



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Human pharmacology of current and novel gaba(a)-ergic treatments for anxiety

Chen, X.

Citation

Chen, X. (2017, October 17). *Human pharmacology of current and novel gaba(a)-ergic treatments for anxiety*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/58873>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/58873>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/58873>

Author: Chen, X.

Title: Human pharmacology of current and novel gaba(a)-ergic treatments for anxiety

Issue Date: 2017-10-17



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Angststoornissen zijn veel voorkomende psychiatrische aandoeningen die persoonlijk lijden en hoge maatschappelijke kosten met zich meebrengen. De overgang van adaptieve negatieve emoties zoals vrees en angst naar een angststoornis wordt bij mensen medebepaald door psychosociale factoren en een breed scala aan neurobiologische veranderingen.

Het inleidende hoofdstuk van dit proefschrift (**hoofdstuk 1**) geeft een gedetailleerd overzicht van de definitie, classificatie, neurobiologie en de actuele farmacotherapie van angststoornissen. Op conceptueel niveau zijn angststoornissen het gevolg van een verstoring van onderling sterk verbonden hersencircuits die onder normale omstandigheden potentieel bedreigende stimuli uit de buitenwereld verwerken. Verstoringen in één of meer van deze circuits kunnen ertoe leiden dat het gehele systeem uit balans raakt. Sensorische informatie wordt dan ten onrechte als bedreigend geïnterpreteerd, wat leidt tot de extreme emotionele en lichamelijke reacties en de bijbehorende gedragsveranderingen die kenmerkend zijn voor angststoornissen. Gamma-aminoboterzuur (GABA)-agonisten en monoaminerge geneesmiddelen zoals de selectieve serotonine heropnamers (SSRI's), worden frequent toegepast om de centrale emotieverwerkende centra in patiënten met angststoornissen te beïnvloeden. De toepasbaarheid van dergelijke behandelingen is echter bij veel patiënten beperkt als gevolg van onvoldoende werkzaamheid en/of ongewenste bijwerkingen. Er bestaat dus duidelijk een behoefte aan betere geneesmiddelen voor de behandeling van angststoornissen en geeft aanleiding tot innovatieve farmacologische benaderingen in de ontwikkeling van nieuwe anxiolytica.

Het GABA-erge systeem is het belangrijkste inhibitorische systeem in de menselijke hersenen. GABA is in verband gebracht met de pathofysiologie van angststoornissen en vormt daarmee een belangrijk aangrijpingspunt voor farmacologische behandelingen. Preklinisch onderzoek suggereert duidelijk te onderscheiden fysiologische functies voor de verschillende GABA(A) receptor subtypes, namelijk α_1 , α_2 , α_3 , en α_5 , die aangrijpingspunten zijn voor de benzodiazepines. Hierbij lijken de α_2/α_3 -subtypes vooral betrokken te zijn bij pijnstilling en anxiolyse, terwijl de α_1 - en α_5 -subtypes samenhangen met respectievelijk de sederende en cognitieve effecten van benzodiazepines. Een groep nieuwe $\alpha_{2,3}$ subtype-selectieve GABA-agonisten hebben een relatief hoge receptoraffiniteit dan wel *in vitro* werkzaamheid voor GABA(A) $\alpha_{2,3}$, waarmee zij een innovatieve en potentieel nuttige aanvulling kunnen zijn in de farmacotherapie van angststoornissen. Dit proefschrift is grotendeels gewijd aan de vroege ontwikkeling van dergelijke innovatieve middelen, en aan manieren om hun effecten bij mensen aan te tonen.

In de volgende drie hoofdstukken worden klinisch farmacologische studies beschreven waarin drie verschillende $\alpha_{2,3}$ -subtype selectieve GABA(A) agonisten voor het eerst worden toegediend aan menselijke vrijwilligers. In deze *first*

in human (FIH) studies werden de farmacokinetiek en de farmacodynamiek van de $\alpha_{2,3}$ -subtype selectieve GABA(A) agonisten AZD7325 (**hoofdstuk 2**), AZD6280 (**hoofdstuk 3**) and NS11821 (**hoofdstuk 4**) onderzocht. Vanwege hun farmacologische selectiviteit voor de $\alpha_{2,3}$ GABA(A) receptorsubtypes, verwacht men een klinisch anxiolytische werking zonder de ongewenste sederende effecten van de benzodiazepines. In het bijzonder waren deze studies gericht op het karakteriseren van de farmacodynamische effecten en het vaststellen van de farmacologisch actieve doses en plasmaconcentraties van deze middelen. Voor dit doel werd de NeuroCart toegepast, een testbatterij bestaande uit eerder gevalideerde farmacodynamische metingen die verschillende functionele domeinen van het centraal zenuwstelsel (czs) kwantificeren. In deze studies werden tenminste twee verschillende doseringen van de nieuwe geneesmiddelen onderzocht en werden deze doorgaans vergeleken met placebo enerzijds en met de niet-selectieve GABA-A receptoragonist lorazepam als 'actieve controle' anderzijds. De resultaten van deze studies tonen voor de meeste stoffen een duidelijke farmacologische selectiviteit. Vergeleken met benzodiazepines, zijn er relatief sterke effecten op de saccadische oogbewegingen (saccadic peak velocity, SPV), die vooral een maat zijn voor GABA(A) $\alpha_{2,3}$ -subtype activiteit. Daarentegen worden nauwelijks tot geen effecten gevonden op houdingsstabiliteit en subjectieve alertheid (α_1 -subtype effect) en cognitie (α_5 -subtype effect). Bij lorazepam is de afname van de SPV in het algemeen van dezelfde orde van grootte als het effect op de andere genoemde neurofysiologische biomarkers, wat erop wijst dat lorazepam de verschillende GABA(A) receptorsubtypes in ongeveer dezelfde mate beïnvloedt. Deze bevindingen zijn in lijn met de eerder onderzochte effecten van de $\alpha_{2,3}$ -subtype-selectieve GABA(A) partiële agonist TPAO23, waarbij een vermindering van de SPV bij gezonde proefpersonen werd gevonden en bij patiënten met een gegeneraliseerde angststoornis klinisch relevante anxiolyse werd aangetoond. Vergelijkbare effectgroottes van de drie onderzochte $\alpha_{2,3}$ GABA(A) subtype-selectieve agonisten op SPV suggereren dat deze stoffen potentieel een even krachtige anxiolytische werking zouden kunnen hebben als een klinisch effectieve dosis van de niet-subtype selectieve GABA(A) agonist lorazepam. Met betrekking tot de bijwerkingen, wijzen de relatief vlakke concentratie-effect curves van de $\alpha_{2,3}$ GABA(A) -erge middelen voor subjectieve alertheid, visuo-motorische coördinatie, houdingsbalans en cognitie op een gunstig klinisch bijwerkingenprofiel in vergelijking met traditionele niet-subtypeselectieve GABA(A) agonisten zoals lorazepam. Al met al vormen de gerapporteerde studies een goede basis voor de verdere klinische ontwikkeling van deze middelen, waarbij de $\alpha_{2,3}$ GABA(A) effecten even krachtig zijn als de niet-selectieve GABA(A) agonisten terwijl er geen sprake is α_1 of α_5 effecten. Overigens kunnen deze resultaten ook worden toegepast bij het selecteren van de optimale dosering in toekomstige studies met gezonde vrijwilligers en patiënten met angststoornissen.

In **hoofdstuk 5** wordt een gecombineerde analyse gepresenteerd, gebaseerd op data afkomstig uit studies met $\alpha_{2,3}$ subtype-selectieve GABA(A) modulators die eerder door onze onderzoeksgroep zijn gepubliceerd. De farmacologische selectiviteit van drie $\alpha_{2,3}$ subtype-selectieve GABA(A) agonisten (TPAO23, TPACMP2 en SL65.1498), een α_1 -selectieve GABA(A) agonist (zolpidem) en een niet-selectieve GABA(A) agonist (alprazolam), werd onderzocht door de regressielijn te modelleren voor een van de (ongewenste) farmacodynamische eindpunten (ΔPD) versus het gelijktijdige (gewenste) effect op SPV (ΔSPV). De absolute helling van de verhouding tussen de ongewenste en ongewenste farmacodynamische effecten ($\Delta PD/\Delta SPV$) was lager voor $\alpha_{2,3}$ subtype-selectieve GABA(A) agonisten dan voor lorazepam. Verder waren de $\Delta PD/\Delta SPV$ verhoudingen van lorazepam vergelijkbaar met die van alprazolam, maar iets lager dan voor zolpidem. Deze bevindingen bieden verdere steun aan de hypothese dat $\alpha_{2,3}$ subtype-selectieve GABA(A) agonisten inderdaad farmacologisch selectief zijn en dat het klinische anxiolytische effect van deze middelen gepaard zou kunnen gaan met minder ongewenste bijwerkingen op de psychomotorische en cognitieve functies dan de niet-selectieve benzodiazepines.

Naast de neurofysiologische, emotionele en cognitieve reacties die in voorgaande hoofdstukken werden bestudeerd, vormen neuro-endocriene responsies een belangrijk onderdeel van angstreacties. Derhalve werden potentiële perifere neuro-endocriene biomarkers voor de effecten van selectieve en niet-selectieve GABA receptormodulators in **hoofdstuk 6** verkend. Het effect van twee $\alpha_{2,3}$ subtype-selectieve GABA(A) receptormodulators, AZD7325 en AZD6280, op de serum prolactineconcentraties werd bij gezonde proefpersonen vergeleken met de niet-selectieve GABA(A) receptormodulator lorazepam. AZD6280 en lorazepam leidden tot een significante stijging van de prolactineconcentratie terwijl de stijging van de prolactineconcentratie na toediening van AZD7325 geen statistische significantie bereikte mogelijk vanwege een te lage dosering. Deze resultaten suggereren dat het GABA(A) α_2 en/of α_3 receptorsubtype betrokken is bij prolactine-secretie, al kan eventuele betrokkenheid van de receptorsubtypes α_1 en α_5 niet met zekerheid worden uitgesloten. Deze effecten op serum prolactine ondersteunen het integreren van prolactine als neuro-endocriene biomarker met gevalideerde farmacodynamische metingen bij de klinisch farmacologische evaluatie van nieuwe anxiolytica.

In de voorgaande hoofdstukken zijn vooral de farmacologische effecten van GABA-erge stoffen op het CZS bestudeerd. Om een indruk te krijgen van hun potentiële anxiolytische effecten, kunnen tevens de effecten op angstreacties bij gezonde vrijwilligers worden onderzocht. In **hoofdstuk 7** wordt het *fear-potentiated-startle* (FPS) paradigma toegepast om geconditioneerde en ongeconditioneerde bedreigende stimuli experimenteel bij gezonde vrijwilligers te simuleren. Geconditioneerde bedreiging komt conceptueel overeen met vrees

(Engels: *fear*), terwijl ongeconditioneerde bedreiging meer overeenkomsten heeft met angst (Engels: *anxiety*). In deze studie worden de farmacodynamische effecten van twee klinisch effectieve anxiolytica (alprazolam en pregabaline) en een slaapmiddel (difenhydramine) onderzocht door FPS te combineren met neurofysiologische en neuropsychologische metingen, zoals saccadische oogbewegingen (SPV), subjectieve alertheid, houdingstabieliteit en oog-handcoördinatie. Geen van deze middelen verminderden de vrees of angst-gerelateerde schrikreactie (Engels: *startle response*), vermoedelijk als gevolg van de methodologische complexiteit en de grote intra-individuele en interindividuele variatie in schrikreacties. Wel ervoeren deelnemers die placebo hadden gekregen een duidelijke afname van de subjectief ervaren kalmtte na de stressvolle FPS procedure, terwijl na toediening van alprazolam of pregabaline de subjectieve kalmtte vergelijkbaar bleef met de uitgangswaarde. Deze bevindingen bevestigen de sensitiviteit en specificiteit van farmacodynamische czs-metingen na toediening van een therapeutische dosis van een GABA-erg anxiolyticum (alprazolam) en een anxiolyticum met een ander werkingsmechanisme (pregabaline). Daarnaast is bekend dat klinisch effectieve anxiolytica zoals de benzodiazepines of SSR's bij gezonde vrijwilligers onder stressvrije experimentele condities evenmin de subjectieve kalmtte consistent vergroten. Bij het evalueren van anxiolytische geneesmiddeleffecten onder stressvolle omstandigheden valt daarom te overwegen om subjectieve metingen en neurofysiologische tests te combineren met FPS.

CONCLUSIE

Het GABA-erge systeem speelt een rol in de pathogenese van angststoornissen. Klinisch effectieve geneesmiddelen zoals de benzodiazepines hebben hun anxiolytische werking te danken aan een interactie met de GABA(A) receptoren. De toepassing van deze niet-selectieve GABA-erge middelen in de klinische praktijk wordt echter beperkt door bijwerkingen zoals sedatie, verstoorde lichaamsbalans en cognitieve effecten, en potentieel misbruik en verslaving. Huidige inzichten in het werkingsmechanisme van de benzodiazepines maken een nieuwe farmacologische benadering mogelijk, waarbij de $\alpha_2,3$ subtype-selectieve GABA(A) receptormodulatoren angst zouden kunnen reduceren zonder de ongewenste bijwerkingen van de benzodiazepines te hebben. De meeste van deze nieuwe middelen bevinden zich in de vroege klinische geneesmiddelontwikkeling, waarin overwegend mechanistische studies worden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers. De resultaten van onze studies laten consequent eenzelfde patroon zien in de farmacodynamische effecten van $\alpha_2,3$ subtype-selectieve GABA(A) receptormodulatoren vergeleken met de niet-selectieve GABA(A) agonist lorazepam. In de toekomst kunnen provocatiemodellen voor het induceren van angstsymptomen

bijdragen aan de constructvaliditeit en klinische toepasbaarheid van deze vroege bevindingen bij gezonde vrijwilligers. Bovendien kunnen dergelijke bevindingen inzichten opleveren voor de vertaalslag van de preklinische farmacologie van $\alpha_2,3$ subtype-selectieve GABA-erge middelen naar klinische effecten in patiënten met angststoornissen.

De beschreven studies illustreren een belangrijke stap in een gestructureerd translationeel proces van preklinische geneesmiddelontwikkeling naar vroege klinische studies voor nieuwe subtype selectieve GABA-erge middelen: 1) **identificatie van de betrokken signaalroutes** (Engels: *pathway identification*) van het GABA-erge neurotransmittersysteem vanuit de neurobiologie van angst en de klinische effecten van benzodiazepines; 2) **geneesmiddelontdekking en ontwerp** op basis van *knock-in* dierstudies die laten zien dat de verschillende GABA(A) receptor subtypes een te onderscheiden farmacologische activiteit vertonen; 3) **proof-of-target studies** waarin met behulp van beeldvormende technieken (Engels: *neuro-imaging*) wordt aangetoond met welke GABA(A) receptorsubtypen het middel *in vivo* daadwerkelijk bindt; 4) **proof-of-mechanism studies** waarin de farmacodynamische effecten en de farmacokinetische blootstelling binnen de bandbreedte van verschillende doseringen wordt vastgesteld; 5) **proof-of-efficacy studies** waarin de klinische werkzaamheid van het middel wordt verkend binnen de groep patiënten voor wie het middel uiteindelijk bedoeld is; 6) **proof-of-therapy studies** die bevestigen dat het middel inderdaad bruikbaar en effectief is in de klinische praktijk.