

Agonisté β_3 adrenoceptorů jako léčiva

Julie Řeháková

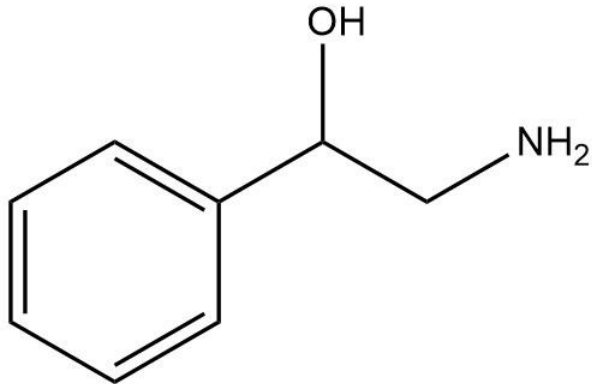
Úvod

- B_3 adrenergní receptor známý taky jako ADRB3, je zároveň označení pro lidský gen, který ho kóduje.
- B_3 receptory se nacházejí ve žlučníku, močovém měchýři a v hnědé tukové tkáni (zde hrají roli při lipolýze a termogenezi).
- V močovém měchýři způsobují relaxaci.

- Agonisté β_3 adrenoceptorů jsou třída léčiv, které se selektivně vážou na β_3 adrenoceptory.
- Byly shledány značně efektivní při léčbě obesity a diabetu II. typu u hlodavců. Tato aktivita je s největší pravděpodobností důsledkem jejich schopnosti zvýšit oxidaci mastných kyselin a tím snížit koncentraci metabolitů mastných kyselin, jako je mastný acyl CoA, diacylglycerol a ceramid.
- Mirabegron byl v roce 2012 schválen v Evropě a USA k léčbě hyperaktivního močového měchýře (OAB syndrom).

Struktura

- β_3 -AR agonisté mají základní strukturu 2-amino-1-fenylethan-1-ol ale mají variace které ovlivňují selektivitu.
- Vážou se hluboko do vazebného místa receptoru a vytvářejí vodíkové můstky a hydrofobní interakce s receptorem.
- β_3 -AR na rozdíl od jiných β -adrenergních receptorů mají vyšší afinitu k ligandům s pyrimidinovým nebo m-chlorbenzylovým kruhem spíše než katecholaminem jako ostatní podtypy beta receptorů.

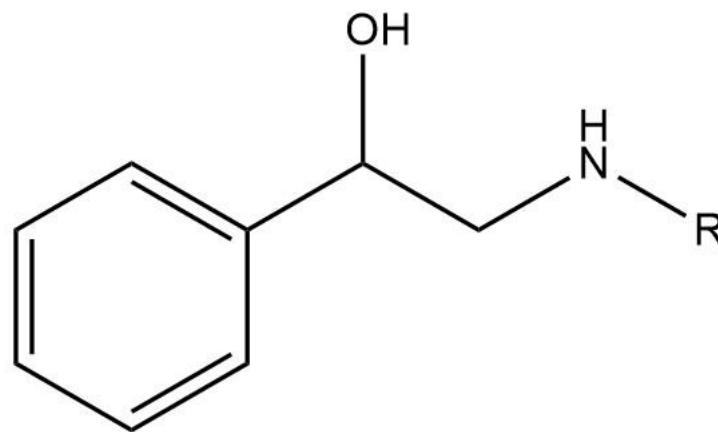


Mechanismus účinku

- B_3 -AR jsou spojeny s G proteiny, G_s proteinem a G_i proteinem.
- G_s protein spojený s B_3 -AR vede ke zvýšené aktivitě enzymu adenylcyklázy. Zvýšená aktivita adenylcyklázy vede ke zvýšené tvorbě cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP).
- Když jsou B_3 -AR spojeny s G_i proteinem, mohou působit jako brzda na adrenergních receptorech B_1 a B_2 , aby zabránily nadměrné aktivaci tím, že se postaví proti klasickému inotropnímu účinku B_1 a B_2 adrenergních receptorů.

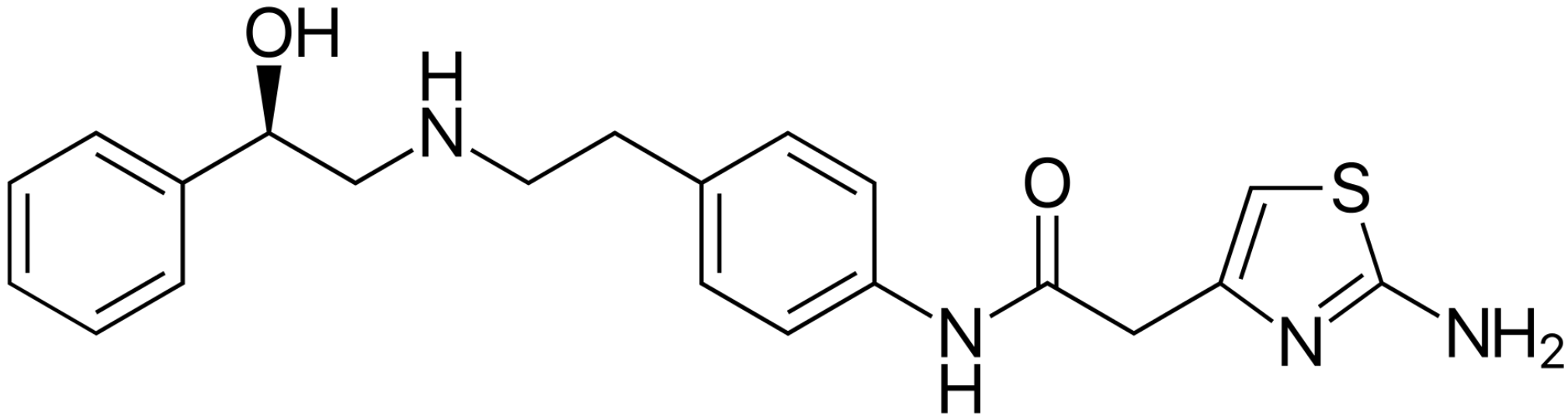
Zástupci léčiv

- Solabegron
- Mirabegron
- Ritobegron

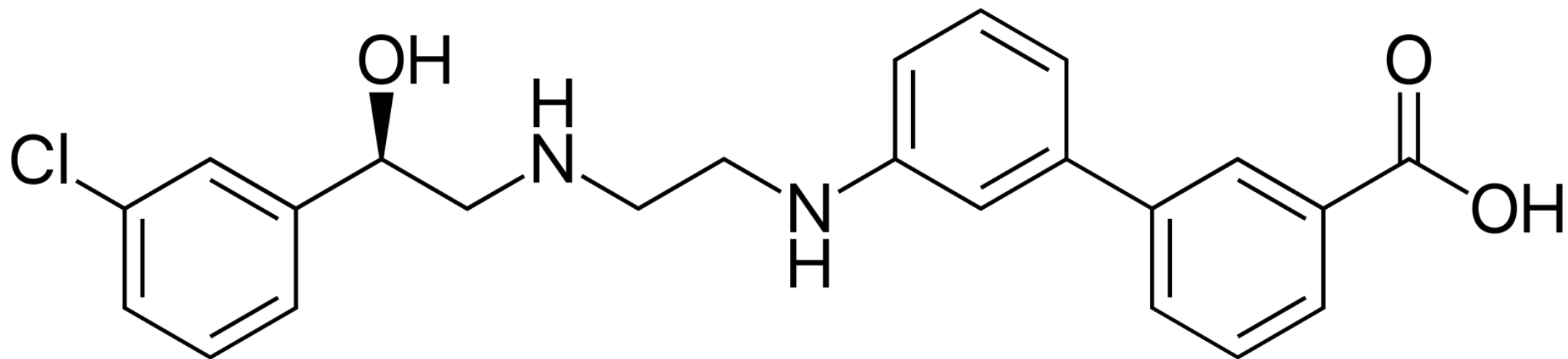


Mirabegron

- Je to amid monokarboxylové kyseliny získaný kondenzací 2-Aminothiazol-4 kyseliny octové a (1R)-2-{{2-(4-aminofenyl)ethyl}amino}-1-fenylethanolu
- Patří mezi urologika, močová spasmolytika
- K léčbě hyperaktivního močového měchýře



Solabegron



Použité zdroje

- Coman, Oana Andreia; Păunescu, H.; Ghiță, Isabel; Coman, L.; Bădărăru, Anca; Fulga, I. (2009). "Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches". *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*. **50** (2): 169–179. [ISSN 1220-0522](#). [PMID 19434307](#).
- Balligand, Jean-Luc (2016-03-21). "Cardiac salvage by tweaking with beta-3-adrenergic receptors". *Cardiovascular Research*. **111** (2): 128–133. [doi:10.1093/cvr/cvw056](#). [ISSN 0008-6363](#). [PMID 27001422](#).
- Steer, M. L. (November 1975). "[Adenyl cyclase](#)". *Annals of Surgery*. **182** (5): 603–609. [doi:10.1097/0000658-197511000-00012](#). [ISSN 0003-4932](#). [PMC 1344045](#). [PMID 172034](#).
- Roy, Kuldeep K.; Saxena, Anil K. (2011-06-27). "Structural Basis for the β -Adrenergic Receptor Subtype Selectivity of the Representative Agonists and Antagonists". *Journal of Chemical Information and Modeling*. **51** (6): 1405–1422. [doi:10.1021/ci2000874](#). [ISSN 1549-9596](#). [PMID 21534556](#).
- [Betmiga | European Medicines Agency](#). www.ema.europa.eu. Retrieved 2018-10-02.
- "[Press Announcements - FDA approves Myrbetriq for overactive bladder](#)". wayback.archive-it.org. Retrieved 2018-10-03.