

Arimoclozolol, BRX-345

Pomysł:

Białka są skomplikowanymi cząsteczkami. Składają się z podjednostek zwanych aminokwasami, które mogą łączyć się ze sobą w łańcuchy długości od kilku do nawet kilku tysięcy aminokwasów. Dodatkowo wiele protein składa się z kilku łańcuchów, które oddziałują ze sobą¹. Jednak białka nie przypominają długich nitek pływających we wnętrzach komórek. Porównać je można do splątanego kłębka. Przy czym sprawą kluczową dla poprawnego funkcjonowania białka jest to, w jaki sposób jest on ułożony. Układanie łańcucha białka w trójwymiarową strukturę nazywa się fałdowaniem białek. Aby uniknąć błędów, komórki wypracowały wiele mechanizmów mających zapewnić poprawną strukturę trójwymiarową nowo powstałych cząsteczek. Kolejne procesy dbają o to, aby wykryć i zniszczyć niepoprawnie uformowane proteiny². W niektórych procesach chorobowych te mechanizmy zawodzą. Mutacje w DNA białek, które uniemożliwiają osiągnięcie odpowiedniej struktury, nadprodukcja białek i zapychanie się procesów degradacji protein to tylko niektóre z możliwych przyczyn tego stanu².

Dokładne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój stwardnienia zanikowego bocznego (SLA) są wciąż tematem żywej dyskusji. Jedną z cech komórek organizmów cierpiących na SLA, są różnego typu agregaty i inkluzje białkowe³⁻⁵. Liczne badania wykazały, że tego typu struktury zaburzają normalne funkcjonowanie komórek i mogą doprowadzić do ich śmierci^{3,4}. Usprawnienie procesów związanych z poprawnym składaniem i degradacją protein może potencjalnie spowolnić postęp choroby⁶⁻⁸.

Mechanizm działania:

Arimoclozolol jest pochodną hydroksylaminy⁸. Lek działa jak aktywator odpowiedzi szoku cieplnego w motoneuronach. Nazwa tej odpowiedzi i związanych z nim białek (białka szoku cieplnego) pochodzi od eksperymentu, dzięki któremu je odkryto. Zestresowanie komórek za pomocą ciepła spowodowało szybkie pojawienie się w nich cząsteczek, które dziś nazywamy białkami szoku cieplnego (Heat Shock Proteins - HSP)². Proteiny te są czaperonami i ich zadaniem jest dopilnowanie, aby inne białka ufałdowały się w poprawną trójwymiarową strukturę². Arimoclozolol przedłuża aktywację HSF1 (Heat Shock Transcription Factor 1 - czynnik transkrypcyjny szoku cieplnego 1), który kontroluje indukcję kilku białek HSP. Ta przedłużona aktywacja przyczynia się do ochrony przed zaburzeniami funkcji i śmierci neuronów⁸⁻¹⁰. Dowiedziono, że w modelach zwierzęcych SLA lek ten poprawił czynność mięśni i przedłużył życie zwierząt¹¹⁻¹³.

Próby kliniczne:

Firma farmaceutyczna Orphazyme przeprowadziła testy kliniczne na zdrowych pacjentach. Lek jest również badany przez tę firmę pod kątem terapii na chorobę Niemann-Picka typu C¹⁴.

Przeprowadzono też próbę kliniczną na 84 pacjentach chorujących na rodzinną postać SLA, aby ocenić bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę leku. Pacjenci otrzymywali 3 różne dawki Arimoclozolu (od 25 do 100 mg leku trzy razy na dobę) lub placebo. W tym samym badaniu pacjenci, którzy ukończyli dwunastotygodniową kurację, mogli się zapisać na kolejne sześciomiesięczne badanie, gdzie otrzymywali dawki 300 mg leku na dobę. W trakcie badania udowodniono, że Arimoclozolol jest bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów, dodatkowo pokonuje barierę krew-mózg. Aby potwierdzić skuteczność leku, potrzebna jest jednak kolejna próba kliniczna¹⁵.

Bibliografia:

1. Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko & Lubert Stryer. *Biochemia*. (Wydawnictwo Naukowe

PWN, 2005).

2. Harvey Lodish *et al.* *Molecular Cell Biology*. (W.H. Freeman and Company, 2007).
3. Blokhuis, A. M., Groen, E. J. N., Koppers, M., Berg, L. H. van den & Pasterkamp, R. J. Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **125**, 777–794 (2013).
4. Julien, J.-P. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Unfolding the Toxicity of the Misfolded. *Cell* **104**, 581–591 (2001).
5. Wang, Q., Johnson, J. L., Agar, N. Y. . & Agar, J. N. Protein Aggregation and Protein Instability Govern Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Survival. *PLoS Biol* **6**, e170 (2008).
6. Brown, I. R. Heat Shock Proteins and Protection of the Nervous System. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1113**, 147–158 (2007).
7. Sõti, C. *et al.* Heat shock proteins as emerging therapeutic targets. *Br. J. Pharmacol.* **146**, 769–780 (2005).
8. Yacila, G. & Sari, Y. Potential Therapeutic Drugs and Methods for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Curr. Med. Chem.* **21**, 3583–3593 (2014).
9. Fujikake, N. *et al.* Heat Shock Transcription Factor 1-activating Compounds Suppress Polyglutamine-induced Neurodegeneration through Induction of Multiple Molecular Chaperones. *J. Biol. Chem.* **283**, 26188–26197 (2008).
10. Neef, D. W., Jaeger, A. M. & Thiele, D. J. Heat shock transcription factor 1 as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* **10**, 930–944 (2011).
11. Kalmar, B., Lu, C.-H. & Greensmith, L. The role of heat shock proteins in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The therapeutic potential of Arimoclomol. *Pharmacol. Ther.* **141**, 40–54 (2014).
12. Kalmar, B. *et al.* Late stage treatment with arimoclomol delays disease progression and prevents protein aggregation in the SOD1 mouse model of ALS. *J. Neurochem.* **107**, 339–350 (2008).
13. Kieran, D. *et al.* Treatment with arimoclomol, a coinducer of heat shock proteins, delays disease progression in ALS mice. *Nat. Med.* **10**, 402–405 (2004).
14. <http://www.orphazyme.com/>.
15. Cudkowicz, M. E. *et al.* Arimoclomol at dosages up to 300 mg/day is well tolerated and safe in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* **38**, 837–844 (2008).