



LEHET –E GYÓGYSZER A TARTÓSÍTÓSZERBŐL?

Új lehetőségek a skizofrénia kezelésére

A tartósítószerként már régóta alkalmazott, sőt E-számmal is rendelkező benzooesav (E-210) fontos új „szerepkörben” került magyar agykutatók figyelmének a középpontjába: a jövőben segítségével lehet talán majd enyhíteni a skizofrénia tüneteit.

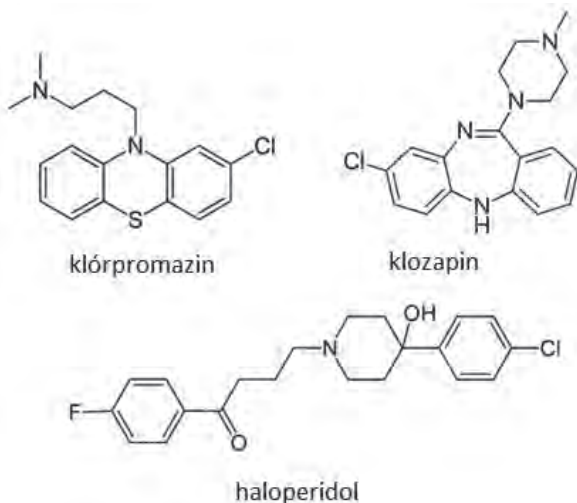
A pszichiátriai betegségek csoportjába tartozó skizofrénia elnevezését Eugen Bleuler svájci pszichiáter a görög schizein (hasítani) és phrén (elme) szavakból alkotta 1911-ben. Az elnevezés utal arra, hogy a skizofrénia a gondolatok és érzelmek, valamint a cselekedetek közötti összhang megbomlásával járó betegség. A betegség első, tudományos igényű és szakszerű leírása – még dementia praecox néven - Emil Kraepelin német pszichiáter nevéhez fűződik, amit az elmúlt több mint száz év neuropszichiátriai és neurobiológiai kutatásai az agyi hálózatok szintjén ténylegesen is igazoltak [1].

Már Bleuler is felfigyelt arra, hogy a skizofrén betegek tünetei nagy változatosságot mutathatnak, ugyanakkor az egyes esetekben rendre azonosíthatóak közös jegyek, amelyek kulcsszerepet játszanak a betegség diagnózisában. A modern pszichiátria a skizofréniát ennek megfelelően spektrumbetegségként írja le, amelyet a személyiség dezorganizációja és ezzel téveszmék, hallucinációk megjelenése, valamint az érzelmi elsívárosodás, a szociális visszahúzódás és a kognitív funkciók számottevő visszaesése jellemez. A skizofrénia kialakulásának pontos körülményei máig ismeretlenek, a kutatások a genetikai és neurobiológiai tényezők mellett környezeti faktorok

és pszichoszociális tényezők szerepét valószínűsítik. Tekintettel a betegség változatos megjelenési formáira, a tünetek komplexitására és a csak részlegesen feltárt patofiziológiára nem meglepő, hogy az elmúlt évszázadok adta lehetőségeknek megfelelő, de mai szemmel sokszor etikai és személyiségi jogi szempontból is megkérdőjelezhető kezelési lehetőségei után a terápia forradalmához egy véletlen felfedezés vezetett.

A klórpromazin (**1. ábra**), egy eredetileg allergiaellenes szer mellékhatására Laborit hívta fel a figyelmet, aki a gyógyszerrel kezelt betegeken megfigyelt nyugtató hatásról számolt be. A vegyület e hatására alapozott vizsgálataikban 1952-ben Delay és Deniker a klórpromazin hatékonyságát skizofrén betegeken is igazolták.

1954-től aztán, ahogy a klórpromazin kedvezőtlen neurológiai és extrapiramidális, azaz a vegyület által kiváltott



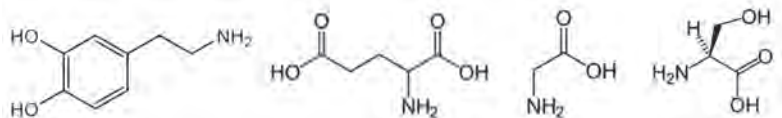
1. ábra A klórpromazin, a haloperidol és a klozapin szerkezete

idegrendszeri eredetű mozgászavarral járó mellékhatásai a klinikai gyakorlatban egyre nyilvánvalóbbá váltak, a kutatások további skizofréniellenes molekulák felfedezését tűzték ki célul. Ezek között a törekvések között érdemes említeni a haloperidol és a klozapin 1958-as felfedezését. Míg a haloperidol skizofrén betegeken mutatott klinikai hatékonyságát már az ötvenes évek végén sikerült igazolni, a klozapinnal végzett első klinikai vizsgálatok nem hoztak eredményt és a vegyület gyógyszerként történő bevezetésére egészen 1972-ig kellett várni. A haloperidol, mint első generációs, ún. típusos antipszichotikum, a klórpromazinnál lényegesen hatékonyabbnak bizonyult a skizofréniára és a bipoláris mániára kezelésében, azonban továbbra is jelentős extrapiramidális mellékhatásokat okozott.

A betegeken igazoltan hatékony klozapin azonban ezzel szemben gyakorlatilag nem okozott extrapiramidális tüneteket. A klozapin felfedezésével ezért nem csupán egy új korszak kezdődött a skizofréniára kezelésében, de egyben megnyílt az út a gyógyszerek egy új csoportjára, az egyre kevesebb neurológiai mellékhatású, második generációs, vagy atípusos antipszichotikumok alkalmazására előttr.

Az egyre hatékonyabb és biztonságosabb terápiák elérhetősége jelentős lendületet adott a skizofréniára patológiájának és terápiájának kutatásához is. A klinikai tapasztalatok szisztematikus feldolgozása és rendszerezése alapján a skizofréniára tünetegyüttesében a diagnózisban meghatározó szerepet játszó pozitív tünetek (pszichotikus epizódok, hallucinációk, téveszmék, rendezetlen gondolkodás és beszéd) mellett negatív és észlelési (kognitív) tüneteket azonosítottak. Utóbbiak közé tartozik az érzelmi eltompulás és sivárság, a beszéd monotonitása, a szociális készségek romlása, a mozgáskoordináció, valamint a figyelem, az emlékezés és a problémamegoldás zavara.

A skizofréniára molekuláris hátterének értelmezésére kidolgozták az ún. dopaminerg elméletet, amely a tünetek megjelenését egy alapvető neurotranszmitter, a dopamin (**2. ábra**) egyes agyi területeken történő felhalmozódásával és a dopamin indukálta jelátvitelben kulcsszerepet játszó fehérjék, a dopamin receptorok aktiválódásával kapcsolta össze. Az elképzelést alátámasztotta, hogy a dopamin szintet emelő szerek (pl. az amfetamin) nagy dózisai esetében pszichotikus tüneteket írtak le, valamint az a tény, hogy a klinikai gyakorlatban sikerrel használt antipszichotikumok mindegyike gátolja egyes dopamin receptorok aktiválódását. A dopaminerg elmélet mellett azonban megjelent a skizofréniára glutamáterg elmélete is, amelynek hátterében egy másik kulcsfontosságú neurotranszmitter, a glutaminsav által közvetített jelátvitel zavara áll. Az elmélet szerint az elsődleges esemény a glutaminsavat érzékelő receptorok funkcionális gátlása, amely a dopaminerg rendszer működésének felborulásához vezet. Az elkép-

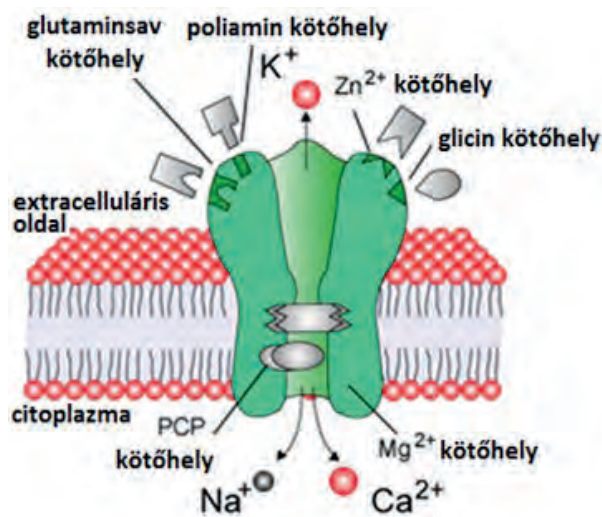


2. ábra A skizofréniára tüneteinek kialakulásában szerepet játszó neurotranszmitterek: a dopamin, a glutaminsav, a glicin és a D-szerin szerkezete

zelést alátámasztja, hogy a glutamát jelátvitel ismert gátlószerei, így a fenciklidin (PCP) és a ketamin emberben a pszichózis pozitív és negatív tüneteit is kiváltják.

A tünetek kialakulásának neurobiológiai értelmezése alapvető fontosságú a hatékony terápia szempontjából. A skizofrénia korai gyógyszeres terápiájában használt, valamint a jelenlegi klinikai gyakorlatban alkalmazott összes antipszichotikum a dopaminerg rendszerrel kölcsönhatva fejt ki hatását. Bár ezek a gyógyszerek a pozitív tünetek enyhítésében a legtöbb esetben nagyon hatékonyak, a negatív és kognitív tünetek kezelése továbbra is megoldatlan. Ezeket a tüneteket a dopaminerg hatásmechanizmusú gyógyszerek közül jelenleg egyedül a Richter kutatói által felfedezett [2], az Egyesült Államokban és az Európai Unióban a közelmúltban engedélyezett harmadik generációs antipszichotikum, a cariprazine javította [3].

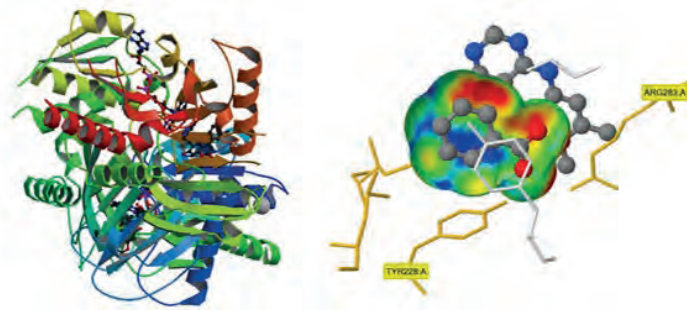
A negatív tünetek kezelésének igénye, valamint a teljes tünetegyüttes tekintetében hatékony gyógyszeres terápia lehetősége azonban az elmúlt években előtérbe hozta a glutamaterg hatásmechanizmusú vegyületek kutatását. Így kerültek az érdeklődés középpontjába lehetséges gyógyszercélpontként a glutaminsav felismerésében közvetlenül szerepet játszó receptorok, valamint a központi idegrendszer azon fehérjéi, amelyek a glutamaterg rend-



3. ábra Az NMDA receptor szerkezete és kötőhelyei

szer működését képesek befolyásolni. Kutatócsoportunk a Nemzeti Agykutatói Program keretei között, a Richtterrel együttműködésben 2013-ban egy ilyen enzim, a D-amino-sav oxidáz (DAAO) gátlószereinek kutatásában kapcsolódott be. A glutamaterg jelátvitelben meghatározó szerepet játszó és a fenciklidin és ketamin támadáspontjaként is azonosított glutaminsav receptor, az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor (3. ábra) aktiválódását, és így a skizofrénia tüneteinek enyhítését, többféle módon is el lehet érni.

Ennek egyik lehetősége a receptor glicin kötőhelyén kötődő D-serin (1. ábra) útján valósulhat meg. A D-serin



4. ábra A DAAO szerkezete és a benzoésav kötődése az enzim aktív helyén

egy, az agyban szintetizálódó atípusos neurotranszmitter, amelynek lebontásában a DAAO enzim játszik alapvető szerepet. Az enzim gátlásával a D-serin nem bomlik le, aminek következtében képes az NMDA receptorok fokozott aktivációjára és ez által a skizofrénia tüneteinek reménybeli kezelésére. A megközelítést alátámasztja, hogy a D-serin szintje a skizofrén betegek keringésében és gerincvelői folyadékában is jelentősen csökken, továbbá hogy a D-serin lebontásában szerepet játszó enzimek genetikai változása és a skizofrénia tüneteinek között sikerült kapcsolatot találni. Ennek megfelelően a DAAO gátlószerei alkalmasak lehetnek a skizofrénia kezelésére.

Bár meglepetést okozott, hogy a klórpromazinról is kimutatták: nagy koncentrációban képes gátolni a DAAO-t – az első igazán hatékony gátlószernek a benzoésav bizonyult. A tartósítószerként már régóta alkalmazott, sőt E-számmal is rendelkező benzoésav (E-210) nem csak illeszkedik a DAAO kötőhelyére (4. ábra), de állatkísérletekben hatékonyan növelte a D-serin koncentrációját a vérben, sőt nagy dózisban a D-serin szint egyidejű emelésével a betegekben is enyhítette a skizofrénia tüneteinek [4].

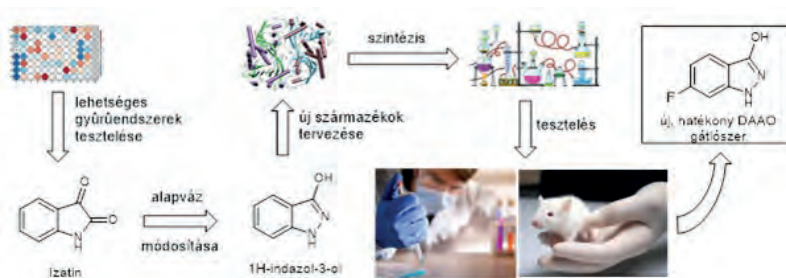
Tekintettel a benzoésav korlátozott hatékonyságára és az ebből következően magas dózisos jelentette mellékhatások kockázatára, célunk egy hatékonyabb gátlószert azonosítása volt. A hatékonyság javítása érdekében azonban nem csupán a benzoésav DAAO kötődését érdemes optimalni, hanem felszívódását és a szervezetben belüli eloszlását is. A felszívódás képessége ugyanis meghatározza, hogy a vegyület milyen mennyisége juthat a keringésbe, míg az eloszlási tulajdonságok befolyásolják, hogy a keringésből milyen mennyiség juthat az agyba, ahol a tényleges hatás kialakul.

Kutatásainkat a DAAO röntgendiffrakcióval meghatározott 3-dimenziós szerkezetének elemzésével és az eddig más kötőhelyeken azonosított DAAO gátlószerek áttekintésével kezdtük. Megállapítottuk, hogy az enzim kötőhelye – a befogadásra kerülő D-serin tulajdonságainak megfelelően - egy kisméretű poláros zseb, amelyben legin-

kább egy-két gyűrűt tartalmazó vegyületek férnek el. A gátlószerek és a kötőhelyet alkotó aminosavak között kialakuló kölcsönhatások nélkül nem lehet hatékony vegyületet azonosítani, ezért lényeges, hogy az ott megtalálható argininnel (Arg283) és aromás aminosavakkal (pl. Tyr228) kedvező kölcsönhatások alakuljanak ki. Ezeket a feltételeket ugyanis maga a benzoészav is teljesíti: aromás gyűrűje a környező aromás aminosavakkal, a sav funkció pedig az említett argininnel alakít ki kedvező kölcsönhatást. Az aromás-aromás kölcsönhatások elősegítése érdekében két gyűrűt tartalmazó vegyületekben gondolkodtunk, amelyek szerkezetükből adódóan képesek az argininnel is kölcsönhatásba lépni. A lehetséges szerkezeteket áttekintve összesen 12 különböző gyűrűrendszert állítottunk elő és a vegyületeket teszteltük. Vizsgálataink alapján egy ter-

eredmények elemzésével döntöttünk a vegyületek további sorsáról és a vizsgálati tapasztalatainkat beépítettük a következő optimalizációs ciklus tervezési fázisába.

Munkánk során több mint ötven ilyen ciklust valósítottunk meg, amelynek eredményeképpen két olyan vegyületet kaptunk, amely a benzoészavnál mind a kötődési, mind pedig a felszívódási és eloszlási sajátságok tekintetében jobbnak bizonyult [5]. A további lépéshez azonban a laboratóriumi vizsgálatok eredményét élő szervezetben is meg kellett erősíteni. Ebben volt segítségünkre a Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézetében működő, Szőkö Éva egyetemi tanár által vezetett kutatócsoport. Együttműködésünk során nem csak a két kiválasztott vegyület előnyös felszívódási és eloszlási tulajdonságait sikerült igazolnunk, de azt is bizonyítottuk, hogy a vegyületek a DAAO gátlásával valóban növelik a D-szerin mennyiségét. Ezáltal pedig megnyílik az út arra, hogy a vegyületeket a skizofrénia pozitív, negatív és kognitív tüneteire rendelkezésre álló állatmodellekben vizsgáljuk, és ezáltal képet kaphassunk a várható terápiás előnyökről. A Nemzeti Agykutatási Program által támogatott kutatásaink rámutatnak arra, hogy ha az E-210 jelű tartósítószerből nem lesz gyógyszer, a benzoészav hatásmechanizmusán alapuló, de annál kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkező DAAO gátlószerek új lehetőségeket hozhatnak a skizofrénia kezelésében.



5. ábra Új, hatékony DAAO gátlószerek azonosítása

mészetes anyagot, az izatint azonosítottuk, amelynek hatékonysága azonban elmaradt a benzoészavétól. A hatékonyság javítása érdekében további izatinszármazékokat szintetizáltunk, de a gyűrűrendszert nem érintő szerkezeti módosítások nem vezettek eredményre. Ezért végül a gyűrűrendszer módosítása mellett döntöttünk és az alapvegyület vázába egy nitrogén atomot beépítve jutottunk az **5. ábrán** látható indazol származékhoz.

Az első vizsgálatok megerősítették, hogy az általunk azonosított új indazol származék DAAO kötődése eléri a benzoészavét, és rámutattak arra is, hogy az új szerkezet a felszívódás és eloszlás szempontjából is kedvezőbb. Így a következő feladat – az előnyös szerkezeti sajátságok megtartása mellett – a kötődés további optimalizálása volt. E munka során a gyógyszerkutatás ciklikus, tervezés-szintézis-tesztelés-elemzés munkamódszerét követtük.

A tervezési lépésben a DAAO röntgenszerkezetéből kiindulva és egy az amerikai Schrödinger céggel közösen kidolgozott új gyógyszertervezési módszer alkalmazásával a céljainknak várhatóan megfelelő vegyületeket terveztünk. Ezt követően a tervezett vegyületeket laboratóriummunkában előállítottuk és vizsgáltuk fizikai-kémiai, biofizikai, biokémiai és farmakológiai tulajdonságaikat. Végül az

KESERŰ GYÖRGY MIKLÓS

HIVATKOZÁSOK

- [1] Bitter I; Füredi J. (2000) Skizofrénia, Medicina, Budapest.
- [2] Ágai-Csongor E; Domány G; Nógrádi K; Schmidt E; Galambos J; Vágó I; Keserű GM; Greiner I; Laszlovszky I; Gere A; Schmidt E; Kiss B; Vastag M; Tihanyi K; Sággy K; Laszly J; Gyertyán I; Zájér-Balázs M; Gémesi L; Kapás M; Szombathelyi Z (2012). „Discovery of cariprazine (RGH-188): a novel antipsychotic acting on dopamine D3/D2 receptors”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22 (10): 3437–3440
- [3] Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, Barabássy Á, Debelle M, Durgam S, Bitter I, Marder S, Fleischhacker WW (2017). „Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial.” *Lancet* 389(10074):1103-1113.
- [4] Lane HY, Lin CH, Green MF, Helleman G, Huang CC, Chen PW, Tun R, Chang YC, Tsai GE. (2013) Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor. *JAMA Psychiatry* 70(12):1267-75.
- [5] Szilágyi, B, Kovács, P, Ferenczy, GG, Rác, A, Németh, K, Visy, J, Szabó, P, Ilas, J, Balogh, GT, Monostory, K, Vincze, I, Tábi, T, Szőkö, É, Keserű GM. (2018) Discovery of isatin and 1H-indazol-3-ol derivatives as d-amino acid oxidase (DAAO) inhibitors. *Bioorg Med Chem.* www.doi.org/10.1016/j.bmc.2018.02.004