

Jó példa az ipar és egyetem együttműködésére: új utak az antipszichotikus gyógyszerek fejlesztésében

A **Richter Gedeon Nyrt.** tradicionálisan jó kapcsolatokat ápol az egyetemi kutatóhelyekkel. Missziója, hogy a hazai és nemzetközi tudományos és gazdasági szektor stratégiai együttműködésén alapuló, közösen végzett kutatás-fejlesztési, valamint technológiai innovációs és oktatási-képzési tevékenység során kereskedelmileg is hasznosítható eredmények szülessenek.

A Richter egyik legújabb, széles körű ipari és akadémiai együttműködésen alapuló projektje az egyik leggyakoribb pszichiátriai betegség, a szkizofrénia kutatását vette célba, mely témaválasztást mind tudományos, klinikai, és epidemiológiai, mind stratégiai okok indokolnak. A betegség vizsgálatát egy innovatív kutatási módszerek alkalmazását lehetővé tévő biobank létrehozása, és az ehhez kapcsolódó, biomarker kutatáson alapuló szisztematikus K+F stratégia segíti, melyet közös összefogásban kíván megvalósítani a **Debreceni Egyetem OEC**, a **Richter Gedeon Nyrt.**, a **Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság**, az **UD-GenoMed Kft.**, és a **Kripto Kft.** részvételével létrehozott konzorcium. A konzorcium tagjai koordinálják és harmonizálják kutatási infrastruktúrájukat, így a kapacitások hatékonyabb kihasználásával teremtik meg a hosszú távú kutatás alapjait.

A „**Biobankon alapuló biomarker felfedezés és molekuláris mechanizmus kutatás az antipszichotikus gyógyszerek fejlesztésében**” elnevezésű projekt célja olyan biomarkerek és módszerek kidolgozása, melyek segítségével támogatható, racionalizálható és hatékonyabbá tehető a pszichiátriai betegségek kezelésére szolgáló új gyógyszerek kifejlesztésének folyamata. Ennek eredményeként a jelenlegieknél hatékonyabb és kevesebb mellékhatással bíró gyógyszerek kerülhetnek forgalomba.

A projekt feladatai és céljai:

1. Betegség alapú biobank létrehozása („SCHIZOBANK”), amely egyfajta tudományos „gyűjteményként” szkizofrénia-ban szenvedő betegek pszichiátriai tünettani leírását, környezeti tényezőkre vonatkozó adatokat, továbbá tőlük származó, örökítőanyagot tartalmazó biológiai mintákat tartalmaz, a későbbi szisztematikus elemzésre lehetőséget adva. A biobank részben a betegség iránti fogékonyságra hajlamosító gének és genetikai variánsok azonosítását szolgálja, valamint biomarkerek azonosítására is használható, melyek meggyorsíthatják a betegségek diagnosztizálását és segíthetik a gyógyszerek hatásainak figyelemmel kísérését.
2. A biobank segítheti a szkizofrénia tünetei és a gyógyszeres kezelés közti molekuláris szintű kapcsolatok feltárását a rendszerbiológiai megközelítés eszközeivel, melynek köszönhetően azonosíthatóvá válhatnak mind a sikeres antipszichotikus kezelést kísérő biológiai és klinikai biomarkerek, mind a nemkívánt mellékhatásokat előre jelző folyamatok.
3. Az antipszichotikumokkal való kezelés gyakori mellékhatása a testsúlynövekedéssel járó ún. metabolikus szindróma. A projekt keretében a kutatók vizsgálni kívánják az ezt jelző markereket és kialakulási útvonalakat, hatásmechanizmusokat, mind emberi sejteken, mind állatkísérletekben.

1. A szkizofrénia és a napjainkban alkalmazott kezelése

A szkizofrénia prevalenciája világviszonylatban elérheti akár az 1,5%-ot is, éves incidenciája 10000 betegenként 5 fő. A betegség általában tizenévesen vagy fiatal felnőtt korban kezdődik,

az alábbi három csoportba sorolható főbb tünetekkel: pozitív tünetek, mint hallucinációk és téveszmék; negatív tünetek, mint az indítékszegénység és a társadalmi visszahúzódás; továbbá a kognitív tünetek, mint a figyelem és a memória zavarai. Ezek a tünetek szociális és foglalkozási beilleszkedési zavart okoznak, nagymértékben befolyásolva a beteg és családja társadalmi helyzetét.

A szkizofrénia első sikeres gyógyszeres kezelése 1952-re datálható az ún. fenotiazin származék klórpromazin bevezetésével. Ezt követően számos további (pl. haloperidol) származékot fejlesztettek ki, melyek alkalmasak ugyan a szkizofrénia bizonyos tüneteinek kezelésére, de alkalmazásukat súlyos mellékhatásaik korlátozták

A legújabb irányelvek a modernebbnek tekinthető, ún. **atípusos antipszichotikumok (AAP)** alkalmazását javasolják, elsőként választandó szerként említve a risperidont, az olanzapint, a quetiapint, a ziprasidont és az aripiprazolt. E készítmények alkalmazásakor azonban több hét kell ahhoz, hogy hatásukat kifejtsék, csupán korlátozottan hatékonyak a negatív és kognitív tünetekre, és alkalmazásuk gyakran jár nem kívánt mellékhatásokkal. Ezen a korlátok miatt gyakran adják az antipszichotikus gyógyszereket nagy dózisban, vagy több szert kombinálva. A szkizofrénia kezelésében jelentősek a hiányosságok, a kielégítetlen orvosi igények, ezért nagy erőfeszítésekkel folyik az újabb, jobb antipszichotikumok azonosítása és fejlesztése.

2. A Richter antipszichotikus gyógyszerkutatói programja, globális perspektívája és jelentősége

A Richter az egyik vezető gyógyszergyár Közép - Kelet - Európában, és az egyetlen a régióban, amely a generikumok fejlesztése, gyártása és forgalmazása mellett innovatív gyógyszerkutatói tevékenységet is végez. Eredeti kutatási tevékenységi köre az innovációra, a tudományos standardokra és a gyorsaságra fókuszál, a teljes árbevétel 10%-át a kutatás-fejlesztésére fordítva. Az elmúlt években jelentős befektetéssel felújították a biológiai laboratóriumokat, és a kutatói eszközparkot. 2006-ban befejeződött egy új kísérleti üzem létrehozása, amelyben kiváló minőségű aktív gyógyszerhatóanyagok gyárthatók klinikai kipróbálás céljára. 2007 végére elkészült egy XXI. századi követelményeknek megfelelő kémiai-analitikai kutatóközpont és irodaház, mely megfelel a legmagasabb minőségi és technikai követelményeknek.

A Richter Gedeon eredeti kutatási tevékenysége kizárólag a központi idegrendszer betegségeire fókuszál, elsősorban a szkizofrénia, a krónikus fájdalom és a szorongás kezelésére szolgáló vegyületek fejlesztését célozza. A cég több vegyülete immár emberi kipróbálás alatt áll (ún. fázis 1 és 2 vizsgálatokban), melyek közül a legelőrehaladottabb stádiumban levő molekulajelöltek jó eséllyel néhány éven belül új kezelési lehetőségeket kínálhatnak a szkizofrénia szenvedő betegek számára.

3. Molekuláris markerek és rendszerbiológia

A biomarkerek sejtszintű, biokémiai vagy molekuláris állapotok illetve változások, amelyekkel a normális és a rendellenes biológiai folyamatok felismerhetők és monitorozhatók. Az elmúlt évek során az élettudományok területén bekövetkezett előrelépések, többek között a genom szekvenálása és a nagy áteresztőképességű vizsgálatok lehetőséget teremtettek a rendszerszemléletű biológia és orvostudomány kialakulásához. A modern, nagy felbontóképességű bioanalitikai módszerek alkalmazása és a humán genom projekt eredményeinek hasznosítása a betegségek hátterében eltéréseket tárhat fel lényeges tulajdonságokban a gének, a génexpresszió, a fehérjék és a kis molekulák szintjén. E molekuláris biomarkerek, a genomikus, transzkriptomatikus, proteomikus és/vagy metabolomikus megközelítések a diagnosztikai eszköztár új generációját adhatják a kezünkbe a nehezen diagnosztizálható betegségek felismeréséhez.

4. Legújabb eredmények a szkizofrénia molekuláris markereinek vizsgálatában

A szkizofrénia viszonylag gyakori betegség a fejlett országokban. Kialakulásának kockázata a teljes élettartam során közel másfél százalék a teljes populációra nézve. Mivel e komplex, poligénes betegség diagnosztizálása és jellemzése nehézségekbe ütközik, a jellegzetes biomarkerek azonosítása nagy valószínűséggel hasznos lesz a klinikai gyakorlat során a betegek diagnosztizálásában és állapotuk követésében. Másrészt a biomarkerek együttese hasznos lehet a gyógyszerfejlesztés klinikai fázisában is a betegek kiválasztásában és monitorozásában.

Az elmúlt években egyes cikkek jellemző elváltozásokat írtak le szkizofréniaiban a perifériás vér sejteinek génexpressziós profilját illetően. Ezek a gének jól körülhatárolható funkcionális csoportokba sorolhatók, mint például a gyulladás, a sejtciklus, a sejtproliferáció, stb. Sajnálatos módon az idézett cikkek nem átfogó jellegűek és az antipszichotikus kezelésben részesülő betegek különböző alcsoportjaira korlátozódtak. Ezért ezek a markerek nem felelnek meg az antipszichotikus gyógyszerfejlesztés követelményeinek; alátámasztják azonban az elméletet, mely szerint azonosíthatók ilyen markerek.

A Richter Gedeon Gyógyszergyár és a Debreceni Egyetem egy program keretén belül már korábban megkezdte az antipszichotikus gyógyszerek mellékhatásaként kialakuló metabolikus szindróma molekuláris markereinek azonosítását. A konzorcium létrejöttével vált lehetővé **a Richternél folyó ilyen jellegű vizsgálatok folytatása és a már elindult munkafolyamat kiegészítése egy országos szintű, szkizofrénia-specifikus humán biobank létrehozásával, a betegségre és a kezelésre jellemző biomarkerek azonosításával, és a gyógyszerfejlesztésre illetve a gyógyszer hatásmechanizmus vizsgálatára alkalmas prediktív állatmodellek kifejlesztésével.**

A szkizofrénia biobank

Egy biobank létesítése a legfontosabb lépés a komplex genomikus-posztgenomikus kutatás korában. Egy ilyen tudományos „gyűjtemény” szisztematikus elemzésének végső célja a betegségre való hajlamot befolyásoló gének és genetikai variációk kimutatása, a betegséget megalapozó diagnózis felállítását gyorsító biomarkerek azonosítása, és az új terápiás és diagnosztikai lehetőségek kifejlesztése szempontjából fontos hatásmechanizmusok leírása. A napjainkban zajló nagyszabású humán DNS szekvenálás és az ehhez kapcsolódó projektek, mint amilyen a Humán Genom Projekt és a Nemzetközi HapMap Projekt, továbbá a nagy áteresztőképességű DNS szekvenálás és a genotipizáló technológiák kifejlesztése rengeteg nagyon releváns és helyénvaló információt szolgáltatott a statisztikai genetikának. Bár rendkívüli érdekes és fontos az a tény, hogy számos gén és környezeti tényező hozzájárul a népegészségtani szempontból releváns neuropszichiátriai betegségekhez (pl. szkizofrénia, bipoláris betegség, depresszió), komplex vizsgálatok szerint nagyon kifinomult matematikai és statisztikai modellezés válhat szükségessé az adatok interpretálásához.

A tervezett SCHIZOBANK nagy számú biológiai mintát tartalmaz egy jól jellemzett beteg(szkizofrén)populációból, nagyon részletes fenotípus adatokat gyűjt, védi a biobankokban összegyűjtött információkat, lehetővé teszi az utánkövetési információk megadását, védi a résztvevők titkosságát, és adekvátnan rendezi a biobanki tevékenységekben rejlő etikai kérdéseket.

A SCHIZOBANK, melynek létrehozását Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság koordinálja, a három orvostudományi Egyetem Pszichiátriai Klinikája (Budapest, Debrecen, Szeged), a Budapesti Nyíró Gyula Kórház, és a miskolci Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház Pszichiátriai osztálya közreműködésével jön létre. A klinikákon levett vérmintákat

három centrumban dolgozzák fel: a Debreceni Egyetemi Klinikai Genomikai Központjában, a Semmelweis Egyetem Molekuláris Neurológiai Központjában és a Szegedi Egyetem Pszichiátriai Klinikáján. A SCHIZOBANK mintáinak elhelyezéséhez az infrastruktúrát a Richter Gedeon biztosítja, a minták nyilvántartását és a kísérő klinikai adatok tárolását biztosító informatikai rendszert pedig a Kripto Kft. hozza létre. A SCHIZOBANK célkitűzései között szerepel a vezető nemzetközi biobank konzorciumokkal való együttműködés is.

A tudásalapú iparág létrehozásában a komoly együttműködést jól példázza az összefogás, amelynek keretében a Richter a Semmelweis Egyetemmel, az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetével és a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai Karával 2006-ban életre hívta a Szentágotthai János Tudásközpontot, vagy az a kooperáció, melynek keretében a Pécsi Tudományegyetemmel együttműködésben, 2007-ben a fájdalom kutatásával foglalkozó kutatólaboratórium épült meg, a Dél-Dunántúli Regionális Egyetemi Kutatási Tudásközpont kialakításának részeként. A tudásközpontok kiépítésének célja, hogy a kutatások eredményei nagyobb mértékben kerüljenek ipari megvalósításra, ezzel is növelve Magyarország versenyképességét az Európai Unióban és szerte a világon. Ezen céllal azonosul folyamatosan a Richter, hiszen eredeti kutatásainak középpontjában a központi idegrendszer betegségei, a krónikus fájdalom, a szorongás és a szkizofrénia állnak. Ennek szellemében valósult meg a Debreceni Egyetemmel és a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társasággal, valamint a Kripto Kft-vel együttműködésben a legújabb konzorcium is.