

The dopamine receptor family:

Dopamine receptors

Nomenclature*	D1	D2	D3	D4	D5
Other names	D ₁ , D _{1A}	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅ , D _{1B}
Selective agonists†	R(+)-SKF81297 SKF38393 dihydroxedine	(+)-PHNO	PD128907 7-OH-DPAT	PD168077 ¹	– ^y
Selective antagonists	SCH23390 SKF83566 SCH39166	raclopride	nafadotride (9.5) (+)-S14297	L745870 (9.3) L741742 (8.5) U101387 U101958 ¹	– ^y
Radioligands	[³ H]SCH23390 (0.2 nM) [¹²⁵ I]SCH23982 (0.7 nM)	[³ H]raclopride [§]	[³ H]7-OH-DPAT [§] [³ H]PD128907	[³ H]NGD941 [¹²⁵ I]L750667 (1 nM) ²	– ^y
Coupling	G _s	G _{i/o}	G _{i/o}	G _{i/o}	G _s
Gene / Chromosome	DRD1 / 5q35.1	DRD2 / 11q22–23	DRD3 / 3q13.3	DRD4 / 11p15.5	DRD5 / 4p15.1–16.1
Structure – 7TM	h446 P21728 r446 P18901	h443 P14416 ^{AS} m444 X55674 r444 P13953	h400 P35462 ^{AS} m446 P30728 r446 P19020	h387 P21917 m387 P51436 r387 P30729	h477 P21918 r475 P25115

TABLE I

Dopamine receptor subtypes defined from physiological, pharmacological, and biochemical studies

	D ₁	D ₂
Pharmacological characteristics		
Selective antagonists	SCH23390	(-)-Sulpiride YM09151-2
Selective agonists	SKF38393	Quinpirole N-0437
Specific radioligands	[³ H]SCH23390*	[³ H]YM09151-2 [³ H]Spiperone**
Physiological functions	Aspects of motor function (brain), cardiovascular function	Aspects of motor function and behaviour (brain), control of prolactin and α MSH secretion from pituitary, cardiovascular function
Biochemical responses	Adenylyl cyclase $\uparrow$ phospholipase C $\uparrow$	Adenylyl cyclase $\downarrow$ K ⁺ channel $\uparrow$ Ca ²⁺ channel $\downarrow$
Localisation	Caudate nucleus, putamen, nucleus accumbens, olfactory tubercle, cerebral cortex (brain), cardiovascular system	Caudate nucleus, putamen, nucleus accumbens, olfactory tubercle, cerebral cortex (brain) anterior and neurointermediate lobes of pituitary gland, cardiovascular system

Pharmacology of the D1 receptor:

TABLE 3.1.1. *D1DAR Agonists*

<i>D1 Agonist</i>	<i>Structural Class</i>	<i>K_i (nM)</i>	<i>Other Targets</i>	<i>Therapeutic/Experimental Use</i>
Dopamine	Catecholamine	2340	All DAR, D ₅ > D ₁ also α AR	Hemodynamic imbalances
(+)-SKF-82526 Fendoldopam	Benzazepine	17	D1- and D2-like	Hypertension
NPA	Nonergoline	1816	D2-like > D1-like	Experimental tool
SKF-38393	Benzazepine	150	D1-like > D2-like	Experimental tool
Dihydroxidine	Benzazepine	33	D1-like $\geq$ D2-like; also α AR	Clinical trial for cocaine disorders

Note: Some common D1 agonists are listed with K_i values and relative affinities for non-D1 targets from the NIMH Psychoactive Drug Screening Program (PDSP) database.²⁶⁸ Abbreviations: AR, adrenergic receptors; NPA, N-propylnorapomorphine.

TABLE 3.1.2. *D1DAR Antagonists*

<i>D1 Antagonist</i>	<i>Structural Class</i>	<i>K_i (nM)</i>	<i>Other Targets</i>	<i>Therapeutic/Experimental Use</i>
SCH-23390	Benzazepine	0.35	D1-like > 5-HT > D2-like	Experimental tool
SCH-39166 Ecopipam	Benzazepine	3.6	D1-like > D2-like	Experimental tool
SKF-83566	Benzazepine	0.3	D1-like > 5-HT	Experimental tool
Thioridazine	Phenothiazine	100	All DARs, 5-HT, α AR, H1	Antidepressant, antianxiety, antipsychotic
Chlorpromazine	phenothiazine	73	All DARs, 5-HT, MR, AR	Antipsychotic, tranquilizer, antiemetic
Fluphenazine	Phenothiazine	21	All DARs, 5-HT, MR, AR, HT	Antipsychotic

Note: Some common D1 antagonists are listed with K_i values and relative affinities for non-D1 targets from the NIMH Psychoactive Drug Screening Program (PDSP) database. Abbreviations: AR, adrenergic receptors; 5-HT, serotonin receptors; MR, muscarinic receptors; HT, histamine receptors.²⁶⁸

Pharmacology of the D2 receptor:

TABLE 3.1.3. *D2DAR Agonists*

<i>D2 Agonist</i>	<i>K_i (nM) D2_L, D2_S</i>	<i>Other Targets: Relative Affinity</i>	<i>Therapeutic/Experimental Use</i>
Dopamine	474, 710	All DARs; also AR	Hemodynamic imbalances
Apomorphine	83, 35	D2-like > D1-like > α AR, 5-HT	PD "off-episodes"
Pramipexol	933, 676	D2-like > D1-like > 5-HT	PD, RLS. In clinical trials for depression and OCD
Bromocriptine	15, 5	D2-like = α AR = 5-HT > D1-like	Hyper-prolactinemia
Ropinirole	933, 636	D2-like > D1-like > 5-HT, AR	PD
cabergoline	0.95, 0.62	D2-like > D1-like > 5-HT, AR	Hyper-prolactinemia
Lisuride	0.66, 0.34	α 2-AR > D2-like > D1-like. High affinity for other ARs, 5-HT	PD, migraines
Pergolide	26, 32	D2-like > D1-like. Very high affinity for 5-HT and for $\alpha\alpha$ -AR	PD
Aripiprazole	0.74	D2-like > AR = 5-HT > D1-like	Schizophrenia
Quinpirole	1450, 890	D2-like > D1-like	Experimental tool

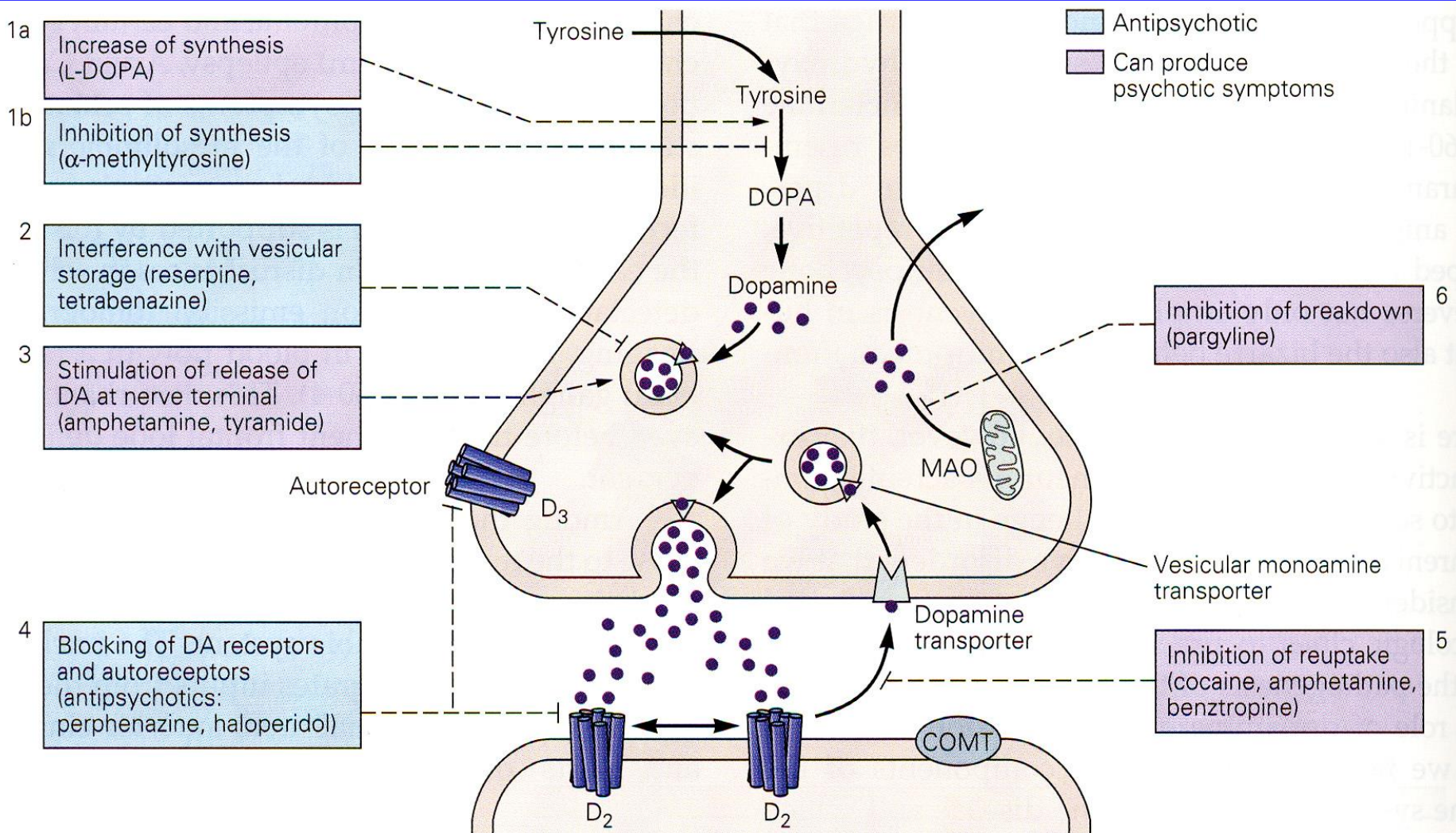
Note: Some common D2 agonists are listed with K_i values and relative affinities for non-D2 targets from the NIMH Psychoactive Drug Screening Program (PDSP) database.²⁶⁸ Abbreviations: OCD, obsessive-compulsive disorder; PD, Parkinson's disease; RLS, restless leg syndrome; AR, adrenergic receptors; 5-HT, serotonin receptors.

TABLE 3.1.4. *D2DAR Antagonists*

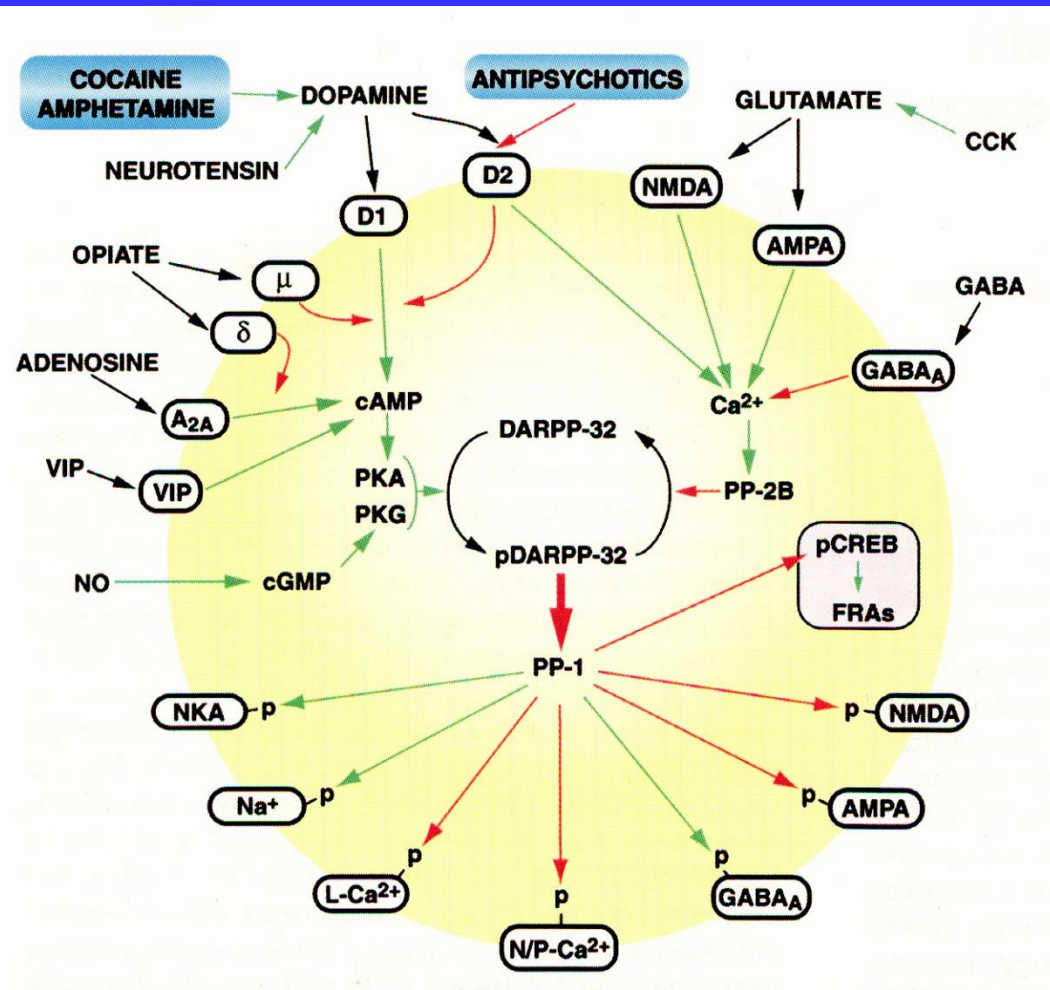
<i>D2 Antagonist</i>	<i>K_i (nM) D2_L</i>	<i>Other Targets</i>	<i>Therapeutic/Experimental Use</i>
Thioridazine	3.3	High affinity 5-HT, AR, MR D2-like > D1-like	Depression, anxiety
Butaclamol	0.8	D2-like > 5-HT and AR	Experimental tool
Clozapine	138	High affinity 5-HT, AR, MR. D1-like = D2-like	Schizophrenia
Fluphenazine	0.5	High affinity 5-HT, AR, MR. D2-like > D1-like	Psychotic disorders
Haloperidol	1	High affinity 5-HT, AR. D2-like > D1-like	Schizophrenia, Tourette's disorder
Spiperone	0.03	D2-like > D1-like. Also, 5-HT, AR, HT	Experimental tool
Sulpiride	31	D2-like > D1-like.	Experimental tool
Risperidone	0.3	High affinity 5-HT, AR. D2-like > D1-like	Schizophrenia

Note: Some common D2 antagonists are listed with K_i values and relative affinities for non-D2 targets from the NIMH Psychoactive Drug Database (PDSP) database.²⁶⁸ Abbreviations: AR, adrenergic receptors; 5-HT, serotonin receptors; MR, muscarinic receptors; HT, histamine receptors.

D2-like receptors often serve as autoreceptors.



DARPP-32 has been shown to be a major regulator of the efficacy of dopaminergic neurotransmission mediating and intermediating the effects of DA and other neurotransmitters in dopaminoceptive neurons. DARPP-32 is enriched in brain regions that receive a dopaminergic innervation and contain D1 receptors.



Cascade that leads to the phosphorylation of DARPP-32:

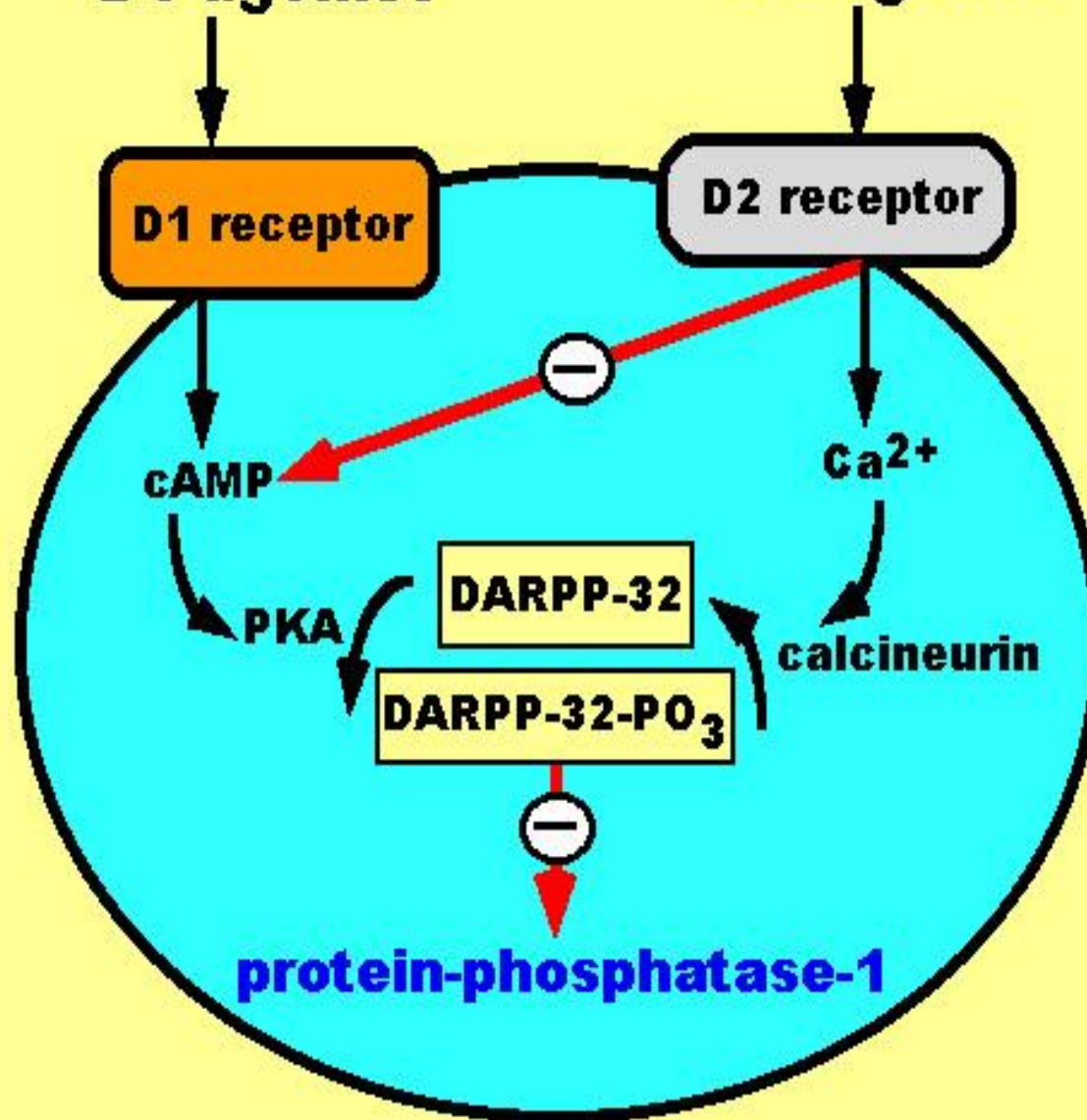
D1
Gs protein
cAMP
protein kinase A (PKA)
DARPP-32
pDARPP-32

PP-1

Scheme from: Greengard et al., Neuron 23: 435-447. (1999)

Phosphorylation by:
D1 agonist

Dephosphorylation by:
D2 agonist



DARPP-32

PFC

CPu

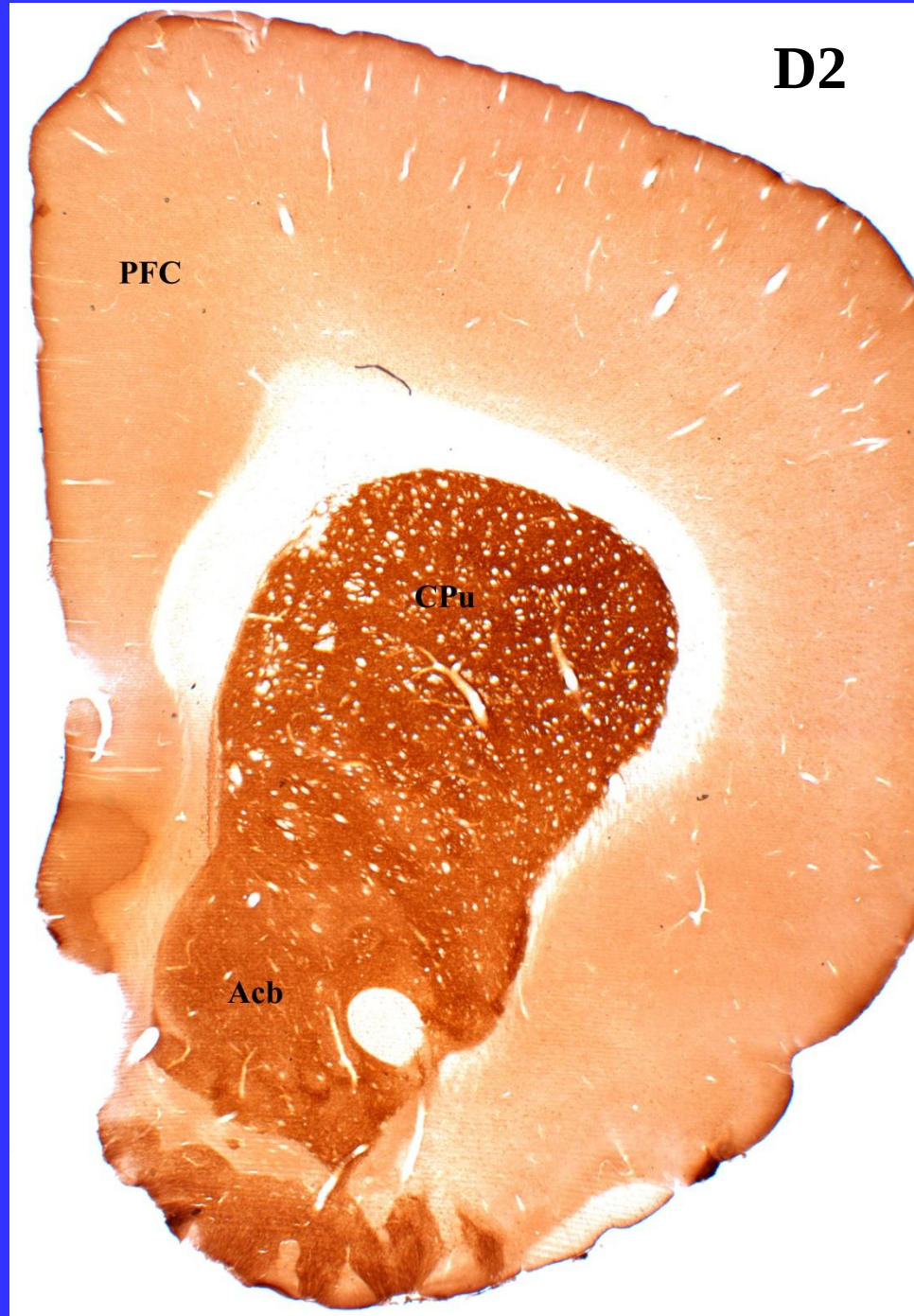
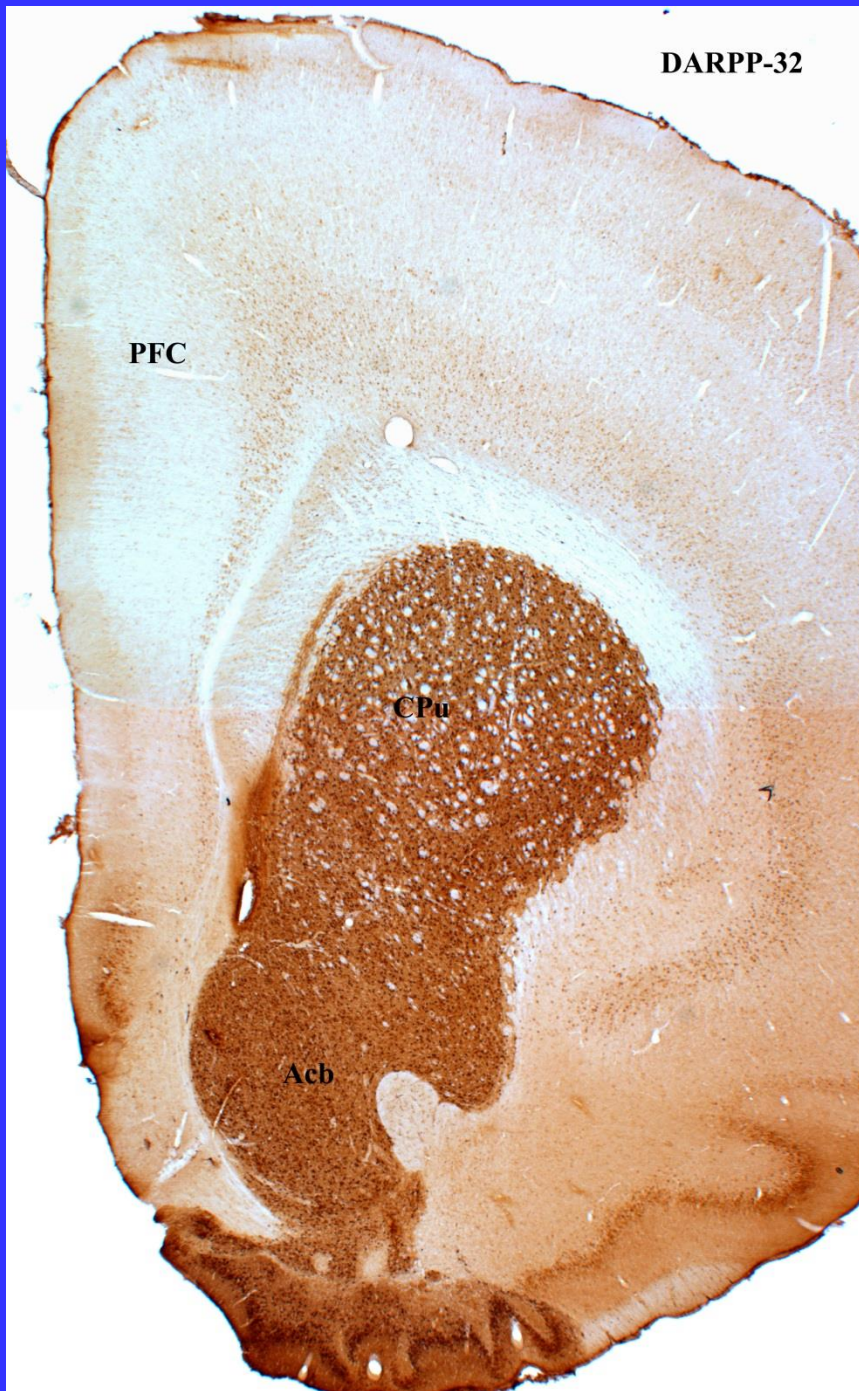
Acb

D2

PFC

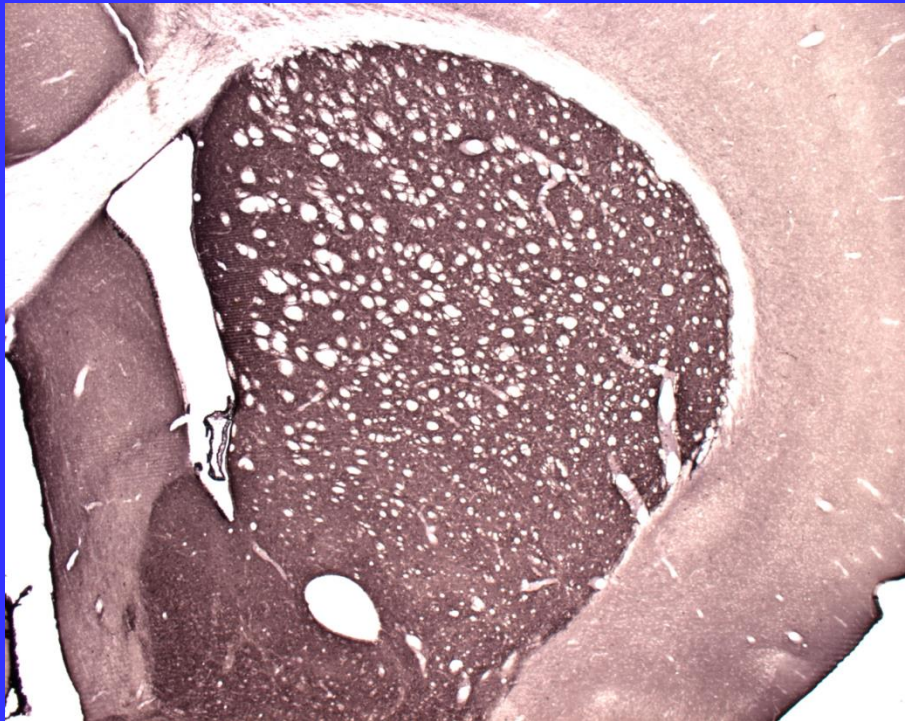
CPu

Acb



Gânglios da Base: Papel da Dopamina na Modulação dos Movimentos

- u Facilitação do movimento desejado
- u Inibição dos movimentos contrários



Distúrbios

- u **Hipocinesia, rigidez, tremor, memória, ansiedade, alterações do sono, instabilidade postural** **Doença de Parkinson**
- u **Hipercinesia, Demência** **Doença de Huntington**

Gânglios da Base:

Os gânglios da base (BG) formam um grupo de núcleos subcorticais ligados ao controle motor. Seus principais componentes são:

1. **Núcleo caudado – putâmen**, = neostriado
2. **Globo pálido**
3. **Núcleo subtalâmico**
4. **Substância negra**

A principal função dos gânglios da base é a de influenciar o córtex motor, por meio de vias que passam pelo tálamo. Assim, funcionalmente associados aos BG são os **núcleos ventral anterior e ventral lateral do tálamo**.

Já em 1876, David Ferrer conclui que o corpo estriado contém “os centros de integração motor automático ou sub-voluntário”.

Porém, os gânglios da base e em particular as partes ventrais deles também contribuem para as funções afetivas e cognitivas.

(B)

Cerebrum

Motor cortex

Caudate nucleus

Putamen

Globus pallidus,
external
and internal
segments

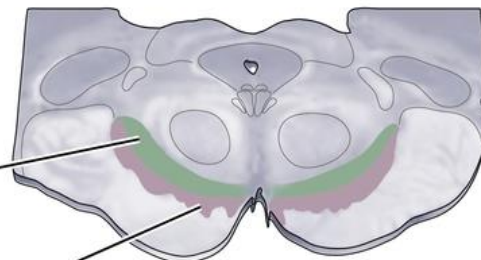
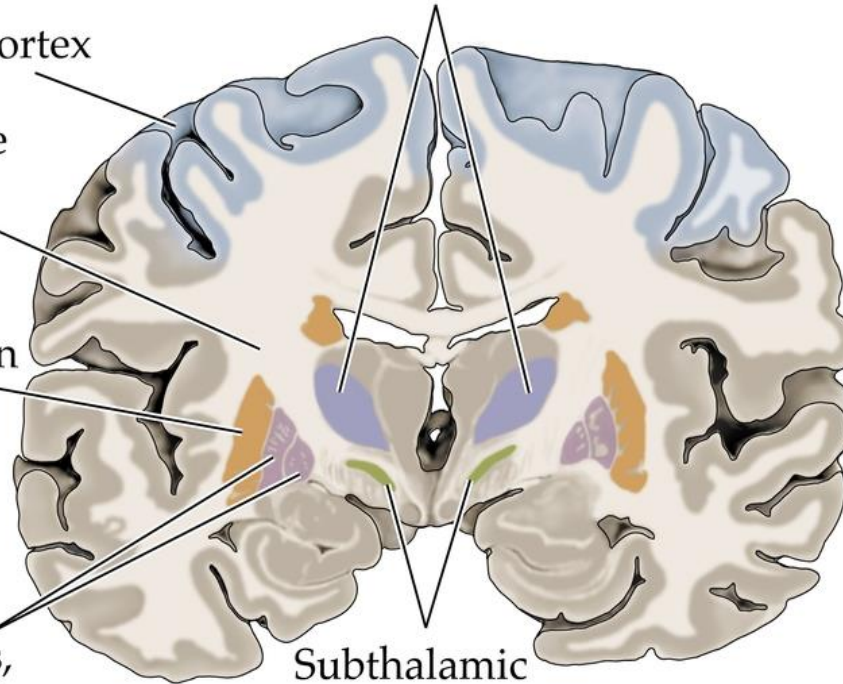
VA/VL complex
of thalamus

Subthalamic
nuclei

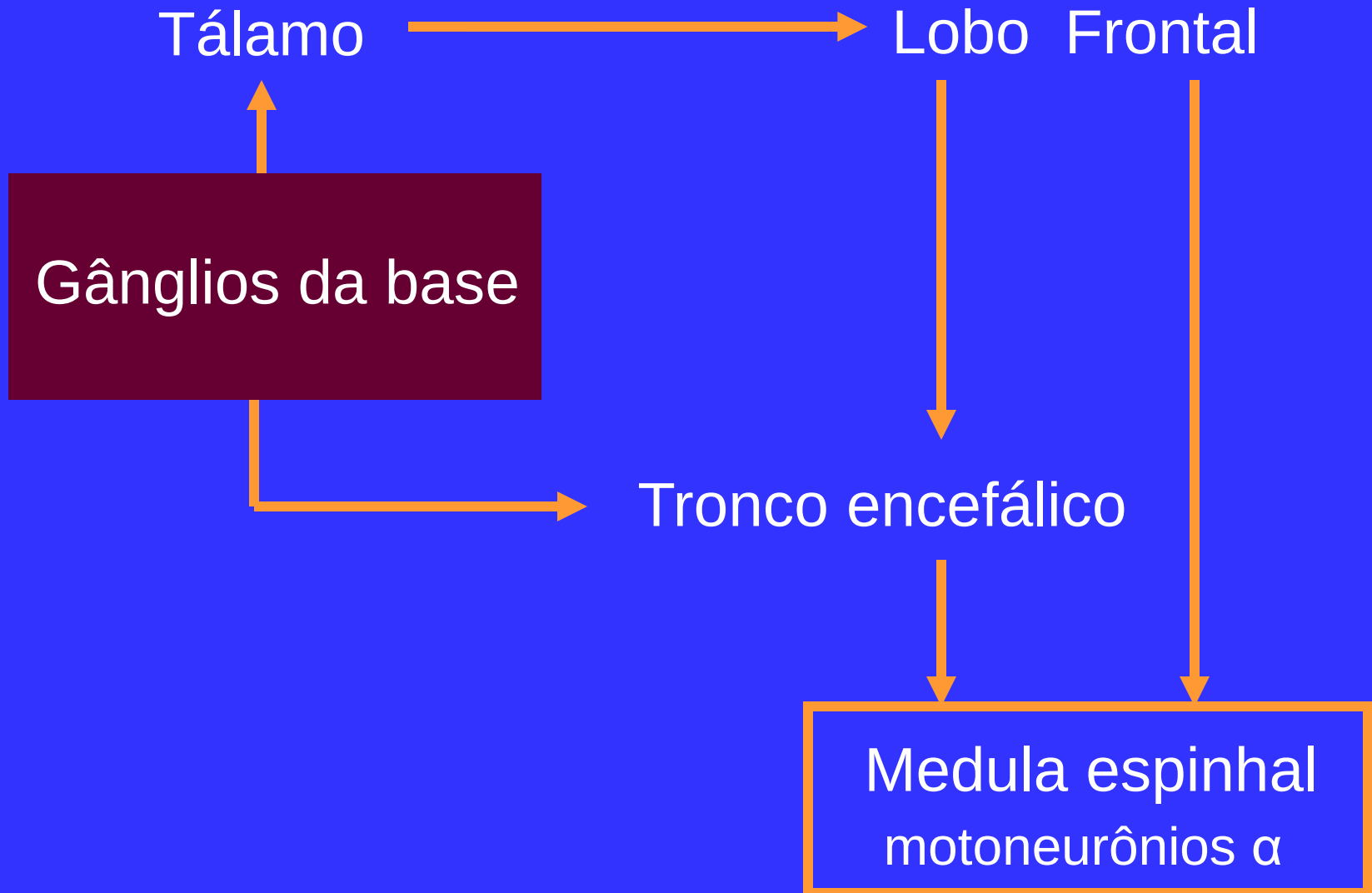
Midbrain

Substantia nigra
pars compacta

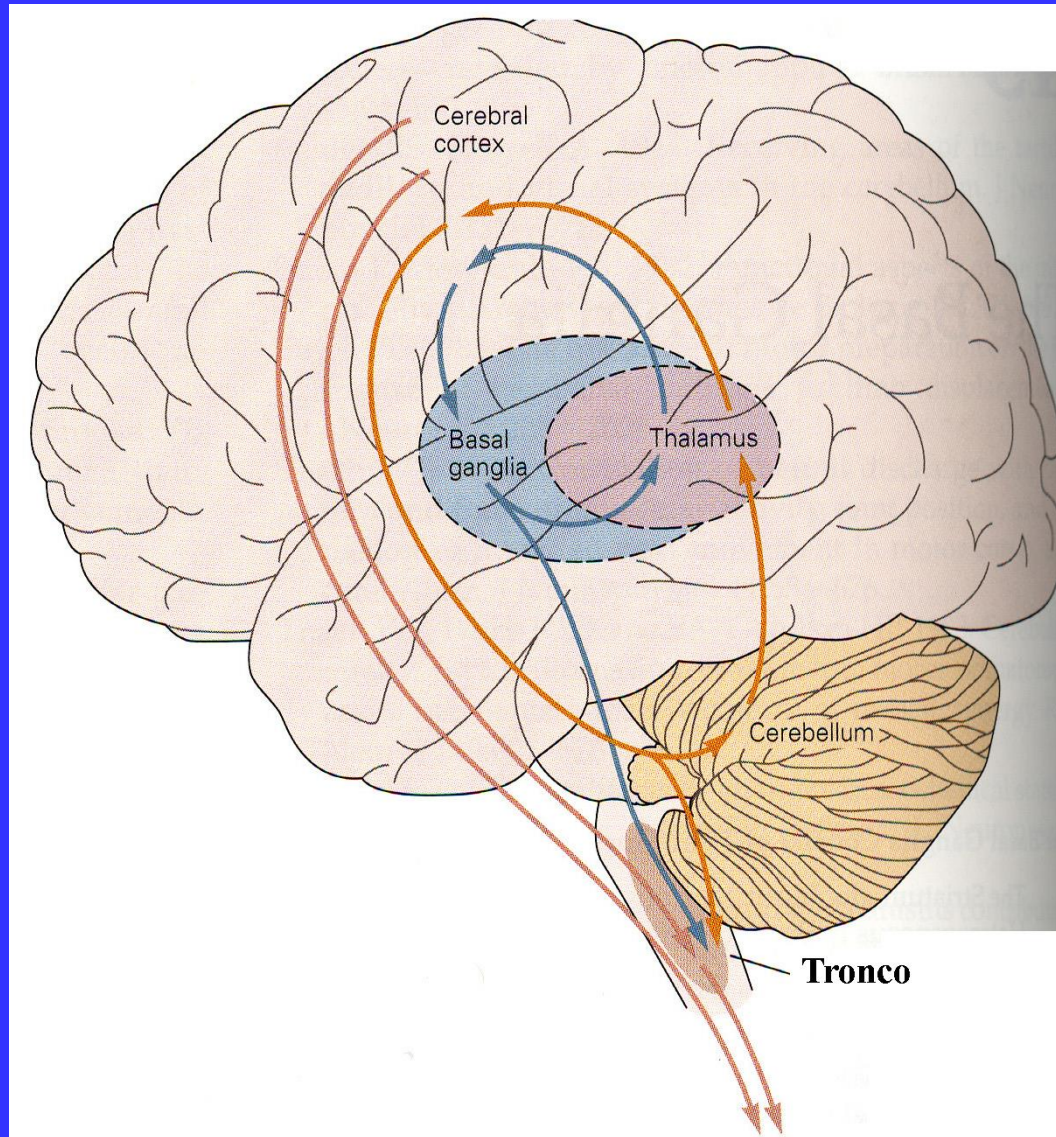
Substantia nigra
pars reticulata



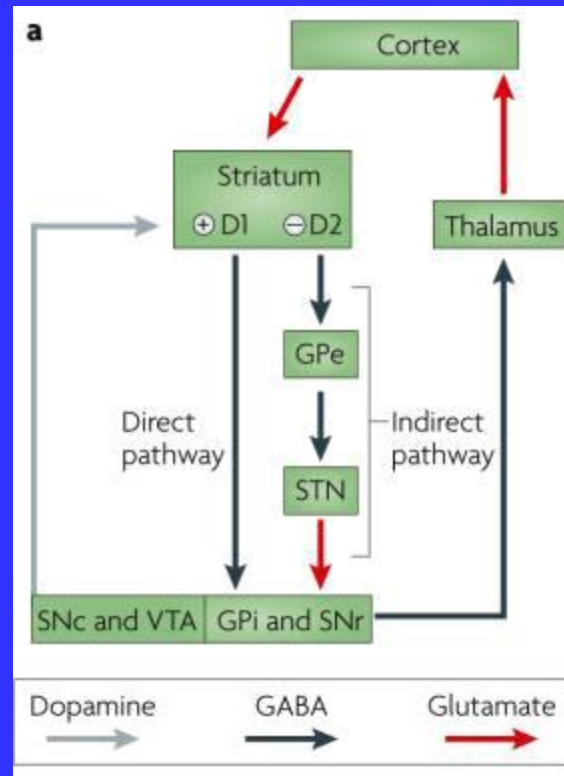
Gânglios da Base fazem parte do assim chamado Sistema Extra-piramidal.



Não há conexões diretas entre os gânglios da base e os motonêuronios na medula. Toda informação é projetada via circuitos indiretos envolvendo, o tálamo, o córtex, o tronco e o cerebelo.

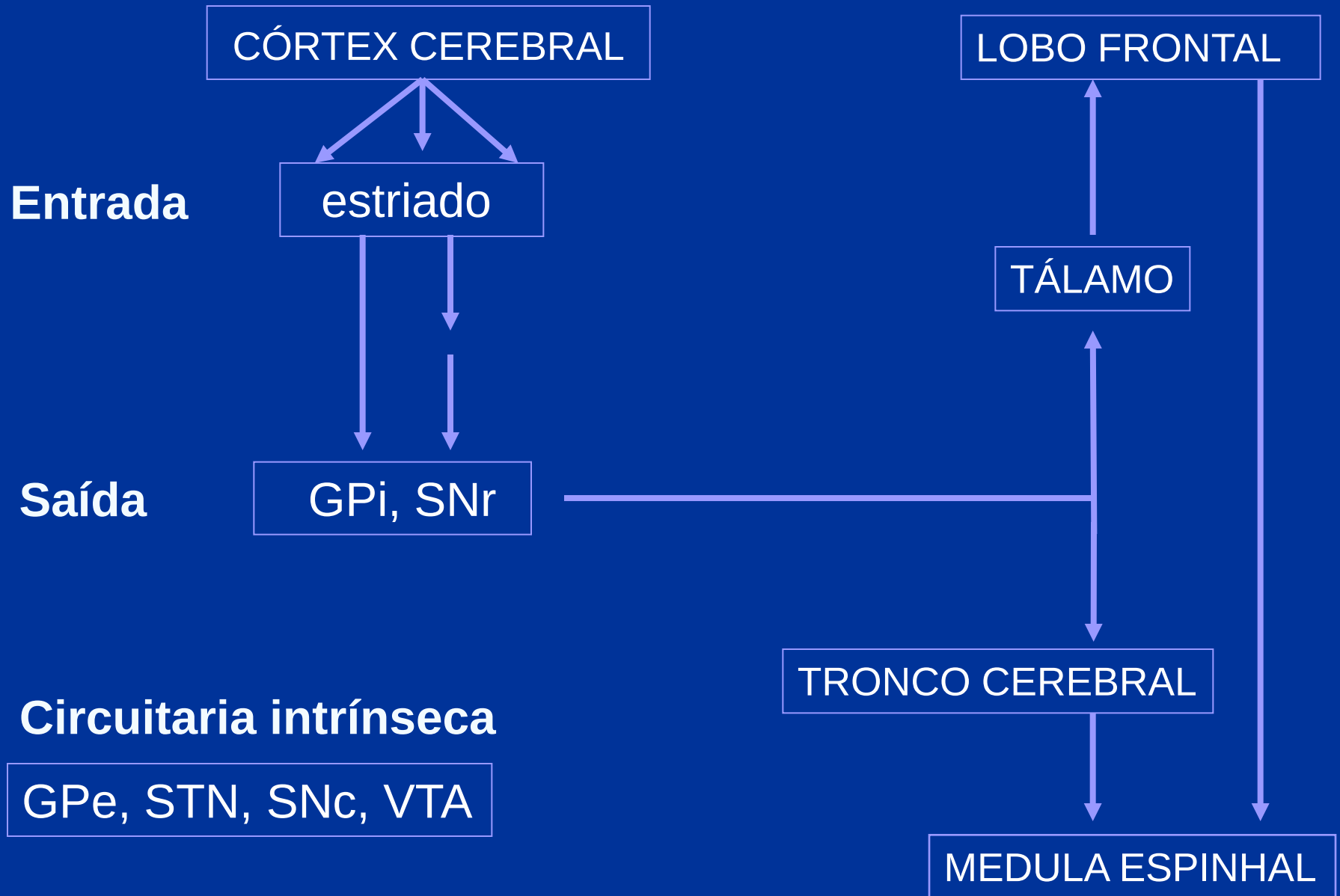


Modelos anatômicos dos Gânglios da Base: Modelos detalhados da circuitaria intrínseca dos BG foram primariamente descritos no final dos anos 80. Particularmente importantes foram as descobertas de 1.) de alças paralelas segregadas, conectando distritos específicos dos BG topograficamente com o tálamo e o córtex (Alexander et al., 1986) e 2.) duas vias separadas intrínsecas, a via direta e a via indireta que se originam de populações segregadas de neurônios de projeção no estriado (Albin et al., 1989; DeLong, 1990). Ademais a atividade dessas vias é regulado de forma diferenciada por dopamina.



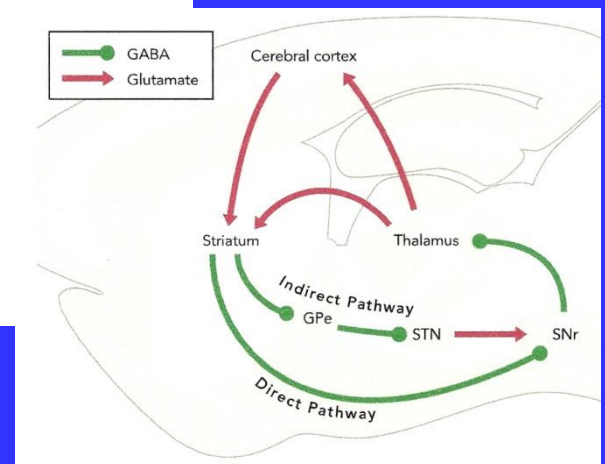
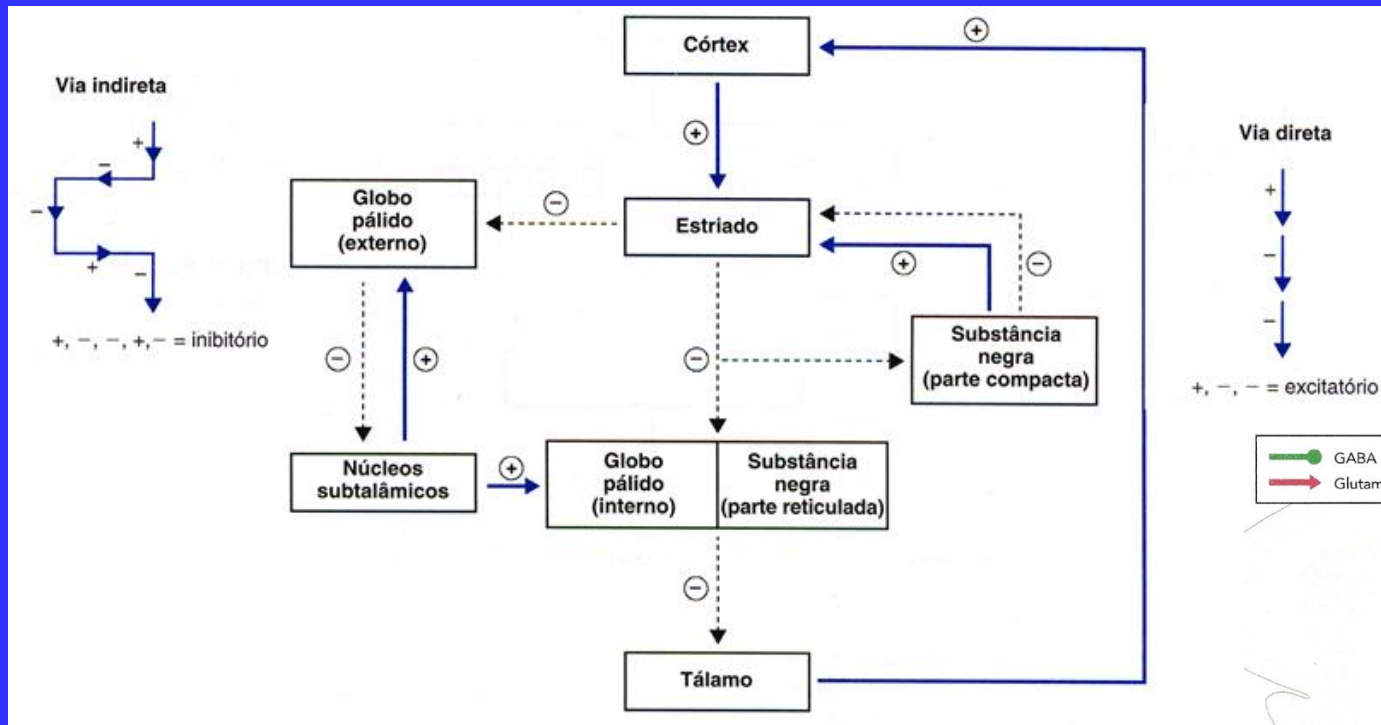
From: Redgrave et al. (2010)

CIRCUITARIA DOS GÂNGLIOS DA BASE



Circuitaria dos Gânglios da Base:

As vias dos gânglios da base são criticamente envolvidos no planejamento e na execução dos movimentos desejados. Duas vias principais paralelas dos gânglios da base com funções opostas para os movimentos têm sido descritos. Esse modelo clássico das vias dos gânglios da base propõe que a ativação da via “direta” facilita os movimentos desejados e ativação da via “indireta” inibe movimentos.



Via direta: O produto final da via direita é excitação do tálamo.

Córtex

+

Estriado

-

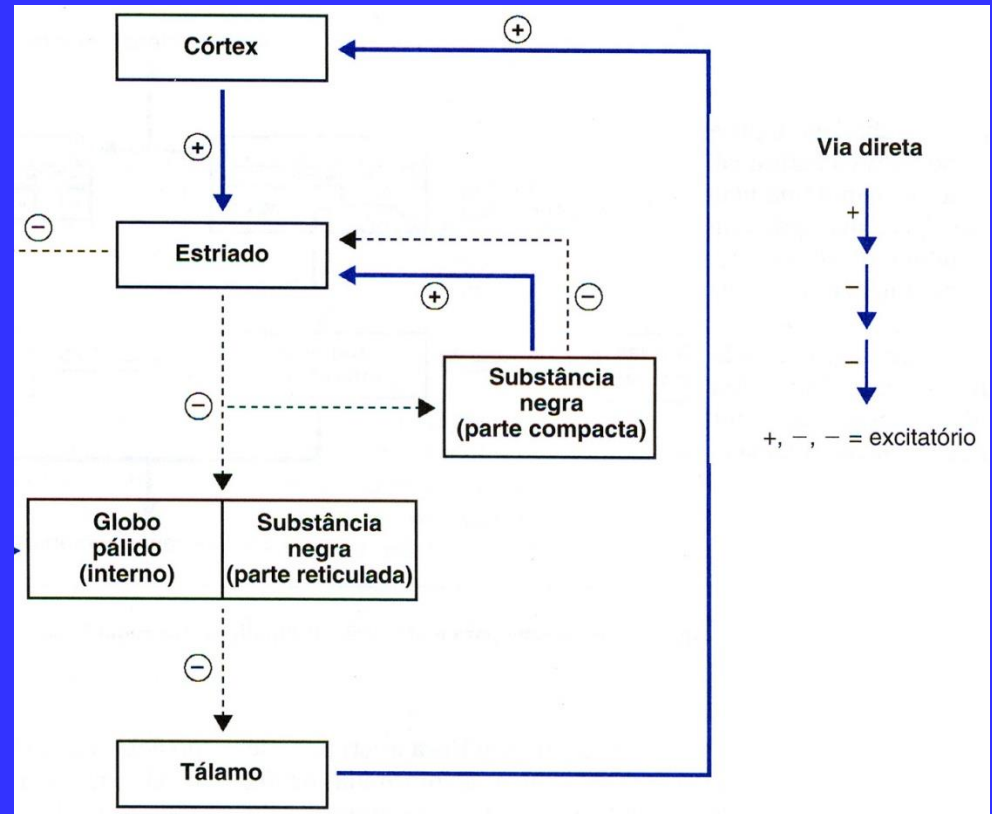
Subst. negra + GP inteiro

-

Tálamo

+

Córtex motor

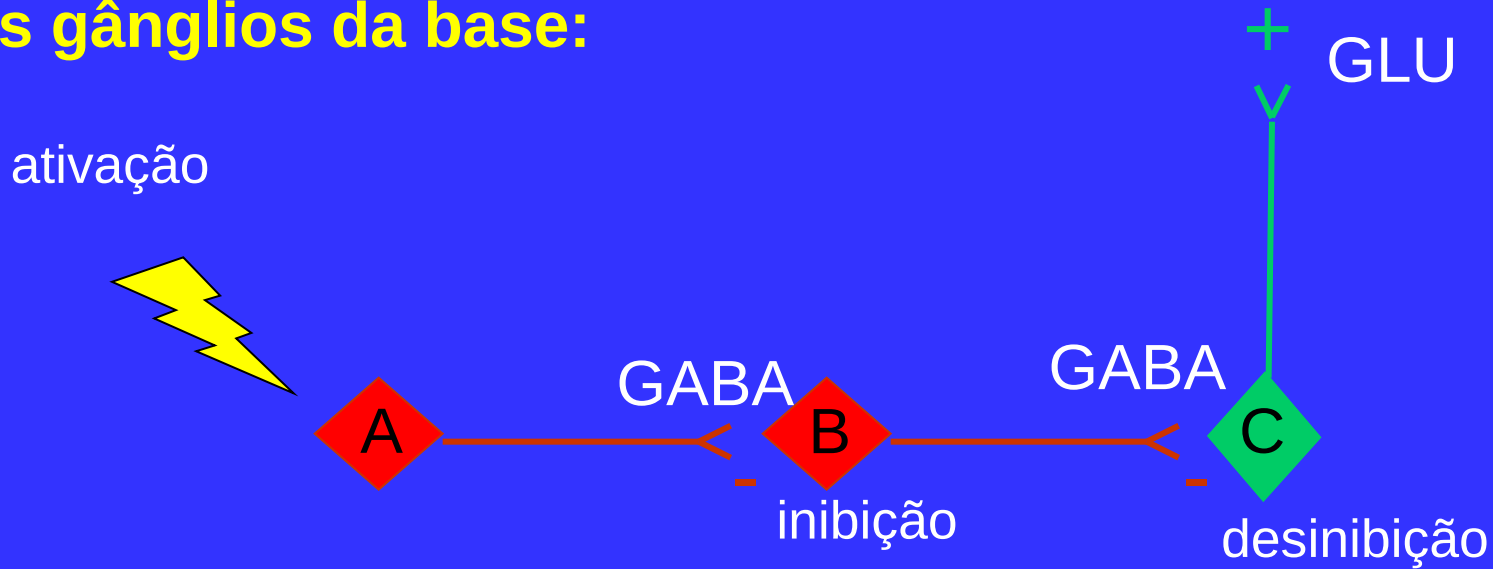


2 sinapses inibitórias seqüenciais

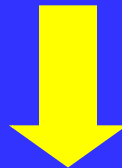


Desinibição do tálamo

Desinibição um processo básico na expressão das funções dos gânglios da base:



2 sinapses inibitórias seqüenciais



Desinibição da estrutura C

Via indireta: O produto final dessa via é inibição do tálamo.

Córtex

+

Estriado

(caudado-putâmen)

-

Globo Pálido (externo)

-

Núcleo subtalâmico

+

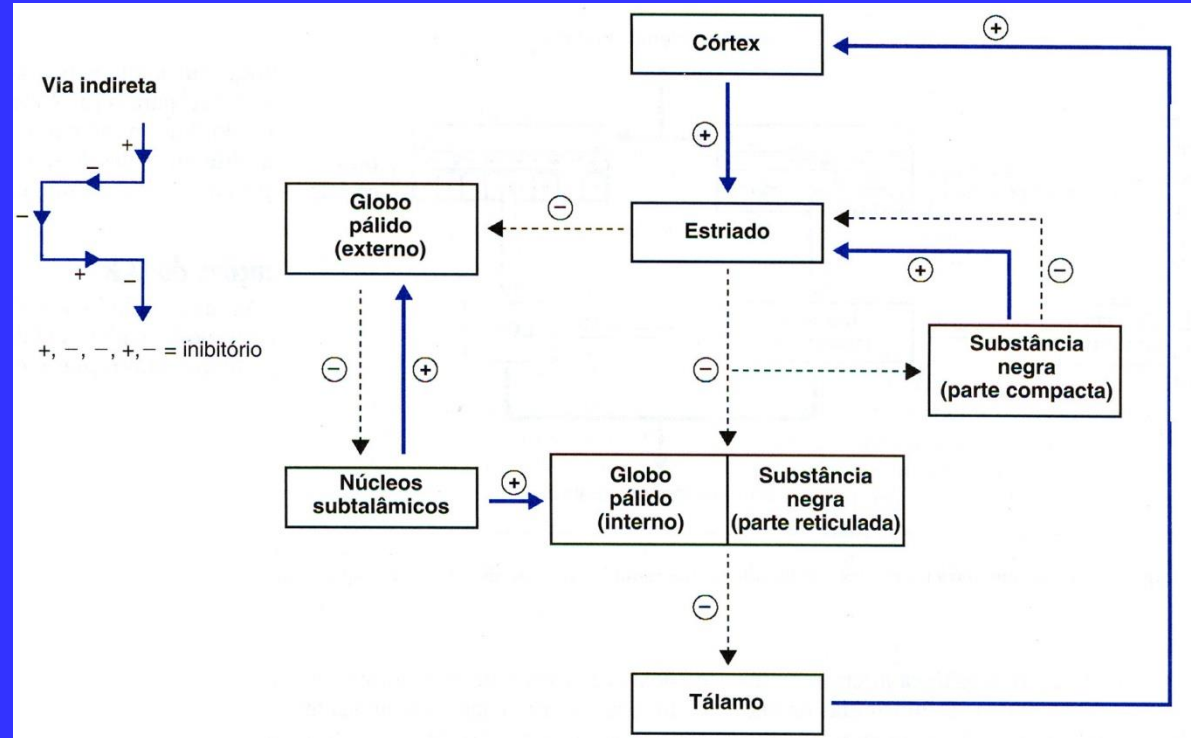
Substância negra

-

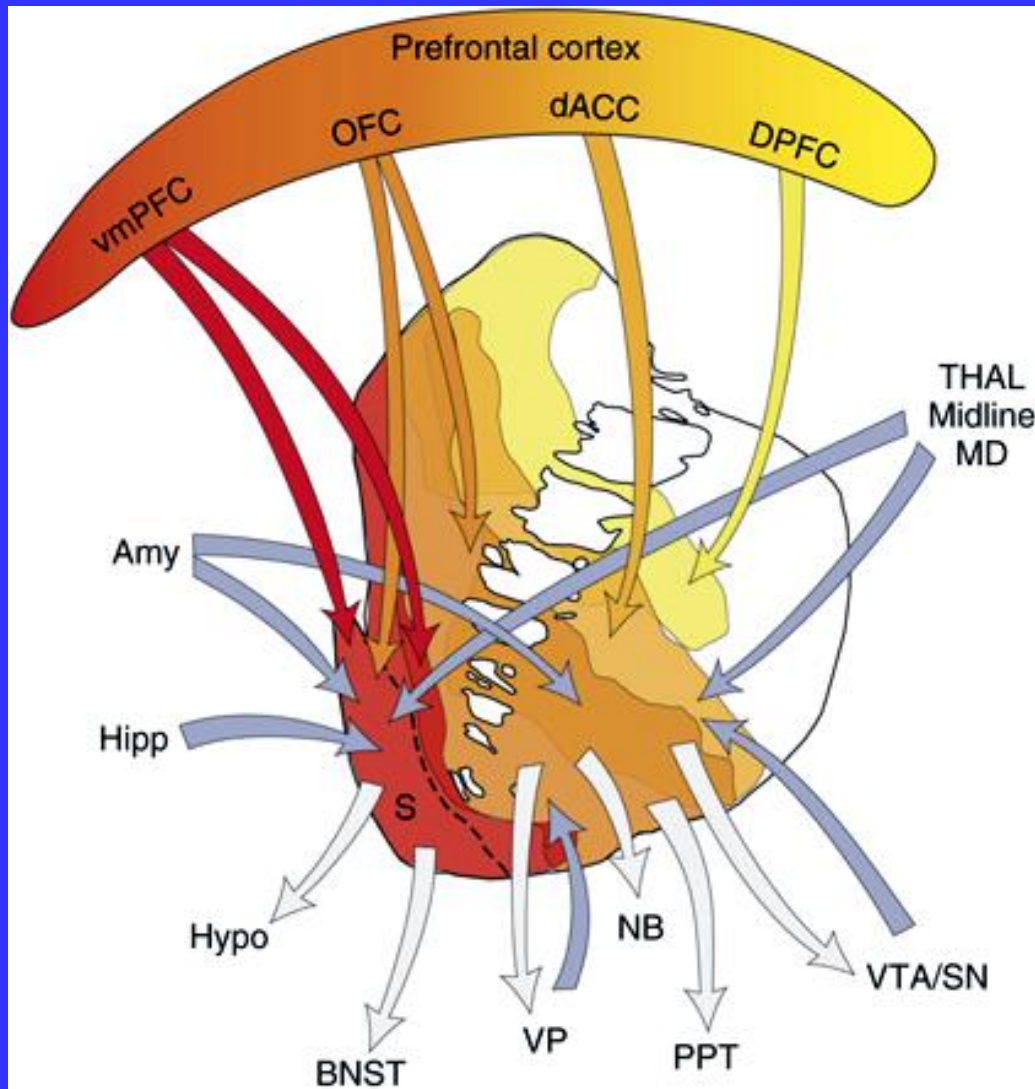
Tálamo

+

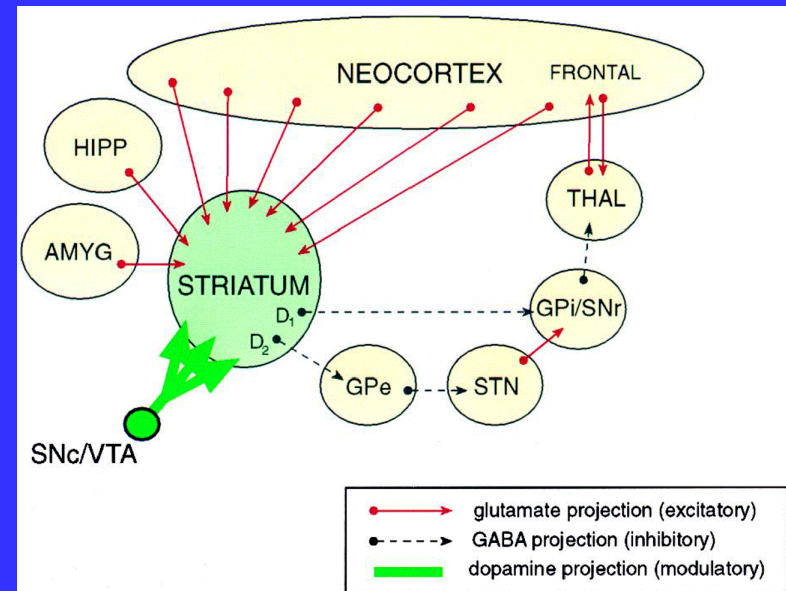
Córtex motor



Quase todas as áreas do córtex cerebral se projetam topograficamente, para o estriado, inclusivamente aferências críticas do córtex motor e córtex pré-motor.

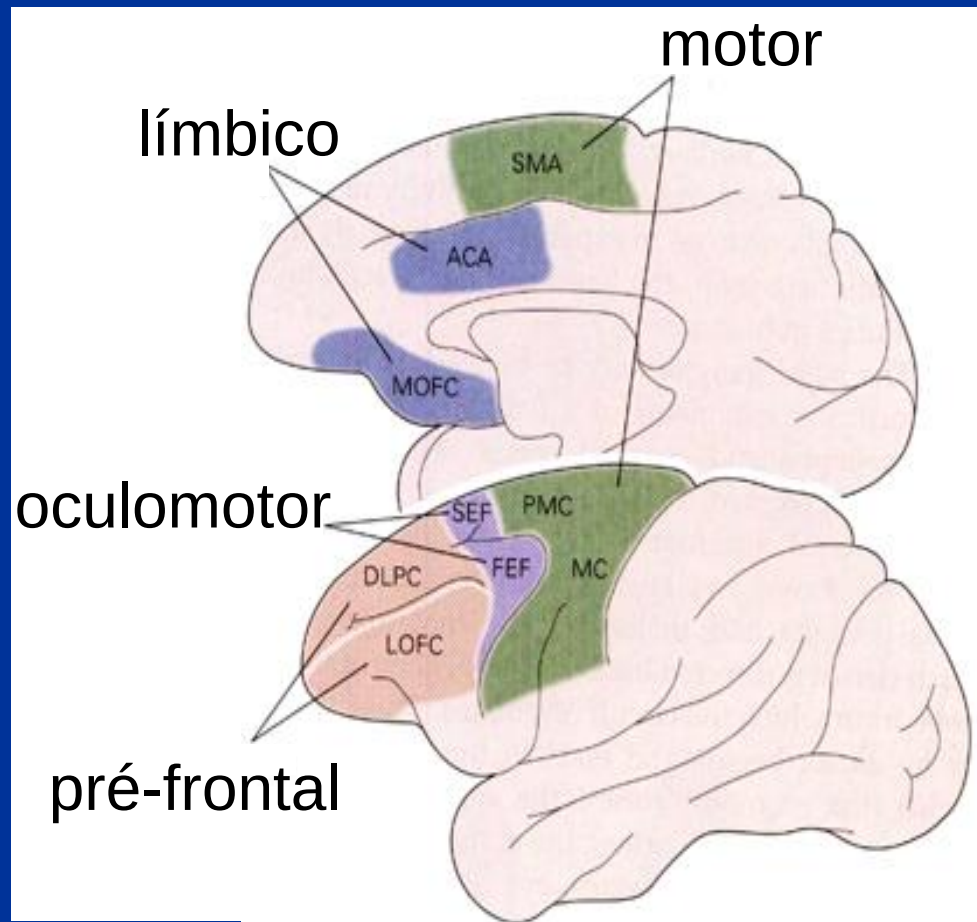


Porém somente os lobos frontais recebem projeções de volta sobre o tálamo do estriado.



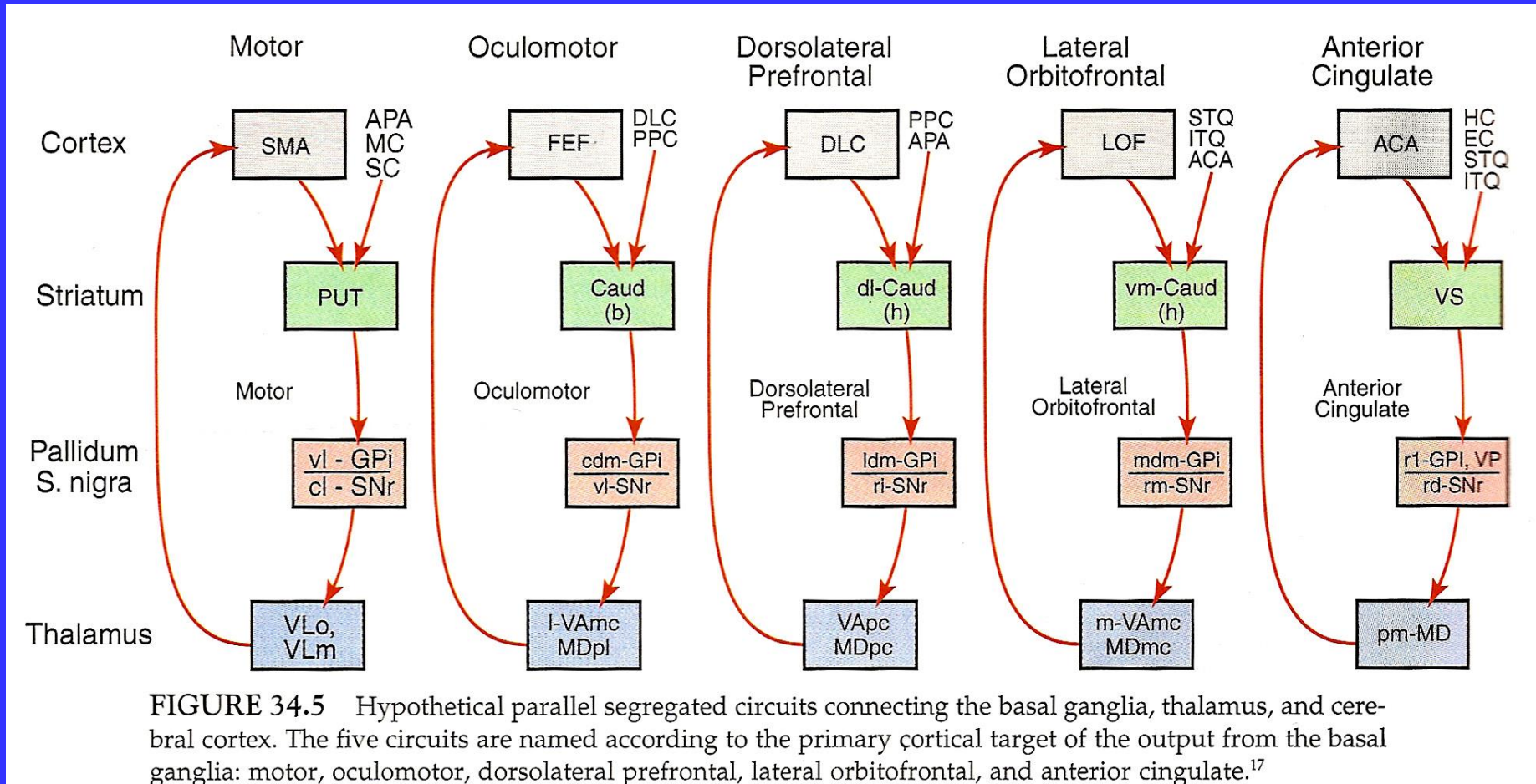
ALÇAS PARALELAS, SEGREGADAS

Circuitos cortico-subcorticiais reentrantes são organizadas em alças paralelas segregadas



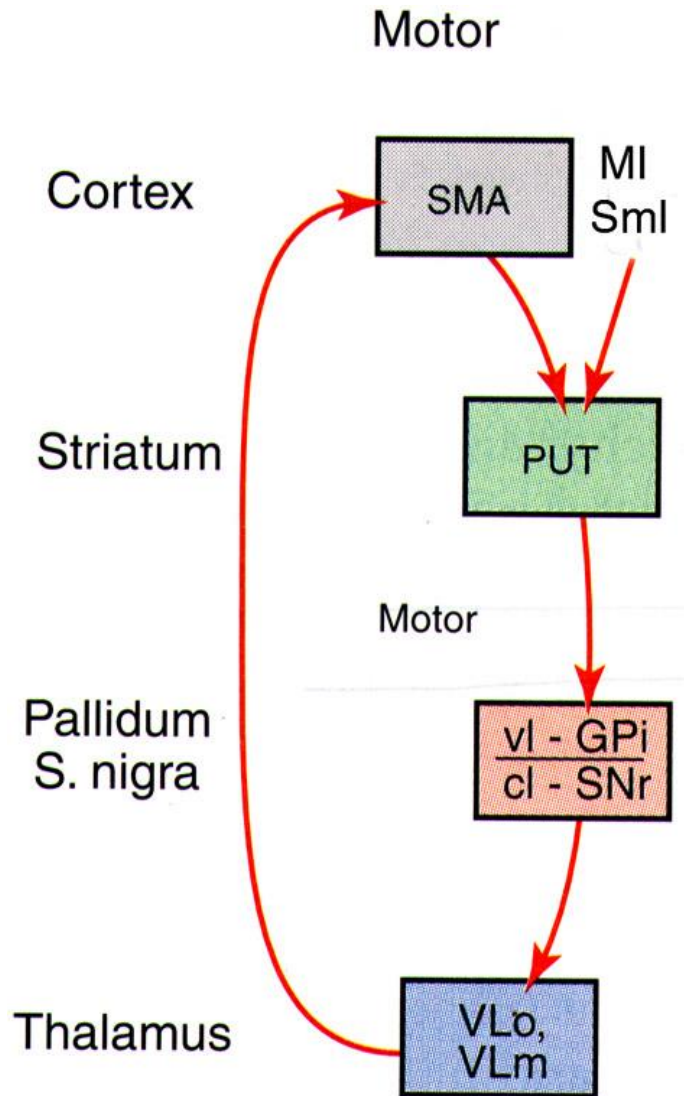
Alexander et al.,1986

Segregated parallel cortico-basal ganglia-thalamo-cortical circuits are differentially involved in distinct disorders:



From Zigmond et al., (Eds.); Fundamental Neuroscience (1999)

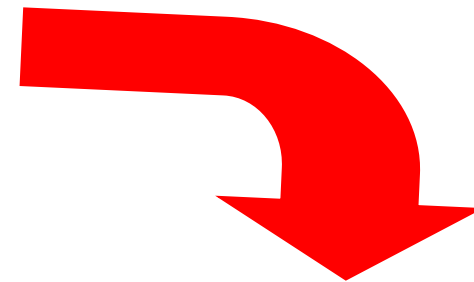
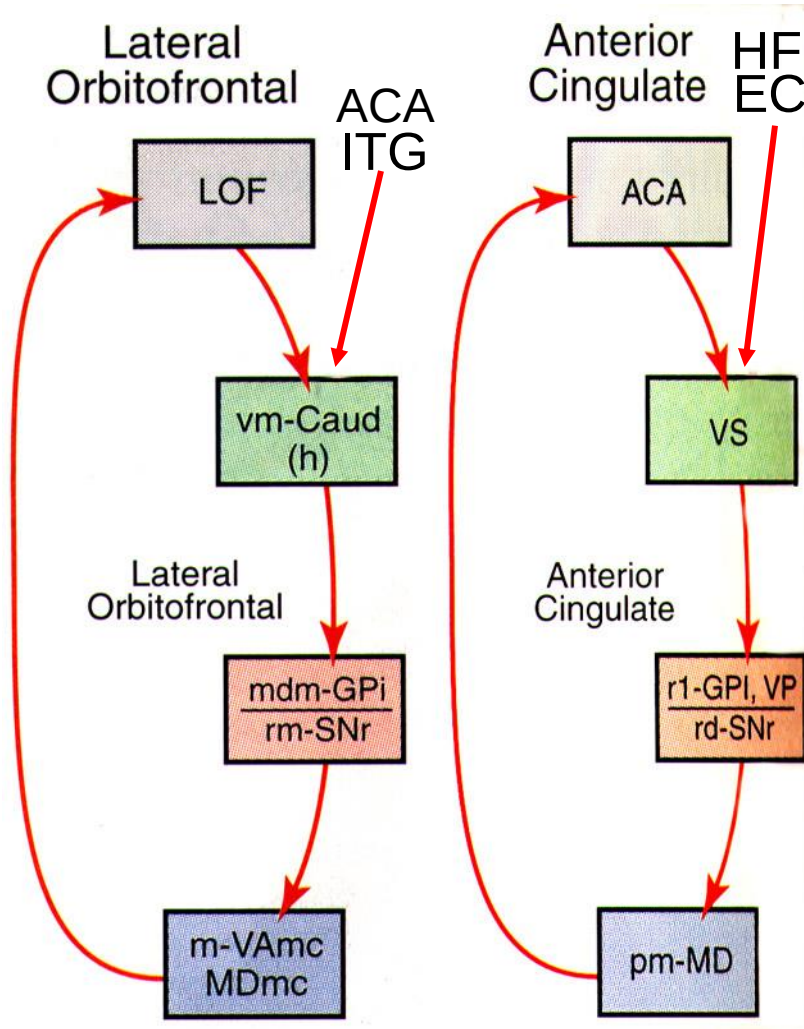
Alça motora



Patofisiologia das
discinesias

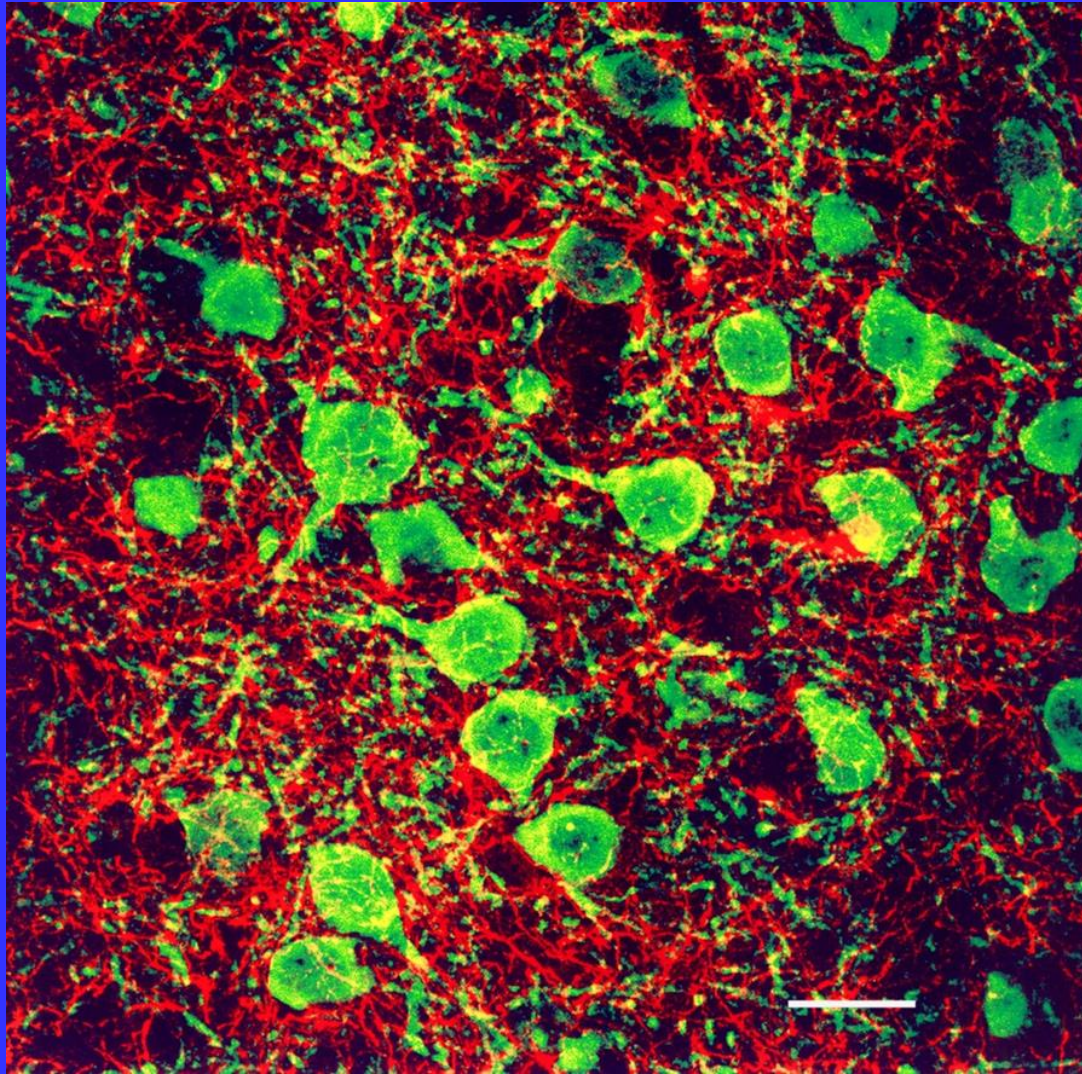
Alexander et al. 1986

Alças do Cx Pré-Fr ventromedial



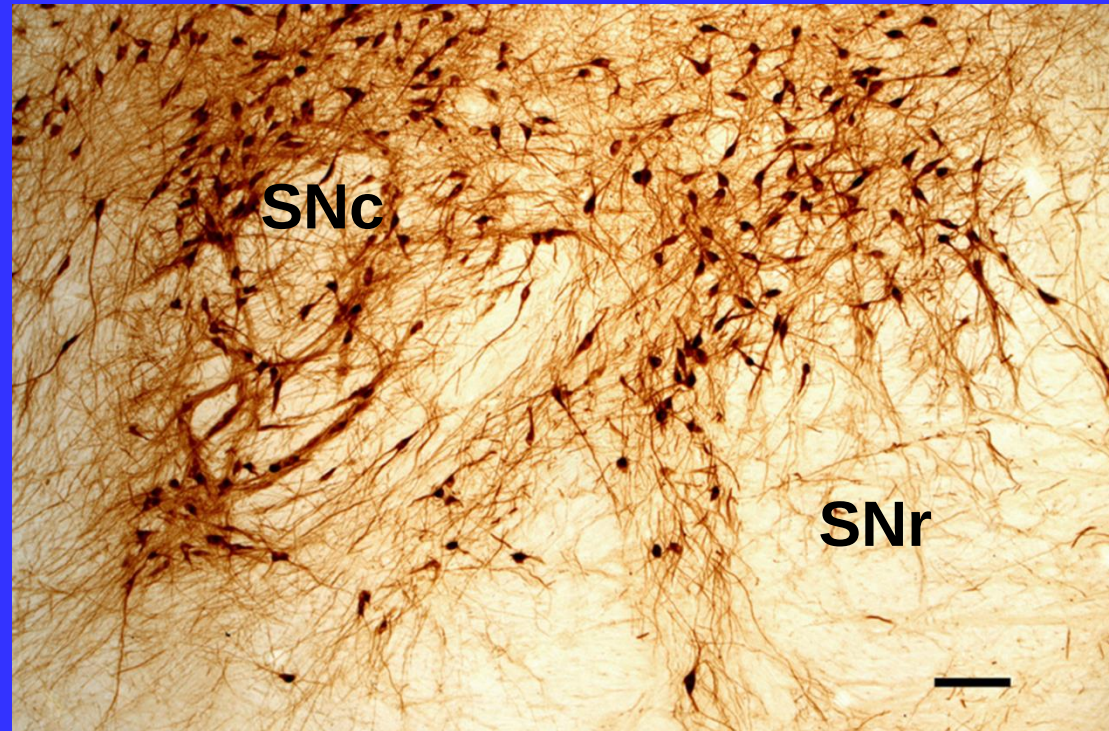
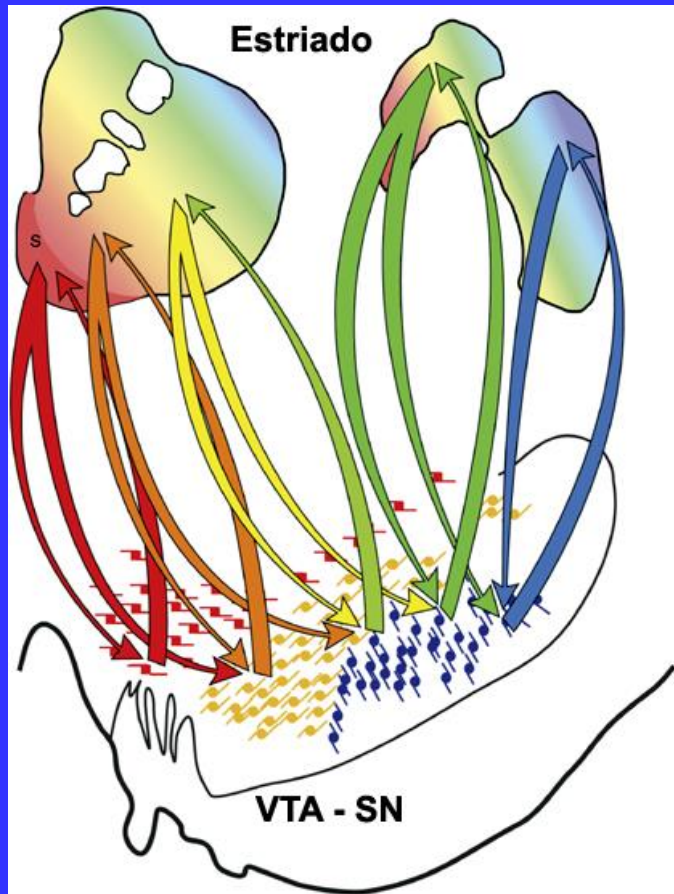
Patofisiologia dos transtornos afetivos
(ex. TOC, depressão maior)

Gânglios da Base: Papel da dopamina no controle dos movimentos



Neurônios espinhosos de tamanho médio imunomarcados por DARPP-32 (verde) e a sua inervação dopaminérgica (imunomarcagem por TH , vermelho) no estriado dorsal.

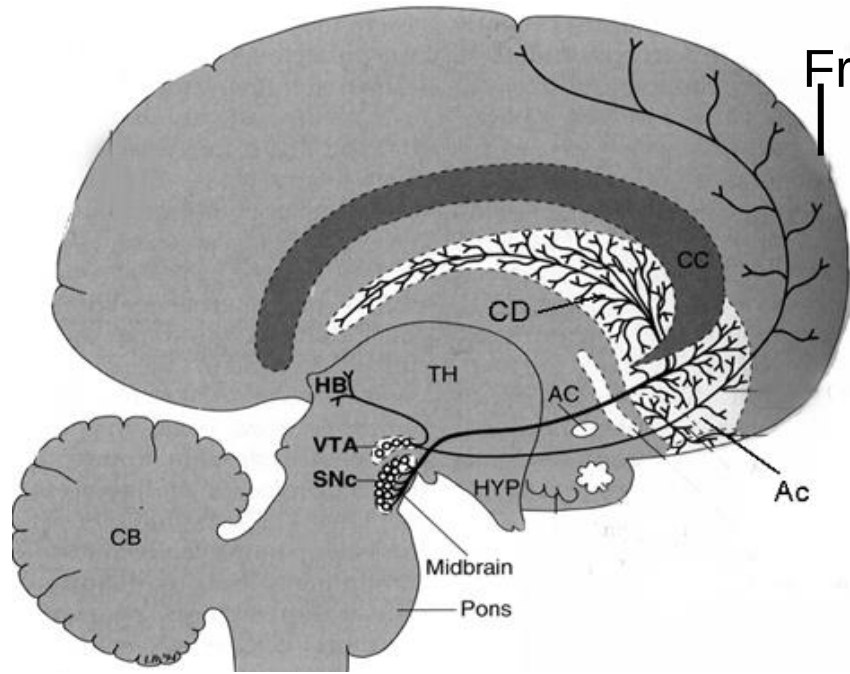
Além do circuito básico das vias direta e indireta, existem conexões recíprocas entre o estriado e o complexo área tegmental ventral (VTA) - substância negra (SN). A inervação do estriado dorsal se origina principalmente da SN e usa a dopamina como neurotransmissor.



Neurônios imunomarcados por tirosina hidroxilase na substância negra humana

Topografia das vias recíprocas entre o complexo VTA/SN e o estriado.
From: Haber & Knutson (2010)

2 sistemas dopaminérgicos



➤ Sistema Nigroestriatal

Controle de movimentos.
É afetado na doença de Parkinson.
SNc -> Caudado e Putamen

➤ Sistema Mesolímbico/Mesocortical

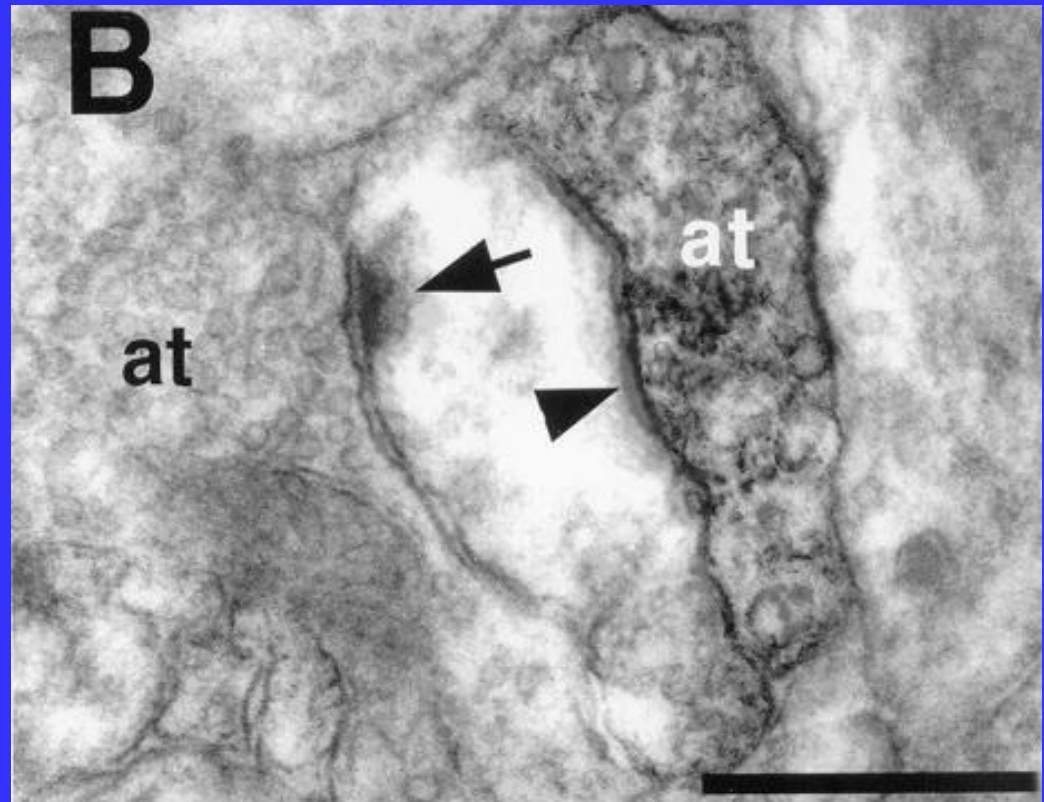
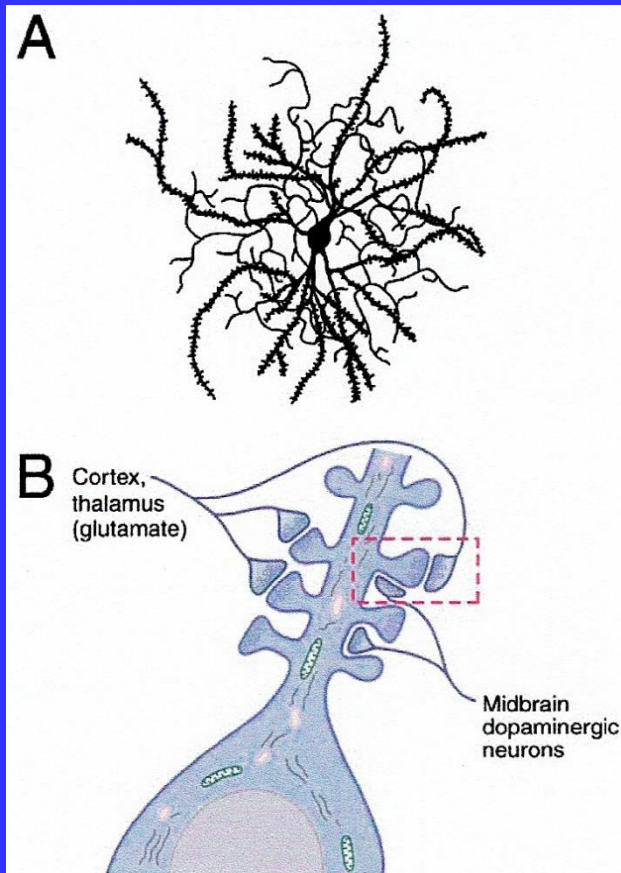
Afeto, emoção, atenção e motivação.
Implicado na esquizofrenia e na adição
VTA -> Accumbens
VTA-> Córtex Frontal

✓ Sistema Nigroestriatal

✓ Sistema Mesolímbico/Mesocortical

Dopamina modula os neurônios nos Gânglios da Base:

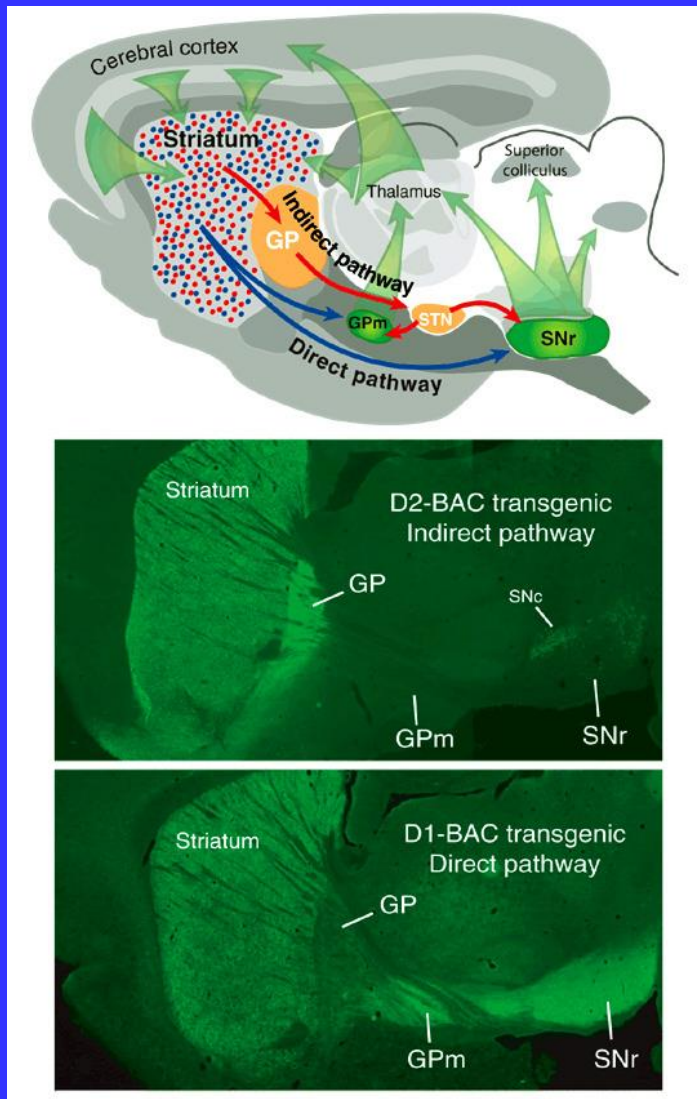
Cerca de 95% dos neurônios nos BG são neurônios de projeção GABAérgicos que têm uma morfologia similar e são referidos como **neurônios espinhosos de tamanho médio (MSNs)**. A maioria deles recebe entradas convergentes dopaminérgicas e glutamatérgicas que formam sinapses no mesmo espinho ou no mesmo segmento dendrítico.



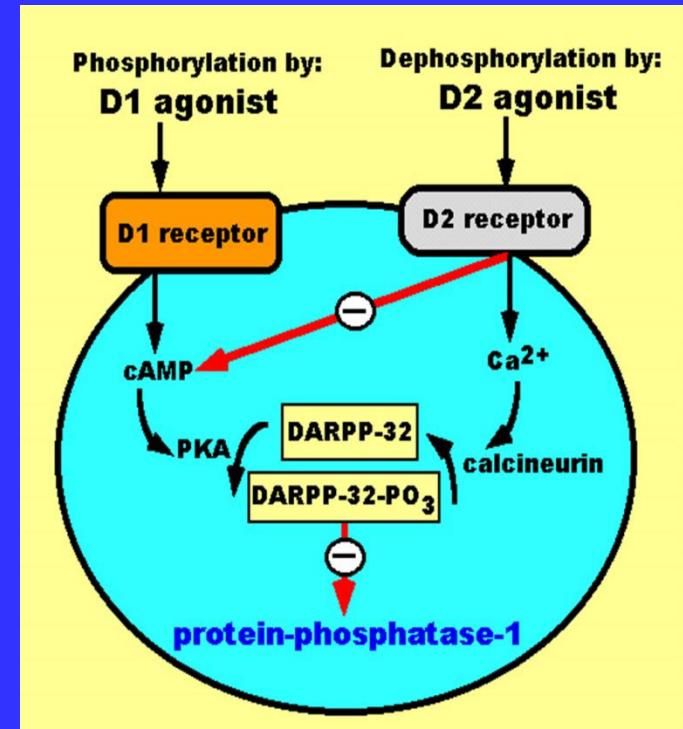
From: Metzger et al. (2002)

As atividades das duas vias é regulado de forma diferenciada por dopamina. MSNs que formam a via direta expressam receptores do tipo D1 enquanto os MSNs da via indireta expressam receptores do tipo D2.

Enquanto os neurônios expressando receptores do tipo D1 são ativados por dopamina, aquelas expressando receptores do tipo D2 são inibidos.



From: Gerfen (2008)



From: Greengard (1999)

Modulação dos Movimentos

- u **Facilitação do movimento desejado**
- u **Inibição dos movimentos contrários**

Distúrbios dos Gânglios da Base:

As eferências das vias indireta e direita, dos gânglios da base para o córtex motor são opostas e cuidadosamente balanceadas:

Distúrbio, em uma das vias vai comprometer esse balanceamento do controle motor, com aumento ou diminuição da atividade motora. Esse falta de balanceamento é característica das duas mais proeminentes doenças dos gânglios da base:

Doença de Parkinson: Começa com a degeneração das células dopaminérgicas da substância negra, resultando em redução da inibição por meio da via indireta e redução da excitação por meio da via direita. Tudo isso resulte em menos excitação do córtex motor pelo tálamo e lentidão e retardo dos movimentos. = **Hipocinesia**

Doença de Huntington: Distúrbio hereditária autosomal, causa degeneração de neurônios inibitórias no estriado resultando em mais excitação do córtex motor pelo tálamo e movimentos coréicos (contorcidos, espasmódicos) e demência. = **Hipercinesia**

O comportamento motor é determinado pela balance entre as vias (saídas) diretas/indiretas do estriado

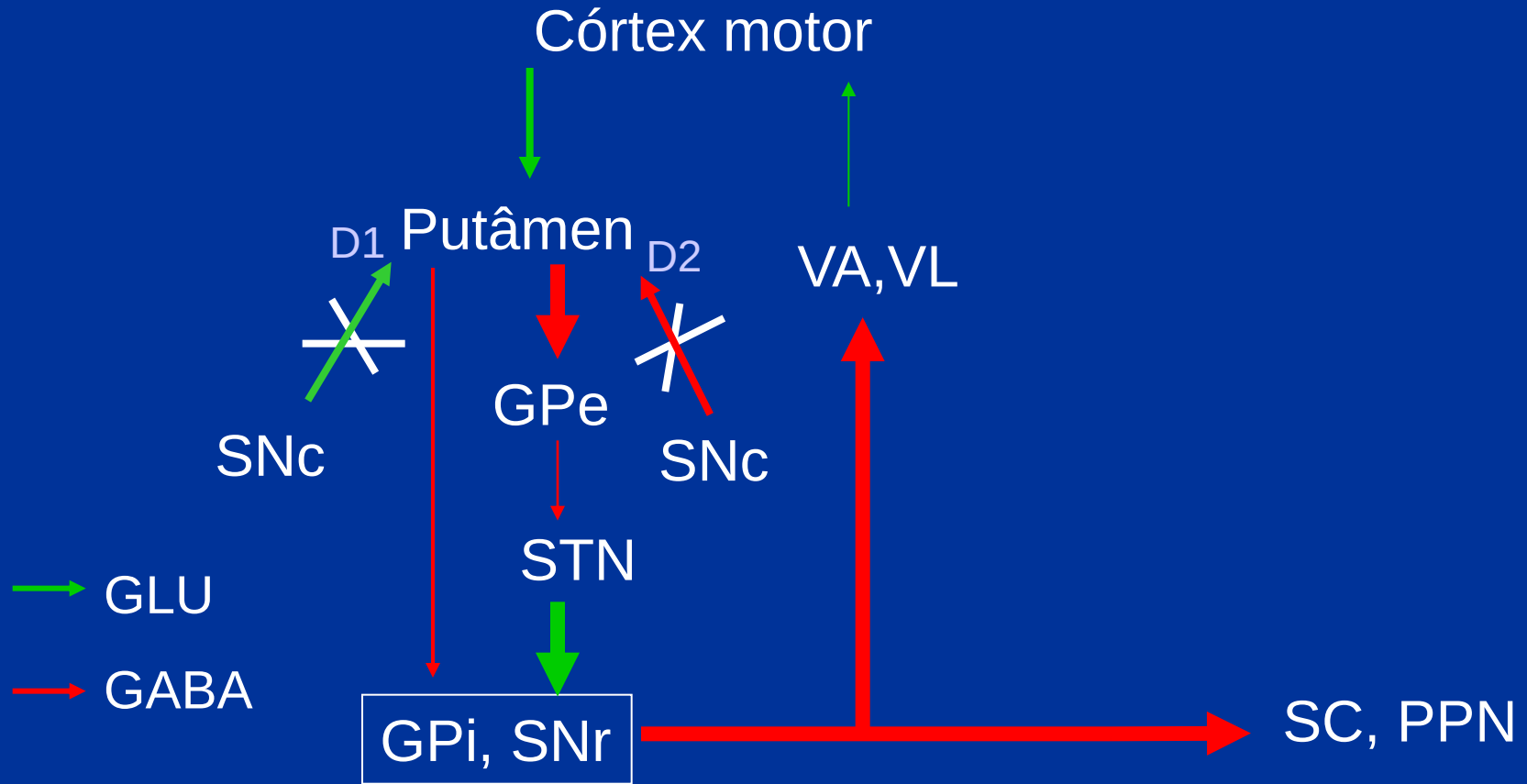
Doenças Hipocinéticas

- **Saídas insuficientes da via direta**
- **Saídas excessivas da via indireta**

Doenças Hipercinéticas

- **Saídas insuficientes da via indireta**
- **Saídas excessivas da via direta**

DOENÇA DE PARKINSON



DeLong, 1990

Predomínio da Via Indireta: Distúrbios Hipocinéticos

Doença de Parkinson

Principais Sintomas:

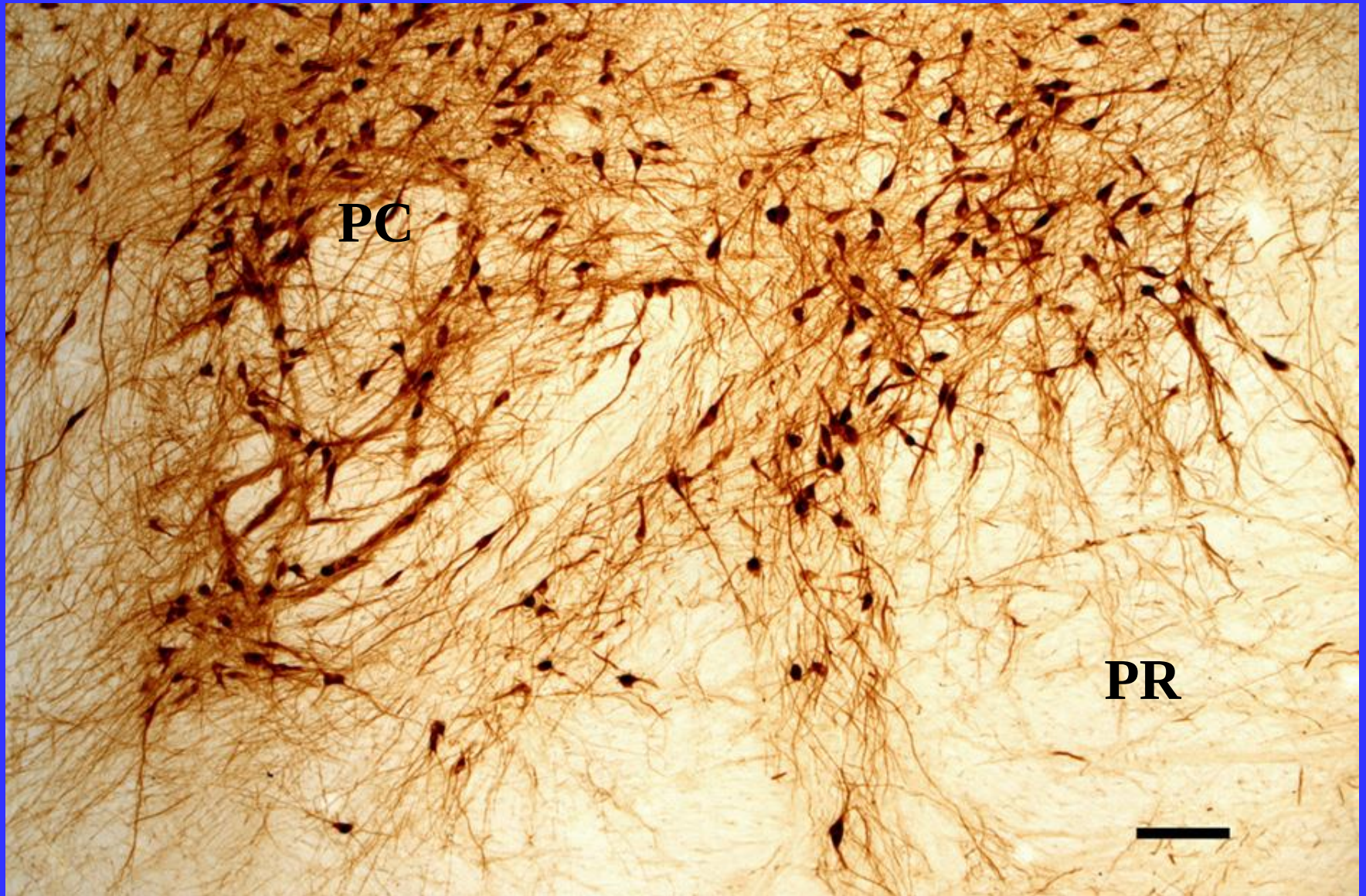
Motoras

- Tremor (~4-5 Hz, em repouso)
- Bradicinesia (lentidão anormal de movimentos)
- Rigidez
- Perda dos reflexos posturais (Exemplos: Instabilidade do pescoço, incapacidade de evitar quedas)

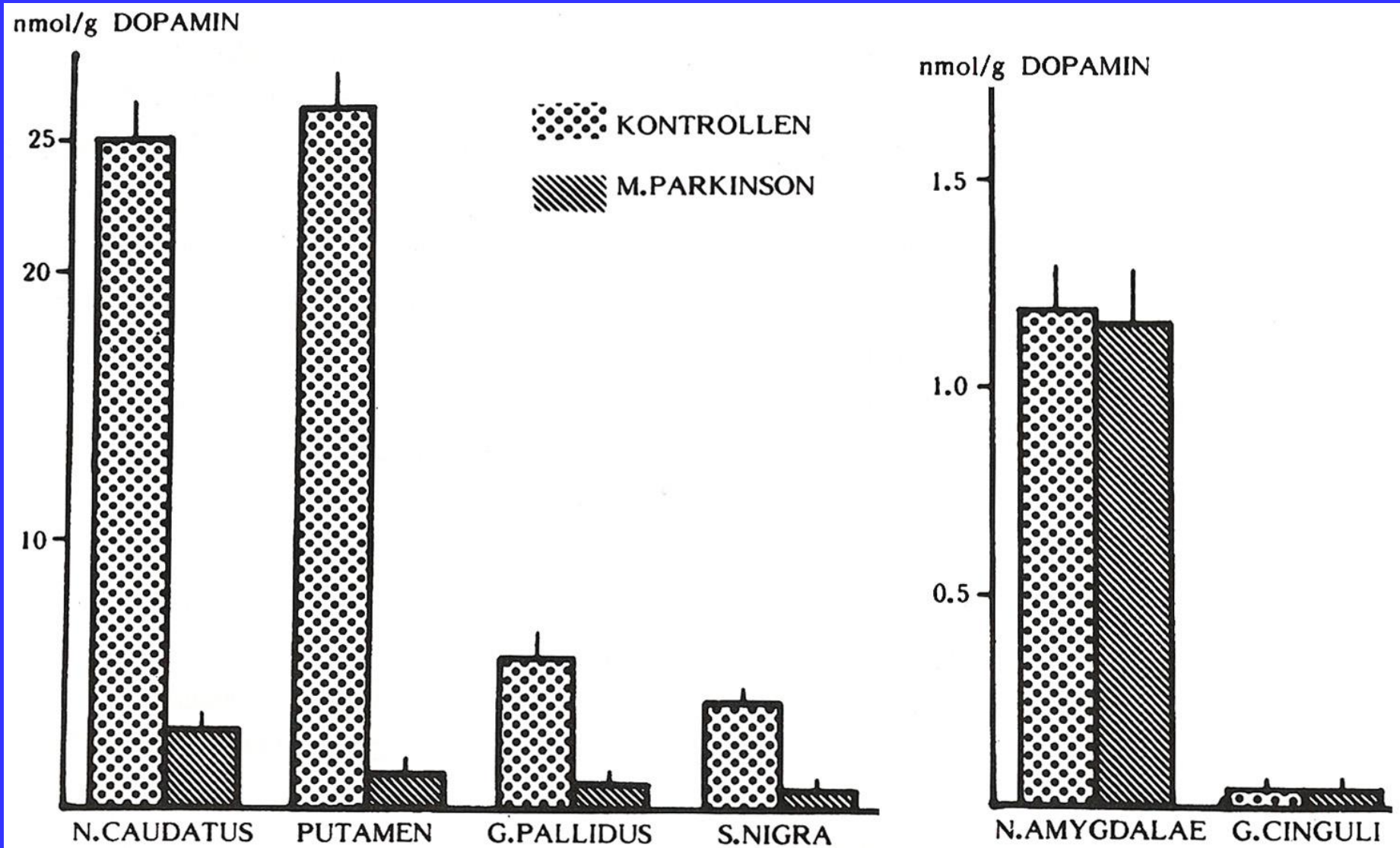
Não-motoras

- Depressão
- Problemas de memória

A degeneração de dopaminérgicos na substância negra é a principal causa da doença de Parkinson:



Concentrações de dopamina nos gânglios da base em pacientes com doença de Parkinson:



Porque os neurônios da substancia negra compacta são particularmente vulnerável ???

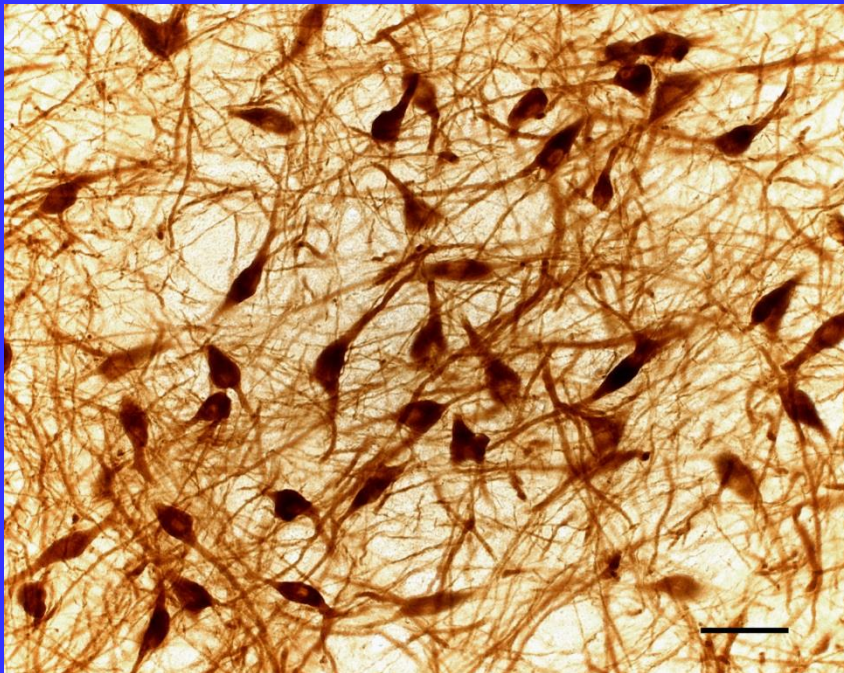
Quais são as causas para a degeneração desses neurônios???

Estresse oxidativo?

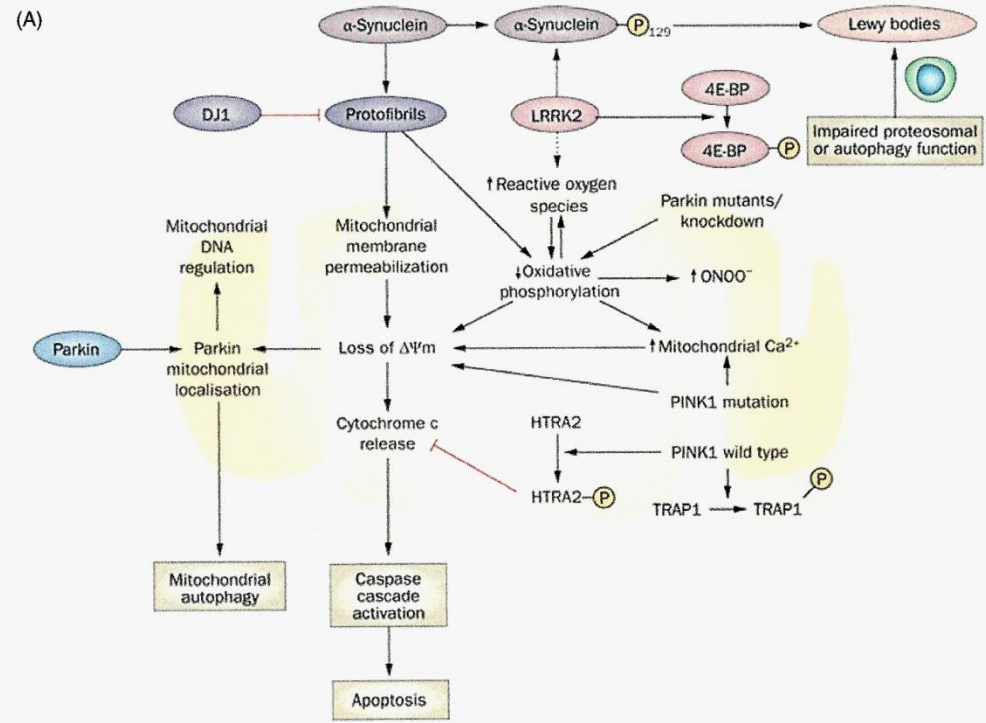
Doença hereditária?

Doença dos mitocôndrios?

Propriedades intrínsecas desses neurônios?



A. H. V. SCHAPIRA: MITOCHONDRIAL PATHOLOGY IN PARKINSON'S DISEASE



Tratamentos para a doença de Parkinson:

1. Tratamento com L-dopa (precursora da dopamina)
2. Cirurgias envolvendo lesões do núcleo sub-talâmico ou do segmento interno do globo pálido.
3. Terapias gênicas
 - implantação de células geneticamente modificados para expressar a tirosina hidroxilase, a enzima que converte a tirosina em L-dopa
 - implantação de células tronco (progenitores multipotentes)
4. “Deep brain stimulation” (implantação de eléctrodos).

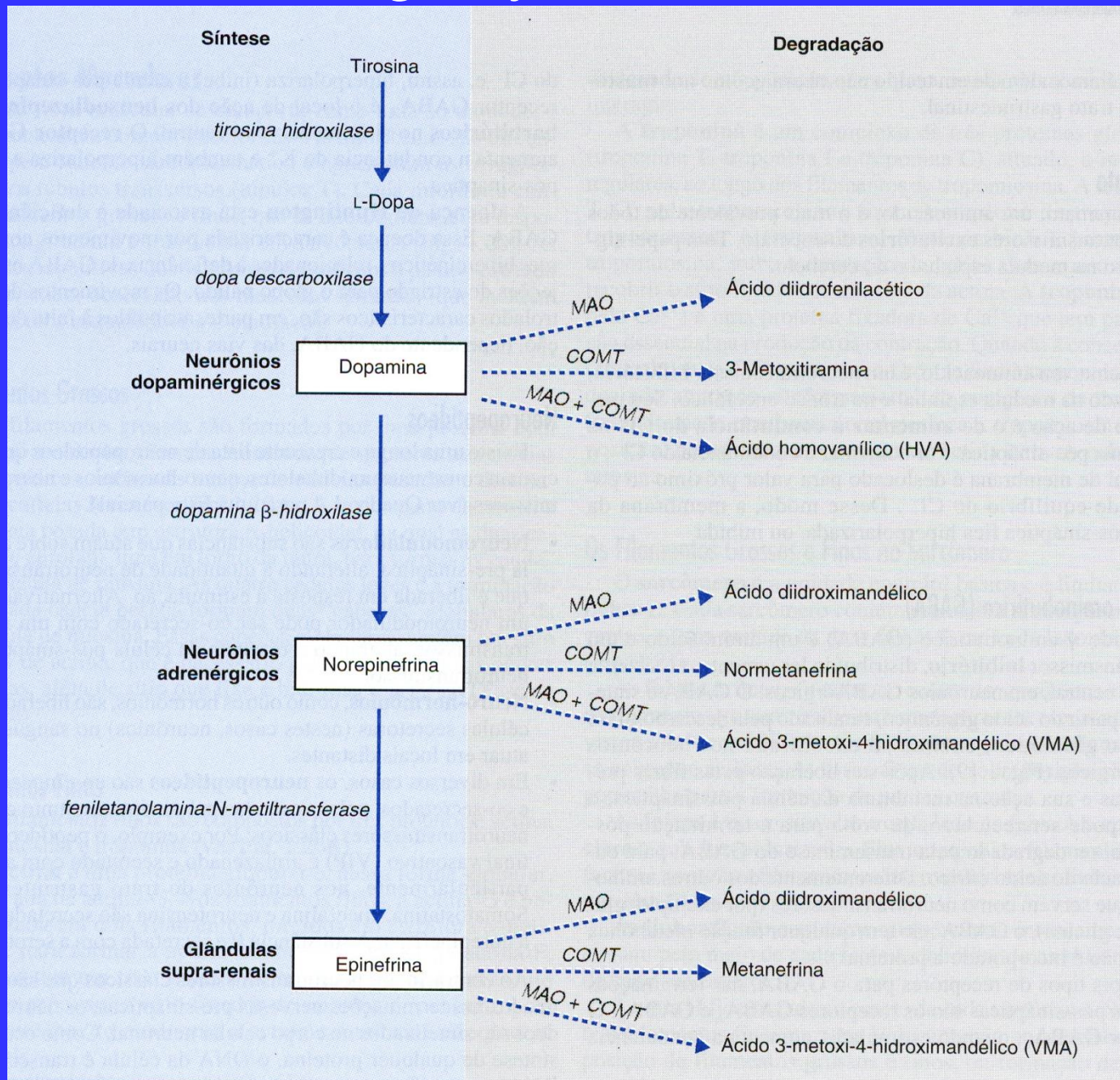
Dopamina como neurotransmissor



Arvid Carlsson

- 1958: encéfalo de coelho
- Reserpina: depleção de DA
- L-DOPA: ↑↑↑↑ DA

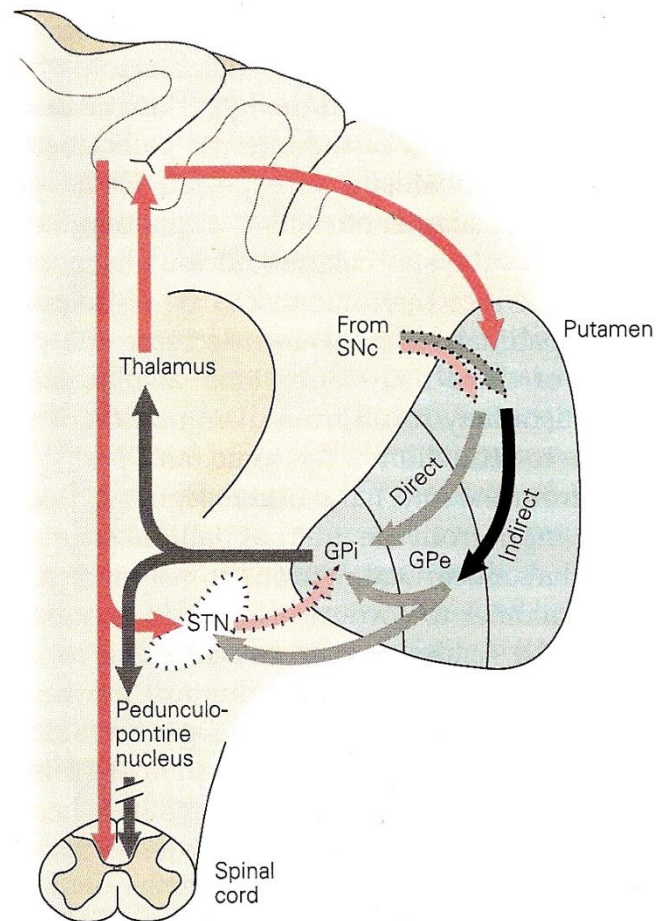
Síntese e degradação das catecholaminas:



Tratamento cirúrgica da doença de Parkinson:

Parkinson disease + surgical therapies

STN lesion



GPi lesion

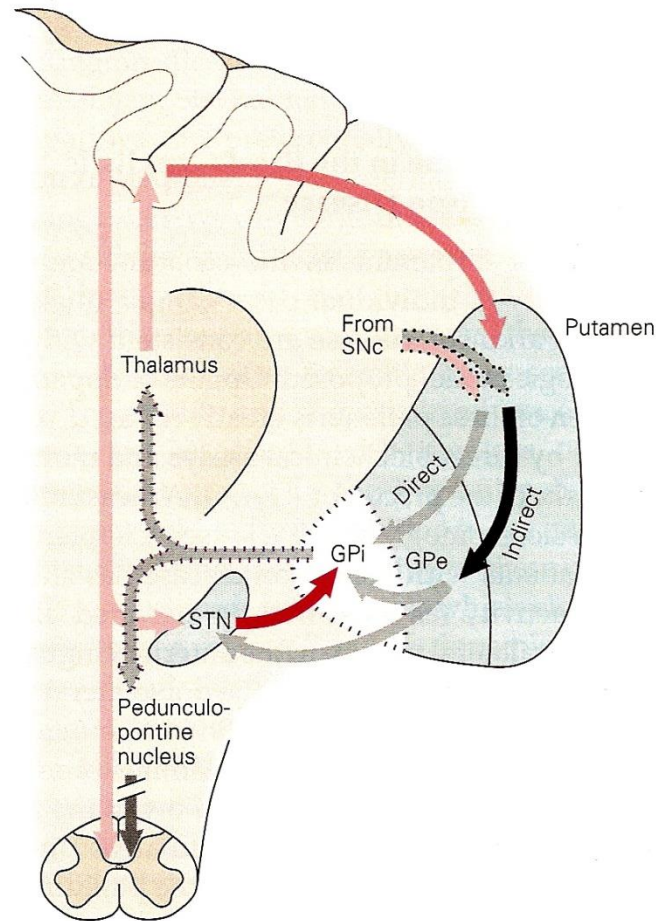


Figure 43-7 Sites of surgical intervention in Parkinson disease. Lesions of the subthalamic nucleus (left) or internal segment of the globus pallidus (right) effectively reduce parkinsonisms and dyskinesias by respectively normalizing or

eliminating abnormal and excessive output from the internal pallidal segment. **GPe** = external segment of the globus pallidus; **GPi** = internal segment of the globus pallidus; **STN** = subthalamic nucleus; **SNc** = substantia nigra pars compacta.

Estimulação de vias alternativas para iniciar os movimentos:

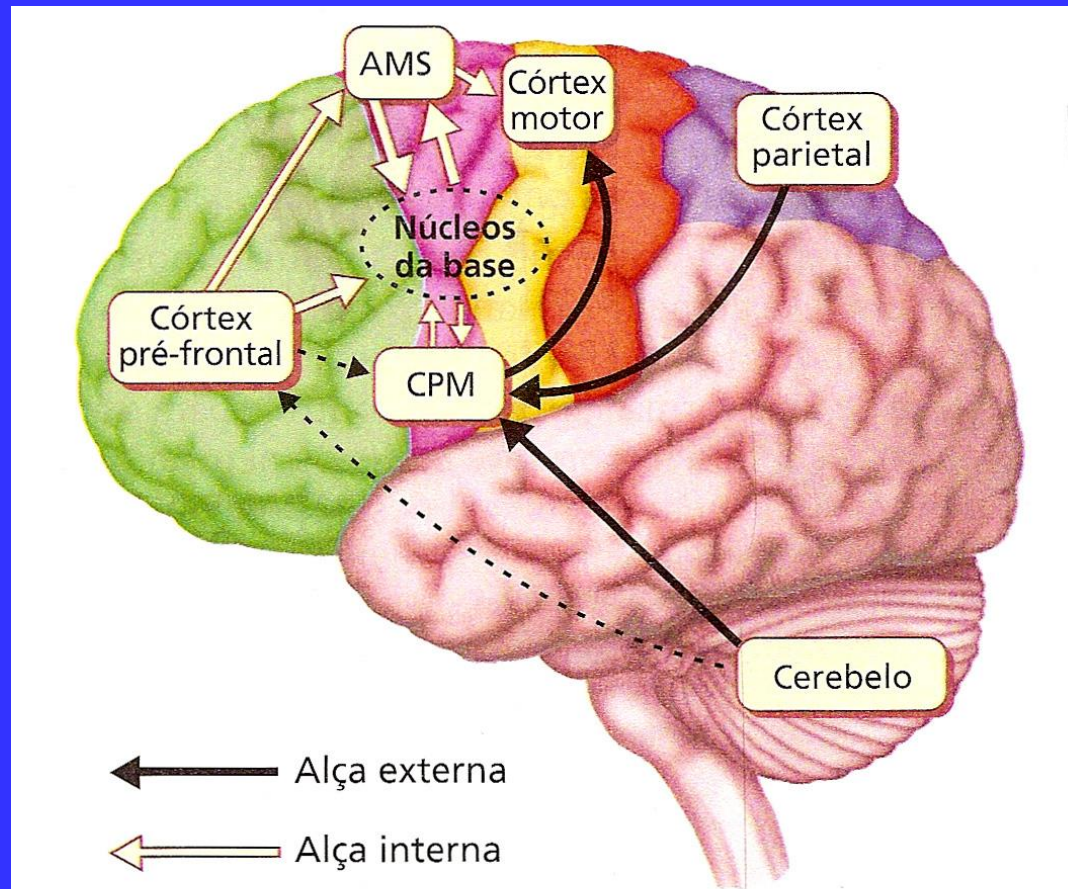


Figura 11.26 Os movimentos podem variar em termos de contribuição de fontes internas e externas de informação. A alça externa, incluindo o cerebelo, o lobo parietal e o córtex pré-motor lateral (CPM), domina durante movimentos guiados visualmente. A alça interna, incluindo os núcleos da base e a área motora suplementar (AMS), domina durante movimentos autoguiados e bem-aprendidos.

Previsão melhor:

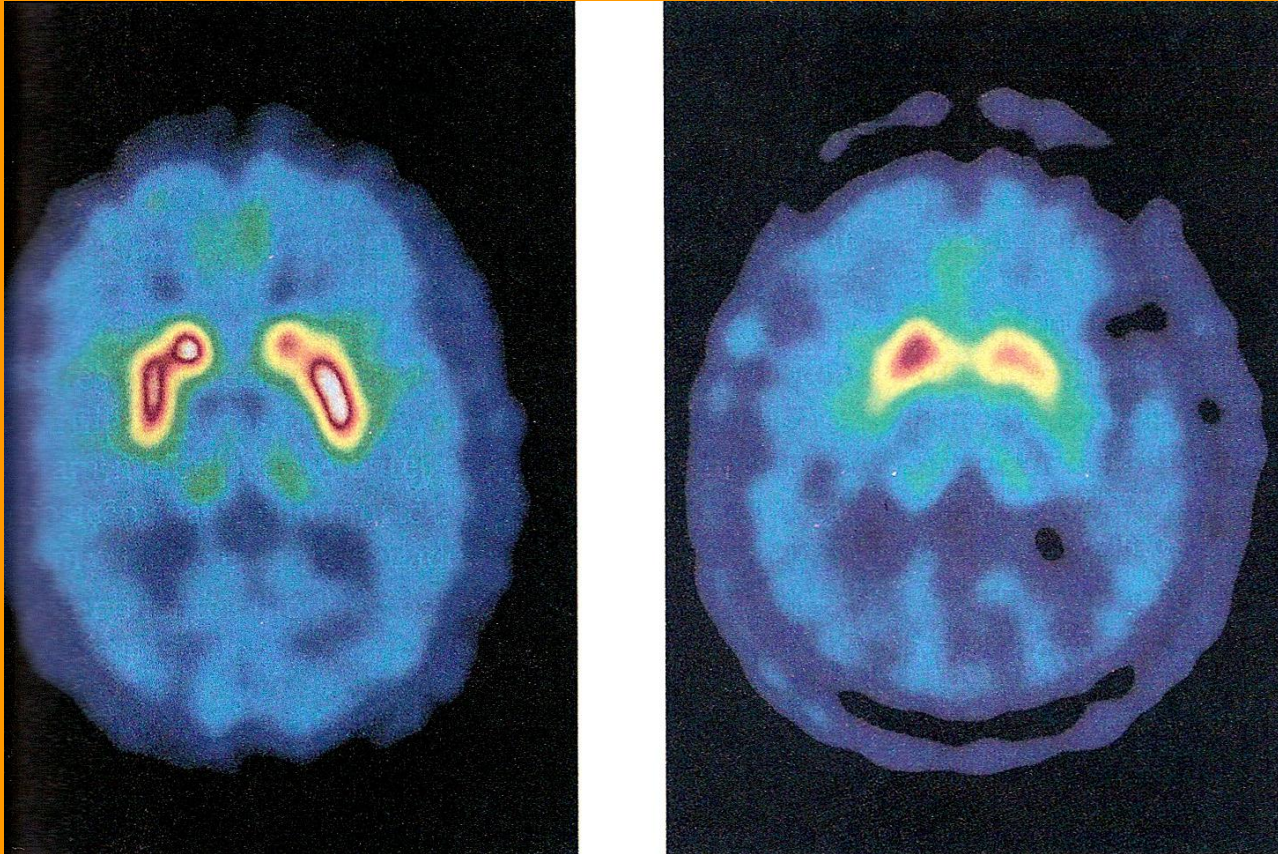


Figura 11.44 Novas técnicas de neuroimagem são capazes de marcar a distribuição dos sistemas de transmissão específicos. Esse procedimento fornece uma nova oportunidade para visualizar a atividade dopaminérgica reduzida em pacientes com a doença de Parkinson. Os sujeitos saudáveis e os pacientes com a doença de Parkinson foram injetados com um marcador radioativo, o fluorodopa. Esse agente é visível no estriado, refletindo as projeções dopaminérgicas para essa estrutura a partir da substância nigra. Compare a captação reduzida na análise do paciente **(direita)** em relação à neuroimagem obtida em um indivíduo normal **(esquerda)**.

BOX 1 Treatments for Parkinson's disease—2010

CURRENT SYMPTOMATIC THERAPIES

Oral medications

Levodopa + a dopadecarboxylase inhibitor $\pm$ a catechol-O-methyltransferase inhibitor
Dopamine agonists, including slow-release formulations such as ropinirole, pramipexole
Monoamine oxidase B inhibitors: for example, selegiline, rasagiline
Anticholinergics: for example, trihexyphenidyl
Antiglutamatergics: for example, amantadine

Continuous delivery therapies

Dopamine agonists: subcutaneous or intravenous, such as apomorphine and lisuride
Transdermal patch: for example, rotigotine
Intraduodenal levodopa: for example, Duodopa

Surgical therapies

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, globus pallidum pars interna
Lesions: for example, subthalamotomy, pallidotomy

FUTURE SYMPTOMATIC THERAPIES, INCLUDING ANTI-DYSKINETICS

Partial dopamine agonists: for example, pardoprunox
Adenosine A2a antagonists
Safinamide—MAOB inhibitor, anti-glutamatergic and sodium-channel blocker
Zonisamide—MAOB inhibitor, glutamate release blocker
mGluR5 antagonists
Alpha-adrenoreceptor antagonists: for example, fipamexole
AMPA antagonists: for example, perampanel, talampanel
5HT2A partial agonists: for example, pimavanserin

PUTATIVE NEUROPROTECTIVE DRUGS IN CLINICAL TRIALS

Pramipexole—dopamine agonist
Coenzyme Q10—respiratory-chain enhancer and antioxidant
Creatine—ATP synthesis enhancer
Green tea polyphenol—antioxidant
Inosine—urate elevator
Isradipine—calcium channel blocker
Cogane—GDNF, BDNF synthesis stimulator

Cognition in Parkinson's Disease

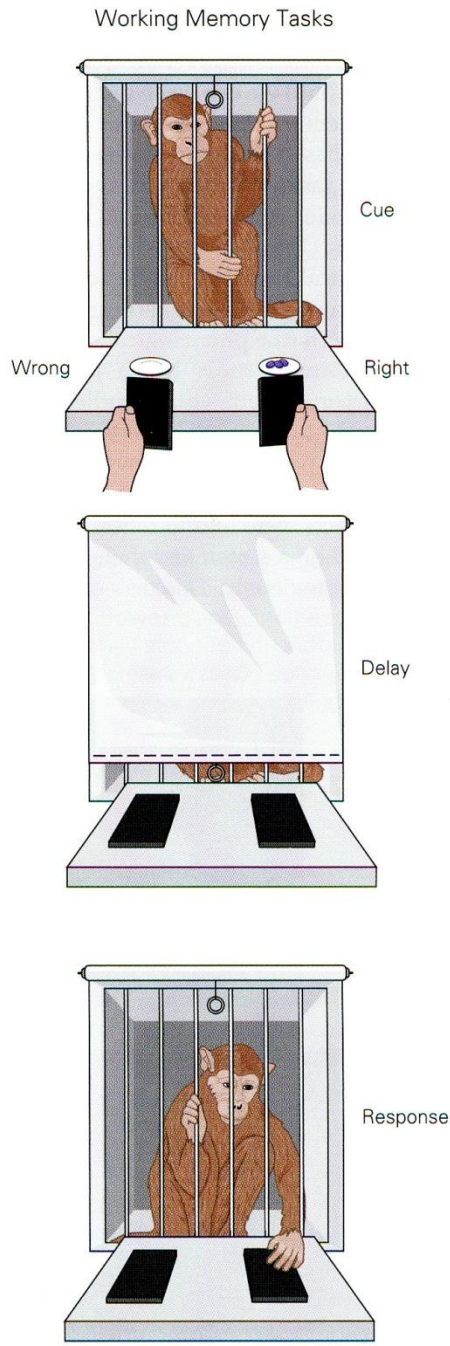
- Over 50% of people with PD experience some form of cognitive impairment
- Difficulties are typically in the following areas:
 - attention
 - short-term memory
 - executive (problem-solving, multi-tasking)
 - visuo-spatial (perception, navigation, calculation)

Descrição de um paciente com Parkinson na literatura:

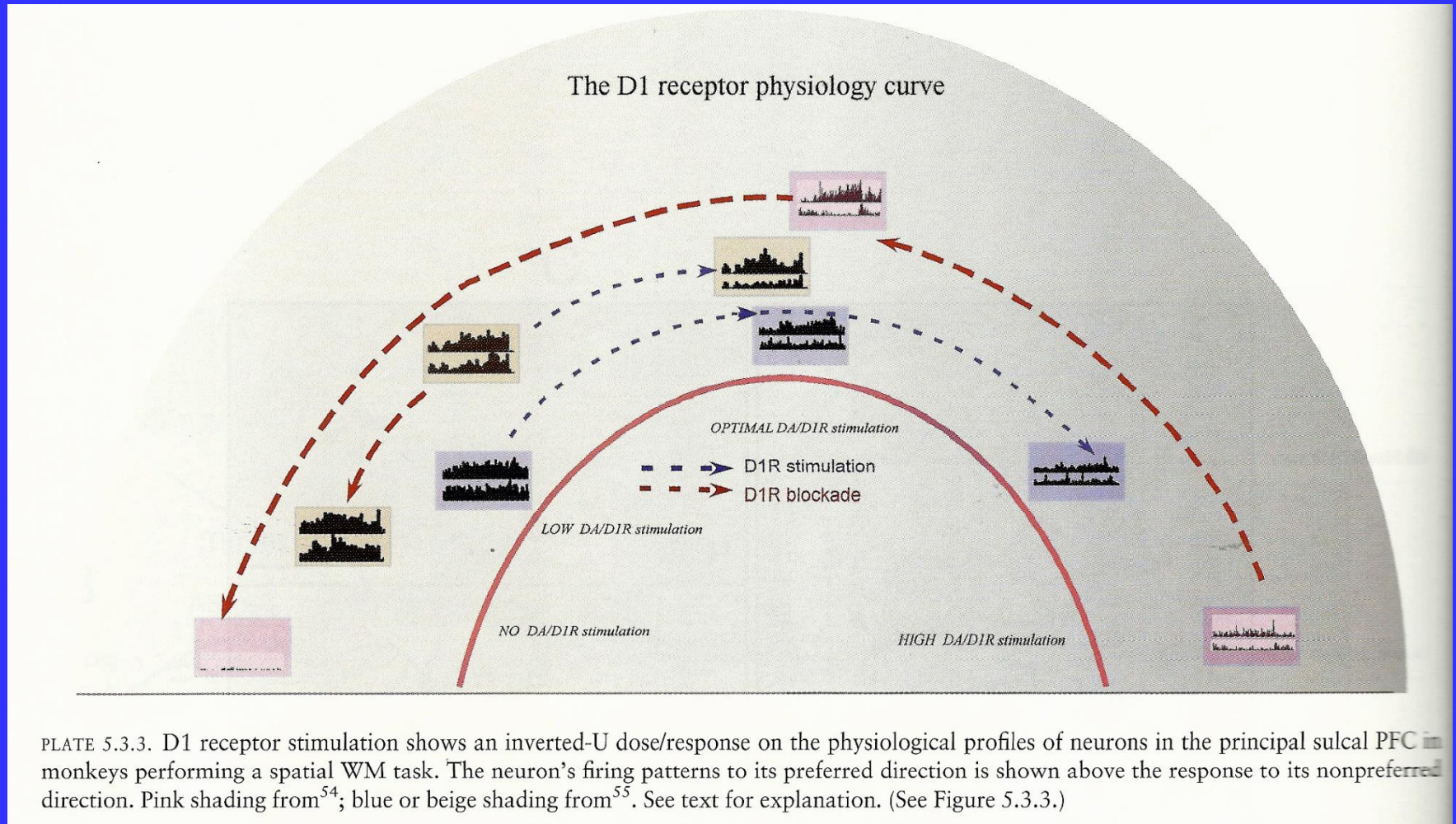
Jonathan Franzen: As correções

Memória de trabalho ou procedimento (Working memory)

A memória de trabalho, que alguns acreditam ser parte da memória de curto prazo, atua no momento em que a informação está sendo adquirida, retém essa informação por alguns segundos e a destina para ser guardada por períodos mais longos ou a descarta. Quando alguém nos diz um número de telefone para ser discado, essa informação pode ser guardada se for um número que nos interessará no futuro ou ser prontamente descartada após o uso. O funcionamento perfeito do córtex pré-frontal é essencial para esse tipo de memória.



The inverted-U dose response/curve of D1 receptor stimulation:



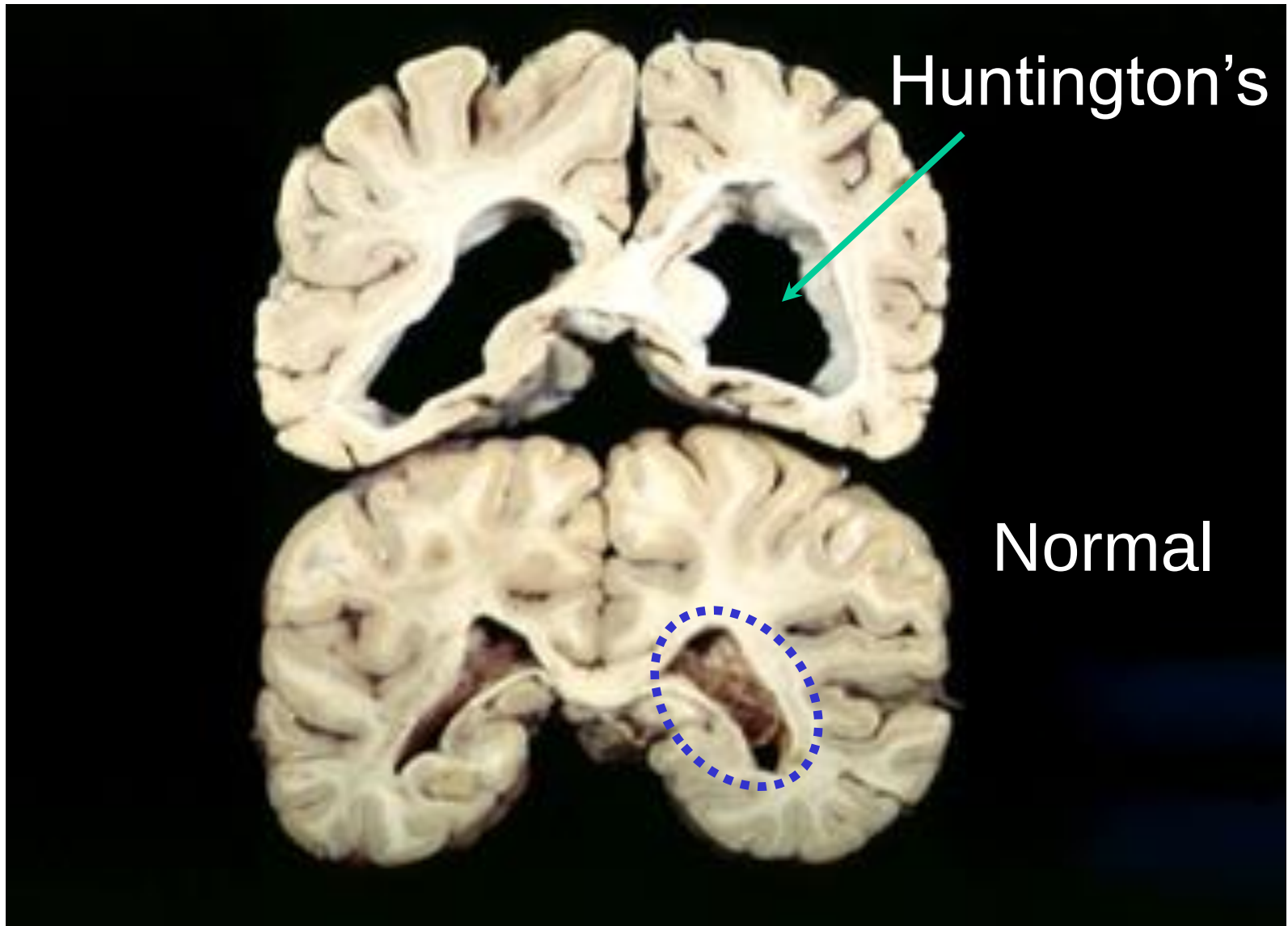
Qual é o papel dos BG no controle de movimentos?

✓ Participam no controle comportamental de nível superior como programação e execução motora, aprendizado motor (memória de procedimentos), formação de hábitos e seleção de ações. Estão aperfeiçoando a eficiência dos módulos corticais envolvidos no controle de movimentos.

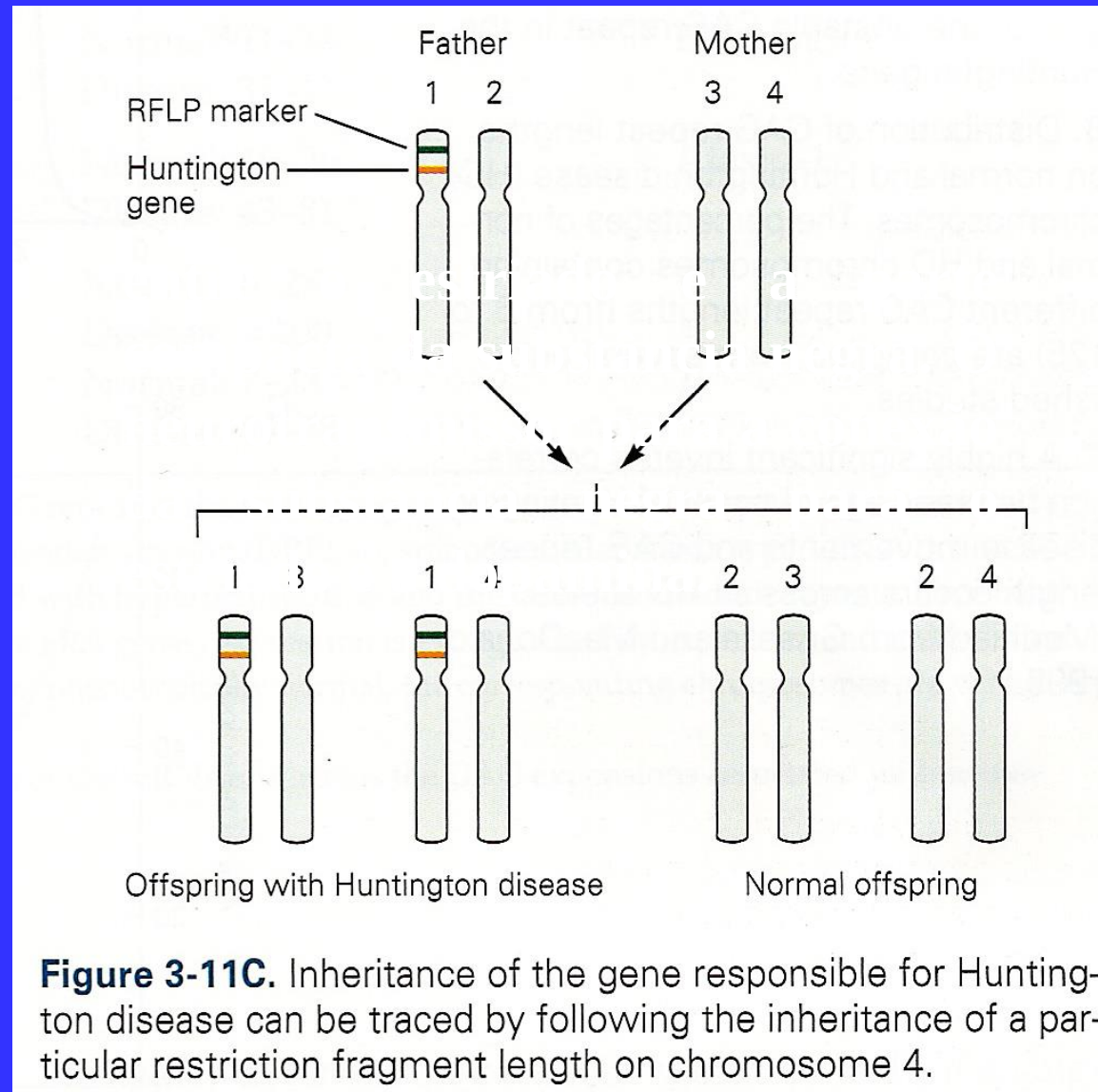
✓ Não **parecem** ter um papel essencial na iniciação ou no controle “on line” dos movimentos.

“It would be reasonable that the BG do not play a role in the initiation or selection of movements, but rather in the training or conditioning of cortical modules. Thus, the currently favored model ascribes parkinsonism to a disruption of normal cortical activities.”

Doença de Huntington: Patologia



A doença de Huntington é uma doença hereditária em um padrão autosômico dominante, causado pelo uma mutação no cromossomo 4. O gene responsável para essa doença chama se Huntingtina.

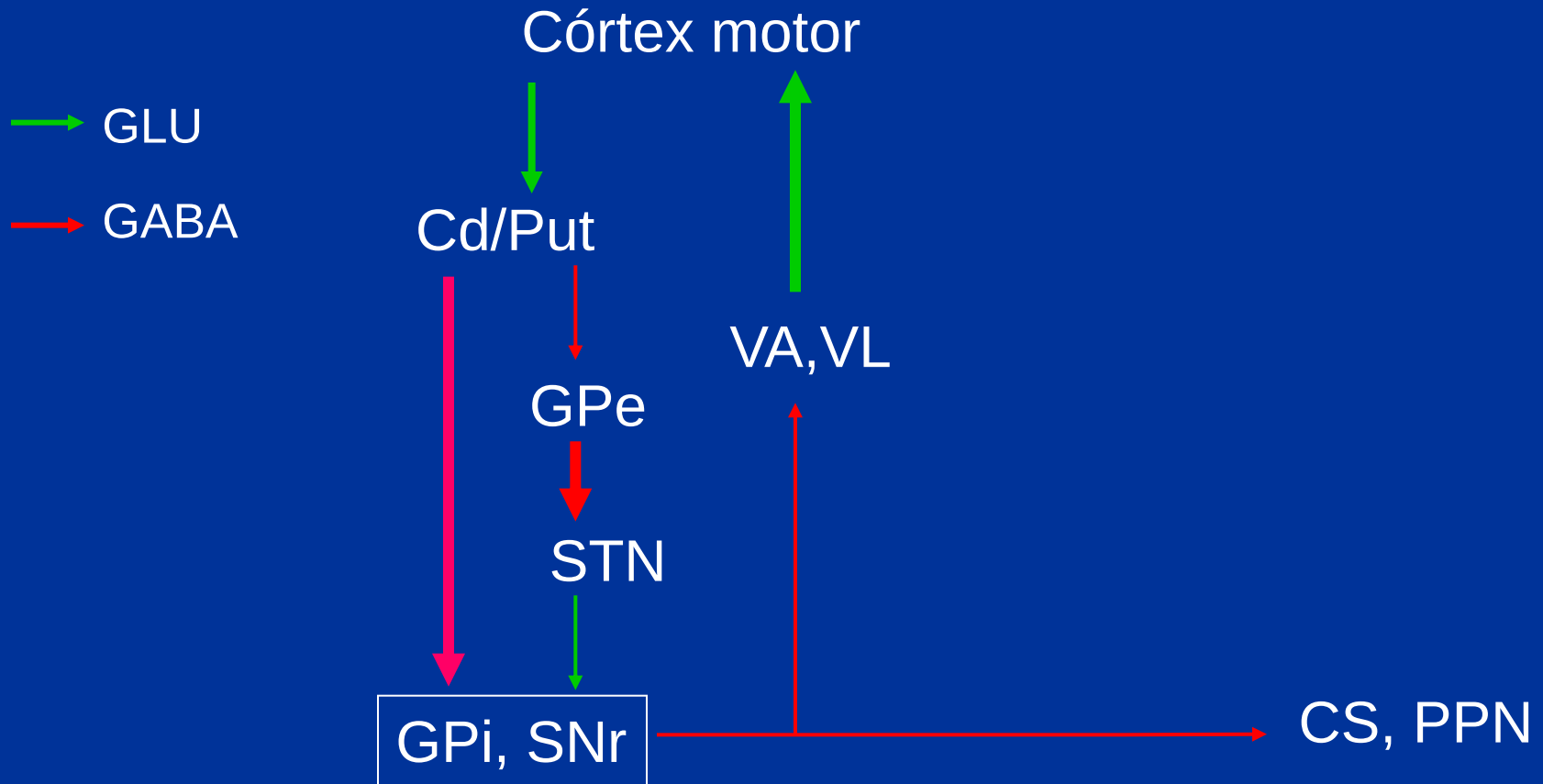


Doença de Huntington

Patofisiologia

- Atrofia do estriado
- Perda dos neurônios estriatais GABAérgicos
- Sequência
 - 1st:** Perda dos neurônios estriatais GABAérgicos da via *indireta*
 - 2nd:** Perda dos neurônios estriatais GABAérgicos da via direta & atrofia cortical

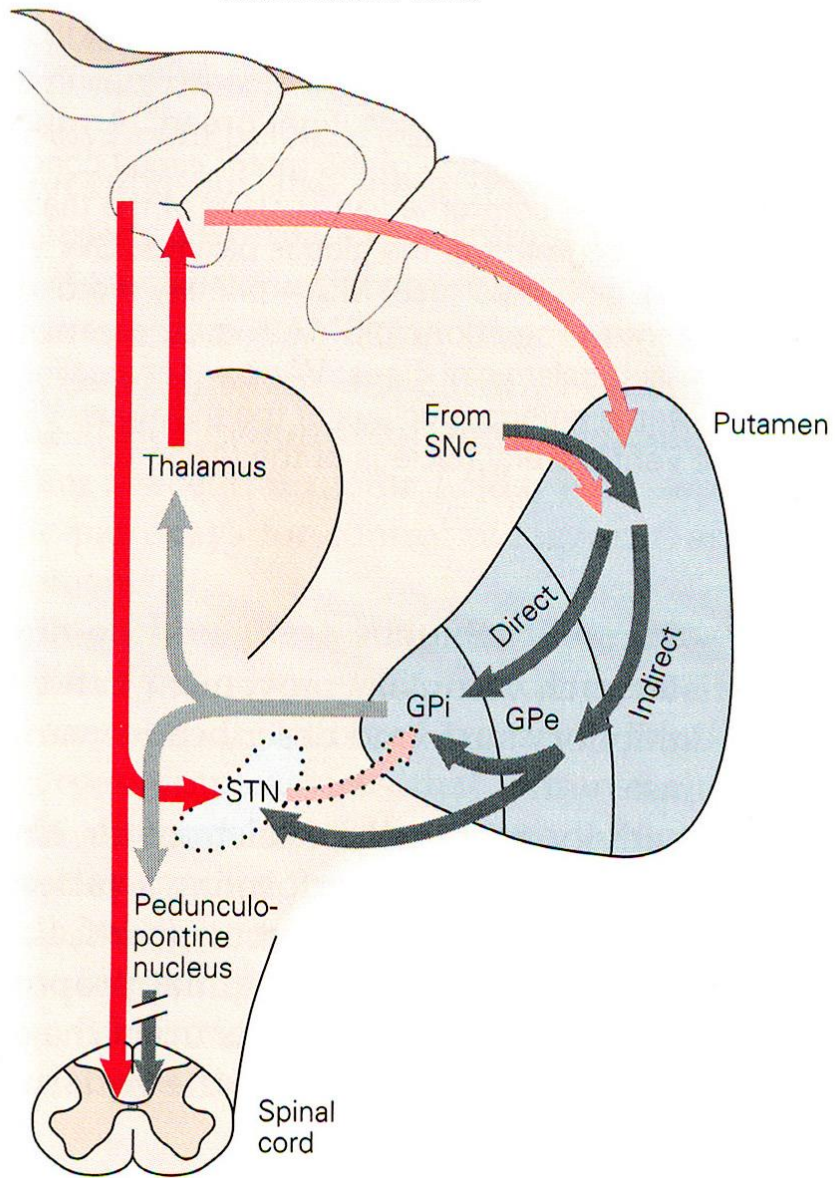
DOENÇA DE HUNTINGTON



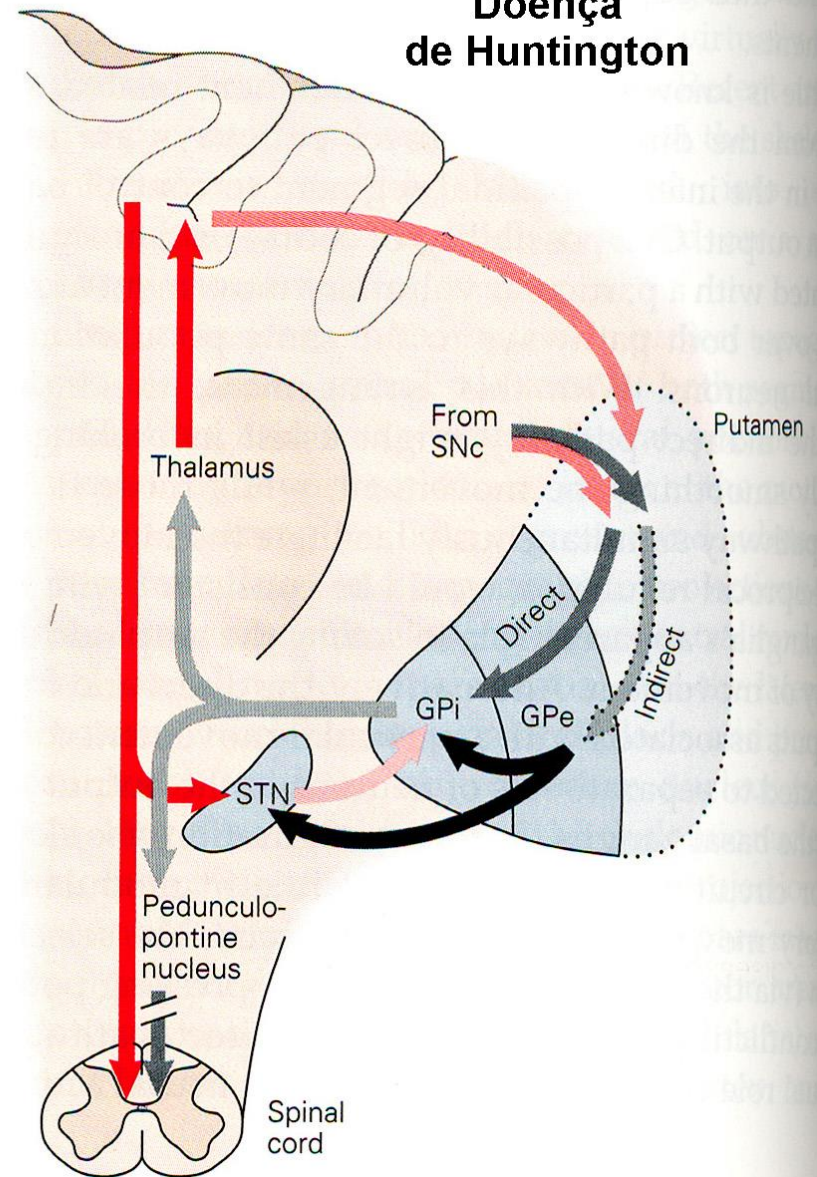
DeLong, 1990

Predomínio da Via Direta: Distúrbios Hipercinéticos

Hemibalismo



Doença de Huntington



Esquizofrenia:

Falta (perda) da capacidade de testar a realidade:

Doença mental mais comum (cerca 1% da população)

Distintas fases:

- 1. Sintomas positivos: Alucinações (na maioria auditivas), incoerências nos pensamentos, sentimentos de perseguição.**
- 2. Sintomas negativos: Isolamento social, escassez de falar, falta geral de motivação.**
- 3. Sintomas cognitivas: Memória de trabalho prejudicado. Dificuldades na concentração em distintas tarefas.**

Kraepelin: Três tipos de transtornos em modelos organicistas



Emil Kraepelin
(1856-1926)

- ❑ Demência precoce
- ❑ Transtorno maníaco-depressivo
- ❑ Paranóia

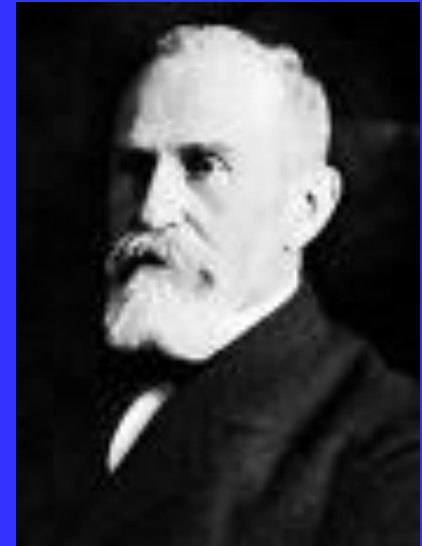
❑ Paranóide: manias de perseguição ou grandeza, sentimento de perigo eminente, maior preservação intelectual.

Bleuler -1911

Esquizo (divisão) + Frenia
(pensamento)

Sintomas primários:

- ❑ Perda de nexo lógico entre as idéias;
- ❑ Embotamento afetivo;
- ❑ Ambivalência (incapacidade interpretativa e expressiva diretiva);
- ❑ Perdas autísticas de contato com a realidade.



Alucinações, memória, atenção e inibição sensorial são marcadores importantes

- ☐ As alucinações auditivas ocorrem em metade dos pacientes e as visuais em 15%;
- ☐ Incapacidades atencionais e de memória de curto prazo ocorrem em 90% dos casos;

Alterações morfofuncionais na esquizofrenia:

- ❑ Alterações morfofuncionais múltiplas são freqüentes (Corey-Bloom, Jernigan, Archibald, Harris, & Jeste, 1995; P. Szeszko et al., 1997; Wible et al., 1995);
- ❑ Elas sugerem que a esquizofrenia possa ser fenomenologicamente diversificada e de difícil redução clínica. Por isto se chama síndrome e não doença (DSM-IV-R; CID-10).

Achados neuro-anatômicos significativos

- ❑ Redução da massa cinzenta frontal, temporal e parietal (Honea et al., 2008);
- ❑ Redução específica do volume do giro do cíngulo (P. R. Szeszko et al., 2000);
- ❑ Redução do volume cortical da insula no hemisfério esquerdo (Crespo-Facorro et al., 2000);
- ❑ Redução do volume frontotemporal (Mitelman et al., 2007);
- ❑ Alargamento do terceiro ventrículo (van Haren et al., 2008).

Síndrome possui componente hereditário, mas não apresenta distribuição mendeliana



- ❑ 50% de correlação entre gêmeos monozigóticos;
- ❑ 17% irmãos com um dos pais afetados (Gottesman, 1991).

As hipóteses dopaminérgicas da esquizofrenia:

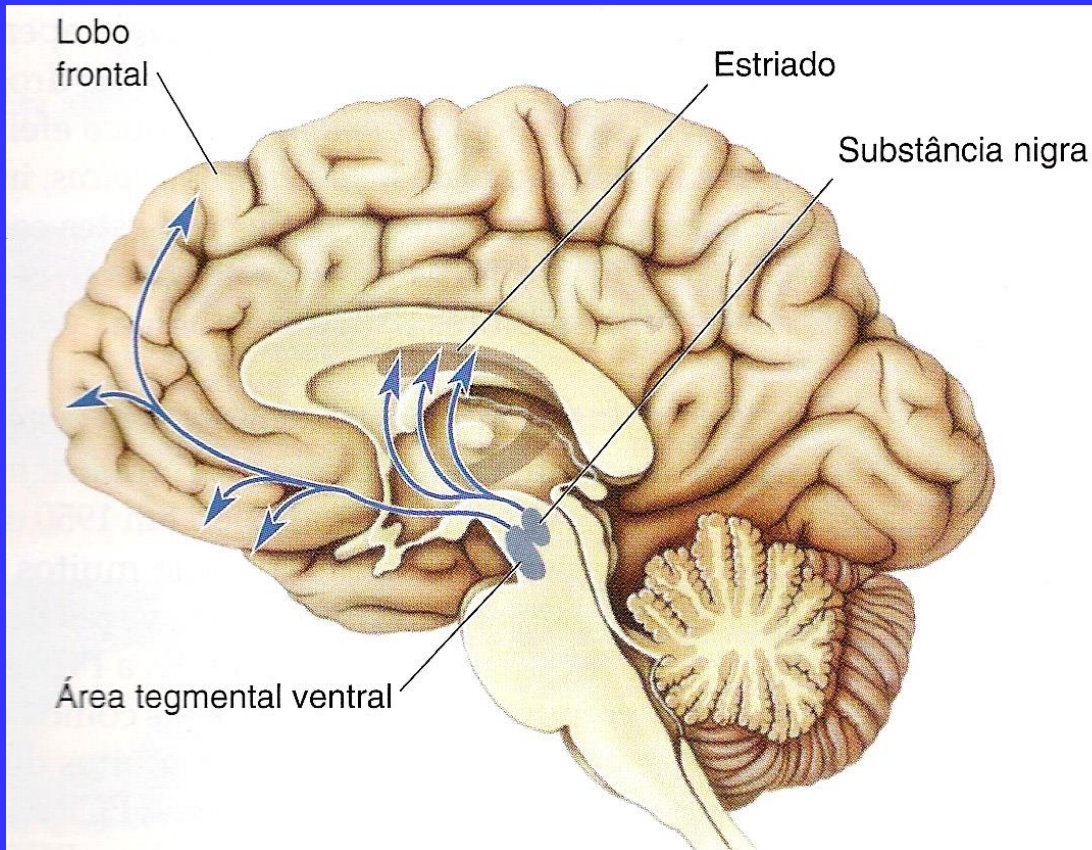
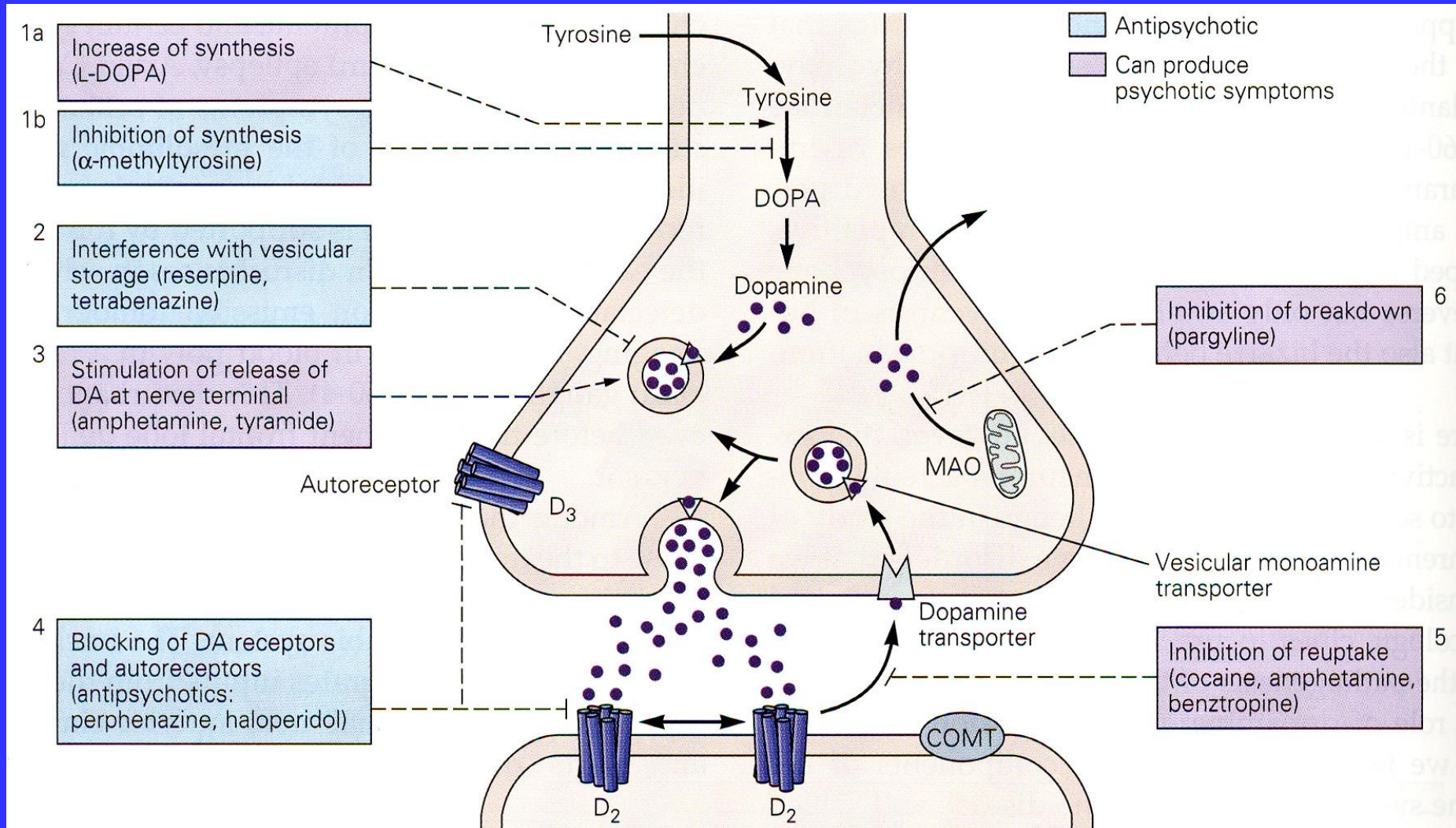


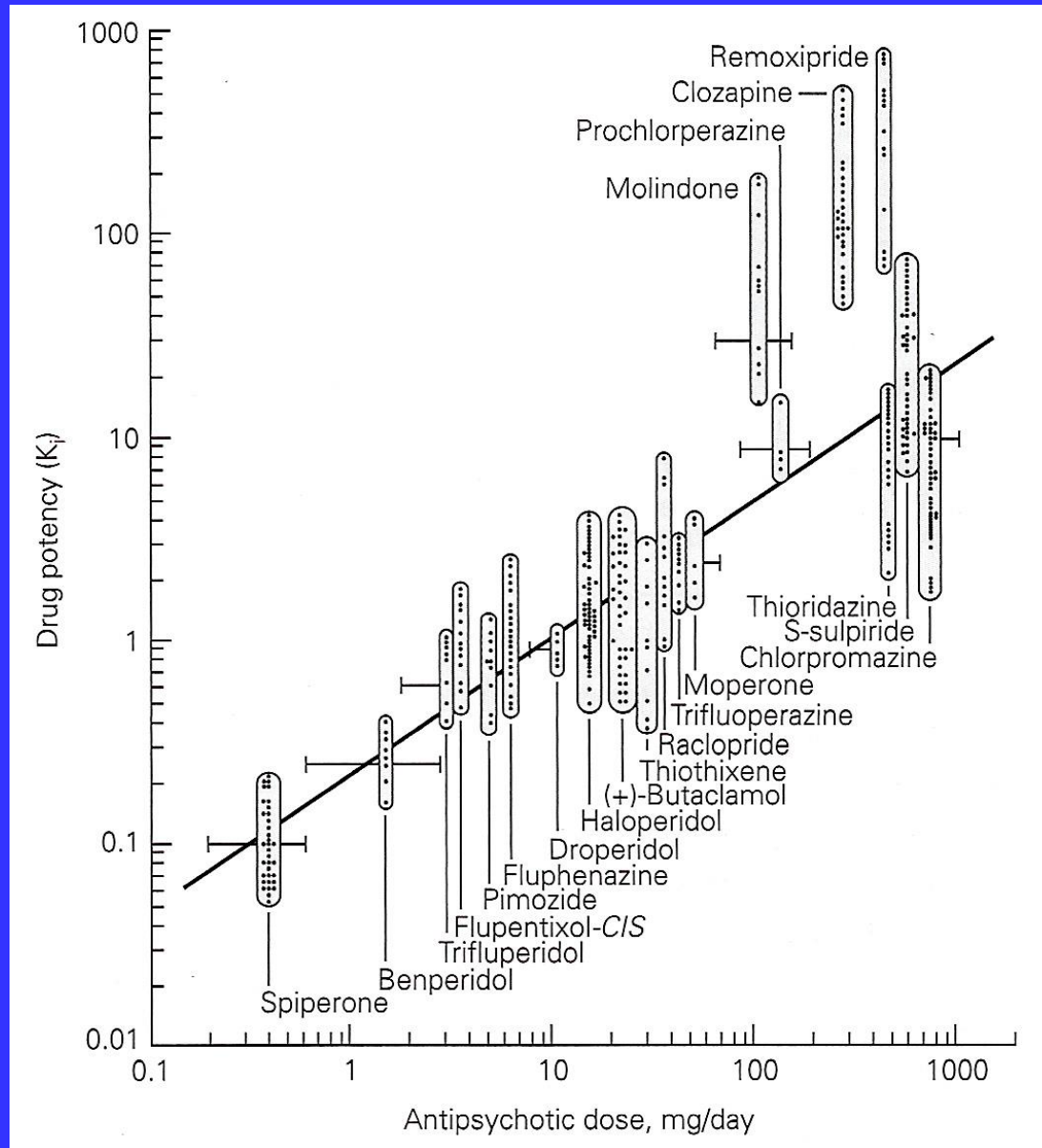
Figura 21.13

Sistemas modulatórios dopaminérgicos difusos no encéfalo. O sistema dopaminérgico mesocorticolímbico origina-se na área tegmental ventral, que tem sido implicada na esquizofrenia. Um segundo sistema dopaminérgico nasce na substância nigra e está envolvido no controle voluntário do movimento pelo estriado.

Os anti-psicóticos antigos (típicos) como Haloperidol (Haldol) estão atuando com antagonista do receptor do tipo D2.

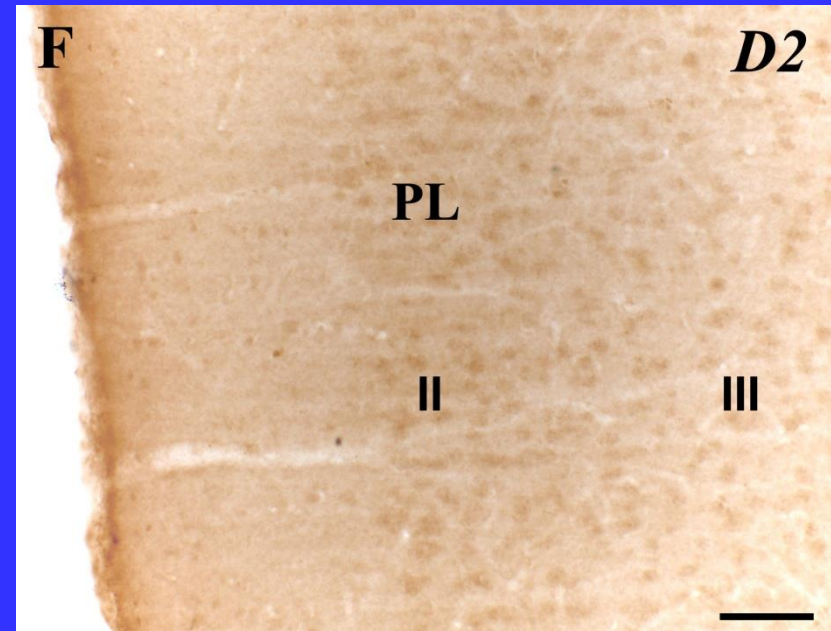


O potencial clínico das drogas anti-psicóticos aumenta com a capacidade de bloquear o receptor de dopamina D2:



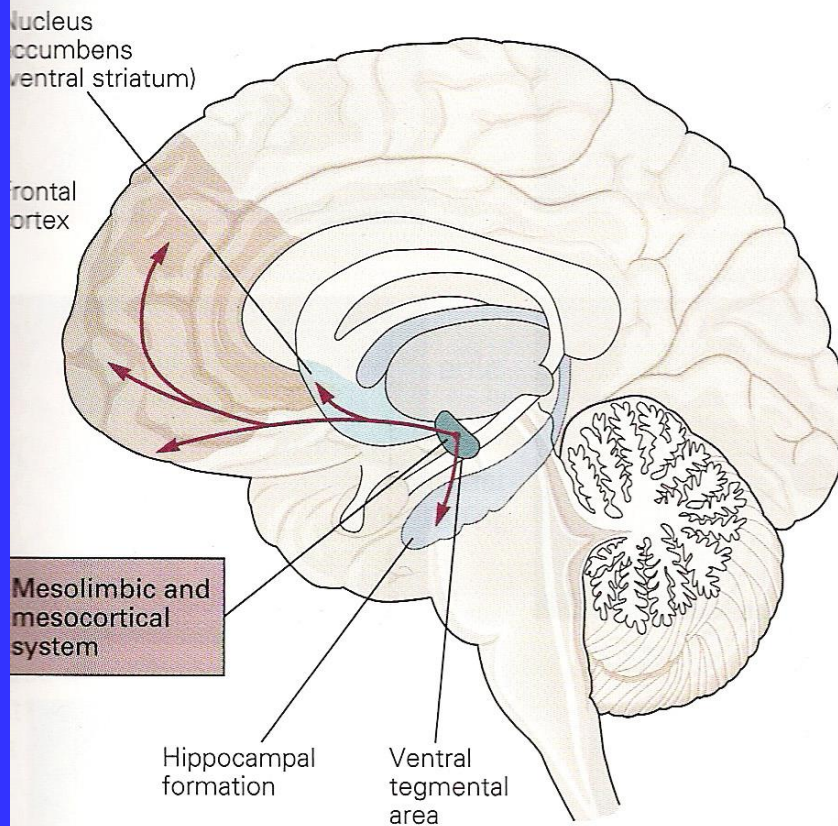


D2 – receptors:

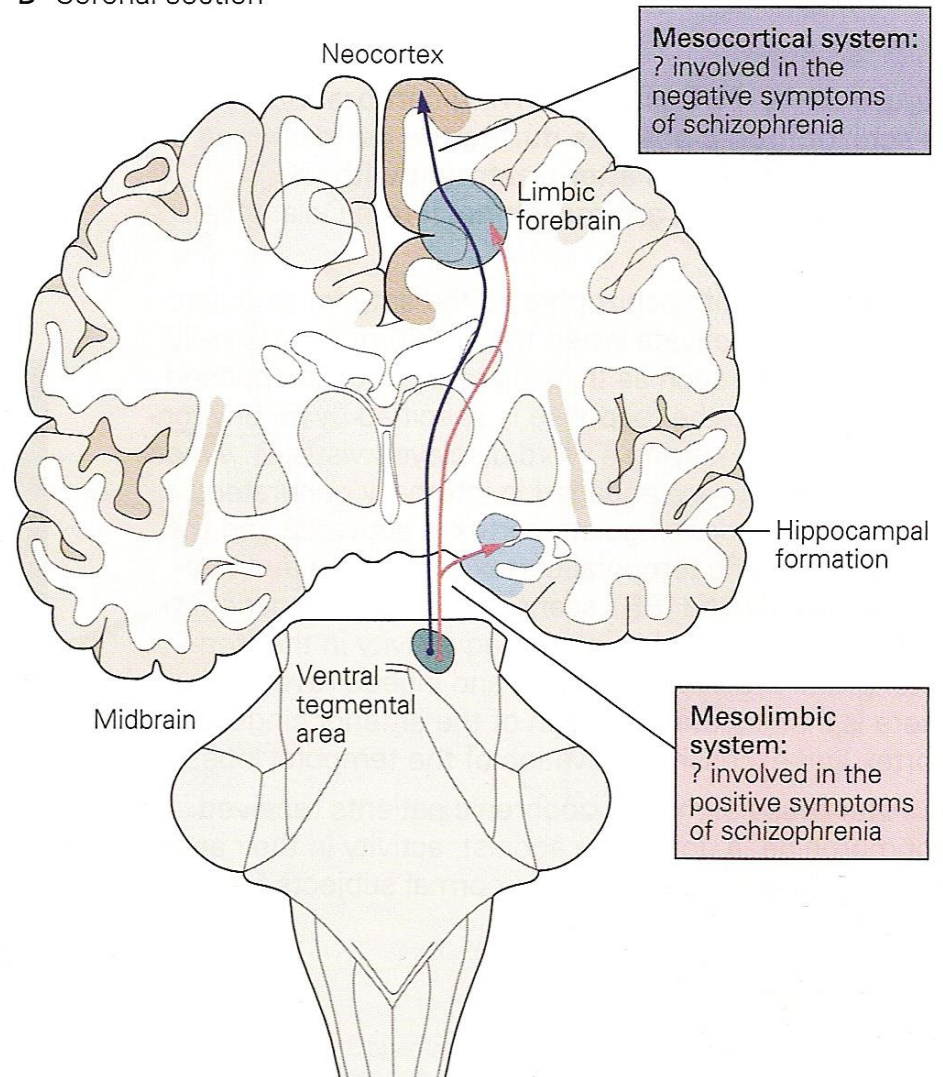


As hipóteses dopaminérgicas da esquizofrenia:

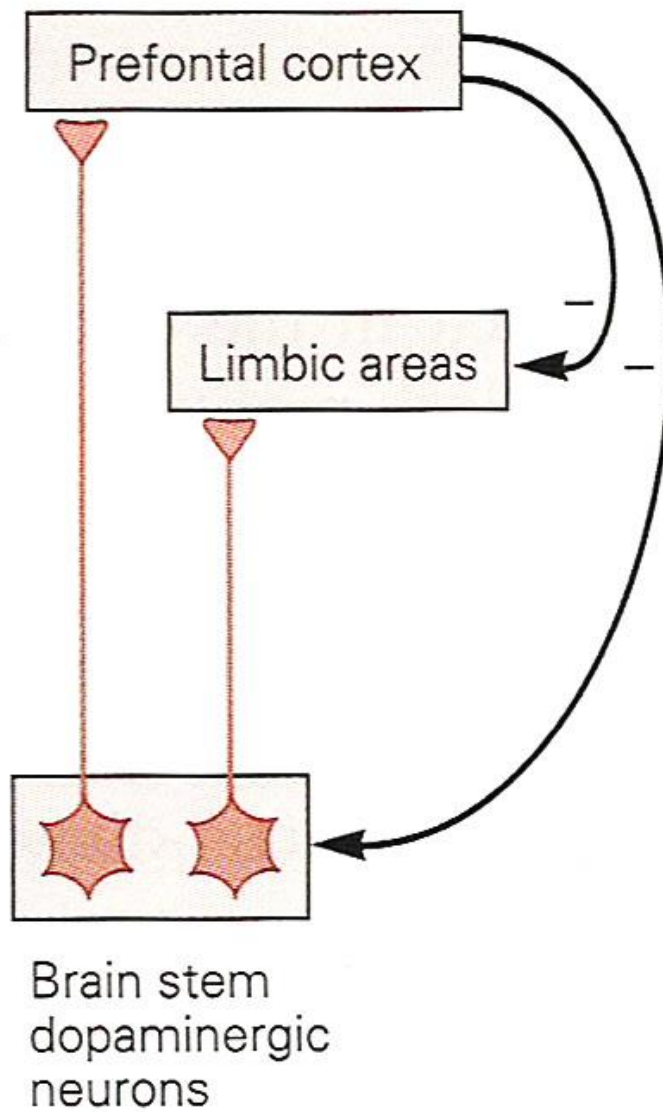
A Midsagittal section



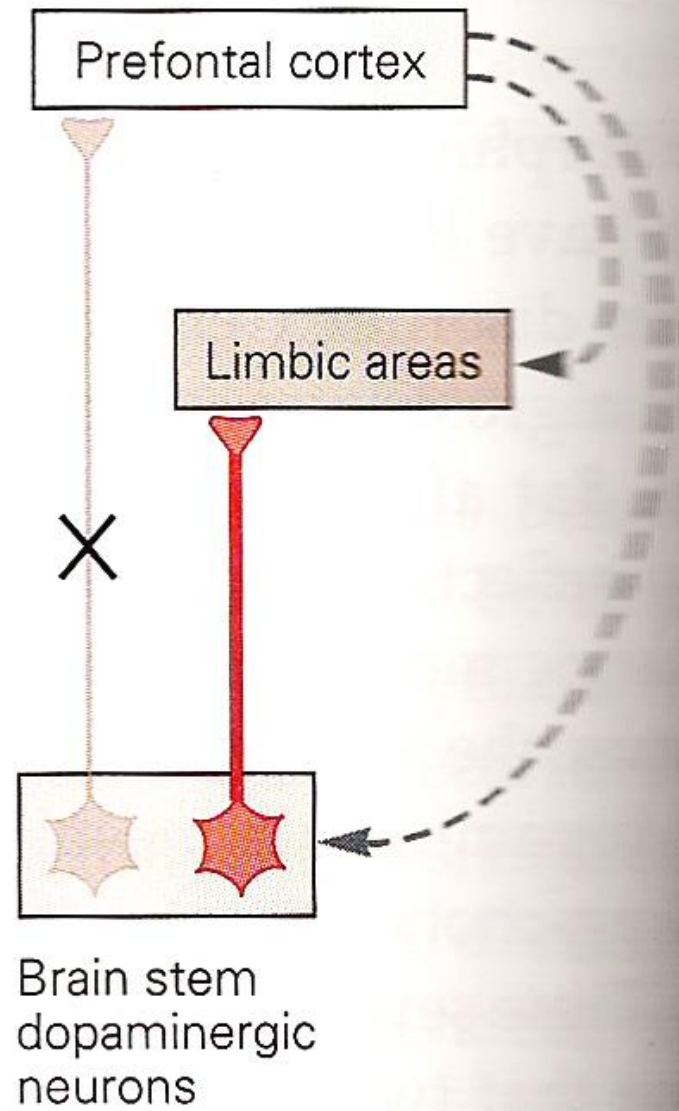
B Coronal section



Normal state



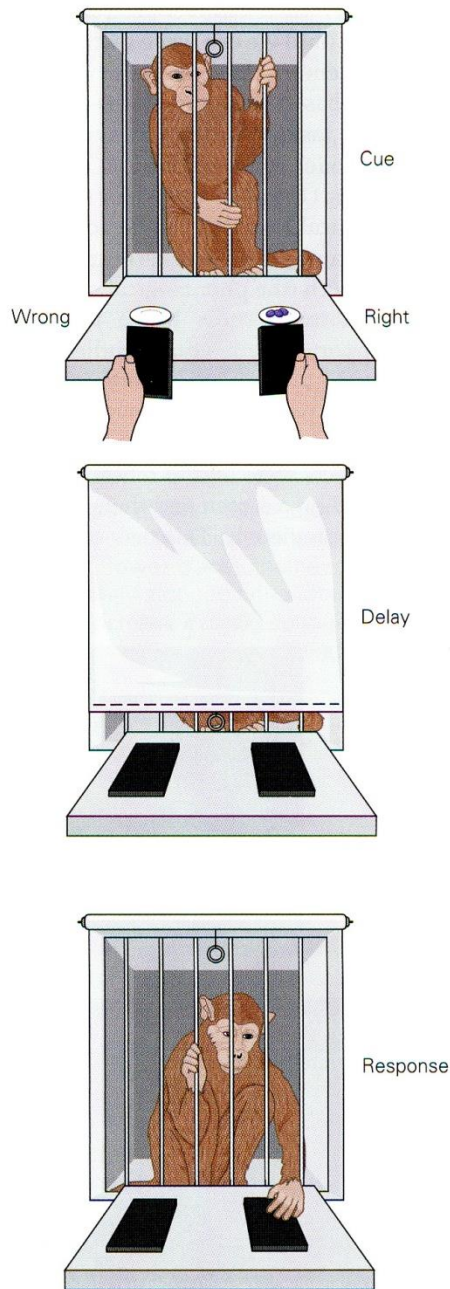
Schizophrenia



Memória de trabalho ou procedimento (Working memory)

A memória de trabalho, que alguns acreditam ser parte da memória de curto prazo, atua no momento em que a informação está sendo adquirida, retém essa informação por alguns segundos e a destina para ser guardada por períodos mais longos ou a descarta. Quando alguém nos diz um número de telefone para ser discado, essa informação pode ser guardada se for um número que nos interessará no futuro ou ser prontamente descartada após o uso. O funcionamento perfeito do córtex pré-frontal é essencial para esse tipo de memória.

Working Memory Tasks



A hipótese glutamatérgica da esquizofrenia:

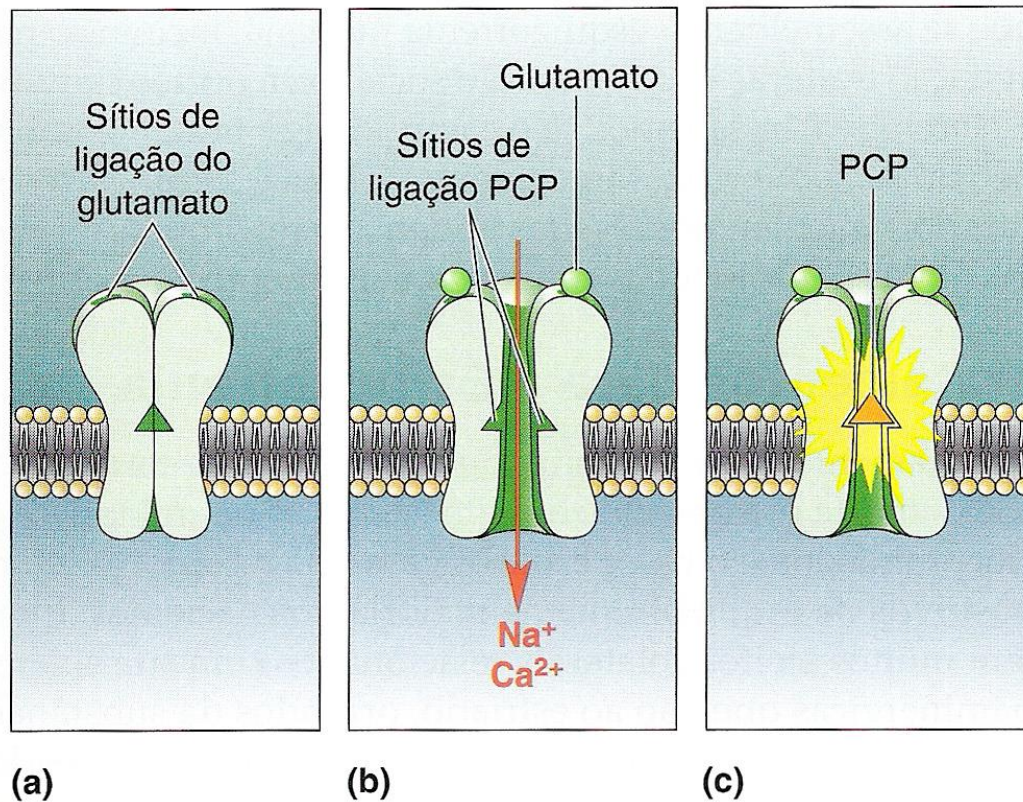
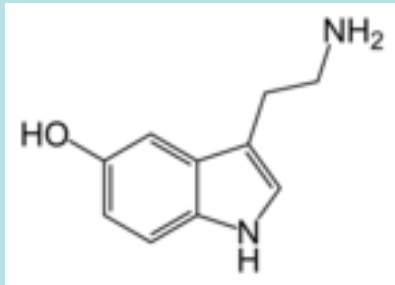


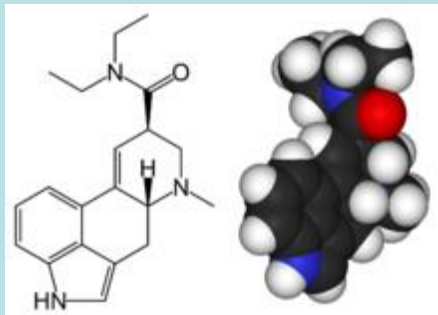
Figura 21.15

Bloqueio dos receptores NMDA pela fenciclidina (PCP). Os receptores NMDA possuem canais iônicos ativados por glutamato. **(a)** Na ausência de glutamato, os canais estão fechados. **(b)** Na presença do glutamato, o canal está aberto, expondo os sítios de ligação para a PCP. **(c)** Os canais NMDA são bloqueados quando a PCP entra e se liga. O bloqueio dos receptores NMDA pela PCP produz efeitos no comportamento que lembram os sintomas de esquizofrenia.

Hipótese serotoninérgica da esquizofrenia

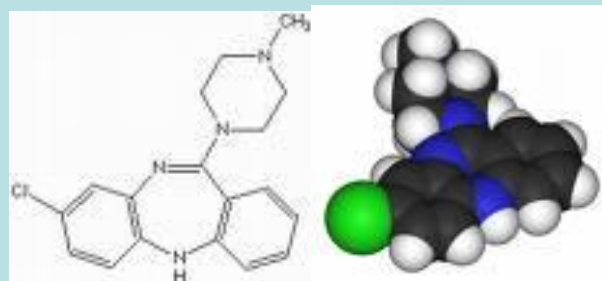


Estrutura química da serotonina



Estrutura química e tridimensional do LSD

Estrutura química e tridimensional da clozapina

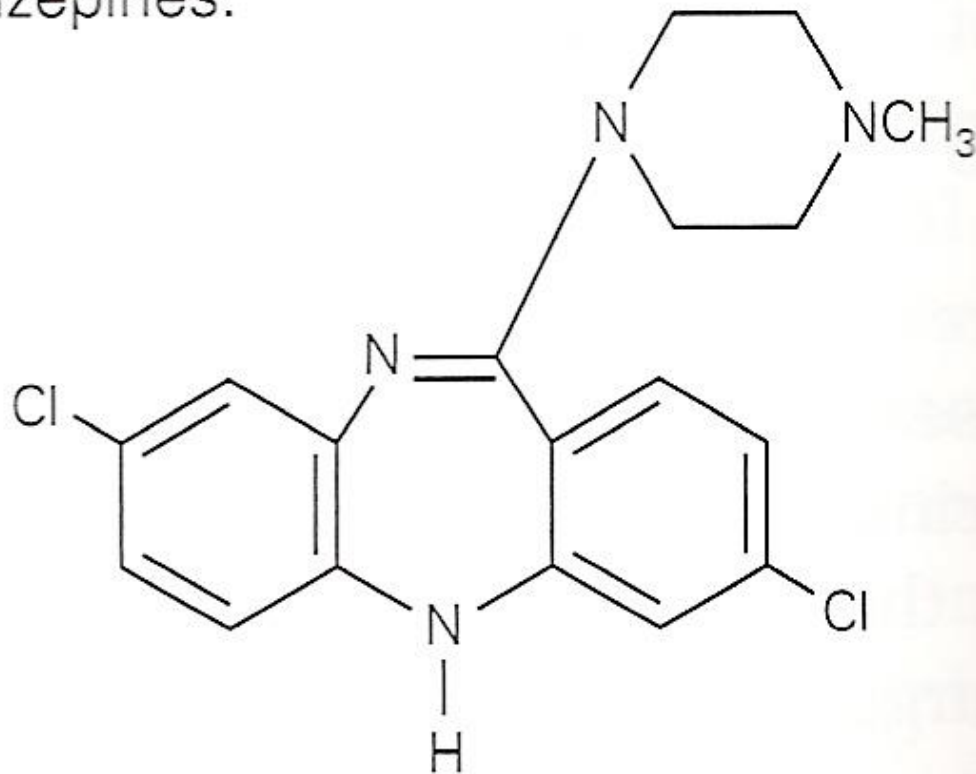


A outra hipótese mais aceita para a gênese da esquizofrenia é a serotoninérgica, evidenciada através da observação de que agonistas de receptores de serotonina, como a mescalina e a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), produzem alucinações semelhantes àsquelas observadas em pacientes esquizofrênicos.

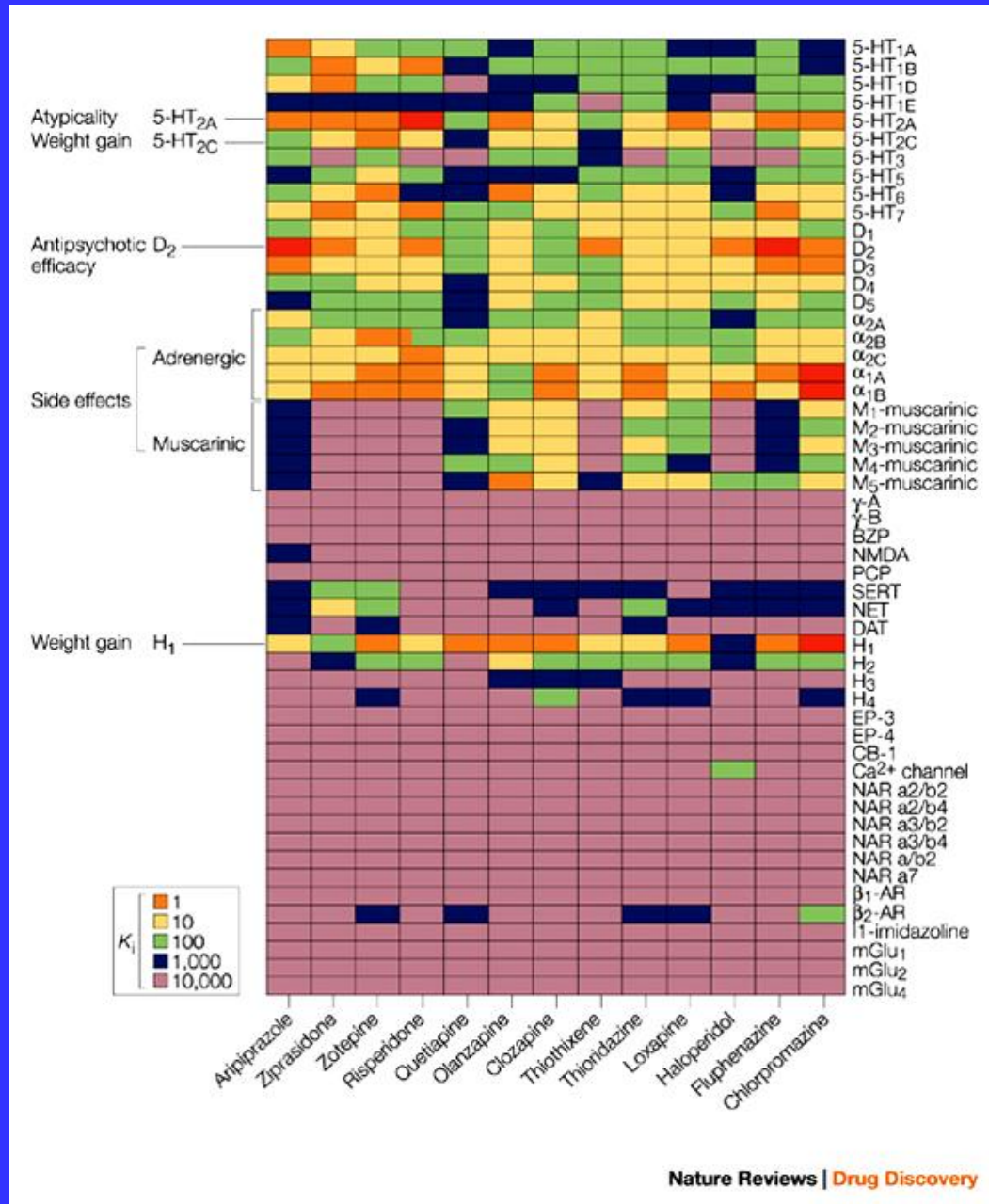
Muito embora alguns fármacos como a clozapina apresentem afinidade pelos receptores serotoninérgicos do sub-tipo 5-HT₂, os dados disponíveis não permitem concluir com precisão sobre a relevância deste tipo de abordagem terapêutica para o tratamento da esquizofrenia.

Atypical antipsychotic drugs (APDs; Meltzer, 1991; Meltzer et al., 2003). APDs are a heterogeneous group of agents with a highly complex pharmacology that exert their therapeutic actions at least partly through the blockade of 5-HT_{2A} receptors (Kroetze and Roth, 1998, Meltzer et al., 2003).

D Dibenzodiazepines:
Clozapine



APDs show high affinity for different neurotransmitter receptors:

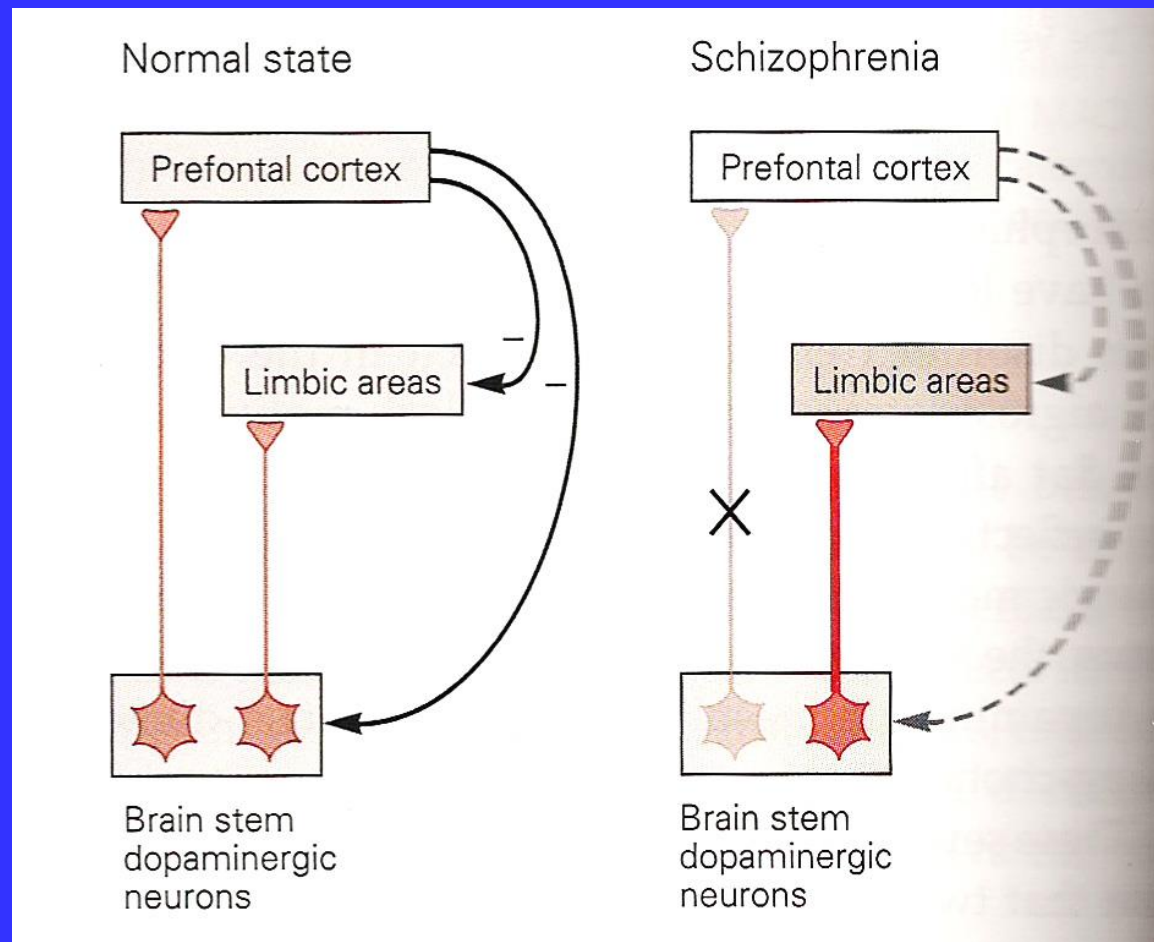


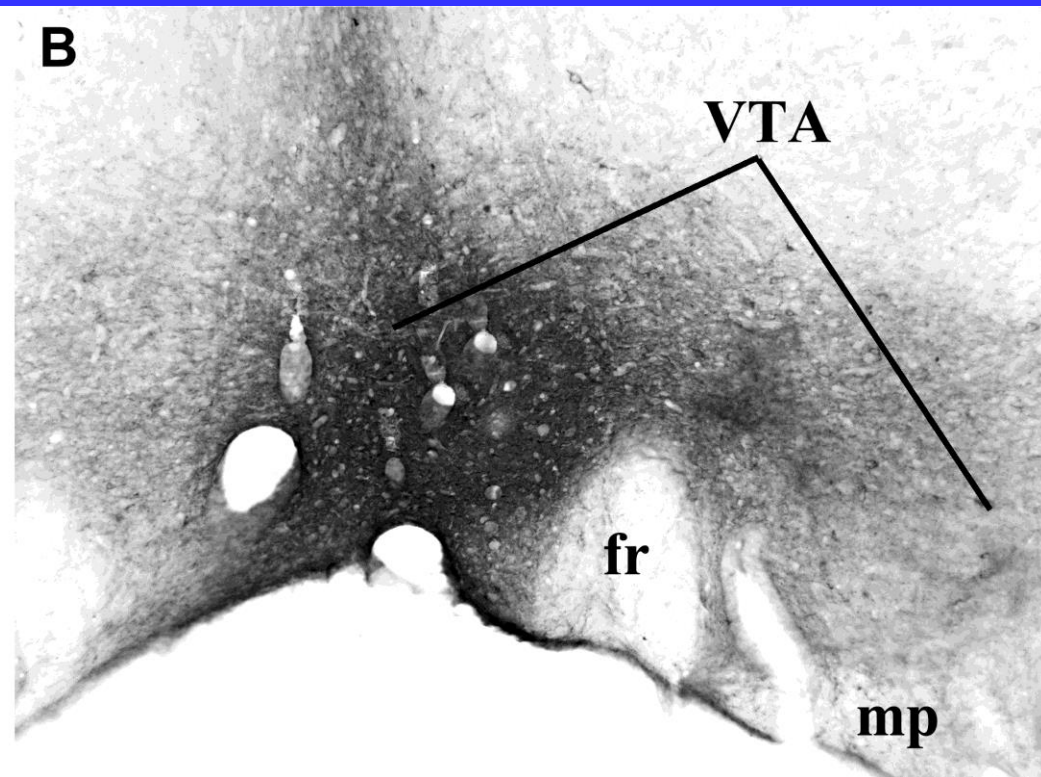
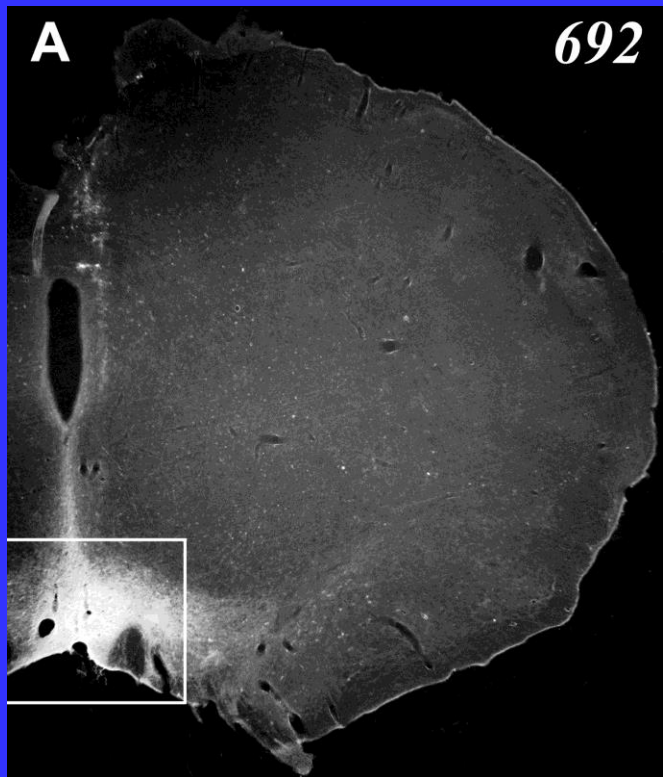
*From: Roth et al.
(2004)*

5-HT_{2A} receptors are enriched in the medial PFC

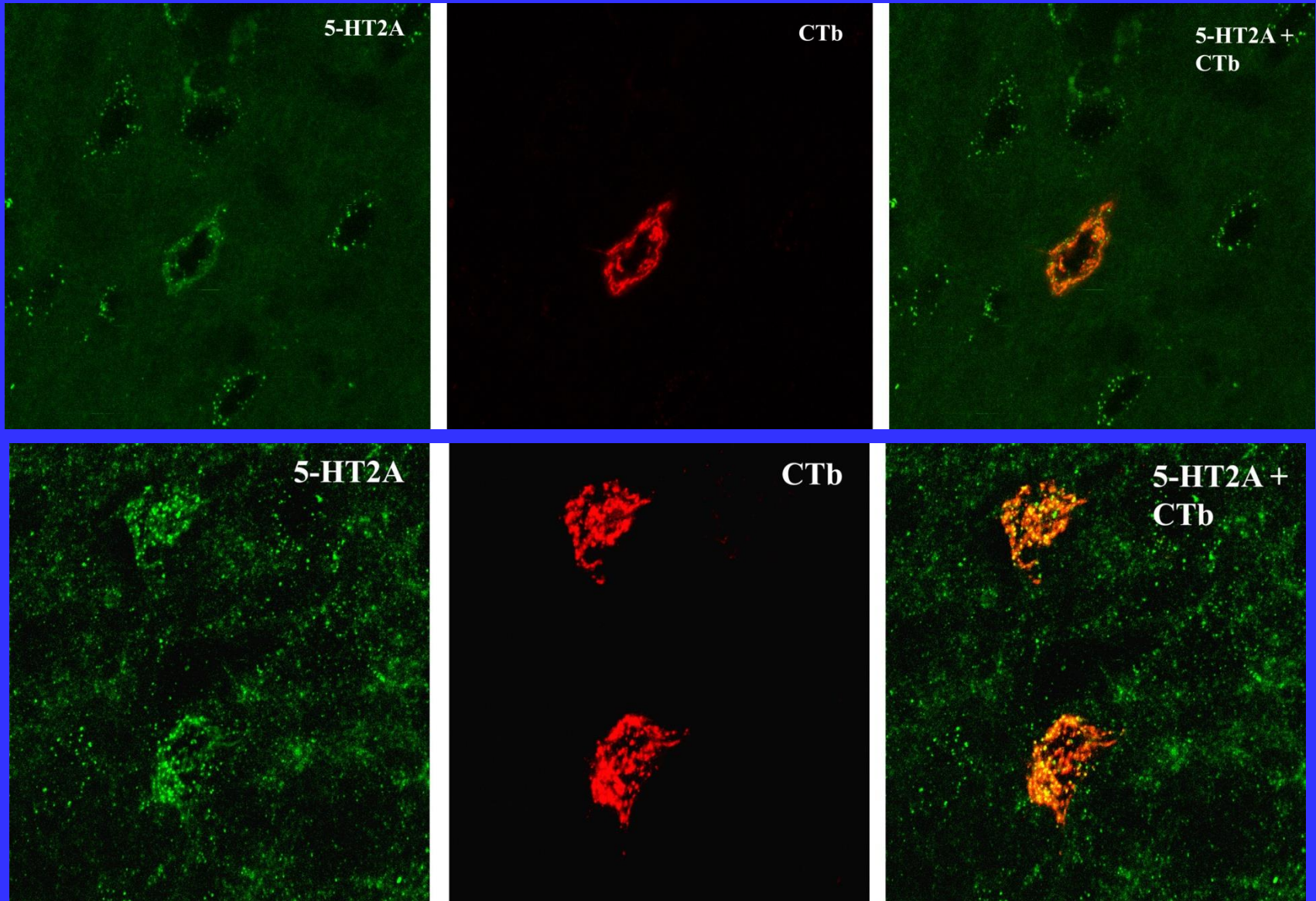


Based on electrophysiological and pharmacological evidence it has been suggested that 5-HT_{2A} receptor stimulation in the PFC increased DA influx in the PFC via the activation of mesocortical projection neurons in the VTA (Puig et al., 2003; Bortolozzi et al., 2005; Pehek et al., 2006).





5HT-2A receptors are expressed in prefrontal neurons projecting to the ventral tegmental area (VTA).



Target selectivity of mesocortical neurons in the VTA:

