

НОВИ ДАННИ В МЕХАНИЗМА НА ДЕЙСТВИЕ НА ЕТИФОКСИН – ОБЗОР

Весела Кокова, Елисавета Апостолова, Людмил Пейчев

Медицински Университет Пловдив, Фармацевтичен факултет, Катедра по Фармакология и лекарствена токсикология, бул. „Васил Априлов“ 15А, Пловдив, 4002, България, vesela_uk@abv.bg

NEW DATA FOR THE MECHANISM OF ACTION OF ETIFOXINE - A REVIEW

Vesela Kokova, Elisaveta Apostolova, Lyudmil Peychev

Medical University Plovdiv, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology and Drug toxicology, „Vasil Aprilov” 15A blv, Plovdiv, 4002, Bulgaria, vesela_uk@abv.bg

ABSTRACT

Etifoxine (ETX) is a clinically approved anxiolytic and anticonvulsant drug. Recent preclinical studies demonstrated new pharmacological effects of this medication. It has been shown that ETX can enhance peripheral nerve regeneration, improve functional recovery and has displayed anti-inflammatory properties in experimental models of traumatic peripheral nerve injury. ETX has neuroprotective efficacy after nerve lesion and has preventive and curative effects in a rat model of brain oedema. It also stimulates neurite outgrowth and glia-derived neurite outgrowth. ETX exerts antihyperalgesic effects in various neuropathic and inflammatory pain models, including chemotherapy-induced pain. Thus ETX offers promise for the treatment of peripheral nerve injuries and axonal neuropathies. The aim of this review is to resume and explain the mechanisms of action which determine the recently observed effects of ETX. It potentiates GABA-A receptor function by a dual mode of action - a direct allosteric effect by binding to the $\beta 2/\beta 3$ subunits, and indirectly by stimulation of neurosteroid production.

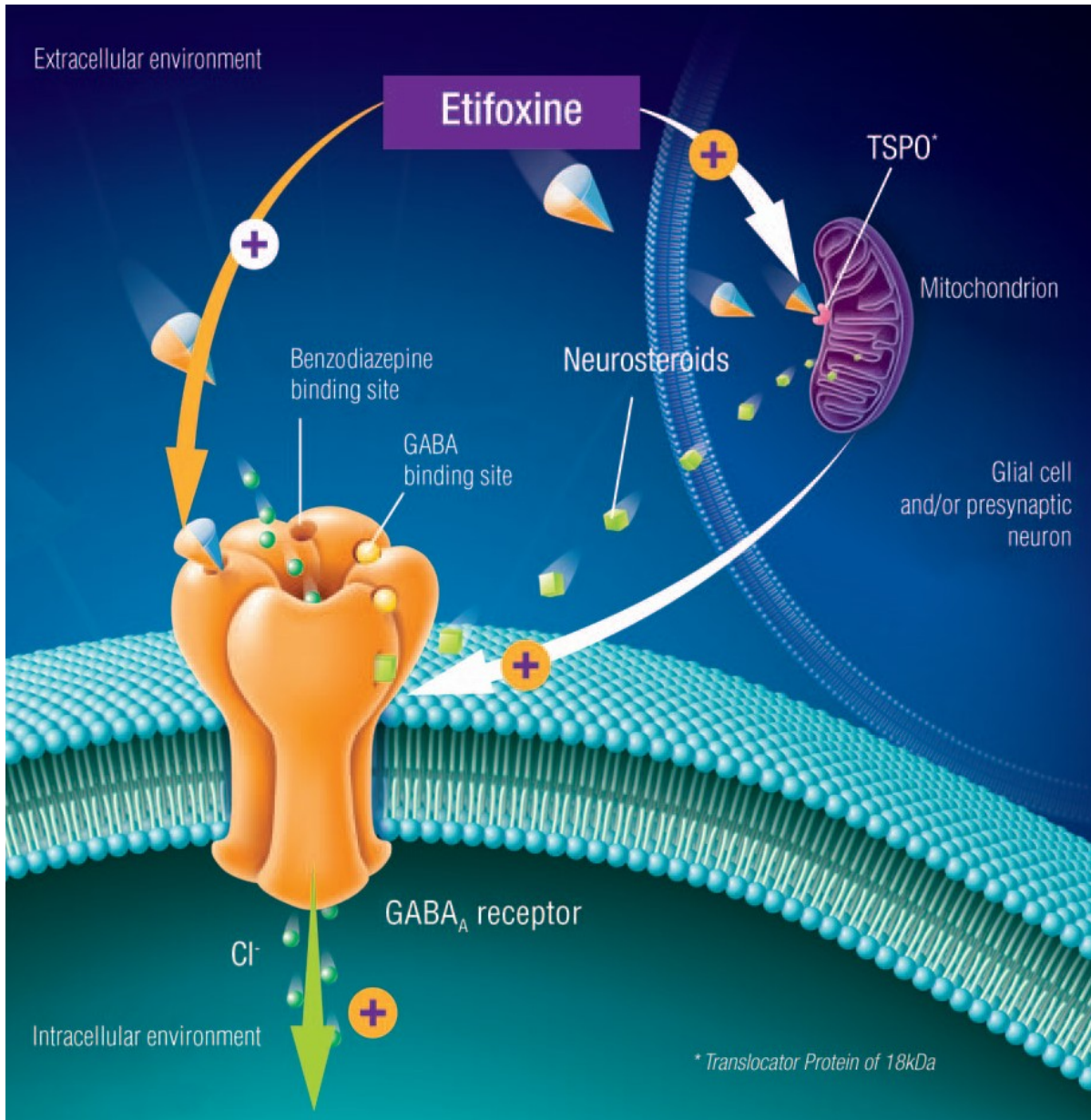
Key words: etifoxine, anxiolytic, neuroprotection, pain, mechanism

Въведение

Етифоксин (ETX) е небензодиазепинов анксиолитик с противогърчов ефект. Последните предклинични проучвания показват нови фармакологични ефекти на медикамента. В експериментални модели на травматично увреждане на периферни нерви ETX предизвиква аксонално регенериране, модулира възпалителните реакции и подобрява функционалното възстановяване. ETX предизвиква антихипералгезия при различни модели на възпалителна и невропатична болка.

Механизъм на действие

ETX има смесен механизъм на действие (Фиг. 1.). Той улеснява ГАМК-ергичната медиация в невроните като върху тях оказва следните ефекти: пряк – изразена положителна алостерична модулация на ГАМК-А рецептора чрез свързване с $\beta 2$ и/или $\beta 3$ субединици на комплекса – място, различно от това на класическите бензодиазепини [9], и косвен ефект, чрез стимулиране синтеза на невростероиди. Това се осъществява чрез свързването на ETX за 18 kDa транслокатор протеин (TSPO) на външната митохондриална мембрана, известен до скоро като периферен бензодиазепинов рецептор (PBR) [20]. PBR контролират синтеза на невростероиди, които са алостерични активатори на ГАМК-А рецепторите [13,15,21].



Фиг. 1. Схематично представяне на механизма на действие на ЕТХ.

а) Механизъм на действие относно анксиолизата

- Директно активиране на ГАМК-А рецептора чрез $\beta 2$ или $\beta 3$ субединицата.

Модулаторният ефект на ЕТХ върху ГАМК-А рецепторите е медиран от β -субединицата на ГАМК-А рецепторния комплекс. Проучвания показват, че ЕТХ действа главно на рецептори, съдържащи $\beta 2$ или $\beta 3$ субединици [9]. Специфичният бензодиазепинов антагонист флумазенил не антагонизира и не повлиява анксиолитичния ефект на ЕТХ [18].

- Модуляция на ГАМК-А рецепторите чрез стимулиране на невростероид синтезата от ЕТХ, свързвайки се с 18 kDa транслокатор протеин (TSP0).

TSP0 е локализиран предимно във външната митохондриална мембрана на стероид-синтезиращите клетки, включително тези, в централната и периферната нервна система. За него с висок афинитет се свързват лекарствени лиганди и холестерол. Една от основните му функции е транспортирането на субстрата холестерол в митохондриите. Холестеролият

транспорт през външната митохондриална мембрана чрез TSPO се активира при свързването на ЕТХ към протеина. Разцепването на страничната верига на холестерола става от ензима цитохром P450 (P450_{scs}), който се намира на вътрешната митохондриална мембрана. Така холестеролът се превръща в прегненолон. Цитоплазменият прегненолон от митохондриите се метаболизира по-нататък чрез няколко стъпки от ензими, намиращи се в ендоплазматичния ретикулум, и се превръща в прогестерон, 5 α -дихидропрогестерон, и накрая в невростероида алопрегнанолон (ALLO). ALLO действа по автокринен и паракринен начин и е мощен положителен алостеричен модулатор на ГАМК–А рецептора [8], свързвайки се за място различно от това на бензодиазепините [8,14]. *In vivo*, анксиолитична доза (50 mg/kg) ЕТХ повишава концентрацията на прегненолон, прогестерон, 5 α -дихидропрогестерон и алопрегнанолон в плазмата и мозъка на животни със статистическа значимост. При животни след адrenaлектomia и кастрирани животни, ЕТХ повишава статистически значимо мозъчните нива на тези стероиди, което предполага стимулиране на локалния им синтез и/или намаляване на тяхната скорост на изчерпване, независимо от периферните ендокринни жлези. Финастерид, инхибитор на 5 α -редуктазата, която превръща прогестерон в неговите 5 α -редуцирани метаболити като алопрегнанолон, отслабва анксиолитичния ефект на ЕТХ при значително намалени мозъчни нива на алопрегнанолон. Тези резултати показват, че след активиране на PBR в мозъка, повишената мозъчна продукция на алопрегнанолон, мощен положителен модулатор на функцията на ГАМК–А рецептора, може частично да допринесе за анксиолитичния ефект на ЕТХ [19]. Друго проучване също оценява възможната роля на невростероидите като ALLO в анксиолитичния ефект на ЕТХ при плъхове. Резултатите от него сочат, че селективни ГАМК–А рецепторни агонисти-мусцимол, ALLO; невростероидогенни агенти като прогестерон и метирапон, значимо засилват ЕТХ-индуцираната анксиолиза. От друга страна, ГАМК–А рецепторният антагонист бикикулин; инхибиторите на биосинтеза на невростероиди като финастерид, индометацин, трилостан; PBR антагонист- PK11195, приложени преди ЕТХ, значимо блокират неговия анксиолитичен ефект. Двустранна адrenaлектomia не се отразява на анксиолитичния ефект на ЕТХ, като по този начин се изключва участието на адrenalни стероиди [17].

б) Механизъм на действие относно невропротекция, регенерация и възстановяване на периферните нерви

Проучване от 2008 год. показва, че ЕТХ като лиганд на TSPO стимулира аксоналната регенерация, модулира възпалителния отговор и подобрява степента и скоростта на функционалното възстановяване на периферните нерви [17,19]. Счита се, че този ефект е свързан със синтеза на невростероиди- прегненолон и неговите метаболити, като например прогестерон. Наблюдава се увеличение на невростероидните нива в мозъка половин час след прилагане на 50 mg/kg ЕТХ [8] и в периферните нерви. За прогестерона има данни, че потиска аномалиите в миелина при възрастни плъхове и в експериментални модели на периферни невропатии [6,7,16]. Прегненолон и прогестерон подобряват миелинизацията на аксоните [4]. След увреда със замразяване на седалищен нерв, приложението на ЕТХ също силно намалява броя на активирани макрофаги и намалява производството на възпалителни цитокини тумор-некротизиращ фактор- α (TNF α) и интерлевкин-1 β (IL-1 β) [19].

с) Механизъм на действие относно намаляване на невропатичната болка

Проучване върху ЕТХ, свързано с намаляване и предотвратяване на винкристин-индуцирана невропатична болка, е извършено през 2009 г. Този ефект на ЕТХ е медиран от производството на 3 α -невростероидите, което се доказва с животни, третирани с ензимния инхибитор провекса (6-медроксипрогестерон ацетат; 20mg/kg,s.c.). Аналгетичният ефект

(лечебен и превантивен) на ЕТХ е свързан с производството на 3 α -невростероиди, защото той е неефективен при проверка третираните животни, които не могат да ги синтезират [12]. При периферно увреждане на нервите е доказано, че се намалява ГАМК-ергичното инхибиране [11] и лекарствени средства, които потенцират спиналните ГАМК-А рецептори облекчават невропатичната болка [1]. Следователно и двата механизма- директно или невростероид-медирано активиране на ГАМК-А рецептора, може да бъде в основата на аналгетичния ефект на ЕТХ. Механизмът на ЕТХ като антиневропатичен агент може да бъде напълно независим от ГАМК-А рецепторите, ако регенеративното му действие е в основата на неговия аналгетичен ефект срещу предизвикана от химиотерапия невропатична болка [21]. Тогава аналгетичното действие ще включва невростероид-зависим, но ГАМК-А рецептор-независим ефект.

ЕТХ също стимулира синтеза на алопрегнанолон в гръбначния мозък и предизвиква намаляване на болката при експериментална мононевропатия [5]. Той може да намали болката при експерименти с моноартрит по няколко механизма, които увеличават задръжните процеси на спинално ниво, повлиявайки ГАМК- и глицин-ергичните системи, и ограничават централните възпалителни процеси. Възстановява се нормалната обработка на болката на ниво гръбначен мозък [10]. Въпреки това, всичките три проучвания са проведени от едни и същи изследователи и е необходимо клинично потвърждение.

Заклучение

Ефектите на ЕТХ се дължат на неговия смесен механизъм на действие. Той потенцира ГАМК-А рецепторната функция директно – чрез свързване с $\beta 2/\beta 3$ субединици, и индиректно- чрез стимулиране синтеза на невростероиди.

Литература

1. Aouad, M., A. Charlet, JL. Rodeau, P. Poisbeau, 2009. Reduction and prevention of vincristine induced neuropathic pain symptoms by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine are mediated by 3 α -reduced neurosteroids, *Pain*, 147, 54-9.
2. Aouad, M., N. Petit-Demoulière, Y. Goumon, P. Poisbeau, 2014. Etifoxine stimulates allopregnanolone synthesis in the spinal cord to produce analgesia in experimental mononeuropathy, *Eur J Pain*, 18, 258-68.
3. Aouad, M., V. Zell, PE. Juif, A. Lacaud, Y. Goumon, P. Darbon et al. 2014. Etifoxine analgesia in experimental monoarthritis: a combined action that protects spinal inhibition and limits central inflammatory processes, *Pain*, 155, 403-12.
4. Azcoitia, I., E. Leonelli, V. Magnaghi, S. Veiga, LM. Garcia-Segura, RC. Melcangi, 2003. Progesterone and its derivatives dihydroprogesterone and tetrahydroprogesterone reduce myelin fiber morphological abnormalities and myelin fiber loss in the sciatic nerve of aged rats, *Neurobiol Aging*, 24, 853–860.
5. Coull, JA., D. Boudreau, K. Bachand, Prescott et al. 2003. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain, *Nature*, 424, 938-42.
6. Girard, C., S. Liu, F. Cadepond, D. Adams, C. Lacroix, M. Verleye et al. 2008. Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 20505-10.
7. Girard, C., S. Liu, D. Adams, C. Lacroix, M. Sinéus, C. Boucher et al. 2012. Axonal regeneration and neuroinflammation: roles for the translocator protein 18 kDa, *J Neuroendocrinol*, 24, 71-81.
8. Gunn, BG., AR. Brown, JJ. Lambert, D. Belelli, 2011. Neurosteroids and GABA(A) receptor interactions: a focus on stress, *FrontNeurosci*, 5, 131.

9. Hamon, A., A. Morel, B. Hue, M. Verleye, JM. Gillardin, 2003. The modulatory effects of the anxiolytic etifoxine on GABA(A) receptors are mediated by the beta subunit, *Neuropharmacology*, 45, 293-303.
10. Knabl, J., R. Witschi, K. Hosl et al. 2008. Reversal of pathological pain through specific spinal GABA_A receptor subtypes, *Nature*, 451, 330-4.
11. Koenig, HL., M. Schumacher, B. Ferzaz, AN. Thi, A. Ressousches, R. Guennoun, I. Jung-Testas, P. Robel, Y. Akwa, EE. Baulieu, 1995. Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells, *Science*, 268, 1500–1503.
12. Melcangi, RC., LM. Garcia-Segura, 2006. Therapeutic approaches to peripheral neuropathy based on neuroactive steroids, *Expert Rev Neurother*, 6, 1121–1125.
13. Papadopoulos, V., M. Baraldi, TR. Guilarte, TB. Knudsen, JJ. Lacapère, P. Lindemann et al. 2006. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function, *Trends Pharmacol Sci*, 27, 402-9.
14. Rupprecht, R., V. Papadopoulos, G. Rammes, TC. Baghai, J. Fan, N. Akula et al. 2010. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders, *Nat Rev Drug Discov*, 9, 971-88.
15. Schlichter, R., V. Rybalchenko, P. Poisbeau, M. Verleye, J. Gillardin, 2000. Modulation of GABAergic synaptic transmission by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine, *Neuropharmacology*, 39, 1523-35.
16. Schumacher, M., R. Guennoun, G. Mercier, F. Desarnaud, P. Lacor, J. Benavides, B. Ferzaz, F. Robert, EE. Baulieu, 2001. Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves, *Brain Res Brain Res Rev*, 37, 343–359.
17. Ugale, R., A. Sharma, D. Kokare et al. 2007. Neurosteroid allopregnanolone mediates anxiolytic effect of etifoxine in rats, *Brain research*, 1184, 193-201.
18. Verleye, M., R. Schlichter, JM. Gillardin, 1999. Interactions of etifoxine with the chloride channel coupled to the GABA(A) receptor complex, *Neuroreport*, 10, 3207–10.
19. Verleye, M., Y. Akwa, Ph. Liere et al. 2005. The anxiolytic etifoxine activates the peripheral benzodiazepine receptor and increases the neurosteroid levels in rat brain, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 82, 712-720.
20. Yun Mi Choi, H.K. Kyung, 2015. Etifoxine for Pain Patients with Anxiety, *The Korean Journal of pain*, 28, 4-10.
21. Zeilhofer, HU, 2009. Etifoxine (Stresam) for chemotherapy-induced pain?, *Pain*, 147, 9-10.