

UPDATE

RECEPTORS OPIÀCIS: MÉS ENLLÀ DEL RECEPTOR μ

Miquel del Río

ADDICCIONS



SOCIETAT CATALANA
DE PSIQUIATRIA
I SALUT MENTAL





Océan Atlantique

Mer Baltique



Neuchâtel 10 000 AJC

Aygalages 5 000 AJC

Murciélagos 3 000 AJC

Agriculteurs du néolithique

Athènes : statue de Déméter tenant un pavot 7^e siècle AJC

Mycènes : aiguilles ou yen-hok ? 15^e siècle AJC

Gazi : site de la "Déesse des déesses" 15^e siècle AJC

Catal Hüyük, culte des déesses



| Receptor | Op. endògens | precursor | agonista |
|----------|--------------|------------------------------|---------------------------------|
| μ | endorfines | proopiomelano-cortina (POMC) | morfina |
| κ | dinorfines | prodinorfina | Ketociclazolina, pentazozina |
| δ | encefalines | proencefalina | morfina |

Estereoespecífics
 β , μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , ϵ o σ .

- regulació respiratòria
- control de la temperatura
- control de la ingesta
- regulació de l'estrès
- regulació mecanismes nocicepció
- sistema de recompensa

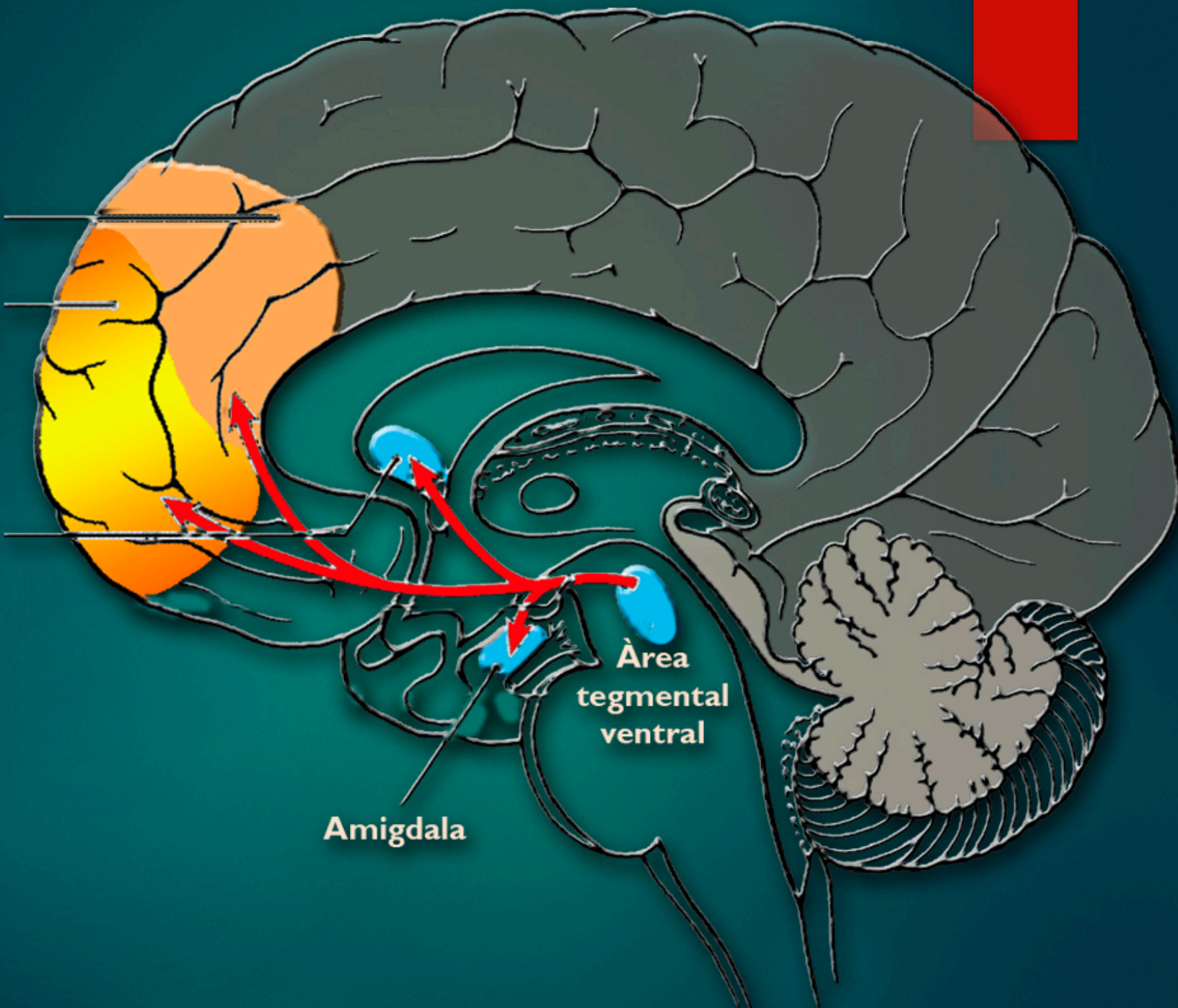
Còrtex prefrontal

Còrtex frontal

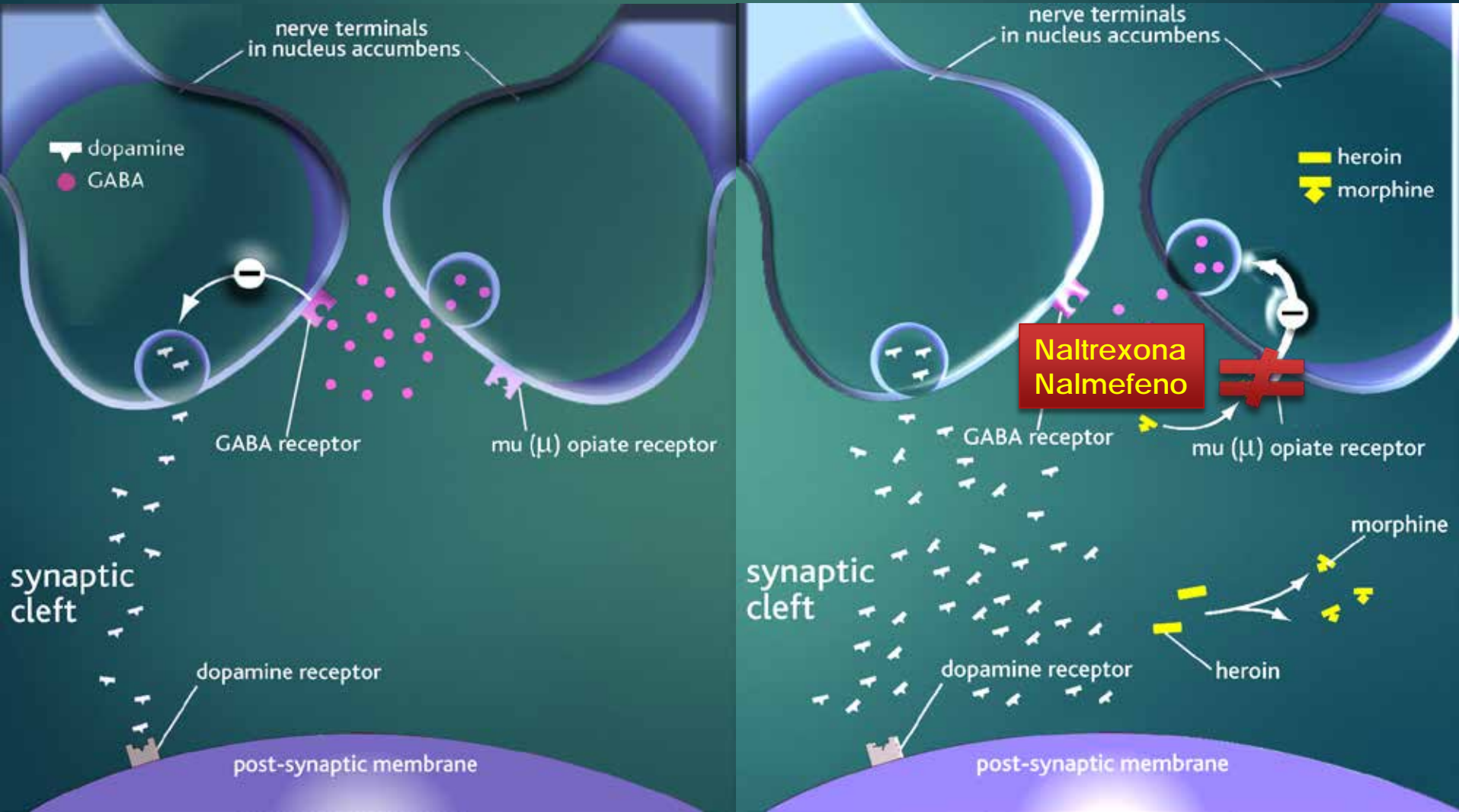
NAC

Àrea tegmental ventral

Amigdala



Receptors μ i sistema DA



| | μ | δ |
|--------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|
| | Analgèsia, depressió respiratòria, eufòria | Regulació nocicepció (encefalines) |
| Morfina | +++ | + |
| Codeïna | ++ | + |
| Metadona | +++ | + |
| Fentanil | +++ | + |
| Petidina | ++ | + |
| Meperidina | ++ | + |
| Oxicodona | ++ | |
| Tramadol | + | + |
| Buprenorfina | ++ / - - | - |
| Pentazozina | Antag. + | + |
| Naltrexona | Antag. +++ | Antag. + |
| Nalmefene | Antag. +++ | Antag. + |

| | K | altres |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| | Analgèsia, sedació, disfòria, al·lucinacions, deliri (dinorfines) | |
| Morfina | + | Cannabinoide CB1 |
| Codeïna | + | |
| Metadona | | Antag. NMDA (d-) |
| Fentanil | | |
| Petidina | + | |
| Meperidina | + | |
| Oxicodona | + | |
| Tramadol | + | £5HT i NA |
| Buprenorfina | Antag. + | |
| Pentazozina | ++ | |
| Naltrexona | Antag. + | |
| Nalmefene | ++/-- | |

El receptor



- Efecte neuromodulador del sistema σ_1 (sistemes DA i del glutamat NMDA)
- Efecte immunomodulador
- Agonistes σ_1 à psicosi
- haloperidol, clorpromazina: ▲ afinitat σ
- Antagonistes σ_1 à AP reguladors dels sistemes DA mesolímbic i mesocortical

El receptor



- Efectes al·lucinògens
- Agonisme σ : cocaïna, metamfetamina, morfina/DAM, fluvoxamina, dextrometorfan, fluoxetina.
- Agonistes sovint actuen sobre altres receptors com els κ i el NMDA del glutamat.
- Fenciclidina agonista σ_1 i antagonista dels NMDA (PCP) .

El receptor



Agonistes selectius σ_1 à

- Propietats AD per modulació NMDA
- Deterior cognitiu en esquizofrènia
- Deliri en gent gran; Alzheimer
- Flashbacks en TEPT
- Fluvoxamina: prevenció en pròdroms esquizofrènia / T. ansiosos

El receptor



Antagonistes σ atenuen en animals els efectes de cocaïna i metamfetamina:

- efectes subjectius i psicomotors
- el reforç
- les convulsions

I redueixen l'auto administració d'OH

¿tractaments útils en addiccions?

El receptor



- à sedació, disfòria, analgèsia
- Circuit de recompensa: efectes contraris

Consum crònic de drogues à ↑ Dinorfines à Inhibició GABA de DA a ATV

- Hipodopaminèrgia a còrtex pre-frontal à impulsivitat i menor control cognitiu

El receptor



Consum crònic d'OH à

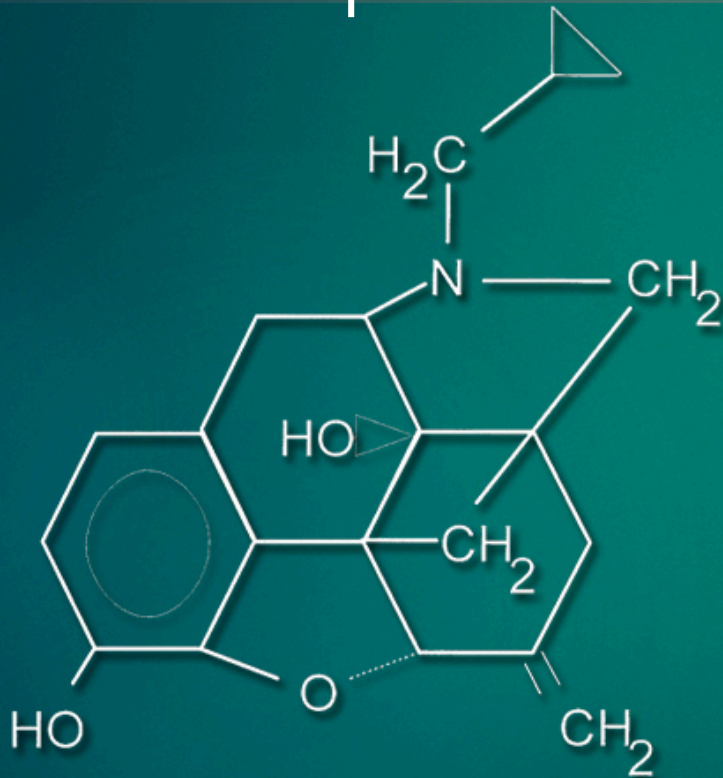
- ▼ recompensa de l'alcohol
- ▲ efectes sedants
- ▲ disfòria

Antagonistes κ , ▼ consum només en animals dependents d'OH.

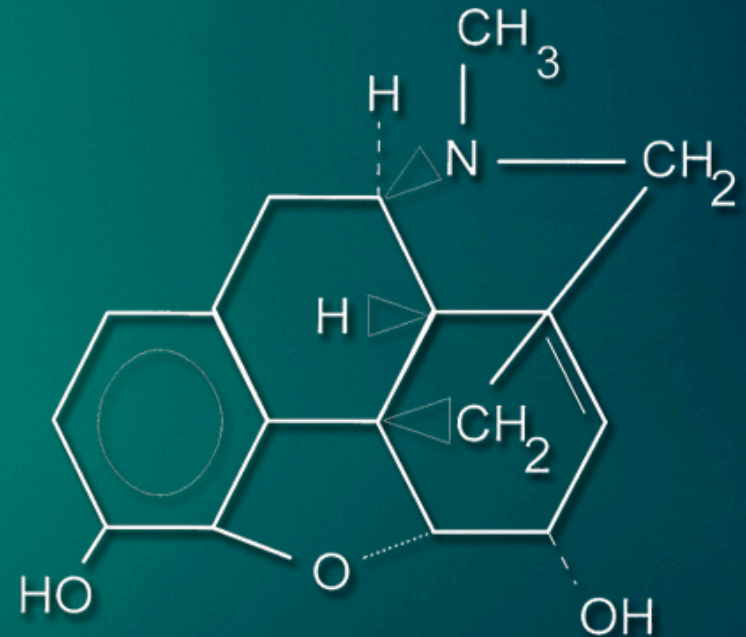
Agonistes κ , ▼ reforç positiu de l'OH per reducció de DA a NAC.

Nalmefene:

- Desenvolupat inici dels 70
- 1995 aprovat als EEUU (sobredosi)



NALMEFENE



MORPHINE

Comparat amb naltrexona:

- No hepatotòxic
- Acció sobre receptors κ hiperregulats
- Orientar-se cap a una reducció del consum

Analgèsia

μ

δ

κ

Supraespinal

+++

—

-/hiperalgèsia

Espinal

++

++


+

Periférica

++

—

++

- 
- Regulació σ i malalties autoimmunes
 - Agonistes σ i depressió
 - Agonistes σ i reparació neuronal
 - Antagonistes σ i psicosi
 - Antagonistes σ i addicció a cocaïna
 - Antagonistes κ i addicció a l'alcohol
 - Antagonistes κ i addicció a cocaïna?

GRÀCIES!

