

## Nowości bibliograficzne

### **Jest szansa na znalezienie leku pochodzenia roślinnego w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych i metabolicznych, wykorzystując ich zdolność do autofagii, a wielokierunkowe działanie związków naturalnych może być brane pod uwagę w poszukiwaniu leków do leczenia chorób sierocych**

Trwająca pandemia powoduje, że nasza uwaga jest szczególnie zwrócona na leczenie i poszukiwanie alternatywnych terapii w zwalczaniu SARS-CoV-2. Ukazujące się streszczenia wybranych prac naukowych, zamieszczone w dziale Nowości bibliograficzne („Postępy Fitoterapii” nr 4/2020; 1, 2 i 3/2021) wskazują na duży potencjał ziół i związków naturalnych w profilaktyce, wspomaganiu standardowego leczenia i przeciwdziałaniu skutkom ubocznym przez liczne mechanizmy: hamujące wniknięcie wirusa, replikację, łagodzenie stanów zapalnych i podnoszenie sprawności układu odpornościowego. Nie możemy zapominać o istnieniu innych chorób, które atakują ludzi, a na które również nie ma skutecznego leku. Myślę o chorobach neurodegeneracyjnych i metabolicznych, które też są czynnikiem zwiększonego ryzyka cięższego przebiegu COVID-19.

Nadzieję na znalezienie leku skutecznego do stosowania w chorobach wynikających ze spichrzania lizosomalnego dają badania prowadzone przez zespół naukowców Katedry Biologii Molekularnej Uniwersytetu Gdańskiego pod kierownictwem prof. Węgrzyna. Członkiem tego zespołu jest dr Karolina Pierzynowska, która w bieżącym roku została pierwszą Polką uhonorowaną nagrodą Future Science Future Star Award, ogłoszoną przez czasopismo „Future Science OA” i będącą obecnie wspólnym przedsięwzięciem BioTechniques i „Future Science OA”, mającą na celu wyróżnienie wysoce utalentowanych i zmotywowanych naukowców w ciągu pierwszych 5 lat od ich pierwszego zatrudnienia (w środowisku akademickim lub przemyśle), a które mają wybitne osiągnięcia w swojej dziedzinie. Potencjalnym lekiem w chorobie Alzheimera i Huntingtona może okazać się genisteina – izoflawon nasion soi, wykorzystywana

dotychczas w łagodzeniu dolegliwości związanych z obniżeniem poziomu estrogenów w okresie klimakterium, a także badana przez Zespół UG w leczeniu jednej z odmian mukowiscydozy – choroby Sanfilippo. Wprawdzie stosowanie w lecznictwie związku naturalnego nie uważa się za fitoterapię, w której stosuje się zioła albo wyciągi zawierające zespoły związków, ale pozytywne jest poznanie potencjału leczniczego naturalnego związku – genisteiny. Stosując wyciąg, trudno byłoby uzyskać tak wysokie stężenie genisteiny, ale być może synergistyczny wpływ innych składników umożliwiłby obniżenie dawki.

### **Genisteina w wysokich dawkach w mechanizmie aktywowania autofagii może być pomocna w leczeniu choroby Alzheimera**

*Pierzynowska K., Podlacha M., Gaffke L. i wsp. Autophagy-dependent mechanism of genistein-mediated elimination of behavioral and biochemical defects in the rat model of sporadic Alzheimer's disease. Neuropharmacology 2019, 148, 332-46.*

Choroba Alzheimera (AD) jest jedną z ciężkich chorób neurologicznych, na które obecnie nie ma skutecznego leku. Pozytywny wpływ genisteiny – związku z grupy izoflawonów (5,7,4-trihydroksyizoflawon), naturalnie występującej w roślinach należących do bobowatych, głównie w nasionach soi, ale także otrzymywanej syntetycznie – na objawy choroby Alzheimera w modelach komórkowych i zwierzęcych obserwowano już wcześniej. Sugerowano wtedy, że za efekty działania genisteiny odpowiadają hamowanie apoptozy i właściwości antyoksydacyjne. W cytowanej pracy wykazano, że wysoka dawka genisteiny (150 mg/kg/dzień, czyli znacznie wyższa niż stosowana wcześniej w badaniach AD przez innych autorów) może aktywować autofagię w szczurzym modelu sporadycznej postaci AD wywołanej streptozotocyną. Zastosowana dawka genisteiny doprowadziła do całkowitej degradacji  $\beta$ -amyloidu i hiperfosforylowanego białka tau w mózgu, podczas gdy eksperymenty z wykorzystaniem kultur komórkowych wykazały, że te efekty wymagają stymulacji autofagii, czego nigdy wcześniej

nie wykazano. Zachowanie szczurów z AD leczonych wysokimi dawkami genisteiny zostało całkowicie skorygowane, tj. nie różniło się ono od zachowania zdrowych zwierząt. Obserwowano to we wszystkich przeprowadzonych testach behawioralnych: teście labiryntu wodnego Morrisa, teście uniesionego labiryntu krzyżowego, teście otwartego pola i pomiarach lokomotorycznych w aktometrze. Autorzy wnioskują, że za korekcję AD za pośrednictwem genisteiny, stosowanej w wysokich dawkach, odpowiedzialny jest mechanizm zależny od autofagii.

### **Aktywowanie autofagii może być skuteczne w leczeniu mukopolisacharydozy**

*Pierzynowska K., Gaffke L., Podlacha M. i wsp. Mucopolysaccharidosis and Autophagy: Controversies on the Contribution of the Process to the Pathogenesis and Possible Therapeutic Applications. Neuromolecular Med 2020, 22(1), 25-30.*

Autorzy biorąc pod uwagę możliwość wykorzystania autofagii – degradacji niepotrzebnych lub niechcianych cząsteczek – jako podejścia terapeutycznego w leczeniu chorób spowodowanych akumulacją patogennych makrocząsteczek, rozważają wykorzystanie tego zjawiska nie tylko w ciężkich zaburzeniach neurodegeneracyjnych (choroba Alzheimera, Parkinsona i Huntingtona), ale też w chorobach wywołanych dysfunkcjami lizosomów, np. w mukopolisacharydozie (MPS). Analiza wyników badań nad procesem autofagii w MPS, opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat i podsumowanych w publikacji, wykazała, że istnieją sprzeczne wnioski dotyczące skuteczności autofagii w tej chorobie. Pomimo różnic w poglądach, autorzy popierają hipotezę, że autofagia jest ogólnie osłabiona w MPS, a przeciwnie wnioski mogą wynikać z niejednoznacznej interpretacji wyników i/lub z rozważania jedynie wzorców ekspresji genów, a nie rzeczywistych zmian w procesach komórkowych.

### **Resweratrol dzięki stymulacji autofagii może stanowić podejście terapeutyczne w MPS**

*Rintz E., Pierzynowska K., Podlacha M., Węgrzyn G. Has resveratrol a potential for mucopolysaccharidosis treatment? Eur J Pharmacol 2020, 888, 173534.*

Mukopolisacharydozy (MPS) stanowią niszczycielską grupę chorób spichrzania lizosomalnego (dotyczy około 1 na 25 tys. osób), w których rozkład glikozaminoglikanów (GAG) przez enzymy lizosomalne jest upośledzony z powodu mutacji powodujących defekty jednego z enzymów rozkładających GAG.

Najczęściej stosowaną terapią MPS jest enzymatyczna terapia zastępcza. Podaż brakującego enzymu jest jednak niewystarczająca w przypadku typów MPS, których objawy wyrażają się w ośrodkowym układzie nerwowym, gdyż enzym nie przekracza bariery krew-mózg. Enzymatyczna terapia zastępcza ma też ograniczony wpływ na nieprawidłowości kości, które są jednym z głównych objawów choroby. Dlatego wymagane są badania nad alternatywnymi metodami terapeutycznymi dla tych typów MPS, a jedną z takich alternatywnych strategii jest przyspieszona degradacja GAG przez indukcję autofagii, procesu lizosomalnej degradacji makrocząsteczek nieprawidłowych lub niepotrzebnych dla komórek, również cząsteczek GAG. Potencjalny lek powinien również przekraczać barierę krew-mózg i być bezpieczny w długoterminowej terapii. Autorzy proponują rozważyć wykorzystanie w badaniach znanego polifenolu, resweratrolu, o plejotropowym mechanizmie działania w stymulacji autofagii, a który może sprostać wymaganiom.

### **Autorzy wysuwają hipotezę „jednego leku na wiele chorób”, co wymaga zmiany procesu myślowego naukowców i firm farmaceutycznych z tradycyjnego schematu, że „dobry” lek powinien mieć jako cel pojedynczą jednostkę biologiczną**

*Pierzynowska K., Kamińska T., Węgrzyn G. One drug to treat many diseases: unlocking the economic trap of rare diseases. Metab Brain Dis 2020, 35(8), 1237-40. Introduction*

Autorzy mając na względzie genisteinę wykazującą różnorodne mechanizmy działania, co stwarza możliwość jej zastosowania w różnych chorobach, stawiają hipotezę „jednego leku na wiele chorób”. Mogłoby to mieć znaczenie w przypadku chorób rzadkich, w których badania nad lekiem na jedną chorobę nie jest opłacalne.

Ceny już zatwierdzonych leków sierocych są niezwykle wysokie (setki tysięcy, a nawet miliony dolarów/euro). Powoduje to poważne problemy zarówno dla pacjentów (gdyż dostępność leków sierocych zależy od możliwości uzyskania refundacji), jak i firm farmaceutycznych (gdyż rozwój leków sierocych jest bardzo ryzykowny ekonomicznie).

Ponieważ każda rzadka choroba dotyczy niewielkiej liczby pacjentów, a każda choroba wymaga określonego leku, liczba potencjalnych klientów zainteresowanych zakupem tego leku jest niewielka. Można to przezwyciężyć, kiedy jeden lek byłby skuteczny w leczeniu wielu chorób. Jeśli lek nadawałby się do terapii, która wyleczyłaby pacjentów z 10, a nawet 100

różnych rzadkich chorób (znanych jest około 7 tys. takich chorób), mogą pojawić się sprzyjające czynniki ekonomiczne, tj. wzrost zarówno popytu rynkowego (wzrost liczby pacjentów), jak i podaży rynkowej (niższe średnie koszty stałe dla producentów). Później podstawa refundacyjna niezależnie od ubezpieczycieli czy agencji rządowych byłaby bardziej sprzyjająca i mniej ryzykowna. Wówczas wzrosłaby liczba pacjentów zainteresowanych zakupem takiego leku, osiągając poziom chorób powszechnych, przy których produkcja leków byłaby niewątpliwie opłacalna dla firm farmaceutycznych. To może otworzyć nową erę w lekach sierocych, które w rzeczywistości stałyby się niesieroce.

Wśród chorób rzadkich dominują choroby genetyczne i neurodegeneracyjne. Znalezienie skutecznych leków na takie choroby rodzi problemy: defekty genetyczne występują we wszystkich komórkach pacjentów, większość tych chorób jest ciężka, z wyniszczającymi objawami, które mogą być nieodwracalne, jeśli leczenie nie zostanie rozpoczęte odpowiednio wcześniej, a ich mechanizmy molekularne są zwykle skomplikowane i prowadzą do zaburzeń wielu procesów zachodzących w organizmie. Należy sądzić, że obecnie dostępna wiedza i technologia pozwalają na odkrycie różnych terapii, potencjalnie skutecznych w chorobach rzadkich.

*Wybór i opracowanie  
prof. dr hab. n. farm. Irena Matławska*