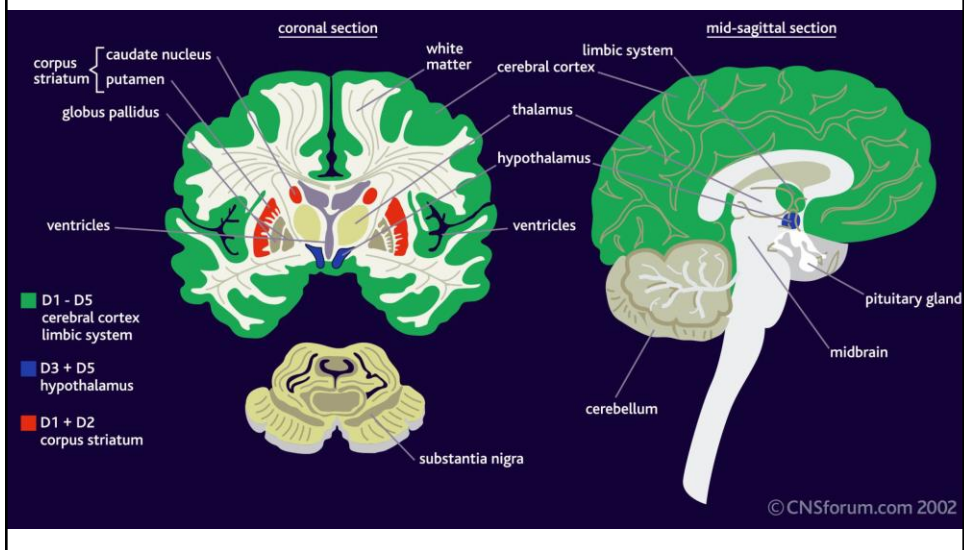
Dopamin

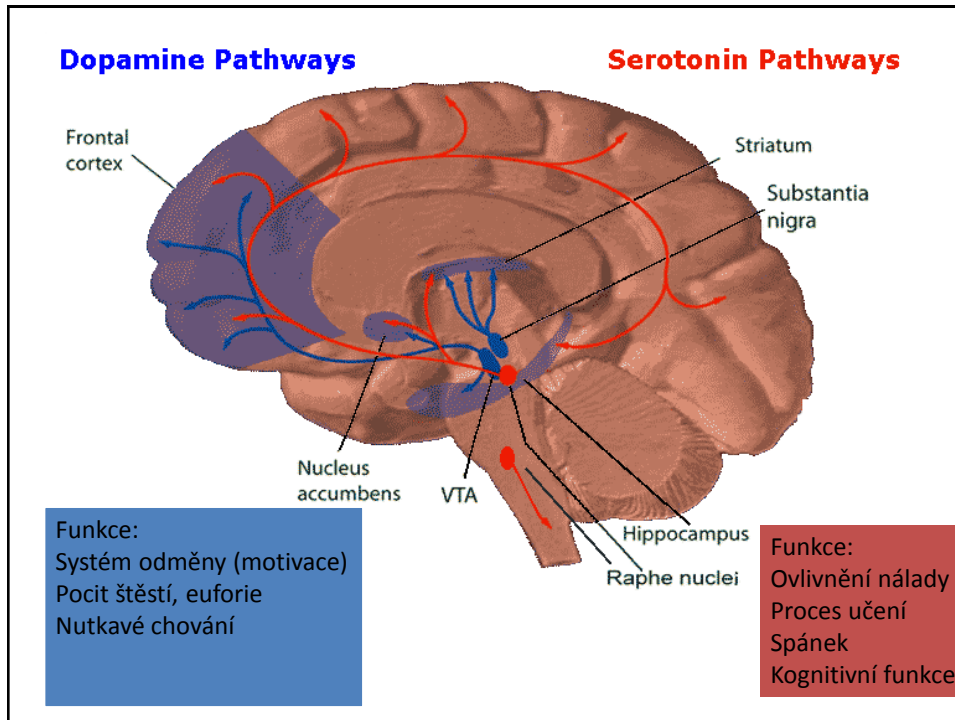
Dopamin se řadí mezi nízkomolekulární neurotransmitery ze skupiny katecholaminů. Funkcí se projevuje také jako neurohormon – jeho uvolnění z hypothalamu inhibuje sekreci prolaktinu z adenohipofýzy. Dopamin v oběhu účinkuje jako **β -1-sympatomimetikum** a při intravenózní aplikaci způsobuje zvýšení systolického krevního tlaku a zrychlení srdeční frekvence. **Hematoencefalickou bariérou neprochází a jeho cirkulace v krvi proto neovlivňuje funkci mozku.**

- Receptory jsou metabotropní:
 - D1: Gs protein \rightarrow cAMP \rightarrow modulace iont. kanálů \rightarrow EPSP
 - D2: Gi protein: aktivace fosfodiesterasy \rightarrow IPSP
 - Antipsychotika:
 - fenothiaziny = blokátory D-receptorů
 - Kokain, amfetaminy:
 - blokátory re-uptake dopaminu
 - Parkinsonova nemoc:
 - úbytek dopaminergních neuronů
- Terapie: L-DOPA



Distribuce dopaminových receptorů v CNS





Učení na principu zpětné vazby (pozitivní a negativní), funkce odměňování

Důležitá centra:

- Dopaminergní buňky ve VTA (ventrálním tegmentu)
- Ventrální striatum VS
- Prefrontální kortex (PFC)
- Limbický kortex
- Amygdala

Zneužívání látek, které ovlivňují dopaminergní systém vede k silné pozitivní zpětné vazby. Zároveň vzniká závislost na droze:

- Opakované nadužívání látky (behaviorální, kognitivní a fyziologické příčiny)
- Obtíže s kontrolou užívání
- Silná touha získat drogu
- Zvýšená tolerance
- Somatický odvykací stav
- U závislých dochází ke snížení dopaminu v klíčových oblastech
- Projevuje se i při nadužívání dopaminergní medikace

Noradrenalin

- Noradrenalin či také norepinefrin je hormon a neurotransmitter řazený mezi stresové hormony, je vylučován dřením nadledvinek.
- Funkcí noradrenalinu je umožnit krátkodobě v organismu zvýšenou aktivitu.
- Urychluje srdeční tep, zvyšuje rozklad glykogenu na jednodušší monosacharidy, ale také roztahuje cévy v kosterních svalech a zvyšuje tak jejich okysličování.
- Noradrenalin je mediátorem vegetativních vláken postgangliových sympatických s výjimkou cév, kosterních svalů a potních žláz, mozečku, epifýzy a hypotalamu

Serotonin

- Chemicky: 5-hydroxytryptamin, bílá krystalická látka
- biologicky aktivní látka obsažená v krevních destičkách, v buňkách gastrointestinálního traktu a v menší míře i v centrálním nervovém systému.
- serotoninergní systém, tvořený soustavou neuronů v prodloužené míše, mostu, středním mozku a mezimozku, **limbickém systému**. Tento systém si udržuje za normálního stavu optimální hladinu serotoninu vlastní syntézou
- Funkce:
 - strach/agrese, nálada, spánek
 - chuť k jídlu/zvracení
 - regulace tělesné teploty
 - sexuální chování

Předpokládá se, že 5-HT se uvolňuje ze serotonergických uzlin do zvláštního neuronálního prostoru, jinými slovy z uzlin podél axonu (odstředivě vodivého výběžku neuronu) na rozdíl od klasické neurotransmise. Odtud může difundovat přes relativně velký prostor (o rozměru přes 20 μm) a aktivovat receptory 5-HT na dendritech (rozvětvených výběžcích neuronů) i na tělech sousedních nervových buněk samotných.

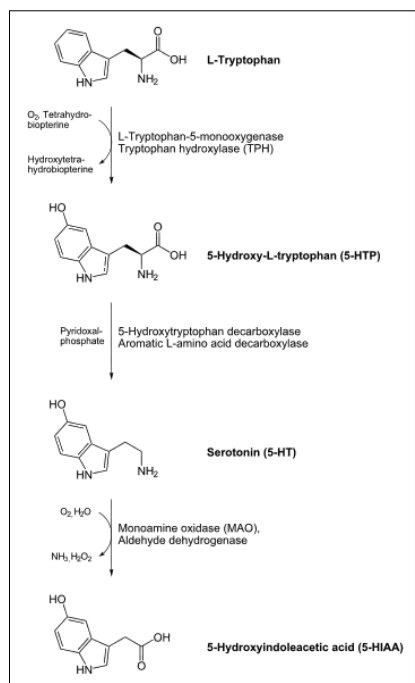
Serotonergický účinek končí odčerpáním 5-HT ze synapse (nervového spojení) specifickým přenašečem monoaminu z presynaptického neuronu.

Různé látky mohou odčerpávání (reuptake) 5-HT inhibovat, a to zejména

- **3,4-methylendioxyamfetamin (MDMA)**
- **kokain**
- **tricyklická antidepresiva (TCA)**
- **selektivní inhibitory zpětného odčerpávání serotoninu (SSRI).**

Biosyntéza serotoninu

- syntetizován z aminokyseliny tryptofanu
- tryptofan aktivně transportován přes hematoencefalickou bariéru
- následně hydroxylován pomocí **tryptofanhydroxylasy (TPH)**
- vzniklý 5-hydroxytryptofan dekarboxylován na serotonin dekarboxylasou aromatických kyselin (AADC)
- v šišince následuje ještě konverze serotoninu na melatonin pomocí 5-hydroxyindol-*O*-methyltransferasy



Regulace hladiny serotoninu

- krátkodobé i dlouhodobé regulace **tryptofanhydroxylasy** jsou v podstatě identické s regulacemi **tyrozinhydroxylasy (syntéza dopaminu)**, aktivace proteinkinasou A a některými Ca^{2+} /kalmodulin-dependentními proteinkinasami, nejspíše CaM-kinasou II
- **p-chlorofenylalanin (PCPA)** irreverzibilně blokuje TPH a způsobují dlouhodobou depleci serotoninu
- vyloučení tryptofanu z potravy vede k více než 90% snížení hladiny serotoninu v mozku
- u pacientů zotavujících se z deprese vyvolá deplece tryptofanu z potravy návrat depresivních syndromů...
- syntéza serotoninu se zvýší po orálním podání L-tryptofanu (TPH není za normálních podmínek saturována)

Membránové transportéry katecholaminů

- membránové transportéry katecholaminů (DAT a NET) = transmembránové proteiny, vychytávající katecholaminy ze synaptické štěrby zpět do nervového zakončení

důležitost rychlého odstranění katecholaminů:

- limituje dobu aktivace presynaptických a postsynaptických receptorů
- omezuje difuzi katecholaminů ze synaptické štěrby
- umožňuje znovuvyužití takto zpětně vychyteného neuroprénašeče.
- **DAT i NET = cíle dvou velkých tříd psychotropních látek**
tricyklická a příbuzná antidepresiva zpočátku blokuje NET a serotoninový transportér
- psychostimulancia jako **kokain** blokuje DAT, NET i serotoninové transportéry
- **amfetamin** naopak slouží těmto transportérům jako substráty a zvyšují vychytávání neuroprénašeče ze synaptické štěrby

Transportér pro noradrenalin (NET)

- strukturně nejpříbuznější transportéru pro dopamin
- mRNA tohoto transportéru je detekovatelná zejména v locus coeruleus, ale nachází se i v dalších noradrenergických oblastech (laterální tegmentum, ncl. tractu solitarius)
- NET vzniká v perikaryonu a na terminálu je posláze dopraven axonálním transportem.

Skladování, uvolňování, zpětné vychytávání serotoninu

- do synaptických váčků přenášen pomocí sejného přenašeče monoaminů (VMAT) jako katecholaminy
- i plnění serotoninových váčků blokují a dlouhodobou synaptickou depleci serotoninu vyvolávají stejná farmaka, např. reserpin nebo tetrabenazin
- v synaptické štěrbině jej může potkat jeden z následujících osudů:
 - 1) difúze ze synaptické štěrbině
 - 2) katabolizace pomocí MAO
 - 3) aktivace presynaptických receptorů
 - 4) aktivace postsynaptických receptorů a
 - 5) jeho zpětné vychytání presynaptickým serotoninovým transportérem.

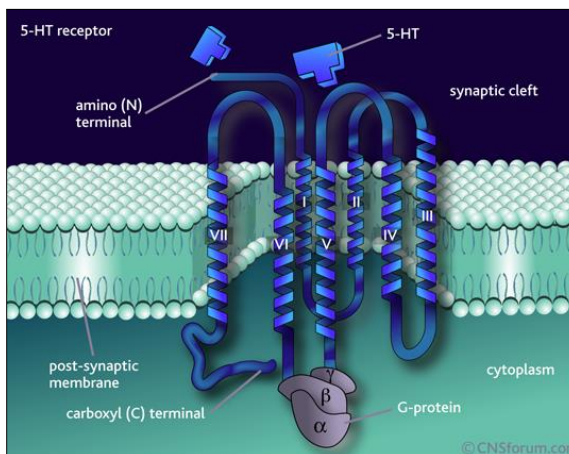
Serotoninový transportér (SERT)

- látky inhibující SERT prodlužují serotoninergní signalizaci
- s vysokou afinitou se na SERT váží mnohá SSRI antidepressiva (**fluoxetin, sertalin, fluvoxamin, paroxetin** nebo **citalopram**)
- k léčbě depresí a panických poruch, generalizované úzkostné poruchy
- afinitu k SERT vykazují i některá tricyklická antidepressiva (**clomipramin**)
- na SERT i DAT se se zhruba stejnou afinitou váže **kokain** a inhibuje je
- **amfetamin** naopak transportér pro serotonin a dopamin stimuluje a potence výlev dopaminu i serotoninu
- účinek **kokainu** i **amfetaminu** je ale v případě dopaminergní transmise daleko výraznější než v případě serotoninu

serotonin (5-HT): nálada, schopnost učení, paměť, chuť, tělesná teplota, aktivita, ☒ působí depresi

•SEROTONINOVÉ RECEPTORY:

- identifikováno nejméně **14 receptorových subtypů**, každý z nich se specifickou strukturou, farmakologií a distribučním vzorcem
- 13 x 5-HT receptorů - receptory spřažené s G-proteiny
- jeden (5-HT₃) = ligandem ovládaný napěťový kanál neselektivní pro ionty sodíku a draslíku



Receptor	Typ	Mechanismus	Lokalizace	Agonisté	Antagonisté
5-HT _{1A, B, D, E, F}	inhibiční; ↓ cAMP	G _o	cévy, CNS	yohimbin clozapin ergotamin	alprenolol propranolol spiperon
5-HT _{2A, B, C}	excitační; ↑IP ₃ a DAG	G _{q/11}	cévy, CNS, GIT, trombocyty, pNS, hladká svlaovina	ergonovin mescalín yohimbin NMDA TFMPP	ketanserín etoperidon yohimbin pizotifen trazodon
5-HT ₃	excitační, depolarizuje membránu	ligandem ovládaný Na ⁺ a K ⁺ kanál	CNS, GIT, PNS	BZP quipazin RS-56812	antiemetika metoclopramid mianserin
5-HT ₄	excitační; ↑ cAMP	G _s	CNS, GIT, PNS	cisaprid dazopride mosaprid	Piboserod L-lysin
5-HT ₅	inhibiční; ↓ cAMP	G _o	CNS	5-CT kys. valeronová ergotamin	asenapin dimebolín methiohepin ritanserín
5-HT ₆	excitační; ↑ cAMP	G _s	CNS	EMD-386 EMD-088 EMDT	aripiprazol asenapin klozapine
5-HT ₇	excitační; ↑ cAMP	G _s	cévy, CNS, GIT	5-CT 8-OH-DPAT AS-19	aripiprazol asenapin klozapine

- parciální agonisté 5-HT_{1A} receptoru = v terapii generalizované úzkostné poruchy **buspiron** a **gepiron**
- agonista 5-HT_{1A} receptoru **sumatriptan**, který částečně působí i na 5-HT_{1D} receptor je od roku 1993 užíván jako vysoce efektivní látka v léčbě migrény
- **všechny známé halucinogeny = parciální agonisté 5-HT_{2A} receptorů**
- potentní antagonisté 5-HT_{2A} receptorů = mnohá antipsychotika (**clozapin**, **risperidon**, **olanzapin**)
- schizofrenie = vysoce selektivní antagonisté 5-HT_{2A} receptorů
- antagonisté 5-HT₃ receptorů = antiemetika, užívání k minimalizaci neusey a zvracení vyvolaného chemoterapií (**ondansetron**, **granisetron**)
- agonista 5-HT₄ receptoru **metoclopramid** (který mj. také antagonizuje D₂ dopaminergní receptory) = používán k potlačování neusey a zvracení
- agonisté 5-HT₅ receptorů silná antiemetika
- antagonisté 5-HT₆ a 5-HT₇ receptorů (**aripiprazol**) = využívání jako atypická antipsychotika a antidepresiva v léčbě schizofrenií, bipolárních poruch a deprese
- tricyklická antidepresiva (**amitriptylin**), která blokují též noradrenalinové receptory, antagonizují 5-HT₆ a 5-HT₇ receptory
- SSRI **fluoxetin** antagonizuje i 5-HT_{2C} receptory
⇒ pozorování jsou přínosná pro rozvoj nových antidepresiv

Neselektivní 5-HT agonista = LSD (1943, ingesce při syntéza – Albert Hofman)

Serotoninový syndrom

- Serotoninový syndrom je potenciálně život ohrožující stav způsobený nadměrně zvýšenou hladinou serotoninu
- hyperstimulace serotoninového (5-HT) systému, zejména postsynaptických 5-HT_{1A} a 5-HT₂ receptorů
- klinické symptomy jsou změny psychického stavu (úzkost, zmatenost, hypománie, agitovanost), neurologické poruchy (myoklonus, hyperreflexie, tremor, ztráta koordinace), gastrointestinální příznaky (průjem, zvracení), kardiovaskulární příznaky (hypertenze, tachykardie)
- vegetativní symptomy (pocení, horečka), teplota až 42°C – fatální případy
- Vzniká kombinací léků typu SSRI a IMAO
- Terapie: vysazení všech serotoninových léků, kontrola agitaci pomocí benzodiazepinů

Co si pamatovat z dnešní přednášky

- Dopamin, noradrenalin, serotonin – význam, receptory, přibližná lokalizace
- Transportéry katecholaminů (NET, DAT) a serotoninu (SERT)
- Biosyntéza a biodegradace
- Serotoninový syndrom