

# Pirymetamina, Pyrimethamine, Daraprim

## **Pomysł:**

Chemia komórkowa i biologia molekularna są fascynującymi dziedzinami. Stopień skomplikowania podstawowej jednostki budującej nasze organizmy może rzeczywiście onieśmielać. Pomimo lat badań wciąż nie znamy wszystkich ścieżek sygnalizacyjnych i metabolicznych w naszych komórkach. Co roku odkrywanych jest wiele nowych białek, enzymów i cząsteczek, które wchodzą ze sobą w skomplikowane interakcje. Przekłada się to na czas potrzebny na wygenerowanie nowych leków. Nowa substancja musi zostać dokładnie przetestowana, aby sprawdzić czy nie koliduje z istotnymi procesami, niezwiązanymi z leczonym schorzeniem.

Wśród tej płątaniny interakcji można znaleźć bardzo ciekawe zależności. Przykładem może być Pirymetamina, która jest stosowana w leczeniu infekcji wywołanych przez pierwotniaki takie jak malaria i toksoplazma<sup>1</sup>. Badania wykazały, że lek ten może mieć zastosowanie w leczeniu SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica), zwłaszcza rodzinnej formy choroby powiązanej ze zmutowanym białkiem SOD1 (dysmutaza ponadtlenkowa 1).

Mutacja w genie SOD1 jako pierwsza została powiązana z rodzinną postacią SLA. W początkowej fazie badań wszczepiano gryzoniom zmutowaną formę genu SOD1, która wywoływała u nich symptomy obserwowane wcześniej u ludzi. Wady w genie tej proteiny są odpowiedzialne za około 20% przypadków rodzinnej postaci SLA. Jednocześnie należy zaznaczyć, że zdecydowana większość pacjentów (około 90%) cierpi na sporadyczną formę choroby. Obie postaci dają podobne objawy kliniczne i istnieje duże prawdopodobieństwo, że są powodowane przez zbliżone procesy. Dodatkowo część badań wykazała, że nawet w przypadku białka niezmutowanego, pod wpływem pewnych procesów może dochodzić do zmian w strukturze, podobnych do tych zaobserwowanych w zmutowanym białku. Tak niepoprawnie uformowane białka zostały znalezione w próbkach pochodzących od pacjentów ze sporadycznym SLA. Uważa się, że zmniejszenie ilości niepoprawnie uformowanego SOD1 może pozytywnie wpłynąć na postępy SLA, przynajmniej w przypadku pewnej populacji pacjentów<sup>2-4</sup>.

## **Mechanizm działania:**

Do tej pory przeprowadzono jedynie nieliczne badania Pirymetaminy pod kątem SLA. W jednym z nich zaobserwowano, że lek ten w hodowlach komórek ludzkich obniżał poziom ekspresji (produkcji) białka SOD1. Niestety nie jest obecnie znany dokładny mechanizm odpowiadający za tą obserwację<sup>5</sup>.

Co ważne, kolejne badanie przeprowadzone na kilku różnych modelach laboratoryjnych (myszy posiadające mutacje w genie SOD1, zdrowe myszy, ludzkie linie komórkowe) nie potwierdziło tej obserwacji<sup>6</sup>. Pomimo sprzecznych wyników przeprowadzono próby kliniczne leku na pacjentach cierpiących na SLA, w celu ostatecznego zweryfikowania skuteczności Pirymetaminy w walce z tą chorobą.

## **Próby kliniczne:**

Wyniki pierwszej próby klinicznej zostały opublikowane w roku 2012 razem z wynikami opisującymi efekt Pirymetaminy na obniżenie poziomu białka SOD1 w liniach komórkowych. W badaniu wzięło udział 16 osób cierpiących na rodzinną postać SLA, u których stwierdzono zmutowany gen SOD1. Badanie trwało 18 tygodni. Od uczestników badania regularnie pobierano krew i płyn mózgowo-rdzeniowy, w celu określenia ilości i enzymatycznej aktywności SOD1. Pacjentów analizowano również za pomocą skal ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA) i skali Appel'a. U osób poddanych terapii zaobserwowano obniżenie poziomu SOD1 w leukocytach i płynie mózgowo-rdzeniowym, a także obniżenie aktywności enzymatycznej tego białka. Autorzy artykułu podkreślali, że należy przeprowadzić dodatkowe testy, aby określić efektywność terapii<sup>5</sup>.

Przeprowadzono również drugą próbę kliniczną z udziałem pacjentów z rodzinną formą choroby i mutacją w genie SOD1. Badania miało się zakończyć w kwietniu 2016 roku, a wyniki nie zostały jeszcze opublikowane (stan na maj 2016 roku) <sup>7</sup>.

#### Bibliografia:

1. <http://www.accessdata.fda.gov/>
2. Dal Canto, MC. & Gurney, ME. Neuropathological changes in two lines of mice carrying a transgene for mutant human Cu,Zn SOD, and in mice overexpressing wild type human SOD: a model of familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS). *Brain Res.* **676**, 25-40 (1995).
3. Boillée S. *et al.* Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science.* **312**, 1383-1392 (2006).
4. Rotunno, MS. & Bosco, DA. An emerging role for misfolded wild-type SOD1 in sporadic ALS pathogenesis. *Front. Cell Neurosci.* **7**, 253 (2013).
5. Lange, DJ. *et al.* Pyrimethamine decreases levels of SOD1 in leukocytes and cerebrospinal fluid of ALS patients: a phase I pilot study. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* **14**, 199-204 (2013).
6. Wright, PD. *et al.* Screening for inhibitors of the SOD1 gene promoter: pyrimethamine does not reduce SOD1 levels in cell and animal models. *Neurosci. Lett.* **482**, 188-192 (2010).
7. <https://clinicaltrials.gov/>