

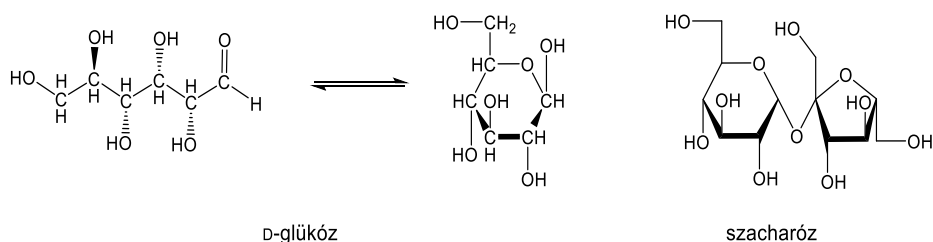
Somsák László

Szénhidrát gyógyszerek¹

A köznap gondolkodásban a szénhidrátok és gyógyszerek fogalma általában nem kapcsolódik össze. Míg egy gyógyszert az egészség megőrzéséhez, helyreállításához szükséges, általában kedvező hatású anyagként képzelünk el, a szénhidrátok (cukrok) – jóllehet mindennapi táplálkozásunk alapvető összetevői – manapság inkább az egészséges életmóddal kevésbé összeegyeztethető táplálékelemként jelennek meg. Természetesen, mint minden sztereotípiá, ez a kép is túlegyszerűsített, és ha kissé mélyebbre hatolunk, a részletesebb ismeretek sokkal árnyaltabb bemutatást tesznek lehetővé.

Szénhidrátok a természetben

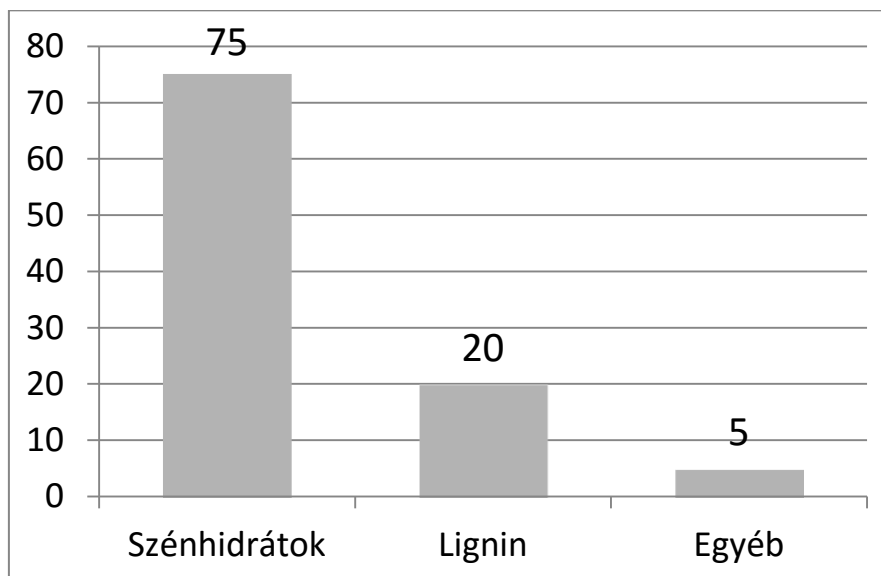
A szénhidrátok (szacharidok, glikánok) – általában, de nem kizárólagosan szénből (C), hidrogénből (H) és oxigénből (O) felépülő vegyületek – leggyakoribb képviselője a fotoszintézis során keletkező egyszerű cukor, a glükóz (szőlőcukor), amely vizes oldatban egy nyílt láncú és többféle gyűrűs forma egyensúlyban álló keveréke (1. ábra). A glükóz (más egyszerű cukrokhoz hasonlóan) vegyületekben főleg a gyűrűs formájában található meg. A glükóz és a fruktóz (gyümölcscukor) vegyülete egy összetett cukor, a szacharóz (nád- vagy répacukor, 1. ábra), amely a legnagyobb mennyiségben használt édesítőszer.



1. ábra. A D-glükóz nyílt láncú és legstabilisabb gyűrűs formája, illetve a szacharóz szerkezeti képlete.

¹ Elhangzott a DAB 2016. évi díjkiosztó közgyűlésén.

A szénhidrátok a Földön a legnagyobb mennyiségben jelenlévő szerves anyagok (Lichtenthaler 2004). Az évente több mint 100 milliárd tonna nagyságrendben újratermelődő biomassza (2. ábra) mintegy háromnegyedét néhány egyszerű cukor (pl. a glükóz, xilóz, glükózamin) sokszoros összekapcsolódásával (polimerizációjával) képződő óriásmolekulák (cellulóz, hemicellulóz, kitin, keményítő, glikogén stb.) alkotják. Ezek a vegyületek a különböző élő szervezetek vázanyagai és tápanyagraktárai. A fenti anyagmennyiség további egyötödét a lignin teszi ki, amely a fás szárú növények fő vázanyaga a cellulóz mellett. Csak a maradék öt százalékban találjuk azokat a közismert, az életjelenségek szempontjából nélkülözhetetlen anyagfajtákat, mint a fehérjék, nukleinsavak, zsírok és zsírszerű anyagok, valamint az ún. másodlagos anyagcseretermékeket, pl. alkaloidokat, antibiotikumokat, terpenoidokat, szteroidokat, amelyek jelentősége a rendelkezésünkre álló gyógyhatású készítmények között aligha becsülhető túl. Figyelemre méltó, hogy a szénhidrátok a nukleinsavak alkotórészei között is megtalálhatók, illetve valamennyi, előbb említett biológiai anyagfajttával összekapcsolódva (ún. glikokonjugátumokat képezve) hozzájárulnak azok életjelenségekben betöltött szerepének megvalósításához (Nelson and Cox 2005).



2. ábra: A biomassza összetétele (%).

A szénhidrátok az élővilágban a legszélesebb körben elterjedt vegyülettípusok. Minden élő sejt felszínét egy összetett cukormolekulákból álló réteg, az ún. glikokalix borítja be, amely mintegy 50-400 nanométer vastagságban veszi körül a sejtfelszínét. A sejtfallal rendelkező sejtípusok esetén a sejtfal fő kompo-

nense is szénhidrát. A sejtet a külvilágból megközelítő bármilyen molekula (pl. hormon, méreganyag), jótékony vagy káros hatású vírus, baktérium, vagy akár egy másik sejt elsőként jó eséllyel egy sejt felszíni szachariddal találkozik, és ez az esemény meghatározza, hogy az érkező molekula meg tud-e kötődni az adott sejten, és így lehetőséget kap-e további „cselekményekre” (*Imberty and Varrot 2008*). Ilyen további események lehetnek pl. a megtermékenyítés (az ivarsejtek egymásra találása), a sejtadhézió, a sejtosztódás kontakt gátlása, az immunválasz kialakulása, vírusreplikáció, parazita fertőzések, gyulladási folyamatok keletkezése, hormonok, toxinok megkötődése a sejteken, e folyamatok mindegyike alapvető biológiai jelenségekkel kapcsolatos (*Varki 1993, Dwek 1996*).

A szénhidrátok az élő szervezeteket felépítő anyagok között a legbonyolultabb és legváltozatosabb szerkezeteket hozzák létre. Ennek következtében a szerkezetükben tárolt információ mennyisége minden más biológiai anyagfajta (elsősorban a nukleinsavak és a fehérjék) információ tartalmánál nagyságrendekkel nagyobb (*Turnbull and Field 2006, Werz, Ranzinger et al. 2007*). A sejteket borító glikokalix ily módon egyfajta „ujjlenyomat”-ként jelenik meg, amely az élővilágban egyedülálló sejt-, illetve szövetszintű azonosítást és felismerést tesz lehetővé, és ami ezen túl az adott sejt állapotáról (pl. összejt-kifejlett sejt; egészséges-beteg sejt) is tudósít. Mindezek alapján ma már gyakran nevezik ezt az információhordozó, -tároló kapacitást, a szénhidrátkódot a biológia harmadik nyelvének, amely kiegészíti a nukleinsav- és fehérjenyelvet (*Gabius 2009*). A szénhidrátok nyelvét az ún. glikoenzimek (a cukorszármazékok felépítésére és szétbontására szakosodott fehérjék) írják, és a lektinek (a szénhidrát struktúrákat felismerő fehérjék) olvassák. A szénhidrátok szerkezetére vonatkozó utasításokat – ellentétben a fehérjékével – a nukleinsavak nem tárolnak, ezek a molekulák az adott szervezetet adott környezetben érő hatások nyomán is változhatnak.

Szénhidrátok a gyógyszerekben

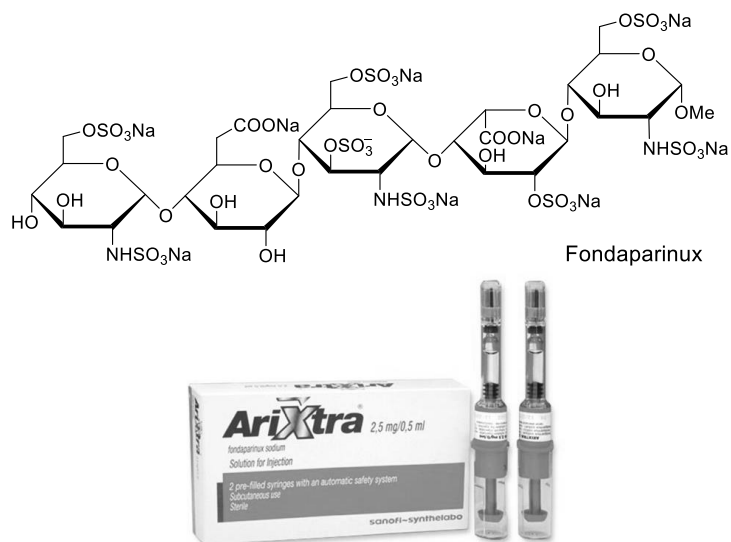
Az előbbieken vázolt ismeretek, melyeknek részleteire az utóbbi három évtizedben derült fény, és ma is folyamatosan kiterjedt kutatások tárgyát képezik, megalapozzák a szénhidrát származékok alkalmazásának lehetőségeit is (*Wong 2003*) egyebek között diagnosztikumok és gyógyszerek előállítására (*Turnbull and Field 2006*), szinte mellékhatások nélküli sejt/szövetspecifikus terápiás módszerek kidolgozására (*Davis 2000*), igen pontos hatóanyag-célbajuttatásra (*Gabius 2000*), valamint az antibiotikum-rezisztencia leküzdésére (*Ritter and Wong 2001*).

Napjaink gyógyszerkincse hozzávetőlegesen 1800 hatóanyagfajtát (kémiai entitást) tartalmaz, ezek közül mintegy 1500 az 500-nál kisebb molekulatömegű ún. kismolekula, melyek többsége szintetikus készítmény (*Schreiber, Kapoor et al. 2007*). Ennek a gyógyszerkincsnek csak 5-6 %-ában találunk az alkotórészek

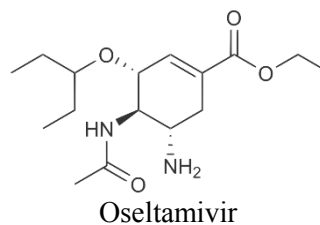
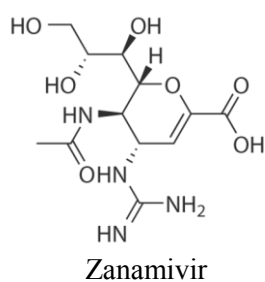
között szénhidrátokat. Ez a fentiekben vázolt anyagmennyiség, elterjedtség, változatosság fényében meglepő lehet, azonban számos tényező ad rá magyarázatot. Így a szénhidrátok általában nem felelnek meg az ún. „gyógyszerszerűség” (a szájon át alkalmazható hatóanyagok tulajdonságainak statisztikai elemzéséből származtatható szabályszerűségek) követelményeinek: igen jó vízoldhatóságuk megnehezíti a biológiai célpontokhoz való eljutást; számos szénhidrát származék a szervezetben uralkodó kémiai körülmények között, illetve enzimek hatására elbomlik; kötődésük a biológiai célponthoz gyakran nem elég erős. A profitorientált gyógyszeripar számára fontos tényező, hogy bonyolult szerkezetük szintetikus előállításuk sokszor nem kifizetődő. A legfontosabb ok azonban az, hogy a szénhidrátok és származékaik biológiai kölcsönhatásainak jó része még ma is felderítetlen.

Mai gyógyszereink között szénhidrátokat tartalmaznak pl. a véralvadás gátlására alkalmazott heparinkészítmények, számos, többnyire fermentációs úton (élő mikroorganizmusok vagy enzimfehérjék által) előállított antibiotikum, egyes gyomor- és bélrendszeri zavarok kezelésére alkalmazott szerek, bizonyos vírus- és bakteriális fertőzések elleni és egyes anyagcserebetegségek, pl. a cukorbetegség gyógyításában használható orvosságok (*Klyosov 2012*). Külön csoportot képeznek az ún. konjugált vakcinák (betegséget okozó mikrobákból származó, cukorjellelű óriásmolekulák és immunválaszt kiváltó fehérjék vegyületei), amelyek piacon, vagy klinikai kipróbálás alatt vannak baktériumok, gombák, vírusok, paraziták, tumorok elleni alkalmazásra (*Astronomo and Burton 2010*).

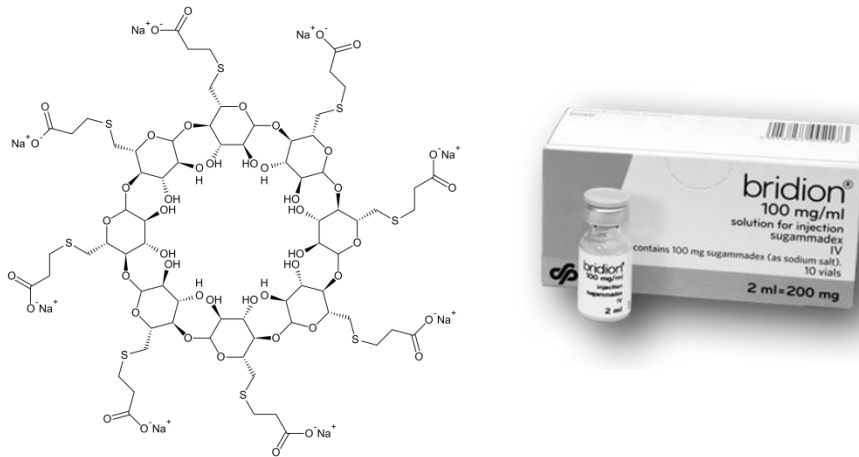
Intenzív kutatások folynak egyrészt a szénhidrátok élő szervezetben tapasztalható kölcsönhatásainak felderítésére, illetve a már megismertek felhasználására új típusú gyógyszerhatóanyagok kifejlesztésére. Ezen úttörő vizsgálatok már ma is piacon levő készítményeket eredményeztek, mint pl. a mesterséges antitrombotikum fondaparinux (Arixtra[®], 3. ábra), vagy az influenzavírus-fertőzés leküzdését segítő zanamivir (Relenza[®]) és oseltamivir (Tamiflu[®]) (4. ábra) (*Ernst and Magnani 2009*), illetve a magyar kutatók (Cylolab Kft., Budapest) jelentős részvételével kidolgozott, a műtéti altatás megszüntetésekor használatos izomlazító-ellenszer (rocuronium antidotum) sugammadex (Bridion[®], 5. ábra) (*Szente 2015*).



3. ábra: A természetes heparin óriásmolekula szerkezetének a véralvadásgátlásért felelős részletét tartalmazó mesterséges antikoaguláns, a fondaparinux (Arixtra®).



4. ábra: Az influenzavírus szaporodását megakadályozó enzimgátlók, a zanamivir (Relenza®) és az oseltamivir (Tamiflu®).



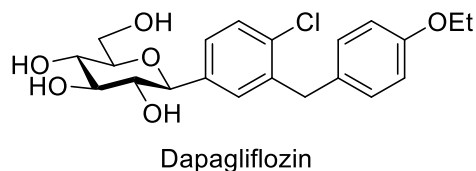
5. ábra: A műtétek során alkalmazott izomlazító (a rocuronium) szervezetből történő eltávolítására alkalmazott sugammadex (Bridion®).

Szénhidrátok a cukorbetegség ellen

Mivel a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén folyó saját kutatásainkhoz is kapcsolódik, részletesebben szólnunk a cukorbetegség kezelésében alkalmazott szénhidrát származékokról (*Somsák, Bokor et al. 2011*). A *diabetes mellitus* napjainkban világméretben járványszerűen terjedő kór, amelynek elsődleges tünete a vér megnövekedett glükóztartalma. A megemelkedett vércukorszint több létfontosságú szervet károsít, ami hosszú távon az életminőség jelentős romlásához, végső soron halálhoz is vezethet. A betegség globálisan és hazánkban is a népesség mintegy 10 %-át érinti, és nagyon sokan vannak olyanok, akik diagnózis hiányában nem is tudnak az állapotukról. Az előrejelzések két évtizeden belül további ~50%-os növekedést vetítenek előre, és ennek megfelelően az erre fordított egészségügyi kiadások jelentős bővítése is szükséges lesz. A cukorbetegség II. típusa, az ún. nem inzulinfüggő diabetes teszi ki az ismert esetek kb. 95%-át, ezért mind az akadémiai, mind a gyógyszeripari szférában kiemelt kutatások folynak ezen a területen (*Somsák, Czifrák et al. 2008*). E vizsgálatok egy részében a szénhidrátok antidiabetikus terápiás lehetőségeit tanulmányozták.

A kilencvenes évek második felében kerültek forgalomba az alfa-glükoszidázgátlók, amelyek a béltraktusban található, a tápanyag szénhidrátjait bontó enzimek működésének lassításával a vérbe felszívódó glükóz mennyiségét csökkentik. Ezek a szerek (acarbose – Glucobay®, Precose®; miglitol – Glyset®; voglibose – Basen®, Voliphage®) kellemetlen mellékhatásaik (hasmenés, felfúvódás) ellenére ma is használatosak (*Somsák, Bokor et al. 2011*).

Az elmúlt évek jelentős gyógyszeripari áttörése a gliflozin típusú gyógyszerek engedélyezése a II. típusú cukorbetegség kezelésére (Washburn 2012). A vegyületcsalád felfedezése azon a megfigyelésen alapult, hogy az elsősorban az almafélékben előforduló természetes glükózszármazék, a florizin vércukorszint-csökkentő hatásának bizonyult. Ezt a hatást a florizin a glükóz szállításában részt vevő fehérjék (nátriumfüggő glükóztranszporterek, az angol elnevezés rövidítésével SGLT-k) működésének gátlásával fejt ki. Elsősorban a vesében található az SGLT2 fehérjetípus, amelynek feladata a vizeletbe került, a szervezet számára nagyon értékes tápanyag, a glükóz elvesztésének megakadályozása azáltal, hogy a vizeletből „visszaszívja” a cukrot. Az SGLT2 gátlása cukorbetegség esetén fokozott glükózuriához (vizelettel történő glükózürítéshez) vezet, így a vércukorszint csökkenését eredményezi, ezáltal hozzájárulva a vér normális glükózsztípjének helyreállításához. A természetes anyag florizin stabilitása nem megfelelő a gyógyszerként való alkalmazáshoz, ezért mintegy másfél évtizeden át tartó szintetikus munkával számos analóg vegyületet állítottak elő, amelyek már megfeleltek a gyógyszerkészítés követelményeinek, és hatásuk is jobb volt a florizinénál. Ezen erőfeszítések eredményeképpen történt meg ennek a gyógyszer-családnak a forgalomba hozatala az utóbbi években: dapagliflozin – Forxiga[®] (6. ábra), 2012; canagliflozin – Invokana[®], 2013; empagliflozin – Jardiance[®], 2014; tofogliflozin – Apleway[®], 2014; ipragliflozin – Suglat[®], 2014.



6. ábra. Az elsőként engedélyezett (*first in class*) SGLT2 gátló a II. típusú cukorbetegség kezelésére.

Saját kutatásainkban a cukorbetegség egy további terápiás lehetőségének vizsgálatához állítunk elő cukorszármazékokat. A II. típusú cukorbetegség fennállása esetén kimutatták a máj fokozott glükóztermelését, ami az egyik fontos oka a vércukorszint megemelkedésének (Somsák, Bokor et al. 2011). E folyamat fő szabályozója a glikogén foszforiláz (GP) enzimfehérje, amelynek gátlásával a vércukorszint csökkentése is elérhető. Az ezen a területen széles körű hazai és nemzetközi együttműködésben végzett, a szintetikus szerves kémián túl az enzimkinetika, a fehérje krisztallográfia és a számítástechnika eszköztárát is alkalmazó kutatásaink során három olyan glükóz alapú vegyületcsaládot fejlesztünk ki, amelyek a GP gátlására olyan hatékonyak, hogy gyógyszerre fejlesz-

tésük is komolyan megfontolandó (Somsák, Bokor et al. 2010). Az ezekkel a vegyületekkel végzett állatkísérletek is igazolták a várakozásokat, megmutatva, hogy a gátlószerek diabetikus patkányoknál csökkentették a vércukorszintet, növelték a vérplazma inzulinszintjét és helyreállították a teljes-test inzulin-érzékenységet (Docsa, Czifrák et al. 2011, Nagy, Docsa et al. 2013, Docsa, Marics et al. 2015). A GP gátló vegyületek ezen túl hatásosak lehetnek korai szív- és érrendszeri megbetegedések kezelésére és/vagy megelőzésére nem diabeteses paciensek esetén, szívritmuszavarok stabilizálására, iszkémiás károsodások elleni védelemre (szívben, agyban) és daganatnövekedés megelőzésére, amely területeken a vizsgálatok folyamatban vannak.

* * *

A szénhidrát származékok és mindenekelőtt a glikokonjugátumok élő szervezetekben megfigyelt elterjedtsége okán a szénhidrát kód megfejtése és működésének megértése – a nukleinsavak és fehérjék funkcióinak ismerete mellett, illetve azokkal együtt – olyan új tudásanyagot szolgáltat, mellyel az életjelenségeket a mainál magasabb szinten magyarázhatjuk, és szükség esetén értően és tudatosan befolyásolhatjuk. Ezek az információk új irányokat szabhatnak számos betegség terápiás megközelítésében és a gyógyszerfejlesztésben is (Wong 2003).

Irodalom

- Astronomo, R. D. and D. R. Burton (2010). "Carbohydrate vaccines: developing sweet solutions to sticky situations?" *Nature Reviews Drug Discovery* **9**(4): 308-324.
- Davis, B. G. (2000). "Hand in glove." *Chemistry & Industry*(4): 134-138.
- Docsa, T., K. Czifrák, C. Hüse, L. Somsák and P. Gergely (2011). "The effect of glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin on the glycogen metabolism in liver tissues of streptozotocin-induced and obese diabetic rats." *Molecular Medicine Reports* **4**: 477-481.
- Docsa, T., B. Marics, J. Németh, C. Hüse, L. Somsák, P. Gergely and B. Peitl (2015). "Insulin sensitivity is modified by a glycogen phosphorylase inhibitor: glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin in streptozotocin-induced diabetic rats." *Current Topics in Medicinal Chemistry* **15**: 2390-2394.
- Dwek, R. A. (1996). "Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars." *Chemical Reviews* **96**: 683-720.
- Ernst, B. and J. L. Magnani (2009). "From carbohydrate leads to glycomimetic drugs." *Nature Reviews Drug Discovery* **8**(8): 661-677.
- Gabius, H. J. (2000). "Biological information transfer beyond the genetic code: The sugar code." *Naturwissenschaften* **87**(3): 108-121.
- Gabius, H. J., Ed. (2009). *The Sugar Code - Fundamentals of Glycosciences*. Weinheim, Wiley-VCH.

- Imberty, A. and A. Varrot (2008). "Microbial recognition of human cell surface glycoconjugates." *Current Opinion in Structural Biology* **18**(5): 567-576.
- Klyosov, A. A. (2012). "Carbohydrates and drug design." *ACS Symp. Ser.* **1102**(Glycobiology and Drug Design): 3-22.
- Lichtenthaler, F. W. (2004). Carbohydrates as raw materials for chemical industry. *Collection of Lectures of the Summer Schools on Green Chemistry*. P. Tundo. Venice: 105-127.
- Nagy, L., T. Docsa, A. Brunyánszki, M. Szántó, C. Hegedős, J. Marton, B. Kónya, L. Virág, L. Somsák, P. Gergely and P. Bai (2013). "Glycogen phosphorylase inhibitor *N*-(3,5-dimethyl-benzoyl)-*N'*-(β -D-glucopyranosyl) urea improves glucose tolerance under normoglycemic and diabetic conditions through rearranging hepatic metabolism." *PLoS ONE* **8**(7): e69420.
- Nelson, D. L. and M. M. Cox (2005). *Lehninger Principles of Biochemistry*. New York, W. H. Freeman and Company.
- Ritter, T. K. and C. H. Wong (2001). "Carbohydrate-based antibiotics: A new approach to tackling the problem of resistance." *Angewandte Chemie-International Edition* **40**(19): 3509-3533.
- Schreiber, S. L., T. M. Kapoor and G. Wess (2007). *Chemical Biology - From Small Molecules to Systems Biology and Drug Design*. Weinheim, WILEY-VCH.
- Somsák, L., É. Bokor, K. Czifrák, L. Juhász and M. Tóth (2011). Carbohydrate derivatives and glycomimetic compounds in established and investigational therapies of type 2 diabetes mellitus. *Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes*. M. B. Zimering. Rijeka, InTech Open Access Publisher: 103-126.
- Somsák, L., É. Bokor, K. Czifrák, B. Kónya, S. Kun and M. Tóth (2010). "A glikogén foszforiláz glükózanalóg gátlószerei, mint potenciális antidiabetikumok." *Magyar Kémiai Folyóirat* **116**: 19-30.
- Somsák, L., K. Czifrák, M. Tóth, É. Bokor, E. D. Chrysina, K. M. Alexacou, J. M. Hayes, C. Tiraidis, E. Lazoura, D. D. Leonidas, S. E. Zographos and N. G. Oikonomakos (2008). "New inhibitors of glycogen phosphorylase as potential antidiabetic agents." *Current Medicinal Chemistry* **15**: 2933-2983.
- Szente, L. (2015). "Ciklodextrinek: nanoméretű konténerektől a terápiás eszközökig." *Magyar Kémiai Folyóirat* **121**: 34-38.
- Turnbull, J. E. and R. A. Field (2006). "Emerging glycomics technologies." *Nature Chemical Biology* **3**(2): 74-77.
- Varki, A. (1993). "Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct." *Glycobiology* **3**: 97-130.
- Washburn, W. N. (2012). SGLT2 Inhibitors in Development. *New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches*. R. M. Jones, The Royal Society of Chemistry: 29-87.
- Werz, D. B., R. Ranzinger, S. Herget, A. Adibekian, C. W. von der Lieth and P. H. Seeberger (2007). "Exploring the structural diversity of mammalian carbohydrates ("Glycospace") by statistical databank analysis." *ACS Chemical Biology* **2**(10): 685-691.
- Wong, C. H. (2003). *Carbohydrate-based Drug Discovery*. Weinheim, WILEY-VCH.