

Eötvös Loránd Tudományegyetem



Biológia Doktori Iskola

Vezető: Dr. Erdei Anna DSc., egyetemi tanár

Idegtudomány és Humánbiológia Doktori Program;

Vezető: Dr. Détári László, DSc., egyetemi tanár

Kannabinoid 1-es receptor gátló szerek *in vivo* farmakológiai jellemzése különös tekintettel a szorongáskeltő hatásokra

Doktori értekezés tézisei

Varga Balázs

Témavezető:

Dr. Haller József DSc.

Az MTA-KOKI Magatartás Neurobiológiai Osztályának vezetője, az MTA doktora

Konzulens:

Dr. Gyertyán István

MTA-SE NAP B Kognitív Transzlációs Viselkedésfarmakológiai Kutatócsoport



Richter Gedeon Gyógyszergyár

2016

1 Bevezetés

Az emberiség már az ókortól fogva használta a kendert ipari, rekreációs és orvosi célokra egyaránt, miután azonban 1937-ben az Egyesült Államok a minden kivonatát tiltott kábítószerre nyilvánította, a kannabisz készítmények viharos gyorsasággal kikerültek az amerikai – majd hamarosan a világ – farmakológiai eszköztárából, a kannabinoidok kutatása pedig ellentmondásossá vált. A kannabisz idegrendszeri hatásaiért felelős kannabinoid 1-es (CB1) receptor 1990-ben történt felfedezését követően azonban a tudományos kutatások új lendületet vettek, s alig több mint egy évtized leforgása alatt feltárták az endokannabinoid rendszer ma ismert elemeit. Az ezzel párhuzamosan rágszálókon zajló élettani és viselkedéstanai vizsgálatok segítségével kiderült, hogy a CB1 receptor genetikai és farmakológiai gátlása erőteljes étvágy és testsúlycsökkentő hatásokkal rendelkezik.

Ezen eredmények hatására a CB1 gátlók fejlesztése a 21. század első éveinek egyik legkompetitívabb farmakológiai területévé vált. A testsúlycsökkentő hatások kivételes rágszáló-ember transzlálhatóságára alapozva szinte valamennyi nagy farmakológiai cég indított legalább egy saját fejlesztésű gyógyszerjelöltet. Ezeket a vegyületeket az évtized derekán már nagyszámú – összességében több ezer ember bevonásával járó – fázis 3 klinikai tesztek keretei között vizsgálták. A Richter Gedeon gyógyszergyár 2005-ben kapcsolódott be a versenybe egy originális CB1 receptor gátló fejlesztés indításával, mely már két év leforgása alatt egy saját szabadalom benyújtásához vezetett. 2008-ban azonban az úttörőként számon tartott rimonabant klinikai vizsgálataiból kiderült, hogy a pszichiátriai, elsősorban szorongás és depresszió-keltő mellékhatások komolyan veszélyeztethetik a CB1 gátlók klinikai alkalmazhatóságát. A farmakológiai világcégek szinte egyik pillanatról a másikra leállították fejlesztéseiket, és így tett a Richter Gedeon gyógyszergyár is. Felmerült a kérdés, hogy van-e mód csökkenteni a pszichiátriai mellékhatások előfordulását?

2 Célkitűzések

Doktori témám keretében viselkedésfarmakológiai vizsgálatok segítségével kerestük a választ arra a kérdésre, hogy vajon lehetséges-e olyan kannabinoid 1-es (CB1) receptor gátló hatású vegyületet fejleszteni, amely mentes a szorongásos jellegű mellékhatásoktól. A kísérletes munka az alábbiakban ismereteket három részre tagozódott.

1.) Az első, „**A rimonabant jellemzése**” nevű kísérletsorozatunkban részletesen tanulmányoztuk az állatokon és emberen is legjobban ismert, prototipikus CB1 gátló, a diaril-pirazol szerkezetű rimonabant testsúlycsökkentő és mellékhatás indukáló hatásait.

Tisztázni akartuk, hogy mely módszerek alkalmasak arra, hogy hatékonyan vizsgálhassuk a CB1gátlószeresek testsúlycsökkentő és mellékhatásait?

2.) A második szakaszban egy – a rimonabant jellemzés alapján összeállított *in vivo* tesztorozat alkalmazásával **összehasonlítottuk 8 CB1 gátló vegyület** elhízás-csökkentő és szorongáskeltő hatásait, hogy megválaszoljuk az alábbi kérdéseket:

a.) Tapasztalhatók-e különbségek a diaril-pirazol analógok fő- és mellékhatás-profiljában?

b.) A klasszikus kannabinoid gátlókon belül különböznek-e a nem diaril-pirazol szerkezetűek hatásai a rimonabant analógokétól?

c.) Lehetséges-e a hatás/mellékhatás arány javítása a nem konvencionális (parciális agonista, neutrális antagonist, perifériára szelektív CB1 blokkoló) CB1 receptor gátló mechanizmusok segítségével?

3.) Kutatásaink harmadik szakaszában, a **CB1-mGluR5 interakció** vizsgálat keretében azt vizsgáltuk meg, hogy vajon egy metabotróp glutamát receptor 5 (mGluR5) negatív alloszterikus gátlószer – esetünkben az MTEP - koadminisztrációja

a.) javítja-e a rimonabant táplálékfogyasztás csökkentő hatását?

b.) befolyásolja-e a rimonabant szorongáskeltő hatását?

3 Anyagok és Módszerek

3.1 A rimonabant jellemzése

Az első kísérletsorozat keretében az orálisan adagolt rimonabant segítségével vizsgáltuk, hogy mely *in vivo* tesztekkel jellemezhető humán releváns módon a CB1 gátlás elhízásra és szorongásra gyakorolt hatása. Az alapvető farmakodinámiás dózis-hatás elemzésekre a CB1 agonista WIN 55,212-2 által előidézett hipotermia gátlását használtuk, sovány CD1 egerekkel. Az elhízás-csökkentő hatások mértékének meghatározása keretében az akut tápfogyasztást, mozgási aktivitást, metabolikus rátát és légzési hányadost mérő Phenomaster tesztet; a krónikus testsúlyváltozás követésére pedig a diéta indukálta elhízás (DIO) tesztet használtuk három hónapon át magas zsírtartalmú táppal etetett elhízott C57Bl/6 egerek segítségével. Az elhízás-ellenes hatás pontosabb jellemzése érdekében nem csak DIO egereken, hanem azok alacsony zsírtartalmú diétán tartott testvérein is megvizsgáltuk a rimonabant szubkrónikus hatását, sőt, úgynevezett táp-pár (pair feeding) csoport felhasználásával (akik rimonabantot ugyan nem kaptak, viszont minden nap csak annyi tápot ehtettek, amennyit a rimonabant kezelt csoport előző nap átlagosan fogyasztott) vizsgáltuk a tápbevitel-változás testsúlyra gyakorolt hatásait. A kísérletes fázist követően az állatokat feláldoztuk, s vérükből a vérmarker-mérés keretében leptin, triglicerid, koleszterin és glükóz szinteket mértünk. Még a vérmarker szint mérés előtt azonban, de ugyanezen DIO állatokon, a két hetes kezeléseket követően az ún. „lógatás” (tail-suspension - TST) és emelt keresztpalló tesztek elvégzésével vizsgáltuk az rimonabant kezelés hatására kialakult depresszív vagy szorongáskeltő mellékhatásokat. Az akut neuropszichiátriai tüneteket egy egér toxikológiai szűrőteszt, az Irwin-teszt segítségével karakterizáltuk egészen a 300mg/kg-os dózsig felmenve. Ennek eredményeiből kiindulva egy új, a stressz indukálta szorongást és pánik-hajlamot jobban jellemző módszert állítottunk be patkányon, az ultrahangos vokalizációt (USV), majd a szorongáskeltő hatásokat még két, hagyományosan vonásszorongás mérésére használt patkány teszt, a Vogel büntetett itatás teszt és az emelt keresztpallós teszt segítségével is megvizsgáltuk. A patkányokon és egereken kapott eredmények azonosságát végül egy megegyező protokollal elvégzett éhség indukálta tápfogyasztás méréssel erősítettük meg.

3.2 A CB1 gátlók összehasonlítása

Kutatási programunk második részében az előző szakaszban validált módszerek felhasználásával szerkesztett teszt-sorozattal tanulmányoztuk a CB1R gátlószer hatá- és mellékhatás-profilját. Az itt megvizsgálandó nyolc CB1 receptor gátlót úgy válogattuk össze,

hogy lefedjék az összes, általunk farmakológiai-fejlesztési szempontból fontosnak tartott irányzatot. Választottunk tehát funkció szerint parciális agonistát, neutrális antagonistákat és inverz agonistákat; szerkezet szerint diaril-pirazol és egyéb szerkezetűeket; kinetika szerint pedig centrális és perifériás támadáspontú vegyületeket. Természetesen nem tudtunk minden elméletileg lehetséges irányzatot tesztelni, de prototipikus ligandok használatával törekedtünk rá, hogy a kapott eredményekből meggyőző következtetéseket lehessen levonni az egyes fejlesztési irányok terápiás potenciáljáról. A 2008-ban leállított CB1 gátlókat takaró, ún. „klasszikus antagonista” irányzatot öt jól ismert, és embereken is tesztelt vegyülettel jellemeztük. Közülük kettő volt diaril-pirazol struktúrájú analóg, a rimonabant és a surinabant, három pedig különböző szerkezetű: az ibipinabant, a taranabant és az otenabant voltak. Az emberen még nem vizsgált, de a klasszikus inverz agonistákkal szemben ígéretesnek tekintett fejlesztési irányokat összefoglalóan a „nem konvencionális CB1 gátlók” néven jelöltük, és a négy külön fejlesztési irányt négy prototipikus, ám jóval kevésbé ismert hatású vegyülettel teszteltük. A parciális agonistákat az O-1269, a neutrális antagonistákat VCHSR, a perifériára szelektív neutrális antagonistákat az LH-21, míg a perifériás támadáspontú inverz-agonistákat a JD-5037 képviselte. Az első három vegyület rimonabant, míg a JD-5037 ibipinabant analóg volt, s a két utolsó vegyület kivételével minden anyagról centrális támadáspontot feltételeztünk. Két nem kannabinoid jellegű vegyületet, a (+)SLV-319-et és a monoaminerg visszavétel-gátló szibutramint használtuk negatív és pozitív referensekként a főhatás tesztek során.

Ezen anyagok farmakológiai potenciáljának meghatározásához a rimonabant vizsgálatokra alapozva olyan preklinikai tesztrendszer állítottunk fel, melyben standardizált körülmények között tudtuk vizsgálni a hatásokat. Az *in vivo* centrális hatékonyságot hipotermia gátlásával, az étvágycsökkentést az erre a célra optimált „éhezés indukálta tápfogyasztás” tesztben vizsgáltuk sovány CD1 egereken. Ezek eredményei alapján minden, az elhízás tesztre alkalmas anyag esetén azonos hatáserősségű dózisokat választottunk, hogy az egyes testsúlycsökkenéstől független hatások (elsősorban a metabolikus szindrómát jellemző vérmarker-szintek) jobban összevethetőek legyenek. Két héten keresztül DIO tesztek keretében ezekben az „ekvi-effektív” dózisokban adagoltuk a molekulákat zsíros tápon hizlalt egereknek, miközben naponta mértük a testsúlyukat és tápfogyasztásukat, a vizsgálat végén pedig vérükből triglicerid (TG), koleszterin (CHOL) és glükóz (GLU) szinteket mértünk. Ezután a testsúlycsökkentő hatás elhízottság-függését mérő speciális, „lakódoboz-tápfogyasztás” teszt keretében egy időben, azonos - optimált – körülmények között mértük a

DIO teszten vizsgált anyagok tápfogyasztás csökkentő hatását az elhízott állatokon és sovány testvéreiken. Mellékhatás vizsgálatra a csak patkányon mérhető USV tesztet használtuk, ahol minden anyagra külön dózishatás görbét vettünk fel. A patkányokon és egereken végzett tesztek közötti transzlálhatóságot végül a tápfogyasztás teszt dózishatás görbéinek összehasonlításával igazoltuk.

3.3 A CB1-mGluR5 interakció

Harmadik kísérletsorozatunkban a tápfelvétel és a szorongás területén kialakítható kölcsönhatások vizsgálata keretében a CB1 és mGluR5 rendszer legjobban jellemzett gátlószereit, a rimonabantot és az MTEP-et teszteltük külön-külön és kombinálva patkányokon. Bár a tesztek alapvetően hasonlóak voltak a korábbiakban bemutatottakhoz, néhány paraméteren kénytelenek voltunk módosítani. A tápfogyasztás vizsgálat ezúttal rövidebb éhezést tartalmazott, míg az USV tesztet erősebb stressz-keltő ingerrel is elvégeztük, hogy az MTEP szorongásoldó hatását erősen szorongó kontrol mellett is vizsgálhassuk.

Ahol lehetett, az egyes anyagok hatásait a megfelelő (egy utas, faktoriális vagy ismétléses) ANOVA tesztek és post hoc (rend szerint Tukey, esetleg Duncan) statisztikai vizsgálatok alkalmazásával jellemeztük.

4 Eredmények és megvitatásuk

4.1 A rimonabant jellemzése

A CB1 agonista által kiváltott testhőmérséklet csökkenést az orálisan adott rimonabant egy óra előkezelési idő után dózisfüggő módon gátolta. Szignifikánsan hatékony dózisa 1 mg/kg volt, de az 50%-os gátlást már 0,41 mg/kg-nál elérte, 3 mg/kg-os dózisban pedig 100%-os hatékonyságú volt. A 3 mg/kg-os dózis hatása időfüggően csökkent, de még 24 óráig kimutatható volt, önmagában adva viszont egyáltalán nem befolyásolta a testhőmérsékletet.

A testsúlycsökkentő hatások jellemzésének első lépéseként a Phenomaster berendezésben mérve a rimonabant 3 mg/kg-os dózisa elhízott DIO egereken több, mint 24 órán át csökkentette a tápfogyasztást. Ezzel párhuzamosan a légzési hányados a fiziológiás minimum (0,7) közelébe süllyedt, a metabolikus ráta esetén pedig a kompenzatórikus süllyedés helyett enyhe emelkedés volt megfigyelhető. A mozgékony fokozódása nem volt jelentős. A szubkrónikus elhízás-csökkentő hatékonyságot vizsgáló DIO teszt keretében a 2 hetes rimonabant kezelés szignifikánsan és dózisfüggően csökkentette az elhízott egerek

testsúlyát. A legkisebb szignifikáns dózis a 10 mg/kg volt, azonban a kiindulási testsúlyhoz viszonyított csökkenés már 3 mg/kg esetén megközelítette a 10%-ot, a 30mg/kg-os dózisonál pedig elérte a 25%-ot. A testsúly csökkenésének ütemével a tápfogyasztás napi változása szorosan együtt mozgott. Az alaposabb vizsgálat érdekében a 10 mg/kg-os dózis hatását egy új teszt keretében is vizsgáltuk. Itt a rimonabanttal kezelt csoport testsúlya csak az elhízottak esetében volt szignifikánsan (-15%) kisebb a kontroll csoportnál, a sovány állatoknál ugyanez a dózis csak mérsékelt (-5%) fogyást okozott. A táp-pár csoport testsúlycsökkenése pedig a kontroll és az rimonabantos csoport közé esett (-8%). A kéthetes teszt után végzett vérmarker-szint mérés eredményei alapján a rimonabant szignifikánsan csökkentette az elhízás által megnövelt leptin és vércukor szinteket, a koleszterin szinteket nem befolyásolta, a trigliceridet pedig a sovány és elhízott állatokon egyaránt csökkentette.

A fent említett DIO tesztek alanyait a két hetes kezeléseket után depresszió és szorongáskeltő hatások vizsgálatára használt „lógatás” és emelt keresztpalló teszteknek is alávetettük, azonban egyik tesztben sem találtunk szignifikáns mellékhatásra utaló jelet. Ezért úgy döntöttünk, hogy elvégezzünk egy teljes neuropszichológiai karakterizálást a toxikológiai mérésekre használt, modifikált egér Irwin-teszttel. Ennek eredményei arra utaltak, hogy a rimonabant kezelés elsősorban az egyensúlyérzéssel és mozgáskoordinációval, valamint az érintésérzékeléssel és reaktivitással kapcsolatos funkciókat befolyásolhatja. Ennek megfelelően a későbbiekben két, ezekkel a funkciókkal összefüggésbe hozható tesztet, az egér rotarod (koordináció) és a patkány ultrahangos vokalizáció (USV) mérést végeztük el. Míg az egér rotarod teszten a rimonabant 30 mg/kg-ig nem befolyásolta a leesési latenciával jellemzett mozgáskoordinációt, a patkány anxiogenitás USV tesztben már az 1,25 mg/kg-os dózistól kezdve szignifikánsan növelte a vokalizációval töltött időt. A hagyományosan vonásszorongás mérésére használt, ugyancsak wistar patkányokkal végzett emelt keresztpalló és Vogel tesztekben azonban nem találtunk anxiogén hatásra utaló jeleket. Az egér-patkány transzlátó ellenőrzése végett azonos módon kivitelezett éhség indukálta tápfogyasztás tesztekben a rimonabant fajtól függetlenül hasonló dózishatás-görbével csökkentette a tápfogyasztást.

A hipotermia teszten kapott eredményeink alátámasztották, hogy a rimonabant egy orálisan adagolható, jó farmakodinámiai profillal rendelkező, validáló ágensként alkalmazható referens molekula. Az elhízott állatokon végzett vizsgálatunk az irodalmi és klinikai eredményekkel összhangban kimutatták, hogy a rimonabant dózisfüggő módon képes a testsúly csökkentésére, és ez a hatás javarészt a tápfogyasztás csökkenésén keresztül

érvényesül. A testsúly csökkentő hatás nem függ attól, hogy egéren vagy patkányon dolgozunk, de függ az elhízottságtól, továbbá együtt jár a légzési hányados, a triglicerid, leptin és vérglükóz szintek csökkenésével. Nem találtunk szignifikáns szorongás és depressziókeltő mellékhatást sem a DIO teszt után, sem pedig az akut rimonabant kezelést követően a vonásszorongást mérő patkány emelt keresztpalló és Vogel teszteken. Bár ez a hatástalanság látszólag ellentétben áll azzal, hogy a rimonabant bukását pszichés mellékhatások okozták, meg kell jegyezzük, hogy az irodalmi preklinikai eredmények hol szorongáskeltőként, hol szorongásoldóként jellemezték a rimonabantot; a klinikai fázis 3 teszteken talált növekmény állatkísérletekben nem feltétlenül lenne kimutatható. Az ultrazónikus vokalizáció teszt segítségével azonban talán sikerült megtalálnunk a CB1 antagonisták szorongáskeltő hatásának egy jobban kimutatható aspektusát. Ennek eredményei alapján egyértelmű, hogy a rimonabant elhízás-csökkentő és szorongáskeltő hatékonysága ugyanazon dózistartományba esik.

Mivel tehát a rimonabant *in vivo* hatásprofilja a hipotermia, a tápfogyasztás, a DIO teszt, a vérmarker mérés, az elhízás függő hatékonyság és az USV fokozás segítségével jól jellemezhető volt, ez lehetőséget nyújtott, hogy más CB1 gátlókat is vizsgálhassunk ezeknek a teszteknek a segítségével.

4.2 A CB1 gátlók összehasonlítása

A fent említett kísérleteket használva tehát összevetettük a két diaril-pirazol - a rimonabant és a surinabant - valamint a három egyéb szerkezetű klasszikus CB1 antagonisták (az ibipinabant, taranabant és otenabant) hatásprofiljait; továbbá megpróbáltuk jellemezni az olyan nem konvencionális CB1 gátlók hatásait is, mint a parciális agonista O1269, a centrális és a perifériás támadáspontú neutrális antagonisták VCHSR és LH-21 és a perifériára szelektív inverz agonista JD-5037. A rimonabant és surinabant azonos hatáserősségű dózisokban adva azonos hatásprofilal csökkentették az elhízott állatok testsúlyát és tápfogyasztását, és USV teszttel meghatározható szorongáskeltő hatásuk is hasonló volt. A nem diaril-pirazol szerkezetű CB1 antagonisták között viszont már akadtak különbségek, mint például a taranabant nagyobb farmakodinamikai potenciálja vagy az otenabant ultrahangos vokalizációban mutatott gyenge hatékonysága. Érdekes módon a lakódoboz tápfogyasztási tesztben minden klasszikus CB1 antagonisták hatása szerkezettől függetlenül elhízás-függőnek bizonyult. A vérmarker szintek változásánál is csak egyetlen esetben – a rimonabant indukálta triglicerid szint csökkentésénél – mértünk szignifikáns hatékonyságot. Sajnos azonban a nem konvencionális CB1 gátlók egyike sem volt alkalmas a hatás/mellékhatás arány

meghatározására. Az O-1269 és az LH-21 görcsöket okozott, a VCHSR pedig hatástalan volt az éhség indukálta tápfogyasztás teszten. A JD-5037-et bár szintén hatástalan volt, az irodalomból ismert dózisában tovább vittük elhízott állatokon történő vizsgálatra, de sajnos egyik teszten sem mutatott hatást.

Klasszikus CB1 antagonistákkal elért eredményeink szinte mindenben megfeleltek a fellelhető irodalmi adatoknak. A diaril-pirazolok hatásainak egyezése és a nem diaril-pirazol vegyületek valamelyest kedvezőbb hatás/mellékhatás aránya várható volt. A tápfogyasztás-csökkenés elhízás-függőségének általános volta, és a rimonabant kiemelkedő triglicerid csökkentő hatása azonban nem volt megjósolható. A nem konvencionális CB1 gátlók esetében még több eltérést tapasztaltunk a korábbi publikációkhoz képest. Ezek közül a legfontosabbak talán az LH-21 és az O-1269 esetén tapasztalt görcsök megjelenése és a JD-5037 hatástalansága a DIO tesztben, de váratlan volt a VCHSR tápfogyasztás csökkentő hatásának hiánya is. Eredményeink arra utalnak tehát, hogy a klasszikus CB1 antagonisták között a diaril-pirazol analógok hatás-mellékhatás aránya általánosan gyenge, míg az ettől különböző szerkezetű ligandok ennél kedvezőbbek is lehetnek – teljes mellékhatás mentességet azonban valószínűleg ez sem jelentene. A nem-konvencionális CB1 gátlók kockázat/előny profiljának megbecsléséhez viszont új, még hatékonyabb CB1 gátlószerkezetek vizsgálatai volnának szükségesek

A CB1 gátlók összehasonlítására használt szűrőrendszer segítségével felfedezett új, Richter-es fejlesztésű originális molekula, a „compound 11r” bár a két fent említett diaril-pirazolhoz hasonló hatású, de koleszterinszint csökkentő tulajdonságával kiemelkedik a klasszikus CB1 inverz agonisták közül. Gyógyszerré fejlesztésére azonban a rimonabant bukása után már nem kerülhetett sor.

4.3 A CB1-mGluR5 interakció

Kísérleteink utolsó szakaszában a rimonabant és az MTEP koadminisztrációjának tápfogyasztásra és szorongásra gyakorolt hatásait vizsgáltuk. Kimutattuk, hogy a két anyag együttes adása bár kis dózisokban additív, nagy dózisokban csak infra-additív módon csökkentette a tápfogyasztást, az ultrahangos vokalizáció esetében viszont a két anyag együttes hatása minden esetben szorongásoldó jellegű volt. Így a CB1 és az mGluR5 antagonizmus kombinálásával akár valóban meg is valósulhatna szorongáskeltő hatásoktól mentes elhízás-csökkentés - de a kombináció farmakológiai fejlesztését lehetetlenné tette, hogy a koadminisztráció nem csökkentette, hanem növelte a kognitív romlás kialakulásának esélyét.

5 Következtetések és Új Tudományos Eredmények

1.) A rimonabant jellemzése alapján kijelenthetjük, hogy

a CB1 gátlók *in vivo* hatás/mellékhatás profilja a CB1 agonista indukálta hipotermia, az éhség indukálta tápfogyasztás, a diéta indukálta elhízás, a vérmarkerek, az elhízás függő hatékonyság és az USV fokozás vizsgálata által hatékonyan mérhető.

A rimonabant jellemzése során elsőként

- vizsgáltuk a fogyás tápfogyasztás változással való kapcsolatát DIO egéren
- karakterizáltuk a drog indukálta étvágycsökkenés metabolikus hatásait
- írtuk le a rimonabant USV fokozó hatását felnőtt patkányokon

2.) Eredményeink arra utalnak tehát, hogy a klasszikus CB1 antagonisták között

- a diaril-pirazol analógok hatás-mellékhatás aránya általánosan gyenge,
- egyres nem-diaril-pirazol szerkezetű ligandoknak, a taranabantnak és az otenabantnak, kedvezőbb a fő- és mellékhatás aránya - de teljes mellékhatás mentességet ez sem jelent
- A nem-konvencionális CB1 gátlók kockázat/előny arányának becsléséhez új, még hatékonyabb CB1 gátlók vizsgálatára volna szükség

A CB1 antagonisták összehasonlítása közben elsőként

- mutattuk ki az LH-21 és az O-1269 görcskeltő mellékhatásait
- generalizáltuk a tápfogyasztás csökkenés elhízás-függését minden CB1 gátlóra
- hasonlítottuk össze a CB1 gátlók USV fokozó hatásait felnőtt patkányokon
- írtuk le a Compound 11r *in vivo* hatásprofilját

3.) A rimonabant és MTEP kombinációjával elsőként mutattuk ki hogy

- a két anyag alacsony dózisokban kombinálva fokozhatja az étvágycsökkenést
- a két anyag együttes hatása minden esetben szorongásoldó jellegű

Az elvégzett vizsgálatok több poszter, négy cikk és egy szabadalom megszületéséhez járultak hozzá, s közben megalapozták a Richter Gedeon gyógyszergyár CB1 gátló programjának szűrő-rendszerét, a később megalakuló obezitás kutatócsoport tesztparkját és a kombináció fejlesztés kultúráját. Bár a program befejeződött, a CB1 blokkolók fejlesztése világszerte folytatódik: számos akadémiai kutatóhely ma is szintetizál új nem konvencionális CB1 gátlókat, mások a rimonabant súlyosabb betegségekre gyakorolt gyógyhatását vizsgálják, és olyan ígéretes ötletek merültek fel, mint például a CB1 antagonisták kombinációja fluoxetinnel, az MCHR1 antagonistákkal vagy egyes 5-HT₂ ligandokkal.

Kapcsolódó publikációk jegyzéke

Poszterek

Varga B., Szikra J., Kurkó D., Szabó Gy., Fischer J., Kiss B., Nagy J., Gyertyán I: In vitro and in vivo comparison of three CB1 antagonists. FENS, 5th Forum of European Neuroscience; Vienna, Austria 8-12 July 2006

Varga, B., Hegyi, É., Boros, A., Selényi, Gy., Gyertyán, I. Characterization of rimonabant's effects on body weight and serum lipid parameters using lean, dietary obese and pair-fed mice. EBPS, 13th Biennial Meeting; Rome, Italy; 4-7 September 2009

Szabadalom

János Fischer, Attila Szemző, György Szabó, Peter Erdélyi, **Balázs Varga**, Istvan Gyertyán, Judit Szikra, Mónika Vastag; Novel CB1 antagonists and their preparation WO 2008075118 A1 (granted June 26, 2008).

Publikációk:

Szabó G, **Varga B**, Páyer-Lengyel D, Szemzo A, Erdélyi P, Vukics K, Szikra J, Hegyi E, Vastag M, Kiss B, Laszy J, Gyertyán I, Fischer J. (2009): Chemical and biological investigation of cyclopropyl containing diaryl-pyrazole-3-carboxamides as novel and potent cannabinoid type 1 receptor antagonists. J Med Chem. 52: 4329-37.

Varga B, Kassai F, Gyertyán I (2012): Interactions of CB1 and mGlu5 receptor antagonists in food intake, anxiety and memory models in rats. Pharmacol Biochem Behav. 103:425-30.

Kitka T, Tuza S, **Varga B**, Horváth C, Kovács P. (2015): Differential regulation of metabolic parameters by energy deficit and hunger. Metabolism. 64(10):1235-9.

Elbírálás alatt álló publikációk:

Varga B, Kassai F, Szabó Gy, Kovács P, Fischer J, Gyertyán I: Pharmacological comparison of conventional and non-conventional cannabinoid receptor 1 inhibitors in rodent in vivo models; *Under revision*

A dolgozatban közvetve felhasznált publikációk:

Haller J, Mátyás F, Soproni K, **Varga B**, Barsy B, Németh B, Mikics E, Freund TF, Hájos N. (2007): Correlated species differences in the effects of cannabinoid ligands on anxiety and on GABAergic and glutamatergic synaptic transmission. *Eur J Neurosci.* 25:2445-56.

Mikics E, Dombi T, Barsvári B, **Varga B**, Ledent C, Freund TF, Haller J. (2006): The effects of cannabinoids on contextual conditioned fear in CB1 knockout and CD1 mice. *Behav Pharmacol.* 17:223-30.

Haller J, **Varga B**, Ledent C, Freund TF. (2004): CB1 cannabinoid receptors mediate anxiolytic effects: convergent genetic and pharmacological evidence with CB1-specific agents. *Behav Pharmacol.* 15:299-304.

Haller J, **Varga B**, Ledent C, Barna I, Freund TF (2004): Context-dependent effects of CB1 cannabinoid gene disruption on anxiety-like and social behaviour in mice. *Eur J Neurosci.* 19:1906-12.