

### [Akceptuje](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal](#) [Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)  
[Kontakt](#)



[Laboratoria](#)  
[.net](#)  
[Innowacje](#)  
[Nauka](#)  
[Technologie](#)

[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

zapisz się



- [Nowe technologie](#)
- [Felieton](#)
- [Tygodnik "Nature"](#)
- [Edukacja](#)
- [Artykuły](#)
- [Przemysł](#)

[Strona główna](#) > [Artykuły](#)

## Modulacja allosteryczna jako nowa strategia w farmakoterapii zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego

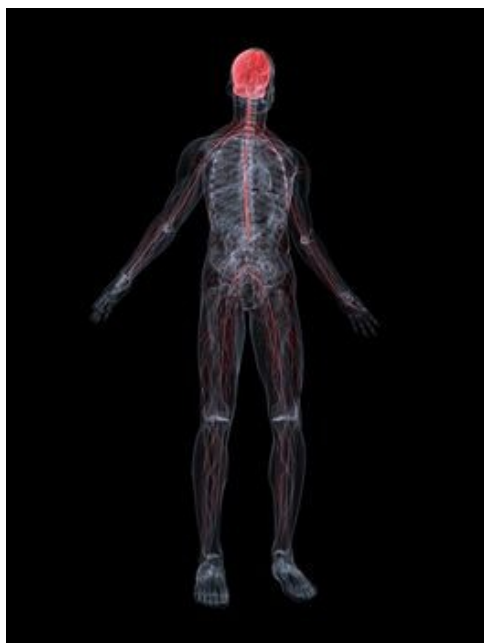
Zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego stanowią około 25% chorób występujących w krajach rozwiniętych. W 2004 roku w krajach Unii Europejskiej łączny koszt związany z chorobami psychicznymi (leczenie i koszty powiązane: obniżona aktywność zawodowa i społeczna) został oceniony na 386 miliardów euro, przy czym najbardziej kosztownym schorzeniem spośród tych chorób była depresja. Leczenie depresji i koszty powiązane zostały łącznie ocenione na 104 miliardy euro przy około 20 milionach zdiagnozowanych przypadków. Dodatkowo liczba osób dotkniętych tą chorobą rośnie, w latach 50 XX wieku cierpiało na nią ok. 0,1 % populacji, natomiast w 1990 r. było

to już 10 - 15%. Kolejnym, istotnym problemem społecznym są zaburzenia lękowe. Spośród wszystkich przypadków tych zaburzeń, około połowa zostaje rozpoznana, z tego połowa poprawnie zdiagnozowana i leczona, przy czym skuteczność terapii ocenia się na 50% (1).

Pierwszymi lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwlękowymi były barbiturany. Są to jednak związki toksyczne, wykazujące dużo efektów ubocznych. Z tego powodu zostały one zastąpione przez benzodiazepiny (np. Relanium, Xanax), które działają szybko i efektywnie już po pierwszej dawce. Niestety przyjmowaniu tych związków także towarzyszą efekty uboczne takie, jak: sedacja i zaburzenia zdolności poznawczych. Dodatkowo przyjmowanie benzodiazepin przez dłuższy czas skutkuje wystąpieniem lekozależności i tolerancji. Problemy związane ze stosowaniem benzodiazepin doprowadziły do odkrycia i wprowadzenia do terapii selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (np. Prozac). Posiadają one mniejszą liczbę efektów ubocznych lecz efekt terapeutyczny obserwowany jest dopiero po 4 - 6 tygodniach przyjmowania leku.

Obecnie stosuje się szereg leków przeciwdepresyjnych działających według różnych mechanizmów, jednakże skuteczność żadnego z nich nie przekracza 60%. Jest to wielkość niewiele większa niż obserwowana dla placebo (40%) i niższa niż przy zastosowaniu terapii elektrowstrząsami. Z tego powodu nadal trwają poszukiwania lepszych, bardziej skutecznych leków przeciwdepresyjnych posiadających mniej efektów ubocznych (2,3,4,5).

Zadanie to jest znacznie utrudnione, gdyż pomimo kilkudziesięciu lat badań nadal nie są znane dokładne mechanizmy powstawania depresji. Duże nadzieje wiąże się z wykorzystaniem substancji oddziałujących na układ glutaminanergiczny.



Kwas glutaminowy jest najważniejszym, pobudzającym neuroprzekaźnikiem w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) ssaków. Szacuje się, że neurony glutaminergiczne stanowią ok. połowę neuronów w mózgu (6). Glutaminian (kwas glutaminowy) działa poprzez stymulację dwóch klas receptorów: jonotropowych (iGluR) oraz metabotropowych (mGluR). Receptory iGlu funkcjonują poprzez regulację przepływu jonów w kanałach jonowych, natomiast ligandy receptorów mGlu działają poprzez sprzężenie z białkiem G (7). Receptory iGlu podzielono na trzy typy: NMDA, AMPA i kainowe - nazwy te wywodzą się od pierwotnie zidentyfikowanych, selektywnych agonistów. Receptory mGlu należą do klasy C receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR). W klasie tych receptorów scharakteryzowano dotychczas 8 typów (mGluR1-mGluR8), które podzielono dodatkowo na trzy grupy w zależności od homologii sekwencji aminokwasowej, typu szlaku przekazywania sygnału oraz farmakologii (Grupa I: mGlu1-5, Grupa II: mGlu2 i 3, Grupa III: mGlu4 i 6-8). Receptory te są rozpowszechnione w OUN i odpowiadają za

regulację różnorodnych procesów fizjologicznych (8). Przypuszcza się, że dysfunkcja działania układu glutaminergicznego może być jednym z powodów występowania chorób układu nerwowego takich, jak: depresja, zaburzenia lękowe, choroba Parkinsona czy schizofrenia (9).

Obecnie znane są dwa sposoby modyfikowania aktywności receptorów glutamatergicznych: poprzez mechanizm ortosteryczny lub allosteryczny (modulatory allosteryczne). Pierwszy z nich polega na wprowadzeniu do ustroju substancji, która współzawodniczy o dostęp do miejsca ortosterycznego z endogennym ligandem. Substancja taka może posiadać aktywność antagonisty, kompetytywnego agonisty lub częściowego agonisty.

Mechanizm allosteryczny polega natomiast na wykorzystaniu związków małowcząsteczkowych, które wiążą się z receptorem w innym miejscu niż substancja endogenna. Ligandy allosteryczne nie powodują aktywacji receptora, lecz modulują jego odpowiedź poprzez wzmocnienie (PAM, ang. positive allosteric modulator) lub osłabienie (NAM, ang. negative allosteric modulator) siły działania endogenego liganda.

Do wystąpienia ich działania niezbędna jest obecność związku endogenego (lub agonisty), który wiąże się w miejscu ortosterycznym (8).

Modulatory allosteryczne wykazują szereg cech, które czynią je lepszymi lekami w terapii niż ortosteryczne ligandy. Duża ilość ortosterycznych miejsc wiążących powoduje, że trudno jest otrzymać wysoce selektywny związek działający na poszczególne podtypy mGluR. Wykorzystanie allosterycznego miejsca wiążącego jako targetu dla leków pozwoli uzyskać większą specyficzność receptorową (10). Dodatkowo, efekty wywoływane przez modulatora ulegają wysyceniu. Oznacza to, że po związaniu z receptorem substancja nie wywołuje dodatkowych efektów, dzięki czemu nie może być przedawkowana. Następnie, skutki działania modulatora są obserwowane tylko w momencie obecności endogenego agonisty. Ta cecha jest istotna ze względu na zachowanie naturalnego funkcjonowania układu nerwowego (modulację odpowiedzi uzyskują tylko te neurony w mózgu, gdzie nastąpiło naturalne wydzielenie neurotransmitera). Istotne jest także, iż związki chemiczne będące modulatorami allosterycznymi nie są pochodnymi aminokwasów, dzięki czemu mogą posiadać dużo lepsze właściwości farmakodynamiczne (biodostępność, przenikalność bariery krew-mózg czy czas retencji w organizmie) (9).

Pierwszym selektywnym modulatorem allosterycznym (receptora mGlu4) był PHCCC (N-fenyl-7-(hydroksyimino)cyklopropa[b]-chromen-1a-karboksyamid). W badaniach na zwierzętach związek ten wykazał zmniejszenie degeneracji neuronów dopaminowych oraz odwrócenie bezruchu wywołanego rezerpiną (11). Rezultaty te zasugerowały, że może on być potencjalnym lekiem wykorzystywanym w terapii choroby Parkinsona. Okazało się jednak, że PHCCC charakteryzuje się stosunkowo niską aktywnością i słabą rozpuszczalnością w wodzie. Dlatego prowadzi się intensywne poszukiwania bardziej aktywnych modulatorów. Na chwilę obecną istnieje ok. kilkuset bardziej lub mniej aktywnych modulatorów receptora mGlu4, natomiast znanych jest tylko kilka aktywnych modulatorów mGluR7 i jeden mGluR8. Dla porównania można wspomnieć, że rozpoznano kilkadziesiąt tysięcy substancji będących ligandami receptorów serotoninowych.

Warto zaznaczyć, że również w Polsce prowadzi się poszukiwania nowych modulatorów receptorów glutaminianergicznych III grupy. Przykładowo, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk jest beneficjentem projektu współfinansowanego z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego UE pod tytułem „Modulacja allosteryczna - nowa strategia w farmakoterapii. Identyfikacja własności psychotropowych ligandów receptorów glutaminianergicznych III grupy”(12).

Autor: Małgorzata Staroń

Fot: <http://www.buzzle.com/>

## Literatura

- 1) A. Palucha, A. Pilc, 2007, Metabotropic glutamate receptor ligands as possible anxiolytic and antidepressant drugs, *Pharmacology&Drugs*, 115, 116-147
- 2) T. Dinan, 2006, Therapeutic options: addressing the current dilemma, *European Neuropsychopharmacology*, 16(Suppl 2), 119-127
- 3) D. J. Nutt, 2005, Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders, *CNS Spectrum*, 10, 49–56
- 4) M.J. Millan, 2003, The neurobiology and control of anxious states, *Progress in Neurobiology*, 70, 83–244
- 5) M.J. Millan, 2006, Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application, *Pharmacology&Therapeutics*, 110, 135–370
- 6) P.L. Mc Geer, J.C.Eccles, E.G. Mc Geer, 1987, *Molecular neurobiology of the mammalian brain*, New York: Plenum Press.
- 7) D.T. Monaghan, R.J. Bridges, C.W. Cotman, 1989, The excitatory aminoacid receptors: their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 29, 365–402
- 8) S.P. East, S. Bamford, M.G.A. Dietz, Ch. Eickmeier, A. Flegm, B. Ferger, M.J. Gemkow, R. Heilker, B. Hengerer, A. Kotey, P. Loke, G. Schänzle, H-D. Schubert, J. Scott, M. Whitaker, M. Williams, P. Zawadzki, K. Gerlach, 2010, An orally bioavailable positive allosteric modulator of the mGlu4 receptor with efficacy in an animal model of motor dysfunction, *Bioorganic & Medicinal chemistry Letters*, 20, 4901-4905
- 9) C.W. Lindsey, C. M. Niswender, D.W. Engels, C.R. Hopkins, 2009, Recent Progress in the Development of mGluR4 Positive Allosteric Modulators for the treatment of Parkinson's Disease, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 9, 949-963
- 10) C.M. Niswender, K.A. Johnson, C.D. Weaver, C.K Jones, Z. Xiang, Q. Luo, A.L. Rodriguez, J.E. Marlo, T. de Paulis, A.D. Thompson, E.L. Days, T. Nalewajko, Ch.A. Austin, M.B. Williams, J.E. Atala, R. Williams, C. W. Lindsley, P.J. Conn, 2008, Discovery, Characterization, and Antiparkinsonian Effect of Novel Positive Allosteric Modulator of Metabotropic Glutamate Receptor 4, *Molecular Pharmacology*, 74, 1345-1358
- 11) M.J. Marino, D.L. Williams, J.A. O'Brien, O. Valenti, T.P. McDonald, M.K. Clements, R. Wang, A.G. DiLella, J.F. Hess, G.G. Kinney, 2003, Allosteric modulation of group III metabotropic glutamate receptor 4: a potential approach to Parkinson's disease treatment, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 100, 13668-13673
- 12) <http://modall.pl/>

<http://laboratoria.net/artykul/11686.html>

**Informacje dnia:** [Zdrowych i Pogodnych Świąt Bożego Narodzenia Zapraszamy na wyjątkową edycję Targów PCI Days 2025!](#) [Zawał już dawno przestał być chorobą mężczyzn](#) [Świąteczna apteczka](#) [Radioaktywny pluton się nie ukryje](#) [Złoty Medal Chemii przyznany po raz 14](#) [Zdrowych i Pogodnych Świąt Bożego Narodzenia Zapraszamy na wyjątkową edycję Targów PCI Days 2025!](#) [Zawał już dawno przestał być chorobą mężczyzn](#) [Świąteczna apteczka](#) [Radioaktywny pluton się nie ukryje](#) [Złoty Medal Chemii przyznany po raz 14](#) [Zdrowych i Pogodnych Świąt Bożego Narodzenia Zapraszamy na wyjątkową edycję Targów PCI Days 2025!](#) [Zawał już dawno przestał być chorobą mężczyzn](#) [Świąteczna apteczka](#) [Radioaktywny pluton się nie ukryje](#) [Złoty Medal Chemii przyznany po raz 14](#)

## **Partnerzy**