

Extrém hatásosságú szintetikus ópium-alkaloidák biokémiai és farmakológiai jellemzése

Benyhe Sándor
MTA SZBK Biokémiai Intézet



Az elhúzódó és igen erős fájdalmak (balesetek, műtétek, rákbetegség) enyhítése az orvostudomány alapvető feladata. Sajnos a hatékony fájdalomcsillapító gyógyszerek kábítószernek minősülő hatóanyagokat tartalmaznak (morfin származékok), amelyek tartós fogyasztása hozzászokáshoz, illetve függőség kialakulásához is vezethet. A morfinszerű gyógyszerek és az opiát típusú kábítószer (heroin) úgy fejtik ki hatásaikat, hogy összekapcsolódnak az idegsejtek felszínén található heterogén opioid receptor fehérjékkel (*mű*-, *delta*- és *kappa* receptorok), majd a sejtek működésére ható, szabályozott biokémiai változások sokaságát indítják el (jelátvitel, szignál transzdukció).

Káros tulajdonságaik (légzésszűkület, konstipáció, tolerancia, dependencia, addikció) ellenére még mindig az opiátok az akut és krónikus fájdalmak terápiájának igazán hatékony eszközei. A gyógyászatban elsősorban magát a morfint, továbbá egyéb morfin-vázas hatóanyagokat, pl. oxikodont, hidrokodont vagy cinnamoil-kodeinont alkalmazzák. Az ugyancsak morfin-váz alapstruktúrájú buprenorfin a fájdalomcsillapítás mellett újabban az opiát-függőség kezelésére is használják az erre a célra széles körűen alkalmazott metadon mellett, illetve helyett. A buprenorfin egy, az ópiumban előforduló thebain alkaloidából származtatható molekula; annak egy extra gyűrűszerkezettel kiegészített félszintetikus származéka. Ezeket az endotano-thebainokat Bentley vegyületeknek is nevezik kifejllesztőjük munkássága alapján.

Az előadásban kilenc, vagy szerkezetileg már ismert, de hatástanilag még nem tesztelt, vagy pedig új, eredeti magyar fejlesztésű (Marton János, Hosztafi Sándor), a Bentley-féle vegyületcsoportba sorolható analógot mutatok be. Ezek a ligandok az ópium thebainjából (tevinolok), vagy a szintén természetes ópium alkaloidából, az oripavinból (orvinolok) vezethetőek le. A vizsgált analógok opioid receptor affinitása sokszorososan felülmúlta a referencia anyag morfin affinitását patkány agyi sejtmembrán frakciókban végrehajtott radioligand kötési kísérletekben. A sejtmembrán-receptorokkal kölcsönható G-fehérjék ligand-aktivációs tesztjében valamennyi vegyület inverz agonistának bizonyult, azaz csökkentették a guanin-nukleotida kötő regulációs G-fehérjék konstitutív aktivitását. Az inverz agonisták – tudományos definíciójuk és az eddigi tapasztalatok szerint – neuropszichiátriai és kardiovaszkuláris betegségek kezelésében válhatnak be. Extrém potens hatóanyagaink (köztük dezmetil-diprenorfin, dezmetil-dihidro-etorfin, dezmetil-fenetil-tevinol és a többiek) *in vivo* fájdalom tesztekben történő vizsgálata (gyulladásos fájdalom modell laboratóriumi patkányokban) és a ligand-receptor kölcsönhatás számítógépes elemzése molekula-dinamikai és dokkoló algoritmusok felhasználásával folyamatban vannak.