

SKIZOFRENI

Hører du også stemmer?

START

NÆ

JÅ

MÅSKE KENDER DU NOGEN, DER GØR? LÆS MED HER...

Måske er det skizofreni?

Skizofreni er en sindslidelse, der påvirker omkring 40.000 mennesker i Danmark. Årsagen til sygdommen er uklar, men det påskønnes, at flere faktorer spiller ind. Det er typisk i alderen 20-25 år, at man opdager sindslidelsen. De typiske symptomer ved skizofreni er ændringer af en række normale psykologiske funktioner, såsom tankeforstyrrelser, vrangforestillinger og hallucinationer. Disse ændringer kan påvirke hverdagen stort, og som sygdomsramt kan det i perioder være svært at skelne mellem egne forestillinger og virkelighed.

HMM, DET LYDER ALTSÅ MÆRKELT...

ÅH NEJ! DET KAN DA GODT VÆRE, AT JEG HAR SKIZOFRENI...

BARE ROLIG. SKIZOFRENI ER IKKE EN HELT UKENDT SYGDOM, OG FORSKERE ARBEJDER PÅ HJTRYK FOR AT FORBEDRE BEHANDLINGS-MULIGHEDERNE. LAD OS STARTE MED AT GØRE DIG MERE BEVIDST OM, HVAD DER EGENLIG SKER.

TJA, MÅSKE. LAD OS AFMYSTIFICERE DET HELE LIDT.

Hvor godt virker det?

Ved fremstilling af et lægemiddel undersøger man blandt andet, om det følger Lipinski's Rule of Five, samt om lægemidlet beholder sig inden for "the Golden Triangle". Disse to undersøgelser er med til at give et overblik over hvor godt et lægemiddel stoffer er.

Lipinski's ROS
Christopher A. Lipinski opdagede i 1997 et mønster hos lægemidler, der viste at 90% af dem, var små lipofile molekyler, der opfyldte følgende fire krav:

Krav	Defineret maksimalt værdi
1. Højest 5 hydrogenbindingsdonorer	Stoffet har kun 1 hydrogenbindingsdonor ved den sekundære amin og opfylder dermed kravet.
2. Højest 10 hydrogenbindingsacceptorer	Olanzapin har fire hydrogenbindingsacceptorer og opfylder dermed kravet.
3. En molekylær vægt på under 300 g/mol	Ifølge MarvinSketch er Olanzapins molekylære vægt 312,44 g/mol - den opfylder dermed dette krav.
4. En octan-1-ol/vandfordelingskoefficient $\log P$ mindre end 3	Vi har undersøgt både $\log D$ ved blodets pH, som er 7,4, samt $\log P$ i MarvinSketch, og de disse to ikke er ens, har olanzapin syre-bæseegenskaber. Vi benytter derfor $\log D$. Olanzapins $\log D$ 3,16 < 3, og olanzapin opfylder dermed kravet.

Vi kan altså konstatere, at olanzapin opfylder Lipinski's ROS, hvilket betyder, at olanzapin generelt sandsynligvis godt som lægemiddel.

Golden Triangle plot
Et lægemiddel skal igennem mange forhindringer fra at blive indtaget oralt til den endelige effekt i hjernen. Det såkaldte Golden Triangle plot kan bruges til at måle, hvor godt lægemidlet passerer biomembraner - blandt andet blod-hjerne-barrieren.



De fleste lægemidlerigger inden for "the Golden Triangle". Kan vi kombinere, at olanzapin har permeabilitet og er metabolisk stabil over for biotransformation.



Hvordan virker det?

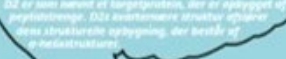
Olanzapin transporteres op til hjernen, primært af transportproteinet stibum, hvor stoffet dernæst passerer blod-hjerne-barrieren. Efter denne passage vil lægemidlet binde sig til sine targetproteiner, blandt andet dopaminreceptoren D2. Når olanzapin binder sig til D2 blokerer den receptoren og nedsætter dermed dopaminaktiviteten, hvilket modvirker symptomerne på skizofreni.

De blod-hjerne-barrieren er upolær, har olanzapin let ved at passere denne. Olanzapin er et derivat af thienobenzodiazepin ($C_{17}H_{20}N_4S$). Benzodiazepiner er GABA-agonister hvilket betyder, at de øger effekten af GABA, hvilket er en neurotransmitter som virker hæmmende på signalstofferne dopamin og serotonin. Desuden fungerer olanzapin som serotonin- og dopaminantagonister, da stoffet har en høj affinitet til disse receptorer. Derudover fungerer stoffet også som antagonist på "muscarinic", "histaminic" og "alpha adrenergic" receptorer, hvilket kan forklare nogle af olanzapins bivirkninger såsom vagtning, døsighed, antikolinerge symptomer og ortostatisk hypotension.



Her ses olanzapin og dens funktionelle grupper.

Det vides endnu ikke, hvordan olanzapin binder sig til D2. Derfor er vores model blot et bud på, hvordan olanzapin kan binde sig til D2, ud fra en sammenligning med, hvordan det antipsykotiske lægemiddel risperidon binder sig til dette. Dette har vi gjort ved at tage udgangspunkt i de stærkeste bindinger, der dannes med aminosyrer - såsom hydrogenbindingen til asparaginsyre (D114), samt den pi-stacking, der dannes med tryptofan (W38). Vi har sammenlignet de to stoffer, hvor vi så, at nogle af de cycliske strukturer gik igen i de to stoffer. Herfra har vi forsøgt at placere de resterende london-bindinger.



D2 er som nævnt et targetprotein, der er udtrykt af psykiatriske D2 autoreceptorer. D2s sekundære struktur svarer dens strukturelle opbygning, der består af alpha-strukturer.

Behandlingsmuligheder: OLANZAPIN - $C_{17}H_{20}N_4S$

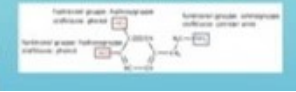
Olanzapin er et upolært andengenerations antipsykotisk lægemiddel, og indtages oralt, enten som normale tabletter eller smeltetabletter. Olanzapins kogepunkt er 474°C, og stoffet kan indgå i internmolekylære vekselvirkninger som hydrogenbindinger og london-bindinger. Olanzapin har fire acceptorplaceringer og londonbindinger. Stoffet har ingen stereoisomere former, da det ikke indholder et asymmetrisk carbonatom, og der ikke er mulighed for cis-trans isomeri omkring dobbeltbindingerne og ringstrukturerne.

Hvad er der galt?

Skizofreni menes at have flere signalstoffer i ubalance, primært de polære stoffer dopamin og serotonin, som medvirker at vi føler os lyskegle og veltillpasse. Forskere er stadig i tvivl om årsagerne til skizofreni.

DOPAMIN - $C_8H_{11}NO_2$

Skizofreni skyldes blandt andet en overproduktion af dopamin i frontallandelappen eller overfølsomhed over for dopamin i denne. Dette fører til vanskeligheder med koncentration, tankeprocesser, virkelighedsorientering, tænkning og opførsel.



SEROTONIN - $C_{10}H_{9}N_1O_2$

Serotonin fungerer som en lokal neurotransmitter ved synapsespaltene, og stoffet dannes ud fra aminosyren tryptofan. En nedsat mængde serotonin i hjernen kan føre til depression.



Hvad med fremtiden?

Selvom man har flere formlinger om, hvorfor skizofreni forekommer, forskes der fortsat i sygdommen og i eventuelle nye behandlingsmetoder. Behandlingen er i længere tid taget udgangspunkt i blokeringen af dopamin receptorer, hvilket den stadig gør i dag. Nogle forskere er begyndt at teste for andre alternativer, der måske er antipsykotiske lægemidler ikke er antagonist til dopamin receptorer. Dermed ønsker man at undgå de bivirkninger, såsom hyperprolaktinæmi og statin, som D2 kan medføre.

SEP-363856

Et af de stoffer der lige nu testes for, som er gennemgået fase 2 i de kliniske forsøg er SEP-363856. Stoffet fungerer som agonist til receptor-1 (TAAR1) og serotonin (5-HT) 1A receptorer. Sunovion Pharmaceuticals Inc. og PsychoGenics Inc. som står bag det kliniske forsøg har opnået positive resultater. Både forhøjede og formindskede mængder af serotonin kan altså medvirke til at udvikle skizofreni, og det er derfor interessant at undersøge serotonins betydning nærmere.

Føler du dig bedre klædt på til hvis sygdommen rammer?

NEJ...

JÅ!

LIGE MEGET HVAD ER VI SIKRE PÅ, AT DU VIL PÅ NOGET UD AF AT LÆSE MERE OM SKIZOFRENI I FØLGENDE KILDER:

- <https://www.mab.org/2019/03/08/>
- <https://www.research-journal.net/abstract/doi/10.21961/2019.11102>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111111/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111111/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111111/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111111/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111111/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111111/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111111/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111111/>

SLUT