

# Mekobalamina, metylkobalamina, MeB<sub>12</sub>, witamina B<sub>12</sub>, kobalamina

## Pomysł:

Witaminy są małymi cząsteczkami, które są niezbędnym elementem pożywienia niektórych zwierząt wyższych. Związki te pełnią bardzo podobną funkcję we wszystkich organizmach. Jednak w pewnych przypadkach nastąpiła utrata zdolności do ich syntezy<sup>1</sup>. Uwagę naukowców zajmujących się problematyką SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) zwróciła witamina B<sub>12</sub> (kobalamina), a właściwie jedna z jej form: mekobalamina. B<sub>12</sub> jest witaminą rozpuszczalną w wodzie i oddziałuje na wiele funkcji organizmu. Bierze udział w procesach hematopoezy, syntezy mieliny (osłonka otaczająca aksony neuronów) i tkanki nabłonkowej, a jej niedobory prowadzą do poważnych schorzeń, w tym neurologicznych<sup>2-3</sup>.

## Mechanizm działania:

B<sub>12</sub> posiada dwie aktywne formy, z której jedna (obecna w cytozolu) to właśnie mekobalamina. Służy ona jako kofaktor (niektóre enzymy potrzebują połączenia z dodatkowym związkiem - kofaktorem do swojej aktywacji) enzymu syntazy metioniny. Enzym ten jest odpowiedzialny za regenerację metioniny z innego związku: homocysteiny<sup>2</sup>.

Należąca do aminokwasów homocysteina jest współodpowiedzialna za zapewnienie równowagi reakcji redox (utleniania i redukcji) w komórkach. Podwyższenie stężenia tego związku (hiperhomocysteinemia) zostało powiązane z obniżeniem żywotności komórek<sup>4</sup>. Zaburzenia stężenia homocysteiny mogą doprowadzić do stresu oksydacyjnego, który jest zabójczy dla komórek nerwowych<sup>5-6</sup>. Dodatkowo, gdy związek ten wydostaje się do przestrzeni międzykomórkowej, może stymulować receptory glutaminowe typu NMDA (receptor *N*-metylo-D-asparaginowy), powodując niekontrolowany wpływ jonów wapniowych do komórek i stress ekscytotoksyczny<sup>7-10</sup>. Ponadto homocysteinę powiązano również z zaburzeniami pracy mitochondriów i apoptozą<sup>11</sup>. Co ważne hiperhomocysteinemię zaobserwowano również w trakcie badań nad SLA, przy czym dotyczyło to zarówno zwierzęcych modeli badawczych (na przykład gryzoni noszących mutację w genie dysmutazy ponadtlenu 1 – SOD1), jak i pacjentów<sup>12-18</sup>. Z tego względu wyeliminowanie nadmiaru tego związku może potencjalnie przyczynić się do spowolnienia postępów choroby i ochrony neuronów motorycznych. Badania przeprowadzone *in vitro* zdają się potwierdzać tę teorię. Na przykład aplikacja mekobalaminy przeciwdziałała wywołanej przez homocysteinę śmierci komórkowej w hodowlach neuronalnych<sup>19</sup>.

Mekobalamina jako związek potrzebny do eliminacji nadmiaru homocysteiny, a także biorący udział w innych procesach powiązanych z układem nerwowym (na przykład poprzez wspomaganie tworzenia odczki mielinowej), została wytypowana jako potencjalny lek mający za swój cel SLA. Przeprowadzono kilka prób na zwierzęcych modelach SLA z witaminą B<sub>12</sub>. Wykazały one, że duże dawki tego związku mają właściwości neuroprotektyjne i otworzyły drogę do prób klinicznych na pacjentach<sup>20-21</sup>.

## Próby kliniczne:

Do tej pory odbyły się trzy próby kliniczne z mekobalamina na pacjentach cierpiących na SLA<sup>22-24</sup>. Wszystkie odbyły się w Japonii. Na podstawie wyników otrzymanych z pierwszej próby powstał artykuł naukowy. Pacjenci byli podzieleni na kilka grup. Pierwsza z nich otrzymywała 25 mg mekobalaminy dziennie przez okres 4 tygodni. Druga 50 mg leku dziennie przez dwa tygodnie, a trzecia 50 mg dwa razy na tydzień (badano efekt długofalowy). W każdym z badań porównywano inne parametry, jednak w każdym przypadku zauważono poprawę stanu pacjentów. W przypadku obserwacji efektu długofalowego nastąpiło opóźnienie czasu śmierci (lub podłączenia do respiratora) w porównaniu do grupy kontrolnej<sup>22</sup>.

Zachęcające wyniki pierwszego badania zainicjowały drugą próbę kliniczną. Jej wyniki zostały zaprezentowane w czasie sesji plakatowej w czasie corocznego spotkania Amerykańskiej Akademii Neurologii w 215 roku. W czasie próby 373 pacjentów otrzymywało 25 lub 50 mg mekobalaminy dwa razy w tygodniu lub placebo przez 182 tygodnie. W czasie badania porównywano wyniki

ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA), czas śmierci lub podłączenia do wspomagania oddychania. Wyniki badania napawały optymizmem w przypadku obu dawek leku. Nastąpiło spowolnienie procesów chorobowych oraz opóźnił się czas śmierci lub podłączenia do wspomagania oddychania. Autorzy badania zwrócili jednak uwagę, że pacjenci, którzy rozpoczęli terapię później niż 2-3 lata od diagnozy mogą mniej skorzystać na terapii wysokimi dawkami mekobalaminy<sup>23</sup>.

Obecnie trwa kolejna próba kliniczna z mekobalamina, odbywająca się również w Japonii. Proces rekrutacji został już zakończony. W badaniu, które ma się zakończyć w grudniu 2017 roku, ma wziąć udział 300 uczestników<sup>24</sup>.

#### Bibliografia:

1. Stryer, L. *et al.* Biochemia. Wydawnictwo Naukowe PWN (2005).
2. Gröber, U. *et al.* Neuroenhancement with Vitamin B12—Underestimated Neurological Significance. *Nutrients*. **5**, 5031-5045 (2013).
3. Nishimoto, S. *et al.* Methylcobalamin promotes the differentiation of Schwann cells and remyelination in lysophosphatidylcholine-induced demyelination of the rat sciatic nerve. *Front. Cell Neurosci.* **9**, 298 (2015).
4. Bukharaeva, E. *et al.* Homocysteine aggravates ROS-induced depression of transmitter release from motor nerve terminals: potential mechanism of peripheral impairment in motor neuron diseases associated with hyperhomocysteinemia. *Front. Cell Neurosci.* **9**, 391 (2015).
5. Barber, SC. *et al.* Oxidative stress in ALS: A mechanism of neurodegeneration and a therapeutic target. *Biochim. Biophys. Acta.* **1762**, 1051-1067 (2006).
6. Sung, JJ. *et al.* Homocysteine induces oxidative cytotoxicity in Cu,Zn-superoxide dismutase mutant motor neuronal cell. *Neuroreport.* **13**, 377-381 (2002).
7. Lipton, SA. *et al.* Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94**, 5923-5928 (1997).
8. Poddar, R. & Paul, S. Novel crosstalk between ERK MAPK and p38 MAPK leads to homocysteine-NMDA receptor-mediated neuronal cell death. *J. Neurochem.* **124**, 558-570 (2013).
9. Abushik, PA. *et al.* The role of NMDA and mGluR5 receptors in calcium mobilization and neurotoxicity of homocysteine in trigeminal and cortical neurons and glial cells. *J. Neurochem.* **129**, 264-274 (2014).
10. Adalbert, R. *et al.* DL-Homocysteic acid application disrupts calcium homeostasis and induces degeneration of spinal motor neurons in vivo. *Acta. Neuropathol.* **103**, 428-436 (2002).
11. Mattson, MP. & Shea, TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* **26**, 137-146 (2003).
12. Veeranki, S. & Tyagi, SC. Defective homocysteine metabolism: potential implications for skeletal muscle malfunction. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 15074-15091 (2013).
13. Valentino, F. *et al.* Elevated cerebrospinal fluid and plasma homocysteine levels in ALS. *Eur. J. Neurol.* **17**, 84-89 (2010).
14. Levin, J. *et al.* Dement. Elevated levels of methylmalonate and homocysteine in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and amyotrophic lateral sclerosis. *Geriatr. Cogn. Disord.* **29**, 553-559 (2010).
15. Zoccolella, S. *et al.* Homocysteine levels and amyotrophic lateral sclerosis: A possible link. *Amyotroph. Lateral Scler.* **11**, 140-147 (2010).
16. Zoccolella, S. *et al.* Elevated plasma homocysteine levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* **70**, 222-225 (2008).
17. Chung, YH. *et al.* Immunohistochemical study on the distribution of homocysteine in the central nervous system of transgenic mice expressing a human Cu/Zn SOD mutation. *Brain Res.* **967**, 226-234 (2003).

18. Wang, HL. & Fan, DS. The relation between plasma homocysteine level and amyotrophic lateral sclerosis. *Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi.* 51, 308-310 (2012).
19. Hemendinger, RA. et al. Methyl Vitamin B12 but not methylfolate rescues a motor neuron-like cell line from homocysteine-mediated cell death. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **251**, 217-225 (2011).
20. Ikeda, K. et al. Neuroprotective effect of ultra-high dose methylcobalamin in wobbler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **354**, 70-74 (2015).
21. Zhang, X. et al. Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1 G93A transgenic mice. *Neuropharmacology.* **54**, 1112-1119 (2008).
22. Izumi, Y. & Kaji, R. Clinical trials of ultra-high-dose methylcobalamin in ALS. *Brain Nerve.* **59**, 1141-1147 (2007).
23. Kaji, R. et al. Ultra-high dose methylcobalamin (E0302) prolongs survival of ALS: Report of 7 years' randomised double-blind, phase 3 clinical trial. *Poster Session, AAN 67th Annual Meeting* (2015).