

Kwas arundowy, ONO-2506PO, Cereact

Pomysł:

Nauka postępuje dziś niezwykle szybko. Dzięki nowym technikom możliwe jest testowanie wielu nowych związków chemicznych i typowanie ich pod względem poszukiwanych właściwości. W jednym z takich badań poszukiwano związków mogących blokować wydzielanie białka S100 i hamować aktywację astrocytów. Analizując wyniki, zwrócono uwagę na ONO-2506 (kwas arundowy)¹. Związek ten jest homologiem kwasu walproinowego, który jest stosowany jako lek przeciwepileptyczny².

Białka S100 oddziałują z wieloma elementami komórkowymi. Są one powiązane między innymi proliferacją, procesami zapalnymi, apoptozą, równowagą wapniową i energetycznymi procesami metabolicznymi⁷. Uważa się, że zahamowanie produkcji tych cząsteczek może mieć korzystny wpływ na schorzenia takie jak SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica).

Mechanizm działania:

Kwas arundowy może wpływać na postępy SLA za pomocą kilku mechanizmów. Po pierwsze związek ten hamuje produkcję i wydzielanie białka S100 z astrocytów, a także poprawia funkcję tych komórek²⁻⁶. ONO-2506 działa również przeciwzapalnie poprzez blokowanie cyklooksygenazy COX-2 (enzym odpowiedzialny za syntezę prostaglandyn, związków powiązanych z procesami zapalnymi)^{2,8}.

Uważa się również, że kwas arundowy wpływa na układ glutaminergiczny (system sygnalizacyjny bazujący na powiązaniu z procesami ekscytotoksycznymi kwasem glutaminowym)^{2,9}. Możliwe, że jednym z mechanizmów działania ONO-2506 jest zwiększona ekspresja (produkcja) transporterów kwasu glutaminowego. Taki efekt leku został zauważony w trakcie badań nad jednym z podtypów jaskry, gdzie (wskutek między innymi procesów ekscytotoksycznych) zostają uszkodzone komórki siatkówki¹⁰. Inne badania dowiodły, że związek ten zapobiegał zwiększeniu zewnątrzkomórkowego stężenia kwasu glutaminowego w przypadkach niedokrwienia mózgu, a także zwiększał uwalnianie inhibujących neurotransmiterów (przeciwdziałających nadmiernej ekscytacji) w zwierzęcych modelach epilepsji^{9,11}.

Efekt ochronny tego związku zauważono w modelach wielu schorzeń, na przykład w uszkodzeniach rdzenia kręgowego, chorobie Parkinsona, udarach mózgu, chorobie Alzheimer i epilepsji^{1,4,6,11-15}.

Próby kliniczne:

Do tej pory przeprowadzono kilka prób klinicznych nad kwasem arundowym w SLA. W czasie ich trwania sprawdzano przede wszystkim bezpieczeństwo i w pewnym stopniu również efektywność leku (1200 mg). Badania przeprowadzono w Japonii oraz Europie (m.in. Niemczech, Francji, Belgii, Austrii, Włoszech, Holandii, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii)^{16,17}.

Na stronie producenta leku (ONO Pharmaceuticals) można znaleźć informację o wynikach jednego z tych badań (informacja z 2005 roku). Wynika z niego, że dla całej grupy pacjentów nie zaobserwowano korzystnego wpływu leku w porównaniu do placebo. Dopiero po podzieleniu pacjentów na dwie grupy (w zależności od czasu trwania choroby) i ponownej niezależnej analizie statystycznej zaobserwowano korzystny wpływ ONO-2506 na postępy choroby u osób z krótszym przebiegiem SLA. Lek uznano za bezpieczny do stosowania¹⁸.

Bibliografia:

1. Verkhratsky, A. *et al.* Neurological diseases as primary gliopathies: a reassessment of neurocentrism. *ASN NEURO* 4, (2012).

2. Zoccolella, S., Santamato, A. & Lamberti, P. Current and emerging treatments for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **5**, 577–595 (2009).
3. Asano, T. *et al.* Arundic acid (ONO-2506) ameliorates delayed ischemic brain damage by preventing astrocytic overproduction of S100B. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **4**, 127–142 (2005).
4. Hanada, M. *et al.* Arundic acid (ONO-2506) inhibits secondary injury and improves motor function in rats with spinal cord injury. *J. Neurol. Sci.* **337**, 186–192 (2014).
5. Higashino, H. *et al.* Immunohistochemical analysis of brain lesions using S100B and glial fibrillary acidic protein antibodies in arundic acid- (ONO-2506) treated stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Neural Transm.* **116**, 1209–1219 (2009).
6. Tateishi, N. *et al.* Astrocytic activation and delayed infarct expansion after permanent focal ischemia in rats. Part II: suppression of astrocytic activation by a novel agent (R)-(-)-2-propyloctanoic acid (ONO-2506) leads to mitigation of delayed infarct expansion and early improvement of neurologic deficits. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* **22**, 723–734 (2002).
7. Donato, R. *et al.* Functions of S100 Proteins. *Curr. Mol. Med.* **13**, 24–57 (2013).
8. Anderson, G. D. *et al.* Selective inhibition of cyclooxygenase (COX)-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and interleukin 6 in rat adjuvant arthritis. *J. Clin. Invest.* **97**, 2672–2679 (1996).
9. Mori, T. *et al.* Attenuation of a delayed increase in the extracellular glutamate level in the peri-infarct area following focal cerebral ischemia by a novel agent ONO-2506. *Neurochem. Int.* **45**, 381–387 (2004).
10. Yanagisawa, M. *et al.* Arundic acid attenuates retinal ganglion cell death by increasing glutamate/aspartate transporter expression in a model of normal tension glaucoma. *Cell Death Dis.* **6**, e1693 (2015).
11. Yamamura, S. *et al.* ONO-2506 inhibits spike-wave discharges in a genetic animal model without affecting traditional convulsive tests via gliotransmission regulation. *Br. J. Pharmacol.* **168**, 1088–1100 (2013).
12. Himeda, T. *et al.* Neuroprotective effect of arundic acid, an astrocyte-modulating agent, in mouse brain against MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) neurotoxicity.

Neuropharmacology **50**, 329–344 (2006).

13. Kato, H., Araki, T., Imai, Y., Takahashi, A. & Itoyama, Y. Protection of dopaminergic neurons with a novel astrocyte modulating agent (R)-(-)-2-propyloctanoic acid (ONO-2506) in an MPTP-mouse model of Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **208**, 9–15 (2003).
14. Mori, T. *et al.* Arundic Acid ameliorates cerebral amyloidosis and gliosis in Alzheimer transgenic mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **318**, 571–578 (2006).
15. Pettigrew, L. C. *et al.* Effect of arundic acid on serum S-100beta in ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* **251**, 57–61 (2006).
16. <https://clinicaltrials.gov>.
17. <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
18. <http://www.ono.co.jp/>.