

A dopamin D₃ receptor – a farmakoterápia szürke eminenciása?

SÜMEGI ANDRÁS, VARGA ÉVA

Vas Megyei Markusovszky Kórház, Pszichiátriai Centrum

A dopaminrendszer kiemelt szerepet játszik több neuropszichiátriai zavar hátterében. Noha a rendszer bizonyos receptorairól, azok funkciójáról viszonylag pontos információkkal rendelkezünk, a D₃ receptor szerepével kapcsolatban sokáig csak igen kevés információ állt rendelkezésre. A jelenlegi kutatási adatok azt mutatják, hogy a D₃ receptor a farmakoterápia során olyan, minőségileg új célpontot jelenthet, melynek segítségével a dopaminerg transzmisszió további finomhangolására és optimalizálására nyílnak lehetőségek. A magyar fejlesztésű cariprazin ezen kutatások eredménye, D₃ receptorokon mutatott aktivitása révén új dimenziókat nyithat a szkizofrénia és az affektív zavarok terápiájában.

Kulcsszavak: dopaminrendszer, dopamin, D₃ receptor, cariprazin

Évtizedek óta ismert, hogy számos neuropszichiátriai megbetegedés patofiziológiájának hátterében a dopaminrendszer kulcsfontosságú szereppel bír. Olyan betegségek, mint a szkizofrénia és affektív spektrumba tartozó zavarok, szenvedélybetegségek, bizonyos személyiségzavarok, Parkinson-kór, ADHD, Tourette szindróma, stb. esetében a hibás dopaminerg transzmisszió, valamint annak intra- és intercelluláris komponensei és következményei jelentősen képesek befolyásolni a betegség(ek) kimenetelét és a farmakoterápiás lehetőségeket. Rendkívüli összetettsége és neuronhálózati kapcsolatrendszere miatt a dopaminrendszer kutatása során még napjainkban is csak az mondható el, hogy bizonyos funkciói viszonylagosan jól ismertek, azonban pár lépéssel „beljebb” már sokasodnak a kérdőjelek. A közelmúlt kutatásai több, a dopaminrendszerről eddig alkotott, nem kevés esetben megdönthetetlennek gondolt vélekedést írtak felül, mind a jeltovábbító, mind pedig a receptor-specifikus elemek területén, alapjaiban változtatva meg a klinikus asszociációit a dopaminrendszerről a napi terápiás gyakorlatban.

A DOPAMINERG PÁLYÁK

A dopaminerg neuronok több pályarendszeren fejtik ki hatásukat. A **nigrostriális pálya** a substantia nigra pars compactjából ered, és a dorzális striátumot látja el. Fő feladata a motoros működések szabályozása a viselkedés szempontjából releváns ingerek hatására.

A **mezolimbikus pálya** kiinduló pontja a ventrális tegmentális área (VTA), axonjai a ventrális striátum (nucleus accumbens, tuberculum olfactorium), az amygdala, a hippocampus, a septum és a piriform kortex területén végződnek. A mezolimbikus pályarendszer fő funkciója a motivációs, jutalmazási és megerősítési folyamatok szervezése (nucleus accumbens), az explicit memória, a kontextuális illesztés szabályozása (hippocampus), különböző szociális jelek és ingerek észlelése, azok emocionális osztályozása és minősítése (amygdala), emellett általánosságban az affektív és motivációs működések szervezése és kontrollja. A **mezokortikális pálya** szintén a VTA területéről indul, a frontális, cinguláris és entorhinális kortextet látja el. Funkciója igen összetett, rendkívül fontos szerepe van a motivációs, az emocionális működések, a realitáskontroll, a monitorozási és a kognitív folyamatok szervezésében, összehangolásában. A tubero-infundibuláris pálya sok egyéb komponens mellett a neuroendokrin és bizonyos vizuális funkciók szabályozásában játszik szerepet (Horne és mtsai, 2005).

A DOPAMINRECEPTOROK

Multiplex funkcióját a dopaminrendszer többféle dopamin receptoron keresztül fejt ki. Kémiai és farmakológiai karakterisztikájuk alapján a dopamin receptorok két fő osztályba sorolhatók: a D₁ és a D₂ osztályba (Spano és mtsai, 1978; Keabian és Calne,

1979). A D_1 osztályt a D_1 és D_5 altípusok, a D_2 -t a D_2 , D_3 , D_4 alkotják (Strange, 1993). A jelenlegi kutatások eredményei további receptorok létezésére utalnak (D_6/D_7), melyek a D_2/D_3 variánsokkal mutat(hat)nak hasonlóságot (Murphy, 2000.) A D_2 receptornak további két formája van, a rövid (D_2 short) és a hosszú (D_2 long) típus (Usiello és mtsai, 2000).

A D_3 receptorok – kettőről háromra a terápiában?

A pre- és posztzinaptikus D_3 receptorokat Sokoloff és munkacsoportja fedezte fel 1990-ben, állatkísérletek során (Sokoloff és mtsai, 1990). Nem sokkal később a humán változat létezését is sikerült igazolni (Giros és mtsai, 1990). A D_3 receptorok legnagyobb számban a limbikus rendszerben található, a Calleja-szigetek, a nucleus accumbens és a tuberculum olfactorium területén (Murray és mtsai, 1994; Booze és Wallace, 1995; Gehlert és mtsai, 1992). A D_3 receptort expresszáló neuronoknál szinte mindig megfigyelhető a parallel D_1 expresszió is. Érdekeség, hogy emlőállatoknál azon agyi áréakban, ahol a D_3 receptorok nagy számban fordulnak elő, a D_2 receptor expressziója igen ritka (Schwartz és mtsai, 1998). Emberben viszont a D_3 receptort expresszáló sejteken ugyanúgy megtalálhatók a D_2 receptorok is (Gurevich és mtsai, 1999). Eltérően a többi dopaminreceptortól a D_3 receptor sejtszintű lokalizációja alapvetően extraszinaptikus (Diaz és mtsai, 2000). Az egyetlen önálló neuronon található többféle dopamin receptor (D_1 , D_2 , D_3) önmagában nemcsak egy adott receptor-specifikus intracelluláris jeltovábbító ill. neuronhálózati információ-továbbító funkciókért felelős, hanem az egymás irányában zajló igen összetett szabályozási folyamatokért is, melyek ráadásul a különböző anatómiai régiókban jelentős eltéréseket mutathatnak (P anyag, neurotensin, c-fos, neurotrofin expresszió direkt és indirekt szabályozása stb.) (Richtand és mtsai, 2001, Bordet és mtsai, 1997).

A D_2/D_3 RECEPTOROK JELTOVÁBBÍTÓ MECHÁNZMUSAI – AJTÓSTUL A HÁZBA VAGY FINOMAN KOPOGTATVA?

Mindegyik típusú dopamin receptor a G-protein kapcsolt receptorok (G-Protein Coupled Receptor, GPCR) családjába tartozik. Aktiválódásuk többféle szignál transzdukciós folyamatot indíthat el, direkt membránpotenciál változást viszont nem okoz. Azt, hogy milyen következményes jeltovábbító folyamat indul meg a receptor aktiválódását követően, nemcsak a receptor altípusa, hanem az adott neuronban „rendelkezésre álló” jeltovábbító rendszerek mibenléte,

„készenléti állapota” is meghatározza. Összességében a dopaminreceptorok többféle intra- és interneuronális rendszerrel állnak kapcsolatban, a kalcium és kálium csatornákkal, a foszfolipáz C-vel, az arachidonsav-kibocsátást szabályozó, valamint a neurotrofin rendszerekkel stb. (Richtand és mtsai, 2001).

In vitro, a D_1 osztályba tartozó receptorok a Gs stimulációs fehérjéhez kapcsolódnak, majd az adenilil-cikláz enzimet aktiválják. Ezáltal a másodlagos jeltovábbító cAMP termelődése fokozódik, melynek következménye a protein kináz A (PKA) aktivitás emelkedése. A D_2 osztály tagjai a Gi gátló fehérjén keresztül viszont fordítva fejtik ki hatásukat: az enzimet blokkolják, így a PKA aktivitás redukciója figyelhető meg (Missale, 1998; Greengard, 2001) – pont ez az eltérés vezetett korábban a dopamin receptorok két osztályba sorolásához.

Beaulieu és munkacsoportja mutatta ki, hogy a D_2 osztályba tartozó receptorok *in vivo* a G-protein/cAMP-PKA szignáltranszdukciós út mellett egy más mikrokinetikával rendelkező jeltovábbítási folyamatot is aktiválhatnak (Beaulieu, 2005). Aktiválódása után a receptor deszenzitizálódik, jeltovábbító képessége felfüggesztődik. A receptor „standby” állapotba kerüléséért annak GPCR-kinázok (GRK) általi foszforilációja (Shenoy és Lefkowitz, 2003), majd arrestin fehérjék intracelluláris oldalról történő beburkolása felelős, s ennek következtében a receptor leválik a G-proteinről (standby). Ezek után a receptor teljesen deaktiválódhat (shutdown), melyet a membrán clatrin polipeptid komponensei az adaptor 2 protein segítségével végeznek el (Luttrell és mtsai, 2001). A másik lehetőség a G-protein független jeltovábbító folyamat megindulása. A GRK-arrestin rendszer így két irányba „terelheti” a folyamatot: egyrészt leállíthatja a klasszikus, G-protein indította jeltovábbítást, másrészt viszont aktiválhatja a G-protein független folyamatot. Jogos a kérdés: mikor melyik típusú folyamat lesz aktív? Ennek hátterében nagy valószínűséggel a D_3 receptor speciális mikrokinetikája és szabályozási képessége áll (fine-tuning).

A G-proteintől független szignáltranszdukció során az arrestinek a dopaminfüggő Akt (protein kináz B) és a GSK-3 (glikogénszintáz-kináz 3) modulációjában játszanak kiemelkedő szerepet. Az Akt aktivitásának első lépése a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PIP3) által mediált hálózat mechanizmusainak függvénye, további szabályozásában az inzulin/inzulinszerű peptidek (insulin-like growth factor, IGF), a neurotrofinok (brain derived neurotrophic factor, BDNF; nerve growth factor, NGF; neurotrofin 3 stb.) vesznek részt a tirozin kináz receptorok (RTK) stimulációján

keresztül. Ezeket a receptorokat a dopamin receptorok aktív állapota saját ligandjuk (pl. BDNF) hiányában is képes indukálni (transzaktiváció), az RTK ligandok pedig a „standby” állapotba került GPCR újraaktiválására képesek. A D₂/D₃ receptorokat elérő dopamin mennyiségének változása, egyéb kotranszmitter/agonista aktivitása így a több lépcsős folyamat során az Akt-foszforiláció módosulásával járhat (Beaulieu és mtsai, 2006). Ha az Akt működésének határfoka redukálódik, a következmény nem más, mint az Akt-szubsztrát, a GSK-3 intracelluláris szintjének emelkedése. A GSK-3 a neuron egyik központi „takarító” molekulája, kulcsszerepe van a sejtarchitektúra, a neuronális plaszticitás és a programozott sejthalál/apoptózis szabályozásában ill. triggerelésében (Frame és Cohen, 2001). Aktivitása vagy elindítja, vagy többféle apoptotikus stimulusra szenzitizálja a sejt apoptózist; gátlása megállít(hat)ja az általa indukált sejthalált. Szkiizofrén betegeknél a temporális kortex területén vizsgálatok az apoptózist indukáló gének fokozott expresszióját mutatták, bipoláris betegségben a szubgenuális prefrontális kéregben észleltek hasonló eltéréseket, mitokondriális diszfunkcióval társulva (Pap és Cooper, 1998; Kaytor és Orr, 2002; Beurel és Jope, 2006). Míg egészséges esetben a sejtek adott időbeli, mikroanatómiai és élettani körülmények között történő programozott apoptózisa az idegrendszer fejlődésének és működésének egy igen fontos, szükséges és törvényszerű velejárója, mely nélkül az optimális hálózati struktúra nem tudna kialakulni, addig kóros esetben könnyű végiggondolni, hogy a tervszerű „leépítési”, átalakítási program helyett kiszámíthatatlanul működő, „öngyilkos merénylővé” alakuló molekula, és az általa kiváltott kontrollálatlan folyamatok milyen tartós és progresszív romlást okozhatnak a neuronhálózatok működésében. Normális esetben a GSK-aktivitás kontrolljához alapvetően nem is szükséges a dopaminmennyiség radikális változása és a következményes masszív receptoraktiváció, hiszen, mint fentebb láttuk, a RTK ligandok a GPCR-t reaktiválhatják. Azaz a GPCR – RTK transzaktivációs rendszer olyan többszörös kontrollt biztosít, mely egészséges esetben minden oldalról kordában képes tartani a GSK-3 aktivitását. Terápiás szempontból tehát a legoptimálisabb forma a dopaminreceptorok megfelelő modulálása – erre farmakológiai és klinikai szempontból nagy valószínűséggel a parciális agonista ill. a nem extrémén lassú disszociációval rendelkező molekulák a legalkalmasabbak. Tartós, lassú disszociációs típusú blokádnak (pl. haloperidol) esetén ugyanis a D₂ receptor-sűrűség kompenzatorikus emelkedésével, és következményes fokozott receptor

deszenzitizálással járhat, így egy idő után az Akt szabályozásának a lehetősége radikálisan csökken. Így az első generációs szer hosszú távú alkalmazása során egy idő után a farkába harapó kígyó esetével találkozunk, az inter- és intraneuronális rendszerek több elemének kaszkádszerű kiiktatása eredményeképpen a neuron adaptációs és válaszkészsége olyan szinten romolhat, hogy a proapoptotikus folyamatok esélye jelentősen növekedhet. Nem is beszélve a mind jobban, végül szinte teljesen szétkapcsolódó dopaminerg transzmisszióról – a klinikai gyakorlatban jó példa erre az első generációs szerrel tartósan kezelt betegeknél igen gyakran megjelenő neuroleptikus diszfória esete.

A D₃ receptor finomhangolási képessége – a kulcs az ajtóhoz?

A D₂ és D₃ receptorok vizsgálata esetén – noha a két receptor-fehérje viszonylag nagy szerkezeti hasonlóságot mutat – a D₃ receptornál több fontos, speciális eltéréssel találkozhatunk. Viszonylag régóta ismert, hogy tartós D₂ blokádnak esetén receptor up-reguláció, dopaminerg szuperszenzitívás jelentkezhet, melynek rövid- és középtávon az extrapiramidális tünetek és az akatízia, hosszú távon pedig tardív diszkinézia valamint a D₂ blokkolókkal szemben kialakult tolerancia lehet a következménye. A kutatási adatok azt mutatják, hogy míg tartós blokádnak esetén (állatkísérletekben két hét) a D₂ receptor mRNS-ének szintje kb. 50%-kal emelkedik, addig a D₃ receptorok esetén sem up-reguláció nem alakul ki, sem pedig tolerancia nem jelentkezik (Schwartz és mtsai, 2000; Fishburn és mtsai, 1994). Klinikai szempontból ez azért érdekes, mert ha a D₂ receptor tartós blokádnak esetén kialakul a tolerancia, viszont mellette továbbra sem jelentkeznek pszichotikus tünetek, akkor gyanítható, hogy az antipszichotikus aktivitásban (D₂ szuperszenzitívás és tolerancia fellépte esetén) is a D₃ receptor játszhatja a „kulcsszerepet”. A toleranciával szembeni „immunitása” mellett a D₃ receptornak még egy nagyon fontos specialitása van. Több vizsgálat is igazolta (Beaulieu és mtsai, 2007; Sokoloff és mtsai, 1992), hogy a D₃receptor dopamin irányába történő affinitása 100-szor erősebb, mint a D₂ receptor esetében. Míg a D₂ receptor létezhet ún. kis és nagy affinitású állapotban, addig a D₃ receptor esetében csak egy, a nagy affinitású formát mutatták ki (Kiss és mtsai, 2010a). A lényegesen magasabb affinitás miatt a D₃ receptor már igen kis mennyiségű dopamin/modulátor esetén is jelentős aktivitást mutathat, melynek eredménye a PKB rendszer optimális modulációja lehet. Önmagában, D₂ receptor hiányában viszont

a D_3 receptor nem képes a fenti folyamat elindítására. Úgy tűnik tehát, hogy míg a D_2 receptor felel a „végrehajtó” funkciókért, ennek finomhangolása és modulálása viszont a D_3 receptor feladata.

FARMAKOTERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

A D_3 receptorral kapcsolatos farmakoterápiás lehetőségek területén jelenleg kiterjedt kutatások és vizsgálatok zajlanak. Szelektív D_3 antagonisták, illetve parciális agonisták alkalmazása során állatkísérletekben jelentős javulás mutatkozott a kognitív funkciók területén (Laszy és mtsai, 2005), fokozódott a vérátáramlás a nucleus accumbens, az infralimbikus cortex, a talamusz, a hipotalamusz és a hippocampus régiójában (Choi és mtsai, 2010). További állatkísérletekben az állatok kokain-kereső magatartása kifejezett csökkenést mutatott (Xi és mtsai, 2004; Gyertyán és mtsai, 2007). D_3 antagonista/ D_2 affinitású molekula (RG-15) alkalmazása során a kísérleti állatoknál az amfetamin indukálta hiperaktivitás során kifejezett csökkenést mutatott, és visszaállította az állatok normál ketrecbeli aktivitását. A vegyület nem okozott extrapiramidális, szedatív és depresszív tüneteket, mindemellett radikálisan javította a szkopolamin/diazepam indukálta memóriakárosodást. Ugyanebben a vizsgálatban a hiperaktivitást ugyan az olanzapin, az amisulprid és a clozapin is csökkentette, a többi komponens esetén viszont érdemi stabilizáció nem mutatkozott (Gyertyán és mtsai, 2008). E vizsgálat eredménye viszont érdekes klinikai kérdést vet fel. Vajon a jelenleg használatban lévő antipszichotikumoknak – ellentétben a mind-ezidáig „konszenzusként” hangoztatott, feltételezett közös D_2 / D_3 aktivitással (Roth és mtsai, 2003) – vajon van-e érdemi *in vivo* hatásuk a D_3 receptorra? Egy pár hónappal ezelőtti állatkísérletes kutatás erre keresett választ (McCormick és mtsai, 2010). A vizsgálat azt igazolta, hogy haloperidol, risperidon, clozapin és olanzapin alkalmazása során ezen molekulák *in vitro* affinitása gyakorlatilag mind a D_2 , mind pedig a D_3 receptor esetében megegyezik. *Ex vivo* körülmények között viszont érdemi D_3 affinitás nem mutatkozott. A vizsgálat alapján gyanítható, hogy a fentebb említett antipszichotikumoknak a D_3 receptor irányában érdemi klinikai hatásuk nincs.

CARIPRAZIN – „HARMADIK GENERÁCIÓS” ANTIPSZICHOTIKUM?

A fentiek alapján viszonylag tisztán látható, hogy egy, a D_3 receptoron (is) aktív molekula új dimenziókat nyithat a szkizofrénia-spektrum és az affektív zavarok

farmakoterápiájában (Knesevich és mtsai, 2009; Bose és mtsai, 2010). A magyar fejlesztésű cariprazin (RGH-188) a jelenleg ismert és a klinikai gyakorlatban alkalmazott antipszichotikumoktól eltérően jelentős D_3 aktivitással is rendelkezik (D_3 -preferring dopamine D_3 / D_2 receptor partial agonist). Hasonlóan az aripiprazolhoz, a cariprazin is parciális agonista, azonban affinitása a D_3 receptorokhoz 5-30-szor nagyobb, mint a D_2 L/S altípusokhoz. A D_2 / D_3 aktivitás mellett a cariprazin az 5-HT_{1A} receptorokon is parciális agonistaként működik, emellett az 5-HT_{2A} receptoron antagonistá hatást mutat (Kiss és mtsai, 2010b).

A cariprazin parciális agonizmusa során egy két-komponensű folyamat figyelhető meg. Egészséges állapotban a dopaminforgalom szabályozása optimalizált visszacsatolás alapján működik, ennek a folyamatnak a lényege a pre-, illetve poszt-szinaptikus D_2 receptoraktivitás és stimuláció közötti stabil és dinamikus egyensúly fenntartása. Amennyiben a pre-szinaptikus dopamin autoreceptorok stimulálódnak, poszt-szinaptikus társaik aktivitása kompenzatorikus módon csökkenést mutat. A folyamat következtében a túlzott dopaminerg működés veszélye kiiktatható. Az egyensúly megteremtésében az egyik kulcselem az, hogy az autoreceptorok kisebb affinitást mutatnak a dopamin felé, mint a poszt-szinaptikus oldal. Így, a differencia miatt a normál, tónusos dopamin kibocsátás stabilan folytatódhat. Amennyiben ez egy bizonyos határt elér, a túlstimuláló autoreceptorok fokozatosan csökkentik, majd felfüggesztik a neuron dopamin kibocsátását. A „hiperaktív” receptorokat a GRK-arrestin komplex fokozatosan deszenzitizálja, majd visszaáll az alapállapot. A dopaminrendszer transzmissziós zavarai esetén azonban mind a transzmitter-, mind pedig a receptorszintű aktivitás markáns változásokat mutat. Ebben az esetben a parciális agonista (dopaminerg stabilizátor/modulátor) a „magas” dopaminerg aktivitású területeken a forgalmat redukálni, míg az „alacsonyabb” hatáskörrel működő áréákban azt fokozni képes. Ennek következtében a szignáltranszdukciós rendszereknél is következményes stabilizáció léphet fel (Strange, 2008). Cariprazin esetében azonban ez a folyamat egy újabb elemmel bővül – ami tulajdonképpen nem más, mint a D_2 receptorokon történő dopaminerg moduláció D_3 receptorok általi további finomhangolása. Mivel a D_3 receptorok affinitása jóval nagyobb a dopamin irányában, mint a D_2 receptoroké, ezért ahol a dopaminaktivitás jelentősen csökkent (pl. prefrontális áréák szkizofrénia negatív tünetei esetén), viszonylag gyorsan képes a „lefagyott” rendszer újraaktiválását megindítani, ami a kognitív funkciók

kezdődő stabilizációjával járhat. A „hiperaktív” területeken viszont a D₃ blokkolás (és a következményes D₂ finomhangolás) egy olyan optimális „féket” jelenthet a dopaminerg transzmisszió számára, mely a hálózat stabilizálódását eredményezheti. Autós hasonlattal élve, míg szimpla D₂ moduláció esetén egy optimális (de szimpla) gáz-fék rendszerrel állunk szemben, addig a D₃ finomhangolással ez a rendszer már sebességváltóval és elektronikai szabályozórendszerekkel is kiegészül.

A dopaminerg stabilizációban fontos szerepet játszhatnak az 5-HT_{1A} és 5-HT_{2A} receptorok is. A neuronális morfológia, az apoptózis és a sejtintegritás szabályozásában az 5-HT_{1A} receptorokra érkező input nagy fontossággal bír (Azimita, 2007, Wilson és mtsai, 1998). A cariprazin az 5-HT_{1A} receptorokon parciális agonistaként funkcionál. A tartós 5-HT_{1A} parciális agonizmus a hálózatok működésénél a morfológiai stabilitás és konnektivitás fokozódásában, az inadekvátan megjelenő programozott sejthalál kiküszöbölésében játszhat szerepet. Az 5-HT_{2A} receptorok szintén fontos szerepet játszanak a dopaminerg transzmisszió szabályozásában. E receptorok antagonizmusa esetén a nigrostriatális pályán a dopaminmennyiség fokozódhat, mely így az esetleges extrapiramidális tünetek kivédését eredményezheti. A VTA és mediális PFC áréájában az 5-HT_{2A} receptorok közvetlen módon képesek szabályozni a dopaminerg sejteket, így antagonizmusok végeredményben a dopaminerg transzmisszió további stabilizációját eredményezheti (Miner és mtsai, 2003).

KÖVETKEZTETÉSEK

A farmakoterápia fejlődése során viszonylag jól látható, hogy a korai „bitszintű” megoldások (pl. haloperidol általi totális blokkolás), majd multireceptorális aktivitás (D₂; 5-HT_{2A} stb.) után a kutatások mind jobban az „analóg” irányba mozdulnak, ahol a klasszikus agonizmus/antagonizmus kifejezés helyett mind jobban értelmet és tartalmat nyer a „moduláció” kifejezése, mondhatni az adott készítmény már nemcsak „ki- és bekapcsológombbal” (agonizmus/antagonizmus), „hangerőszabályozó gombokkal” (dózis) rendelkezik, hanem megjelenik a hangszín, a balansz stb. változtatását lehetővé tevő komponens is. A cariprazin hatásmechanizmusa – a korábbi szerektől eltérően – a D₃ aktivitás lehetőségével optimális többletet hozhat a szkizofrénia, az affektív zavarok és a társuló kognitív tünetek terápiája során, jelentősen csökkentve a relapszusrátát és a mellékhatások megjelenését.

Levelező szerző: Sümegi András
e-mail: sumegia@gmail.com

IRODALOM

1. Azmitia EC: Serotonin and brain: evolution, neuroplasticity, and homeostasis. *Int Rev Neurobiol* 2007, 77: 31–56.
2. Beaulieu JM, et al. An Akt/b-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell* 2005;122:261–273.
3. Beaulieu JM, et al. Paradoxical striatal cellular signaling responses to psychostimulants in hyperactive mice. *J Biol Chem* 2006;281:32072–32080.
4. Beaulieu JM, Tirota E, Sotnikova TD, Masri B, Salahpour A, Gainetdinov RR, Borrelli E, Caron MG. Regulation of Akt Signaling by D₂ and D₃ Dopamine Receptors In Vivo. *The Journal of Neuroscience*, January 24, 2007;27(4):881–885.
5. Beurel E, Jope RS. The paradoxical pro- and anti-apoptotic actions of GSK3 in the intrinsic and extrinsic apoptosis signaling pathways. *Progress in Neurobiology* 2006;79:173–189.
6. Booze RM, Wallace DR. Dopamine D₂ and D₃ receptors in the rat striatum and nucleus accumbens: use of 7-OH-DPAT and [125I]-iodosulpiride, *Synapse* 19 (1995) 1–13.
7. Bordet R., Ridray S., Carboni S., Diaz J., Sokoloff P. and Schwartz J.-C. (1997). Induction of dopamine D₃ receptor expression as a mechanism of behavioral sensitization to levodopa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 3363–3367.
8. Bose A, Li D, Migliore R, Papadakis K, Werner P, Németh G, Laszlovszky I. The Efficacy and Safety of the Novel Antipsychotic Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharm* 13 (Supl 1) 88, 2010.
9. Choi JK, Mandeville JB, Chen I, Grundt P, Sarkar SK, Newman AH, Jenkins BG. Imaging brain regional and cortical laminar effects of selective D₃ agonists and antagonists. *Psychopharmacology* (2010) 212:59–72.
10. Diaz J, Pilon C, Le Foll B, Gros C, Triller A, Schwartz JC, Sokoloff P. Dopamine D₃ receptors expressed by all mesencephalic dopamine neurons. *J Neurosci* 2000;20:8677–8684.
11. Fishburn CS, David C, Carmon S, Fuchs S. The effect of haloperidol on D₂ dopamine receptor subtype mRNA levels in the brain, *FEBS Lett.* 339 1994. 63–66.
12. Frame S, Cohen P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochem J* 2001;359:1–16
13. Gehlert DR, Gackenheim SL, Seeman P, Schaus J. Autoradiographic localization of [3H]-quinpirole binding to dopamine D₂ and D₃ receptors in rat brain, *Eur. J. Pharmacol.* 211 (1992) 189–194.
14. Giros B, Martres MP, Sokoloff P, Schwartz JC. Gene cloning of human dopaminergic D₃ receptor and identification of its chromosome, *C. R. Acad. Sci. III* 311 (1990) 501–508.
15. Greengard, P. (2001) The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 294, 1024–1030.
16. Gurevich EV, Joyce JN. Distribution of dopamine D₃ receptor expressing neurons in the human forebrain: comparison with D₂ receptor expressing neurons. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:60–80.
17. Gyertyán I, Sággy K (2007) The selective dopamine D₃ receptor antagonists, SB 277011-A and S33084 block haloperidol induced catalepsy in rats. *Eur J Pharmacol* 572:171–174.
18. Gyertyán I, Sággy K, Laszy J, Elekes O, Kedves R, Gémesi LI, Pásztor G, Zájér-Balázs M, Kapás M, Ágai Csongor É, Domány G, Kiss B, Szombathelyi Z. Subnanomolar dopamine D₃ receptor antagonism coupled to moderate D₂ affinity results in

- favourable antipsychotic-like activity in rodent models: II. behavioural characterisation of RG-15. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* (2008) 378:529–539.
19. Horne MK, Drago J, Nunan J. The use of dopamine receptor knockout mice in understanding brain dopamine neurotransmission and sprouting in the nigrostriatal pathway. In: *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Vol. 21: Dopamine. pp: 153–197. ISSN: 0924-8196.
 20. Kaytor MD, Orr HT. The GSK3 beta signaling cascade and neurodegenerative disease. *Current Opinion in Neurobiology* 2002;12:275–278.
 21. Keibarian J W & Calne D B. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 277:93-6, 1979.
 22. Kiss B, Horti F, Bobok A. In Vitro and In Vivo Comparison of [3H](+)-PHNO and [3H]Raclopride Binding to Rat Striatum and Lobes 9 and 10 of the Cerebellum: A method to Distinguish Dopamine D₃ from D₂ Receptor Sites. *Synapse* (2010a) (accepted for publication)
 23. Kiss B, Horváth A, Némethy Z, Schmidt E, Laszlovsky I, Bugovics G, Fazekas K, Hornok K, Orosz S, Gyertyán I, Agai-Csongor E, Domány G, Tihanyi K, Adham N, Szombathelyi Z. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther* (2010b) 333:328-340.
 24. Knesevich M, Papadakis K, Bose A, Wang Q, Korotzer A, Laszlovsky I. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with Bipolar I Disorder: A Phase II trial. *Bipolar Disorders* 11 S1: 54, 2009
 25. Laszy J, Laszlovsky I, Gyertyán I. Dopamine D₃ receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats. *Psychopharmacology* (2005) 179: 567–575.
 26. Luttrell LM, et al. Activation and targeting of extracellular signal-regulated kinases by b-arrestin scaffolds. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2449–2454.
 27. McCormick PN, Kapur S, Graff-Guerrero A, Raymond R, Nobrega JN, Wilson AA. The Antipsychotics Olanzapine, Risperidone, Clozapine, and Haloperidol Are D₂-Selective Ex Vivo but Not In Vitro. *Neuropsychopharmacology* (2010) 35, 1826–1835.
 28. Miner LAH, Backstrom JR, Sanders-Bush E, Sesack SR. Ultrastructural localization of serotonin 2A receptors in the middle layers of the rat prefrontal cortex. *Neuroscience* 2003;116(1):107–117.
 29. Missale C, et al. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998;78:189–225.
 30. Murphy MB: Role of dopamine in the pathogenesis and treatment of hypertension. *J.Hum Hypertens* 2000; 14(51): 47–50.
 31. Murray AM, Ryoo HL, Gurevich E, Joyce JN (1994) Localization of dopamine D₃ receptors to mesolimbic and D₂ receptors to mesostriatal regions of human forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:11271–11275.
 32. Pap M, Cooper GM. Role of glycogen synthase kinase-3 in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt cell survival pathway. *J Biol Chem* 1998;273:19929–19932.
 33. Richtand NM, Woods SC, Berger SP, Strakowski SM. D₃ dopamine receptor, behavioral sensitization, and psychosis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 25(2001) 427–443.
 34. Roth BL, Sheffler D, Potkin SG. Atypical antipsychotic drug actions: unitary or multiple mechanisms for 'atypicality'? *Clinical Neuroscience Research* 3 (2003) 108–117.
 35. Schwartz JC, Diaz J, Bordet R, Griffon N, Perachon S, Pilon C, Ridray S, Sokoloff P. Functional implications of multiple dopamine receptor subtypes: the D₁/D₃ receptor coexistence. *Brain Research Reviews* 26; 1998. 236–242.
 36. Schwartz JC, Diaz J, Pilon C, Sokoloff P. Possible implications of the dopamine D₃ receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain Research Reviews* 31 2000. 277–287.
 37. Shenoy SK, Lefkowitz RJ. Multifaceted roles of b arrestins in the regulation of seven-membrane spanning receptor trafficking and signalling. *Biochem J* 2003;375:503–515.
 38. Sokoloff P, Andrieux M, Besancon R, Pilon C, Martres MP, Giros B, Schwartz JC (1992) Pharmacology of human dopamine D₃ receptor expressed in a mammalian cell line: comparison with D₂ receptor. *Eur J Pharmacol* 225:331–337.
 39. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC (1990). Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D₃) as a target for neuroleptics. *Nature* 347:146–151.
 40. Sokoloff P, Martres MP, Giros B, Bouthenet ML, Schwartz JC. The third dopamine receptor (D₃) as a novel target of antipsychotics. *Biochem Pharmacol* 1992;43:659–666.
 41. Spano PF, Govoni S, Trabucchi M. Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1978;19:155-165.
 42. Strange PG. 1993. Dopamine receptors: Structure and function. *Prog. Brain Res.* 99, 167–179.
 43. Strange PG: Antipsychotic drug action: antagonism, inverse agonism or partial agonism. *Trends Pharmacol Sci* 2008, 29: 314-321.
 44. Usiello A, Baik JH, Rouge-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, Piazza PV, Borrelli E (2000) Distinct functions of the two isoforms of dopamine D₂ receptors. *Nature* 408:199 –203.
 45. Wilson CC, Faber KM, Haring JH: Serotonin regulates synaptic connections in the dentate molecular layer of adult rats via 5-HT_{1a} receptors: evidence for a glial mechanism. *Brain Res* 1998, 782: 235–239.
 46. Xi ZX, Gilbert J, Campos AC, Kline NC, Charles R, Ashby JR, Hagan JJ, Heidbreder CA, Gardner EL. Blockade of mesolimbic dopamine D₃ receptors inhibits stress-induced reinstatement of cocaine-seeking in rats. *Psychopharmacology* (2004) 176: 57–65.

The dopamin D₃ receptor – the gray eminence of pharmacotherapy?

The dopamine system plays a crucial role in the pathophysiology of many neuropsychiatric disorders. Although there is sufficient information and knowledge about several dopamine receptor subtypes and their functions, until the last decade the role of the D₃ receptor was almost unclear. Recent research data proved that the D₃ receptor might have a significant role in fine tuning the modulation of dopaminergic neurotransmission. Cariprazine is a novel agent developed in Hungary, its activity on the dopamine D₃ receptor might open up new dimensions in the pharmacotherapy of schizophrenia and affective disorders.

Keywords: dopamine system, dopamine, D₃ receptor, cariprazine