

**UNIVERZITA KARLOVA**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Johana Kozová

Nové syntetické drogy a mechanismy jejich účinku

New synthetic drugs and the mechanisms underlying their effects

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: doc. RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Praha 2018

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 16.8.2018

.....  
podpis

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala svému školiteli doc. RNDr. Jiřímu Novotnému, DSc. za cenné rady a čas, který mi věnoval.

Dále bych moc ráda poděkovala své rodině za velkou psychickou podporu, ochotu, pomoc a trpělivost.

## **Abstrakt**

Nové syntetické drogy je rozsáhlá skupina návykových látek, které jsou syntetizovány především za účelem obejití současné legislativy. Nejčastěji jsou vytvářeny relativně nepatrnou změnou struktury dnes již dříve zakázaných látek. Jakékoliv drogy a jejich dlouhodobé užívání má velmi neblahý vliv na život jedince a celou společnost. Proto porozumění mechanismu jejich působení je důležité při léčbě jimi vyvolaných komplikací a může také posloužit k vývoji léčiv použitelných pro léčbu některých onemocnění. Tato bakalářská práce se zabývá dosavadními poznatky o mechanismu působení nových syntetických drogy - syntetických katinonů, především mefedronu, metylonu a MDPV. V práci je také pro porovnání uveden mechanismu působení amfetaminu.

Klíčová slova: drogy, syntetické katinony, mefedron, metylon, MDPV

## **Abstract**

New synthetic drugs are a large group of addictive substances currently synthesized for the purpose of circumventing legislation. Most often, they are created by a relatively slight change of the structure of previously banned substances. Any drugs and their long-term use have a detrimental effect on the life of the individual and society as a whole. Therefore, understanding the mechanism of their action is important for the treatment of complications caused by them and may also serve to develop drugs for treatment of certain diseases. This bachelor thesis deals with the current knowledge about the mechanism of action of new synthetic drugs - synthetic cathinones, especially mephedrone, methylone and MDPV. In the paper, the mechanism of action of amphetamine is also presented for comparison.

Keywords: drugs, synthetic cathinones, mephedrone, methylone, MDPV

## Seznam zkratek

ADHD	porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou
AMPH	amfetamin
CaMKII	Ca <sup>2+</sup> /kalmodulin-nezávislá proteinkináza II
CaMKII $\alpha$	Ca <sup>2+</sup> /kalmodulin-nezávislá proteinkináza II $\alpha$
DAT	dopaminový transportér
KO	knockout
MAO	monoamineoxidáza
MDMA	3,4 – methylenedioxyamfetamin, extáze
MDPV	methylenedioxypropylamfetamin
NAc	nucleus accumbens
NET	noradrenalinový transportér
NSD	nové syntetické drogy
PI3K	fosfatidylinositol-3-kináza
PKC	proteinkináza C
SERT	serotoninový transportér
SN	substantia nigra
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání
TAAR1	receptor stopových aminů 1 (trace amino acid receptor 1)
VMAT	vezikulární monoaminový transportér
VTA	ventrální tegmentum (ventral tegmental area)
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
WT	wild type
5-HT	5-hydroxytryptamin, serotonin

## Obsah

1. ÚVOD .....	1
2. SYNTETICKÉ KATINONY .....	2
2.1. Mefedron .....	4
2.2. Metylon.....	4
2.3. MDPV.....	4
2.4. Doba působení .....	4
3. MONOAMINOVÝ TRANSMISNÍ SYSTÉM .....	5
3.1. Monoaminové transportéry.....	5
3.1.1. Dopaminový transportér .....	6
3.1.2. Serotoninový transportér .....	6
3.1.3. Noradrenalinový transportér .....	6
3.1.4. Charakteristika a regulace DAT, NET, SERT .....	7
3.1.5. Vezikulární monoaminové transportéry (VMATs).....	8
4. MECHANISMUS PŮSOBENÍ AMFETAMINŮ .....	9
5. MECHANISMUS PŮSOBENÍ SYNTETICKÝCH KATINONŮ .....	11
5.1. Substráty monoaminových transportérů .....	11
5.2. Blokátory monoaminových transportéru .....	12
5.3. Vezikulární monoaminový transportér (VMAT2) .....	13
6. NEUROTOXICITA .....	13
7. DROGOVÁ ZÁVISLOST A SYSTÉM ODMĚNY .....	14
7.1. Návykový potenciál nových syntetických drog.....	15
8. ZÁVĚR.....	16
9. SEZNAM LITERATURY .....	17

## 1. ÚVOD

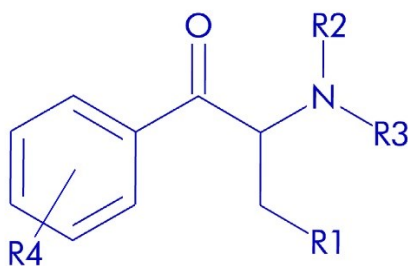
Nové syntetické drogy (NSD), jinak nazývané „designer drugs“ nebo „legal highs“, jsou analogy nebo deriváty existujících omamných látek vytvořené jako náhrada drog dnes již legislativou zakázaných. Některé syntetické drogy byly původně určeny pro medicínské nebo výzkumné použití. Jsou volně dostupné prostřednictvím internetu, ve specializovaných obchodech nebo u pouličních dealerů. Mnohdy jsou prodávány pod nenápadnými názvy, například sůl do koupele („bath salt“) nebo hnojivo pro rostliny („plant fertilization, plant feeders“), s upozorněním „ne pro vnitřní užití“, bez návodu na dávkování a způsobu použití. Jejich účinky jsou podobné již dříve známým látkám a mají buď stimulační, nebo tlumící efekt. Jejich chemická struktura je většinou jen nepatrně pozměněna změnou některého substituentu a proto se na ně nevztahuje současný zákaz, takže mohou být volně prodávány. Tato změna struktury však může pozměnit jejich účinky, ty jsou mnohdy nepředvídatelné a většinou vědecky neprobádané. Většina účinků těchto syntetických drog je známa především od jejich uživatelů, kteří si své zkušenosti vyměňují na diskuzních fórech. Nové syntetické drogy získávají na oblibě především proto, že jsou cenově dostupnější, obtížně odhalitelné standartními drogovými testy a pro uživatele atraktivní svou relativní novostí. Oblíbené jsou především mezi mladými rekreačními uživateli na hudebních party.

Ve své práci se zaměřuji na syntetické katinony, především na mechanismus působení nejužívanějších zástupců této skupiny - mefedronu, metylonu a MDPV. Pro porovnání je také uveden mechanismus působení amfetaminu, kterému jsou tyto látky podobné.

## 2. SYNTETICKÉ KATINONY

Syntetické katinony jsou jednou z nejrozšířenějších skupin nových syntetických drog. Tyto látky jsou odvozeny od katinonu, rostlinného alkaloidu, který se v přírodě vyskytuje v rostlině kata jedlá (*Catha edulis*). Tato rostlina roste ve východní Africe a na Arabském poloostrově, kde je tradičně užívána pro své stimulační a euforické účinky, kterých je dosaženo nejčastěji žvýkáním čerstvých listů (Hassan et al. 2007).

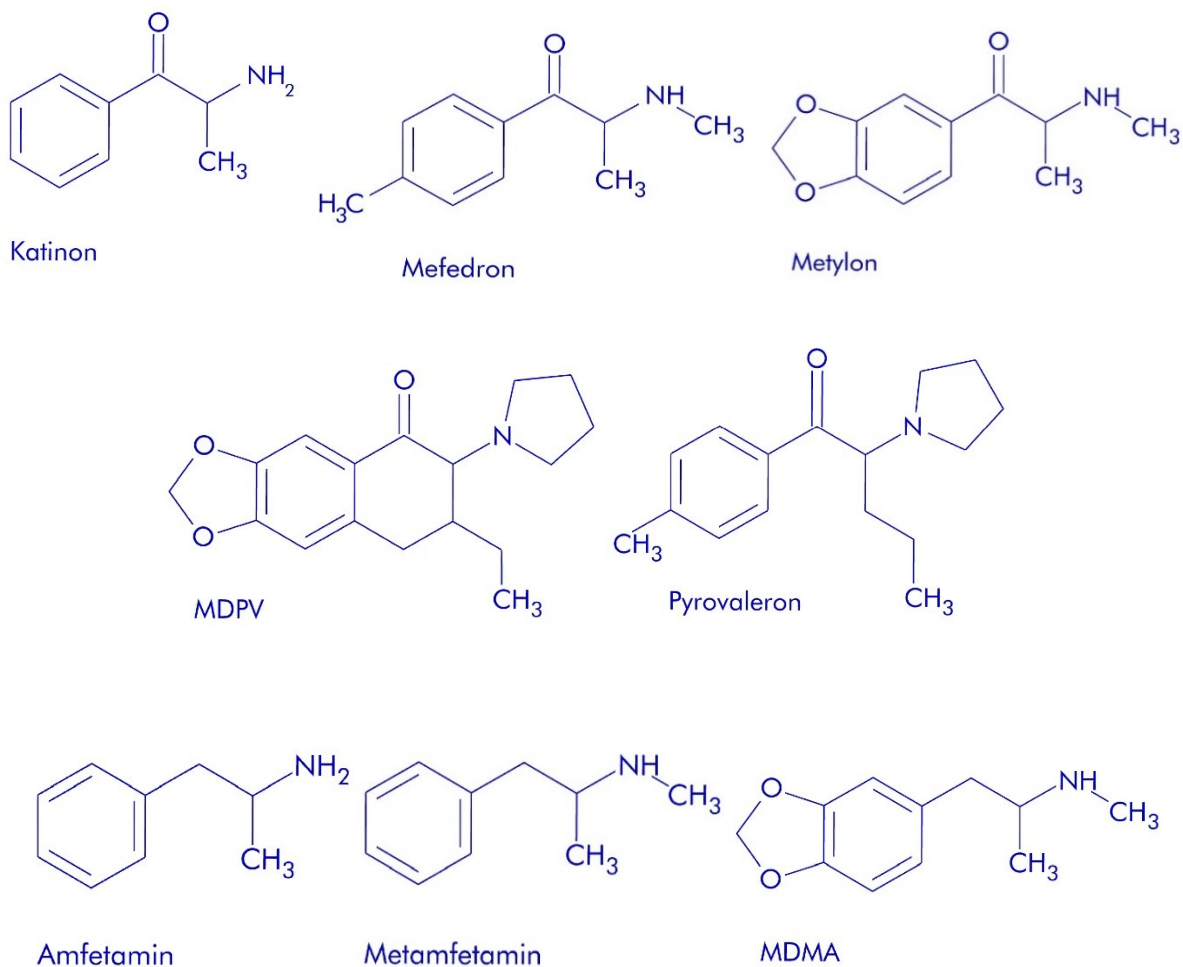
Katinony chemickou strukturou řadíme mezi fenetylamininy, kde základ tvoří fenylový kruh s uhlíkovým řetězcem zakončeným aminoskupinou. Mezi substituované fenetylamininy patří řada známých drog, například amfetamin, metamfetamin, MDMA, meskalin a řada dalších, které se navzájem liší polohami a charakterem substituentů. Katinony se od ostatních fenetylaminů odlišují přítomností keto skupiny na  $\beta$  uhlíku alifatického řetězce ( $\beta$ -keto fenetylamininy), a proto jsou v literatuře označovány též jako  $\beta$ -keto analogy amfetaminu (Simmler et al. 2013; Chavant et al. 2015). Syntetické katinony vznikají připojením substituentu, nejčastěji alkyly, ale též halogenu, halogenalkylu, fenylu, na základní strukturu (obr. 1). Dusík původní aminoskupiny se může stát součástí pyrrolidinového kruhu a dát tak vznik řadě dalších derivátů – pyrovaleronu, MDPV. Další skupina podobných látek je odvozena připojením metylendioxyvého kruhu na fenyl, jejímž představitelem je mefedron (obr. 2) (Chavant et al. 2015; Coppola & Mondola 2012b).



Obrázek 1 - Polohy možné substituce na základní strukturu katinonu

Mezi deriváty syntetických katinonů řadíme mefedron, methylone, methkathinon/efedron, pyrovaleron, MDPV a řadu dalších podobných látek (EMCDDA1).





Obrázek 2 - Chemické vzorce drog, zmiňovaných v této práci.

Účinky vyvolané syntetickými katinony jsou velmi podobné účinkům amfetaminu, kokainu a dalších stimulačních drog. Projevují se pocity nadbytku energie, euforií, empatií, blízkosti a družnosti. Zároveň se objevují i nežádoucí účinky jako sucho v ústech a ztráta chuti, napětí v čelistech a rukou, pocity na zvracení a nevolnost, třes a mnoho dalších. Při užití většího množství drogy se mohou objevit halucinace, neklid, úzkost, hypertenze a tachykardie, i zvýšená agresivita. V extrémních případech předávkování může dojít i ke smrti uživatele (Baumann et al. 2014; Murray et al. 2012). Léčba objevujících se nepříznivých účinků spočívá v tlumení jejich somatických projevů. K tomu se nejčastěji používají antipsychotika a benzodiazepiny k uklidnění pacienta (Spiller et al. 2011).

Společně se syntetickými katinony bývají užívány i další látky, např. kofein, alkohol, kannabis, opiáty, halucinogeny prohlubující účinek katinonů, omeprazol k odstranění žaludečních obtíží a benzodiazepiny k potlačení případných úzkostí (Coppola & Mondola 2012b).

Syntetické katinony se na drogovém trhu objevily již v roce 2000 a jejich obliba stále roste. Od roku 2011 jsou některé látky ze skupiny syntetických katinonů i v České republice uvedeny na seznamu omamných a psychotropních látek (EMCDDA1, Drogy-info).

### **2.1. Mefedron**

Mefedron nebo také 4-metylmethcathinon je nejznámější látkou ze skupiny syntetických katinonů. Velmi často je prodáván i pod jinými názvy, např.: „mňau mňau, mef, 4MMC, bubbles“ a další. První popis jeho syntézy je dostupný již z roku 1929, ale větší výskyt na drogovém trhu byl zaznamenán až kolem roku 2007. Nejčastěji se vyskytuje ve formě bílého prášku, lehce nažloutlých krystalků nebo ve formě kapslí a tablet (Schifano et al. 2011).

### **2.2. Metylon**

Methylone (3,4- metylendioxykathinon), známý také pod názvy bk-MDMA, M1, MDMC. Svoji strukturou a účinností je velmi podobný MDMA (Cason et al. 1997). Poprvé byl připraven v roce 1996 coby antidepresium a lék na Parkinsonovu nemoc. Nejčastěji je užíván ve formě prášku a tablet (Karila et al. 2016).

### **2.3. MDPV**

3,4 – methylendioxyprovaleron je derivátem syntetického katinonu provaleronu a poprvé byl syntetizován roku 1969 (Yohannan & Bozenko 2010). Stejně jako jiné látky se i tato objevuje pod jinými názvy, např.: Magic, Super Coke, Peevee, New IvoryWave aj. (EMCDDA2). Nejčastěji se vyskytuje se ve formě bílého prášku a malých krystalků. Někteří uživatelé jej popisují jako účinnější než kokain nebo amfetamin (Coppola & Mondola 2012a). Na drogovém trhu v Evropě byl zaznamenán poprvé v roce 2007 (Westphal et al. 2009).

### **2.4. Doba působení**

Výše uvedené látky se nejčastěji užívají orální nebo nasální cestou tzv. šňupnutím. Další známé způsoby užití jsou intramuskulárně, intravenózně a rektálně. Doba nástupu a trvání účinků se liší v závislosti na způsobu užití, tělesných dispozicích a celkovém stavu organismu. Při užití orální cestou se první účinky dostávají do 1 hodiny po užití a postupně nabírají na intenzitě. Po dosažení jejich maxima přichází fáze plató, kdy jsou účinky nejsilnější a neměnné, poté postupně slábnou. Celý proces trvá v průměru 4–5 hodiny. V případě šňupnutí je doba nástupu účinku rychlejší, ale jejich působení je kratší. Účinky nastupují do 15 minut, nejintenzivnější se dostávají během 30 minut a poté rychle slábnou. Potřeba opětovného dosažení intenzivních pocitů vede mnoho uživatelů k častému opakování dávky či užití jiné látky. Rozhodující je pro

ně rychlost nástupu a intenzita zážitku (Schifano et al. 2011; Winstock et al. 2011; Karila et al. 2016; EMCDDA1)

Mefedron i metylon prokazují dobrou membránovou prostupnost, MDPV vzhledem ke své lipofilitě, kterou mu uděluje přítomnost pyrrolydinového kruhu, má prostupnost ještě mnohem vyšší. Tato skutečnost se může odrážet na velikosti dávky, kterou uživatelé požadují, podobného účinku lze dosáhnout zřetelně menším množstvím MDPV (Simmler et al. 2013).

### **3. MONOAMINOVÝ TRANSMISNÍ SYSTÉM**

Neuropřenašeče jsou molekuly účastníci se přenosu nervového vzruchu. Syntetizovány a skladovány jsou v příslušných neuronech. Po vylití z presynaptického neuronu do synaptické štěrbině difundují k příslušným pre- i postsynaptickým receptorům na které se váží a spouští tak další kaskádu signálů.

Dopamin, serotonin a noradrenalin jsou monoaminové neuropřenašeče, mající důležitou roli v centrálním i periferním nervovém systému.

Serotonin (5-HT) sehrává významnou roli v tvorbě nálady, spánkovém cyklu, sexuální aktivitě, chuti k jídlu. V CNS se ho nachází nejvíce v nucleu raphes, která leží v mozkovém kmeni. Syntetizován je z aminokyseliny tryptofanu. Noradrenalin je využíván v krátkodobé aktivaci organismu při zátěži a stresové reakci. Nachází se především v locus coeruleus. Dopamin hraje významnou roli v řízení pohybu a zřejmě zásadní v systému motivace, odměny a potěšení. Nejvyšší výskyt dopaminergních neuronů je v substantia nigra (SN) a ventrálním tegmenu (VTA), které jsou součástí mesencephala. Noradrenalin a dopamin jsou syntetizovány z aminokyseliny tyrosinu (Blows et al. 2000).

#### **3.1. Monoaminové transportéry**

Monoaminové transportéry jsou transmembránové proteiny tvořené 12  $\alpha$  helixy s N i C konci ležícími uvnitř buňky. Jejich funkcí je přenášet neurotransmitery, především dopamin, serotonin a noradrenalin ze synaptické štěrbině a tím tak ovlivňovat délku a intenzitu nervového přenosu. Vzhledem k této vlastnosti jsou cílem mnoha léčiv a i návykových látek, které omezují zpětné vychytávání neurotransmiterů (Amara & Sonders 1998). Tyto transportéry patří do skupiny  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  závislých transportérů - spolu se substrátem jsou tak přenášeny i sodné a chloridové ionty. Energie potřebná pro přenos je dána koncentračním gradientem, který je zajištěn  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázou (Amara & Arriza 1993; Giros & Caron 1993).

Transportéry neleží přímo v oblasti synaptické štěrby, bylo prokázáno, že se nacházejí v membráně okolo presynaptického zakončení (perisynapticky) a v axolemmě příslušného neuronu (Zhou et al. 1998; Nirenberg et al. 1997).

Podle příslušných neurotransmiterů, které přenášejí se rozdělují na transportér pro dopamin (DAT), serotonin (SERT) a noradrenalin (NET).

### **3.1.1. Dopaminový transportér**

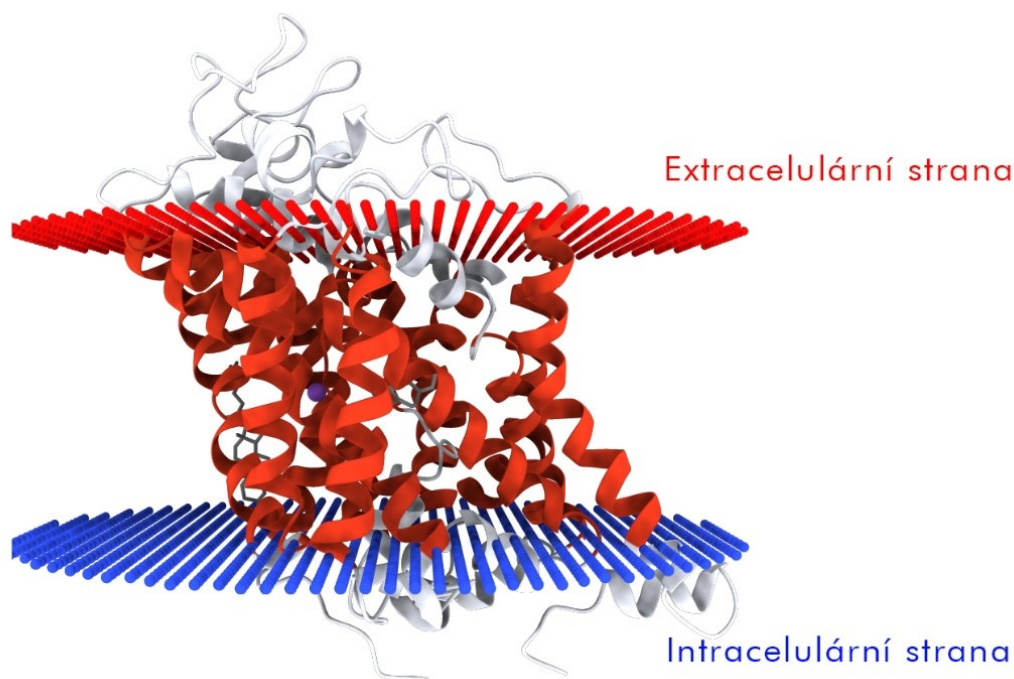
Transportér je tvořen 620 aminokyselinami a slouží především k přenosu dopaminu (obr. 3) V CNS je lokalizován v plazmatické membráně neuronů, které vytvářejí příslušný neurotransmitter a vyskytuje se především v oblasti substantia nigra a ventrálního tegmenta. Jeho lokalizace byla prokázána i v periferních oblastech – v žaludku, ledvinách a slinivce (Torres et al. 2003).

### **3.1.2. Serotoninový transportér**

Serotoninový transportér byl zaznamenán i v krevních destičkách, střevním traktu a nadledvinách. V mozku se transportér vyskytuje především v raphe nuclei. Je tvořen 630 aminokyselinami (Torres et al. 2003). Tento transportér se odlišuje od dopaminového a noradrenalinového užitím také draselného gradientu, kdy je K<sup>+</sup> přenášen proti směru transportu substrátu (Rudnick & Clark 1993).

### **3.1.3. Noradrenalinový transportér**

Transportér je tvořen 617 aminokyselinami. Jeho výskyt byl prokázán i v neuronech sympatiku, dřeni nadledvin, plicích nebo placentě (Torres et al. 2003). U NET vznikají sestřihem 3 formy, lišící se COOH koncem, ale pouze u dvou izoform tohoto transportéru byla prokázána schopnost přenášet noradrenalin (Kitayama et al. 2001).



Obrázek 3 - 3D struktura dopaminového transportéru (DAT). Převzato a upraveno z RCSB Protein Data Bank.

### 3.1.4. Charakteristika a regulace DAT, NET, SERT

Přestože transportéry přenášejí především své příslušné neurotransmitery, bylo prokázáno, že jsou schopny přenášet i ostatní monoaminy. Při pokusu s buňkami z prefrontální kůry myši, kde je minimální exprese DAT, byl dopamin vychytávám zejména noradrenalinovým transportérem (Moron et al. 2002). U SERT knokautovaných myši, které mají zvýšenou hladinu extracelulárního serotoninu, docházelo k jeho vychytávání prostřednictvím DAT. Tato schopnost transportérů může mít nepříznivý vliv na léčbu antidepresivy ze skupiny SSRI (Mössner et al. 2006).

Ze studie, při které bylo zkoumáno vazebné místo kokainu na DAT vyplynulo, že se toto místo nachází hluboko mezi transmembránovými doménami 1, 3, 6 a 8. Do téže oblasti se váže i amfetamin a dopamin. Stejně vazebné místo pro kokain bude pravděpodobně i u SERT (Beuming et al. 2008).

Změny v množství těchto transportérů byly pozorovány u mnoha psychiatrických a degenerativních onemocnění. Hustota DAT je ovlivněna u ADHD (Dougherty et al. 1999), Parkinsonovy choroby nebo Tourettova syndromu (Torres et al. 2003). Pokles dopaminového transportéru je spojen také s věkem (Volkow et al. 1996). Snížená hustota serotoninového transportéru, především v limbických strukturách, je spojena s depresí (Kambeitz & Howes 2015), s depresí je také spojován noradrenalinový transportér, jehož hustota při depresích je

naopak zvýšená (Moriguchi et al. 2017). Snížené množství DAT, prokázané po nadměrném a dlouhodobém užívání metamfetaminu, vede k poškození kognitivních a motorických funkcí uživatele. U některých uživatelů byla hladina DAT podobná hladině u mírnějšího stupně Parkinsonovy choroby. Tato redukce DAT zvyšuje pravděpodobnost vzniku Parkinsonovy choroby v pozdějším věku (Volkow et al. 2001; Callaghan et al. 2012).

Regulace DAT, NET a SERT probíhá především post-translačními modifikacemi – fosforylací a glykosylací, které ovlivňují jejich funkci a úroveň exprese těchto proteinů v plasmatické membráně.

Fosforylace prostřednictvím proteinkinázy C (PKC) způsobuje snížení aktivity DAT, NET, SERT a jejich exprese na povrchu buňky. Mezi další kinázy zapojené v této regulaci patří tyrosinkináza, fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K) nebo například  $Ca^{2+}$ /kalmomodulin-nezávislá proteinkináza II (CaMKII). Transportéry mohou být fosforylovány na C i N konci, u DAT byla prokázána fosforylace jen na N konci, a to především aminokyselině serinu (Foster et al. 2002; Torres et al. 2003; Howell & Kimmel 2008).

Ke glykosylaci dochází na extracelulární smyčce mezi 3. a 4. transmembránovou doménou DAT, NET a SERT. Další možností regulace jsou protein-proteinové interakce, které jsou zapojeny v dopravě transportérových proteinů na místo určení (Torres et al. 2003; Howell & Kimmel 2008).

### **3.1.5. Vezikulární monoaminové transportéry (VMATs)**

Neurotransmitery jsou v nervovém zakončení skladovány ve vezikulech. Z těchto váčků se neuropřenašeče exocytoticky vylévají do synaptické štěrbiny. Po ukončení nervového přenosu a odčerpání neurotransmiterů do cytoplasmy presynaptického zakončení jsou neuropřenašeče přenášeny zpět do těchto vezikulů prostřednictvím vezikulárních transportérů. Jsou to integrální proteiny nacházející se v membráně sekrečních váčků, a jsou tvořeny 12 doménami. Přenos monoaminů skrze vezikulární transportér je zajištěn proudem vystupujících  $H^+$  iontů, které jsou do váčku aktivně přenášeny  $H^+$ -ATPázou. Vyskytují se 2 formy vezikulárních transportérů, VMAT1 a VMAT 2. VMAT 1 se vyskytuje v neuroendokrinních buňkách, kdežto VMAT 2 jsou přítomny v neuronech. I tyto transportéry jsou cílem mnoha léků a návykových látek (Eiden et al. 2004).

#### 4. MECHANISMUS PŮSOBENÍ AMFETAMINŮ

O mechanismu působení amfetaminu (AMPH) je známo mnohem více než o působení jiných psychoaktivních látek, protože je zkoumán již delší dobu. Právě tyto informace mohou sloužit při studiích s novými syntetickými drogami, protože s nimi jsou získané výsledky mnohdy porovnávány.

Amfetamin a jeho nejznámější deriváty (metamfetamin, MDMA) působí jako exogenní substráty monoaminových transportérů v plazmatické membráně (obr. 4). Skrze transportér jsou tyto látky přeneseny do cytoplasmy nervového zakončení. Uvnitř presynaptického zakončení působí na vezikuly s neurotransmitery. Fungují jako substráty VMAT2, a iniciují tak transportérem zprostředkované uvolnění neuropřenašeče do cytoplasmy (Partilla et al. 2006). Amfetamin a jeho deriváty vyvolávají také obrácený transport skrze transportéry v plazmatické membráně a tím navyšují koncentraci neurotransmiterů v synaptické štěrbině, tedy neexocytotickým uvolněním (Sulzer et al. 1995). Klíčovou strukturou při působení amfetaminů je plazmatický monoaminový transportér. Při pokusech prováděných v myších s deficitem DAT sice amfetaminy dokázaly uvolnit neurotransmitter z vezikulů, ale již nevyvolávaly obrácený transport neuropřenašeče do synaptické štěrbiny (Jones et al. 1998). Amfetaminy dále v nervovém zakončení interagují s TAAR1, jehož jsou agonisté. TAAR1 je receptor stopových aminů (*p*-tyraminu, tryptaminu) spřažený s G proteiny, který se nachází ve strukturách limbického systému a jehož aktivace vede ke zvýšení intracelulárního cAMP (Bunzow et al. 2001).

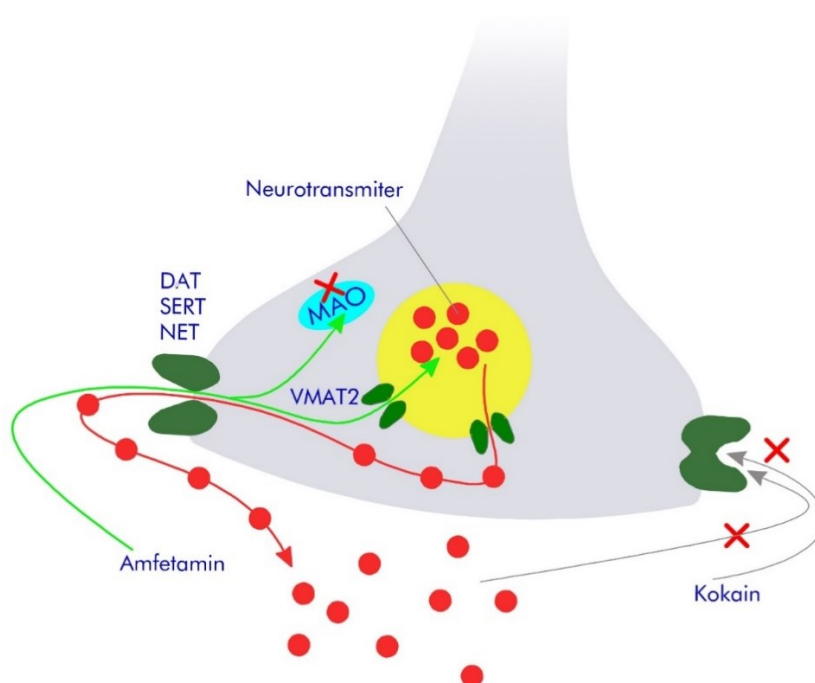
Z nedávných studií vyplývá, že TAAR1 je zapojený v regulaci neuronální aktivity. Při pokusech prováděných mezi wild type (WT) a TAAR1 knockout (KO) myšmi, bylo u KO myší pod vlivem amfetaminu a MDMA uvolněno více neurotransmiteru než u WT myší. Z toho lze usuzovat, že látky aktivující TAAR1 mohou možná autoinhibovat jejich vlastní efekt na uvolnění neurotransmiteru (Lindemann et al. 2008; Di Cara et al. 2011). AMPH dále inhibují enzym monoaminoxidázu (MAO), čímž zabraňují degradaci uvolněného neurotransmiteru z vezikulů (Jones et al. 1998).

Byly navrženy modely pro mechanismus obráceného transportu vyvolaného amfetaminu, a to především u dopaminu. Jedním z nich je model usnadněné výměnné difuze. Předpoklad tohoto modelu spočívá v tom, že po transportu AMPH do cytoplasmy prostřednictvím DAT je transportér svojí konformací otevřen do intracelulárního prostoru. To zvyšuje pravděpodobnost navázání dopaminu a vyvolání obráceného transportu (Robertson et al. 2009). Při pokusech,

kdy byl amfetamin vpraven přímo do cytoplasmy nervového zakončení, bez využití DAT, stejně docházelo k výtoku dopaminu obráceným transportem (Sulzer et al. 1995). Amfetamin svým přenosem do cytoplasmy zvyšuje koncentraci intracelulárního  $\text{Na}^+$ , který je potřebný ke vzniku obráceného transportu a při vysokých koncentracích je schopen nahradit AMPH ve vyvolání výtoku dopaminu (Sitte et al. 1998; Khoshbouei et al. 2003), což svědčí v neprospěch modelu usnadněné difuze.

Kahlig et al. (2005) ve své studii ukázali, že AMPH způsobuje výlev dopaminu skrze DAT jak pomalým procesem, který je v souladu s výměnným mechanismem, tak rychlým procesem, při kterém dochází k rychlému výtoku dopaminu skrze transportér, který je v kanálovém režimu. Množství uvolněného dopaminu při rychlém výtoku bylo srovnatelné s množstvím dopaminu vylitého exocytózou.

Pro působení amfetaminu jsou důležité také některé kinázy. Svojí roli sehrává zejména PKC. Při pokusech prováděných s inhibitory PKC nedocházelo k výlevu dopaminu skrze DAT po podání AMPH (Kantor 1998). Podobných výsledků bylo dosaženo i u NET, kde byla zároveň vyžadována přítomnost intracelulárního  $\text{Ca}^{2+}$  (Kantor et al. 2001). Další důležitou kinázou mající roli v působení amfetaminů je  $\text{Ca}^{2+}$ /kaldmodulin-nezávislá proteinkináza II  $\alpha$  (CaMKII $\alpha$ ), která se váže na C konec DAT (Fog et al. 2006). Její důležitost byla prokázána i *in vivo*, kdy v její nepřítomnosti bylo po podání AMPH vylito méně dopaminu (Steinkellner et al. 2014).



Obrázek 4 - Grafické zobrazení mechanismu působení amfetaminu a kokainu. Amfetamin působí na membránový transportér, kterým je přenesen do nervového zakončení. Uvnitř zakončení inhibuje MAO a působí také na VMAT2, čímž zajišťuje výtoku neurotransmiteru z vezikulů. Neuropřenašeč se z nervového zakončení dostává do synaptické štěrbině skrze obrácený tok transportérem. Kokain blokuje transportér v plazmatické membráně a tím zamezuje čerpání neurotransmiteru zpět do presynaptického zakončení. Upraveno podle Gainetdinov et al. (2002).



## **5. MECHANISMUS PŮSOBENÍ SYNTETICKÝCH KATIONŮ**

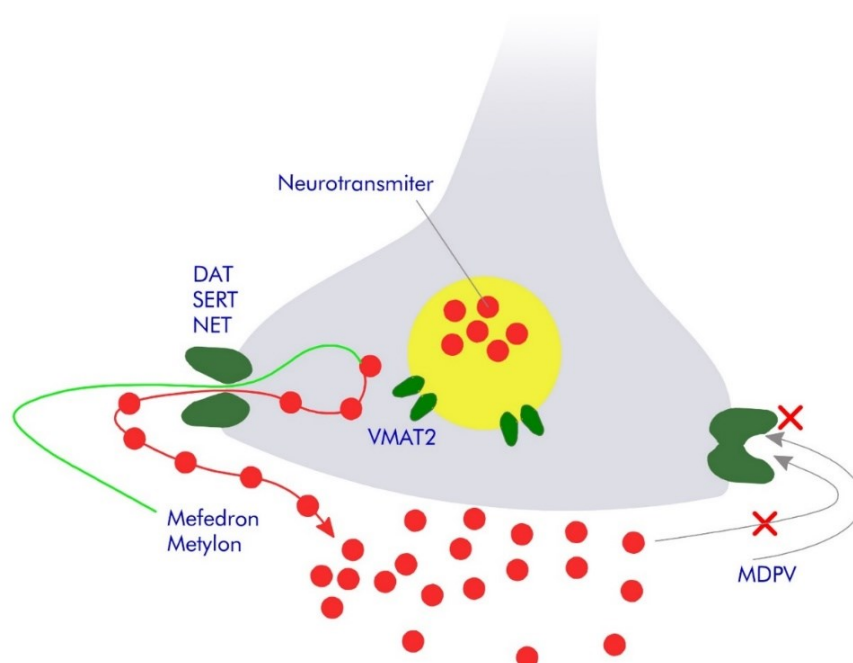
Z dostupných studií je zatím zřejmé, že syntetické kationy působí především prostřednictvím zvyšování koncentrace monoaminů v synaptické štěrbině. To je způsobeno ovlivněním funkce monoaminových transportérů, především pro dopamin, serotonin a noradrenalin. Syntetické kationy svým působením zamezují čerpání neurotransmiteru zpět do presynaptického zakončení skrze transportér. Toho je dosaženo dvojím způsobem - látky se mohou chovat jako substráty transportéru s následným vyvoláním výtoku neuropřenašeče z presynaptického zakončení, anebo čistě blokují jeho transportní funkci. Podle jejich vlivu na transportér je lze rozdělit do dvou kategorií – substráty a blokátory (obr. 5) (Simmler et al. 2013; Baumann et al. 2013).

### **5.1. Substráty monoaminových transportérů**

Látky této skupiny se chovají jako substráty monoaminových transportérů, jsou jimi přeneseny do nervového zakončení a zde způsobí změnu směru toku neuropřenašeče transportérem. Tímto mechanismem zvyšují extracelulární koncentraci neurotransmiterů, které jsou tak přenášeny z nervového zakončení do synaptické štěrbině (Howell & Kimmel 2008). Do této skupiny lze zařadit mefedron a metylon, které se projevují jako neselektivní substráty transportérů. (Baumann et al. 2012; Baumann et al. 2013; Simmler et al. 2013; Eshleman et al. 2013) Tyto výsledky podporuje i práce Sogawa et al. (2011), která prokázala, že metylon omezuje funkci transportéru a zároveň vyvolává obrácený směr toku skrze transportér, obdobně jako metamfetamin. V některých studiích byl mechanismus působení mefedronu a metylonu popisován pouze jako inhibice zpětného vychytávání nebo inhibice monoaminových transportérů (Hadlock et al. 2011; Lõpez-Arnau et al. 2012; Iversen et al. 2013). Nagai et al. (2007) ve své studii popsali silný inhibiční efekt metylonu na zpětné vychytávání monoaminů, ale také jeho schopnost zvyšovat uvolnění monoaminů. Při oddělených pokusech docházelo k uvolnění neuropřenašeče v nižších koncentracích než k inhibici zpětného vychytávání. I přestože se tyto látky projevovaly jako neselektivní substráty, při pokusech přeci jen vykazovaly různou míru afinity pro dopaminový, noradrenalinový a serotoninový transportér, která se ovšem lišila napříč výše uvedenými studiemi.

## 5.2. Blokátory monoaminových transportéru

Látky této skupiny svojí vazbou na transportér zabraňují čerpání neurotransmiteru ze synaptické štěrbiny (Howell & Kimmel 2008). Do této skupiny patří MDPV, který je strukturně odlišnější od výše uvedených syntetických katinonů. Tato látka se projevuje jako vysoce účinný blokátor zpětného vychytávání monoaminů. Svojí účinností převyšuje i působení kokainu, který je také známým blokátorem monoaminových transportérů. MDPV vykazoval své inhibiční působení především na dopaminový a v menší míře na noradrenalinový transportér. Jeho účinnost na serotoninový transportér byla velmi malá (Baumann et al. 2013; Cameron et al. 2013a; Cameron et al. 2013b; Simmler et al. 2013).



Obrázek 5 - Grafické zobrazení mechanismu působení mefedronu, metylonu a MDPV. Mefedron a metylon jsou transportovány transportérem v plazmatické membráně do presynaptického zakončení a zde svým působením zajišťují výtok neurotransmiteru do synaptické štěrbiny skrze obrácený tok transportérem. MDPV svým působením blokuje přenos neurotransmiteru ze synaptické štěrbiny do presynaptického zakončení. Upraveno podle Gainetdinov et al. (2002).

Jak bylo výše zmíněno do mechanismu působení amfetaminu je zapojen receptor TAAR1. V této souvislosti byly prováděny pokusy i se syntetickými katinony a jejich vazbou na potkaní, myší a lidský TAAR1. Jejich interakce s těmito receptory však nebyla žádná nebo jen velmi malá (Simmler et al. 2016).

### **5.3. Vezikulární monoaminový transportér (VMAT2)**

Vzhledem ke strukturním podobnostem s amfetaminy by se dalo očekávat, že syntetické katinony budou působit také přes vezikulární transportér. Z dosavadních studií se ukazuje, že tomu tak úplně není. Podle Cozzi et al. (1999) je potřeba větší koncentrace metylonu pro dosažení alespoň poloviny maximálního inhibičního účinku na vezikulární transportér v porovnání s metamfetaminem a MDMA. Toto tvrzení podporuje i studie s mefedronem, kde Pifl et al. (2015) porovnávali inhibiční působení MDMA a mefedronu na vychytání dopaminu prostřednictvím VMAT2. Mefedron zde fungoval jako 10x slabší inhibitor než je MDMA. Ve studii prováděné Eshleman et al. (2013) mefedron, metylon a MDPV projevovaly nízký nebo neměřitelný inhibiční vliv na vychytávání neurotransmiteru tímto transportérem. Stejně tak jejich vliv na uvolnění neuropřenašeče z váčků prostřednictvím VMAT2 byl velmi nízký v porovnání s metamfetaminem. Na rozdíl od závěrů výše uvedených studií, Lõpez-Arnau et al. (2012) se přiklání k možnosti vlivu mefedronu na vezikulární transportér. Ve své studii porovnával pouze účinky metylonu s mefedronem na vychytávání dopaminu skrze tento transportér. Obě látky za laboratorních podmínek inhibovaly vychytávání dopaminu skrze tento transportér, ale mefedron vykazoval mnohem větší účinnost.

## **6. NEUROTOXICITA**

Nadměrné užívání MDMA je spojováno se škodlivým účinkem na serotonergní neurony, neboť vede k jejich degeneraci (Ricaurte et al. 2000). Jak bylo již zmíněno, podle strukturní podobnosti lze předpokládat, že metylon a mefedron mohou mít obdobný účinek. Podle Baumann et al. (2012) při opakovaných vysokých dávkách těchto látek samostatně nebyl prokázán serotoninový deficit oproti jiným substrátům serotoninového transportéru. Metylon prokazoval cytotoxické účinky pouze při vysokých koncentracích, ale v kombinaci s metamfetaminem měl signifikantní účinek na buňky exprimující monoaminový transportér (Sogawa et al. 2011). Zajímavé zjištění přinesla studie Anneken et al. (2015), ve které byla porovnáována neurotoxicita syntetických katinonů s metamfetaminem na dopaminergní neurony. O metamfetaminu je známo, že poškozuje dopaminová nervová zakončení. Ze studií vyplynulo, že MDPV, mefedron a metylon samy o sobě, případně ve vzájemné kombinaci, nejsou neurotoxické pro dopaminergní neurony. Mefedron a metylon v kombinaci s metamfetaminem ovšem zesilovali jeho neurotoxické působení. Naopak MDPV v kombinaci s metamfetaminem poskytoval ochranu před jeho neurotoxickým působením. Autoři se

domnívají, že je to způsobeno především jejich rozdílným působením na DAT (Anneken et al. 2015).

## **7. DROGOVÁ ZÁVISLOST A SYSTÉM ODMĚNY**

Závislost může být definována jako ztráta kontroly nad užíváním drogy nebo nutkavé vyhledávání a užívání drogy i přes nepříznivé důsledky na organismus, vyvolané užíváním této látky. Vznik závislosti je velmi komplexní proces, na její vznik mají vliv jak genetické predispozice jedince, jeho psychický stav tak i vliv sociálního okolí, a samozřejmě také opakované užívání návykové látky. Jakmile závislost jednou vznikne, stává se chronickým onemocněním s možnými fatálními dopady na život jedince a celoživotním rizikem relapsu i po dlouhodobé abstinenci (Nestler 2001).

Systém odměny je funkční zapojení mnoho anatomických struktur mozku. Důležitou roli hrají dopaminergní neurony v mesencephalonu, především ve ventrální části tegmenta a jejich projekce do nucleus accumbens (NAc), které je součástí ventrálního striata. Dále jsou do systému zapojeny části limbického systému, oblasti prefrontální kůry a další struktury předního mozku. Aktivací systému odměn dochází k vyjití dopaminu z VTA s následným zvýšením dopaminu v NAc a dalších strukturách toho systému (Nestler 2001; Kelley & Berridge 2002). S první zmínkou o existenci systému odměny přišli pánové Olds a Milner v 50. letech minulého století. Při provádění pokusů zjistili, že elektrická stimulace určitých mozkových struktur vyvolává u krys příjemné pocity, které se projevovaly změnou jejich chování (Vetulani 2001). Přirozené odměny jsou důležitou součástí vývoje a přežití jedince, jejich základní funkcí je především přimět jej pít, jíst a rozmnožovat se. Míra odměny je individuální pro každého jedince a odráží se v jeho chování. Prostřednictvím odměn je ovlivňováno učení, rozhodování a následné chování, emoce a motivace k činnostem vedoucím ke vzniku potěšení. Po stimulaci systému odměny dochází k vyplavení dopaminu a následnému libému pocitu (Schultz 2015). Akutní podání návykové látky svým působením zvyšuje dopaminergní transmissi v oblastech systému odměny v daleko větší míře, než je tomu u přirozených odměn, ovšem bez potřeby vykonání jakékoliv aktivity. Při opakované silné stimulaci neuronů v těchto oblastech dochází k jejich změně, která vede k pozměnění posilujících mechanismů a motivačních stavů. Dlouhodobé užívání drogy pozměňuje části systému odměny prostřednictvím ztráty citlivosti, která činí jedince neschopným dosáhnout dostatečného pocitu odměny bez užití návykové látky (Nestler 2001; Robison & Nestler 2011).

Při pokusech prováděných v *in vivo* podmínkách na potkanech, mefedron a metylon vyvolávaly na množství drogy závislé uvolnění serotoninu i dopaminu v nucleus accumbens, a proto i u nich lze očekávat podobný mechanismus vzniku závislosti (Kehr et al. 2011; Baumann et al. 2012).

### **7.1. Návykový potenciál nových syntetických drog**

Navzdory velkému rozšíření těchto látek ve světě, není mnoho známo o jejich schopnosti vyvolat závislost. Proto byly mefedron, metylon a MDPV v některých studiích testovány na velikost jejich návykového potenciálu. K testování se využívají především behaviorální testy na potkanech – autoaplikace preference podmíněného místa a intrakraniální autostimulace. Tyto testy slouží k poznání možného posilujícího efektu přírodních a farmakologických podnětů, včetně návykových látek. Karlsson et al. (2014) ve své studii prokázali, že mefedron, metylon a MDPV mají značný návykový potenciál podobný amfetaminu. Podobných výsledků s MDPV bylo dosaženo i v dalších studiích (Watterson et al. 2014), jiné však ukazují, že jeho návykový potenciál může být i vyšší než u metamfetaminu (Aarde et al. 2013). V případě metylonu byla taktéž prokázána schopnost vyvolat závislost, podobná MDMA, ale v porovnání MDPV nebo metamfetaminem, je jeho potenciál ke zneužití nižší (Watterson et al. 2013). O míře závislosti na těchto látkách u lidí není mnoho informací. V internetovém dotazníku z roku 2010, prováděném mezi uživateli mefedronu, až 50 % respondentů uvedlo, že droga je mírně až silně návyková (Carhart-Harris et al. 2011). V průzkumu od Winstock et al. (2011) většina uživatelů uvedla, že návykový potenciál mefedronu je srovnatelný s kokainem.

## 8. ZÁVĚR

Cílem této práce bylo shrnout poznatky o mechanismu působení syntetických katinonů, přesněji mefedronu, metylonu a MDPV. Chemická struktura těchto látek je třeba jen i nepatrně pozměněna oproti již známým a v současnosti zakázaným drogám. Důvodem k přípravě těchto návykových látek je především snaha obejít stávající legislativu, takže se na ně nevztahují dosud vydané zákazy. Tím je umožněn jejich volný prodej. Z prostudované literatury je zřejmé, že se tyto látky svým mechanismem působení nijak zásadně neliší od působení amfetaminu, který zajišťuje vyplavení neurotransmiterů dopaminu, serotoninu a noradrenalinu do synaptické štěrbině skrze transportér v plazmatické membráně nervového zakončení, nebo kokainu, který tento transportér blokuje a nedovoluje tak zpětné čerpání již vyplavených neuropřenašečů ze synaptické štěrbině. Velký rozdíl oproti amfetaminu a jeho derivátům je v jejich neurotoxickém působení na nervová zakončení. Mefedron a metylon samy o sobě neurotoxické nejsou, ale v kombinaci s jinými neurotoxickými látkami mohou jejich neurotoxicitu zvyšovat. Protože se mefedron i metylon málokdy vyskytují nebo jsou užívány samostatně a v čisté formě, mělo by se těmto sloučeninám v budoucnosti věnovat více pozornosti. Překvapivé výsledky v tomto směru poskytuje MDPV, který taktéž není neurotoxický, ale navíc zabraňuje neurotoxickému působení jiných látek. Neuroprotektivního potenciálu MDPV by se dalo teoreticky využít proti neurotoxickému působení jiných látek nebo léčbě Parkinsonovy choroby. Využití MDPV samotného v tomto směru je však málo pravděpodobné vzhledem k jeho vysokému riziku vzniku závislosti.

Studiu nových syntetických drog bude i nadále potřeba věnovat pozornost vzhledem k rychlosti jejich vývoje, fatálním dopadům na lidské zdraví, ale i možnému léčebnému využití.

## 9. SEZNAM LITERATURY

- Aarde, S.M. et al., 2013. The novel recreational drug 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) is a potent psychomotor stimulant: Self-administration and locomotor activity in rats. *Neuropharmacology*, 71, pp.130–140.
- \*Amara, S.G. & Arriza, J.L., 1993. Neurotransmitter transporters: three distinct gene families. *Current Opinion in Neurobiology*, 3(3), pp.337–344.
- \*Amara, S.G. & Sonders, M.S., 1998. Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug and Alcohol Dependence*, 51(1–2), pp.87–96.
- Anneken, J.H., Angoa-Pérez, M. & Kuhn, D.M., 2015. 3,4-Methylenedioxypropylamphetamine prevents while methylone enhances methamphetamine-induced damage to dopamine nerve endings:  $\beta$ -ketoamphetamine modulation of neurotoxicity by the dopamine transporter. *Journal of Neurochemistry*, 133(2), pp.211–222.
- \*Baumann, M.H. et al., 2014. Bath Salts, Spice, and Related Designer Drugs: The Science Behind the Headlines. *Journal of Neuroscience*, 34(46), pp.15150–15158.
- Baumann, M.H. et al., 2013. Powerful cocaine-like actions of 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV), a principal constituent of psychoactive “bath salts” products. *Neuropsychopharmacology*, 38(4), pp.552–562.
- Baumann, M.H. et al., 2012. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology*, 37(5), pp.1192–1203.
- Beuming, T. et al., 2008. The binding site for cocaine and dopamine in the dopamine transporter overlap. *Nature Neuroscience*, 11(7), pp.780–789.
- \*Blows, W.T., Health, P. & Complete, M., 2000. Pharmacology update : Neurotransmitters of the brain : Serotonin, Noradrenalin (Norepinephrine), and Dopamine. *Journal of Neuroscience*, 32(4), pp.234–238.
- Bunzow et al., 2001. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Molecular Pharmacology*, 60(6), pp.1181–1188.
- Callaghan, R.C. et al., 2012. Increased risk of Parkinson’s disease in individuals hospitalized with conditions related to the use of methamphetamine or other amphetamine-type drugs. *Drug and Alcohol Dependence*, 120(1–3), pp.35–40.
- Cameron, K.N., Kolanos, R., Solis, E., et al., 2013. Bath salts components mephedrone and methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) act synergistically at the human dopamine transporter. *British Journal of Pharmacology*, 168(7), pp.1750–1757.
- Cameron, K.N., Kolanos, R., Rakesh, V., et al., 2013. Mephedrone and Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV), Major Constituents of Bath Salt, Produce Opposite Effects at the Human Dopamine Transporter. *Psychopharmacology*, 227(3).

- Di Cara, B. et al., 2011. Genetic Deletion of Trace Amine 1 Receptors Reveals Their Role in Auto-Inhibiting the Actions of Ecstasy (MDMA). *Journal of Neuroscience*, 31(47), pp.16928–16940.
- Carhart-Harris, R.L., King, L.A. & Nutt, D.J., 2011. A web-based survey on mephedrone. *Drug and Alcohol Dependence*, 118(1), pp.19–22.
- Cason, T. a D. a L., Young, R. & Glennon, R. a, 1997. Cathinone : An Investigation of Several N - Alkyl and Methylenedioxy-Substituted Analogs. *Science*, 58(4), pp.1109–1116.
- \*Coppola, M. & Mondola, R., 2012a. 3,4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV): Chemistry, pharmacology and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online. *Toxicology Letters*, 208(1), pp.12–15.
- \*Coppola, M. & Mondola, R., 2012b. Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as “ bath salts” or “ plant food.” *Toxicology Letters*, 211(2), pp.144–149.
- Cozzi, N. V et al., 1999. Inhibition of plasma membrane monoamine transporters by b-ketoamphetamines. *European Journal of Pharmacology*, 381(1), pp.63–69.
- Dougherty, D.D. et al., 1999. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 354(9196), pp.2132–2133.
- \*Eiden, L.E. et al., 2004. The vesicular amine transporter family (SLC18): Amine/proton antiporters required for vesicular accumulation and regulated exocytotic secretion of monoamines and acetylcholine. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 447(5), pp.636–640.
- Eshleman, J.A. et al., 2013. Substituted methcathinones differ in transporter and receptor interaction. , 85(12), pp.1803–1815.
- Fog, J.U. et al., 2006. Calmodulin Kinase II Interacts with the Dopamine Transporter C Terminus to Regulate Amphetamine-Induced Reverse Transport. *Neuron*, 51(4), pp.417–429.
- Foster, J.D., Pananusorn, B. & Vaughan, R.A., 2002. Dopamine transporters are phosphorylated on N-terminal serines in rat striatum. *Journal of Biological Chemistry*, 277(28), pp.25178–25186.
- \*Gainetdinov, R.R., Sotnikova, T.D. & Caron, M.G., 2002. Monoamine transporter pharmacology and mutant mice. *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(8), pp.367–373.
- \*Giros, B. & Caron, M.G., 1993. Molecular characterization of the dopamine transporter. *Trends in pharmacological sciences*, 14(2), pp.43–9.
- Hadlock, G.C. et al., 2011. 4-Methylmethcathinone (Mephedrone): Neuropharmacological Effects of a Designer Stimulant of Abuse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 339(2), pp.530–536.
- \*Hassan, N.A., Gunaid, A.A. & Murray-Lyon, I.M., 2007. Khat (Catha edulis): health aspect of khat chewing. *Eastern Mediterr Health J.*, 13(3), pp.706–18.
- \*Howell, L.L. & Kimmel, H.L., 2008. Monoamine transporters and psychostimulant addiction. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), pp.196–217.
- \*Chavant, F. et al., 2015. New Synthetic Drugs in Addictovigilance. *Thérapie*, 70(2), pp.179–189.



- Iversen, L. et al., 2013. Neurochemical Profiles of some novel psychoactive substances. , 700(1–3), pp.147–151.
- Jones, S.R. et al., 1998. Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(6), pp.1979–1986.
- Kahlig, K.M. et al., 2005. Amphetamine induces dopamine efflux through a dopamine transporter channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(9), pp.3495–3500.
- Kambeitz, J.P. & Howes, O.D., 2015. The serotonin transporter in depression: Meta-analysis of in vivo and post mortem findings and implications for understanding and treating depression. *Journal of Affective Disorders*, 186, pp.358–366.
- Kantor, L. et al., 2001. Protein kinase C and intracellular calcium are required for amphetamine-mediated dopamine release via the norepinephrine transporter in undifferentiated PC12 cells. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 297(3), pp.1016–24.
- \*Karila, L. et al., 2016. The effects and risks associated to mephedrone and methylone in humans: A review of the preliminary evidences. *Brain Research Bulletin*, 126, pp.61–67.
- Karlsson, L. et al., 2014. Mephedrone, methylone and 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) induce conditioned place preference in mice. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 115(5), pp.411–416.
- Kehr, J. et al., 2011. Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats. *British Journal of Pharmacology*, 164(8), pp.1949–1958.
- \*Kelley, A.E. & Berridge, K.C., 2002. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(9), pp.3306–3311.
- Khoshbouei, H. et al., 2003. Amphetamine-induced dopamine efflux: A voltage-sensitive and intracellular Na<sup>+</sup>-dependent mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, 278(14), pp.12070–12077.
- Kitayama, S., Morita, K. & Dohi, T., 2001. Functional characterization of the splicing variants of human norepinephrine transporter. *Neuroscience Letters*, 312(2), pp.108–112.
- Lindemann, L. et al., 2008. Trace Amine-Associated Receptor 1 Modulates Dopaminergic Activity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 324(3), pp.948–956.
- López-Arnau, R. et al., 2012. Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: Butylone, mephedrone and methylone. *British Journal of Pharmacology*, 167(2), pp.407–420.
- Moriguchi, S. et al., 2017. Norepinephrine transporter in major depressive disorder: A PET study. *American Journal of Psychiatry*, 174(1), pp.36–41.
- Moron, J.A. et al., 2002. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci*, 22(2), pp.389–395.

- Mössner, R. et al., 2006. Aberrant accumulation of serotonin in dopaminergic neurons. *Neuroscience Letters*, 401(1–2), pp.49–54.
- Murray, B.L., Murphy, C.M. & Beuhler, M.C., 2012. Death Following Recreational Use of Designer Drug “Bath Salts” Containing 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV). *Journal of Medical Toxicology*, 8(1), pp.69–75.
- Nagai, F., Nonaka, R. & Satoh Hisashi Kamimura, K., 2007. The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 559(2–3), pp.132–137.
- \*Nestler, E.J., 2001. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(2), pp.119–128.
- Nirenberg, M.J. et al., 1997. The Dopamine Transporter : Comparative Ultrastructure of Dopaminergic Axons in Limbic and Motor Compartments of the Nucleus Accumbens. *The Journal of Neuroscience*, 17(18), pp.6899–6907.
- Partilla, J.S. et al., 2006. Interaction of amphetamines and related compounds at the vesicular monoamine transporter. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 319(1), pp.237–246.
- Piffl, C., Reither, H. & Hornykiewicz, O., 2015. The profile of mephedrone on human monoamine transporters differs from 3,4-methylenedioxymethamphetamine primarily by lower potency at the vesicular monoamine transporter. *European Journal of Pharmacology*, 755, pp.119–126.
- R Watterson, L. et al., 2013. The Reinforcing and Rewarding Effects of Mephedrone, a Synthetic Cathinone Commonly Found in “Bath Salts.” *Journal of Addiction Research & Therapy*, 4(2), pp.1–18.
- \*Ricaurte, G.A., Yuan, J. & Mccann, U.D., 2000. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (“ Ecstasy ”) -Induced Serotonin Neurotoxicity : Studies in Animals. *Neuropsychobiology*, 42, pp.5–10.
- \*Robertson, S.D., Matthies, H.J.G. & Galli, A., 2009. A closer look at amphetamine-induced reverse transport and trafficking of the dopamine and norepinephrine transporters. *Molecular Neurobiology*, 39(2), pp.73–80.
- \*Robison, A.J. & Nestler, E.J., 2011. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11), pp.623–637.
- \*Rudnick, G. & Clark, J., 1993. From synapse to vesicle : the reuptake and storage of biogenic amine neurotransmitters. *Biochemica et Biophysica Acta*, 1144, pp.249–263.
- \*Schifano, F. et al., 2011. Mephedrone (4-methylmethcathinone; “Meow meow”): Chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology*, 214(3), pp.593–602.
- \*Schultz, W., 2015. Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiological Reviews*, 95(3), pp.853–951.
- Simmler, L.D. et al., 2016. In Vitro Characterization of Psychoactive Substances at Rat, Mouse, and Human Trace Amine-Associated Receptor 1 s. *the Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 357, pp.134–144.

- Simmler, L.D. et al., 2013. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 168(2), pp.458–470.
- Sitte, H.H. et al., 1998. Carrier-mediated release, transport rates, and charge transfer induced by amphetamine, tyramine, and dopamine in mammalian cells transfected with the human dopamine transporter. *Journal of neurochemistry*, 71(3), pp.1289–1297.
- Sogawa, C. et al., 2011. Methylone and monoamine transporters: correlation with toxicity. *Current neuropharmacology*, 9(1), pp.58–62.
- Spiller, H.A. et al., 2011. Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States. *Clinical Toxicology*, 49(6), pp.499–505.
- Steinkellner, T. et al., 2014. In vivo amphetamine action is contingent on  $\alpha$ CaMKII. *Neuropsychopharmacology*, 39(11), pp.2681–2693.
- Sulzer, D. et al., 1995. Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 15(5), pp.4102–4108.
- \*Torres, G.E., Gainetdinov, R.R. & Caron, M.G., 2003. Plasma membrane monoamine transporters: Structure, regulation and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(1), pp.13–25.
- \*Vetulani, J., 2001. Review of Addiction. *Polish Journal of Pharmacology*, pp.415–434.
- Volkow, N.D. et al., 2001. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry*, 158(3), pp.377–382.
- Volkow, N.D. et al., 1996. Dopamine Transporters Decrease with Age According to Projections by Bureau Census. *Journal of Nuclear Medicine*, 37(4), pp.554–559.
- Watterson, L.R. et al., 2014. Potent rewarding and reinforcing effect of synthetic cathinones 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV). *Addiction Biology*, 19(2), pp.165–174.
- Westphal, F. et al., 2009. Mass and NMR spectroscopic characterization of 3,4-methylenedioxypyrovalerone: A designer drug with  $\alpha$ -pyrrolidinophenone structure. *Forensic Science International*, 190(1–3), pp.1–8.
- Winstock, A.R. et al., 2011. Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction*, 106(1), pp.154–161.
- Yohannan, J.C. & Bozenko, J.S., 2010. The Characterization of 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV). *Microgram Journal*, 7(1), pp.5–8.
- Zhou, F.C. et al., 1998. Serotonin transporters are located on the axons beyond the synaptic junctions: Anatomical and functional evidence. *Brain Research*, 805(1–2), pp.241–254.

\* sekundární citace

### **Internetové zdroje**

*Drogy-info* [online]. [cit. 2018-08-13]. Dostupné z: <https://1url.cz/rMzMQ>

*EMCDDA1 - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* [online]. [cit. 2018-08-13]. Dostupné z: <https://1url.cz/eMzMB>

*EMCDDA2 - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance: MDPV (3,4-methylenedioxypropylone)* [online]. [cit. 2018-08-13]. Dostupné z: <https://1url.cz/8MzMd>

*RCSB Protein Data Bank* [online]. [cit. 2018-08-13]. Dostupné z: <https://www.rcsb.org/structure/4m48>