

Feltérképezték, hogyan kapcsolódik a magyar fejlesztésű kariprazin az agy dopamin D3 receptorához

31.8.2026 - | Magyar Tudományos Akadémia

A HUN-REN kutatóinak vezetésével folytatott, a Science Advances című tudományos folyóiratban megjelenő nemzetközi kutatás új részleteket tárt fel egy világszerte alkalmazott, magyar fejlesztésű gyógyszer működéséről. A szakemberek elsőként tették láthatóvá atomi részletességgel, hogyan kapcsolódik a pszichiátriai betegségek kezelésében alkalmazott kariprazin az agy egyik fontos célpontjához, a dopamin D3 receptorhoz. A kutatók nemcsak a gyógyszer és a receptor kölcsönhatását térképezték fel, hanem az így megszerzett szerkezeti ismereteket új, a D3 receptort szelektívebben célzó vegyületek tervezésére is felhasználták. Az eredmények új alapot teremthetnek a célzottabb idegrendszeri gyógyszerek fejlesztéséhez.

A kariprazin nem csupán kutatási szempontból érdekes molekula: az elmúlt egy évtizedben világszerte több millió, skizofréniával és bipoláris zavarral élő beteg kezelésében alkalmazták.

A gyógyszer hatásának egyik sajátossága, hogy nem egyszerűen blokkolja vagy teljes mértékben aktiválja az agy dopaminrendszerének bizonyos receptorait. Úgynevezett parciális agonistaként működik: részlegesen aktiválja a dopamin D2 és D3 receptorokat, az agyi dopaminszint függvényében serkenteni és szükség esetén gátolni is képes a dopamin receptorok működését. Így finomabban, kevesebb mellékhatással tudja helyreállítani az agyi jelátvitel egyensúlyát, mint a korábbi antipszichotikumok. Ez a sajátos farmakológiai működés fontos szerepet játszik a kariprazin klinikai hatásprofiljában.

A receptorok olyan fehérjék, amelyek érzékelik bizonyos molekulák kötődését, és ennek hatására jeleket közvetítenek a sejtek felé. A dopamin D3 receptor azért különösen érdekes gyógyszer-célpont a kutatók számára, mert olyan agyi területeken és idegrendszeri hálózatokban is jelen van, amelyek többek között a hangulati folyamatok, a motiváció és bizonyos kognitív működések szabályozásában vesznek részt.

A kariprazin klinikai hatását és farmakológiai tulajdonságait régóta ismerjük, molekuláris szinten azonban mindeddig nem lehetett pontosan látni, hogyan illeszkedik a D3 receptorhoz, és mely kölcsönhatások határozzák meg a receptorra gyakorolt hatását. Ezt a hiányzó részletet tárta fel most a nemzetközi kutatócsoport.

Elsőként váltak láthatóvá a molekuláris kölcsönhatások

A kutatás során a szakemberek nagy felbontású szerkezetvizsgálati módszert, a krio-elektronmikroszkópiát, farmakológiai elemzéseket és korszerű számítógépes szimulációkat együttesen alkalmazva térképezték fel a receptor és a gyógyszer-molekulák kapcsolatát. Ennek eredményeként most először sikerült közvetlenül, atomi szinten megfigyelni, hogyan illeszkedik a kariprazin a dopamin D3 receptorhoz, és milyen molekuláris kölcsönhatások révén fejt ki hatását. A kutatók így részletesebb képet kaptak arról, hogyan függ össze a gyógyszer-molekula szerkezete az általa kiváltott receptorválasszal.

Az eredmények azt is megmutatták, hogy a gyógyszer-molekula szerkezetében bekövetkező egészen

apró változtatások – akár egyetlen kémiai kötést érintő módosítás – jelentősen megváltoztathatják, hogyan hat a molekula a receptorra.

A kutatóknak sikerült azonosítaniuk azokat a szerkezeti jellemzőket, amelyek meghatározzák, hogy egy vegyület aktiválja vagy gátolja-e a receptort, illetve milyen mértékű – erősebb vagy gyengébb – választ vált ki belőle. Ez azért különösen fontos, mert a gyógyszertervezés egyik alapvető kérdése éppen az, hogyan lehet egy molekula szerkezetének célzott módosításával finoman szabályozni annak biológiai hatását.

A most feltárt összefüggések megmutatják, hogy a gyógyszermolekula mely szerkezeti jellemzői és a receptorral kialakított kölcsönhatásai lehetnek meghatározók a kívánt farmakológiai válasz szempontjából.

Egy több évtizedes magyar gyógyszerkutatási történet új fejezete

A kutatásnak különleges magyar vonatkozása van. A vizsgált vegyületet, a kariprazint a Richter Gedeon kutatói fedezték fel. A mostani kutatás vezetője, Keserű György Miklós akadémikus a kariprazin eredeti felfedezésében is közreműködött, még a Richter kutatócsapatának tagjaként. Így kutatói pályáján ritka tudományos ív rajzolódik ki: ugyanannak a gyógyszermolekulának a történetét az eredeti felfedezéstől egészen annak évtizedekkel későbbi, atomi részletességű szerkezeti megértéséig követhette.

„A kariprazin sikere után most molekuláris szinten megérthetjük, hogyan működik ez a gyógyszer a dopamin D3 receptoron. Ez nemcsak a kariprazin hatásmechanizmusának megértésében jelent áttörést, hanem új alapot teremt a következő generációs pszichiátriai gyógyszerek tervezéséhez is” – mondta Keserű György Miklós akadémikus.

A munka jelentőségét Hunyady László, a Magyar Tudományos Akadémia élettudományi alelnöke is kiemelte: *„Ezek az eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a magyar akadémiai szektorban folyó kutatás fontos szerepet játszik az ipari gyógyszerfejlesztésben.”*

Az eredményeket megvitatták Brian Kobilkával, a Magyar Tudományos Akadémia új tiszteleti tagjával, a membránreceptorok szerkezeti biológiájának úttörőjével is. A dopamin D3 receptor a G-fehérje-kapcsolt receptorok családjába tartozik; Kobilkát 2012-ben kémiai Nobel-díjjal tüntették ki az e receptorcsalád jelátvitelének szerkezeti alapjairól szóló felfedezéseiért. Kobilka professzor így nyilatkozott: *„Ez izgalmas felfedezés, amely remélhetőleg hozzájárul majd a komplex pszichiátriai rendellenességek kezelésére szolgáló új gyógyszerek kifejlesztéséhez.”*

A megértéstől az új molekulák tervezéséig

A kutatócsoport nem állt meg a kariprazin és a receptor kapcsolatának feltérképezésénél. Az új szerkezeti ismereteket arra is felhasználta, hogy olyan új vegyületeket tervezzen, majd validáljon, amelyek a dopamin D3 receptort a korábbiaknál szelektívebben célozzák.

Ez a lépés azért lényeges, mert jól mutatja a szerkezeti biológiai eredmények közvetlen gyógyszerkutatási hasznosíthatóságát: egy már alkalmazott gyógyszer működésének részletesebb megértéséből olyan tervezési elvek vezethetők le, amelyek új molekulák létrehozásánál is felhasználhatók.

A nagyobb receptorszelektivitás hosszabb távon lehetőséget teremthet olyan gyógyszerek

fejlesztésére, amelyek pontosabban célozzák a terápiás szempontból fontos molekuláris folyamatokat. Ez hozzájárulhat kedvezőbb terápiás és mellékhatásprofilú készítmények kifejlesztéséhez, vagyis ahhoz, hogy a kívánt gyógyszerhatást kevesebb nem kívánt hatás kísérje. Ugyanakkor további preklinikai és klinikai vizsgálatoknak kell majd megmutatniuk, hogy az újonnan tervezett vegyületekből végül klinikailag is alkalmazható gyógyszerek válhatnak-e.

A kutatás eredményei így egyfajta átfogó szerkezeti és farmakológiai „tervrajzot” adnak a dopamin D3 receptort célzó gyógyszermolekulák fejlesztéséhez. Ez a tudás új lehetőségeket nyithat a skizofrénia, a bipoláris zavar és más neuropszichiátriai betegségek kezelésére irányuló gyógyszerkutatásban.

A kutatásról

A projektet a HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont kutatói és nemzetközi együttműködő partnereik – többek között a Weizmann Tudományos Intézet és a Nottinghami Egyetem – valósították meg.

A kutatás a szerkezeti biológia, a számítógépes modellezés, a gyógyszerkémia és a molekuláris farmakológia módszereit ötvözte azzal a céllal, hogy feltárja a karpiprazin és rokon vegyületeinek molekuláris hatásmechanizmusát a dopamin D3 receptoron.

A munka egyszerre ad részletesebb magyarázatot egy világszerte alkalmazott, magyar fejlesztésű gyógyszer működésére, és mutatja meg, hogyan fordítható át egy ilyen alapkutatási felismerés a következő gyógyszermolekulák tudatosabb tervezését segítő tudássá.

https://mta.hu/mta_hirei/felterkepeztek-hogyan-kapcsolodik-a-magyar-fejlesztesu-karpiprazin-az-agy-dopamin-d3-receptorahoz-115616