


ΔΗΜΟΚΡΕΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
«Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική»

«Θεραπευτικές προσεγγίσεις στη διακοπή του καπνίσματος: ο ρόλος των υποδοχέων του Εκλυτικού Παράγοντα Κορτικοτροπίνης (CRF)»


Σωτηρίου Αθ. Ιωάννης

Επιβλέπων: Αν.Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Χατζάκη Αικατερίνη



ΙΣΤΟΡΙΑ

1604 : Ο King James αναφερόμενος στο κάπνισμα, είπε:




«Το κάπνισμα είναι ένας κλάδος της αμαρτίας της μέθης, η οποία είναι η ρίζα όλων των αμαρτιών.»

Russel MA. Br J Med Psychol. 1971; 44(1)

1964: «Έκθεση Κάπνισμα και Υγεία» επιλέχθηκε ως ένα από τα 10 πιο σημαντικά επιστημονικά έργα που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία 100 χρόνια


Surgeon's General Report



ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ: εθιστική διαταραχή βάσει κριτηρίων WHO

- Έντονη επιθυμία για χρήση καπνού
- Αδυναμία ελέγχου της χρήσης καπνού
- Συμπτώματα στέρησης
- Ανάπτυξη ανοχής
- Χρήση καπνού παρά τις απαγορεύσεις και τους περιορισμούς
- Υψηλά ποσοστά υποτροπής χρήσης καπνού μετά από επιτυχή διακοπή του καπνίσματος

John et al. 2004



ΝΙΚΟΤΙΝΗ: Η κύρια εθιστική ουσία του καπνού

- Αλκαλοειδές της οικογενείας φυτών Solanaceae
- 0,6-3,0% του ξηρού βάρους του καπνού.

Barbara S., et al. 1999


- Συνδέεται με τον νευρωνικό νικοτινικό υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (nAChRs).

nAChRs = Nicotina

```

graph TD
    A[nAChRs = Nicotina] --> B[Νικοτινίνη]
    A --> C[Νοραδρεναλίνη]
    
```


Watkins SS., et.al. 1999



ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΚΑΙ ΕΘΙΣΜΟΣ

- Η εξάρτηση από το κάπνισμα είναι μια χρόνια νόσος με υφέσεις και υποτροπές.
- Η εξάρτηση από τη νικοτίνη δικαιολογεί φαρμακευτική αγωγή, όπως και η οποιαδήποτε διαταραχή οφειλόμενη σε άλλες εξαρτησιογόνες ουσίες ή χρόνια ασθένεια.


Fiore et al., 2000



Εκλυτικός παράγοντας Κορτικορροπίνης (CRF)

Ο **Εκλυτικός Παράγοντας Κορτικορροπίνης (CRF)**, που αρχικά ονομάστηκε Εκλυτική ορμόνη Κορτικορροπίνης (CRH) και ονομάζεται επίσης corticoliberin, είναι ένα νευροπεπτίδιο που εμπλέκεται στην απόκριση του οργανισμού στο **στρες**. Η κύρια λειτουργία του είναι η διέγερση της υπόφυσης για τη σύνθεση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH).

Lederis KP., et al. 1990




ΣΤΡΕΣ

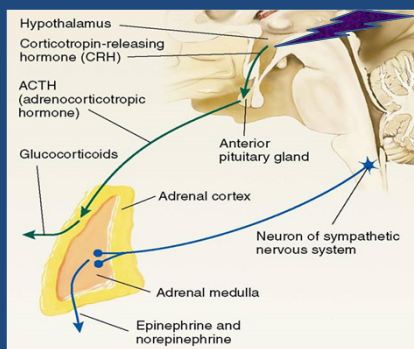
Τι είναι το στρες;

Πρόκειται για: "μια πραγματική ή ερμηνεύσιμη απειλή στην φυσιολογική ή ψυχολογική ακεραιότητα ενός ατόμου που έχει ως αποτέλεσμα φυσιολογικές και / ή συμπεριφορικές αποκρίσεις. Στην βιοϊατρική, το στρες αναφέρεται συχνά σε καταστάσεις στις οποίες τα επίπεδα των εκκρινόμενων από τα επινεφρίδια γλυκοκορτικοειδών και κατεχολαμινών είναι αυξημένα λόγω μιας εμπειρίας."

McEwen, B. (2000). *Encyclopedia of Stress*, Vol. 3. San Diego: Academic Press.



Φυσιολογία του Εκλυτικού Παράγοντα Κορτικορροπίνης (CRF)



Καταγωγή: Γνωστής Εικόνα

CRF ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

- Είναι μέλη της οικογένειας των νευροπεπτιδικών υποδοχέων, ανήκουν στην υποοικογένεια των υποδοχέων της συζευγμένης G-πρωτεΐνης.
- Διεγείρουν την αδενυλική κυκλάση σε απόκριση στην ενεργοποίησή τους από αγωνιστές.
- Δύο από αυτούς έχουν κλωνοποιηθεί, οι CRFR1 και CRFR2.

Vita et al. 1993, Chen et al. 1993

Lovenberg TW, et al. 1995

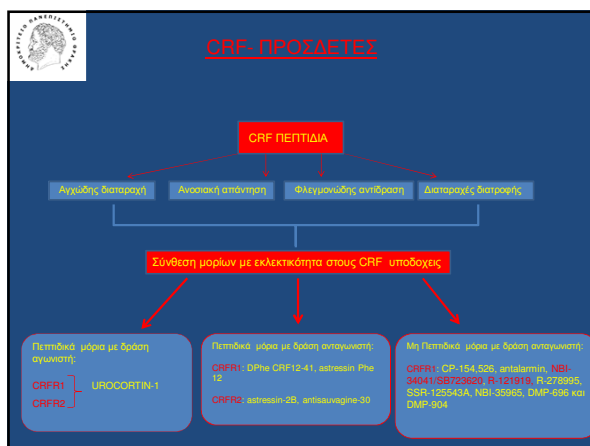
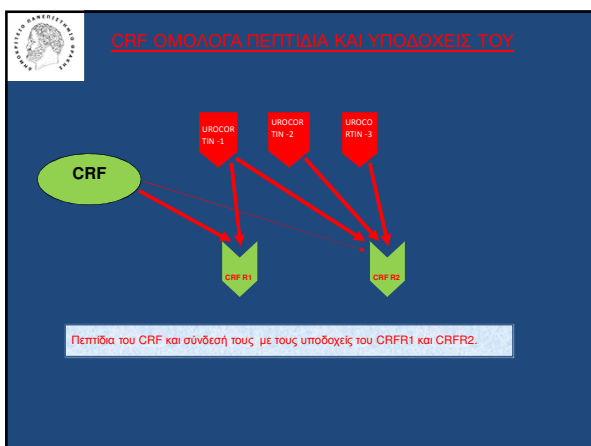
CRF ΚΑΙ ΟΜΟΛΟΓΑ ΠΕΠΤΙΔΑ


- Τρία ομόλογα νευροπεπτιδία έχουν περιγραφεί στον άνθρωπο, οι ουροκορτίνες 1,2,3.
- Το 1995 ανακάλυφθηκε η ουροκορτίνη (urocortin), ένα νευροπεπτιδίο ομόλογο του CRF.
- Το 2000 κατέστη δυνατή η κλωνοποίηση και περιγραφή της ουροκορτίνης 2.
- Η ανακάλυψη της ουροκορτίνης 3 ήλθε μετά από ανάλυση της βάσης δεδομένων του ανθρώπινου γενετικού υλικού.

Vaughan J., et al. 1995

Rayes T., et al. 2001

Lewis et al. 2001






ΥΠΟΘΕΣΗ

- 75% των καπνιστών έχουν σκεφτεί να διακόψουν το κάπνισμα, έστω μια φορά.
- 35% προσπαθούν να διακόψουν το κάπνισμα τουλάχιστον άπαξ ετησίως.
- Μόνο το 6% από αυτούς διατηρούν αποχή από το κάπνισμα.


World Health Organisation (WHO). Tobacco or health: a global status report. Geneva: WHO, 1997.
Anderson JE, et al. 2002.

- Τα υψηλά ποσοστά υποτροπής σχετίζονται με την επίπτωση του στρες και των συνεπειών του.
- Ο πιθανός ρόλος του CRF στην εξάρτηση από τον καπνό και οι επιδράσεις του στην σφειλόμενη στο στρες υποτροπή του καπνίσματος.




ΣΚΟΠΟΣ

- Μελέτη των αποτελεσμάτων που αναφέρουν κάποιο ρόλο του Εκλυτικού Παράγοντα Κορτικοτροπίνης (CRF), το βασικό νευροενδοκρινικό μεσολαβητή της απόκρισης στο στρες, και των υποδοχέων του στην φάση απόσυρσης και αποχής από τη χρήση της νικοτίνης.
- Διερεύνηση των κλινικών προεκτάσεων αυτών των δεδομένων, προκειμένου να αναδειχθούν νέοι φαρμακευτικοί θεραπευτικοί στόχοι.



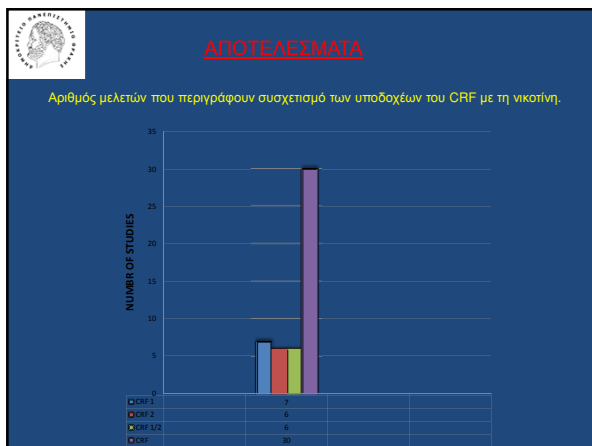
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

- Συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας (www.pubmed.com)
- Λέξεις κλειδιά: corticotropin releasing factor (CRF), CRF receptors 1 and 2 (CRFR1 and CRFR2), nicotine abstinence, nicotine withdrawal, CRF receptor antagonism, corticotropin releasing hormone (CRH).



ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΜΕΛΕΤΩΝ

- Μελέτες που αφορούν τους υποδοχείς του Εκλυτικού Παράγοντα Κορτικοτροπίνης (CRF) και τη νικοτίνη.
- Μελέτες που σχετίζονται με τη δράση προσδετιών των υποδοχέων του Εκλυτικού Παράγοντα Κορτικοτροπίνης, με αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση στη προκαλούμενη από το στρες λαχτάρα (craving) για χρήση νικοτίνης, στην απόσυρση από τη νικοτίνη και στη φάση αποχής από τη νικοτίνη.



Μελέτες που ελέγχουν δράσεις προδεδιγών των CRF υποδοχέων στη διακοπή του καπνίσματος


Μελέτη	Τύπος υποδοχέα	Τύπος μελέτης	Φαρμακευτική Ένωση
George O., et al. (2007)	CRF-1	Πειραματική μελέτη σε επίμαχο	Ανταγωνιστής, MPZP[2,5-dimethyl-pyrrolidino[1,5-a]pyrimidin-7-amine]
Zisls G.et al. (2007)	CRF-1/CRF-2 αλ-δβρεκρινικός υποδοχέας	Πειραματική μελέτη σε επίμαχο Επίδραση του εμμεγινούς τρεβισμοσ(λοδοσλοκ)στην αναχώρηση νικοτίνης	Ανταγωνιστής, D-Phe CRF(12-41), Clonidine
Bruijnzeel AW., et al. (2012)	CRF-1	Πειραματική μελέτη σε επίμαχο Έλεγχος του από μελέτη παράγοντα ενός του παρήγα της αναβολής σε επίμαχο μετά από παρατεταμένη απόσυρση από τη νικοτίνη	Ανταγωνιστής, RZ78995/CRA0450
Bruijnzeel AW., et al. (2007)	CRF-1/CRF-2	Πειραματική μελέτη σε επίμαχο Έλεγχος στην παρατεταμένη αποχή από τη χρήση νικοτίνης και στην άμεση διακοπή της.	Ανταγωνιστής, D-Phe CRF(12-41)
Bruijnzeel AW., et al. (2009)	CRF-1/CRF-2	Πειραματική μελέτη σε επίμαχο Έλεγχος στην παρατεταμένη απόσυρση από τη νικοτίνη και στην έγκαιρη αναχώρηση νικοτίνης μετά από εμμεγινούς τρεβισμοσ(λοδοσλοκ)	Ανταγωνιστής, RZ78995/CRA0450 Ανταγωνιστής, απεταπιν-268
Aydin C., et al. (2011)	CRF-2	Πειραματική μελέτη σε επίμαχο Έλεγχος στην έγκαιρη αναχώρηση νικοτίνης μετά από έκθεση σε ποικίλους νέες περιβαλλοντικές συνθήκες	ΥGR ανταγωνιστής, JN4-31020028 CRF-2
Kamál SP., et al. (2009)	CRF-1, CRF-2	Πειραματική μελέτη σε επίμαχο Έλεγχος στην όρεξη και στη χρόνια φύση της απόσυρσης από τη νικοτίνη και πνευματική επάρκεια την Αληθινή τροφή και το σωματικό βάρος	Ενδογενής, σμυνιστής CRF και ουροκορτική
Plaza-Zabala A., et al. (2010)	CRF-1	Πειραματική μελέτη σε ποντίκια Μελέτη της συμπεριφοράς μετά τη χρόνια εμμεγινούς τρεβισμοσ(λοδοσλοκ)στην αναχώρηση νικοτίνης	Ανταγωνιστής, απεταπιν
Mauro-Olaghi A., et al. (2009)	CRF-1/CRF-2	Πειραματική μελέτη σε επίμαχο Μελέτη στην επαγωγή από τη νικοτίνη δόνησης	CRF1- ανταγωνιστής, ανταπιν, CER2- ανταγωνιστής, απεταπιν
Breilmaier J., et al. (2012)	CRF-1	Πειραματική μελέτη σε επίμαχο Μελέτη στο αίμα για ανταπιν, από τη νικοτίνη, μετά από έμμεγινούς τρεβισμοσ(λοδοσλοκ)	Ανταγωνιστής, CP-154,52a

Δράσεις στην αποχή και την απόσυρση από τη νικοτίνη.

- Η D-Phe CRF (12-41) και η κλονιδίνη εξασθενεί την επαγόμενη από εξωγενές στρεσαγόνο ερέθισμα έντονη αναζήτηση νικοτίνης στους αρουραίους με προγενέστερη απόσυρση της εξάρτησης στη νικοτίνη, και η δράση τους αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη
Zisls G., et al., 2007
- Η προθεραπεία με D-Phe CRF (12-41) μείωσε την αύξηση στο κατώφλι αναμνηστικής της μεκαμυλαμίνης στους εξαρτημένους από τη νικοτίνη αρουραίους, αλλά δεν επηρέασε τα όρια του εγκέφαλου αναμνηστικής των αρουραίων που υποβλήθηκαν σε παρατεταμένη θεραπεία με φυσιολογικό ορό και οξεία αγωγή με μεκαμυλαμίνη
Bruijnzeel AW., et al. 2007

Δράσεις στην αποχή και την απόσυρση από τη νικοτίνη.


- Μετά από στέρηση λήψης νικοτίνης, η χορήγηση του CRFR1 ανταγωνιστή, [2,5-διμεθυλ-πυραζολο [1,5-α] πυριμιδίν-7-αμίν] (MPZP)], δοσοεξαρτώμενα (20 mg/kg), οδηγεί στη μείωση της λήψης νικοτίνης.
Oliver George, et al. 2007



Ο ρόλος της αποχής και της απόσυρσης στην υποτροπή.

- Ανάδειξη μιας CRF και Y1/Y2 R(Y1 και Y2 υποδοχείς του νευροπεπτιδίου Υ, NPY) μεσολαβούμενης οδού, με σημασία στην υποτροπή, μέσω απορύθμισης του NPY(νευροπεπτίδιο Υ) και του CRF στον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή.
- Αποχή 1 εβδομάδας, οδήγησε σε έντονη κινητική δραστηριότητα, μετά από πρόκληση με νικοτίνη, καθώς και έντονη τροποποίηση της συμπεριφοράς (έντονη αγχώδη συνδρομή).
- Μετά χορήγηση του ανταγωνιστή του CRFR1 Y2R υποδοχέα, JNJ-31020028, αναστρέφει πλήρως την εξαρτώμενη από την νικοτίνη τροποποίηση της συμπεριφοράς.


Aydin C., et al. 2011



Δράσεις στον μεταβολισμό κατά την απόσυρση.

- Η νικοτίνη και ο αγωνιστής των CRF1 και 2 υποδοχέων, ουροκορτίνη-1, προκάλεσε δόσοεξαρτώμενη ανορεξία στην 2^η και 4^η ώρα μετά την έγχυση.
- ο εκλεκτικός CRF2 ανταγωνιστής αστρεΐνη 2B δεν τροποποίησε την λήψη τροφής.


Kamdi SP, et al. 2009



Δράσεις στον μεταβολισμό κατά την απόσυρση.

- Η νικοτίνη αυξάνει σημαντικά την δαπάνη ενέργειας μέσω απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης στο φαιό λιπώδη ιστό, στην υψηλότερη χορηγούμενη δόση (0,5 mg/kg) όχι όμως στην χαμηλότερη χορηγούμενη (0,1 mg/kg).
- Ο ανταγωνιστής του υποδοχέα 1 του CRF, ανταλαρμίνη, μπλοκάρει την επαγόμενη από την νικοτίνη απελευθέρωση νοραδρεναλίνης στον φαιό λιπώδη ιστό, αντίθετα με τον ανταγωνιστή του υποδοχέα 2 του CRF, αντισωβαζίνη-30, αποδεικνύοντας ειδική εμπλοκή του CRFR1.


Mano-Otagiri A., et al. 2009



Δράσεις στη συμπεριφορική τροποποίηση σε ειδικές ομάδες.

- Κατά την διάρκεια της εφηβείας η επαγόμενη από την νικοτίνη ανταμοιβή στο ΚΝΣ ενισχύεται από οξύ εξωγενές στρεσογόνο ερεθισμό, με μηχανισμό ο οποίος ενέχει σηματοδοτικό μονοπάτι στον υποδοχέα 1 του CRF.
- Χορήγηση του επιλεκτικού ανταγωνιστή του υποδοχέα CRF-1, CP-154, 526 συμβάλλει στην εξασθένηση των ιδιοτήτων ανταμοιβής της νικοτίνης κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου της ζωής.


Briellemaier J., et al. 2012



Δράσεις στο σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου.

- Σημαντικός ο ρόλος του CRFR1 στη λειτουργία ανταμοιβής του ΚΝΣ
- Η χορήγηση του ανταγωνιστή του CRFR1 R278995/CRA0450, εξασθενεί τη δυσφορία που συνδέεται με τη διακοπή του καπνίσματος μέσω μπλοκαρίσματος του υποδοχέα 1 του CRF στο κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής.

Bruijnzeel A.W., et. al. 2012



Δράσεις στο σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου.

- Ο ανταγωνιστής του CRF-2 υποδοχέα, αστρεσίνη-2B (astressin-2B) απέτυχε να αναδείξει συγκρίσιμα αποτελέσματα, καταδεικνύοντας ότι πρόκειται για μια CRF1 ειδική δράση.

Bruijnzeel AW., et al. 2009


- Η χορήγηση του ανταγωνιστή του CRFR1 ανταλαμίνη σε δοσολογία 30mg/kg μπλοκάρει την επαγόμενη από το εξωγενές στρεσογόνο ερέθισμα (footshock) διατήρησης της έντονης αναζήτησης νικοτίνης.

Plaza-Zabala A., et al. 2010



Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων του CRF και τα αποτελέσματα στην αποχή και την απόσυρση από τη νικοτίνη μετά τη χορήγησή τους.

Ανταγωνιστές των υποδοχέων Κορτικοτροπίνης	Αποτελέσματα στην απόσυρση και την αποχή από τη νικοτίνη	Αναφορές
MPZP2, 5-dimethyl-pyrazolo[1,5-a] pyrimidin-7-amine) ανταγωνιστής CRF-1 R	+	George O., et al. (2007)
Μη ειδικός CRF-1R/2R ανταγωνιστής D-Phe CRF(12-41)	+/-	Zalis G., et al. (2007) Bruijnzeel AW., et al. (2007)
CRF-1R ανταγωνιστής R278995/CRA0450	+	Bruijnzeel AW., et al. (2012) Bruijnzeel AW., et al. (2009)
CRF-2R ανταγωνιστής astressin-2B	-	Bruijnzeel AW., et al. (2009)
Υ2R CRF-1R ανταγωνιστής JNJ-31020028	+	Aydin C., et al. (2011)
CRF-1R (2R) ανταγωνιστής uracotin-1	+	Kamdi SP., et al. (2009)
CRF-1R ανταγωνιστής antalarmin.	+	Plaza-Zabala A., et al. (2010) Mano-Otagiri A., et al. (2009)
CRF-2R ανταγωνιστής antisauvagine	-	Mano-Otagiri A., et al. (2009)
CP-154,52, CRF-1R εκλεκτικός ανταγωνιστής	+	Brielmaier J., et al. (2012)



Συμπεράσματα

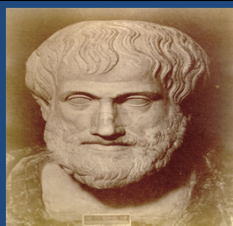
- Οι υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές επιδεικνύουν μια αποτελεσματική βελτίωση του ποσοστού των καπνιστών που διακόπτουν την καπνιστική συνήθεια.
- Η αχίλλειος πτέρνα όμως σε αυτή την προσπάθεια εξακολουθεί να είναι το υψηλό ποσοστό υποτροπών.
- Ο μείζονος σημασίας πυροδοτικός μηχανισμός για την έντονη λαχτάρα (craving) για τη χρήση νικοτίνης είναι το στρες.



- Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων του CRFR1, MPZP (2,5-dimethyl-pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-7 amine), R278995/CRA0450, antalarmin, CP-154,52, αλλά και ο CRF-1R/2R αγωνιστής υrocortin-1 παρουσίασαν εξαιρετικά θετικά αποτελέσματα στη διατήρηση της αποχής και της απόσυρσης από τη χρήση νικοτίνης.
- Οι CRF-2R ανταγωνιστές astressin-2B και antisauvagine δεν ανέδειξαν ανάλογα αποτελέσματα, άρα πρόκειται για CRFR1 ειδικές δράσεις.
- Μη πεπτιδικό CRF1 ανταγωνιστές, που μπορούν να χορηγηθούν per os και που ήδη δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες ως αντικαταθλιπτικά, μπορεί να έχουν θεραπευτική αξία.



Η χορήγηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων του Εκλυτικού Παράγοντα Κορτικοτροπίνης τύπου 1 per se ή σε συνδυασμό με τις ήδη κλινικά επιτυχείς θεραπείες, μπορεί να αποτελέσει τη δαμόκλειο σπάθη με την οποία θα διασπάσουμε τα καθηλωμένα υψηλά ποσοστά υποτροπής της νόσου του καπνίσματος.



Ἐξίς Δευτέρα φύσις

(Αριστοτέλης, 384-322 π.Χ.)

Σας ευχαριστώ