

Fasudil, Chlorowodorek Fasudilu

Pomysł:

Mechanizm odpowiadający za śmierć neuronów w SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) nie jest od końca wyjaśniony. Obecnie znanych jest kilka typów śmierci komórkowej, które różnią się od siebie mechanizmami inicjacji, ścieżkami, które je aktywują oraz konsekwencjami dla organizmu. Jednym z lepiej znanych procesów jest tak zwana apoptoza. Apoptozę można w skrócie określić jako zaprogramowaną, kontrolowaną śmierć komórkową. Dzięki temu mechanizmowi potencjalnie toksyczne związki, znajdujące się wewnątrz umierających komórek, nie przedostają się do swoich zdrowych sąsiadów¹.

Obecnie uważa się, że apoptoza (lub proces bardzo do niej podobny) może być jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za śmierć komórkową w przypadku SLA²⁻⁶. Powiązanie apoptozy z procesami neurodegeneracyjnymi może świadczyć o tym, że zahamowanie tego szlaku sygnalizacyjnego ma szansę przyczynić się do spowolnienia lub zatrzymania postępów choroby.

Mechanizm działania:

Fasudil jest silnym inhibitorem kinaz rho (ROCK). Kinazy ROCK pośredniczą w aktywacji sygnałów, które ostatecznie aktywują białka zwane kaspazami i stanowią kluczowy element procesów apoptotycznych⁷⁻⁹. Wiadomo również, że lek ten ma działanie rozszerzające naczynia krwionośne¹⁰. Obecnie jest on dopuszczony w Japonii do leczenia pacjentów z dusznicą bolesną¹¹. W modelach badawczych chorób takich jak niedotlenienie mózgu, choroba Alzheimera czy rdzeniowy zanik mięśni, Fasudil okazał się być skuteczną terapią poprawiającą przeżywalność i kondycję zwierząt¹²⁻¹⁴. Terapia tym związkiem była skuteczna również w przypadku mysich modeli SLA. Aplikacja Fasudilu (lub jego aktywnego metabolitu) przedłużyła życie gryzoni, spowolniła postęp choroby oraz ograniczyła śmierć neuronów motorycznych^{9,15}.

Próby kliniczne:

W 2013 roku w Chinach rozpoczęła się próba kliniczna z Fasudilaem na pacjentach cierpiących na SLA. Według planu miała się ona zakończyć w maju 2015 roku. Niestety do tej pory wyniki tych badań nie zostały podane do publicznej wiadomości (stan na styczeń 2016 roku)¹⁶.

Bibliografia:

1. Harvey Lodish *et al.* *Molecular Cell Biology*. (W.H. Freeman and Company, 2007).
2. Martin, L. J. Neuronal cell death in nervous system development, disease, and injury (Review). *Int. J. Mol. Med.* **7**, 455–478 (2001).
3. Martin, L. J. Neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis is apoptosis: possible contribution of a programmed cell death mechanism. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **58**, 459–471 (1999).
4. Martin, L. J. *et al.* Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: A perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain Res. Bull.* **46**, 281–309 (1998).
5. Sathasivam, S., Ince, P. G. & Shaw, P. J. Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis: a review of the evidence. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **27**, 257–274 (2001).
6. Yamazaki, M., Esumi, E. & Nakano, I. Is motoneuronal cell death in amyotrophic lateral

- sclerosis apoptosis? *Neuropathol. Off. J. Jpn. Soc. Neuropathol.* **25**, 381–387 (2005).
7. Coleman, M. L. *et al.* Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. *Nat. Cell Biol.* **3**, 339–345 (2001).
 8. Ishizaki, T. *et al.* The small GTP-binding protein Rho binds to and activates a 160 kDa Ser/Thr protein kinase homologous to myotonic dystrophy kinase. *EMBO J.* **15**, 1885–1893 (1996).
 9. Takata, M. *et al.* Fasudil, a rho kinase inhibitor, limits motor neuron loss in experimental models of amyotrophic lateral sclerosis. *Br. J. Pharmacol.* **170**, 341–351 (2013).
 10. <http://www.selleckchem.com/>.
 11. <http://www.asahi-kasei.co.jp/>.
 12. Bowerman, M., Murray, L. M., Boyer, J. G., Anderson, C. L. & Kothary, R. Fasudil improves survival and promotes skeletal muscle development in a mouse model of spinal muscular atrophy. *BMC Med.* **10**, 24 (2012).
 13. Hou, Y. *et al.* Changes in hippocampal synapses and learning-memory abilities in a streptozotocin-treated rat model and intervention by using fasudil hydrochloride. *Neuroscience* **200**, 120–129 (2012).
 14. Yamashita, K. *et al.* Fasudil, a Rho kinase (ROCK) inhibitor, protects against ischemic neuronal damage in vitro and in vivo by acting directly on neurons. *Brain Res.* **1154**, 215–224 (2007).
 15. Tönges, L. *et al.* Rho kinase inhibition modulates microglia activation and improves survival in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Glia* **62**, 217–232 (2014).
 16. <https://clinicaltrials.gov>.