Edusfarm 11-12 *(2019-2020), 135-152*
ISSN: 1886-6271
DOI: 10.1344/EDUSFARM2019-2020.11-12.08

Rebut: 30 d'octubre de 2019
Acceptat: 22 de novembre de 2019

EL RECEPTOR SIGMA-1 (σ1): UNA NOVA DIANA TERAPÈUTICA EN LA QUÍMICA MÈDICA

Rodríguez Arévalo, Gemma[1]; Pujol Bech, Eugènia; Vázquez Cruz, Santiago

Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Farmacèutica,
Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació,
Universitat de Barcelona
Av. de Joan XXIII, 27-31, 08028 Barcelona

Abstract

The study of σ receptors began in 1976, when experts believed that they were part of a subfamily of opioid receptors. Later it was discovered that they comprised a single family, which is nowadays divided into two subtypes: σ1 and σ2 receptors. However, no clear conclusions have been drawn about their pharmacological importance, which remained controversial for a long time. The σ1 receptor has a single transmembrane domain and is mostly located in the mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane on many different cells of our body. It is believed that the σ1 receptor may be a new therapeutic target in pathologies such as neuropathic pain, neurodegenerative diseases, stroke, and depression. With an increasing number of agonist and antagonist compounds they are the subject of further clinical studies.

Keywords: sigma receptors [sRs], sigma-1 receptor, therapeutic targets

Resumen

Los receptores σ se comenzaron a estudiar en el año 1976, cuando se creía que formaban parte de una subfamilia de los receptores opiáceos. No fue hasta más tarde cuando se descubrió que se trataba de una familia única. Actualmente, se encuentran dos subtipos de receptores σ: el receptor σ1 y el σ2. Hasta la actualidad, no se han obtenido conclusiones claras sobre su importancia farmacológica y durante mucho tiempo han sido motivo de controversia.

En relación con el receptor σ1, este presenta un único dominio transmembrana y está localizado mayoritariamente en la membrana del retículo endoplásmico asociada a mitocondrias de las células de muchos órganos del organismo. Este receptor puede ser una nueva diana terapéutica en patologías como el dolor neuropático, enfermedades neurodegenerativas, el ictus y la depresión, como lo corroboran diferentes antagonistas y agonistas de este receptor que se encuentran en ensayos clínicos.

Palabras clave: receptores σ, receptor σ-1, dianas terapéuticas.

Resum

Els receptors σ es van començar a estudiar l'any 1976, quan es creia que formaven part d'una subfamília dels receptors opioides. No va ser fins més tard que es va descobrir que eren una família única. Actualment trobem dos subtipus de receptors σ: el σ1 i el σ2. Fins ara no s'han extret conclusions clares sobre la seva importància farmacològica i durant molt temps han sigut motiu de controvèrsia.

Pel que fa al receptor σ1, té un únic domini transmembrana i està localitzat majoritàriament en la membrana del reticle endoplasmàtic associada a mitocondris de les cèl·lules de molts òrgans de l'organisme. Aquest receptor pot ser una nova diana terapèutica en patologies com el dolor neuropàtic, malalties neurodegeneratives, l'ictus i la depressió, com corroboren els diversos antagonistes i agonistes d'aquest receptor que es troben en assajos clínics.

Paraules clau: receptors sigma, receptor sigma-1, dianes terapèutiques.

[1] Graduada en Farmàcia (gemma2_7@hotmail.com).

©Universitat de Barcelona

1. Introducció

Els receptors σ van ser descrits per primera vegada l'any 1976 per Martin i el seu grup d'investigació. Els estudis farmacològics van dividir el receptor en dos subtipus, el receptor σ1 (S1R) i el receptor σ2 (S2R), que es diferencien entre ells pel pes molecular, la distribució en els teixits i el perfil d'unió al lligand. No obstant això, aquest treball se centra, principalment, en el receptor S1R, ja que en l'actualitat el receptor S2R és poc conegut.

Durant un temps es va pensar que el receptor σ era un subtipus de receptor opioide. Es creia que formava part d'aquesta família perquè regulava els efectes farmacològics de la morfina i anàlegs, ja que interaccionava amb l'agonista l'SFK-10047 (N-alilnormetazocina) i altres benzomorfans (figura 1) (Cobos, 2008; Smith i Su, 2017).

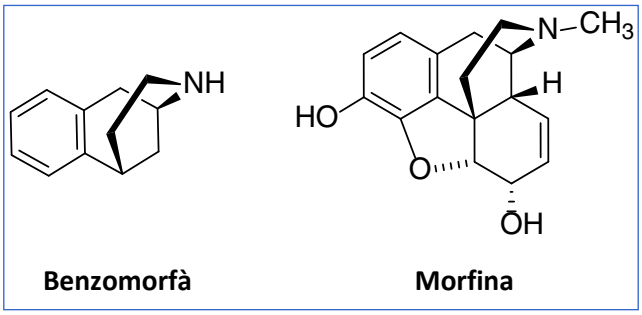


Figura 1. Estructura bàsica del benzomorfà i la morfina

Tanmateix, poc després, Su i el seu grup d'investigació van demostrar que el receptor σ no era un veritable receptor opioide. El receptor σ es distingeix d'aquests últims per tenir un perfil d'unió al lligand diferent i perquè presenta baixa afinitat per la naltrexona (un antagonista que té una elevada afinitat pels receptors opioides). En conclusió, es va veure que els efectes farmacològics dels receptors σ no es revertien amb antagonistes dels receptors opioides, com la naloxona i la naltrexona (Su, 1982; Brune, Pricl i Wünsch, 2013; Merlos Roca, 2017; Smith i Su, 2017; Schmidt, 2018).

Un altre tret diferencial, respecte als receptors opioides, és que l'S1R presenta una marcada preferència pels enantiòmers (+)dels benzomorfans, mentre que els veritables receptors opioides s'uneixen amb alta afinitat només als enantiòmers (–) (Schmidt, 2016).

Alhora, Mendelsohn i el seu grup d'investigació van comparar l'afinitat de diferents lligands pel receptor σ i pel lloc d'unió de la fenciclidina (PCP) al receptor NMDA. La unió al receptor σ va mostrar una alta correlació amb el lloc d'unió de la PCP, fet que va fer pensar que potser les propietats bioquímiques dels receptors σ i la PCP eren similars. Altres estudis van demostrar que la PCP podia desplaçar l'agonista SFK-10047 del seu lloc d'unió al receptor σ. Aquests fets van portar a concloure que el receptor σ i el lloc d'unió de la PCP en el receptor NMDA eren idèntics. Tanmateix, aquesta hipòtesi també va ser refutada perquè els perfils d'unió dels lligands a les dues proteïnes eren diferents (Zukin, 1984; Mendelsohn, 1985; 2008; Smith, 2017).

Finalment, aquests descobriments van permetre que el receptor es considerés una família única, diferent dels receptors opioides i del lloc d'unió de la PCP al receptor NMDA.

L'S1Rva ser clonat per primera vegada l'any 1996, primer en el fetge de conill porquí, després en ronyó i cervell de murins i, posteriorment, a partir d'una llibreria d'ADNc de coriocarcinoma placentari humà (JAR), en línies cel·lulars humanes (Cobos, 2008).

Més tard es va clonarS2R i es va veure que aquestes proteïnes no tenien cap relació entre elles, com tampoc amb els veritables receptors opioides. De fet, cal destacar que l'S1R no mostra similitud de seqüència amb cap altra proteïna humana (Schmidt, 2018).

Actualment, aquest receptor continua essent motiu d'estudi a causa del gran interès que genera com a possible diana terapèutica per a diferents malalties amb gran rellevància social. Es tracta

©Universitat de Barcelona

d'un camp d'investigació obert i molt ampli per la seva elevada implicació en molts trastorns del sistema nerviós central (SNC): depressió, ansietat, trastorns amb dèficit de memòria i aprenentatge, trastorns motors, esquizofrènia, psicosi, analgèsia i drogodependència. A més, cal destacar que no només presenta implicació a nivell de l'SNC, sinó que també es relaciona amb la modulació dels canals iònics i amb els efectes cardiovasculars, entre d'altres (Cobos, 2008; Zamanillo, 2013).

Tot aquest interès va portar a desenvolupar molts lligands S1R, alguns dels quals es troben en assajos clínics per al tractament del dolor neuropàtic, de la malaltia d'Alzheimer i de l'accident cerebrovascular isquèmic. Aquests lligands tenen poques característiques compartides, tot i que la majoria contenen un àtom de nitrogen bàsic flanquejat als dos costats per residus hidrofòbics amb almenys un anell aromàtic i un costat més llarg que l'altre, fet que representa un mínim farmacòfor del receptor σ1 vinculant, tal com es pot observar en la figura 2 (Schmidt, 2018).

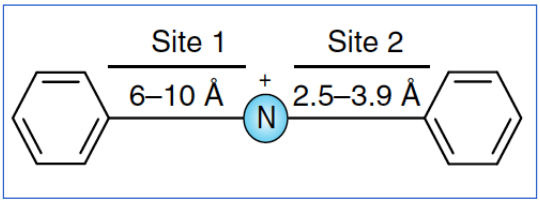


Figura 2. Farmacòfor dels lligands σ1

2. Material i mètodes

La metodologia s'ha basat a dur a terme una recerca bibliogràfica en diferents bases de dades, principalment PubMed i Sci-Finder, així com en revistes internacionals i llibres de text. Aquesta recerca ha permès obtenir informació sobre la caracterització farmacològica del receptor σ1 i l'estructura dels lligands utilitzats fins avui dia i detallar el paper d'aquest receptor en la fisiopatologia d'una gran varietat de malalties i com a nova diana terapèutica.

3. Resultats i discussions

3.1. Interès farmacològic

A nivell farmacològic, hi ha una gran expectació al voltant de l'S1R, ja que és susceptible de ser una nova diana terapèutica enfront de moltes malalties humanes amb un elevat impacte social i mèdic. I és que, tot i que no es coneix la totalitat d'aquest receptor, una de les característiques més interessants de l'S1R és que s'uneix amb alta afinitat a una gran varietat de compostos farmacològicament actius dirigits a altres receptors, que estructuralment són molt divergents entre ells. Són tan diferents entre si que podem trobar benzomorfans dextrorotatoris, com l'SFK-10047 o la pentazocina; antipsicòtics, com l'haloperidol; psicoestimulants, com la cocaïna i la metamfetamina; antidepressius, com la fluvoxamina i la fluoxetina; antitussígens, com el dextrometorfà; agents antifúngics, com el fenpropimorf; esterols, com la progesterona; fàrmacs contra l'Alzheimer i el Parkinson, com el donepezil i l'amantadina, respectivament, etc. A més, s'ha observat que la fenitoïna, un fàrmac anticomicial, modula al·lostèricament aquest S1R (figura 3) (Cobos, 2008; Brune, 2013; Schmidt, 2016; Smith, 2017).

©Universitat de Barcelona

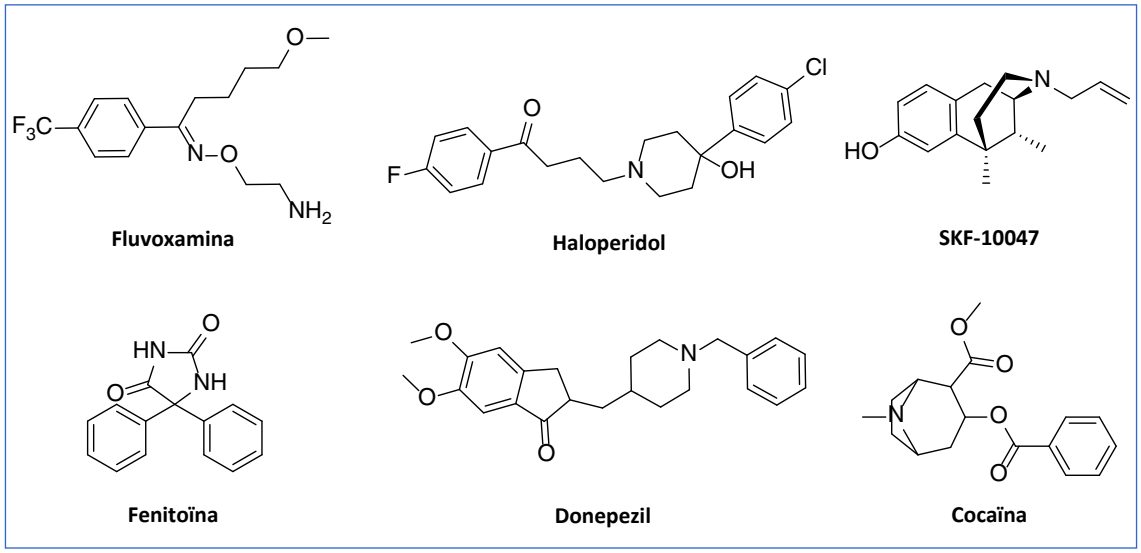


Figura 3. Estructura química de diferents lligands σ1.

3.2. Estructura del receptor σ1

La clonació del receptor σ1 l'any 1996 va permetre conèixer que es tractava d'un polipèptid de 223 aminoàcids amb un pes de 25,3 kDa. Aquest receptor es troba ubicat principalment al reticle endoplasmàtic (RE), concretament a la membrana del RE associada a mitocondri (MAM), però també a la membrana nuclear i plasmàtica. La seva clonació va permetre veure que no presentava homologia amb altres proteïnes de mamífers conegudes, però, en canvi, sí que tenia un 30% d'homologia amb el gen del llevat que codifica l'esterol C^8/C^7 isomerasa (ERG2p). A més, no presenta cap similitud estructural amb els receptors clàssics, com serien els canals iònics o els receptors acoblats a proteïna G (Cobos, 2008; Schmidt, 2018).

L'estructura d'aquest receptor va generar molta discussió i no va ser fins al 2016 que es va publicar un article on es mostrava l'estructura cristal·lina del receptor σ1 unit a dos lligands diferents: PD-144418 (un antagonista) i 4-IBP (un lligand amb un perfil d'eficàcia incomplet i amb propietats funcionals que suggereixen que és un agonista o un agonista invers). A continuació, en la figura 4 es veuen les estructures químiques d'aquests dos compostos (Schmidt, 2016). Aquesta publicació va permetre entendre el perquè d'aquesta promiscuïtat dels lligands. Es van escollir aquests lligands per la seva divergència en l'estructura química, ja que no presentaven cap similitud estructural important. De fet, només presenten un nitrogen bàsic i dues cadenes de caràcter hidrofòbic, com s'ha esmentat anteriorment en la figura 2, fet que dona a entendre que aquests elements formen part del farmacòfor d'aquest receptor (Schmidt 2016).

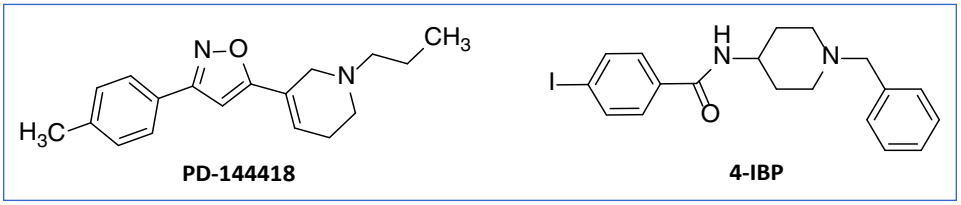


Figura 4. Estructura química de dos lligands σ1: PD-144418 i 4-IBP.

©Universitat de Barcelona

Anteriorment, diversos grups d'investigació van presentar evidències que el receptor σ1 tenia dos segments transmembrana, on els extrems N-terminal i C-terminal es trobaven al costat citoplasmàtic (Cobos, 2008; Brune, 2013). Però, gràcies a la cristal·lització del receptor, s'ha revelat que té una organització trimèrica, on cada protòmer presenta un plec inusual que inclou un únic domini transmembrana en forma d'hèlix α (Cobos, 2008). L'extrem N-terminal conté un senyal de retenció a l'RE i l'extrem C-terminal presenta una superfície hidròfoba probablement associada a la cara citosòlica de la membrana de l'RE en les cèl·lules (Schmidt, 2016). Aquest domini citosòlic també inclou una estructura *cupin-like* β-*barrel* i està flanquejat per quatre hèlixs α (figura 5).

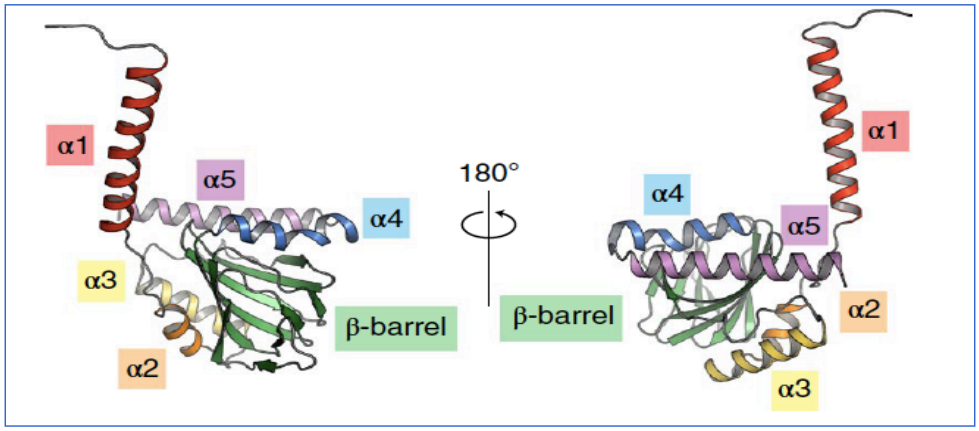


Figura 5. Estructura d'un monòmer σ1 amb els elements estructurals secundaris

Al centre de l'estructura barril β es troba el lloc d'unió als lligands, què és una regió de caràcter hidrofòbic i molt flexible que mostra una plasticitat notable en el reconeixement de lligands i permet que s'uneixin compostos amb una estructura química molt diversa (Cobos , 2008; Smith, 2017).

Mitjançant estudis de mutagènesi s'ha identificat l'aminoàcid Glu172 com a essencial per a la unió del lligand i, més tard, estudis 3D-QSAR han confirmat aquesta interacció electrostàtica entre el Glu172 i el nitrogen bàsic del lligand. També s'ha vist que la Tyr103 té un paper clau en la unió mitjançant una interacció π- π *stacking* amb el lligand. De fet, el Tyr103 col·labora amb un altre aminoàcid, l'Asp126, per estabilitzar l'orientació de Glu172 (figura 6).

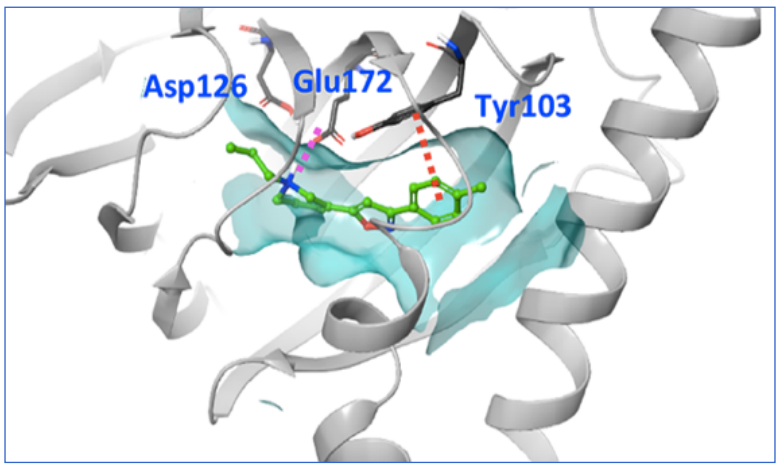


Figura 6. Interaccions entre S1R i PD-144418. En verd es veu el lligand, en magenta el pont d'hidrogen i en vermell la interacció π- π *stackings*.

©Universitat de Barcelona

Altres residus hidròfobs de l'S1R, com Val84, Trp89, Met93, Leu96, Leu105, Phe107, Ile124, Trp164 i Leu182, interaccionen amb les restes hidròfobes o aromàtiques del lligand unit (Schmidt, 2016; Peng, 2019).

De fet, l'escassetat de residus polars al lloc d'unió i els nombrosos residus hidrofòbics flexibles, com la leucina, fan pensar que aquesta característica probablement dona una gran promiscuïtat a aquest receptor per unir-se a lligands estructuralment tan diferents entre ells (Smith i Su, 2017).

3.3. Localització del receptor σ1

L'S1R és una proteïna de membrana que es troba àmpliament distribuïda pel cos, tant anatòmicament com subcel·lularment.

Pel que fa a lS2R, és una de les proteïnes menys conegudes de la biologia cel·lular; de fet, no va ser fins l'any 2017 que es va purificar i es va revelar la seva identitat. Es tracta d'una proteïna transmembrana resident a l'RE, encarregada de regular el transportador d'esterols de la malaltia de Niemann-Pick tipus C1 (NPC1). És una proteïna de 18 a 21 kDa i es troba altament expressada en fetge, ronyons, SNC, diverses línies cel·lulars canceroses i tumors en proliferació, tant en humans com en rosegadors (Alon, 2017).

3.3.1. Distribució anatòmica del receptor σ1

Per una banda, a nivell anatòmic l'S1R està present en diverses àrees de l'SNC, així com en diversos òrgans perifèrics, com ara les neurones dels ganglis de l'arrel dorsal, el fetge, els testicles, els pulmons, els ronyons, els òrgans endocrins, la placenta, el pàncrees i el cor (Romero, Merlos i Vela, 2016). Al cervell es troba concentrat en àrees específiques relacionades amb les emocions, les funcions motores i sensorials i la memòria. Per aquest motiu, el trobem en diverses àrees, com l'hipocamp, l'hipotàlem, el bulb olfactori i el nucli dorsal de rafe, entre d'altres. L'S1R també és nombrós a la medul·la espinal i per això està involucrat en el dolor (Cobos , 2008).

3.3.2. Distribució subcel·lular del receptor σ1

Per altra banda, a nivell cel·lular l'S1R s'expressa en neurones, però també en oligodendròcits, limfòcits, cèl·lules de la retina, certes cèl·lules canceroses i ependimòcits (Penk*e*, 2018). Com ja s'ha comentat anteriorment, a nivell subcel·lular es troba distribuït majoritàriament a la MAM, però també n'hi ha a les membranes nuclear i plasmàtica. L'S1R es troba formant estructures globulars altament agrupades, riques en colesterol i lípids neutres (Cobos, 2008; Brune, 2013).

3.4. Funció del receptor σ1

Actualment encara es coneix poc sobre la funció molecular del receptor σ; ara bé, se sap que es troba involucrat en una gran varietat de patologies. A més, cal diferenciar el receptor en funció de si és σ1 o σ2, ja que es troben implicats en malalties diferents.

Pel que fa a l'S1R, no té una activitat intrínseca definida. De fet, no té cap sistema de transducció de senyal associat, sinó que l'acció es realitza a partir de la interacció amb altres proteïnes, com canals iònics i receptors, entre d'altres. Gràcies a aquesta unió, el receptor σ1 modula l'activitat de la proteïna amb la qual s'associa (Merlos Roca i García Rafanell, 2017).

Com s'ha ressaltat anteriorment, l'S1R resideix específicament a la interfície entre l'RE i el mitocondri (MAM) i és capaç de patir una translocació a la membrana plasmàtica per interactuar

©Universitat de Barcelona

amb canals iònics, quinases i altres receptors. A més, es troba a l'embolcall nuclear, on recluta factors de remodelació de la cromatina per actuar en la transcripció dels gens. També s'ha vist que interacciona amb proteïnes membranoses o solubles en altres llocs, inclòs el citosol (Su, 2016).

Hi ha evidències que suggereixen que el receptor σ1 és un amplificador de la transducció de senyals intracel·lulars, regulador de la comunicació entre orgànuls i modulador pluripotent de moltes funcions farmacològiques (Penke, 2018).

Pel que fa al funcionament i els mecanismes en els quals està implicat, aquest receptor es considera una xaperona intracel·lular no ionotròpica i no acoblada a proteïnes G. De fet, no presenta cap domini conservat en comú amb cap altra classe de xaperona, es troba regulada per lligands i és sensible al Ca^{2+} en la MAM. Aquest receptor exerceix un paper modulador en moltes vies de senyalització, especialment en la senyalització intracel·lular de Ca^{2+} en la via de l'inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) (Kim i Pasternak, 2018). L'RE subministra Ca^{2+} directament als mitocondris a través dels receptors IP3 de tipus 3, que es troben a les MAM, on també hi ha el receptor σ1, implicat en la neuroprotecció, carcinogènesi i neuroplasticitat (Hayashi i Su, 2007).

Altres estudis suggereixen que l'S1R intervé en la regulació de l'RE i la funció mitocondrial, ja que elimina les espècies reactives d'oxigen (ROS) i, com a conseqüència, l'estrès oxidatiu. Això ho fa millorant la senyalització del factor nuclear eritroide 2(Nrf2), factor de transcripció sensible a l'estat redox (Cobos, 2008; Christ, 2019).

Assegura la senyalització de Ca^{2+} des de l'RE fins als mitocondris i des de l'RE fins al nucli. Aquest receptor té una participació important en altres activitats relacionades amb els canals de K^+ i els receptors NMDA, en el transport i el metabolisme lipídic, especialment durant la morfogènesi i la diferenciació cel·lular (Hayashi, 2007; Penke, 2018).

Gràcies a diversos assajos d'immunoprecipitació es va poder observar la interacció altament específica entre l'S1R i la proteïna d'unió a la immunoglobulina (BiP), una altra xaperona. Aquest complex és estable a concentracions fisiològiques de Ca^{2+}/Mn^{2+}. De fet, en aquestes concentracions de Ca^{2+}, el complex es troba en un estat latent, minimitzant l'activitat xaperona de cada proteïna.

Quan es produeix una davallada de la concentració de Ca^{2+} de l'RE o quan es produeix una estimulació de l'S1R per agonistes, com la cocaïna, el complex S1R-BiP es dissocia i canvia l'activitat de la xaperona a un estat superior. Aquesta dissociació també pot ser induïda per l'estrès produït en l'RE, atès que provoca una disminució de la concentració de Ca^{2+} del RE. Aquesta dissociació origina una senyalització perllongada de Ca^{2+} en els mitocondris a través del receptor IP3, així com una translocació del receptor σ1 de la MAM a la membrana plasmàtica i nuclear. A més, presenta una activació ràpida que pot permetre que la xaperona respongui de manera eficient a la disminució del nivell de Ca^{2+} en l'RE (Hayashi, 2007; Cobos , 2008; Su, 2016).

En conclusió, segons la concentració de Ca^{2+} de l'RE, el receptor σ1 regula la senyalització i la supervivència cel·lular d'una manera o d'una altra (Hayashi i Su, 2007).

A més, es troba involucrat en l'activitat d'alguns canals iònics i en diferents sistemes de neurotransmissió, principalment en el glutamatèrgic, encara que també participa en la neurotransmissió colinèrgica i serotoninèrgica i produeix un descens en l'alliberació de noradrenalina (Cobos, 2008). Pel que sembla, un agonisme o activació de l'S1R millora el flux de Ca^{2+} intracel·lular dependent del receptor IP3 i inhibeix els canals de Na^+ i de K^+. En canvi, l'antagonisme o inactivació del receptor σ1 potencia la senyalització dels receptors acoblats a proteïnes G (Schmidt, 2018).

3.5. Rol del receptor σ1

L'S1R exerceix un paper modulador en l'activitat d'alguns canals iònics, en diferents tipus de neurotransmissió i en sistemes de segon missatger, com ara en la via de la fosfolipasa C/proteïna quinasa C/inositol 1,4,5-trifosfat (PLC/PKC/IP3) (Cobos, 2008). Aquest receptor té una distribució molt dispersa i interactua amb proteïnes de la membrana plasmàtica, del citosol, de la MAM i de l'embolcall

©Universitat de Barcelona

nuclear (figura 7). Tot i que en la literatura s'han descrit moltes interaccions, només s'explicaran les més rellevants.

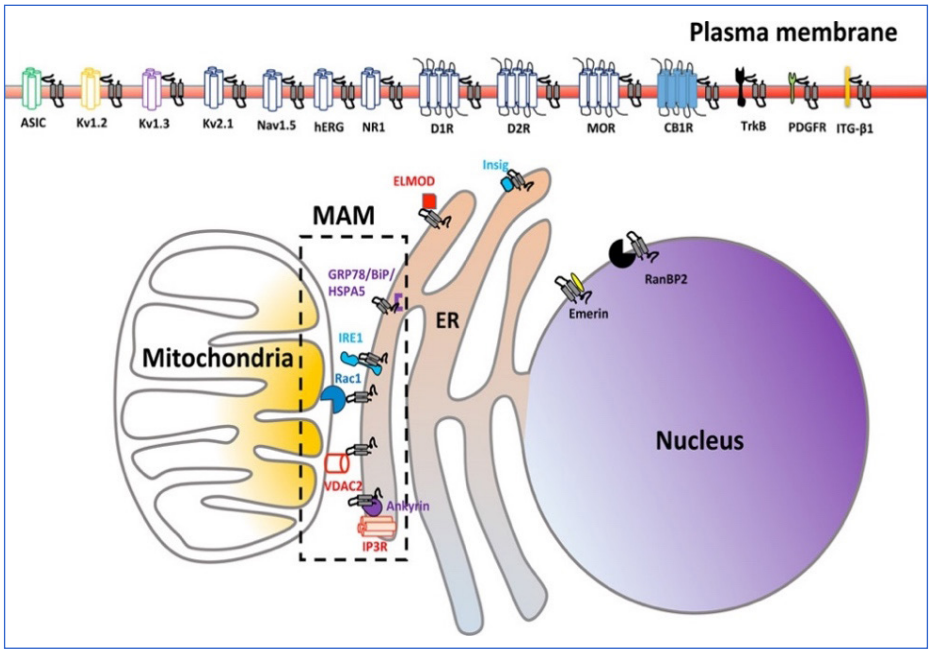


Figura 7. Interacció de proteïnes amb el receptor σ1.

3.5.1. Canals de K^+ dependents de voltatge

Els canals de K^+ dependents de voltatge (Kv) es troben a la membrana plasmàtica i són els responsables de la repolarització, és a dir, de tornar la cèl·lula despolaritzada a un estat de repòs (Su, 2016). En diferents preparacions s'ha vist que els agonistes σ1 inhibeixen els corrents de K^+ (Cobos, 2008).

El receptor σ1 també interacciona amb altres canals iònics de K^+, com els canals de K^+ dependents de voltatge cardíac (hERG). Aquests canals regulen la repolarització cardíaca i també s'ha vist que estan expressats de manera anormal en diverses cèl·lules canceroses (Crottès, 2011; Su, 2016).

3.5.2. Canals de Na^+ dependents de voltatge

Els canals de Na^+ dependents de voltatge (Nav) es troben a la membrana plasmàtica i s'encarreguen d'iniciar i propagar els potencials d'acció en les cèl·lules excitables, com ara les cèl·lules nervioses, les musculars i les endocrines.

El receptor σ1 s'uneix als canals de Nav, de manera que, quan s'activa l'S1R, s'inhibeixen els corrents de Na^+; en canvi, amb antagonistes, aquesta inhibició es veu bloquejada. Cal esmentar que només s'ha observat interacció física entre l'S1R i els canals de Nav 1.5 cardíacs (Su, 2016; Merlos Roca, 2017).

3.5.3. Receptors de dopamina i receptors muscarínics d'acetilcolina

Tant els receptors de dopamina com els muscarínics tenen una gran importància en els processos neurològics. S'ha vist que l'S1R interacciona amb els receptors dopaminèrgics D1 i D2 i amb els receptors muscarínics M2.

©Universitat de Barcelona

En els receptors muscarínics, que són receptors acoblats a proteïnes G, es va veure que l'S1R es trobava molt a prop del receptor M2 metabotròpic de l'acetilcolina. Aquesta interacció promou la supervivència i el funcionament adequat de les neurones motores i suggereix un paper important d'aquest receptor en l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA), en la qual hi ha una important degeneració de les neurones motores (Su, 2016).

3.5.4. Receptor μ-opioide

Després d'anys de confusió, s'ha vist que l'S1R no és un subtipus de receptor opioide. No obstant això, hi ha estudis que mostren que podria ser un modulador negatiu de l'analgèsia amb opioides. Per una banda, es va veure que els antagonistes selectius de l'S1R disminuïen la CE_{50} de l'estimulació induïda per opioides. Aquesta potència es va observar sense canvis significatius en l'eficàcia dels opioides. Per altra banda, en assajos d'immunoprecipitació en cèl·lules embrionàries de ronyó humà (HEK) transfectades amb el receptor μ-opioide (MOR) clonat, es va veure que l'S1R i els MOR s'associaven físicament. Ara bé, ni l'agonista (+)pentazocina ni l'antagonista BD-1047 van influir en la unió dels opioides als MOR. Es pot concloure, així, que l'S1R modula la transducció d'opioides sense influir en la unió (Kim, 2010; Su, 2016).

3.5.5. Receptor NMDA

El receptor NMDA és un tipus de receptor ionotròpic pel glutamat que està format per dues subunitats: GluN1 i GluN2. Aquests tipus de receptors controlen certes funcions neuronals, com la plasticitat i la memòria (Su, 2016).

Sembla que hi ha una interacció directa entre l'S1R i el receptor NMDA, sobretot amb la subunitat GluN1, però quan s'administra un agonista del receptor σ1, s'incrementa la interacció de l'S1R amb GluN2.

Es va veure que el complex CB1R-HINT1-GluN1 (CB1R: receptor cannabinoide de tipus 1; HINT1: proteïna fixadora de nucleòtids de la tr**ía**da de la histidina 1) està regulat per l'S1R. En aquest aspecte, la funció principal de l'S1R és permetre la restauració de la hipofuncionalitat del receptor NMDA, gràcies a la interacció del CB1R (receptor que també modula l'alliberació de glutamat). Això és així perquè l'S1R regula l'homeòstasi entre els efectes oposats dels receptors CB1 i NMDA. Per aquest motiu, l'S1R es troba implicat en certs trastorns psiquiàtrics, com ara l'esquizofrènia, ja que una disminució de l'activitat del receptor NMDA es troba implicada en aquesta malaltia, així com la participació d'aquest receptor en l'analgèsia (Su, 2016).

Recentment s'ha proposat que l'activació de l'S1R incrementa la resposta del receptor NMDA, augmentant l'estat de fosforilació del receptor NMDA, fet que origina un increment de la seva activitat, potenciant la percepció del dolor. El Ca^{2+} que entra a les cèl·lules a través del receptor NMDA activa els canals de K^+ de baixa conductància (SK) activats per Ca^{2+}. Aquests donen lloc a una hiperpolarització de la membrana a causa de l'increment de Ca^{2+} originat per potencials d'acció repetits i així disminueixen l'entrada de Ca^{2+} a través dels receptors NMDA. Es va veure que els agonistes S1R selectius impedien l'obertura dels canals SK i, conseqüentment, potenciaven les respostes del receptor NMDA (Cobos, 2008; Merlos Roca, 2017).

3.5.6. Modulació de sistemes intracel·lulars de segons missatgers

El receptor σ1 és capaç de modular respostes metabotròpiques a partir de la seva translocació a la membrana plasmàtica i nuclear. El mecanisme de modulació del sistema PLC/PKC/IP3 per l'S1R pot ser degut a la formació d'un complex que implica la translocació d'aquest receptor a altres membranes (Cobos, 2008).

©Universitat de Barcelona

L'S1R de forma fisiològica es troba en estructures que contenen elevades quantitats de colesterol i lípids neutres, situades en estructures globulars a l'RE. Aquí forma un complex amb l'anquirina i el receptor IP3. L'anquirina controla diferents funcions, com el transport vesicular i el suport estructural per a la membrana. A més, també inhibeix el flux de Ca^{2+} de l'RE als orgànuls intracel·lulars, a causa de la interacció d'aquesta amb els receptors IP3. Gràcies a l'activació del receptor σ1 s'indueix la translocació de l'ANK220, una isoforma de l'anquirina. Aquesta translocació separa l'anquirina del receptor IP3 i permet una potenciació en el flux de Ca^{2+} induït per receptors que activen el sistema PLC, com a receptors per la bradicinina.

L'activació de l'S1R afavoreix la sortida de Ca^{2+} de l'RE al citoplasma i al mitocondri a través de la MAM, gràcies a l'activació dels receptors IP3 (Hayashi, 2001; Cobos, 2008; Su, 2016).

Els agonistes de l'S1R com la cocaïna i la (+)pentazocina afavoreixen la dissociació del complex ANK220-IP3R i la formació posterior del complex ANK220-receptor σ1. Aquest complex incrementa els nivells d'IP3 i, com a conseqüència, l'activació del receptor IP3, cosa que incrementa la sortida de Ca^{2+} de l'RE.

Per contra, s'ha vist que en presència d'antagonistes com l'NE-100, l'S1R es dissocia de l'ANK220, i aquest últim es manté unit al receptor IP3, que impedeix així la sortida de Ca^{2+} de l'RE (figura 8) (Hayashi i Su, 2001).

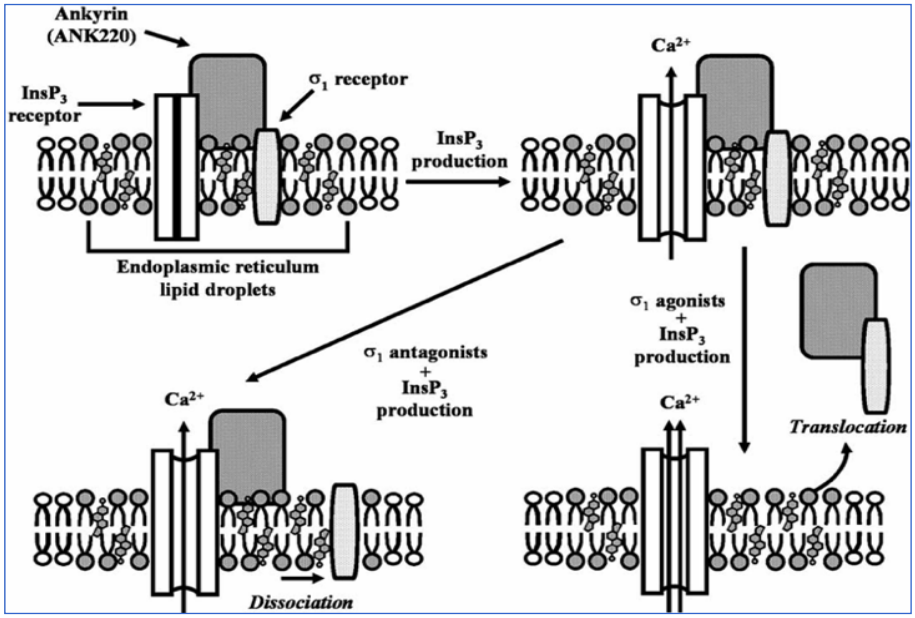


Figura 8. Model de la regulació per l'S1R en el flux de Ca2+ regulat per IP3.

3.6. Implicació del receptor σ1 en diferents patologies humanes

Com ja s'ha comentat al llarg del treball, l'S1R té un paper clau en la fisiologia humana, atès que modula malalties perifèriques com les malalties cardiovasculars i del SNC, així com diversos trastorns neurològics, psiquiàtrics i neurodegeneratius (Schmidt., 2016).

Moltes de les malalties neuronals són causades per un plegament incorrecte de proteïnes en què les xaperones es troben molt implicades. També s'ha vist que en situacions fisiològiques aquest receptor es troba en la MAM, mentre que en condicions d'estrès o patològiques en les quals hi ha una disminució de Ca^{2+}, l'S1R es redistribueix per tota la xarxa de l'RE i interactua amb diversos receptors de neurotransmissors o canals iònics per modular la seva funció (Hayashi, 2007; Zamanillo, 2013).

S'ha de tenir en compte la distribució generalitzada d'aquest receptor a l'SNC i el paper modulador que exerceix a nivell cel·lular, bioquímic i de neurotransmissió. Per aquest motiu, s'estan estu-

©Universitat de Barcelona

diant les aplicacions farmacològiques que poden tenir els lligands σ1, per afavorir el procés d'aprenentatge i memòria, per millorar i/o revertir alteracions motores, per tractar la depressió i l'ansietat, i per conèixer la implicació dels receptors σ1 en l'analgèsia, entre d'altres (Cobos, 2008).

3.6.1. Dolor neuropàtic

El dolor neuropàtic es defineix com el dolor causat per una lesió o malaltia del sistema nerviós somatosensorial, perifèric o central (Smith i Su, 2017). És un dels dolors més difícils de tractar i continua essent un problema de salut pública on s'han de buscar noves dianes terapèutiques, ja que fins a aquest moment els fàrmacs que hi ha al mercat no són prou eficaços. La teràpia del dolor neuropàtic inclou molts fàrmacs amb mecanismes d'acció diferents, com antidepressius i antiepilèptics, però també inclou els opioides, que tenen l'addicció com a principal efecte advers.

En aquest cas, el receptor σ1 podria ser una gran opció, ja que és una diana molt atípica amb un mecanisme d'acció totalment diferent. Es va veure que l'S1R modulava l'analgèsia amb opioides sense afectar els seus efectes adversos, com l'addicció, la depressió respiratòria i l'alentiment del trànsit intestinal.

En absència de fàrmacs opioides, els lligands de l'S1R són capaços de modular la nocicepció, atès que s'ha vist que els agonistes com la (+)pentazocina i l'SA4503 poden induir-la; no obstant això, aquests efectes han estat revertits per l'antagonista NE-100. De fet, els antagonistes σ1, com l'haloperidol, redueixen la transducció de senyals intracel·lulars d'estímuls nocius associats al dolor. Aquests poden ser útils sols o en combinació amb opioides, ja que potencien l'efecte analgèsic i permeten reduir la dosi d'aquests últims i els efectes adversos. Cal ressaltar que en els últims anys s'ha demostrat una prometedora activitat analgèsica dels antagonistes σ1 en diversos models de dolor neuropàtic (Cobos, 2008; Zamanillo, 2012; Smith, 2017).

3.6.2. Depressió

La depressió es troba situada entre les deu principals causes de morbiditat i mortalitat, i afecta el 20% de la població mundial. Un fet interessant del receptor σ1 envers la depressió és que la majoria de fàrmacs antidepressius comercialitzats s'uneixen a aquest receptor, fet que fa pensar que potser algun efecte terapèutic es troba regulat pel receptor σ1 (Fishback, 2010).

En la depressió s'ha vist que hi ha una disminució de receptors NMDA. Per aquest motiu, actuar en aquest sistema glutamatèrgic pot fer revertir la malaltia. Gràcies a certs estudis, s'ha demostrat que l'activació del receptor σ1 pot millorar la neurotransmissió de l'NMDA i facilitar, així, la senyalització glutamatèrgica en sistemes compromesos amb patologia depressiva. També s'ha proposat que aquesta activació millora la funció neuronal serotoninèrgica en la depressió, atès que augmenta l'activitat de les neurones serotoninèrgiques en el nucli de rafe (Fishback, 2010).

D'aquesta manera, els agonistes selectius de l'S1R, com l'SA4503 i l'SKF-10047, van disminuir el temps d'immobilitat en la prova de natació forçada i en la de suspensió de cua (ser forçat a nedar en un espai emmurallat o estar suspès per la cua, respectivament), en les quals aquest efecte va ser inhibit per l'antagonista NE-100. El fet de disminuir aquest temps d'immobilitat en les dues proves suggereix una activitat antidepressiva d'aquests compostos. Aquests agonistes milloren la funció serotoninèrgica després de dos dies de tractament, mentre que els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) i els de la monoamino-oxidasa (IMAO) triguen diverses setmanes. Per tant, se suggereix que els agonistes de l'S1R tenen una major eficàcia antidepressiva que els fàrmacs clàssics (Cobos, 2008; Banister, 2012).

Pel que sembla, hi ha un efecte antidepressiu sinèrgic quan s'administra la (+)pentazocina i la venlafaxina, i també amb la coadministració de SA4503 i memantina. Es coneix la forta relació que hi ha entre la depressió i els receptors σ1 i NMDA. Els models de depressió en animals mostren una

©Universitat de Barcelona

disminució de GluN1 dels receptors NMDA, ja que presenten dèficits de comportament, pèrdua d'interès i disfunció cognitiva. Ara bé, el tractament amb SA4503 ha millorat aquests dèficits i ha revertit la disminució de l'expressió de GluN1. Gràcies al paper modulador de l'S1R, dissenyar fàrmacs amb afinitat mixta pot donar lloc a una nova teràpia eficaç en moltes malalties (Cobos, 2008).

3.6.3. Malalties neurodegeneratives

Les malalties neurodegeneratives es descriuen com trastorns amb pèrdua progressiva de la integritat neuronal, tant funcional com estructural. L'autofàgia és una via de degradació cel·lular regulada per vesícules, que segresten agregats proteics i els porten als lisosomes per a la seva degradació, que és un procés important per mantenir la supervivència i la funció cel·lular. Es creu que hi ha una relació entre la disfunció de l'autofàgia i la proteòstasia, que és l'acumulació d'agregats proteics, i les malalties neurodegeneratives, que poden estar relacionades amb un plegament anòmal de les proteïnes. És per això que els dèficits en l'expressió o en l'activitat del receptor es relacionen amb processos de neurodegeneració, mentre que l'activació d'aquest receptor es relaciona amb la neuroprotecció (Penke, 2018; Christ, 2019).

Els sistemes glutamatèrgics i colinèrgics són molt importants per a l'aprenentatge i la memòria. Quan la funció colinèrgica es veu disminuïda, pot provocar patologies neurològiques, com l'Alzheimer. A més, els receptors NMDA indueixen diferents formes de plasticitat sinàptica, com la potenciació a llarg termini (Cobos, 2008). La sobreproducció de ROS també es troba implicada en moltes malalties neurodegeneratives, ja que les ROS poden arribar a danyar proteïnes (Mori, Hayashi i Su, 2012).

L'Alzheimer i el Parkinson són les malalties neurodegeneratives més freqüents i per això en aquest treball s'ha volgut estudiar el paper que hi té l'S1R.

Per una banda, l'Alzheimer és una malaltia molt complexa, multifactorial i amb antecedents genètics i ambientals heterogenis. Està caracteritzada per un deteriorament cognitiu greu i pèrdua de memòria. La deficiència funcional de l'S1R i certes combinacions genètiques dels genotips S1R i l'apolipoproteïna-E augmenten sinèrgicament el risc de patir Alzheimer. Així, la deficiència funcional d'aquest receptor sembla que és important en la pèrdua neuronal induïda pel pèptid β-amiloide. Durant l'envelliment fisiològic no sembla que hi hagi una disminució notable dels nivells de S1R, però en cervells i teixits *post mortem* de pacients i models animals amb Alzheimer sí que s'ha observat una certa disminució dels nivells d'aquest receptor (Penke, 2018).

L'S1R controla diferents sistemes de neurotransmissors, com els glutamatèrgics i els colinèrgics, sistemes disminuïts en persones que pateixen Alzheimer, tal com demostren diversos estudis. Ja s'ha comentat anteriorment que el receptor σ1 sembla que pot incrementar l'activitat del receptor NMDA, que està involucrat en processos de memòria. Per això l'S1R podria ser un objectiu terapèutic per a l'Alzheimer (Manohar, 2015).

Els fàrmacs agonistes que activen el receptor σ1 es consideren antiamnèsics i neuroprotectors en malalties neurodegeneratives com l'Alzheimer. Es va veure que aquests agonistes atenuaven els dèficits de memòria i d'aprenentatge observats en ratolins després de la injecció de β-amiloide 25-35 per tal d'induir l'Alzheimer. A més, aquests fàrmacs també van protegir les neurones de la toxicitat de β-amiloide 25-35. En aquests estudis, els agonistes S1R com la (+)pentazocina, el PRE-084 i l'SA4503 van atenuar l'amnèsia. I, de manera important, aquests efectes es van revertir amb antagonistes S1R com l'haloperidol i el BD-1047 (Penke, 2018).

El donepezil és un inhibidor de l'acetilcolinesterasa, però també activa el receptor σ1, i en realitzar estudis experimentals es va veure que l'antagonista BD-1047 era capaç d'invertir parcialment els efectes del donepezil, cosa que suggereix que els efectes antiamnèsics d'aquest fàrmac podien ser tant per la seva implicació colinèrgica com per la interacció amb l'S1R (Cobos, 2008).

Per altra banda, el Parkinson és una malaltia neurodegenerativa progressiva del sistema nigroestriat dopaminèrgic, en la qual la toxicitat de la dopamina té una gran rellevància etiològica. Se sap que la disfunció mitocondrial induïda per la dopamina està molt implicada en la fisiopatologia del

©Universitat de Barcelona

Parkinson, però les ROS derivades de l'RE, tot i que són un mecanisme menys conegut, també tenen un paper important. També s'ha vist que els nivells de S1R en el cervell són menors en les persones que desenvolupen la malaltia de Parkinson en edat primerenca (Mori, Hayashi i Su, 2012; Penke, 2018).

En les malalties neurodegeneratives, els agonistes σ1 afavoreixen la potenciació a llarg termini de l'hipocamp. Tot i que s'ha vist que l'S1R no està implicat en les funcions normals d'aprenentatge i memòria, sí que es veu involucrat en la modulació de processos d'aprenentatge i de memòria quan hi ha un estat patològic o de desequilibri farmacològic (Cobos, 2008).

En el Parkinson s'ha vist que els agonistes S1R poden generar millores tant conductuals com histològiques en el model de ratolí amb la malaltia, generat per lesions amb 6-hidroxidopamina. Els experiments *in vitro* amb cèl·lules CHO de tipus salvatge o S1R *knockout* suggereixen que l'S1R és important per contrarestar la citotoxicitat de la dopamina (Penke , 2018).

3.6.4. Malalties cardiovasculars

L'S1R regula els canals de Na^+, K^+ i Ca^{2+} de les neurones cardíaques i dels miòcits, per això està implicat en la fisiopatologia de les malalties cardiovasculars. De fet, participa en la recuperació funcional després d'un ictus, ja que afavoreix la reparació i la plasticitat de les cèl·lules del cervell. Això es deu al fet que l'S1R es troba regulat a l'alça en teixits cerebrals que han sobreviscut a un infart i que presenten una bona recuperació neurològica, tal com es pot comprovar en models animals. A més, com que es troba en les basses lipídiques d'astròcits i neurones, permet el creixement de les neurites.

S'ha vist que l'activació de l'S1R, en models de ratolins tractats amb l'agonista selectiu S1R, l'SA4503, millora la recuperació de la funció motora (Ruscher , 2011)which improves recovery, although the specific mechanisms involved have not been identified. In rats housed in an enriched environment for two weeks after permanent middle cerebral artery occlusion, we found increased sigma-1 receptor expression in peri-infarct areas. Treatment of rats subjected to permanent or transient middle cerebral artery occlusion with 1-(3,4-dimethoxyphenethyl.

Altres estudis han demostrat que l'S1R presenta propietats antiisquèmiques, ja que dona lloc a un increment de la translocació de S1R a les basses lipídiques de les neurones. Aquest fet suggereix que l'S1R recluta proteïnes necessàries per a la reparació del cervell, per així poder estimular la plasticitat sinàptica (Kourrich , 2012).

Pel que fa a l'ictus isquèmic, *in vitro* els agonistes S1R disminueixen l'alliberament de glutamat i bloquegen la descàrrega de Ca^{2+} intracel·lular després de la isquèmia. En canvi, en models animals d'ictus, s'ha vist un augment de la supervivència neuronal vint-i-quatre hores després de la isquèmia. Aquest efecte beneficiós també es deu a la disminució en la producció de ROS (Nguyen , 2015).

En resum, diferents estudis han demostrat que els agonistes tenen potents accions antiapoptòtiques, ja que potencien la supervivència cel·lular (bloquejant la neurodegeneració causada pel pèptid β-amiloide o per situacions d'isquèmia) (Hayashi i Su, 2007). De fet, els agonistes es troben associats amb medicaments antidepressius, neuroprotectors i antiamnèsics, de manera que esdevenen eines farmacològiques molt prometedores enfront de desordres de memòria i d'aprenentatge, d'ansietat i de depressió, mentre que els antagonistes ho són enfront del dolor neuropàtic (taula 1) (Cobos , 2008; Manohar , 2015).

TAULA 1. RELACIÓ DE MALALTIES AMB EL SEU LLIGAND σ1

Malaltia	Lligands σ1 amb potencial terapèutic
Dolor	Antagonista
Depressió	Agonista
Alzheimer	Agonista
Parkinson	Agonista
Malalties cardiovasculars	Agonista

©Universitat de Barcelona

3.7. Lligands coneguts de σ1

Els principals lligands de σ1 es classifiquen en funció de si són endògens o compostos químics. Tot seguit es descriuen els lligands principals.

3.7.1. Possibles lligands endògens

En l'actualitat encara no hi ha una evidència concloent que confirmi cap lligand endogen per al receptor σ1 de manera inequívoca. Hi ha molts estudis que suggereixen que els neuroesteroides, és a dir, els esteroides sintetitzats en l'SNC, com la progesterona, la pregnenolona, la deshidroepiandrosterona (DHEA) i d'altres, podrien ser potencials lligands naturals per a aquests receptors. Tanmateix, aquest suggeriment no té el suport necessari, ja que s'ha vist que no tenen una afinitat suficientment elevada pel receptor σ1 per considerar-se lligands endògens. Altres estudis proposen que l'allucinogen dimetiltriptamina (DMT) també pot ser un possible lligand endogen, així com l'esfingosina (Cobos , 2008; Maurice, 2009; Brune, Pricl, 2013).

No obstant això, no hi ha evidències clares que determinin un veritable lligand endogen per a aquest receptor.

3.7.2. Compostos químics

El receptor σ1 presenta una farmacologia interessant, ja que permet la unió d'una gran quantitat de compostos químics molt diferents entre ells, amb una afinitat alta o moderada i amb aplicacions terapèutiques i farmacològiques molt diverses. Arran d'aquesta promiscuïtat per a diferents estructures, es van desenvolupar nous compostos químics selectius per al receptor σ1 i amb una alta afinitat (Cobos , 2008).

S'ha comentat prèviament que aquest receptor es troba implicat en una àmplia varietat de trastorns de l'SNC, com l'ansietat, la depressió, els trastorns del moviment, com el Parkinson, els dèficits de memòria, com l'Alzheimer, etc. Als anys noranta, alguns compostos químics per al receptor σ1 van entrar en assajos clínics per tractar malalties neuropsiquiàtriques, però no van superar la fase II. Exemples d'aquests compostos serien els antagonistes S1R per al tractament de l'esquizofrènia, com la panamesina i el rimcazol, i els agonistes S1R per al tractament de l'ansietat o la depressió, com la igmesina i la siramesina (Zamanillo , 2012).

Després d'aquest fracàs, actualment diferents lligands han demostrat eficàcia en models animals per a certes malalties i alguns d'aquests lligands S1R selectius es troben en assajos clínics per a l'Alzheimer, el Parkinson, el dolor neuropàtic, l'ictus isquèmic i la depressió major (taula 2) (Manohar, 2015).

A continuació es comenten alguns dels compostos químics que s'espera que tinguin un gran potencial terapèutic.

Anavex 2-73

Per tractar l'Alzheimer s'ha sintetitzat l'Anavex 2-73, un fàrmac amb activitat dual, com a agonista en el receptor σ1 i en els receptors muscarínics M1. Actualment es troba en fase clínica II per al tractament de l'Alzheimer. L'Anavex 2-73 bloqueja la hiperfosforilació de τ i la generació de β-amiloide 1-42 al model de ratolí amb Alzheimer, induït per la injecció de β-amiloide 25-35 (Penke , 2018). S'ha vist que la combinació d'Anavex 2-73 amb donepezil presenta un efecte neuroprotector sinèrgic, atès que produeix fins a un 80% més de reversió de la pèrdua de memòria i de neuroprotecció en comparació amb l'administració dels dos fàrmacs de manera individual (Manohar, 2015).

©Universitat de Barcelona

Amb aquest fàrmac s'ha descrit un millor flux autofàgic en cèl·lules humanes i un increment de la capacitat de proteòstasi, que inclou el plegament, el muntatge, el reparament i la degradació de les proteïnes.

Cal afegir que l'Anavex 2-73 es troba en fase clínica I per al tractament de la demència associada al Parkinson i per al tractament de la síndrome de Rett (Christ , 2019).

PRE-084

Aquest agonista selectiu del receptor σ1 es troba en fase d'estudis preclínics per al Parkinson. El fàrmac es va administrar durant cinc setmanes en models de ratolins amb Parkinson i aquests van recuperar, moderadament, els nivells de dopamina. Conseqüentment, va millorar la mobilitat de les extremitats anteriors. A més, el PRE-084 va millorar la recuperació neuronal en aquest model, ja que genera una disminució de la resposta de la micròglia M1, que és una resposta proinflamatòria, i la inflamació contribueix en la fisiopatologia del Parkinson (Penke, 2018).

Altres estudis demostren que el PRE-084 augmenta els nivells d'antioxidants cel·lulars. D'aquesta manera, s'ha observat que l'eliminació del receptor σ1 promou l'acumulació de ROS, mentre que l'activació per agonistes S1R produeix una supressió de l'estrès oxidatiu. Sembla que aquest agonista atenua la peroxidació lipídica de β-amiloide 25-35 a l'hipocamp, per la qual cosa és també útil en l'Alzheimer (Hayashi, 2011).

E-52862 (S1RA)

El laboratori Esteve ha desenvolupat el primer antagonista selectiu S1R per al tractament del dolor neuropàtic, el qual es troba actualment en fase II d'assajos clínics. Aquest fàrmac travessa la barrera hematoencefàlica i no mostra cap altra activitat significativa per altres receptors i canals iònics. En diversos models de dolor, ha inhibit aquest dolor i la sensibilització espinal induïda per l'activitat (Zamanillo, 2013; Vela, Merlos i Almansa, 2015).

D'aquesta manera, l'E-52862 ha demostrat que és eficaç per al tractament de diferents varietats de dolor neuropàtic, com ara l'acompanyat d'alteracions emocionals, el visceral, el postoperatori, la neuropatia induïda per la diabetis i la quimioteràpia. També s'ha vist que és eficaç com a teràpia complementària de la teràpia amb opioides, ja que sembla millorar l'efecte analgèsic dels opioides, cosa que permet reduir-ne les dosis i disminuir-ne els efectes adversos, com la tolerància i l'addicció. Alguns estudis van suggerir que el mecanisme d'acció d'aquest fàrmac podia ser una millora dels nivells de noradrenalina i una atenuació de l'alliberació de glutamat a nivell supraespinal, espinal i perifèric, amb la qual cosa es restableix l'equilibri alterat amb la sensibilització (Vidal-Torres, 2014; Manohar, 2015; Smith, 2017).

Cutamesina (SA4503)

La cutamesina és un derivat de la piperazina que actua com un potent agonista pel receptor σ1. Actualment es troba en dos assajos clínics en fase II, un per al tractament de l'ictus isquèmic i l'altre per al tractament de la depressió major.

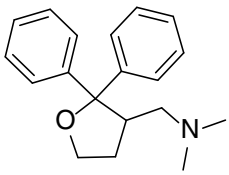
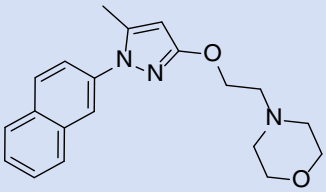
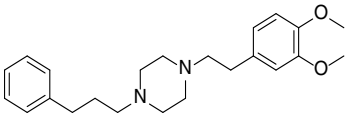
Els primers assajos *in vitro* que es van realitzar van permetre detectar que la cutamesina inhibia la neurotoxicitat i/o la hipòxia induïda per la hipoglucèmia en cultius neuronals primaris de rata. Els models animals *in vivo* amb lesions cerebrals van permetre veure que la funció sensorial i motora i la recuperació funcional milloraven significativament quan es tractaven amb aquest lligand selectiu (Manohar, 2015).

©Universitat de Barcelona

Es va fer un estudi on es va veure que l'SA4503 millorava la recuperació funcional després d'un ictus isquèmic en una finestra d'iniciació del tractament de quaranta-vuit hores i un tractament crònic de vint-i-vuit dies (Urfer, 2014).

Estudis *in vivo* suggereixen que la cutamesina inhibeix la degeneració de neurones motores i la progressió simptomàtica de l'ELA (Manoha , 205).

TAULA 2. COMPOSTOS QUÍMICS QUE ES TROBEN EN LA FASE II DELS ASSAJOS CLÍNICS

Fàrmac	Malaltia	Acció	Observacions	Lligand
Anavex 2-73 	Alzheimer	↓fosforilació de σ ↑ flux autofàgic i capacitat de proteòstasi	La sinergia amb donepezil dona millors resultats.	Agonista
E-52862 (S1RA) 	Dolor neuropàtic	↑ nivells de NA ↓ alliberació de glutamat	No mostra activitat per a altres receptors i travessa la BHE.	Antagonista
Cutamesina (SA4503) 	Ictus isquèmic, trastorn depressiu	Inhibició de la neurotoxicitat i/o hipòxia	Pot ser útil en l'ELA, inhibeix la degeneració de neurones motores.	Agonista

4. Conclusió

Gràcies a l'estudi bibliogràfic del receptor σ1, es pot concloure que:

L'estructura del receptor σ1 presenta una organització trimèrica on cada protòmer conté un únic domini transmembrana. Es localitza àmpliament per tot l'organisme i es troba ubicat en la MAM, en la membrana plasmàtica i en la nuclear. A més, actua com una xaperona dependent de lligand.

És evident la seva importància i rellevància en diferents patologies com ara el dolor neuropàtic, les malalties neurodegeneratives, l'ictus isquèmic i la depressió. Però també es troba implicat en altres patologies, com l'ELA i l'esquizofrènia.

Actualment hi ha diferents lligands S1R en assajos clínics; per exemple, dos agonistes selectius pel receptor: l'Anavex 2-73, utilitzat com a tractament per a l'Alzheimer, i la cutamesina, per al tractament de l'ictus isquèmic i la depressió. Per altra banda, l'antagonista E-52862 es fa servir en la teràpia del dolor neuropàtic.

Gràcies a les evidències i els descobriments fets fins ara sobre aquest receptor, es pensa en el receptor σ1 com un nou objectiu terapèutic. Tanmateix, encara queda molt camí per recórrer i s'han de continuar estudiant lligands que presentin una elevada afinitat i selectivitat envers el receptor σ1.

©Universitat de Barcelona

5. Bibliografia

Alon, A. *et al.* (2017) «Identification of the gene that codes for the σ 2 receptor». *PNAS*, 114, pp. 7160-7165.

Brune, S., Pricl, S., Wünsch, B. (2013) «Structure of the σ1 Receptor and Its Ligand Binding Site». *Journal of Medicinal Chemistry*, 56, pp. 9809-9819.

Christ, M. *et al.* (2019) «Sigma-1 Receptor Activation Induces Autophagy and Increases Proteostasis Capacity In Vitro and In Vivo». *Cells*, 8, p. 211.

Cobos, E.J. *et al.* (2008) «Pharmacology and Therapeutic Potential of Sigma 1 Receptor Ligands». *Current Neuropharmacology*, 6, pp. 344-366.

Crottès, D. *et al.* (2011) «Sig1R Protein Regulates hERG Channel Expression through a Post-translational Mechanism in Leukemic Cells». *The Journal of Biological Chemistry*, 286, pp. 27947-27958.

D. Banister, S., Kassiou, M. (2012) «The Therapeutic Potential of Sigma (σ) Receptors for the Treatment of Central Nervous System Diseases: Evaluation of the Evidence». *Current Pharmaceutical Design*, 18, pp. 884-901.

Fishback, J. A. *et al.* (2010) «Sigma receptors: Potential targets for a new class of antidepressant drug». *Pharmacology and Therapeutics* (Elsevier Inc.), 127, pp. 271-282.

Hayashi, T. *et al.* (2011) «Targeting ligand-operated chaperone sigma-1 receptors in the treatment of neuropsychiatric disorders». *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 15, pp. 557-577.

Hayashi, T., Su, T. (2001) «Regulating ankyrin dynamics: Roles of sigma-1 receptors». *PNAS*, 98, pp. 491-496.

Hayashi, T., Su, T. (2007) «Sigma-1 Receptor Chaperones at the ER- Mitochondrion Interface Regulate Ca 2+ Signaling and Cell Survival». *Cell*, 131, pp. 596-610.

Kim, F.J. *et al.* (2010) «σ1 Receptor Modulation of G-Protein-Coupled Receptor Signaling: Potentiation of Opioid Transduction Independent from Receptor Binding». *Molecular Pharmacology*, 77, pp. 695-703.

Kim, F.J., Pasternak, G.W. (2018) «σ1 Receptor ligand binding: an open-and-shut case». *Nature Structural & Molecular Biology* (Springer US), 25, pp. 992-993.

Kourrich, S. *et al.* (2012) «The sigma-1 receptor: Roles in neuronal plasticity and disease». *Trends in Neurosciences*, 35, pp. 762-771.

Manohar, M. *et al.* (2015) «Recent Advances in the Development of Sigma-1 Receptor Ligands». *Australian Journal of Chemistry*, 68, pp. 600-609.

Maurice, T., Su, T. (2009) «The pharmacology of sigma-1 receptors». *Pharmacology and Therapeutics* 124, pp. 195-206. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.07.001Mendelsohn, L.G. *et al.* (1985) «Sigma Opioid Receptor: Characterization and Co-identity with the Phencyclidine Receptor». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 233, pp. 597-602.

Merlos Roca, M., García Rafanell, J. (2017) «El receptor simga: de la ventafocs a una prometedora diana en dolor» Discurs d'ingrés a la Real Acadèmia de Farmàcia de Catalunya Barcelona. http://rafc.cat/wp-content/uploads/2011/07/Discurs-a.c.-Sr.-M.-Merlos.pdf

Mori, T., Hayashi, T., Su, T. (2012) «Compromising σ-1 Receptors at the Endoplasmic Reticulum Render Cytotoxicity to Physiologically Relevant Concentrations of Dopamine in a Nuclear Factor-κB/Bcl-2-Dependent Mechanism: Potential Relevance to Parkinson's Disease». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 341, pp. 663-671.

Nguyen, L. *et al.* (2015) «Role of sigma-1 receptors in neurodegenerative diseases». *Journal of Pharmacological Science*, 127, pp. 17-29.

Peng, Y., Dong, H., Welsh, W. J. (2019) «Comprehensive 3D-QSAR Model Predicts Binding Affinity of Structurally Diverse Sigma 1 Receptor Ligands». *Journal of Chemical Information and Modeling* 59, pp. 486-497.

Penke, B. *et al.* (2018) «The Role of Sigma-1 Receptor, an Intracellular Chaperone in Neurodegenerative Diseases». *Current Neuropharmacology*, 16, pp. 97-116.

Romero, L., Merlos, M., Vela, J. M. (2016) «Antinociception by Sigma-1 Receptor Antagonists. Central and Peripheral Effects». En *Advances in Pharmacology*. Burlington: Academic Press, pp. 179-215.

Ruscher, K. *et al.* (2011) «The sigma-1 receptor enhances brain plasticity and functional recovery after experimental stroke». *Brain*, 134, pp. 732-746.

©Universitat de Barcelona

Schmidt, H.R. *et al.* (2016) «Crystal structure of the human σ1 receptor». *Nature* (Nature Publishing Group(, 532, pp. 527-530.

Schmidt, H.R. *et al.* (2018) «Structural basis for σ1 receptor ligand recognition». *Nature Structural and Molecular Biology* (Springer US), 25, pp. 981-987.

Smith, S.B., Su, T.-P. (2017) *Sigma Receptors: Their Role in Disease and as Therapeutic Targets.* En Smith, Sylvia B., Su, Tsung-Ping (Eds.) Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer, Heideberg

Su, T.-P. (1982) «Evidence for Sigma Opioid Receptor: Binding of [3H]SKF-10047 to Etorphine-Inaccessible Sites in Guinea-Pig Brain». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 223, pp. 284-290.

Su, Tsung-ping *et al.* (2016) «The Sigma-1 Receptor as a Pluripotent Modulator in Living Systems». Trends Pharmacol Sci. 2016 Apr; 37(4): 262–278. doi: 10.1016/j.tips.2016.01.003.

Urfer, R. *et al.* (2014) «Phase II Trial of the sigma-1 Receptor Agonist Cutamesine (SA4503) for Recovery Enhancement After Acute Ischemic Stroke». *Stroke*, 45, pp. 3304-3310.

Vela, J.M., Merlos, M., Almansa, C. (2015) «Investigational sigma-1 receptor antagonists for the treatment of pain». *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 24, pp. 883-896. doi: 10.1517/13543784.2015.1048334.

Vidal-Torres, A. *et al.* (2014) «Effects of the selective sigma-1 receptor antagonist S1RA on formalin-induced pain behavior and neurotransmitter release in the spinal cord in rats». *Journal of Neurochemistry*, 129, pp. 484-494.

Zamanillo, D. *et al.* (2012) «Sigma 1 Receptor Chaperone: Pharmacology and Therapeutic Perspectives». En *Therapeutic Targets: Modulation, Inhibition, and Activation.* Hoboken: Wiley, pp. 225-278.

Zamanillo, D. *et al.* (2013) «Sigma 1 receptor : A new therapeutic target for pain». *European Journal of Pharmacology*, 716, pp. 78-93.

Zukin, S.R. *et al.* (1984) «Behavioral and biochemical stereoselectivity of sigma opiate/PCP receptors». *Brain Research*, 294, pp. 174-177.