

# Inozyna

## Pomysł:

Ze stresem oksydacyjnym mamy do czynienia, gdy następuje zaburzenie równowagi pomiędzy wytwarzaniem i usuwaniem wolnych rodników oraz reaktywnych form tlenu i azotu powstałych w wyniku procesów zachodzących w komórkach. Procesy powiązane ze stresem oksydacyjnym są bardzo szkodliwe i potrafią poczynić prawdziwe spustoszenie, doprowadzając nawet do śmierci komórkowej. Istnieje wiele dowodów na zachodzenie tego procesu w przypadku SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica). Można je znaleźć zarówno u pacjentów cierpiących na tę chorobę, jak i w przypadku modeli zwierzęcych. Wśród nich można wymienić podwyższone stężenie biomarkerów stresu oksydacyjnego w wielu próbkach (moczu, płazmie, płynie mózgowo-rdzeniowym), zmiany w DNA, białkach i lipidach, mutacje w genie SOD1 (dysmutaza ponadtlenkowa 1), zaburzenia w pracy mitochondriów, a także powiązanie kilku czynników środowiskowych z SLA, o których wiadomo, że podnoszą poziom stresu oksydacyjnego. Wszystkie te parametry sprawiły, że mechanizm ten jest jednym z głównych kandydatów na przyczynę rozwoju tej choroby<sup>1-4</sup>.

Podjęte zostały liczne badania mające na celu zweryfikowanie tej teorii i znalezienie odpowiedniej terapii, która mogłaby posłużyć w leczeniu SLA. Jedną z możliwości stała się terapia oparta na inozynie.

## Mechanizm działania:

Inozyna jest nukleozydem purynowym. Mechanizm jej działania w przypadku leczenia SLA nie opierałby się jednak na samym związku, lecz na jego metabolizmie: kwasie moczowym, który powstaje w czasie degradacji inozyny w organizmie<sup>5</sup>.

Sole kwasu moczowego są bardzo szybko rozkładane w układzie pokarmowym człowieka. Jednak podawanie inozyny w formie oralnej skutkuje szybkim zwiększeniem poziomu kwasu moczowego w serum. Co ważne, poprzednie testy z inozyną, na przykład na pacjentach ze stwardnieniem rozsianym, nie wykazały pojawienia się niebezpiecznych dla życia efektów ubocznych, choć u niektórych pacjentów wykształciły się kamienie nerkowe<sup>6-7</sup>. Większości osób kwas moczowy kojarzy się ze zbędnym produktem przemiany materii. Jednak sole tego związku (moczany) mogą być również niezwykle przydatne. Mają one silne właściwości antyoksydacyjne i działają jak zmiatacze wolnych rodników (związki usuwające wolne rodniki) ograniczając zniszczenia dokonane przez stres oksydacyjny. Ocenia się, że kwas moczowy odpowiada za znaczący procent aktywności przeciw-utleniającej we krwi<sup>8-11</sup>. Poza badaniami nad potencjalnymi lekami, wciąż prowadzi się doświadczenia mające na celu znalezienie biomarkerów chorób neurodegeneracyjnych. Pozwoliłyby one przewidzieć szybkość postępów danej choroby, dobrać odpowiednią terapię i usprawnić prowadzenie badań klinicznych nad nowymi lekami. Kwas moczowy został opisany w kilku pracach na temat chorób neurodegeneracyjnych dotyczących takich biomarkerów. Na przykład obniżone poziomy kwasu moczowego i jego soli są obserwowane u osób cierpiących na SLA. Dowiedziono też, że u osób z wyższym poziomem soli kwasu moczowego niektóre choroby przebiegają wolniej. Dotyczy to na przykład choroby Parkinsona, choroby Huntingtona, stwardnienia rozsianego, a także SLA<sup>12-18</sup>.

Ponadto może istnieć dodatkowa właściwość kwasu moczowego, która może wspomóc walkę z SLA. Zaobserwowano, że w kulturach komórkowych związek ten chroni neurony przed nadmiernym stężeniem ekscytującego kwasu glutaminowego i ekscytotoksycznością. Dodanie kwasu moczowego do komórek powodowało zwiększenie ekspresji (produkcji) transporterów kwasu glutaminowego na astrocytach (komórki wspomagające neurony), a więc następowało zwiększenie tempa usuwania tego związku z przestrzeni międzykomórkowej<sup>19</sup>.

Powyżej przedstawione badania doprowadziły do otwarcia drogi dla prób klinicznych na ludziach z wykorzystaniem inozyny.

## Próby kliniczne:

Obecnie odbywa się jedna próba kliniczna z inozyną. Miała się ona zakończyć w marcu 2016 roku, lecz jej wyniki nie zostały jeszcze opublikowane (stan na maj 2016). Do udziału w badaniu dopuszczeni zostali zarówno pacjenci cierpiący na rodzinną, jak i sporadyczną postać SLA, u których stężenie soli kwasu moczowego w serum nie przekraczało pewnej krytycznej wartości przed rozpoczęciem badania <sup>20</sup>.

#### Bibliografia:

1. D'Amico, E. *et al.* Clinical perspective of oxidative stress in sporadic ALS. *Free Radic. Biol. Med.* **14**, 24438-24475 (2013).
2. Shukla, V. *et al.* Oxidative stress in neurodegeneration. *Adv. Pharmacol. Sci.* **2011**. 272634 (2011).
3. Pollari, E. *et al.* The role of oxidative stress in degeneration of the neuromuscular junction in amyotrophic lateral sclerosis. *Front. Cell Neurosci.* **8**, 131 (2014).
4. Turner, MR. *et al.* Mechanisms, models and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* **14**, 19-32 (2013).
5. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
6. Yamamoto, T. *et al.* Effect of inosine on the plasma concentration of uridine and purine bases. *Metabolism.* **54**, 438-442 (2002).
7. Clyde, EM. *et al.* The Treatment of Multiple Sclerosis with Inosine. *J. Altern. Complement. Med.* **15**, 619-625 (2009).
8. Bowman, GL. *et al.* Uric Acid as a CNS Antioxidant. *J. Alzheimers Dis.* **19**, 1331-1336 (2010).
9. Ames, BN. *et al.* Uric acid provides an antioxidant defense in human against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **78**, 6858-6862 (1981).
10. Davies, KJ. *et al.* Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem. J.* **235**, 747-754 (1986).
11. Fang, P. *et al.* A Double-edged Sword: Uric Acid and Neurological Disorders. *Brain Disord. Ther.* **2**, 109 (2013).
12. Cipriani, S. *et al.* Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomark. Med.* **4**, 701-712 (2010).
13. Ascherio, A. *et al.* Urate predicts rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **66**, 1460-1468 (2009).
14. Liu, B. *et al.* Serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurol. Res.* **34**, 163-171 (2012).
15. Auinger, P. *et al.* The Relationship Between Uric Acid Levels and Huntington's Disease Progression. *Mov. Disord.* **25**, 224-228 (2010).
16. Paganoni, S. *et al.* Uric acid levels predict survival in men with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* **259**, 1923-1928 (2012).
17. Ikeda, K. *et al.* Relationships between disease progression and serum levels of lipid, urate, creatinine and ferritin in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study. *Intern. Med.* **51**, 1501-1508 (2012).
18. Zoccolella, S. *et al.* An exploratory study of serum urate levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* **258**, 238-243 (2011)
19. Du, Y. *et al.* Astroglia-mediated effects of uric acid to protect spinal cord neurons from glutamate toxicity. *Glia.* **55**, 463-472 (2007).