

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 50. 29–32. 2006.



ÚJ GYÓGYSZEREK A TERMÉSZETBŐL

2. Antidiabetikus hatású peptidok egy óriásgyíkból és a lombikból

Dr. Szendrei Kálmán és dr. Rédei Dóra

Bevezetés

Előző közleményünkben két olyan ismert gyógyszerrel – a metforminnal és az akarbózzal – foglalkoztunk, amelyek forrása közvetve vagy közvetlenül a természet. Mindkettő a II-es típusú diabétesz kezelésében nyer alkalmazást, és már hosszabb ideje Magyarországon is forgalomban van. Hangsúlyoztuk, hogy a növények, és általában a természet nem csupán a múltban volt kimeríthetetlen ötletadó és gyógyszerforrás, hanem ma is az, és bizonyosan a jövőben is az lesz [1]. A felnőttkori, nem-inzulindependens diabétesz ma világprobléma. Az egyre hatékonyabb és biztonságosabb antidiabetikumok keresése továbbra is a gyógyszerkutatás egyik nagyon fontos feladata, és egyben olyan terület, ahol a természet jelentős kihasználatlan tartalékokat kínál. Ezt sugallja azoknak a természetes – elsősorban növényi – termékeknek gazdag választéka, amelyek étrendünkben szerepelnek, és amelyekről tudott, hogy szénhidrátartalmuk ellenére nem emelik a vércukorszintet, sőt alacsonyan tartják, vagy ahogy mondani szokás „rendben tartják”. Ebből is következik, hogy a gondosan megválasztott diéta alapvető jelentőségű a diabétesz prevenciójában és kezelésében. Több száz azoknak a növényeknek és növényi termékeknek a száma is, amelyeket tapasztalati alapon a világ valamely részén kifejezetten vércukorszint-csökkentőként használnak. Ezek egy része ma intenzív kutatás és ellenőrző vizsgálatok tárgya, főleg Kínában és Indiában [2, 3]. Az egyre növekvő fogyasztói igény, és a ma alkalmazott antidiabetikus szerek korlátai miatt egyre több készítmény jelenik meg a gyógyszer- és étrendkiegészítő-piacon, melyek alapját ilyen gyógynövények képezik. Ezeket elsősorban preventív céllal és/vagy a gyógyszeres terápia kiegészítésére ajánlják a gyártók¹.

Olyan hatékony, megbízható gyógynövény és abból előállított koncentrátum, amely az inzulint, vagy a bevált orális antidiabetikumokat helyettesíteni tudná, nem áll rendelkezésre. A metformin és az akarbóz sikere

azonban jelzi, hogy újabb típusú, és a jelenlegiekénél még előnyösebb szerek keresése a természetben a kutatás mai eszközeivel nemcsak indokolt, de eredményes is lehet. Közleményünkben ezúttal nem növényi, hanem egy állati eredetű új antidiabetikum felfedezésének érdekes történetéről, és az ígéretes új gyógyszer nyomán elindult gyógyszerfejlesztési irány első gyakorlati eredményeiről kívánunk röviden hírt adni. Egyben korai tájékoztatást szeretnénk nyújtani ezekről a nálunk is feltehetően hamarosan megjelenő új típusú antidiabetikumokról. E szerek bemutatásával hangsúlyozni kívánjuk azt is, hogy a természetes szer nem mindig azonos a növényivel; az állatvilág valószínűleg ugyanolyan sokféle lehetőséget kínál a gyógyszerkutatók számára, mint a növények.

Egy óriásgyík különös életformája és anyagcseréje – A pontos megfigyelés jelentősége

Az exenatid története pontosan 25 éve kezdődött. 1980-ban a *National Institutes of Health* (Bethesda, MD., Egyesült Államok) egyik kutatócsoportja vizsgálta különböző rovarok és reptiliák (hüllők) méregvadászkának hatását az amiláz felszabadulásra tengerimalac pankréáson. Hamarosan felfigyeltek a mindössze két fajtából álló *Helodermatidae* óriásgyík nemzetségre. Ezeknek a gyíkoknak nyálszerű méregvadászkák erőteljes, dózisfüggő amiláz-felszabadító hatást mutatott [4].

A két óriásgyíkfaj az Egyesült Államok délnyugati részén Új-Mexikóban és Arizonában, Mexikóban és Közép-Amerikában honos. A kb. fél méter hosszúra megnövő gyíkok (**1. ábra**) mind morfológiai, mind fiziológiai szempontból különlegesen. Viszonylag nagy, háromszög alakú fejük alsó állkapcsában olyan folyékony mérget tárolnak, amely az áldozat bénítására szolgál (a kígyók és vadadékok termelő más reptiliák általában a felső állkapocsban tárolják méreganyagukat). A legtöbb gyíkfélétől eltérően farkuk viszonylag rövid, zömök, és a védelmi, illetve támadó funkción kívül szokatlanul nagymennyiségű zsiradékot tárol. Herpetológusok² megfigyelték, hogy ezek a gyíkok az év jelentős részében mozdulatlanul pihennek. Enni csak néhány (évente 3–5) alkalommal jönnek elő a rej-

¹ A nyilvánvaló engedélyezési dilemmát fejezheti ki az egymástól húszéves távlatban engedélyezett két gyógyhatású készítmény jóváhagyott indikációja („cukorbetegségre való hajlam esetén a megfelelő étrenddel és fizikai aktivitással elérhető egyensúlyi állapot támogatására”) és az olyan étrendkiegészítők egyre szaporodó száma, amelyeket a gyártók eléggé egyértelműen ugyanerre a célra, sőt ezen túlmenően a terápia lehetőségére utalva ajánlanak.

² A herpetológia az állattannak a hüllőkkel foglalkozó ága.



1. ábra: *Heloderma suspectum*

tekhelyükről, akkor azonban egyhuzamban saját test-súlyuk mintegy harmadának megfelelő mennyiségű táplálékot képesek elfogyasztani és zsiradék formájában a farokrészben elraktározni. Anyagcseréjük ehhez az életmódhoz alkalmazkodik, ezért nagyon jelentős ingadozásokat mutat az évszakok között a metabolikus aktivitás tekintetében [5].

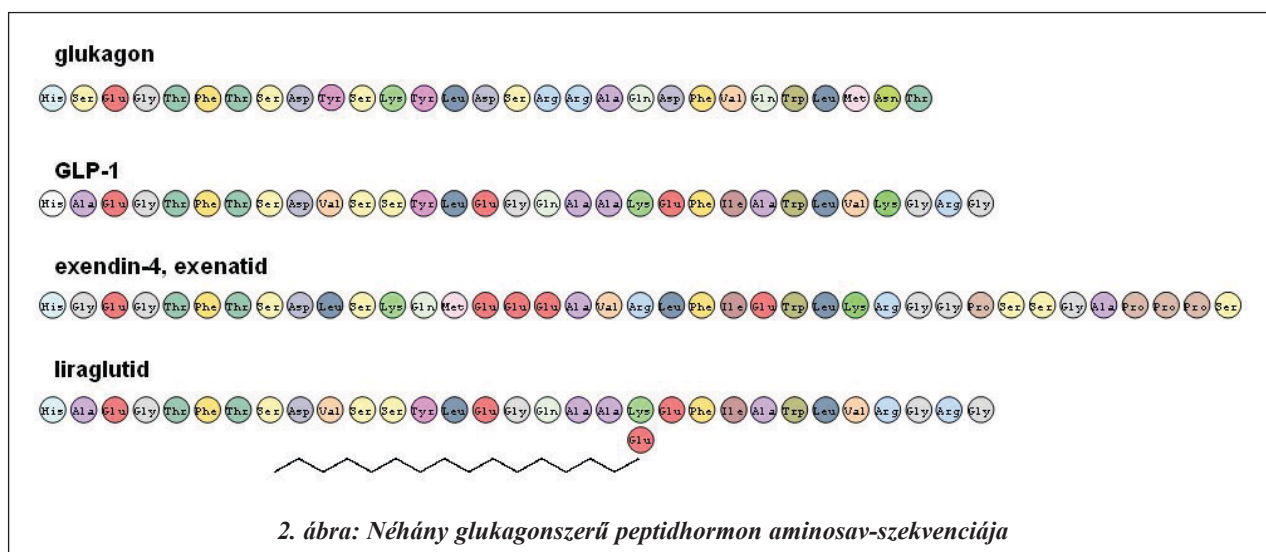
Az első pozitív kísérleti eredmények után hamar kiderült, hogy az erőteljes amilázválasztást serkentő hatást a váladék glukagonnal rokon szerkezetű, közepes móltömegű, peptidjellegű összetevői okozzák [4]. Amerikai, valamint egy belga és egy japán kutató csoport közös erőfeszítéseinek eredményeként 1984-re három aktív peptidet (heloszpektin-I és II, helodermin) állítottak elő az egyik faj, a *Heloderma suspectum* mérgeváladékából. Hosszabb szünet után, 1992-ben egy új biokémiai módszer segítségével két újabb, még hatékonyabb peptidet fedeztek fel a gyíkok váladékában. A *H. suspectum* mérgeiben talált újabb anyagot exendin-3-nak nevezték el (exendine = **ex**ogen **end**ocrine). A ro-

kon *Heloderma horridum* váladékában talált, jóval nagyobb mennyiségben előforduló és sokkal aktívabb peptidnek az exendin-4 nevet adták [6, 7]. Viszonylag hamar megállapították valamennyi peptid aminosav szekvenciáját is. Kiderült, hogy a glukagon-rokon peptidcsalád tagjaihoz hasonlóan ezeknek az anyagoknak is hisztidin a láncvégi kezdő aminosav összetevője. A később gyógyszerre fejlesztett exendin-4 harminckilenc aminosav egységből épül fel. Szerkezete hasonló a glukagonéhoz és kb. 53%-ban homológ az ún. glukagon-like peptide-1-gyel (GLP-1) (2. ábra).

A gyíkokban talált öt peptid szerkezetének és jellegzetes hatásainak ismeretében értelmezhetővé vált ezek fontos biológiai szerepe a *Heloderma* gyíkok mérgeváladékában, illetve alapvető életfolyamataiban. Kiderült, hogy amikor egy hosszabb táplálkozási szünet és nagyon lelassult metabolikus szakasz után az állat ismét táplálkozni kezd, harapáskor a mérgeváladékot az áldozat (rendszerint apró emlősök, hüllők, rovarok) testébe fecskendezi, s ezzel részlegesen bénítja azt. Ugyanakkor az exendin-típusú peptidek „felébresztik” az óriásgyík saját metabolikus folyamatait, elsősorban a pankréaszt és annak béta-sejtjeit. A táplálék hatására tehát hirtelen megnő az inzulin-elválasztás, beindul a glükóz- és a zsír-anyagcsere. Olyan sajátos szabályozási mechanizmusról van szó, amelyben az exendineknek és a rokon peptideknek kulcsszerepe van. Ezeknek a „mérge”-anyagoknak tehát exokrin anyagként védelmi, táplálékszerző szerepük van, ugyanakkor fontos endokrin funkciókat is betöltenek.

Hogyan lett a gyíkmérgeből gyógyszer?

Az emlős (humán) peptidekkel mutatott szerkezeti rokonság és a peptidek felfedezéséhez vezető biológiai aktivitás ismeretében kézenfekvő volt annak vizsgálata, hogy ezek a peptidek hatnak-e, és miként az embe-



ri anyagcserére. Ennek a munkának kezdetben a peptidek nehéz hozzáférhetősége gátat szabott. A hamarosan megvalósított szintézisből származó peptidek birtokában hamar kiderült, hogy az anyagok az emlős (humán) szövetekben is kifejezetten aktívák és hatásuk emberben hasonlít a glukagonszerű peptid (GLP-1) hatásaihoz. Egy nagyon fontos előnyre is fény derült: az exendineket a specifikus endogén peptidázok jóval lassabban bontják, mint a glukagont és a GLP-1-et. Ez komoly előnyt jelent a terápiás felhasználás szempontjából. A GLP-1 gyakorlati alkalmazásának legfőbb akadálya ugyanis a rendkívül rövid élettartam (kb. 2 perces felezési idő). Az exendin-4 hatástartama jóval hosszabb, megfelelő adagolással stabilabb aktív vér-szint érhető el vele.

A Heloderma-peptidek esetleges gyógyszerjellegű hasznosítására, mint érdekes lehetőségre *Raufman*, akinek kulcsszerepe volt e peptidek és biológiai jelentőségük felfedezésében, 1996-ban megjelent összefoglaló cikkében már határozott utalást tett [8]. Ma tudjuk, hogy az erre irányuló kutatás abban az időben már előrehaladott stádiumban volt és hamar látványos eredményekhez vezetett. Egy kisebb amerikai gyógyszergyár, az Amylin Pharmaceuticals elkezdte a szintetikus exendin-4 antidiabetikum fejlesztését. Bebizonyosodott, hogy az anyag hatása összetett: glükóz jelenlétében stimulálja az inzulinelválasztást, ugyanakkor gátolja a glukagon-kibocsajtást. Vércukorszint-csökkentő hatása csak glükóz jelenlétében következik be, tehát az anyag nem okoz hipoglikémiát. Ezen kívül lassítja a gyomor kiürülését, teltségérzetet kelt, ezáltal csökkenti az étvágyat, és így fékezi a testsúly gyarapodást, illetve testsúly csökkenést eredményezhet. Ezek együtt komoly előnyt jelenthetnek a II-es típusú diabetesz terápiájában, és a kórkép progressziójának gátlásában.

A nagyon kedvező eredmények hatására 2002-ben együttműködés indult a termék további fejlesztésére és világméretű forgalmazására az Eli Lilly óriáskonzernnel. 2004-ben benyújtották az engedélyezési kérelmet, és a legfrissebb hírek szerint 2005 májusában meg is kapták az exenatid fantáziánévre keresztelt szintetikus exendin-4-re az FDA engedélyt II-es típusú diabeteszben alkalmazható szerként [9–11]. Elsősorban olyan betegek kezelésére ajánlják, akik nem reagálnak kielégítően a jelenleg általános mono- vagy kombinált (metformin és szulfonilkarbamidok, illetve ezek kombinációja inzulinnal) terápiára.

Újabb peptidek és peptidázgátlók

Az exendin-típusú peptidek gyakorlati alkalmazásának legfontosabb hátránya peptid jellegükből adódik: az exenatid jelenleg csak szubkután injekció formájában alkalmazható, naponta kétszeri adagolással. Ebben tehát hasonlít az inzulinhoz. Nagy erőfeszítések folynak tartós

(naponta, hetente, sőt havonta egyszeri!) adagolási formák kidolgozására [9, 10]. A munkák egyik fő iránya újabb, jobb tulajdonságú természetes peptidek keresése, a másik – mint a gyógyszerkutatásban általában lenni szokott – olyan szintetikus analógok és származékok előállítására, amelyek a szervezetben stabilabbak, biológiai felezési idejük hosszabb. Ma olyan nagy innovatív gyógyszergyártók folytatnak versenyt újabb, hosszabb felezési idejű és előnyösebben adagolható GLP-1 származék piacra hozataláért, mint a Novo Nordisk, a Novartis és a Sanofi-Aventis-szel együttműködésben a Zealand Pharma. A Novo Nordisk 32 aminosavból álló, liraglutidnak (**2. ábra**) nevezett polipeptidje glutamin egységhez kötötten egy C-16-os zsírsavat tartalmaz, s ez nemcsak a felszívódási paramétereket javítja, de jelentősen megnyújtja az anyag felezési idejét is. A ConjuChem cég CJC-1133 kódjelzett peptidjének felezési ideje már kb. 15 nap, ami óriási előrelépés lenne az ilyen peptid típusú szerek adagolásában [12–14].

Felmerülhet a kérdés, hogy a ma rendelkezésre álló, sőt nálunk még csak a szélesebb alkalmazás kezdetén lévő szerek birtokában mi az új peptidszerű anyagok (inkretin-mimetikumok) előnye, ami indokoltá teszi a fejlesztésükkel járó hatalmas költségeket, erőfeszítéseket. A klinikusok véleménye szerint az indok hármas:

1. A rendelkezésre álló összes szer és az elfogadott terápiás gyakorlat (többnyire kombinált kezelés) ellenére sem sikerült a kezelések hatékonyságát lényegesen javítani az utóbbi évtizedben. Ma is jelentős a kezelésekre rosszul reagáló betegek aránya.

2. A ma alkalmazott valamennyi szer hatékonyabb alkalmazását korlátozzák a gyakran megjelenő mellékhatások (súlygyarapodás, hipoglikémia, gasztrointesztinális panaszok, perifériás ödéma). Ezek rontják a kezelésben maradás arányszámait.

3. Az új, GLP-1-et imitáló peptidek fő előnyét abban látják, hogy hatásmechanizmusuk jóval összetettebb az eddigi szerekénél, a cukoranyagcserét több pontján fejtenek ki kedvező hatást. Így egyik jelentősnek tartott előnye ezeknek a gyógyszereknek a ma forgalomban lévő szerekkel szemben az, hogy a táplálékfelvételt is csökkentik, és ezáltal hozzájárulhatnak a nem-inzulindependens diabeteszben szenvedő betegek súlykontrolljához is [15].

Annak ismeretében, hogy ezeket a cukoranyagcserét reguláló peptideket egy specifikus endogén dipeptidil peptidáz enzim bontja le, több nagy cég (Novartis, Bristol-Myers Squibb és a Probiadrug együttműködve a Merck konzernnel) e peptidázok gátlását vette célba, s ezen keresztül kíván hatékony cukoranyagcserét kontrollt megvalósítani. Ma már több ilyen hatásmechanizmusú anyag is klinikai kipróbálás alatt áll [12, 13].

Néhány megjegyzés



1. Ma még ritkaságszámba megy az olyan alacsonyabbrendű állatfajokból, mint a hüllők, nyert gyógyszer. Ettől csak a keleti tradicionális orvoslás jelent bizonyos kivételt, ahol a tárgyalt óriásgyíkokkal rokon állatok (kígyók, gyíkok) és sok-sok rovarfaj gyógyászati célú alkalmazása – rendszerint szárított formában – nem számít ritkaságnak. Jó példa a selyemhernyó antidiabetikumként való alkalmazása Dél-Kínában a selyemtermelő területeken, ahol ezeket és más állatfajokat táplálékként is fogyasztják. Arról, hogy az ilyen és hasonló humán alkalmazások hátterében van-e, kimutatható-e konkrét biokémiai, farmakológiai mechanizmus, keveset tudunk. Ez annak ellenére is igaz, hogy a tudományos eszközökkel eredményesen feltárt esetek száma gyarapodik. Elegendő utalnunk a közép-amerikai mérgező békák drámaian aktív analgetikus hatású alkaloidjainak izgalmas kémiai és farmakológiai történetére, amely még ma sem zárult le. Az exenatid esetében a Helodermatidae fajok különleges táplálkozás módja először a zoológusok figyelmét keltette fel. Ebből is látszik, hogy egy érdekes természeti jelenség, egy állat vagy egy növény alapos megfigyelése akár új hatásmechanizmusú gyógyszermolekulák felfedezéséhez is vezethet.



2. A Heloderma-peptidek példáján keresztül világossá vált, hogy az inzulinnal, glukagonnal szerkezetileg rokon, endokrin szerepet játszó peptidek az emlősökön kívül alacsonyabbrendű állatokban is képződnek, és fontos szerepet játszanak az állatok táplálkozásában és anyagcseréjében. Az exendinek felfedezése kiváló példa arra is, hogy a természet bonyolult folyamatainak megfejtése egyrészt nagyon pontos megfigyeléseket, másrészt teljesen újszerű kísérleti koncepciót és metodikát igényel. Ebben az esetben az Eng és munkatársai által alkalmazott új eljárás (végálló szerin aminosavvegységet tartalmazó peptidek szelektív detektálása) nélkül aligha sikerült volna az újabb, hatékonyabb peptidek felfedezése.



3. Növényi inzulinszerű anyagok keresése, jellemzése szintén hosszabb ideje folyik meg-megújuló intenzitással. Több hagyományos vércukorszint-csökkentő növényben találtak olyan peptideket, amelyek szerkezete rokon vonásokat mutat az inzulinnal. Bár az egyértelmű bizonyítékok még váratnak magukra, talán nem teljesen indokolatlan annak feltételezése, hogy a növényvilág is rendelkezik inzulinszerű és rokon jellegű anyagok szintézisének képességével.



4. A felsorolt innovatív óriáscégek részvétele a GLP-1 származékok kutatásában mutatja, hogy milyen nagy jelentőséget tulajdonítanak a metabolikus folyamatok szabályozásában résztvevő specifikus anyagoknak és azok jobb kinetikai tulajdonságokat mutató származékainak a metabolikus zavarok hatékony kezelésében. Nem kétséges, hogy az exenatid csak első képviselője egy olyan peptidcsoportnak és hasonló hatásmechanizmusú, de teljesen eltérő szerkezetű anyagoknak, amelyek tovább bővíthetik a diabétesz és következményei kezelésének eszköztárát.

IRODALOM

Az 1–15. sz. irodalom az MGYT honlapjáról (www.mgyt.hu) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

K. Szendrei and D. Rédei: *New drugs from nature. 2. Antidiabetic peptides from glia monsters and from the chemical lab.*

Due to an increasing demand for the effective treatment of type 2 diabetes, and to the limitations of available present treatment options, the quest for newer, safer and more convenient drugs continues. Several GLP-1 mimicking drugs (various peptides) are considered to be most promising drug candidates. Exenatide (a peptide with unusual exocrine and endocrine biological functions, and found in the venom of lizards) has recently been approved, and numerous related peptides are at present being developed by several innovative companies. In an effort to improve peptide kinetic parameters by extending the biological half-life of GLP-1 mimicking peptides, dipeptidyl-peptide inhibitors are being evaluated by the same and other drug manufacturers.