

Riluzol, Rilutek

Pomysł:

Ekscytotoksyczność jest dobrze kojarzona ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA - *sclerosis lateralis amyotrophica*). O tym zjawisku mówimy, gdy do komórki dociera zbyt wiele sygnałów ekscytujących, pochodzących na przykład z receptorów glutaminowych (takich jak AMPA - receptor α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy, czy NMDA - receptor N-metylo-D-asparaginowy). Powoduje to zaburzenie równowagi jonowej w neuronach (przy czym prym w procesach patologicznych wiodą jony wapniowe, które mogą aktywować wiele procesów wewnątrz komórek), co może doprowadzić do jego uszkodzenia lub śmierci. Ta nadmierna stymulacja receptorów może wynikać z nadmiernego uwalniania neuroprzekaźnika (glutaminianu) lub wskutek zaburzonych procesów oczyszczania synaps z tej cząsteczki¹⁻⁵.

Dowody na występowanie procesu ekscytotoksycznego w SLA są obecnie dobrze znane i obejmują między innymi: podwyższone stężenie glutaminianu w płynie mózgowo rdzeniowym, obniżone poziomy transporterów ekscytujących aminokwasów (odpowiedzialne za usuwanie glutaminianu ze szczeliny synaptycznej i jej okolic) oraz nadpobudliwość kory ruchowej w czasie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej⁶⁻¹³. Jako, że ekscytotoksyczność jest tak wyraźna w przypadku SLA, elementy systemu związane z tym procesem patologicznym są interesującym celem terapii tej choroby.

Mechanizm działania:

Wiadomo obecnie, że Riluzol wpływa na kilka mechanizmów, które mogą odpowiadać za jego neuroprotektoryjne właściwości. Z badań z użyciem tego leku w dawkach terapeutycznych (lub stężeniach leku im odpowiadającym) odkryto, iż Riluzol hamuje trwałe oraz szybki prąd sodowy (oba są depolaryzujące, a więc ekscytujące), a nasila z kolei prąd potasowy zależny od wapnia (który jest inhibitujący). Ponadto lek ten hamuje uwalnianie neurotransmiterów (na przykład właśnie glutaminianu). Wśród innych obserwacji poczynionych w czasie badań nad Riluzolem (czasem przy użyciu większych stężeń leku) odkryto również, że jest on w stanie wpływać na prąd wapniowy napięciowo zależny oraz wspomagać transportery glutaminianu, które są odpowiedzialne za oczyszczanie przestrzeni międzykomórkowej z tego neurotransmitera. Obecnie wiadomo, że Riluzol może blokować niektóre receptory glutaminowe obecne na neuronach (na przykład NMDA i AMPA). W eksperymentach *in vivo* (czyli przeprowadzanych na zwierzętach) potwierdzono, że lek ten chroni przed uszkodzeniami powodowanymi ekscytotoksycznością i zapobiega śmierci komórkowej spowodowanej niedoborami tlenu¹⁴⁻²⁰. Badania nad poznaniem kolejnych efektów działania Riluzolu wciąż trwają i są odkrywane kolejne interakcje leku z elementami komórek. Na przykład udowodniono, że zwiększa on ilość białka o nazwie faktor szoku cieplnego 1 (Heat Shock Factor 1 - HSF1). Białko to pośredniczy w odpowiedzi komórkowej na stres i aktywuje między innymi białka szoku cieplnego, które wspomagają poprawne funkcjonowanie komórek^{18,21}.

Riluzol i jego efekty uboczne:

Wedle stanu dzisiejszej wiedzy terapia Riluzolem potrafi przedłużyć życie pacjentów o kilka ważnych miesięcy^{20,22,23}. Tak samo jak większość leków, jego stosowanie jest obarczone ryzykiem wystąpienia efektów ubocznych. Pacjenci stosujący ten lek mogą doświadczyć osłabienia, spastyczności, zwiększonej aktywności aminotransferazy, zawrotów głowy, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzeń czynności płuc (w tym odnotowano przypadki zapalenia płuc i choroby śródmiąższowej płuc), nudności, bólów brzucha, parestezji w okolicy jamy ustnej, anoreksji i senności^{22,24,25}.

Bibliografia:

1. Blasco, H., Mavel, S., Corcia, P. & Gordon, P. H. The glutamate hypothesis in ALS: pathophysiology and drug development. *Curr. Med. Chem.* **21**, 3551–3575 (2014).
2. Choi, D. W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* **1**, 623–634 (1988).
3. Clapham, D. E. Calcium signaling. *Cell* **131**, 1047–1058 (2007).
4. Turner, M. R. *et al.* Mechanisms, models and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **14**, 19–32 (2013).
5. Zarei, S. *et al.* A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.* **6**, (2015).
6. Bae, J. S., Simon, N. G., Menon, P., Vucic, S. & Kiernan, M. C. The puzzling case of hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Clin. Neurol. Seoul Korea* **9**, 65–74 (2013).
7. Fray, A. E. *et al.* The expression of the glial glutamate transporter protein EAAT2 in motor neuron disease: an immunohistochemical study. *Eur. J. Neurosci.* **10**, 2481–2489 (1998).
8. Howland, D. S. *et al.* Focal loss of the glutamate transporter EAAT2 in a transgenic rat model of SOD1 mutant-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99**, 1604–1609 (2002).
9. Perry, T. L., Krieger, C., Hansen, S. & Eisen, A. Amyotrophic lateral sclerosis: amino acid levels in plasma and cerebrospinal fluid. *Ann. Neurol.* **28**, 12–17 (1990).
10. Rothstein, J. D., Van Kammen, M., Levey, A. I., Martin, L. J. & Kuncl, R. W. Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* **38**, 73–84 (1995).
11. Rothstein, J. D., Martin, L. J. & Kuncl, R. W. Decreased Glutamate Transport by the Brain and Spinal Cord in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **326**, 1464–1468 (1992).
12. Spreux-Varoquaux, O. *et al.* Glutamate levels in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis: a reappraisal using a new HPLC method with coulometric detection in a large cohort of patients. *J. Neurol. Sci.* **193**, 73–78 (2002).
13. Foran, E. & Trotti, D. Glutamate Transporters and the Excitotoxic Path to Motor Neuron Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Antioxid. Redox Signal.* **11**, 1587–1602 (2009).

14. Bellingham, M. C. A review of the neural mechanisms of action and clinical efficiency of riluzole in treating amyotrophic lateral sclerosis: what have we learned in the last decade? *CNS Neurosci. Ther.* **17**, 4–31 (2011).
15. Carbone, M., Duty, S. & Rattray, M. Riluzole elevates GLT-1 activity and levels in striatal astrocytes. *Neurochem. Int.* **60**, 31–38 (2012).
16. Doble, A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole. *Neurology* **47**, S233–241 (1996).
17. Jehle, T. *et al.* Effects of riluzole on electrically evoked neurotransmitter release. *Br. J. Pharmacol.* **130**, 1227–1234 (2000).
18. Liu, A. Y. C. *et al.* Neuroprotective Drug Riluzole Amplifies the Heat Shock Factor 1 (HSF1)- and Glutamate Transporter 1 (GLT1)-dependent Cytoprotective Mechanisms for Neuronal Survival. *J. Biol. Chem.* **286**, 2785–2794 (2011).
19. Nagoshi, N., Nakashima, H. & Fehlings, M. G. Riluzole as a neuroprotective drug for spinal cord injury: from bench to bedside. *Mol. Basel Switz.* **20**, 7775–7789 (2015).
20. Van Den Bosch, L., Van Damme, P., Bogaert, E. & Robberecht, W. The role of excitotoxicity in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.* **1762**, 1068–1082 (2006).
21. Yang, J., Bridges, K., Chen, K. Y. & Liu, A. Y.-C. Riluzole Increases the Amount of Latent HSF1 for an Amplified Heat Shock Response and Cytoprotection. *PLoS ONE* **3**, (2008).
22. Lacomblez, L., Bensimon, G., Leigh, P. N., Guillet, P. & Meininger, V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet Lond. Engl.* **347**, 1425–1431 (1996).
23. Miller, R. G., Mitchell, J. D., Lyon, M. & Moore, D. H. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001447 (2007). doi:10.1002/14651858.CD001447.pub2
24. Bensimon, G., Lacomblez, L. & Meininger, V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N. Engl. J. Med.* **330**, 585–591 (1994).
25. <http://www.fda.gov/>.