

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ II

- Υπνωτικά και αγχολυτικά φάρμακα
- Αντιεπιληπτικά φάρμακα
- Αντιψυχωσικά φάρμακα
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα
- Γενικά και Τοπικά αναισθητικά
- Αντιισταμινικά φάρμακα
- Βιταμίνες
- Αντιβακτηριακά/αντιβιοτικά φάρμακα

Νευρώνας – νευρική σύναψη

Τα νευρικά κύτταρα (νευρώνες) αποτελούνται από **το σώμα, τον νευράξονα, τις δενδριτικές απολήξεις και τα τελικά κομβία**. Ανήκουν, μαζί με τα μυϊκά (σκελετικά / καρδιακά) και κύτταρα αδένων (β-παγκρέατος), στη μικρή κατηγορία των **διεγέρσιμων κυττάρων**: λειτουργώντας ως **βιοηλεκτροχημικές μονάδες** μετατρέπουν **ένα ισχυρό σήμα εκπόλωσης σε δυναμικό ενεργείας = κύμα εκπόλωσης = νευρικός παλμός** που μεταφέρεται ταχύτατα κατά μήκος της μεμβράνης.

Τα αισθητήρια ερεθίσματα μετατρέπονται σε ηλεκτρικά σήματα που μεταδίδονται σε άλλα κύτταρα μέσω των **συνάψεων**. Διακρίνονται **αισθητικοί, κινητικοί και διάμεσοι νευρώνες**.

Στο νευρικό ιστό ανήκουν και **τα κύτταρα της γλοίας**, που δεν διεγείρονται, αναπαράγονται, είναι μεταβολικά ενεργά και δεκαπλάσια των νευρώνων.

Παρέχουν δομική υποστήριξη, προστασία και τροφοδοσία στους νευρώνες. Συμβάλουν στη μόνωση της διέγερσης και τη διατήρηση της ομοιόστασης.

Η γλοία διακρίνεται σε **μακρογλοία** και **μικρογλοία**. Στη μακρογλοία ανήκουν:

- **τα ολιγοδενδροκύτταρα:** μυελινοποίηση νευραξόνων του ΚΝΣ
- **τα επενδηματικά κύτταρα:** επένδυση εγκεφαλικών κοιλιοτήτων και κεντρικού σωλήνα του νωτιαίου μυελού - έκκριση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ)
- **τα αστροκύτταρα:** τα μεγαλύτερα κύτταρα του νευρικού ιστού διακινούν (νευρώνας/αιματική ροή) μεταβολίτες, θρεπτικά συστατικά, κυτοκίνες, ιχνοστοιχεία. Αποτελούν στοιχεία του α/ε φραγμού, με ρόλο στη συναπτογένεση, την επαναπρόσληψη νευροδιαβιβαστών, την επιδιόρθωση εγκεφαλικών βλαβών κ.α.

Τα **μικρογλοιακά κύτταρα** είναι ανοσοποιητικά κύτταρα: φαγοκύτταρα και μακροφάγα.

Με την επίδραση του περιβάλλοντος η λειτουργία των συνάψεων ενισχύεται (πνευματική άσκηση) ή μειώνεται (στρες, κατανάλωση ψυχοτρόπων ενώσεων, κ.α.)

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος διαθέτει **100 δις νευρώνες** Έκαστος συμμετέχει σε 1.000- 10.000 συνάψεις. Σύνθετα **νευρωνικά δίκτυα** ρυθμίζουν τη λειτουργία ιστών και οργάνων, αλλά και τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες.

Το ΚΝΣ διαθέτει **δομική και λειτουργική πλαστικότητα (structural/functional neuroplasticity).**

Στα διεγέρσιμα κύτταρα οι μεμβράνες διατηρούν μια **σταθερή διαφορά δυναμικού** μεταξύ κυτταροπλάσματος και εξωκυτταρικού χώρου, που ονομάζεται **δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης (resting potential)**.

Δημιουργείται από:

- την άνιση κατανομή ιόντων (Na^+ K^+ Cl^-) και οργανικών ανιόντων εκατέρωθεν της μεμβράνης
- τη παρουσία των παθητικών διαύλων και
- την υψηλή διαπερατότητα της μεμβράνης από ιόντα K^+
- *Το κύτταρο μοιάζει με μια κύστη ιόντων καλίου που βρίσκεται μέσα στη θάλασσα*

Τα διαφορετικά είδη ιόντων κινούνται ανεξάρτητα.

Ηλεκτροχημική ισορροπία μεμονωμένων ιόντων

Ιοντικοί διάυλοι – γρήγορη ανταπόκριση

Μεταφορά ιόντων: παθητικά ή με μεγάλη ταχύτητα

Διαμεμβρανικές πρωτεΐνες – υπομονάδες

- ανοίγουν / κλείνουν ανάλογα με το σήμα που δέχονται
- με σχετική εξειδίκευση= εκλεκτικότητα στο μεταφερόμενο ιόν

Συνολικό μέγεθος ιόντος: ιόν + μόρια νερού. Τα κατιόντα μπορεί να αφυδατώνονται με ανάπτυξη χημικών δεσμών με αμινοξέα του τοιχώματος του διαύλου, για να διαπεράσουν ευκολότερα το στόμιο του διαύλου.

Τασοεξαρτώμενοι - voltage gated

- Χημειοεξαρτώμενοι - chemically gated
ligand gated
- Μη εξαρτώμενοι - non-gated, παθητικοί διάυλοι

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Δυναμικό ηρεμίας: -70 mV

Σε ερεθίσματα μικρότερα του ουδού ενεργοποίησης και κατά την σχετική ανερέθιστη περίοδο (επάνοδος στο δυναμικό ηρεμίας) η ενεργός αντλία Na^+/K^+ διενεργεί λεπτές ρυθμίσεις.

εκπόλωση (depolarization): είσοδος Na^+ , Ca^{2+} στο κύτταρο

Η επαναφορά του δυναμικού στη κατάσταση ηρεμίας οφείλεται στην έξοδο ιόντων K^+ από τους μονίμως ανοιχτούς διαύλους K^+

υπερπόλωση (hyperpolarization): είσοδος Cl^- στο κύτταρο.

Κατά την ανερέθιστη περίοδο οι απλοί διαύλοι Na^+ είναι απενεργοποιημένοι.

Αρχή του όλου ή του μηδενός

Οι τασοεξαρτώμενοι δίαυλοι Na^+ είναι υπεύθυνοι για την ανοδική φάση του δυναμικού ενεργείας.

Στην κατάσταση ηρεμίας βρίσκονται στην **κλειστή διαμόρφωση** και είναι έτοιμοι να ανοίξουν.

Όταν το δυναμικό ξεπεράσει την ουδό ενεργοποίησης λαμβάνουν την **ανοικτή διαμόρφωση** (για 0,1 msec) επιτρέποντας την αθρόα είσοδο ιόντων Na^+ και την ανάπτυξη του δυναμικού ενεργείας.

Ακολουθεί η λήψη της **απενεργοποιημένης διαμόρφωσης** και η επιστροφή στην κατάσταση ηρεμίας.

- **Στις διεγερτικές συνάψεις** πυροδοτείται η **εκπόλωση του νευρώνα και η έναρξη νέου κύματος εκπόλωσης**, που θα ταξιδέψει μέχρι το επόμενο νεύρο.
- **Στις ανασταλτικές συνάψεις** ενεργοποιείται η **υπερπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα** (έξοδος K^+ /είσοδος Cl^-): το δυναμικό ηρεμίας λαμβάνει αρνητικότερες τιμές και απαιτείται μεγαλύτερο ηλεκτρικό ερέθισμα για να ξεπεραστεί ο ουδός.

Εναλλακτικά, η σύνδεση νευροδιαβιβαστή σε μεταβοτροπικό υποδοχέα μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση ενζύμου πιο καθυστερημένη και πολύπλοκη ανταπόκριση

Προσυναπτικοί αυτοϋποδοχείς: ανάδρομη ρύθμιση

Στο συναπτικό χάσμα ο νευροδιαβιβαστής αποικοδομείται μεταβολικά, ή επαναπροσλαμβάνεται και ανακυκλώνεται. Μπορεί επίσης να συνδεθεί σε **προσυναπτικούς αυτοϋποδοχείς** λαμβάνοντας μέρος στη σημαντική διαδικασία του **ανάδρομου ελέγχου**, που διευκολύνει ή αναστέλλει την απελευθέρωση του. Η παρουσία **προσυναπτικών ετεροϋποδοχέων** εξασφαλίζει την ανταπόκριση του νευρώνα στη παρουσία και άλλων νευροδιαβιβαστών, ή ρυθμιστικών τροποποιητών.

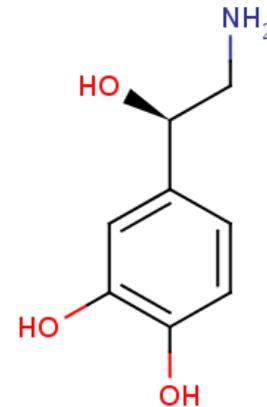
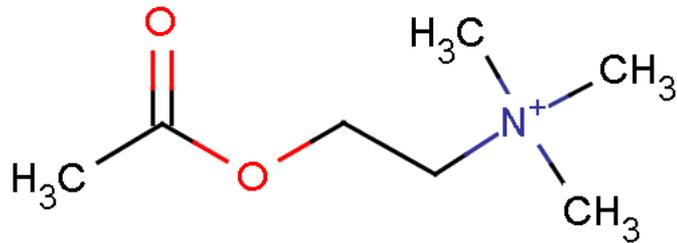
Η αναστολή των προσυναπτικών αυτοϋποδοχέων από χαμηλή δόση φαρμάκου-ανταγωνιστή **μπορεί να έχει ενισχυτικό αποτέλεσμα.**

Το ίδιο φάρμακο σε υψηλή δόση θα δράσει ανταγωνιστικά (αναστολή μετασυναπτικών υποδοχέων).

Χημική νευροδιαβίβαση / ηλεκτρική νευροδιαβίβαση

Νευροδιαβιβαστής: χημική ένωση που χρησιμεύει στη μεταβίβαση πληροφοριών από ένα νευρώνα σε επόμενο

Αυτόνομο νευρικό σύστημα: ακετυλοχολίνη, Νοραδρεναλίνη: απομονώθηκαν από ιστούς και αδένες και προκαλούν έντονη φυσιολογική απόκριση αν χορηγηθούν κατάλληλα.



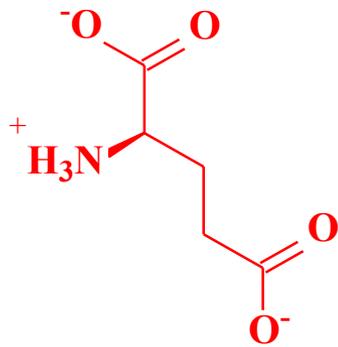
Το ΚΝΣ μελετήθηκε αργότερα, λόγω της πολυπλοκότητας του και της δυσκολίας παρατήρησης του αποτελέσματος (σύνθετο και σε πολλούς ιστούς)

Το 40% των νευρώνων του ΚΝΣ χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστή το GABA και μόνο το 10% κάποια μονοαμίνη (ακετυλοχολίνη, νοραδρεναλίνη, σεροτονίνη)

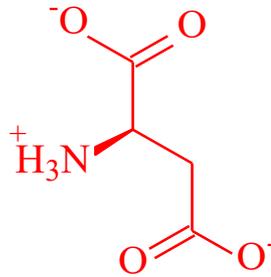
Οι αμινοξικοί νευροδιαβιβαστές που προκαλούν **εκπόλωση** της μεμβράνης αναφέρονται ως **διεγερτικά αμινοξέα (EAA)**

Όσοι προκαλούν **υπερπόλωση** της μεμβράνης αναφέρονται ως **ανασταλτικά αμινοξέα (IAA)**

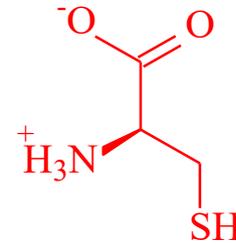
EAA



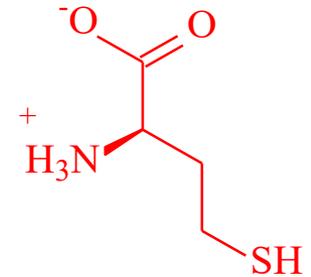
L glutamate



L Aspartate

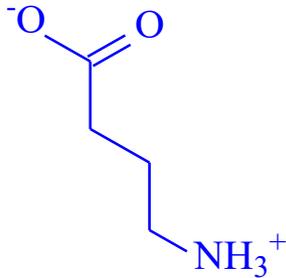


L cysteine



L homocysteine

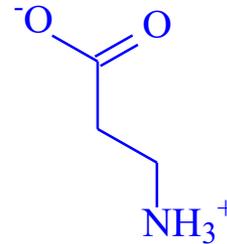
IAA



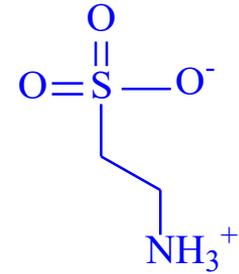
GABA



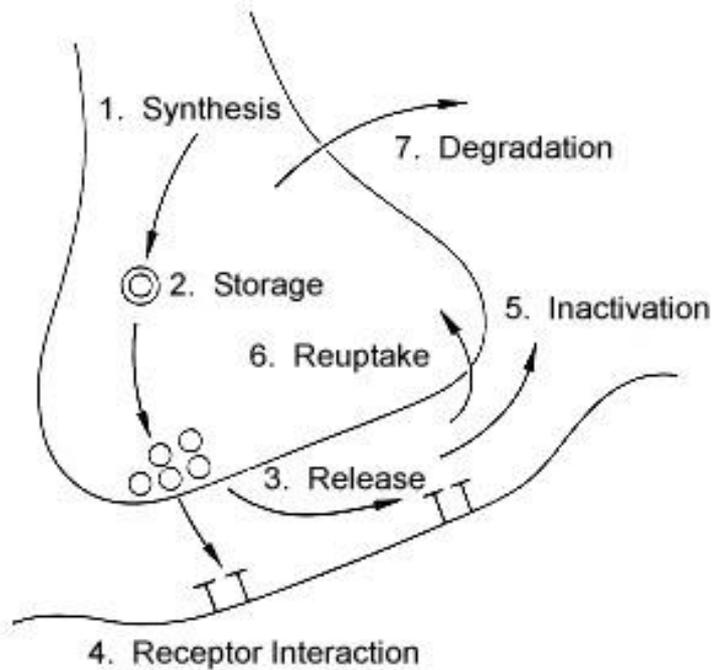
glycine



β alanine



taurine



Συμπλήρωση του ορισμού για «νευροδιαβιβαστή»

- Βιοσύνθεση και φύλαξη σε ειδικά προσιναπτικά κυστίδια
- Απελευθέρωση από την εκπόλωση του νεύρου - συνήθως εξαρτώμενη από $[Ca^{2+}]$
- Η εξωτερική εφαρμογή του μιμείται τη φυσιολογική μετασιναπτική του δράση (σύνδεση σε υποδοχέα → αποτέλεσμα)
- Η εξωτερική εφαρμογή ανταγωνιστή του ανταγωνίζεται τη φυσιολογική μετασιναπτική του δράση
- Υπάρχει μηχανισμός επαναπρόσληψης ή/και μεταβολικής απενεργοποίησης

- Ορισμένοι νευροδιαβιβαστές είναι πάντοτε διεγερτικοί (**γλουταμινικό οξύ**), ενώ άλλοι (**GABA**) είναι πάντοτε ανασταλτικοί.
- Σε άλλες περιπτώσεις (**ντοπαμίνη**) ο υποδοχέας καθορίζει αν η νευροδιαβίβαση είναι ανασταλτική ή διεγερτική.

Συχνά στο συναπτικό χάσμα υπάρχει και **συνδιαβιβαστής (νευροτροποποιητής)**.

Εκλύεται με παθητική διάχυση και επηρεάζει ολόκληρες εγκεφαλικές περιοχές.

Δεσμευόμενος σε μεταβοτροπικούς υποδοχείς μπορεί να επιδράσει επί της συχνότητας απελευθέρωσης ή επί της αποτελεσματικότητας του νευροδιαβιβαστή, ενισχύοντας ή υποβαθμίζοντας τη δράση του.

νευροδιαβιβαστές	νευροπεπτίδια	αέριοι διαβιβαστές
ακετυλοχολίνη	οπιοειδή (πχ ενδορφίνες, εγκεφαλίνες)	NO
σεροτονίνη	βραδυκινίνη	CO
κατεχολαμίνες	σωματοστατίνη	H ₂ S
ισταμίνη	αγγειοτασίνη	
Ανασταλτικά αμινοξέα IAA	νευροτασίνη	
Διεγερτικά αμινοξέα EAA	ορεξίνες	
		
	τροποποιητές	

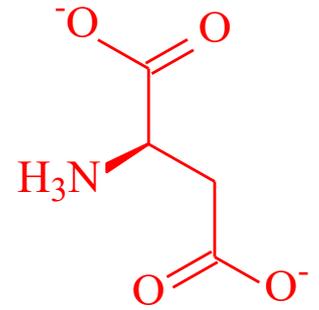
ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΟΙ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ:

όξινα αμινοξέα: γλουταμινικό και ασπαρτικό οξύ

Αυξάνουν τη πιθανότητα ανάπτυξης δυναμικού ενεργείας στο μετασυναπτικό κύτταρο

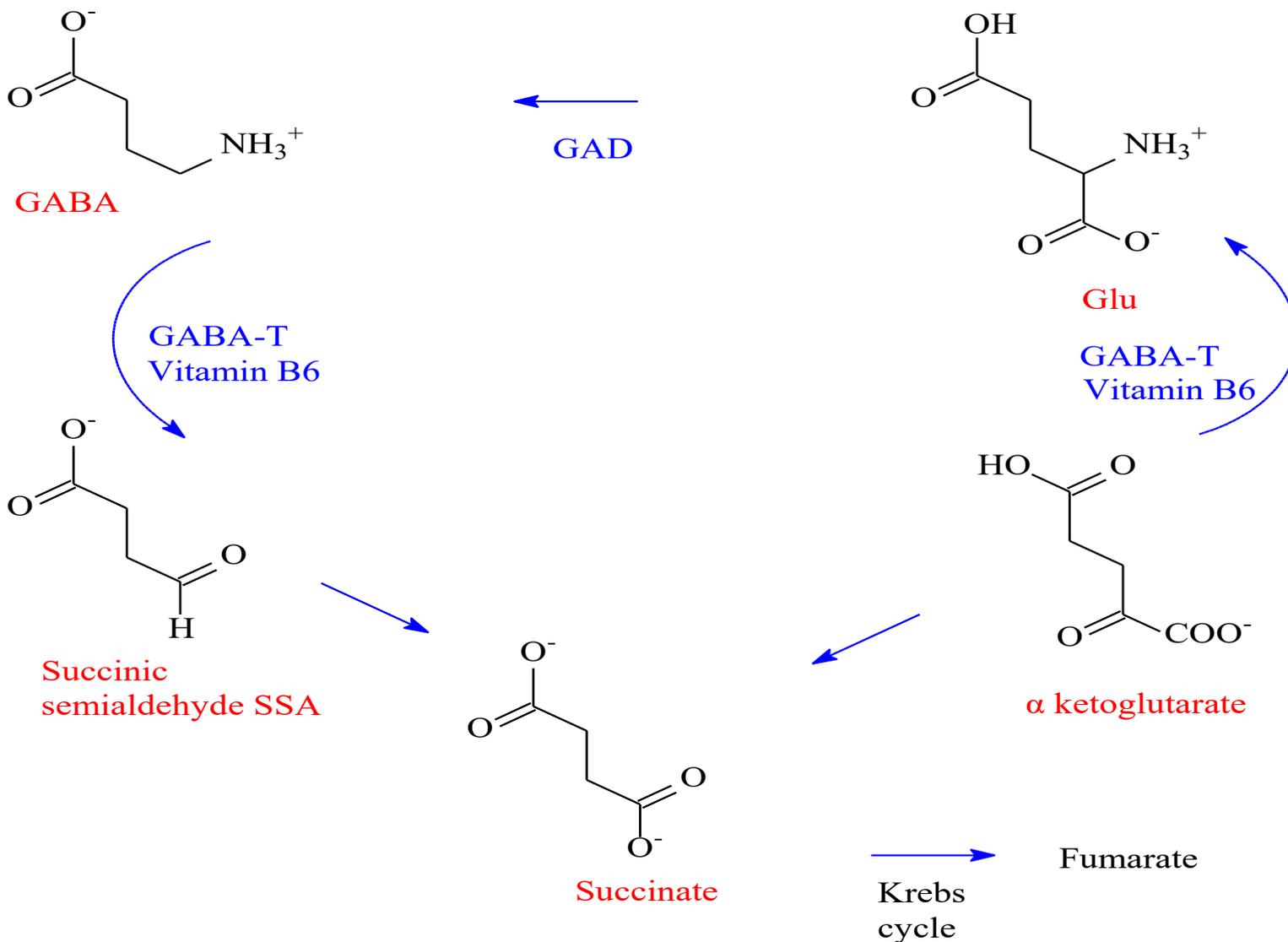
○ **Γλουταμινικό οξύ** και **GABA** εντοπίζονται κυρίως στον εγκέφαλο

○ **Ασπαρτικό οξύ** και **γλυκίνη** εντοπίζονται κυρίως στον νωτιαίο μυελό



ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΟΙ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ: L-ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟ ΟΞΥ, Glu

ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής του εγκεφάλου



Υποδοχείς γλουταμινικού οξέος: Ιονοτροπικοί (fast) + Μεταβοτροπικοί (slow)

Η απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος προκαλείται από εκπόλωση του προσυναπτικού τέρματος, είναι **ενεργή και εξαρτώμενη από $[Ca^{2+}]$** .

Οι ιονοτροπικοί υποδοχείς είναι δίαυλοι νατρίου, υπεύθυνοι για τη δημιουργία διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού.

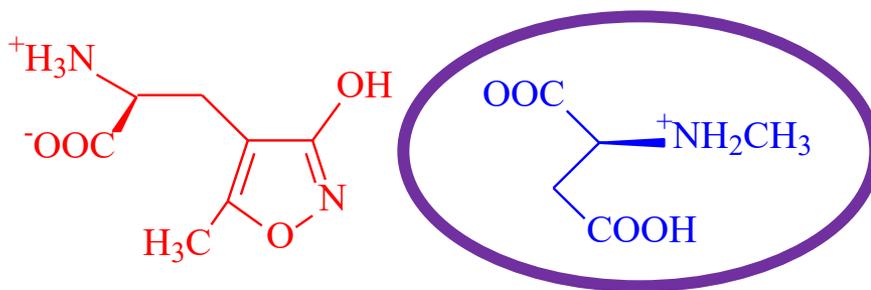
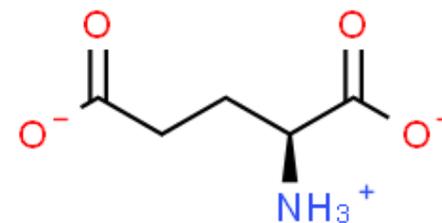
Οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς δρουν τροποποιητικά, ρυθμίζοντας το μέγεθος και τη φύση της απάντησης.

Οι τασεοεξαρτώμενοι δίαυλοι Na^+ (NaV) εκφράζονται μόνο στα διεγέρσιμα κύτταρα.

Οι ιοντοτροπικοί υποδοχείς ανταποκρίνονται άμεσα στη παρουσία Glu:
→ διάνοιξη διαύλων κατιόντων

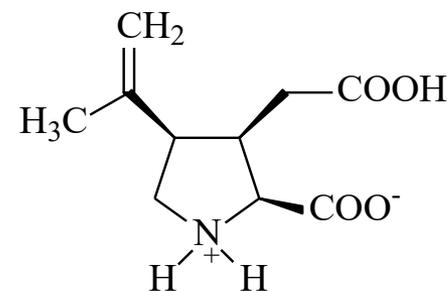
Οι υποδοχείς Glu κατατάσσονται σε 3 οικογένειες, με βάση την εκλεκτική δέσμευση προσδεμάτων που ασκούν μέγιστη αγωνιστική δράση:

- **N-μεθυλο-D-ασπαρτικού οξέος (NMDAR)**
- **2-αμινο-3-(3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολυλο)προπανοϊκού οξέος (AMPA)**
- **Καϊνικού οξέος (KAR)**



L AMPA

NMDA



Kainate

Οι **KAR** είναι συχνά προσυναπτικοί και ελέγχουν την απελευθέρωση του **Glu**, ενώ η διέγερση του μετασυναπτικού νευρώνα απαιτεί την ενεργοποίηση των **AMPA** και **NMDAR**.

Ο NMDAR είναι ο σημαντικότερος: ρυθμίζεται ταυτόχρονα ηλεκτρικά (τασοεξαρτώμενος) και χημικά (πρόσδεση **Glu, Gly**). Διαθέτει αρκετές αλλοστερικές θέσεις δέσμησης. ανταγωνιστικά).

Στη κατάσταση ηρεμίας η πύλη του διαύλου φράζεται ηλεκτροεξαρτώμενα από **Mg²⁺** (νευροπροστατευτικός ρόλος) και είναι διαπερατός μόνο από **Na⁺**. Με μερική εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, που συνήθως οφείλεται στην ενεργοποίηση υποδοχέων **AMPA**, προκαλείται διαμορφωτική αλλαγή που αποδεσμεύει το **Mg²⁺**, με συνέπεια να επιτρέπεται η ροή ιόντων **Ca²⁺**: η διάνοιξη του διαύλου **NMDA** αυξάνει την αγωγιμότητα **Ca²⁺**.

Η **Gly** φυσιολογικά βρίσκεται σε επάρκεια - η δέσμηση της δεν επηρεάζεται από τη παρουσία στρυχνίνης (*strychnine insensitive*)

Η ετερογένεια των τετραμερών υποδοχέων **NMDA** προκύπτει από διαφορετικούς συνδυασμούς υπομονάδων (N1, N2A-D, N3A-B) που επηρεάζουν:

- Τη λειτουργία των υποδοχέων
- Τη δέσμευση φαρμάκων (π.χ. ketamine vs memantine)
- Τη πυροδότηση σηματοδοτικών μονοπατιών που ενεργοποιούνται λόγω της εισόδου των Ca^{2+} .

Οι AMPAR ενεργοποιούνται/απευαισθητοποιούνται σύντομα: είναι ιδανικοί για την άμεση διαβίβαση της πληροφορίας.

Οι NMDAR ενεργοποιούνται/απενεργοποιούνται αργά και ατελώς: η είσοδος Ca^{2+} συνδέεται με **συναπτική ενδυνάμωση**.

Τα Ca^{2+} ενεργοποιούν τις σηματοδοτικές οδούς που θα οδηγήσουν σε **ενίσχυση των συνάψεων**.

Αύξηση συναπτικής αγωγιμότητας = ενίσχυση βραχυπρόθεσμης μνήμης.

Η επανηλειμένη ενεργοποίηση της σηματοδότησης αυξάνει τη μεταγραφή mRNA και την έκφραση συναπτικών πρωτεϊνών, οδηγώντας σε **αύξηση των συναπτικών συνδέσεων με τη μορφή νέων δενδριτικών ακάνθων = διατήρηση μακροπρόθεσμης μνήμης.**

Η φυσιολογική ενεργοποίηση του NMDAR ενισχύει τις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες, τη μνήμη και τη μάθηση.

Το ζευγάρι **AMPA/NMDAR** μεταφράζει τα νευρικά σήματα σε μακροχρόνιες αλλαγές της συναπτικής αγωγιμότητας. Η μνήμη μακράς διάρκειας εξασφαλίζεται από την ενδυνάμωση των υπαρχόντων και τη δημιουργία νέων συνάψεων.

Το φυσιολογικό υπόβαθρο της έκδηλης μνήμης, που υποστηρίζεται από τη δομή του ιπποκάμπου στα θηλαστικά, σχετίζεται με τη παρατηρούμενη ενίσχυση της σύναψης όταν και οι δύο νευρώνες είναι ταυτόχρονα ενεργοί (**μακρόχρονη ενδυνάμωση, long-term potentiation, LTP**). Αντίθετα, η σύναψη αποδυναμώνεται όταν η συγχρονισμένη ενεργοποίηση των νευρώνων είναι μικρή και το αντίστοιχο φαινόμενο ονομάζεται **μακρόχρονη αποδυνάμωση (long-term depression, LTD)**.

.....too little activation is bad, too much is even worse!!

Είναι επιθυμητή η ενεργοποίηση του NMDAR??

Η διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας των **NMDAR** σχετίζεται με νευρολογικές και ψυχιατρικές νόσους: σχιζοφρένεια, κατάθλιψη, νευροπαθητικός πόνος.

Η παθολογική υπερενεργοποίηση της διεγερτικής νευροδιαβίβασης (= διεγερτική νευροτοξικότητα, excitotoxicity) διαταράσσει τη λειτουργία και την επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων, οδηγώντας στον εκφυλισμό και την απώλεια τους. Η **αθρόα εισροή Ca^{2+}** επηρεάζει τη μιτοχονδριακή λειτουργία: **αύξηση οξειδωτικού stress** και **επαγωγή νευρωνικού θανάτου**.

Τα εξωσυναπτικά επίπεδα **Glu** παραμένουν χαμηλά, αλλά απέχουν ελάχιστα από τα τοξικά, **παθολογικά**.

Οξεία ενεργοποίηση των NMDAR έπεται **ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή εγκεφαλικού τραύματος, ενώ σταδιακή εμφανίζεται σε νευροεκφυλιστικές νόσους**.

Η διεγερτική νευροτοξικότητα συνδέεται με απώλεια της φυσιολογικής ισορροπίας ενεργοποίησης συναπτικών / περισυναπτικών / εξωσυναπτικών **υποδοχέων Glu**.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΣΤΟΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ NMDA

➤ **Ορθοστερικοί συνδέτες** - στη θέση του Glu ή στη θέση της Gly

Συχνά εμφανίζουν τοξικές παρενέργειες

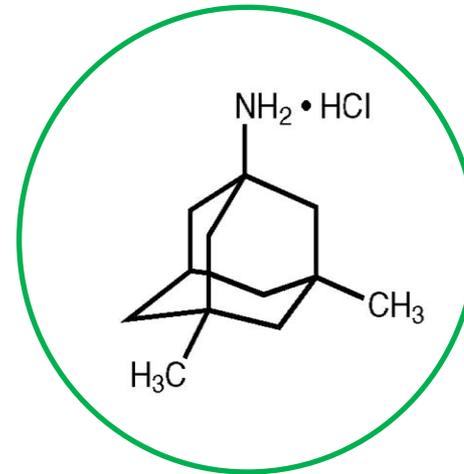
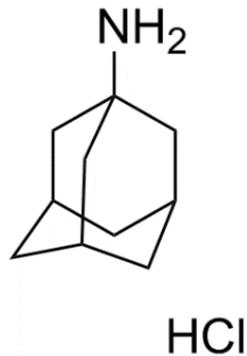
➤ **Αλλοστερικοί τροποποιητές** αρνητικοί (αναστέλλουν) ή θετικοί (ενισχύουν) τη δράση του νευροδιαβιβαστή

- **Είναι πιο εκλεκτικοί** για τις διάφορες ισομορφές του υποδοχέα - η ορθοστερική θέση διατηρείται ισχυρά.
- **Έχουν ανώτατο όριο δραστηριότητας**, ανάλογα με το μέγεθος αλλαγής διαμόρφωσης της ορθοστερικής θέσης => **μικρή τοξικότητα**
- **Δεν λειτουργούν ανεξάρτητα από τον φυσικό συνδέτη** => **μικρή τοξικότητα**

➤ **Αποκλειστές του διαύλου**

Η ανάπτυξη αμινοαδαμαντανίων ως φαρμάκων του ΚΝΣ

- Τα αμινοαδαμαντάνια είναι λιπόφιλα και εισέρχονται εύκολα στο ΚΝΣ
- Ενεργοποιητές ντοπαμινεργικού, σεροτονινεργικού και GABAεργικού συστήματος. Το **Amantadine** έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα στη δυσκινησία της νόσου Parkinson.
- Ανταγωνιστές του NMDAR σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Το **Memantine** έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα (βελτίωση μνήμης και καθημερινής εκτέλεσης πράξεων) στην άνοια μέτριας βαρύτητας νόσου Alzheimer, ή αγγειακής αιτιολογίας.



Νόσος Alzheimer - νευροεκφυλιστική νόσος

Συμπτώματα: σταδιακή απώλεια μνήμης και νοητικής λειτουργίας

- Απώλεια χολινεργικών νευρώνων
- Απόθεση επί των νευρώνων πλακών αμυλοειδούς πεπτιδίου Αβ42, που παράγεται από πρωτεόλυση της αμυλοειδούς πρωτεΐνης.
- Εξωκυτταρική παρουσία νευροϊνιδιακών τολυπίων από αθροίσματα υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης ταυ.

Εγκεκριμένη Θεραπεία: Χολινεργικοί παράγοντες, NMDA αποκλειστές (και συνδυασμός) μονοκλωνικά αντισώματα.

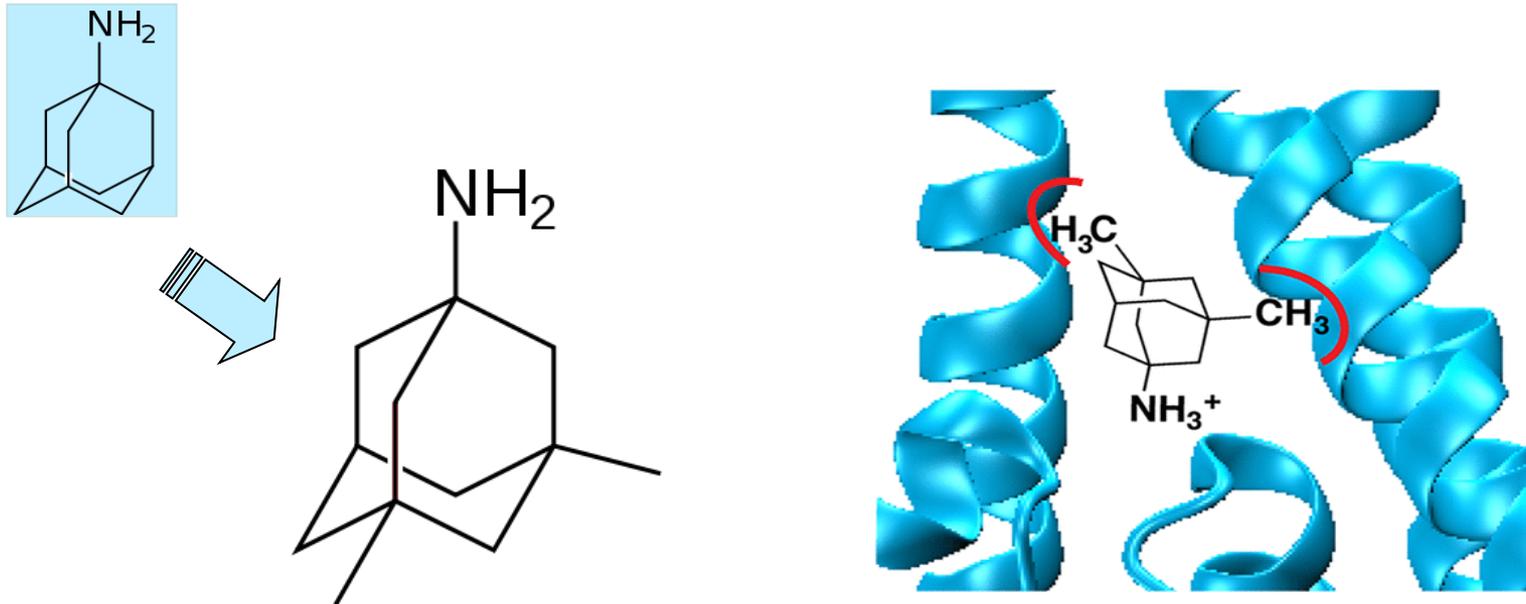
Συμπληρωματικά χορηγούνται αντιοξειδωτικοί και συμπλοκοποιητικοί παράγοντες και αναστολείς σύνθεσης του αμυλοειδούς πεπτιδίου κ.α.

To Memantine ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΣΕ ΧΑΜΗΛΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ στη θεραπεία μέτριας - σοβαρής νόσου Alzheimer (+ σε σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης)

ΣΥΝΔΥΑΖΕΤΑΙ ΜΕ ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (συνέργεια υπό διερεύνηση)

Κάθε άλλη προσπάθεια για ανακάλυψη αναστολέων του NMDAR προκάλεσε σοβαρές νευρολογικές παρενέργειες, κυρίως αλλαγή της συμπεριφοράς.

Η χρησιμότητα των μη ανταγωνιστικών (uncompetitive) αποκλειστών του NMDAR: memantine



Memantine (1-αμινο-3,5-διμεθυλοαδαμαντάνιο): στο φυσιολογικό pH φέρει θετικό φορτίο και συνδέεται σε θέση κοντινή της θέσης δέσμευσης των ιόντων Mg²⁺

Υπάρχει όμως κάτι παράδοξο στη δράση του memantine: πώς είναι δυνατόν ένας αναστολέας του NMDAR να μπορεί να επαναφέρει τη συναπτική πλαστικότητα?

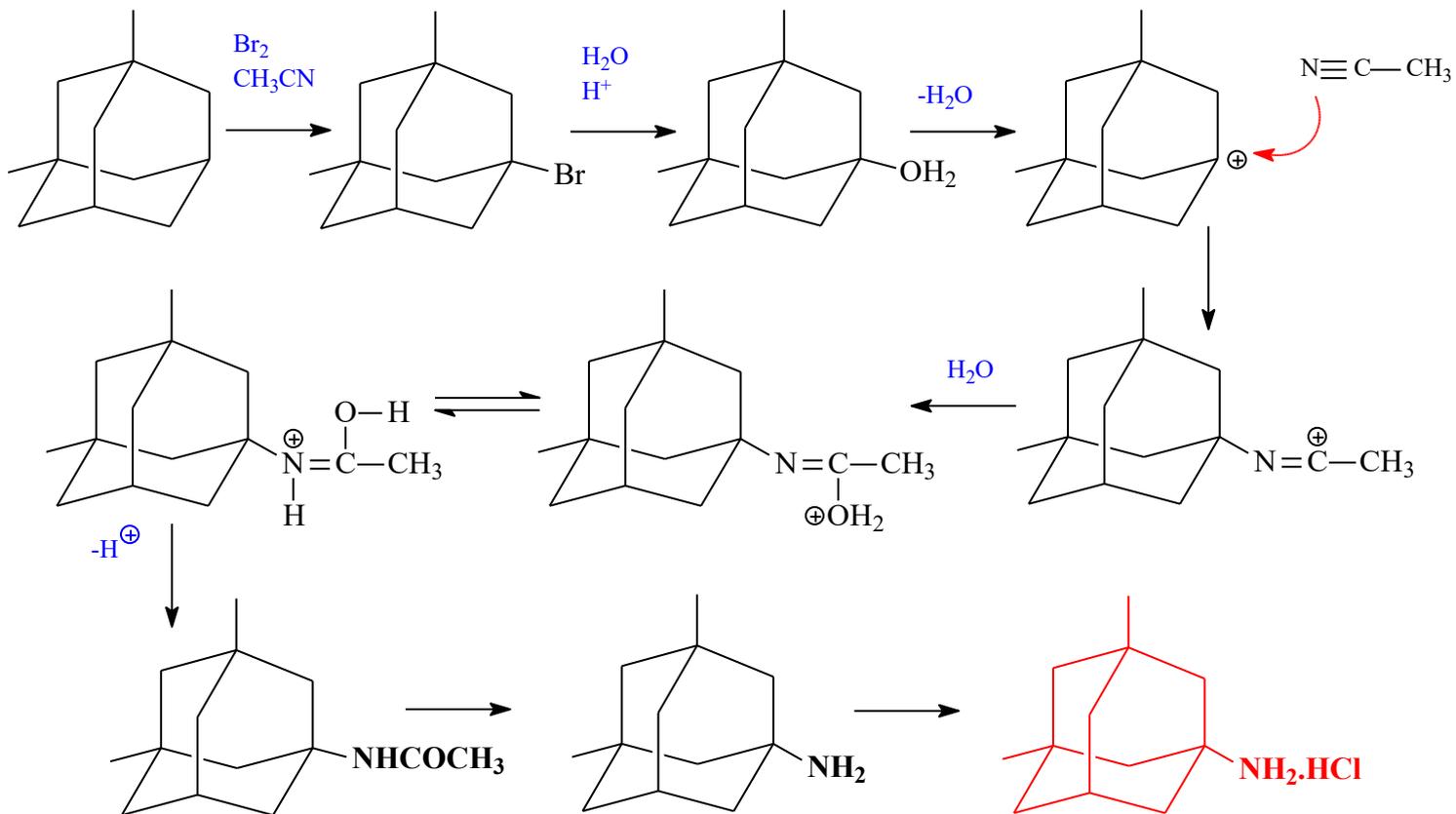
Είναι αναστολέας ανοιχτού διαύλου: εισέρχεται στον ανοιχτό διάυλο, όπου έχουν ήδη προσδεθεί γλυκίνη και γλουταμινικό οξύ, ενώ έχει αποδεσμευθεί το Mg^{2+}

Αναστέλλει εκλεκτικά τη παρατεταμένη ενεργοποίηση του διαύλου. Διαθέτει μέτρια χημική συγγένεια για τη θέση δέσμευσης, που εξαρτάται σημαντικά από το δυναμικό της μεμβράνης. **Η φυσιολογική λειτουργία των συναπτικών υποδοχέων δεν επηρεάζεται:** η ισχυρή εκπόλωση της μεμβράνης ανοίγει τον συναπτικό διάυλο και αποδεσμεύει γρήγορα το memantine.

Αντίθετα, το φάρμακο **αναστέλλει εκλεκτικά τους υποδοχείς που παραμένουν παρατεταμένα ανοιχτοί, σε μέτριο δυναμικό εκπόλωσης, οι οποίοι ενοχοποιούνται ως η βασική αιτία της χρόνιας διεγερτικής νευροτοξικότητας.**

Επιδρά κυρίως στους εξωσυναπτικούς NMDAR που διαφέρουν και ως προς τη σύσταση των υπομονάδων τους).

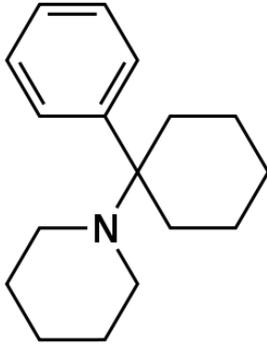
→ ασφαλές και καλά ανεκτό φάρμακο



Η σύνθεση του **memantine** μπορεί να γίνει με εφαρμογή της **αντίδρασης Ritter**: αντίδραση καρβοκατιόντος με ακετονιτρίλιο / υδρόλυση προς αμίδιο.

Έντονες συνθήκες (διαθυλενογλυκόλη 200°C / KOH) για τη λήψη του αμινοπαραγώγου.

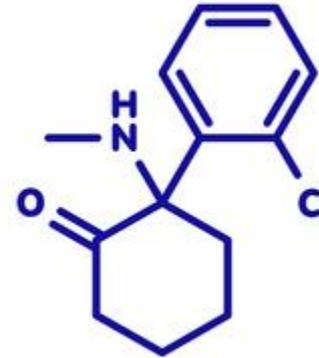
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ του NMDAR



Phencyclidine (PCP)

1-(1-φαινυλοκυκλοεξυλο)πιπεριδίνη.

Αναισθητικό, παραισθησιογόνο. Δεν χορηγείται. Προκαλεί ντελίριο, ψύχωση, εθισμό (**angel's dust**).



Ketamine (Κετο-αμίνη)

(R,S)-2-(2-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλαμινο

κυκλοεξαν-1-όνη. Γενικό αναισθητικό με αναλγητική δράση, επιθυμητή στη πρόληψη του μετεγχειρητικού πόνου. Δεσμεύεται ισχυρά στον ανοιχτό δίαυλο NMDAR σε δύο θέσεις και δρα ως μη ανταγωνιστικός αρνητικός τροποποιητής του.

Ψυχότροπες ουσίες, προκαλούν νοητική σύγχυση σε υγιείς + επιτείνουν την σύγχυση των σχιζοφρενών

Drug repurposing: το ketamine ως αντικαταθλιπτικό ταχείας δράσης

- Μικρός λανθάνων χρόνος εμφάνισης του θεραπευτικού αποτελέσματος (24h)
- Μεγάλη διάρκεια (1w) δράσης
- Καινοφανής μηχανισμός δράσης

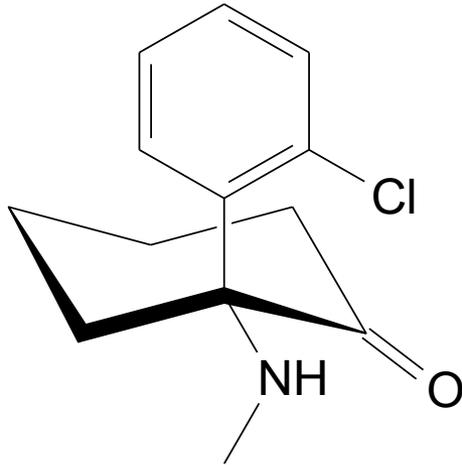
ΓΙΑΤΙ ΕΙΝΑΙ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΕΥΡΗΜΑ?

- Συνεχής αύξηση περιστατικών κατάθλιψης (300.000.000 ασθενείς)
- Αρκετοί ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στην κλασική θεραπεία- σύνθετη, ανομοιογενής νόσος
- Ανεπαρκής αντιμετώπιση αυτοκτονικού ιδεασμού κυρίως σε εφήβους

ΟΧΙ ΜΟΝΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η οριακή λειτουργία γλουταμινεργικών συνάψεων στο μεταιχμιακό σύστημα του καταθλιπτικού ασθενή αναστέλλει την έκκριση BDNF → **συρρίκνωση (μείωση όγκου/αιμάτωσης) και νευρωνική ατροφία** του κυκλώματος της κατάθλιψης (προμετωπιαίος φλοιός - αμυγδαλή – ιππόκαμπος) που **αντιστρέφεται κατά τη θεραπεία με ketamine.**

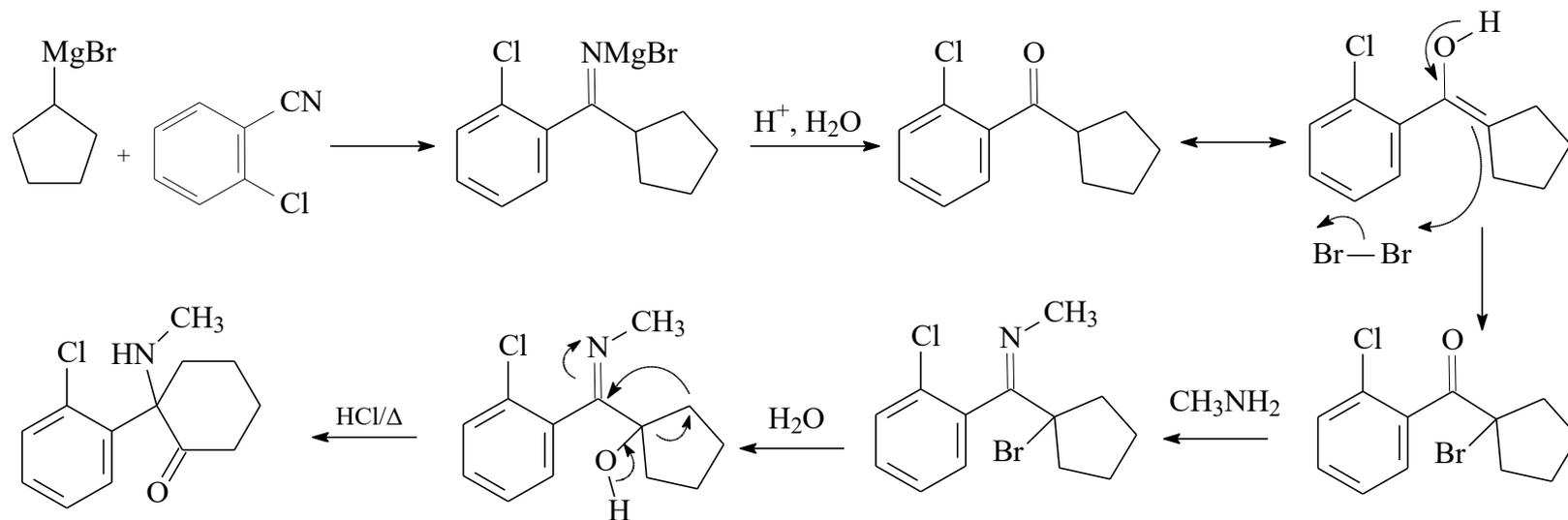
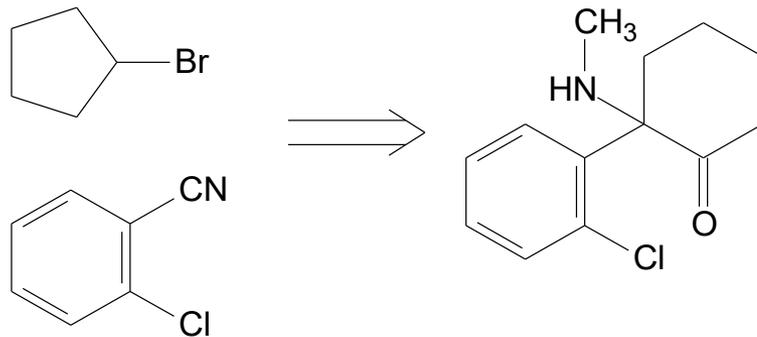
Ketamine: λιπόφιλη αρυλοκυκλοεξυλαμίνη



Ισχυρότατο αναισθητικό **μικρής διάρκειας** (10-25 min).

Μεταβολισμός σύνθετος με στερεο- και regio- εκλεκτικότητα: ενεργοί μεταβολίτες που συμβάλλουν στο κλινικό αποτέλεσμα.

esketamine - arketamine



Το Esketamine ως αντικαταθλιπτικό ταχείας δράσης

Ένδειξη: βαριά κατάθλιψη (**major depression disorder, MDD**) μη ελεγχόμενη από συμβατική θεραπεία (**treatment resistant depression – TRD**), γεροντική **TRD** κατάθλιψη σχετιζόμενη με νευροφλεγμονή και νευροεκφύλιση (Alzheimer's)

Χορήγηση: ενδορινικοί ψεκασμοί, χαμηλή δοσολογία, 1 ή 2 φορές / εβδομάδα. Συνδυάζεται με συμβατική θεραπεία από το στόμα (= ενίσχυση αποτελεσματικότητας των συμβατικών φαρμάκων, που αναστέλλουν την επαναπρόσληψη νευροδιαβιβαστών).

Προσπάθεια για διαχωρισμό των δράσεων - ανακάλυψη ασφαλέστερου φαρμάκου.



Σύνθετος μηχανισμός δράσης

Σε χαμηλή δοσολογία ενισχύει τη συναπτική απελευθέρωση Glu.

η αναστολή των NMDAR σε GABAεργικούς ιντερνευρώνες, μειώνει την ανασταλτική δράση του GABA και αυξάνει την συναπτική απελευθέρωση Glu.

Ενισχύει τη λειτουργία των μετασυναπτικών AMPAR και μέσω κυτταρικής σηματοδότησης επάγει την απελευθέρωση του νευροτροφικού παράγοντα BDNF στο συναπτικό χάσμα και τη πρωτεϊνοσύνθεση. Επάγει τη συναπτογένεση, την επανόρθωση της συναπτικής λειτουργίας και της νευροπλαστικότητας.

*Το **Ketamine** συμβάλλει στη κατανόηση της παθογένειας της κατάθλιψης, αποδεικνύοντας πρακτικά ότι η νόσος δεν οφείλεται αποκλειστικά σε διαταραχή των επιπέδων των μονοαμινών, καθώς η γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου.*

Memantine / Esketamine : φάρμακα που ταυτίζονται φαρμακοδυναμικά αλλά όχι φαρμακολογικά

Memantine Η εξαρτώμενη από το δυναμικό της μεμβράνης δέσμευση στον NMDAR είναι:

- χαλαρή (low affinity)
- προσωρινή - δεσμεύεται και αποδεσμεύεται γρήγορα.
- εκλεκτική για τον NMDAR, εκλεκτική για τους εξωσυναπτικούς διαύλους (**αναστολή παρατεταμένης ενεργοποίησης**)

Πολύ καλά ανεκτό φάρμακο – τοξικό μόνο σε μεγάλη δοσολογία.

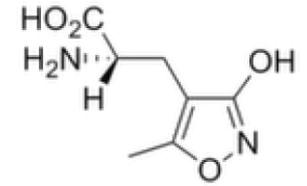
Esketamine Η εξαρτώμενη από το δυναμικό της μεμβράνης δέσμευση στον NMDAR είναι:

- ισχυρή (high affinity)
- μεγάλης διάρκειας, που αυξάνει την έκκριση **BDNF**
- σχετικά εκλεκτική για τον NMDAR (δεσμεύεται και σε άλλους υποδοχείς), σε χαμηλή δοσολογία εκλεκτική για τους διαύλους των ανασταλτικών ιντερνευρώνων **ενισχύει προσωρινά την απελευθέρωση Glu.**

Πολυπλοκότητα μηχανισμού δράσης, που ενισχύεται από την ποικιλία των ενεργών μεταβολικών προϊόντων.

Κίνδυνος εθισμού και ψυχομιμητικών συμπτωμάτων σε υψηλότερη δοσολογία.

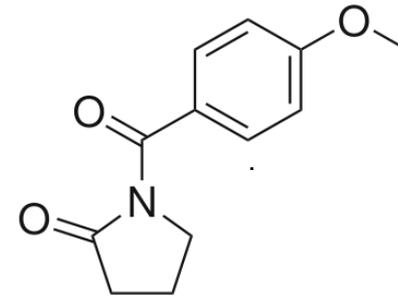
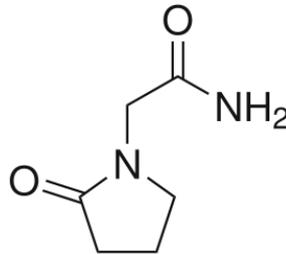
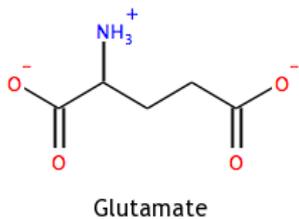
ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΣΤΟΝ ΥΠΟΔΟΧΕΑ AMPA



Ο AMPAR είναι κυρίως μετασυναπτικός και σημαντικός για:

- τη συναπτική πλαστικότητα: διατήρηση της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης (LTP). Οι ολιγάριθμοι μετασυναπτικοί NMDAR μέσω της Ca^{2+} σηματοδότησης αυξάνουν τον αριθμό και την σταθερότητα των AMPAR
- τη δημιουργία και διάδοση των επιληπτικών σπασμών

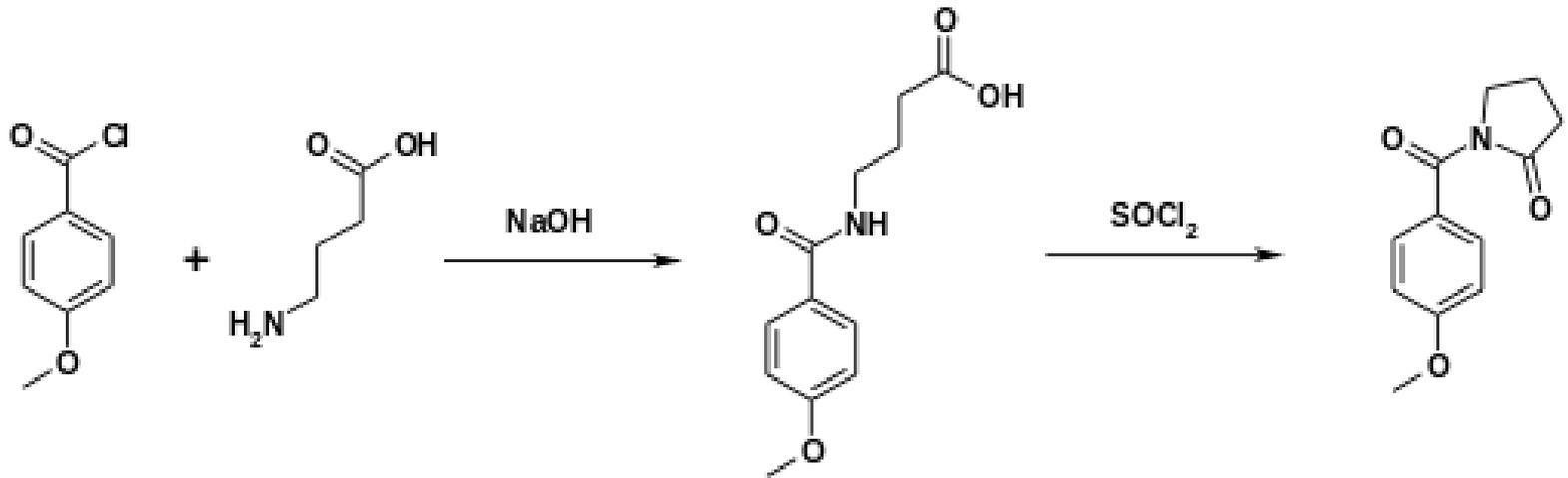
ΘΕΤΙΚΟΙ ΑΛΛΟΣΤΕΡΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ AMPA (ΑΜΡΑκίνες).



Παράγωγα πυρρολιδόνης, τα **piracetam** και **aniracetam** δρουν ως νευροπροστατευτικά σε ηλικιωμένους => ενίσχυση γλουταμινεργικής και χολινεργικής νευροδιαβίβασης, βελτίωση μνήμης και συμπτωμάτων τύπου Parkinson

Προβλήματα: εμπλοκή κ.α. υποδοχέων, excitotoxicity

Θετικός τροποποιητής AMPA: Aniracetam



1-(4-μεθοξυβενζοϋλο)-2-πυρρολιδόνη

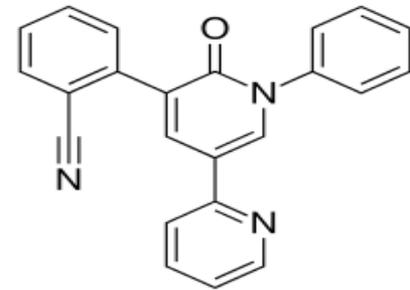
Αρνητικός αλλοστερικός τροποποιητής AMPAR: Perampanel (ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ)

2-(2-οξο-1-φαινυλο-5-πυριδιν-2-υλο-1,2-διυδροπυριδιν-3-υλο)βενζονιτρίλιο

Το **perampanel** ως μη ανταγωνιστικός αλλοστερικός αρνητικός τροποποιητής του AMPAR δεν εμποδίζει τη δέσμευση του Glu, αλλά τη **διάνοιξη του διαύλου Na^+**

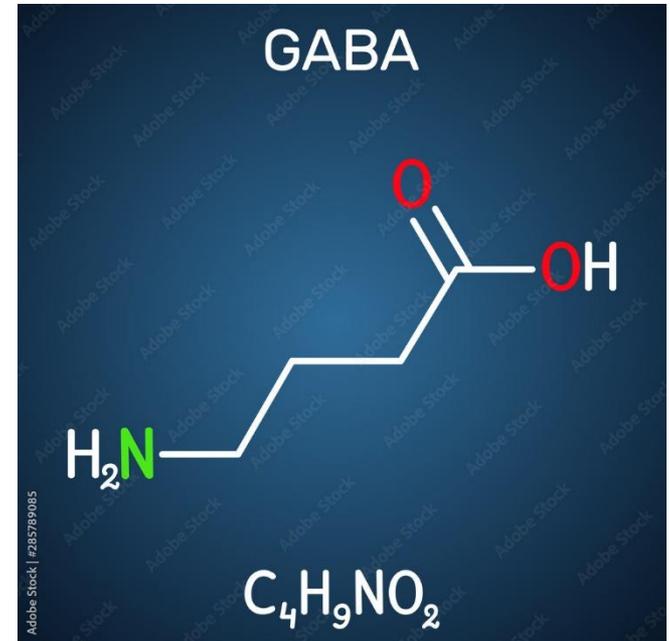
Μειώνει την μετασυναπτική νευρωνική υπερδιέγερση, τη δημιουργία και εξάπλωση των σπασμών.

Ασκεί νευροπροστατευτικό ρόλο.

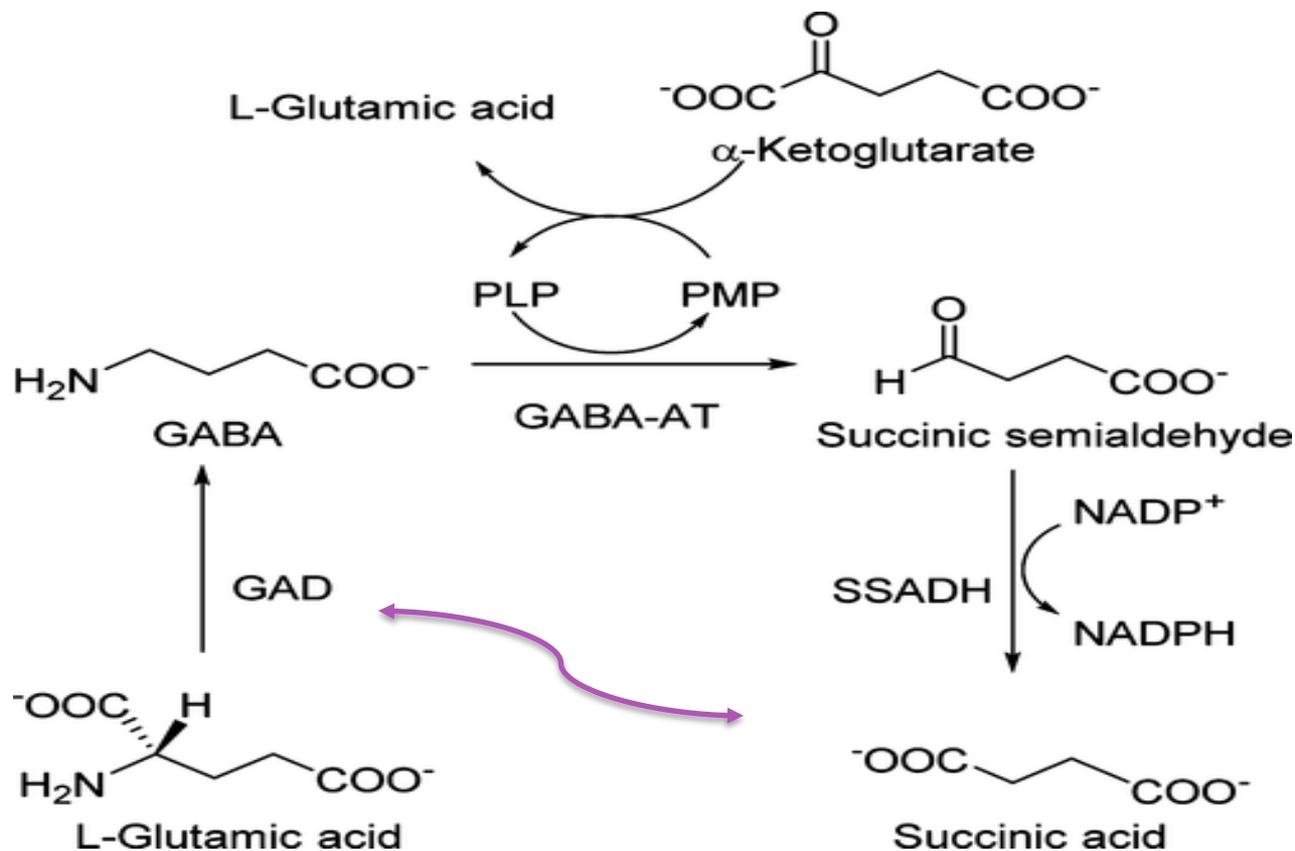


ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΟΙ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ: γ-αμινοβουτυρικό οξύ GABA

Στα ανώτερα θηλαστικά η ανασταλτική GABAεργική νευροδιαβίβαση είναι εκτεταμένη και σημαντική για τη φυσιολογική λειτουργία του ΚΝΣ. Ελέγχει και συγχρονίζει όλα τα νευρωνικά δίκτυα και σύνθετες λειτουργίες, όπως ο έλεγχος των κινήσεων, η διάθεση, η συμπεριφορά, η απόκριση στο στρες, ο ύπνος, κ.α. Οδεύει μέσω αμυγδαλής, ιππόκαμπου, υποθάλαμου, φλοιού και επεκτείνεται στο νωτιαίο μυελό και τον αμφιβληστροειδή χιτώνα.

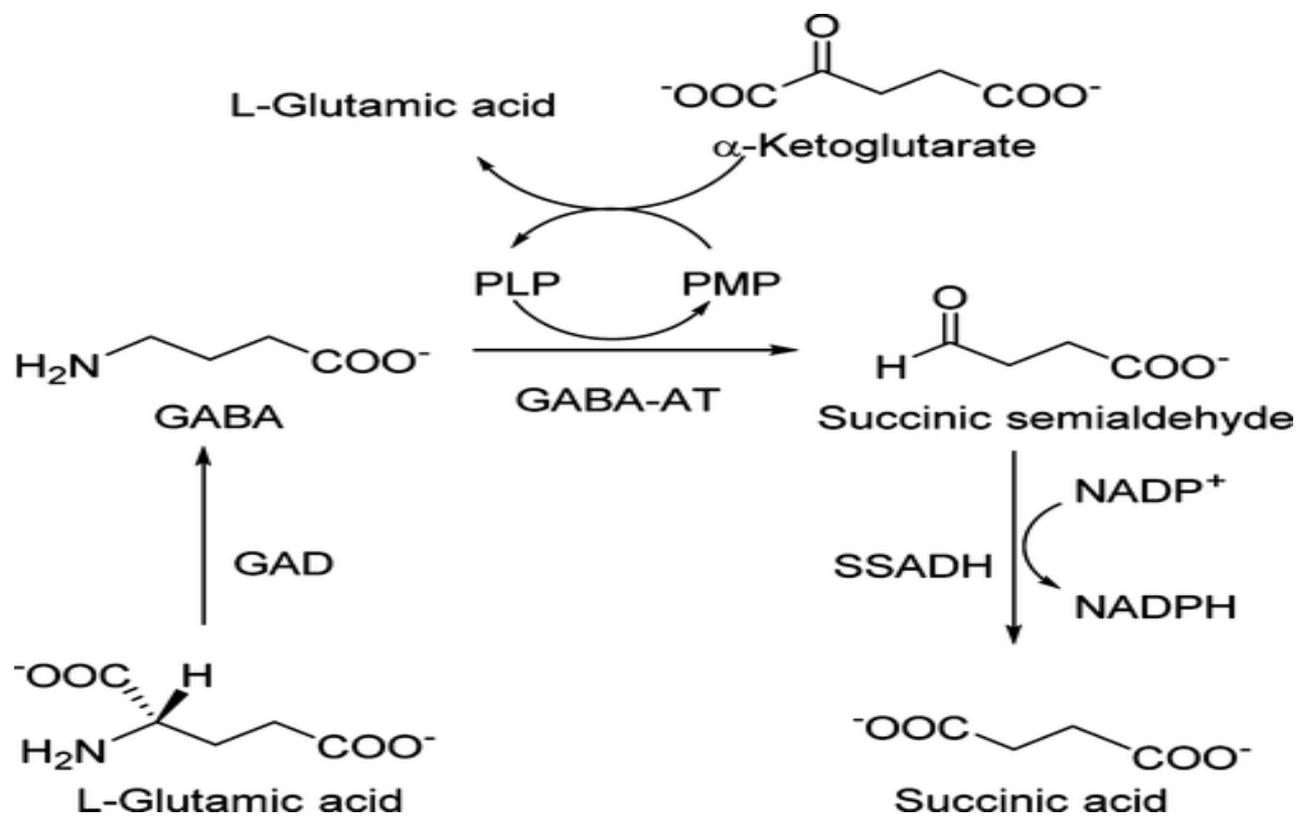


Βιοσύνθεση στους νευρώνες: το GABA δεν διαπερνά τον α/ε φραγμό



Η βιοσύνθεση του GABA πρέπει να είναι συνεχής, καθώς η μείωση των επιπέδων του στο ΚΝΣ προκαλεί σπασμούς. Η α-αποκαρβοξυλίωση του L-γλουταμινικού οξέος καταλύεται από την GAD, που εκφράζεται μόνο στα κύτταρα που χρησιμοποιούν το GABA.

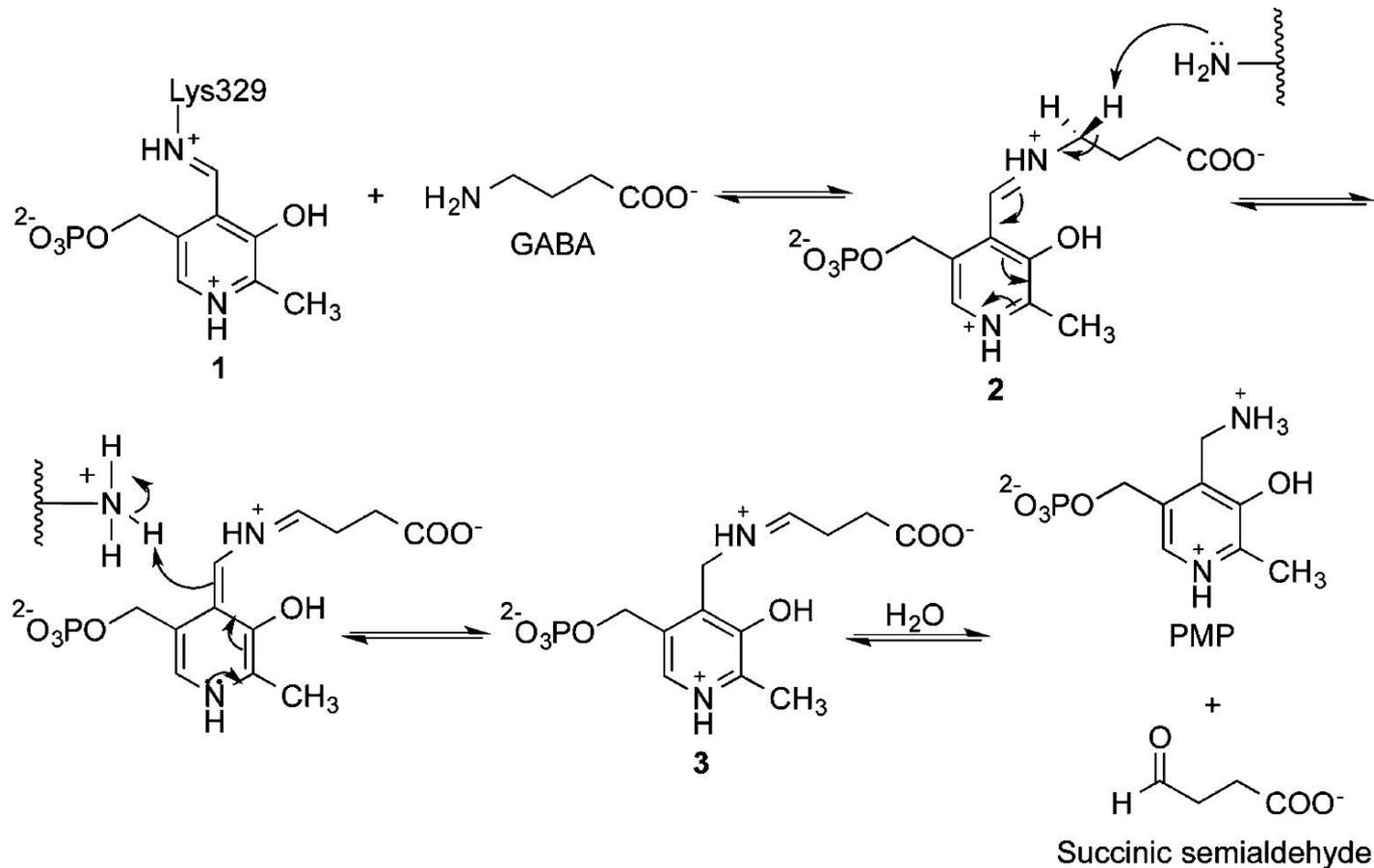
Η GAD ανήκει στα ένζυμα που χρησιμοποιούν την 5'-φωσφορική πυριδοξάλη ως συνένζυμο - **(PLP-dependent enzymes)**.



Η αποικοδόμηση του GABA προς ηλεκτρική ημιαλδεΐδη καταλύεται από την αμινοτρανσφεράση GABA-AT, επίσης PLP-εξαρτώμενο ένζυμο.

Η ηλεκτρική ημιαλδεΐδη θα οξειδωθεί περαιτέρω προς ηλεκτρικό οξύ από την αφυδρογονάση SSADH. Κατ' αυτόν τον τρόπο, τα επίπεδα του ανασταλτικού (GABA) και του διεγερτικού (L-Glu) νευροδιαβιβαστή, ρυθμίζονται από την ισορροπία μεταξύ των ενζύμων GAD και GABA-AT.

Pyridoxal phosphate (PLP) - dependent enzymes



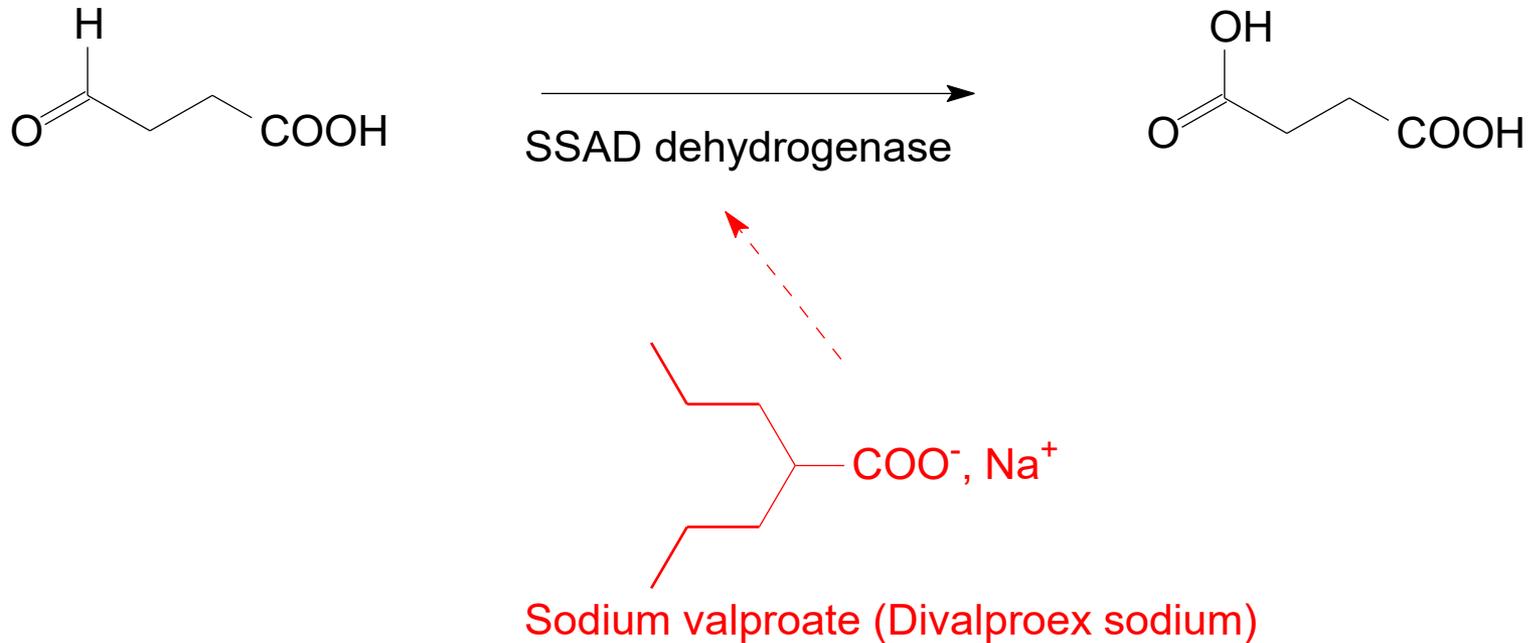
Καταλυτικός μηχανισμός αποκαρβοξυλίωσης στο ενεργό κέντρο της GABA-T

Η μίνη της PLP με την Lys329 (1) στο ενεργό κέντρο της GABA-T, μετατρέπεται στην μίνη GABA-PLP (2). Η Lys329 θα αποσπάσει το γ -πρωτόνιο οδηγώντας στο σχηματισμό της ταυτομερούς PMP μίνης (3). Η υδρόλυση αυτού του ενδιάμεσου καταλύεται από το ένζυμο και οδηγεί στο σχηματισμό της ηλεκτρικής ημιαλδεΐδης και της PMP.

Ενίσχυση της βιοσύνθεσης του GABA:

Βαλπροϊκό νάτριο, 2-προπυλοπεντανοϊκό νάτριο

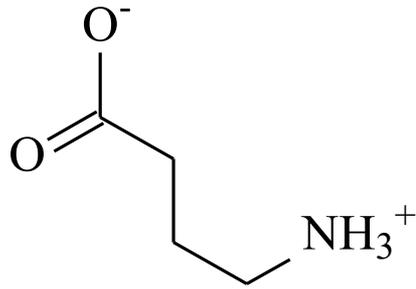
1963: *Pierre Eynard, Universite de Lyon* → μια τυχαία ανακάλυψη!!!



Αναστολή του ενζύμου αποικοδόμησης: ενεργοποίηση του ανάδρομου ελέγχου = αντιεπιληπτική δράση + ενίσχυση κατασταλτικών ΚΝΣ (BAR, BENZ)

Παρενέργειες – υπνηλία, αύξηση σωμα. βάρους- **ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ**

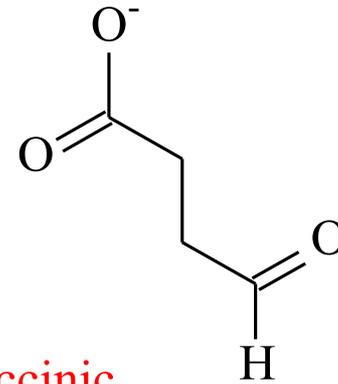
...και μια καθόλου τυχαία ανακάλυψη: **γ -VinylGaba (Vigabatrin)**



GABA

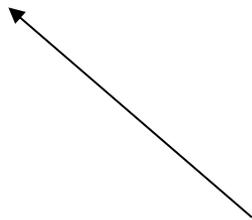


GABA-T
Vitamin B6

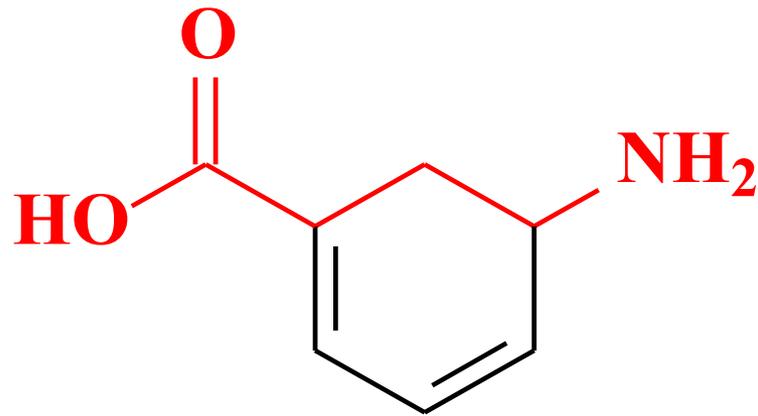


**Succinic
semialdehyde SSA**

Μελέτη του μηχανισμού δράσης του φυσικού προϊόντος **Gabaculine** οδήγησε στην ανακάλυψη του **γ -Vinylgaba (Vigabatrin)**

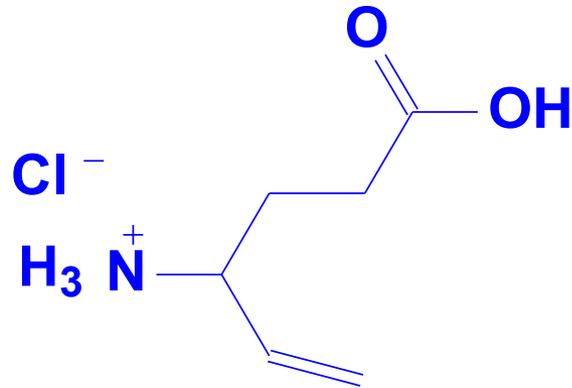


Αντιεπιληπτικό φάρμακο



Το φυσικό προϊόν **Gabaculine**, (5-αμινοκυκλοεξαδιεν-1,3-υλο-1-καρβοξυλικό οξύ, *Streptomyces toyocaensis*), είναι ο ισχυρότερος γνωστός αναστολέας της GABA-T: προσωρινή αναστολή

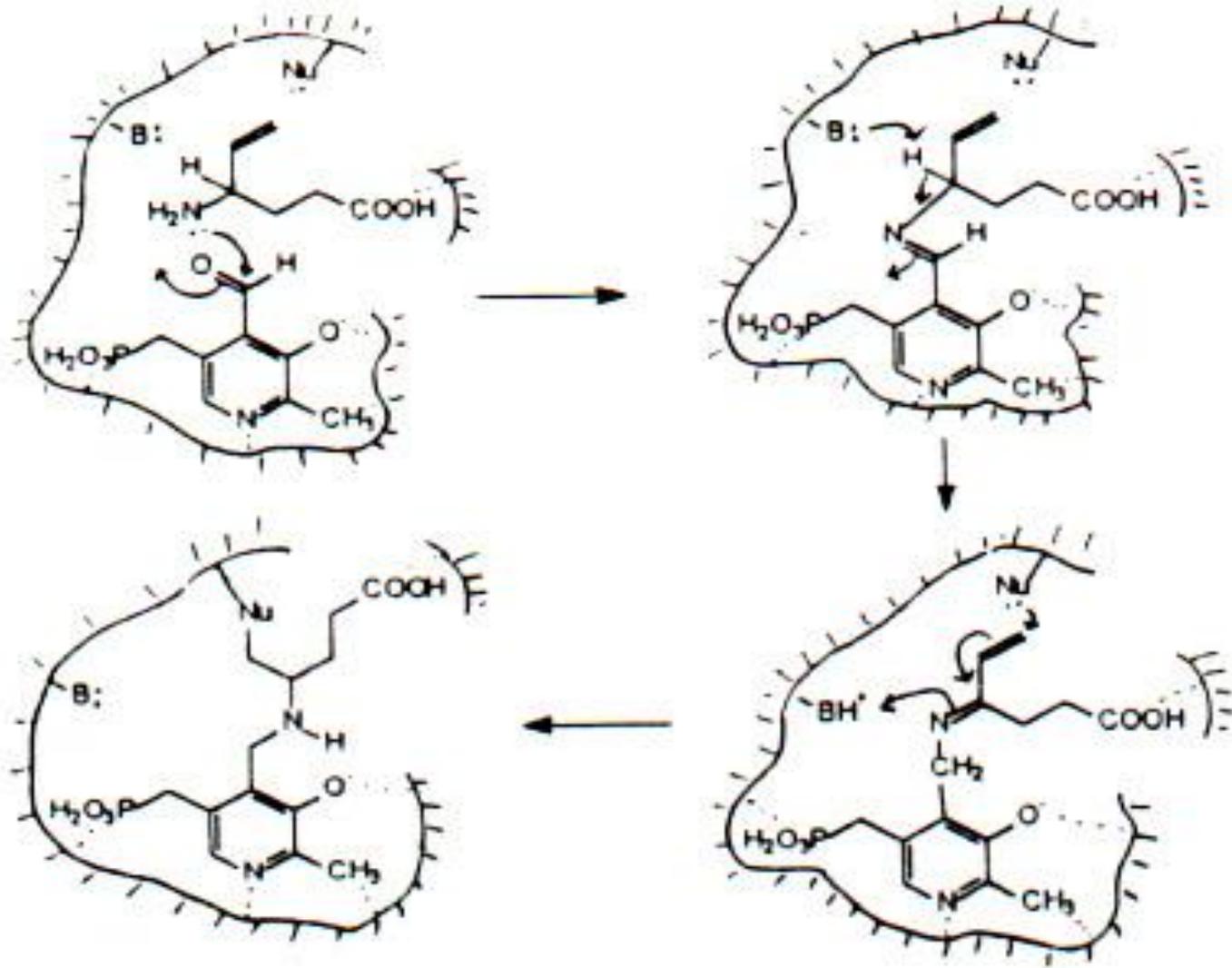
(R,S)-4-αμινοεξεν-5-οϊκό οξύ, γ-vinylgaba Vigabatrin: ένα ορθολογικά σχεδιασμένο φάρμακο



Διέρχεται ικανοποιητικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό: αύξηση λιποφιλίας + μείωση βασικότητας της αμινομάδας, ώστε στο φυσιολογικό pH να υπερισχύει η αδιάστατη μορφή του φαρμάκου, που αναγνωρίζεται από τον μεταφορέα των L-αμινοξέων.

gaba pka: 4 / 9.7 (→ 4.3)

vigabatrin pka: 4.23 / 10.43 (→ 3.57)



Το γ -vinylgaba συνδέεται ομοιοπολικά με την B6 και με το ένζυμο (υπόστρωμα αυτοκτονίας, suicide substrate): μη αντιστρεπτή αναστολή \rightarrow αντισπασμωδική δράση
ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΔΙΑΙΤΑΣ

Θεραπεία μερικών
σπασμών σε βρέφη και παιδιά

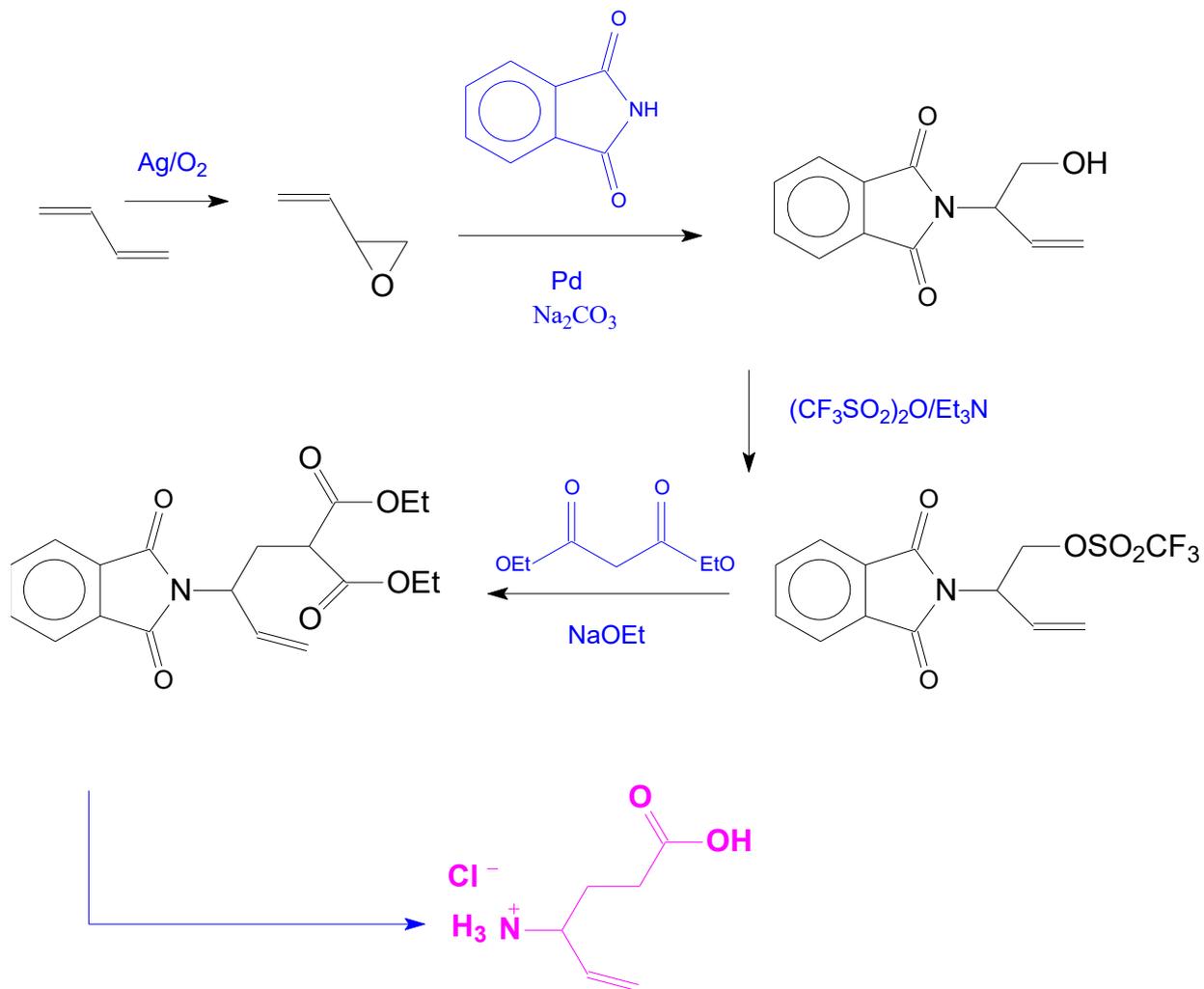
Απαγορεύεται στην εγκυμοσύνη
(νευροϊστοπαθολογικές ανωμαλίες)

Τοξικό στον αμφιβληστροειδή: πιθανότητα μη αντιστρεπτής απώλειας οπτικού πεδίου (30-40% των ασθενών)

Γλαύκωμα **ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟΣ Ο ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

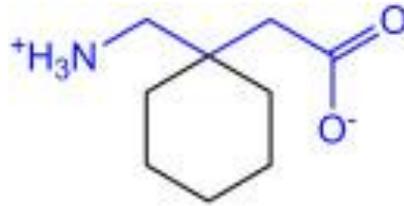


**Συσσώρευση GABA στον αμφιβληστροειδή,
υπερενεργοποίηση του υποδοχέα GABA_A**

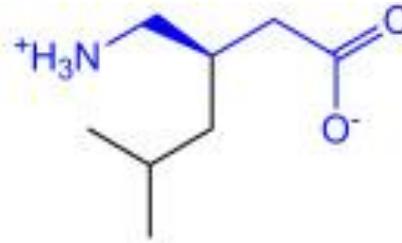


ο καταλύτης Pd σχηματίζει σύμπλοκο π-αλλυλοπαλλαδίου και διευκολύνει την στερεοεκλεκτική διάνοση του εποξειδίου

Gabapentin 2-[1-(α-αμινομεθυλο)κυκλοεξυλ]οξικό οξύ

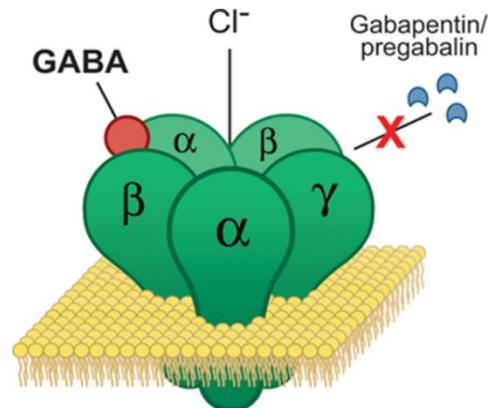


Pregabalin: 3-ισοβουτυλο-GABA



Τα **Gabapentin** και **Pregabalin (gabapentinoids)**, λιπόφιλα παράγωγα του GABA σχεδιάστηκαν ως αναστολείς της GABA-T. Όμως, δεν αναστέλλουν το ένζυμο, ούτε συνδέονται - για στερεοχημικούς λόγους - στον υποδοχέα GABA_A

Δρουν ως αρνητικοί αλλοστερικοί τροποποιητές προσυναπτικών τασοεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου και μειώνουν την αγωγιμότητα Ca²⁺ και την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος.

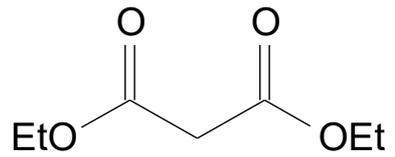


Συνταγογραφούνται ως:

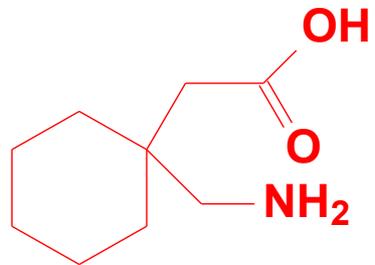
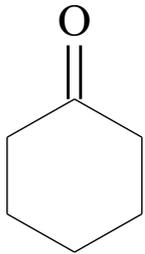
- **Αντιεπιληπτικά** - στη συμπληρωματική θεραπεία μερικών σπασμών (έμμεση ενίσχυση της απελευθέρωσης + επιβράδυνση μεταβολισμού του GABA)
- **Αναλγητικά** με σημαντική δράση σε ημικρανίες και νευροπαθή πόνο – σε μεθερπητική και διαβητική νευροπάθεια.
- **Για τη μείωση της εμβοής**

Το Pregabalin είναι ισχυρότερο (2-4 φορές) αναλγητικό από το Gabapentin.

Διαθέτει και σημαντική **αγχολυτική δράση** → χορηγείται στη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή.

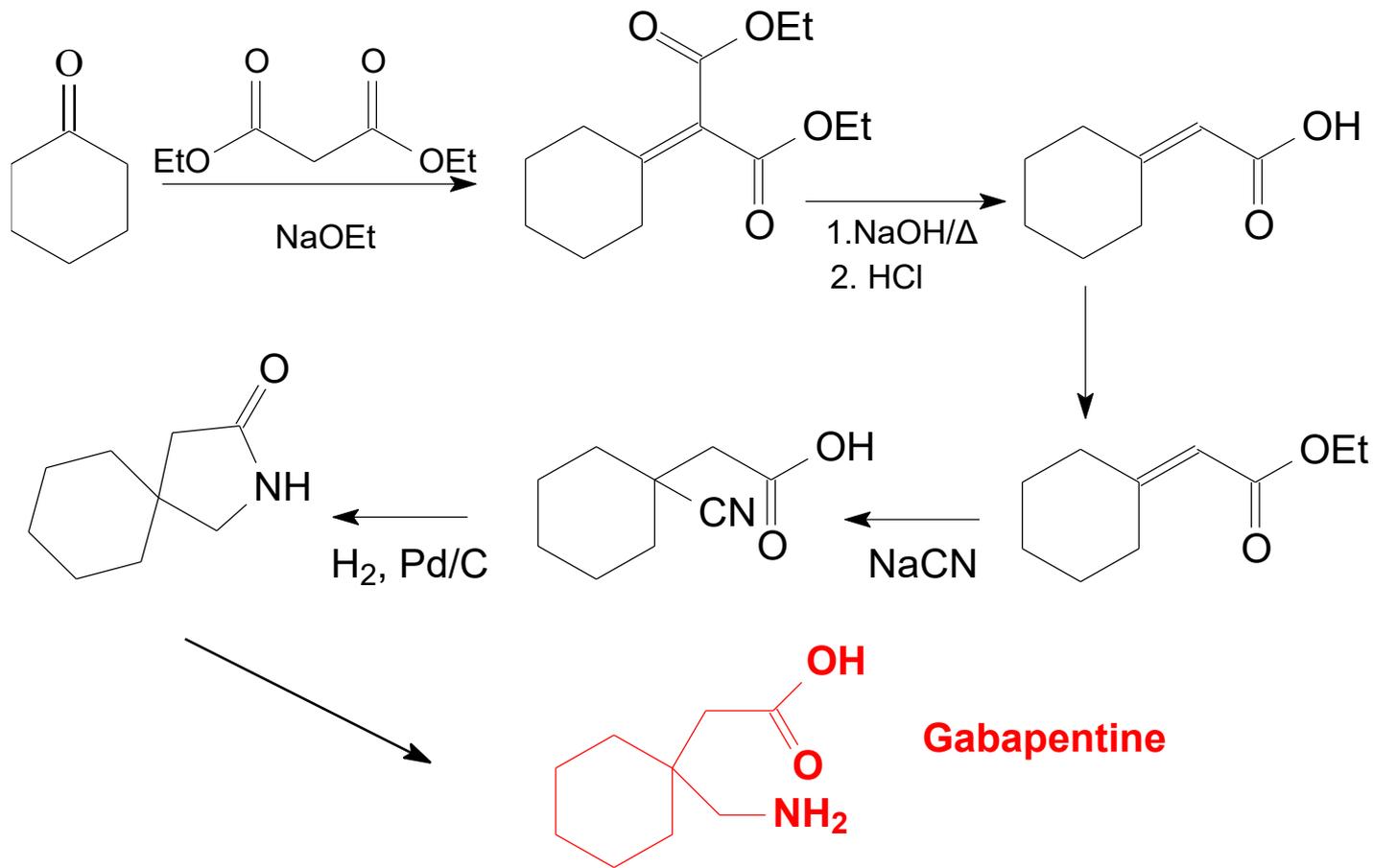


NaCN



Gabapentin

2-[1-(αμινομεθυλο) κυκλοεξυλ]οξικό οξύ

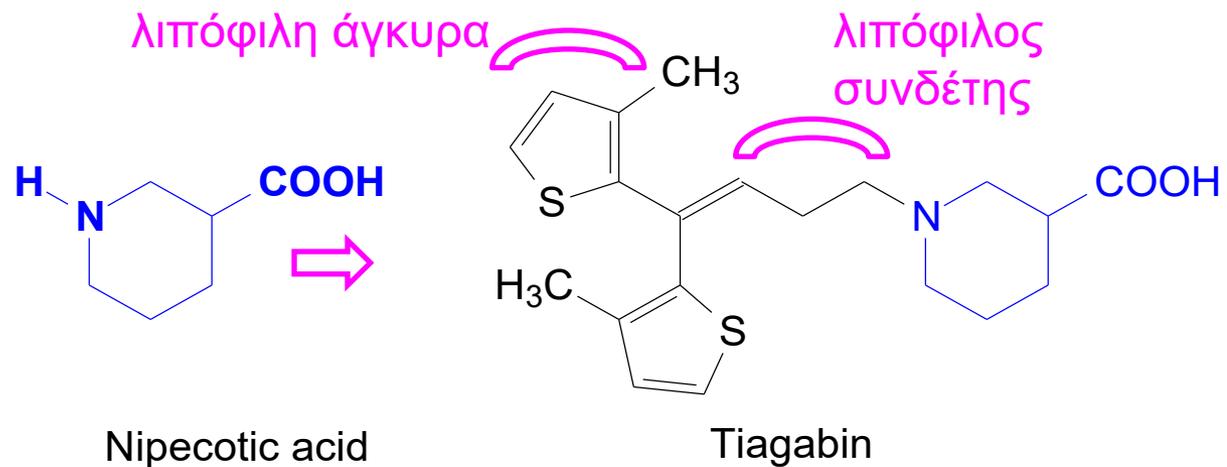


Βιοδιαθεσιμότητα αποδεκτή (60%) σε χαμηλή δοσολογία - μειώνεται σημαντικά με τον κορεσμό του μεταφορέα των L-αμινοξέων

Το pregabalin απορροφάται ταχύτερα και έχει απλούστερη φ/κ,.

Tiagabine: το φάρμακο που αναστέλλει την επαναπρόσληψη του GABA

Το **GABA** και η γλυκίνη μεταφέρονται στην μεμβράνη από έναν κοινό **κυστιδικό μεταφορέα**. Η **επαναπρόσληψη του GABA** πραγματοποιείται από τους προσυναπτικούς νευρώνες και τα αστροκύτταρα (20%) με τη βοήθεια ειδικών **διαμεμβρανικών μεταφορέων**: **GAT-1** (νευρώνων) και **GAT 2/3** (αστροκυττάρων).



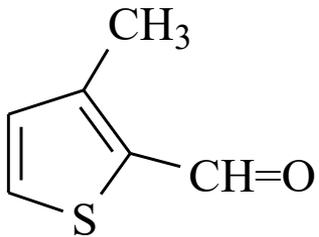
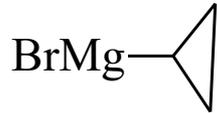
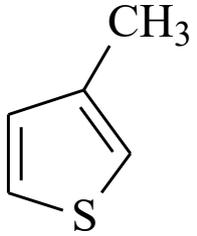
Από τους 4 μεταφορείς, **GAT-1**, **GAT-2**, **GAT-3** και **BGT-1**, σημαντικότερος είναι ο **GAT-1**

Το **νιπεκοτικό οξύ** (προϊόν υδρογόνωσης του 3-πυριδινοκαρβοξυλικού οξέος) αναστέλλει την επαναπρόσληψη GABA από νευρώνες και κύτταρα γλοίας, αλλά **δεν διαπερνά τον BBB**.

Το **Tiagabine** αναστέλλει σχετικώς εκλεκτικά τον **GAT-1**.

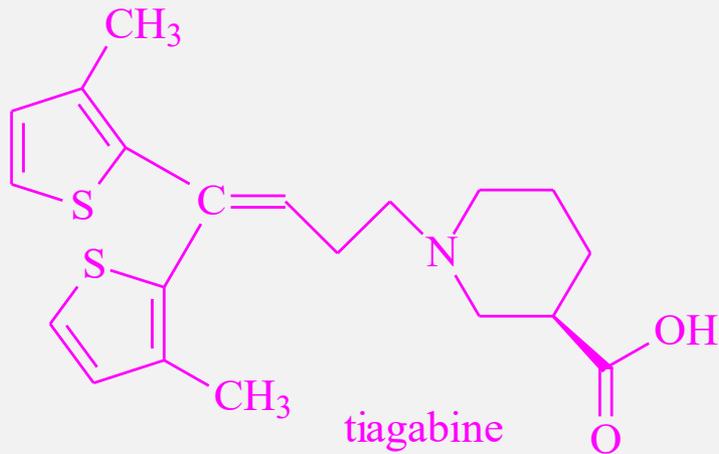
Ισχυρό αντισπασμωδικό φάρμακο. Χορηγείται (ως θεραπεία δεύτερης γραμμής) στη συμπληρωματική αντιεπιληπτική θεραπεία ενηλίκων (>12 ετών). Πιθανότητα εμφάνισης ζάλης, πονοκέφαλου, κατάθλιψης, ψύχωσης. Χορηγείται και:

- σε κρίσεις πανικού
- σε νευροπαθή πόνο

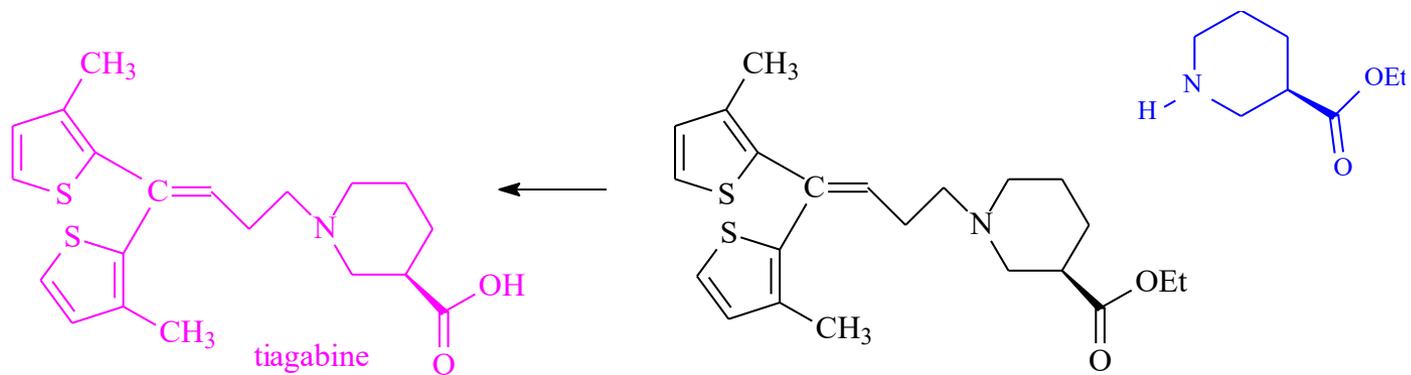
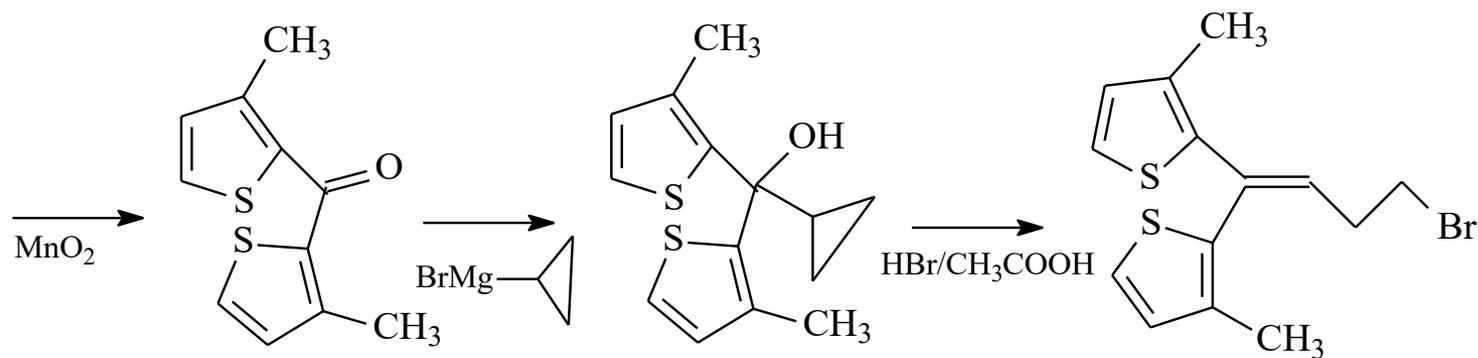
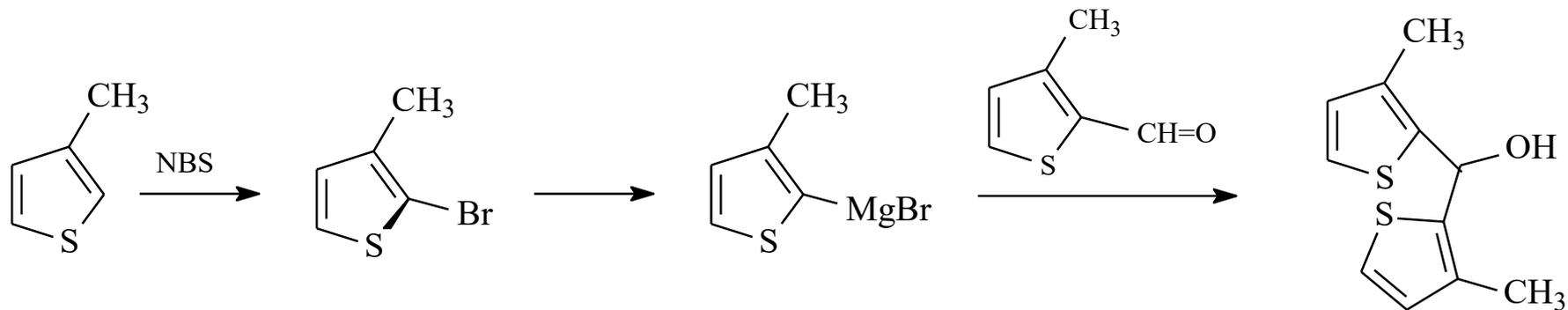


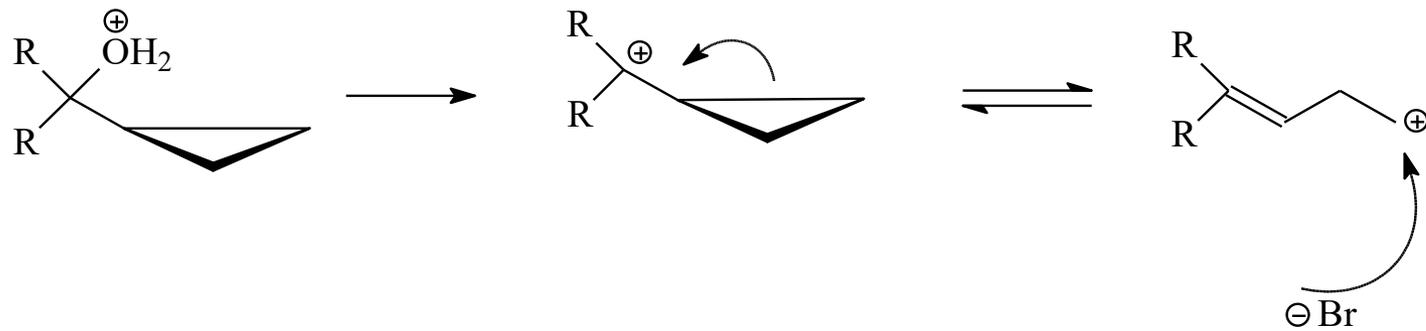
Tiagabine

(3R)-1-[4,4-δισ(3-μεθυλο-2-θειενυλο)-3-βουτενυλο]-3-πιπεριδινοκαρβοξυλικό οξύ



tiagabine





Διάνοιξη κυκλοπροπανικού δακτυλίου με την επίδραση
HBr

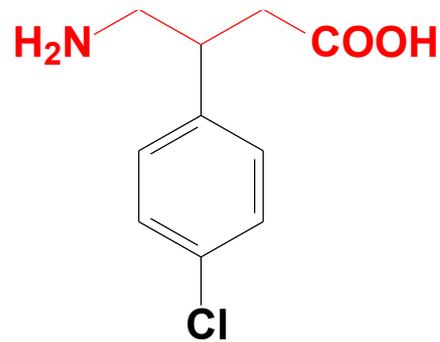
ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ GABAR

Το GABA λειτουργεί στο 1/3 των εγκεφαλικών συνάψεων. Η νευρική εκπόλωση προκαλεί απελευθέρωση GABA - εξαρτώμενη από Ca^{2+} - που συνδέεται σε μετασυναπτικούς και εξωσυναπτικούς υποδοχείς:

- **ιοντοτροπικούς GABA_A** πενταμερή πεπτίδια
- **μεταβοτροπικούς GABA_B (GPCR)**, σε ΚΝΣ και στο αυτόνομο ΝΣ.
- **ιοντοτροπικούς GABA_c ή GABA rho**) υποκατηγορία των GABA_A που εκφράζονται κυρίως στον αμφιβληστροειδή και αποτελούνται από ρ (rho) υπομονάδες.

Οι ιοντοτροπικοί υποδοχείς μεταδίδουν πολύ γρήγορα το μήνυμα (fast responding receptors), σε αντίθεση με τους μεταβοτροπικούς υποδοχείς που δρουν πιο αργά, με πιο πολύπλοκο μηχανισμό δράσης.

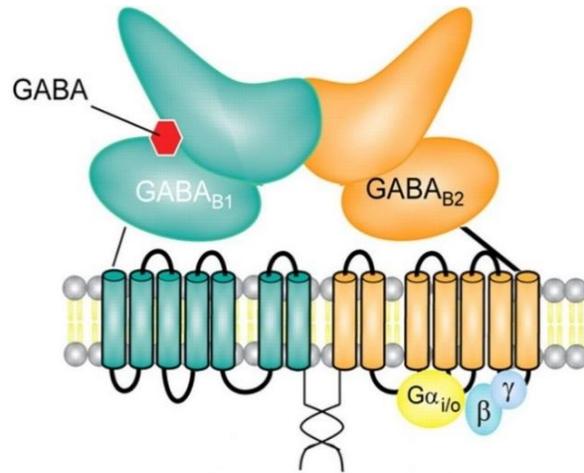
Το Baclofen διαπερνά τον BBB και δρα ως **ορθοστερικός αγωνιστής** στον **GABA_B**.
Δεν αναγνωρίζεται από τον **GABA_A**.



Baclofen

(R,S)-4-αμινο-3-(4-χλωροφαινυλο)βουτανοϊκο οξύ

Πρόσδεση στον υποδοχέα GABA_B



Πρόσδεση του GABA στην B1 υπομονάδα προκαλεί αποσύνδεση της B2 από τη G-πρωτεΐνη και πυροδοτεί σηματοδοτικά μονοπάτια καταστολής

→ έλεγχος απελευθέρωσης
νευροδιαβιβαστών

Ενδείξεις σπασμολυτικό των σκελετικών μυών - αναστολή διάνοιξης διαύλων Ca^{2+} στα κινητικά νεύρα του νωτιαίου μυελού: στη **θεραπεία σπαστικότητας (και με baclofen pump)** από ασθένεια (σκλήρυνση κατά πλάκας), τραυματισμό ή από εγκεφαλικό επεισόδιο.

Off label: σε **χρόνιο άσθμα**, στη **γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση**.

Άλλες ενδείξεις: στην **απεξάρτηση αλκοολικών**.

Δεν χρησιμοποιείται ευρέως (σοβαρές παρενέργειες: παραισθήσεις, ζάλη, ναυτία, σύγχυση, εθισμός)

Σύνδεση στον υποδοχέα GABA_A

- προσυναπτικοί, μετασυναπτικοί και εξωσυναπτικοί υποδοχείς

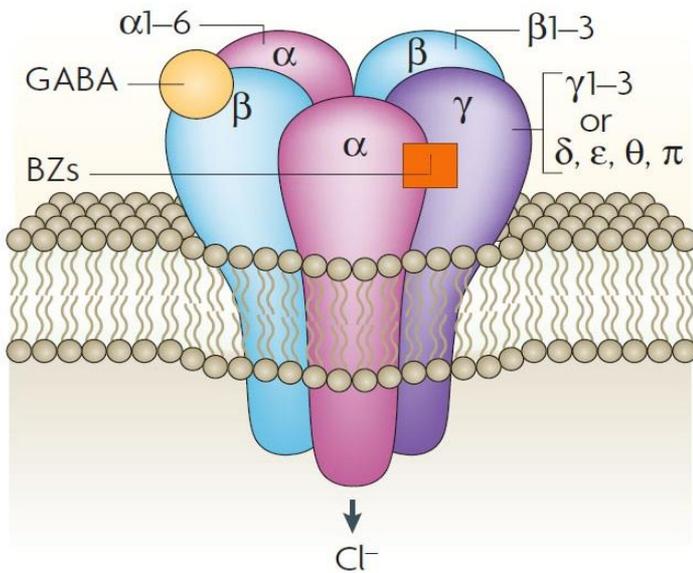
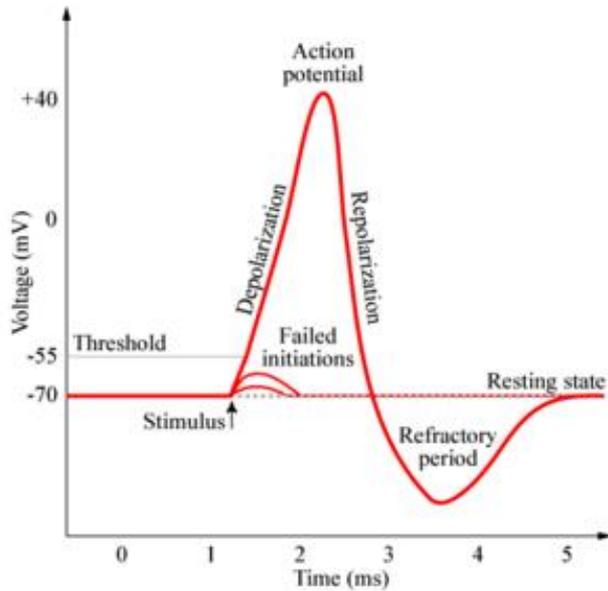
Ορθοστερικοί και αλλοστερικοί συνδέτες του GABA_A τροποποιούν την φυσιολογική λειτουργία του διαύλου χλωρίου

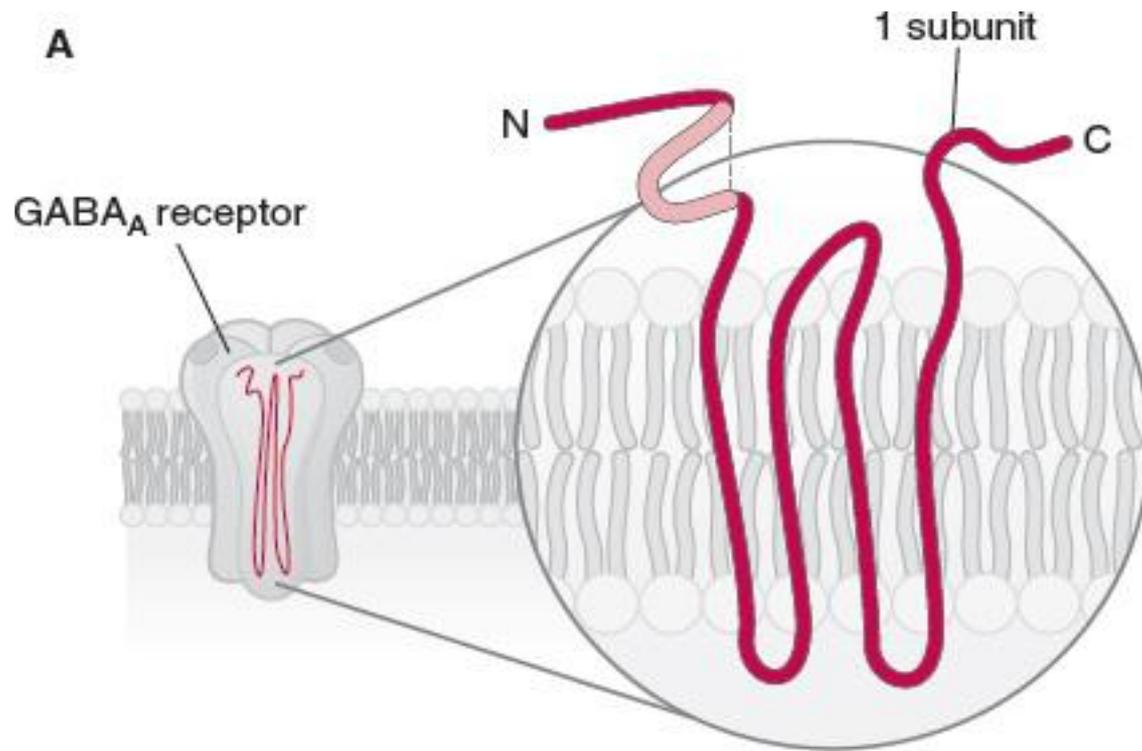
Με τη διάνοιξη του διαύλου εισέρχονται ιόντα Cl⁻ στο κύτταρο.

• **Μετασυναπτικοί νευρώνες:** υπερπόλωση και σταθεροποίηση του αρνητικού δυναμικού της μεμβράνης.

• **Προσυναπτικοί νευρώνες:** Η εισροή Na⁺ εξισορροπείται από ισοδύναμη εισροή Cl⁻ => αναστέλλεται η διάνοιξη των τασοεξαρτώμενων διαύλων Ca²⁺ και η απελευθέρωση διεγερτικού νευροδιαβιβαστή.

16 υπομονάδες





Σχηματική αναπαράσταση του υποδοχέα GABA_A: ετεροπενταμερές αποτελούμενο συνήθως από α, β και γ υπομονάδες (2:2:1) τοποθετημένες κυκλικά γύρω από τον κεντρικό δίαυλο χλωρίου.

Κοντά στο εξωκυτταρικό N-άκρο εντοπίζονται οι θέσεις πρόσδεσης διαφόρων φαρμάκων (Βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά) κ.α. δραστικών ενώσεων (νευροστεροειδή). Η σχετική αναλογία και η ακριβής σύσταση των υπομονάδων επηρεάζουν την πρόσδεση και την αποτελεσματικότητα των προσδεμάτων.

Οι ιοντοτροπικοί GABA_A-R ανήκουν στην οικογένεια βρόχου Cys (χαρακτηριστικό βρόχο κυστεΐνης στο N-άκρο). Συγκροτούνται από 5 διαφορετικές υπομονάδες. Οι α- είναι κύριες, ενώ οι υπόλοιπες είναι δευτερεύουσες/ρυθμιστικές.

Στη κλειστή κατάσταση 5 ογκώδη κατάλοιπα Leu (ένα/υπομονάδα) συμμετέχουν σε δίκτυο υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων και φράζουν τον πόρο.

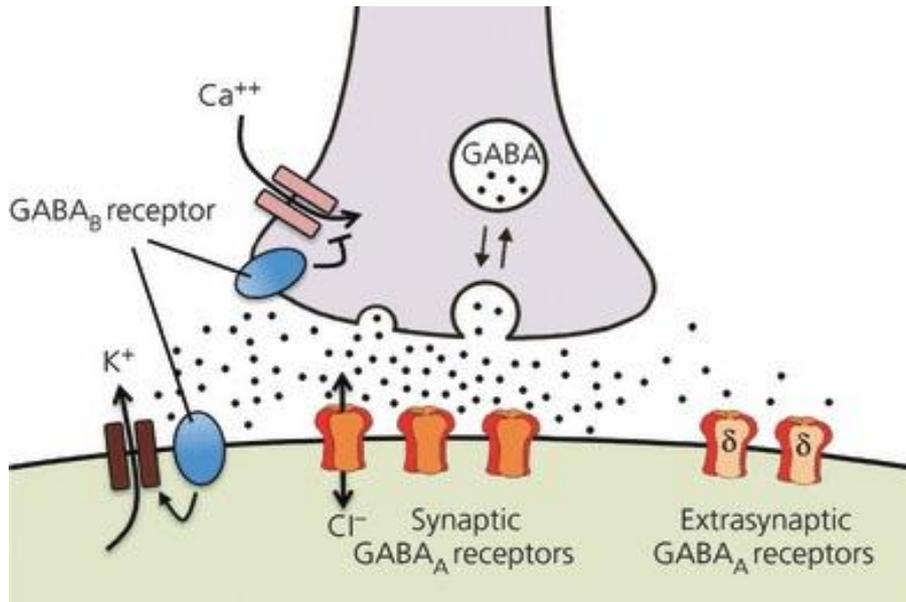
Η πρόσδεση 2 μορίων GABA στο εξωκυτταρικό N-άκρο, στη μεσεπιφάνεια α/β προκαλεί αλλαγή διαμόρφωσης.

Μειώνονται οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των καταλοίπων Leu που απομακρύνονται από το κέντρο του πόρου.

Αυτό καταλαμβάνεται από πολικά αμινοξέα (Ser / Thr) που το καθιστούν πλέον υδρόφιλο, γεγονός που διευκολύνει τη μεταφορά ιόντων.

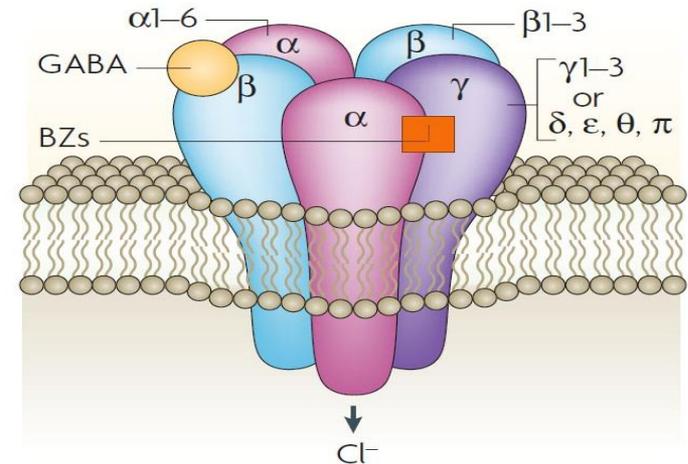
Διαχρονικοί στόχοι φαρμάκων, εγκεκριμένων και πειραματικών

Η διατήρηση της ισορροπίας διεγερτικών / ανασταλτικών σημάτων στα εγκεφαλικά νευρωνικά δίκτυα σχετίζεται με την φυσιολογική διανομή και λειτουργία των υποδοχέων **GABA_A**. Ανωμαλία λειτουργίας και χρόνια υπερδιέγερση εντοπίζεται σε νευρολογικές και ψυχιατρικές ασθένειες: επιληψία, εγκεφαλική ισχαιμία, εκφυλιστικές νόσοι Alzheimer, Parkinson, Huntington.

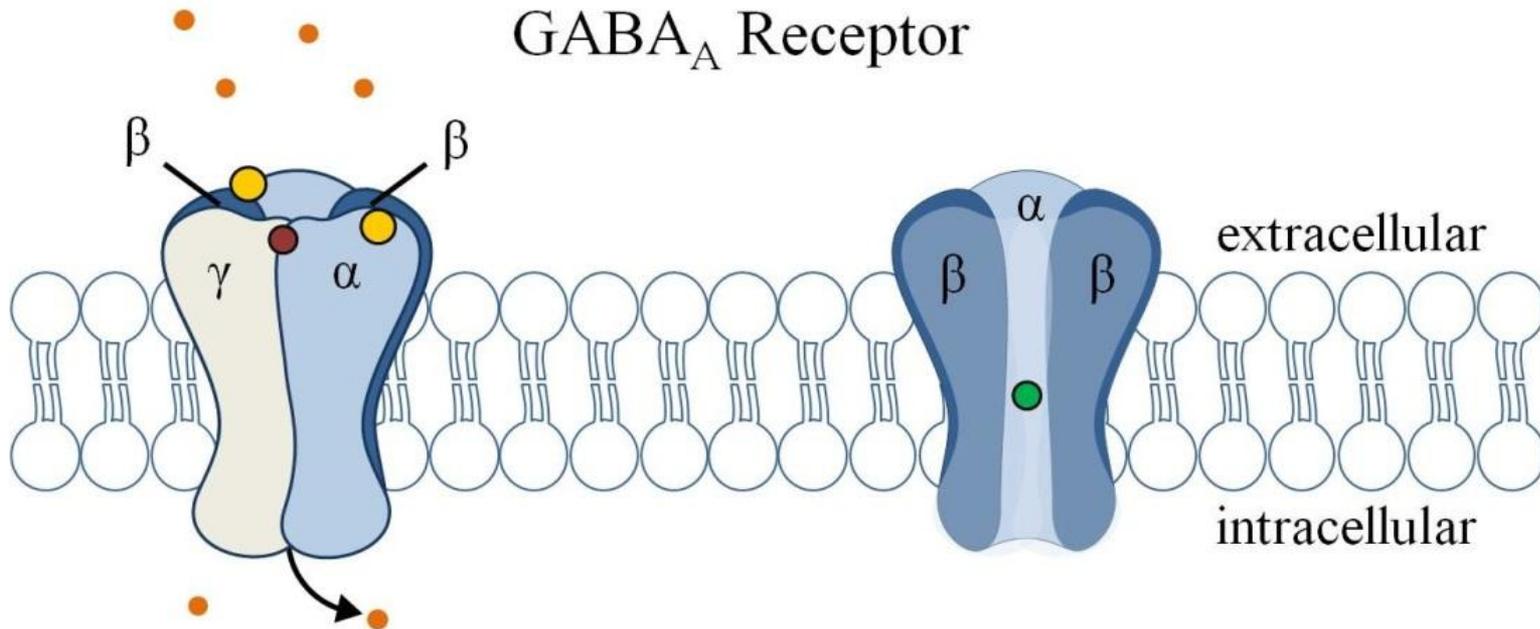


Υποδοχείς με $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ και β και δ υπομονάδες, τοποθετούνται εκτός των συνάψεων και δεν ανταποκρίνονται στις βενζοδιαζεπίνες.

Υποδοχείς με $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ και β και γ υπομονάδες είναι κυρίως συναπτικοί και ανταποκρίνονται στις βενζοδιαζεπίνες.



GABA_A Receptor



● GABA/muscimol

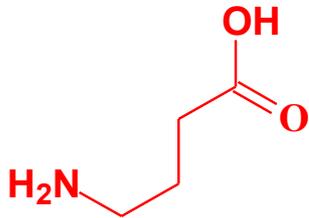
● Chloride ion

● Benzodiazepine

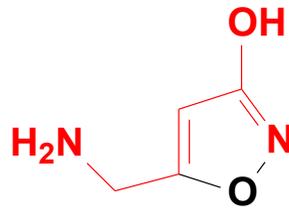
● Picrotoxin/TBPS

Η φυσιολογική λειτουργία του διαύλου επηρεάζεται από τη πρόσδεση ορθοστερικού ή και αλλοστερικού προσδέματος.

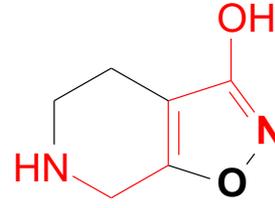
Ορθοστερικοί συνδέτες στον υποδοχέα GABA_A



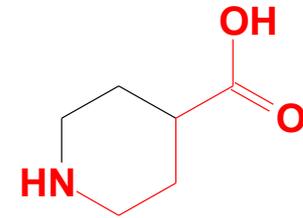
GABA



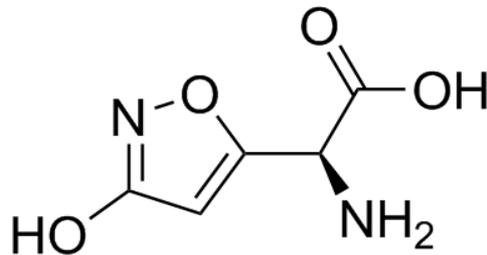
Muscimol



THIP



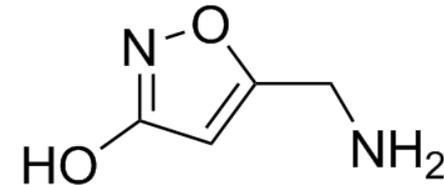
Isoguvanine



Ibotenic acid



decarboxylation



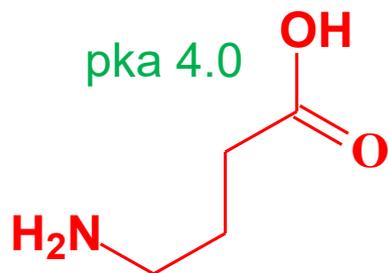
muscimol



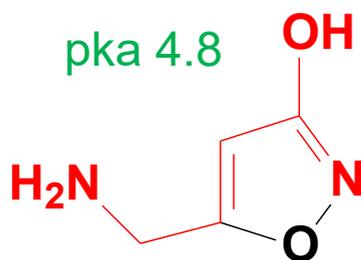
Δομικές απαιτήσεις για αγωνιστική GABAμιμική δράση: άκαμπτα δομικά ανάλογα

4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol

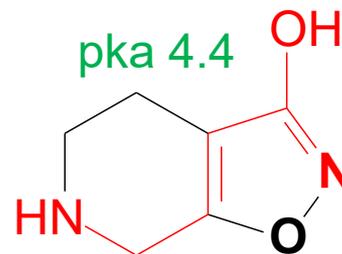
Διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ασκούν GABAμimητική δράση



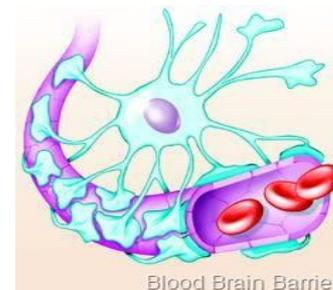
GABA



Muscimol



THIP

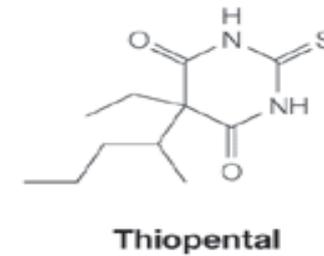
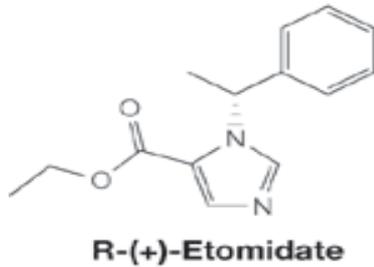
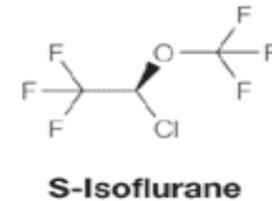
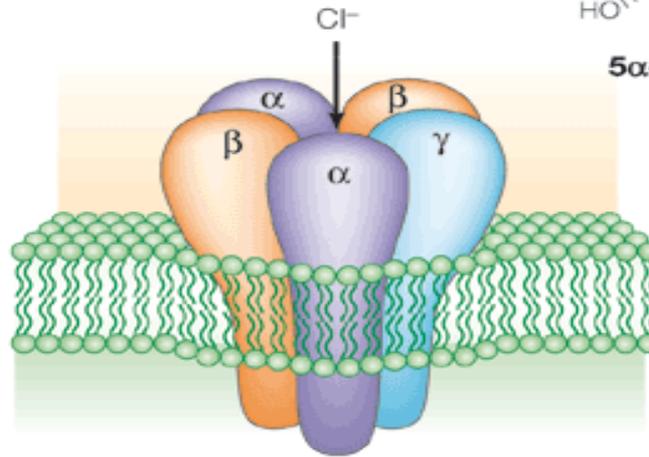
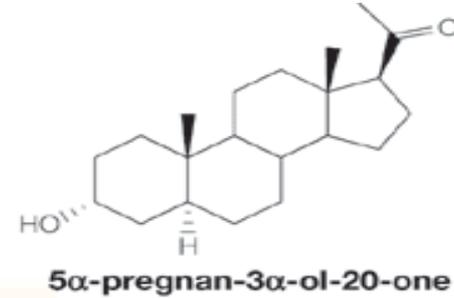
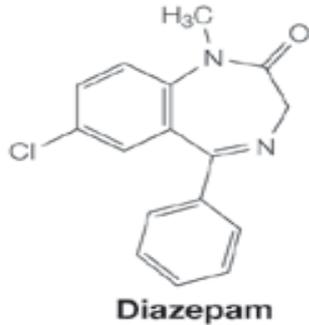


- Το **muscimol** δρα ως ισχυρός GABA_A αγωνιστής σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου: παραισθησιογόνο.
- Το **THIP (ganoxadol)** αναπτύχθηκε ως υπνωτικό, αλλά αποσύρθηκε λόγω ισχυρής καταστολής, παραισθήσεων και απώλειας του προσανατολισμού.

Κανένα δεν χρησιμοποιείται ως φάρμακο

Είναι καλύτερα ανεκτή η ενίσχυση της δράσης του νευροδιαβιβαστή (αφού αυτός απελευθερωθεί), από την (ανεξέλεγκτη) μίμηση της δράσης του

Αλλοστερικοί τροποποιητές του υποδοχέα GABA_A



Η πολυπλοκότητα της αλλοστερικής τροποποίησης δεν μπορεί να μελετηθεί εύκολα, ακόμη και αν επιτευχθεί η κρυσταλλογραφική απεικόνιση του υποδοχέα: οι κρυσταλλογραφικές δομές είναι στατικές και μπορεί να μην αντιστοιχούν στη λειτουργική διαμόρφωση του υποδοχέα.

Ο υποδοχέας GABA_A μπορεί να λάβει πλήθος διαδοχικών διαμορφώσεων, κυμαινόμενων μεταξύ δύο ακραίων μορφών, της ενεργού μορφής, που αντιστοιχεί σε πλήρως ανοιχτό δίαυλο χλωρίου και της ανενεργού μορφής, που αντιστοιχεί σε κλειστό (μη διαπερατό) δίαυλο.

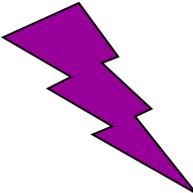
Οι αγωνιστές και μερικοί αγωνιστές σταθεροποιούν την ενεργό διαμόρφωση και ασκούν αντισπασμωδική και αγχολυτική δράση.

Οι αντίστροφοι και μερικώς αντίστροφοι αγωνιστές σταθεροποιούν την ανενεργό διαμόρφωση προκαλούν σπασμούς και άγχος.

Οι ανταγωνιστές δεσμεύονται και στις δύο μορφές, χωρίς να επιφέρουν λειτουργική αλλαγή του υποδοχέα: δεν αλλάζουν τη διαμόρφωση του και δεν επηρεάζουν την αγωγιμότητα των ιόντων χλωρίου.

Βενζοδιαζεπίνες / βαρβιτουρικά

- **Ασφάλεια:** δεν προκαλούν θανάτους σε υπέρβαση δοσολογίας
- **Αλληλεπιδράσεις:** δεν είναι ενζυμικοί επαγωγείς
- **Απομάκρυνση:** πιο αργή, μεγαλύτερος χρόνος δράσης



ΠΡΟΣΟΧΗ

και οι δύο κατηγορίες προκαλούν
σε μακροχρόνια χορήγηση:

- **εθισμό**
(Rebound effect)
- **διασταυρούμενη ανοχή**
(cross tolerance)

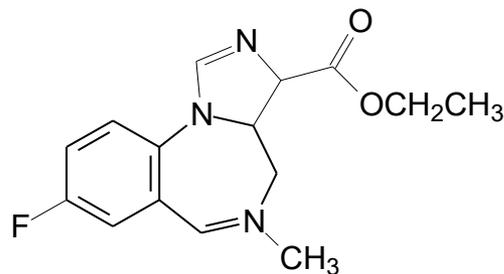
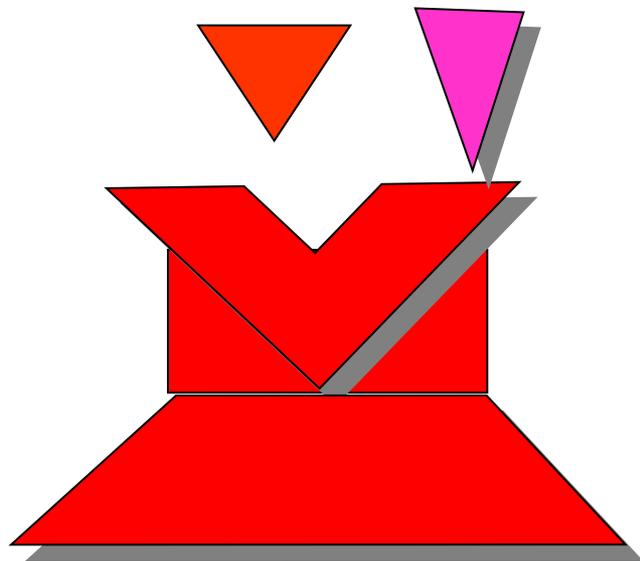


"Say, what's your secret?"

Οι βενζοδιαζεπίνες δεσμεύονται ισχυρά στην α/γ μεσεπιφάνεια, κυρίως επί της α υπομονάδας και αυξάνουν τη συνάφεια του υποδοχέα για το GABA

Παρουσιάζουν **μεγάλη συνάφεια για τους υποδοχείς που περιέχουν α1 υπομονάδα** - σαφώς μικρότερη συνάφεια για τις άλλες ισομορφές των υποδοχέων (με υπομονάδες α2-α6).

Τα βαρβιτουρικά συνδέονται στην α/β μεσεπιφάνεια , όπως και το GABA, και επιβραδύνουν την αποδέσμευση του GABA.



Diazepam

Imidazenyl

Flumazenyl

Ro 15 4513

DMCM

+1.0

+0.5

0.0

-0.5

-1.0

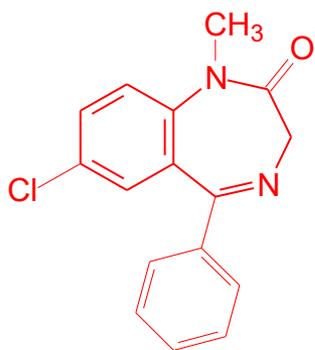
Αγωνιστής PAM

μερικός
αγωνιστής

Ανταγωνιστής

μερικός
ανταγωνιστής

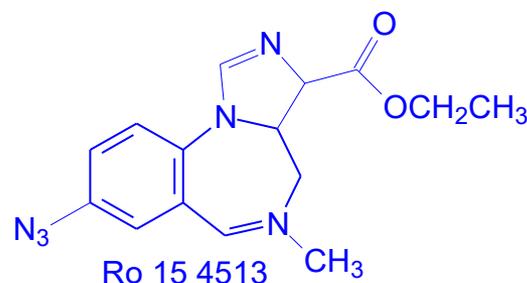
αντίστροφος
Αγωνιστής NAM



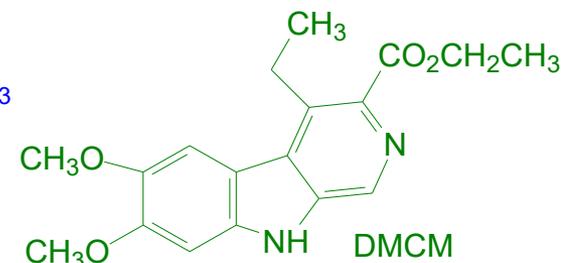
Diazepam



Imidazenyl



Ro 15 4513



DMCM

Προκαλεί άγχος, σπασμούς