

POTENCIJALI GABA RECEPTORA U LEČENJU INSOMNIJE

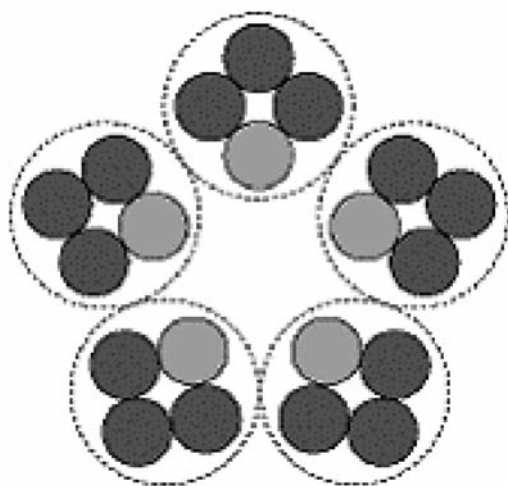
Milica Borovčanin

INHIBITORNI NEUROTRANSMITER GABA

Gama-aminobuterna kiselina (GABA) je prisutna u svim delovima centralnog nervnog sistema (CNS), u interneuronima. GABA je inhibitorni transmiter koji nastaje dekarboksilacijom glutamata i deluje sprečavajući oslobađanje transmitera presinaptičkih završetaka escitatornih neurona. GABA se vezuje za svoje GABA receptore, dovodeći do otvaranja jonskih kanala i hiperpolarizacije membrane, pri čemu hiperpolarisani nervni završeci ne mogu da oslobode svoje transmitere deponovane u vezikulama. Pošto je delovala na svoje receptore, GABA biva ponovo preuzeta u nervne završetke. Inaktivacija GABA-e dešava se u citoplazmi, pod dejstvom GABA-transaminaze (1).

VRSTE I STRUKTURA GABA RECEPTORA

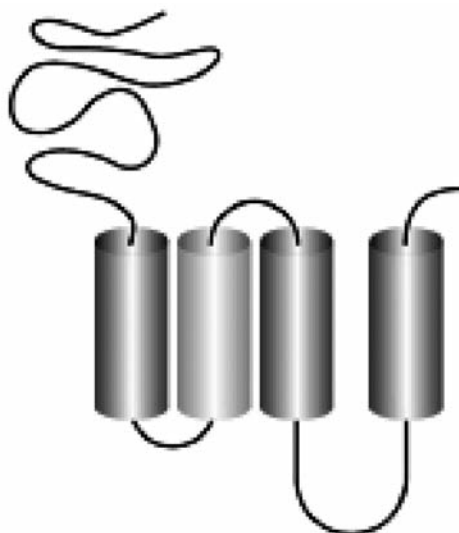
Do sada je otkriveno tri tipa GABA receptora: GABA_A, GABA_B i GABA_C. GABA_A receptor je jonski kanal, permeabilan za anjone, jako sličan nikotinskom receptoru, 5-HT₃ receptoru, glicinskom receptoru i anjonskom receptoru za glutamat. GABA_A je pentamerni molekul (sastoji se od 5 proteinskih



Slika 1. Pentamerna struktura GABA_A receptora

subjedinica - Slika 1), pri čemu svaka subjedinica ima 4 transmembranska domena (Slika 2). Poznato je čak 19 različitih subjedinica u sisara, koje se dalje svrstavaju u 7 grupa: α_1 , α_2 , α_3 , α_4 , α_5 , α_6 i α_7 . Poznate su čak i izoforme pojedinih subjedinica: po dve izoforme α_2 , α_3 i α_4 . Iako je prisustvo α_1 subjedinice u GABA_A receptoru najverovatnije obavezno, ipak je broj mogućih kombinacija subjedinica koje čine ovaj

pentamer jako veliki, što je osnova njegove ogromne funkcionalne heterogenosti.



Slika 2. Transmembranski domeni subjedinice GABA_A receptora

GABA_B receptor je 7TM protein (7 domena koji prolaze kroz čitavu plazma membranu), strukturno srodan mGluR (metabotropni glutaminički receptori) i povezan je za sistem G- proteina. Oskora je farmakološki i funkcionalno okarakterisan i treći tip GABA receptora označen kao GABA_C, koji je jonski kanal (2).

FUNKCIONALNA HETEROGENOST GABA_A RECEPTORA

GABA_A receptor je target najčešće propisivanih hipnotika. Ovi receptori imaju bogate mogućnosti zbog činjenice da imaju mnogo odvojenih vezujućih mesta za raznolike supstance koje mogu da moduliraju aktivnost GABA-e, što uključuje barbiturate, benzodiazepine, alkohole, neurosteroidne, anestetike, blokatore kanala, Zn²⁺...

Mehanizam dejstva barbiturata nije do kraja rasvetljen. Najvažniji mehanizam obuhvata GABA - mimetički efekat fenobarbitona u smislu produženja srednjeg vremena tokom kojeg su otvoreni hlorni kanali, što ima za posledicu hiperpolarizaciju neuronske membrane. Oni se danas izuzetno retko koriste kao sedativi i hipnotici.

Benzodiazepinski receptori su specifična mesta u CNS-u sa visokim afinitetom za vezivanje benzodiazepina, a afinitet pojačavaju GABA i hlor. Benzodiazepini olakšavaju transmisiju koju kontrolišu

GABA, delujući kao indirektni GABA_A agonisti. Vezivanje benzodiazepina za receptor ima za posledicu pojačano vezivanje GABA za GABA_A receptor, što usled njegovog češćeg otvaranja dovodi do povećane propustljivosti hlornog kanala. Ceo proces ima za posledicu povećan ulazak hlornih jona u neuron (3). Postoji najmanje dva tipa benzodiazepinskih receptora: tip 1 (omega 1) i tip 2 (omega 2). Na osnovu savremenih istraživanja postoje indicije da bi ove grupe receptora mogle biti odgovorne za različite farmakološke efekte benzodiazepina u smislu da su benzodiazepinski receptori tipa 1 odgovorni za hipnotičke efekte, a receptori tipa 2 za kogniciju, memoriju i motornu kontrolu. U mozgu je pronađena i treća vrsta benzodiazepinskih receptora - omega 3 ili periferni tip benzodiazepinskih receptora koji je svoje ime dobio zbog svoje najveće rasprostranjenosti u perifernim tkivima. Uloga ovih receptora nije u potpunosti razjašnjena (3).

Zabrinutost zbog potencijalnog razvoja tolerancije i zavisnosti na klasične benzodiazepine dovela je do toga da se propisuju znatno manje. Danas se nameće nova grupa lekova, "Z-hipnotici" (zaleplon, zolpidem, zopiklon, eszopiklon, indiplon) koji imaju isto vezujuće mesto kao i benzodiazepini, ali izgleda da imaju znatno veću selektivnost, što ih čini efikasnijim lekovima sa manje neželjenih dejstava. Zolpidem je izgleda selektivniji za receptore koje sadrže 1 subjedinicu, nego one sa 2 i 3 subjedinicom, a afinitet za one sa 5 subjedinicom nije detektovan. Indiplon ispoljava još veći stepen selektivnosti nego zolpidem za 1, naspram 2 i 3 subjedinice. Takođe je zapažena i njegova aktivnost na receptore sa 5 subjedinicom. Zopiklon je nešto selektivniji za vezivanje za receptore sa 1 i 5, nego sa 3 subjedinicama (4). Veruje se da je dejstvo na san primarno povezano sa 1 i 2 (tzv. hipnotički receptor). To je razlog što su u eksperimentalnim uslovima i kliničkim ispitivanjima novi hipnotici ispoljavali značajno hipnotičko, a minimalno miorelaksantno i antikonvulzivno dejstvo. U mnogim eksperimentalnim studijama zopiklon, zolpidem i zaleplon pokazuju slabije izraženu sedaciju i uticaj na psihomotornu koordinaciju i memoriju, ali je pitanje kliničkog značaja ovih nalaza još uvek otvoreno (3).

Noviji nalazi ukazuju na to da aktivacija GABA_A receptora sa 5 subjedinicom može biti u vezi sa razvojem tolerancije. Takav se nalaz može negirati javljanjem tolerancije i kod zolpidema (nije detektovan afinitet za GABA_A sa 5 subjedinicom) (4).

THIP (4,5,6,7-tetrahidroizoksazol(5,4-c)piridin-3-ol), jedan od prvih GABA analoga, deluje kao selektivni agonist nekih GABA_A receptora i kao antagonist GABA_C receptora. THIP pokazuje

varijabilnost za GABA_A receptore: parcijalni je agonista sa niskim potencijalom za 1 3 2 i 4 3 2 GABA_A receptore i znatnim potencijalom za ekstrasinaptički 4 3 GABA_A receptorski subtip. THIP nema istu ciljnu subgroupu GABA_A receptora kao benzodijazepini i Z-hipnotici (6).

Alternativni prilaz povećanju aktivacije GABA receptora je u inhibiciji GABA transportnih sistema neurona i glije (primarno GAT-1), kako bi se povećala ekstracelularna koncentracija GABA-e, njenim smanjenim uklanjanjem posle sinaptičkog oslobađanja (tiagabin, vigabatrin) (5). Iako tiagabin deluje direktno na GABA_A receptor, takođe povećava nivo GABA-e blokirajući njeno preuzimanje, pa se prevashodno može smatrati indirektnim agonistom nego modulatorom (6).

Zanimljiv je slučaj nalaz mutacije 3 subjedinice, tokom istraživanja neadekvatne reakcije na zolpidem. Izgleda da je ova mutacija povezana sa smanjenom sinaptičkom inhibicijom. Prisustvo nasledne insomnije u porodicama osoba sa ovom mutacijom ukazuje na moguću vezu između insomnije i mutacije 3 (7).

BUDUĆNOST GABA RECEPTORA U LEČENJU INSOMNIJE

Dva pitanja su ključna u pogledu efikasnosti i bezbednosnom profilu tretmana nesaničice: kompozicija receptorskih subjedinica prevashodno vezujućih receptora, kao i njihova regionalna i celularna distribucija. Različite izoforme subjedinica daju različita funkcionalna svojstva receptora i ovi receptori su diskretne mete za vrlo specifično delujuće supstance. Postalo je jasno da lokacija u mozgu na kojoj su eksprimirani različiti GABA_A receptori ima direktan uticaj na kliničku korisnost leka, koji alteriše GABA aktivnost, delujući selektivno na određeni receptorski subtip.

Potrebno je precizno mapirati GABA-eričke neuronske mreže, koje regulišu spavanje, anesteziju i sedaciju, jer je u dosadašnjim studijama utvrđeno da je mnoštvo subkortikalnih i kortikalnih struktura upleteno. Veruje se da tačno tri moždana regiona regulišu non-REM spavanje. GABA-erički neuroni koji podstiču spavanje u ventrolateralnom preoptičkom jedru (VLPO) su verovatno pod toničkom inhibicijom noradrenergičkih neurona *locusa coeruleusa* ponsa, pa inhibicija neurona *locusa coeruleusa* rezultuje u aktivaciji VLPO neurona i indukuje spavanje. Oslobađanje GABA-e iz aktiviranih VLPO neurona verovatno inhibira histaminergičke neurone u tuberomamilarnom nukleusu (TMN) hipotalamusa.

Utvrđivanje precizne distribucije subtipova GABA_A receptora u ovim bitnim regionima mozga, može usloviti dalji razvoj supstanci sa još specifičnijim efektima na spavanje. Vezu struktura - funkcija potrebno je tek rasvetliti za mnoge u obilju GABA_A receptorskih subtipova (8).

LITERATURA

1. Janković, S. Farmakologija i toksikologija, Medicinski fakultet, Kragujevac, 2003.
2. Pantović M, Ravanić D, Milovanović D. Neuronauke - u susret novom milenijumu, Medicinski fakultet, Kragujevac, 2006.
3. Đukić-Dejanović S, Janković S. Medikamentozna terapija u psihijatriji, Medicinski fakultet, Kragujevac, 2005.
4. Petroski RE, Pomeroy JE, Das R, et al. Indiplon is a high-affinity positive allosteric modulator with selectivity for alpha1 subunit-containing GABA_A receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317(1):369-77.
5. Bowery NG, Smart TG. GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history. *Br J Pharmacol* 2006;147Suppl 1:S109-19.
6. Bateson AN. Further potential of the GABA receptor in the treatment of insomnia. *Sleep Med* 2006;7 Suppl 1:S3-9.
7. Buhr A, Bianchi MT, Baur R, et al. Functional characterization of the new human GABA_A receptor mutation $\beta 3(R192H)$. *Hum Genet* 2002;111:154-60.
8. Bateson AN. The benzodiazepine site of the GABA receptor: an old target with new potential? *Sleep Med* 2004;5 Suppl 1:S9-S15.