

New groups of neuroleptic drugs – phosphodiesterase inhibitors 10A. Narrative review

*Nowe grupy leków neuroleptycznych – inhibitory fosfodiesterazy 10A.
Przegląd narracyjny*

Tadeusz Pietras¹ , Kasper Sipowicz¹ , Marcin Kosmalski² 

1 Geriatrics Clinic and Polyclinic, National Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation Institute, Poland;

Klinika i Poliklinika Geriatrii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa, Polska

2 Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Lodz, Poland;

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

ABSTRACT

Aim. This work aims to provide a narrative review of the literature on a new group of neuroleptic drugs, which may potentially include phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors.

Literature review. Inhibition of phosphodiesterase 10A activity increases the concentration of cyclic nucleotides in striatal dopaminergic neurons. The D₂ receptors stimulated by dopamine inhibit adenylate cyclase activity, leading to a reduction in intracellular cAMP levels, decreased protein kinase A activity, and lower

expression of proteins regulated by the transcription factor CREB. Blocking the D₂ dopamine receptor with a neuroleptic increases intracellular cAMP levels, similarly to PDE10A inhibition. Unlike dopamine D₂ receptor antagonists, PDE10A inhibitors do not cause extrapyramidal symptoms or induce metabolic syndrome. Several phosphodiesterase 10A inhibitors have already been synthesised and are currently undergoing phase II clinical trials.

Conclusions. Phosphodiesterase 10A inhibitors represent a new class of neuroleptic drugs that do not cause adverse effects such as metabolic syndrome or parkinsonian symptoms.



Received: 22.11.2024

Accepted: 9.01.2025

KEYWORDS:

- neuroleptics
- phosphodiesterase 10A
- schizophrenia

SŁOWA KLUCZOWE:

- neuroleptyki
- fosfodiesteraza 10A
- schizofrenia

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marcin Kosmalski

Norbert Barlicki Memorial Teaching Hospital No. 1

of the Medical University of Lodz,

Kopcińskiego 22 Str., 90-153 Lodz, Poland

e-mail: marcin.kosmalski@umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy był narracyjny przegląd piśmiennictwa na temat nowej grupy leków neuroleptycznych, jakimi mogą być inhibitory fosfodiesterazy 10A.

Przegląd piśmiennictwa. Zahamowanie aktywności fosfodiesterazy 10A zwiększa stężenie cyklicznych nukleotydów w neuronach dopaminergicznym prążkowia. Receptor D₂ pobudzony przez dopaminę hamuje aktywność cyklicznej adenylanowej, przez co zmniejsza się stężenie w komórce cAMP i aktywność kinazy białkowej A oraz ekspresja białek zależnych od czynnika transkrypcyjnego CREB. Zablokowanie receptora D₂ dopaminowego przez neuroleptyk zwiększa stężenie cAMP w komórce, podobnie jak zablokowanie PDE10A. W przeciwieństwie

do antagonistów receptora D₂ dopaminowego, inhibitory PDE10A nie wywołują objawów pozapiramidowych i nie indukują zespołu metabolicznego. Zsyntetyzowano już kilka inhibitorów fosfodiesterazy 10A, które w chwili obecnej są w drugiej fazie badań klinicznych.

Introduction

Traditionally, neuroleptic or antipsychotic drugs are considered to be those substances capable of inhibiting the D₂ dopamine receptor (first-generation neuroleptics) or both the D₂ dopamine and 5-HT_{2A} serotonin receptors (second-generation neuroleptics) (Stahl, 2021). This is, of course, a significant simplification; nevertheless, any substance exhibiting antipsychotic effects inhibits, to some extent, dopamine transmission in the mesolimbic dopamine pathway, where the postsynaptic receptor is the D₂ receptor. Adverse effects are associated with the inhibition of dopamine receptors in the mesocortical pathway (resulting in cognitive impairment), the nigrostriatal pathway (extrapyramidal symptoms), and the tuberoinfundibular pathway (hyperprolactinaemia) (Stahl, 2021; Wojtasik-Bakalarz *et al.*, 2023). Other adverse effects, such as weight gain, the onset of diabetes, and dyslipidaemia, are linked to the blockade of receptors other than dopamine receptors by neuroleptics, including the H₁ histamine receptor, the 5-HT_{2C} serotonin receptor, and the α₁ adrenergic receptor. Additionally, these effects may result from mechanisms not yet fully understood, such as the influence of this class of substances on insulin secretion (via blockade of the M₃ muscarinic receptor) or intracellular insulin receptor signalling (Akinola *et al.*, 2023; Carli *et al.*, 2021). Second-generation antipsychotics also induce gut microbiota dysbiosis, which is likely one of the contributing factors to obesity (Dias *et al.*, 2024). Prolongation of the QTc interval, in turn, is associated with the non-specific effect of antipsychotic drugs on outward I_{Kr} potassium ion channels in the heart, similar to class III antiarrhythmic drugs according to the Vaughan Williams classification (Beach *et al.*, 2013). Since the definition of second-generation neuroleptics was established in global psychiatry, no entirely new class of antipsychotic drugs has been identified for several decades. Any newly introduced substance – such as lurasidone, cariprazine, or brexpiprazole – can still be regarded as another drug with a well-known mechanism of action involving the blockade of the D₂ dopamine and 5-HT_{2A} serotonin receptors (Stahl, 2021; Wojtasik-Bakalarz *et al.*, 2023). However, this does not diminish the value of these drugs, as they significantly expand the range of therapeutic options and allow better tailoring of treatment to

Wnioski. Inhibitory fosfodiesterazy 10A stanowią nową grupę leków o działaniu neuroleptycznym, pozbawionych efektów niepożądanych w postaci zespołu metabolicznego i objawów parkinsonowskich.

the clinical picture. They also differ in their affinity for the aforementioned receptors and exhibit varied effects on other receptors present in central nervous system cells (Stahl, 2021; Wojtasik-Bakalarz *et al.*, 2023). Nevertheless, they remain substances that primarily act by blocking the D₂ dopamine and 5-HT_{2A} serotonin receptors. Since they vary in their affinity constants for different receptors, their effects can also differ, sometimes significantly.

The new antipsychotic drugs include phosphodiesterase 10A inhibitors and TAAR1 receptor agonists (Zagorska *et al.*, 2018; Kantrowitz *et al.*, 2021; Mukai *et al.*, 2024; Smith *et al.*, 2024). These compounds are currently undergoing intensive preclinical research, with some having reached phase II clinical trials. This article aims to provide an overview of research into phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors as a potentially new class of neuroleptic drugs.

Phosphodiesterase 10A

PDE10A belongs to the large family of phosphodiesterases that degrade cyclic nucleotides. Phosphodiesterases selectively degrade 3',5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) (PDE4, PDE7, and PDE8), guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cGMP) (PDE5, PDE6, and PDE9), or both cyclic nucleotides simultaneously (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10, and PDE11) (Stangherlin & Zaccolo, 2012; Movsesian *et al.*, 2009; Francis *et al.*, 2011). Non-specific inhibitors of all phosphodiesterases have been utilised as spasmolytic drugs – for example, papaverine (Schudt *et al.*, 2011; Gomes *et al.*, 2022). PDE10A is one of the isoenzymes inhibited by papaverine (Francis *et al.*, 2011). Phosphodiesterase 4 inhibitors have been used in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (e.g., theophylline, roflumilast, cilomilast) and potentially depression (rolipram) (Zhu *et al.*, 2001; Lipworth, 2005; Martin *et al.*, 2021). However, rolipram has never been widely used for depression treatment due to its narrow therapeutic window and numerous adverse effects. Phosphodiesterase 3 inhibitors, on the other hand, are used in heart failure management (e.g., amrinone, milrinone, pimobendan, levosimendan) as positive inotropic agents (Amsallem *et al.*, 2005). Meanwhile, phosphodiesterase 5 inhibitors

(e.g., sildenafil, tadalafil, avanafil, vardenafil, udenafil) are used to treat erectile dysfunction, premature ejaculation, pulmonary hypertension, and benign prostatic hyperplasia (Paronetto and Crescioli, 2024).

PDE10A was discovered in mice in 1999 by scientists employing bioinformatics approaches (Fujishige *et al.*, 1999; Loughney *et al.*, 1999; Soderling *et al.*, 1999). In humans, the identified PDE10A isoforms include PDE10A1, PDE10A2, PDE10A3, and PDE10A19. PDE10A1, PDE10A3, and PDE10A19 are localised in the cytosol. In contrast, PDE10A2 is the only isoform containing the CFRRLT motif at the N-terminus, enabling palmitoylation of cysteine at position 11 and anchoring the enzyme to the cell membrane (Charych *et al.*, 2010). Expression of the PDE10A-encoding gene in humans results in 29 transcripts, 15 of which have been detected in the brain. The most frequently occurring isoforms are PDE10A1, PDE10A2, and PDE10A19 (MacMullen *et al.*, 2016). The cellular localisation of PDE10A2 is regulated by phosphorylation at threonine-16. When cyclic nucleotide concentrations are high, this residue is phosphorylated by protein kinase A, leading to enzyme accumulation in the cytosol and hydrolysis of cyclic nucleotides within this cellular compartment (Kotera *et al.*, 2004; Charych *et al.*, 2010). The PDE10A protein consists of a catalytic domain and two regulatory domains – GAF-A and GAF-B. These domains play a role in enzyme activity regulation, including cyclic nucleotide binding, phosphorylation by protein kinases, and protein dimerisation (Kotera *et al.*, 2004; Zagorska *et al.*, 2018; Matloka *et al.*, 2022). The various PDE10A isoforms differ in the length of their N-terminal amino acid sequences. The most significant human isoforms are PDE10A1, PDE10A2, and PDE10A19 (Kotera *et al.*, 2004).

PDE10A is primarily expressed in the striatum, particularly in medium spiny neurons, as well as in the globus pallidus and substantia nigra (Seeger *et al.*, 2003; Polito *et al.*, 2015). Low levels of expression have been detected in the hippocampus, cerebral cortex, cerebellum, and grey matter of the spinal cord (Seeger *et al.*, 2003; Polito *et al.*, 2015). In peripheral organs (liver, kidneys, lungs, heart), PDE10A protein has not been detected despite the presence of its transcripts (Seeger *et al.*, 2003; Polito *et al.*, 2015). Minimal protein expression has been found in the male testes, retina, pancreatic islets, and brown adipose tissue (Fujishige *et al.*, 1999; Seeger *et al.*, 2003; Coskran *et al.*, 2006; Lakics *et al.*, 2010).

PDE10A hydrolyses both cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) at similar rates. Measurements of the Michaelis-Menten constant (K_m) and maximal reaction velocity (V_{max}) indicate comparable values for both nucleotides. This dual enzyme activity is attributed to the presence of glutamate at position 716 in the amino acid chain (Zagorska *et al.*, 2018; Matloka *et al.*, 2022). In the mammalian

brain, PDE10A is present in regions innervated by dopaminergic neurons, such as the striatum, caudate nucleus, nucleus accumbens, and olfactory tubercles (Zagorska *et al.*, 2018; Matloka *et al.*, 2022).

Phosphodiesterase PDE10 as an attractive target for pharmacological intervention in psychiatry

Phosphodiesterase PDE10 possesses several characteristics that make it advantageous for drug development. These include:

1. The ability to design highly selective compounds due to the structure of the enzyme's catalytic pocket;
2. Highly selective expression of the enzymatic protein almost exclusively in dopaminergic neurons of the striatum;
3. Lack of expression in other tissues, which limits the potential for adverse effects (Matloka *et al.*, 2022).

Inhibition of PDE10A activity increases cyclic nucleotide concentrations in dopaminergic neurons of the striatum. This mechanism bears some analogy to the inhibition of the D_2 dopamine receptor by antipsychotic drugs. The D_2 receptor, when activated by dopamine, inhibits adenylate cyclase activity, thereby reducing intracellular cAMP levels, protein kinase A activity, and the expression of proteins regulated by the transcription factor CREB (Kaczor *et al.*, 2016; Yin *et al.*, 2020). Blocking the D_2 receptor with an antipsychotic increases intracellular cAMP levels, a similar effect to PDE10A inhibition. Since PDE10A is expressed exclusively in the striatal neurons, its blockade, at least theoretically, should not cause peripheral adverse effects (Matloka *et al.*, 2022). Moreover, inhibition of the enzyme in cells where the dopamine receptor is of the D_1 type potentially exerts antiparkinsonian effects.

Selective activation of medium spiny neurons via D_2 dopamine receptor antagonists is a key element of their antipsychotic efficacy, and PDE10A inhibition affects these neurons similarly.

The efficacy of THPP-1 (a PDE10A inhibitor) in behavioural disorders has been studied in animal models. In rats, where behavioural disturbances and excess dopamine in the ventral tegmental area, along with cognitive-behavioural deficits, were induced by prenatal administration of methylazoxymethanol, both acute and chronic administration of THPP-1 inhibited these disturbances and normalised dopamine levels in the ventral tegmental area. It is worth noting that methylazoxymethanol administration is one of many animal models used to study neurodevelopmental disorders, including schizophrenia (Uliana *et al.*, 2024).

Pharmaceutical companies and university research centres have begun the search for PDE10A inhibitors (Chappie *et al.*, 2012; Świerczek *et al.*, 2019). The first known, albeit poorly selective, inhibitor was papaverine,

an alkaloid isolated from the opium poppy with known spasmolytic effects (Siuciak). Among the studied compounds were PQ-10 (Chappie *et al.*, 2007), TP-10 (Schmidt *et al.*, 2008), MP-10 (Grauer *et al.*, 2009), THPP-1 (Smith *et al.*, 2013), JNJ-42314415 (Megens *et al.*, 2014), PDM-042 (Arakawa *et al.*, 2016), and TAK-063 (Harada *et al.*, 2015). None of these projects progressed beyond Phase II clinical trials. All the described inhibitors, except for TAK-063, exhibited strong binding affinity to the enzyme. It was discovered that TAK-063 has a low affinity for the enzyme (high binding constant) and was the only one to advance to clinical trials. Similarly, a compound developed by the Polish company Celon Pharma is entering Phase II clinical trials (Matloka *et al.*, 2022). Both the compound from Takeda and the one from Celon Pharma are characterised by low inhibitor affinity for the enzyme (Suzuki & Kimura, 2018).

Interesting results were obtained in Phase IIa trials of MK-8189. A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre, inpatient Phase IIa trial was conducted in adults experiencing an acute episode of schizophrenia. Participants were randomised in a 2:2:1 ratio to receive MK-8189 (12 mg once daily), placebo, or risperidone (6 mg, active control) for four weeks. The trial demonstrated efficacy in reducing psychotic symptoms with both MK-8189 and risperidone compared to placebo, with no significant differences between risperidone and placebo. Additionally, MK-8189 was associated with weight loss (Dias *et al.*, 2024).

Wstęp

Tradycyjnie za leki neuroleptyczne, czyli przeciwpsycho-
tyczne, uważa się te substancje, które są zdolne hamować
receptor D_2 dopaminowy (neuroleptyki pierwszej genera-
cji) lub równocześnie D_2 dopaminowy i $5-HT_{2A}$ serotoni-
nowy (neuroleptyki drugiej generacji) (Stahl, 2021). Jest
to oczywiście bardzo duże uproszczenie, niemniej każda
substancja wykazująca działanie przeciwpsychotyczne
w jakimś stopniu hamuje przekazywanie dopaminowe
na dopaminowym szlaku mezolimbicznym, na którym
receptorem postsynaptycznym jest receptor D_2 . Objawy
niepożądane związane są z hamowaniem receptorów
dopaminowych szlaku mezo-kortykalnego (co powoduje
upośledzenie funkcji poznawczych), nigrostriatalnego
(objawy pozapiramidowe), guzkowo-lejkowego (hiper-
prolaktynemia) (Stahl, 2021, Wojtasik-Bakalarz *et al.*,
2023). Inne objawy niepożądane, takie jak przyrost masy
ciała, ujawnienie cukrzycy, dyslipidemia, wiąże się z blo-
kowaniem przez neuroleptyki innych receptorów niż
dopaminowe, takich jak H_1 histaminowy, $5-HT_{2C}$ sero-
toninowy, α_1 adrenergiczny lub, na drodze nie do końca
poznanych mechanizmów wpływu omawianej grupy

PDE10A inhibitors have also shown beneficial effects
in Parkinson's disease and Huntington's disease, suggest-
ing their potential use in patients at risk of neuroleptic-
induced extrapyramidal symptoms (García *et al.*, 2014;
Zagorska *et al.*, 2018; Amin *et al.*, 2021). Furthermore,
they are metabolically neutral, meaning their use is not
associated with weight gain, diabetes onset, or dyslipid-
aemia. It is important to highlight that metabolic syn-
drome components are among the factors contributing
to reduced life expectancy in patients treated with anti-
psychotic drugs (Hjorthøj *et al.*, 2017).

Conclusion

The search for new antipsychotic drugs offers the poten-
tial to expand therapeutic options. The large number of
modern compounds suggests that, in the future, person-
alised treatment in psychiatry could become a reality,
similar to current trends in oncology. Hopefully, PDE10A
inhibitors will be synthesised that successfully enter
widespread psychiatric treatment.

Abbreviations used in this publication:

cAMP – 3',5'-cyclic adenosine monophosphate

cGMP – guanosine 3',5'-cyclic monophosphate

CREB – cyclic AMP-responsive element-binding protein

GAF – cGMP activated PDEs, adenyl cyclase, and FhlA

PDE – phosphodiesterase

TAAR1 – trace amine-associated receptor 1

substancji, na wydzielanie insuliny (blokada receptora
 M_3 muskarynowego) lub na wewnątrzkomórkową sy-
gnalizację przekazywania sygnału receptora insulino-
wego (Akinola *et al.*, 2023, Carli *et al.*, 2021). Leki drugiej
generacji powodują też dysbiozę mikrobioty przewodu
pokarmowego, co jest prawdopodobnie jedną z przyczyn
tendencji do występowania otyłości (Dias *et al.*, 2024).
Wydłużenie odstępu QTc wiąże się z kolei z niespecyficznym
wpływem leków przeciwpsychotycznych na odko-
mórkowe potasowe kanały jonowe I_{Kr} w sercu – podobnie
jak w przypadku leków antyarytmicznych z grupy III
według podziału Vaughana Williamsa (Beach *et al.*, 2013).
Od czasu zdefiniowania kategorii neuroleptyków drugiej
generacji w światowej psychiatrii nie znaleziono nowej
grupy leków o właściwościach przeciwpsychotycznych
przez kilkadziesiąt lat. Każdą nową substancję, choć-
by ostatnio wprowadzone lurasidon, karpiprazynę czy
breksipirazol, można traktować jako kolejny lek o dobrze
znanym mechanizmie działania blokowania receptora
 D_2 dopaminowego i $5-HT_{2A}$ serotoninowego (Stahl, 2021,
Wojtasik-Bakalarz *et al.*, 2023). Nie oznacza to jednak ma-
łej wartości tych leków, bowiem poszerzają one znacznie
wachlarz wyboru terapeutycznego i dostosowania leku

do obrazu klinicznego. Różnią się też powinowactwem do wymienionych receptorów, jak i odmiennym działaniem na inne receptory obecne w komórkach ośrodkowego układu nerwowego (Stahl, 2021, Wojtasik-Bakalarz *et al.*, 2023). Są to jednak nadal substancje działające blokująco na receptor D₂ dopaminowy i 5-HT_{2A} serotoninowy. Ponieważ różnią się one między sobą stałymi powinowactwa do różnych receptorów, stąd ich zróżnicowane i niekiedy odmienne działanie.

Nowymi lekami przeciwpyschotycznymi są inhibitory fosfodiesterazy 10A i agoniści receptora TAAR1 (Zagorska *et al.*, 2018, Kantrowitz *et al.*, 2021, Mukai *et al.*, 2024, Smith *et al.*, 2024). Są one intensywnie badane na poziomie podstawowym, niektóre z nich osiągnęły stadium drugiej fazy badań klinicznych. Celem artykułu jest przybliżenie badań nad inhibitorami fosfodiesterazy 10A (PDE10A) jako potencjalnie nowej grupy leków o właściwościach neuroleptycznych.

Fosfodiesteraza 10A

PDE10A należy do dużej rodziny fosfodiesteraz rozkładających cykliczne nukleotydy. Fosfodiesterazy selektywnie rozkładają cykliczny adenozylo-3'5'-monofosforan (cAMP) (PDE4, PDE7 i PDE8), cykliczny guanozylo-3'5'-monofosforan (cGMP) (PDE5, PDE6 i PDE9) lub oba te cykliczne nukleotydy jednocześnie (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 i PDE11) (Stangherlin i Zaccolo, 2012, Movsesian *et al.*, 2009, Francis *et al.*, 2011). Niespecyficzne inhibitory wszystkich fosfodiesteraz znalazły zastosowanie jako leki rozkurczowe – np. papaweryna (Schudt *et al.*, 2011, Gomes *et al.*, 2022). Wśród izoenzymów, które hamuje papaweryna, jest także PDE10A (Francis *et al.*, 2011). Inhibitory fosfodiesterazy 4 znalazły zastosowanie w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (teofilina, roflumilast, cilomilast) i potencjalnie depresji (rolipram) (Zhu *et al.*, 2001, Lipworth, 2005, Martin *et al.*, 2021). Rolipram jednak nigdy nie znalazł zastosowania w leczeniu depresji z powodu wąskiego okna terapeutycznego i licznych objawów niepożądanych. Inhibitory fosfodiesterazy 3 z kolei stosuje się w niewydolności serca (np. amrinon, milrinon, pimobendan, lewosimendan) jako leki o dodatnim działaniu inotropowym (Amsallem *et al.*, 2005). Natomiast inhibitory fosfodiesterazy 5 (sildenafil, tadalafil, awanafil, wardenafil, udenafil) – w leczeniu zaburzeń wzdrodu, przedwczesnego wytrysku, nadciśnienia płucnego i łagodnego rozrostu prostaty (Paronetto i Crescioli, 2024).

PDE10A została odkryta w 1999 roku u myszy przez naukowców stosujących podejście bioinformatyczne (Fujishige *et al.*, 1999, Loughney *et al.*, 1999, Soderling *et al.*, 1999). W organizmie człowieka obecnymi izoformami PDE10A są PDE10A1, PDE10A2, PDE10A3 i PDE10A19. PDE10A1, PDE10A3 oraz PDE10A19 zlokalizowane są w cytozolu. Natomiast izoforma PDE10A2 jako jedyna

posiada motyw CFRRLT na N-końcu białka, umożliwiając palmitylację cysteiny w pozycji 11 i zakotwiczenie enzymu w błonie komórkowej (Charych *et al.*, 2010). W wyniku ekspresji genu kodującego PDE10A u człowieka powstaje 29 transkryptów, z których 15 wykryto w mózgu, a najczęściej występujące izoformy tego białka to: PDE10A1, PDE10A2 oraz PDE10A19 (MacMullen *et al.*, 2016). Komórkowa lokalizacja izoformy PDE10A2 jest kontrolowana poprzez fosforylację na treoninie w pozycji 16, która w przypadku wysokiego stężenia cyklicznych nukleotydów jest fosforylowana przez kinazę białkową A, prowadząc do akumulowania się enzymu w cytozolu i hydrolizy cyklicznych nukleotydów w tym przedziale komórkowym (Kotera *et al.*, 2004; Charych *et al.*, 2010). Białko PDE10A składa się z domeny katalitycznej oraz z dwóch domen regulatorowych – GAF-A i GAF-B. Domeny GAF-A i GAF-B mają znaczenie w regulacji aktywności enzymu (łączenie z cyklicznymi nukleotydami, fosforylacja przez kinazy białkowe, dimeryzacja białka) (Kotera *et al.*, 2004, Zagorska *et al.*, 2018, Matloka *et al.*, 2022). Poszczególne izoformy PDE-10A różnią się długością sekwencji aminokwasów na N-końcu cząsteczki białka. Najważniejszymi ludzkimi izoformami są PDE10A1, PDE10A2, PDE10A19 (Kotera *et al.*, 2004).

PDE10A ulega ekspresji przede wszystkim w prądkowiu, w średnich neuronach kolczastych, jak również w gałce błędej oraz w istocie czarnej (Seeger *et al.*, 2003; Polito *et al.*, 2015). Nieznaczny poziom ekspresji stwierdzono w hipokampie, korze mózgowej, mózdzku i istocie szarej rdzenia kręgowego (Seeger *et al.*, 2003; Polito *et al.*, 2015). W narządach obwodowych (wątroba, nerki, płuca, serce) nie wykryto białka PD10A mimo obecności transkryptów (Seeger *et al.*, 2003; Polito *et al.*, 2015). Nieznaczną ekspresję białka wykryto w męskich jądrach, siatkówce, wyspach trzustkowych i w brązowej tkance tłuszczowej (Fujishige *et al.*, 1999; Seeger *et al.*, 2003; Coskran *et al.*, 2006; Lakics *et al.*, 2010).

PDE10A w równym stopniu hydrolizuje cykliczny adenozylomonofosforan (cAMP), jak i cykliczny guanozylomonofosforan (cGMP). Pomiar stałej Michaelisa-Menten (K_m) i prędkości maksymalnej reakcji (V_{max}) wykazuje zbliżone wartości dla obu nukleotydów. Taka podwójna aktywność enzymu związana jest z obecnością glutamianu w pozycji 716 łańcucha aminokwasów (Zagorska *et al.*, 2018, Matloka *et al.*, 2022). W mózgu ssaków PDE10A jest obecna w obszarach, które są unerwiane przez neurony dopaminergiczne, takie jak prądkowie, jądro ogoniaste, jądro półleżące i guzki węchowe (Zagorska *et al.*, 2018, Matloka *et al.*, 2022).

Fosfodiesteraza PDE10 jako atrakcyjny cel interwencji farmakologicznej w psychiatrii

Fosfodiesteraza PDE10 posiada kilka cech korzystnych z punktu widzenia opracowywania leków. Są to:

1. Możliwość zaprojektowania wysoce selektywnych związków ze względu na budowę kieszeni katalitycznej enzymu;

2. Wysoce wybiórcza ekspresja białka enzymatycznego prawie wyłącznie w neuronach dopaminowych prążkowie;

3. Brak ekspresji w pozostałych tkankach ograniczający możliwość rozwoju działań niepożądanych (Matloka *et al.*, 2022).

Zahamowanie aktywności PDE10A zwiększa stężenie cyklicznych nukleotydów w neuronach dopaminergicznych prążkowie. Nasuwa się tu pewna analogia z zahamowaniem receptora D₂ dopaminowego przez leki przeciwpyschotyczne. Receptor D₂ pobudzony przez dopaminę hamuje aktywność cyklicznej adenylanowej, przez co zmniejsza się stężenie w komórce cAMP i aktywność kinazy białkowej A oraz ekspresja białek zależnych od czynnika transkrypcyjnego CREB (Kaczor *et al.*, 2016, Yin *et al.*, 2020). Zablockowanie receptora D₂ przez neuroleptyki zwiększa stężenie cAMP w komórce. Podobny efekt wywołuje blokada PDE10A. Ponieważ jej ekspresja występuje wyłącznie w neuronach prążkowie, blokada ta przynajmniej teoretycznie nie powinna dawać objawów niepożądanych obwodowych (Matloka *et al.*, 2022). Ponadto blokada enzymu w komórkach, gdzie receptorem dopaminowym jest receptor D₁, potencjalnie ma działanie przeciwparkinsonowskie.

Selektywna aktywacja pośrednich neuronów kolczastych przez antagonistów receptora dopaminy D₂ jest kluczowym elementem mechanizmu ich skuteczności przeciwpyschotycznej. Podobnie działa na te neurony blokada PDE10A.

Skuteczność podawania THPP-1 (inhibitorów PDE10A) w zaburzeniach behawioralnych badano na modelach zwierzęcych. U szczurów (u których zaburzenia i nadmiar dopaminy w obszarze brzusznej nakrywki i deficyty poznawczo-behawioralne indukowano podawaniem metylazoksymetanolu w czasie ciąży) ostre i przewlekłe podawanie THPP-1 doprowadziło do hamowania zaburzeń behawioralnych indukowanych tą substancją i normalizowało stężenie dopaminy w obszarze brzusznej nakrywki. Warto zaznaczyć, że podawanie metylazoksymetanolu jest jednym z wielu modeli zwierzęcych rozwoju zaburzeń neurorozwojowych, w tym schizofrenii (Uliana *et al.*, 2024).

Firmy farmaceutyczne i centra uniwersyteckie zaczęły poszukiwać inhibitorów PDE10A (Chappie *et al.*, 2012, Świerczek *et al.*, 2019). Pierwszym znanym, choć mało selektywnym, była papaweryna, alkaloid wyizolowany z maku lekarskiego o znanym działaniu spazmolitycznym (Siuciak). Wśród badanych związków były PQ-10 (Chappie *et al.*, 2007), TP-10 (Schmidt *et al.*, 2008), MP-10 (Grauer *et al.*, 2009), THPP-1 (Smith *et al.*, 2013), JNJ-42314415 (Megens *et al.*, 2014), PDM-042 (Arakawa *et al.*, 2016) oraz TAK-063 (Harada *et al.*, 2015). Żaden z projektów nie wykroczył poza stadium badań drugiej fazy

klinicznej. Wszystkie opisane inhibitory, z wyjątkiem TAK-063, charakteryzowały się silnym stopniem wiązania cząsteczki do receptora. Okazało się, że TAK-063 ma małe powinowactwo do enzymu (wysoką stałą wiązania) i jako jedyny wszedł do badań klinicznych. Podobnie związek polskiej firmy Celon Pharma wchodzi w drugą fazę badań klinicznych (Matloka *et al.*, 2022). Zarówno związek firmy Takeda, jak i firmy polskiej Celon Pharma – oba charakteryzują się małym powinowactwem inhibitora do enzymu (Suzuki i Kimura, 2018).

Interesujące wyniki uzyskano w badaniach fazy 2a substancji MK-8189. Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo i substancją czynną, badanie fazy 2a, wielośrodkowe, stacjonarne, u dorosłych doświadczających ostrego epizodu schizofrenii. Uczestnicy zostali zrandomizowani w stosunku 2:2:1 do raz dziennie MK-8189 12 mg, placebo lub risperidonu 6 mg (kontrola czynna) przez 4 tygodnie. Wykazano skuteczność w redukcji objawów psychotycznych zarówno po MK-8189, jak i po risperidonie względem placebo, różnice między risperidonom a placebo okazały się nieistotne. Ponadto po MK-8189 zauważono spadek masy ciała (Dias *et al.*, 2024).

Inhibitory PDE10A działają korzystnie także w chorobie Parkinsona i płasawicy Huntingтона, dlatego potencjalnie przeznaczone mogłyby być dla pacjentów z ryzykiem poneuroleptycznych objawów pozapiramidowych (García *et al.*, 2014, Zagorska *et al.*, 2018, Amin *et al.*, 2021). Ponadto są one obojętne metabolicznie, co oznacza, że ich przyjmowanie nie wiązałoby się z przyrostem masy ciała, ujawnianiem się cukrzycy czy dyslipidemii. Należy podkreślić, że składowe zespołu metabolicznego są jedną z przyczyn skracania życia u osób przyjmujących leki przeciwpyschotyczne (Hjorthøj *et al.*, 2017).

Zakończenie

Poszukiwanie nowych leków przeciwpyschotycznych daje możliwość rozszerzenia palety terapeutycznej. Duża liczba nowoczesnych substancji pozwala spodziewać się w przyszłości spersonalizowanego leczenia w psychiatrii, podobnie jak to ma miejsce we współczesnej onkologii. Miejmy nadzieję, że zostaną zsyntetyzowane takie inhibitory PDE10A, które wejdą do powszechnego leczenia w psychiatrii.

Skróty użyte w publikacji:

cAMP – cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan /

3',5'-cyclic adenosine monophosphate

cGMP – cykliczny guanozylo-3',5'-monofosforan /

guanosine 3',5'-cyclic monophosphate

CREB – cyclic AMP-responsive element-binding protein

GAF – cGMP activated PDEs, adenyl cyclase, and FhlA

PDE – fosfodiesteraza/phosphodiesterase

TAAR1 – trace amine-associated receptor 1

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Akinola PS, Tardif I, Leclerc J. Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome: A Review. *Metab Syndr Relat Disord*. 2023; 21: 294–305.
- Amin HS, Parikh PK, Ghatge MD. Medicinal chemistry strategies for the development of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors – An update of recent progress. *Eur J Med Chem*. 2021; 214: 113155.
- Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel JP, Nony P. Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 2005 (1): CD002230.
- Arakawa K, Maehara S, Yuge N, Ishikawa M, Miyazaki Y. Pharmacological characterization of a novel potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor; PDM-042 [(E)-4-(2-(2-(5,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)vinyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)morpholine] in rats: potential for the treatment of schizophrenia. *Pharmacol Res Perspect*. 2016; 4 (4): e00241.
- Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013; 54: 1–13.
- Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintauro A, Baldini M *et al*. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14: 238.
- Chappie TA, Helal CJ, Hou X. Current landscape of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibition. *J Med Chem*. 2012; 55: 7299–331.
- Chappie TA, Humphrey JM, Allen MP, Estep KG, Fox CB, *et al*. Discovery of a series of 6,7-dimethoxy-4-pyrrolidylquinazoline PDE10A inhibitors. *J Med Chem*. 2007; 50: 182–5.
- Coskran TM, Morton D, Menniti FS, Adamowicz WO, Kleiman RJ, *et al*. Immunohistochemical localization of phosphodiesterase 10A in multiple mammalian species. *J Histochem Cytochem*. 2006; 54: 1205–13.
- Charych EI, Jiang L-X, Lo F, Sullivan K, Brandon NJ. Interplay of Palmitoylation and Phosphorylation in the Trafficking and Localization of Phosphodiesterase 10A: Implications for the Treatment of Schizophrenia. *J Neurosci* 2010; 30: 9027–37.
- Dias MF, Nogueira YJA, Romano-Silva MA, Marques de Miranda D. Effects of antipsychotics on the gastrointestinal microbiota: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2024; 336: 115914.
- Francis SH, Sekhar KR, Ke H, Corbin JD. Inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterases by methylxanthines and related compounds. *Handb Exp Pharmacol*. 2011; (200): 93–133.
- Fujishige K, Kotera J, Michibata H, Yuasa K, Takebayashi SI, *et al*. (1999). Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A). *J Biol Chem* 1999; 274: 18438–45.
- García AM, Redondo M, Martínez A, Gil C. Phosphodiesterase 10 inhibitors: new disease modifying drugs for Parkinson's disease? *Curr Med Chem*. 2014; 21(10): 1171–87.
- Gomes DA, Joubert AM, Visagie MH. The Biological Relevance of Papaverine in Cancer Cells. *Cells*. 2022; 11: 3385.
- Grauer SM, Pulito VL, Navarra RL, Kelly MP, Kelley C, *et al*. Phosphodiesterase 10A inhibitor activity in preclinical models of the positive, cognitive, and negative symptoms of schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009; 331: 574–90.
- Harada A, Suzuki K, Kamiguchi N, Miyamoto M, Tohyama K. Characterization of binding and inhibitory properties of TAK-063, a novel phosphodiesterase 10A inhibitor. *PLoS One*. 2015; 10: e0122197.
- Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017; 4: 295–301.
- Kaczor AA, Silva AG, Loza MI, Kolb P, Castro M, *et al*. Structure-Based Virtual Screening for Dopamine D2 Receptor Ligands as Potential Antipsychotics. *ChemMedChem*. 2016; 11: 718–29.
- Kantrowitz JT. Trace Amine-Associated Receptor 1 as a Target for the Development of New Antipsychotics: Current Status of Research and Future Directions. *CNS Drugs*. 2021; 35 (11): 1153–61.
- Kotera J, Sasaki T, Kobayashi T, Fujishige K, Yamashita Y, Omori K. Subcellular localization of cyclic nucleotide phosphodiesterase type 10A variants, and alteration of the localization by cAMP-dependent protein kinase-dependent phosphorylation. *J Biol Chem*. 2004; 279: 4366–75.
- Lakics V, Karran EH, Boess FG. Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues. *Neuropharmacology*. 2010; 59 (6): 367–74.
- Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2005; 365: 167–75.
- Loughney K, Snyder PB, Uher L, Rosman GJ, Ferguson K, *et al*. (1999). Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Gene* 1999; 234: 109–17.
- MacMullen CM, Vick K, Pacifico R, Fallahi-Sichani M, Davis RL. Novel, primate-specific PDE10A isoform highlights gene expression complexity in human striatum with implications on the molecular pathology of bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e742.
- Martin C, Burgel PR, Roche N. Inhaled Dual Phosphodiesterase 3/4 Inhibitors for the Treatment of Patients with COPD: A Short Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16: 2363–2373.
- Matloka M, Janowska S, Pankiewicz P, Kokhanovska S, Kos T, *et al*. A PDE10A inhibitor CPL500036 is a novel agent modulating striatal function devoid of most neuroleptic side-effects. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 999685.
- Megens AA, Hendrickx HM, Hens KA, Fonteyn I, Langlois X, *et al*. Pharmacology of JNJ-42314415, a centrally active phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitor: a comparison of PDE10A inhibitors with D2 receptor blockers as potential antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 349: 138–54.
- Movsesian M, Stehlik J, Vandeput F, Bristow MR. Phosphodiesterase inhibition in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2009; 14: 255–63.
- Mukai Y, Lupinacci R, Marder S, *et al*. Effects of PDE10A inhibitor MK-8189 in people with an acute episode of

- schizophrenia: A randomized proof-of-concept clinical trial. *Schizophr Res.* 2024; 270: 37–43.
31. Paronetto MP, Crescioli C. Rethinking of phosphodiesterase 5 inhibition: the old, the new and the perspective in human health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15: 1461642.
 32. Polito M, Guiot E, Gangarossa G, Longueville S, Doulazmi M, *et al.* Selective Effects of PDE10A Inhibitors on Striatopallidal Neurons Require Phosphatase Inhibition by DARPP-32. *eNeuro.* 2015; 2: ENEURO.0060–15.2015
 33. Seeger TF, Bartlett B, Coskran TM, Culp JS, James LC, *et al.* Immunohistochemical localization of PDE10A in the rat brain. *Brain Res.* 2003; 985: 113–26.
 34. Schmidt CJ, Chapin DS, Cianfroga J, Corman ML, Hajos M, *et al.* Preclinical characterization of selective phosphodiesterase 10A inhibitors: a new therapeutic approach to the treatment of schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 325: 681–90.
 35. Schudt C, Hatzelmann A, Beume R, Tenor H. Phosphodiesterase inhibitors: history of pharmacology. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; (204): 1–46.
 36. Smith SM, Uslander JM, Cox CD, Huszar SL, Cannon GE, *et al.* The novel phosphodiesterase 10A inhibitor THPP-1 has antipsychotic-like effects in rat and improves cognition in rat and rhesus monkey. *Neuropharmacology.* 2013; 64: 215–23.
 37. Smith S, Toolan D, Kandebo M, *et al.* Preclinical Evaluation of MK-8189: A Novel Phosphodiesterase 10A Inhibitor for the Treatment of Schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2024. doi:10.1124/jpet.124.002347.
 38. Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA. Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 7071–76.
 39. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. Oxford University Press, Cambridge 2021.
 40. Stangherlin A, Zaccolo M. Phosphodiesterases and subcellular compartmentalized cAMP signaling in the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302: H379–90.
 41. Suzuki K, Kimura H. TAK-063, a novel PDE10A inhibitor with balanced activation of direct and indirect pathways, provides a unique opportunity for the treatment of schizophrenia. *CNS Neurosci Ther.* 2018; 24 (7): 604–614.
 42. Świerczek A, Jankowska A, Chłoń-Rzepa G, Pawłowski M, Wyska E. Advances in the Discovery of PDE10A Inhibitors for CNS-Related Disorders. Part 2: Focus on Schizophrenia. *Curr Drug Targets.* 2019; 20: 1652–69.
 43. Uliana DL, Martinez A, Grace AA. THPP-1 PDE10A inhibitor reverses the cognitive deficits and hyperdopaminergic state in a neurodevelopment model of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2024; 274: 315–326.
 44. Wojtasik-Bakalarz K, Siwek M. New antipsychotic medication. *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology/Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2023, 39 (1), 19–38.
 45. Yin J, Chen KM, Clark MJ, Hijazi M, Kumari P, *et al.* Structure of a D2 dopamine receptor-G-protein complex in a lipid membrane. *Nature.* 2020; 584: 125–29.
 46. Zagorska A, Partyka A, Bucki A, Gawalska A, Czopek A, *et al.* Phosphodiesterase 10 Inhibitors – Novel Perspectives for Psychiatric and Neurodegenerative Drug Discovery. *Curr Med Chem.* 2018; 25: 3455–81.
 47. Zhu J, Mix E, Winblad B. The antidepressant and antiinflammatory effects of rolipram in the central nervous system. *CNS Drug Rev.* 2001; 7: 387–98.