ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER
Otrzymano/Submitted: 08.07.2024 • Zaakceptowano/Accepted: 06.08.2024

© *Akademia Medycyny*

Omaweloksolon – nadzieja dla chorych na ataksję Friedreicha oraz inne choroby o podłożu zapalanym

Omaveloxolone: a hope for patients with Friedreich's ataxia and other inflammatory diseases

Roksana Cicholińska[1], Anna Molenda[1], Katarzyna Dettlaff[2]

[1] Studenckie Koło Naukowe „Analiza Leków i Kosmetyków" przy Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

[2] Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Ataksja Friedreicha to jedna z najczęstszych dziedzicznych ataksji na świecie. Choroba spowodowana jest mutacją w genie frataksyny, prowadzącą do gromadzenia się żelaza i nasilenia stresu oksydacyjnego w komórkach. Objawy choroby dotyczą głównie układu nerwowego i prowadzą m.in. do obwodowej neuropatii czuciowej. Dotychczas nie istniała skuteczna terapia ataksji Friedreicha, ale nadzieję dla chorych przyniosło wprowadzenie do obrotu omaweloksolonu, półsyntetycznego triterpenoidu oleananowego. Omaweloksolon działa jako przeciwutleniający modulator stanu zapalnego. Aktywuje czynnik transkrypcyjny Nrf2, który zwiększa ekspresję genów ochronnych, redukuje stres oksydacyjny i stany zapalne, chroniąc komórki nerwowe przed uszkodzeniem. Jego zdolność do aktywacji szlaków antyoksydacyjnych budzi zainteresowanie naukowców, co ma odzwierciedlenie w badaniach nad pozytywnym wpływem omaweloksolonu na leczenie wielu chorób m.in.: niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, choroby Alzheimera czy choroby zwyrodnieniowej stawów. Analizowane są także jego aktywność przeciwnowotworowa i działanie ochronne przed promieniowaniem jonizującym. *(Farm Współ 2024; 17: 173-181) doi: 10.53139/FW.20241721*

Słowa kluczowe: omaweloksolon, ataksja Friedreicha, frataksyna, przeciwutleniający modulator stanu zapalnego

Summary

Friedreich's ataxia is one of the most common hereditary ataxias in the world. The disease is caused by a mutation in the frataxin gene, leading to iron accumulation and increased cell oxidative stress. The symptoms of the disease primarily affect the nervous system and lead, among other things, to peripheral sensory neuropathy. Until recently, there was no effective therapy for Friedreich's ataxia, but the introduction of omaveloxolone, a semi-synthetic oleanane triterpenoid, has brought hope to patients. Omaveloxolone acts as an antioxidant modulator of inflammation. It activates the transcription factor Nrf2, which increases the expression of protective genes, reduces oxidative stress and inflammation, and protects nerve cells from damage. Its ability to activate antioxidant pathways has attracted the interest of scientists, reflected in studies on the positive effects of omaveloxolone in treating various diseases, including non-alcoholic steatohepatitis, Alzheimer's disease, and osteoarthritis. Its anticancer activity and protective effect against ionizing radiation are also being analyzed. *(Farm Współ 2024; 17: 173-181) doi: 10.53139/FW.20241721*

Keywords: omaveloxolone, Friedreich's ataxia, frataxin, antioxidant inflammation modulator

Wstęp

Ataksja Friedreicha (ang. *Friedreich ataxia*, FRDA) jest złożonym zaburzeniem wieloukładowym znacząco pogarszającym jakość życia, które należy do tak zwanych chorób rzadkich. Do niedawna nie istniała skuteczna terapia FRDA. Nadzieja na poprawę poziomu

ORCID: Katarzyna Dettlaff 0000-0002-5986-7544

życia pacjentów cierpiących na FRDA pojawiła się dopiero w roku 2023, gdy w lutym Amerykańska Agencja Żywności i Leków dopuściła do obrotu w USA omaweloksolon, a w grudniu 2023 Europejska Agencja Leków zarejestrowała ten lek do obrotu na terytorium Unii Europejskiej [1,2]. Omaweloksolon został opracowany w laboratoriach teksańskiej firmy Reata Pharmaceuticals Inc. (obecnie część koncernu Biogen Inc.), poddany badaniom przedklinicznym i klinicznym, a następnie zatwierdzony w przyspieszonym trybie jako lek sierocy, gdyż jest pierwszym lekiem na tę rzadką genetyczną chorobę [3].

Celem pracy jest przedstawienie charakterystyki omaweloksolonu, jego mechanizmu działania i zaleceń do stosowania w FRDA oraz wyników badań nad jego skutecznością w innych schorzeniach o podłożu zapalnym.

Ataksja Friedreicha

Ataksja Friedricha to najczęściej występująca ataksja dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Częstość występowania choroby to 1,7-4 na 100 000 w krajach Europy Zachodniej. W większości przypadków choroba ta spowodowana jest mutacją dynamiczną genu frataksyny w pierwszym intronie długiego ramienia chromosomu 9. Mutacja ta polega na ekspansji powtórzeń trójnukleotydowych GAA w obu allelach (mutacja homozygotyczna), natomiast pozostałe przypadki choroby związane są z mutacją punktową w jednym allelu oraz mutacją dynamiczną w drugim allelu (mutacja heterozygotyczna). Heterozygotyczni nosiciele są zdrowi, a odsetek nosicieli wśród Europejczyków wynosi około 1 przypadek na 85 osób [4]. U osób zdrowych stwierdza się rozszerzone odcinki trójnukleotydowe zawierające mniej niż 40 powtórzeń GAA w chromosomach, a próg patologiczny określono jako 70 powtórzeń. U osób chorych na FRDA liczba powtórzeń GAA najczęściej mieści się w przedziale od 600 do 900 [5]. Zwielokrotniona liczba sekwencji GAA prowadzi do stłumienia genu frataksyny powodując zmniejszenie ilości tego białka. Frataksyna jest białkiem wysoce konserwatywnym, czyli niewiele zmieniającym się podczas ewolucji, odgrywającym kluczową rolę w metabolizmie żelaza. Jej niedobór prowadzi do gromadzenia się żelaza oraz zmniejszonej aktywności białek żelazowo-siarkowych odpowiedzialnych za utrzymanie środowiska redukującego w komórce. Prowadzi to do nasilenia stresu oksydacyjnego, co w konsekwencji może skutkować uszkodzeniem DNA [4,5].

Ataksja Friedreicha należy do ataksji móżdżkowych. Początek choroby przypada na okres pomiędzy 7. a 25. rokiem życia. Częstym objawem jest skolioza, która może być pierwszą oznaką choroby [6]. Do innych objawów klinicznych zaliczamy m.in. zaburzenie koordynacji ruchowej, bełkotliwą mowę, dodatni odruch Babińskiego, redukcję odruchów głębokich oraz zaburzenie czucia pozycji i wibracji czy nawet zanik nerwu wzrokowego [7]. Wraz z czasem objawy choroby ulegają nasileniu prowadząc do problemów z wykonywaniem czynności codziennych takich jak mycie się czy spożywanie posiłków [6]. Po około 15 latach od pojawienia się objawów chorzy nie są w stanie poruszać się samodzielnie i są zmuszeni do poruszania się wyłącznie przy pomocy wózka inwalidzkiego [8]. Objawy choroby dotyczą głównie układu nerwowego: u chorych stwierdza się zanik móżdżku oraz neuronów czuciowych, zmniejszenie średnicy rdzenia kręgowego i znaczną utratę istoty białej i szarej w pniu mózgu i w głębokich jądrach móżdżku. Zmiany te prowadzą m.in. do obwodowej neuropatii czuciowej [8,9].

Pacjenci z FRDA narażeni są również na ryzyko wystąpienia cukrzycy oraz nietolerancji glukozy. U większości pacjentów rozwija się kardiomiopatia, spowodowana nieprawidłowościami w budowie ściany serca. Zaawansowane stadia choroby charakteryzują się częstoskurczem nadkomorowym, najczęściej migotaniem przedsionków, które może objawiać się kołataniem serca [4]. W konsekwencji arytmie te mogą prowadzić do niewydolności serca, która stanowi przyczynę 59% zgonów u chorych na FRDA [10]. Chorzy na FRDA umierają najczęściej z powodu następstw kardiomiopatii, cukrzycy lub niewydolności oddechowej [4]. Średnia długość życia określana jest na 35-40 lat [9].

Wcześniejsze strategie terapeutyczne

Przed dopuszczeniem do obrotu omaweloksolonu nie było żadnej skutecznej terapii przyczynowej FRDA. W tej jednostce chorobowej rekomendowana była fizjoterapia oraz leczenie objawowe. Fizjoterapia pomaga utrzymać równowagę, elastyczność, siłę i precyzję ruchów, co łagodzi nieprawidłowości chodu i niezborność kończyn. Trening aerobowy zmniejsza osłabienie i zmęczenie mięśni. Spastyczność, skurcze oraz ból neuropatyczny można niwelować farmakologicznie przez podanie baklofenu, tyzanidyny, gabapentyny, pregabaliny, benzodiazepin lub zastosowanie zaawansowanych technik takich jak: domięśniowe iniekcje botulinowe oraz dokanałowe podanie baklofenu za

pomocą pompy infuzyjnej [5].

U większości chorych na FRDA występuje skolioza, która postępuje wraz ze wzrostem w okresie dojrzewania. Leczenie skoliozy w FRDA jest podobne do leczenia w populacji ogólnej i obejmuje fizjoterapię w celu wzmocnienia mięśni tułowia, stosowanie gorsetów w celu stabilizacji kręgosłupa podczas wzrostu oraz w przypadku braku skuteczności tych metod, interwencję chirurgiczną przy kątach Cobba powyżej 45 stopni. Bez odpowiedniej interwencji chirurgicznej mogą wystąpić wtórne komplikacje neurologiczne, takie jak ból i utrata stabilności, a także powikłania kardiologiczno-pulmonologiczne oraz restrykcyjna choroba płuc [5,11].

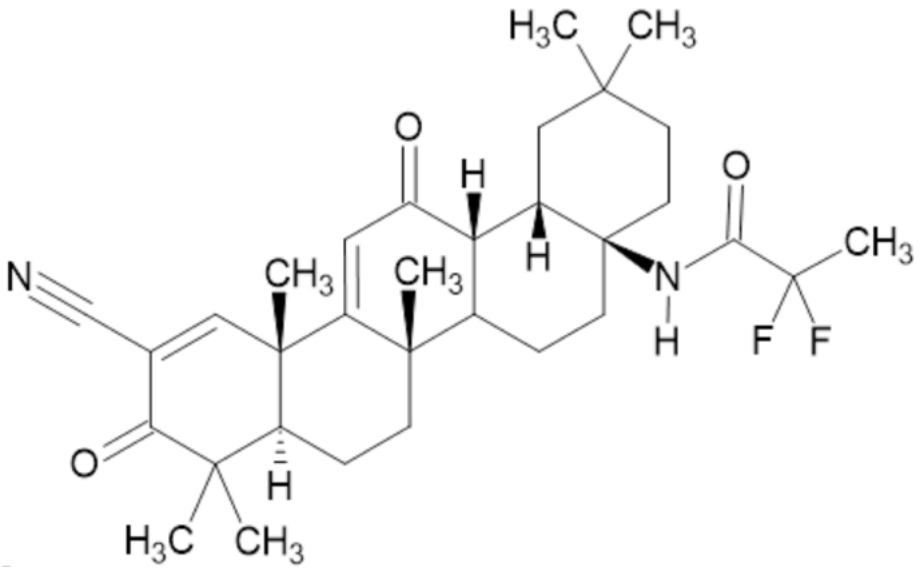
Pacjenci, u których wystąpiły problemy z mową lub dysfagia wymagają specjalistycznego monitorowania i leczenia. W przypadku dyzartrii terapia skupia się na rozwijaniu alternatywnych metod komunikacji oraz fizjoterapii, która ma na celu poprawę fizycznego aspektu generowania mowy, natomiast pacjenci z objawami dysfagii powinni zostać poddani ocenie przez logopedę. Korzystna może być także modyfikacja diety, a w ciężkich przypadkach, w celu prawidłowego odżywienia pacjenta, bywa konieczne żywienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub przez gastrostomię [5].

Leczenie kardiomiopatii, która u pacjentów z FRDA związana jest z nieprawidłowościami w budowie ściany serca, opiera się na ogólnych wytycznych dla pacjentów z kardiomiopatią. W przypadku występowania dysfunkcji skurczowej, wskazane jest podawanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, beta-blokerów oraz antagonistów aldosteronu. Nowoczesne środki, takie jak inhibitory SGLT2 (kotransporter glukozowo-sodowy 2, ang. *sodium-glucose cotransporter-2*) oraz terapia łączona blokerem receptora angiotensyny i inhibitorem neprylizyny, również mogą być brane pod uwagę. W przypadku przeciążenia płynami, zastosowanie znajdują diuretyki. Postępowanie w przypadku arytmii wymaga starannego doboru odpowiednich leków przeciwzakrzepowych oraz leków regulujących częstość i rytm serca, zazwyczaj w konsultacji z elektrofizjologiem [11].

Omaweloksolon

Omaweloksolon, wcześniej oznaczany w badaniach symbolem RTA 408, jest półsyntetycznym triterpenoidem oleananowym (rycina 1), należy do przeciwutleniających modulatorów stanu zapalnego (ang. *antioxidant inflammation modulator*, AIM) [12].

Szlakiem terapeutycznym, który pomaga w walce z FRDA, okazał się szlak czynnika transkrypcyjnego



Rycina 1. Struktura chemiczna omaweloksolonu (*N*-[(4a*R*,6a*R*,6b*S*,12a*S*,14a*R*,14b*R*)-11-cyjano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametylo-10,14-diokso-1,3,4,5,6,7,8,8a,14a,14b-dekahydropicen-4a-ylo]-2,2-difluoropropanamid)

Figure 1. Chemical structure of omeveloxolone (*N*-[(4a*R*,6a*R*,6b*S*,12a*S*,14a*R*,14b*R*)-11-cyano-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,7,8,8a,14a,14b-decahydropicen-4a-yl]-2,2-difluoropropanamide)

Nrf2 (ang. *nuclear factor erythroid 2*). Białko to zawiera motyw zamka leucynowego, dzięki czemu pełni funkcję czynnika transkrypcyjnego o antyoksydacyjnym profilu działania. Nrf2 jest on jednym z głównych czynników umożliwiających usuwanie wolnych rodników, ochronę przed stresem oksydacyjnym oraz regulację funkcji mitochondriów. Komórki FRDA utrudniają aktywację Nrf2, jednocześnie przyczyniają się do powstawania stresu oksydacyjnego oraz zmniejszają produkcję ATP [13]. Badania nad działaniem omaweloksolonu, wykazały, iż lek aktywuje Nrf2, czyli działa przeciwutleniająco oraz przeciwzapalnie, poprzez hamowanie NF-κB będącym prozapalnym czynnikiem transkrypcyjnym. Celem aktywacji Nrf2 jest przeciwdziałanie powstawania reaktywnych form tlenu, hamowanie depolaryzacji mitochondriów oraz śmierci neuronów [14,15]. Transkrypcja genów pozostających pod kontrolą ścieżki Nrf2-ARE, zależy od wielu czynników. Jednym z nich jest białko Keap1 (ang. *Kelch-like ECH-associated protein 1*), znane jako inhibitor Nrf2 [3]. Stres oksydacyjny powoduje rozdzielenie kompleksu Keap1-Nrf2, dzięki czemu Nrf2 ulega translokacji do jądra komórkowego, w którym wiąże się z elementem odpowiedzi antyoksydacyjnej (ARE). Pozwala to na zwiększenie ekspresji genów przeciwutleniających jednocześnie redukując ekspresję genów prozapalnych [16,12]. Omaweloksolon inaktywuje działanie Keap1 poprzez wiązanie się z nim oraz zapobiega ubikwitynacji i degradacji Nrf2 [3,17]. Poprzez ochronę komórek przed stresem oksydacyjnym, lek pozwala na utrzymanie stałego potencjału błony mitochondrialnej, dzięki czemu pozytywnie wpływa na działalność mitochondriów [18].

Skuteczność i bezpieczeństwo działania omaweloksolonu oceniono w dwuczęściowym randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem *placebo* w grupie kontrolnej (MOXIe). W badaniu wzięło udział 103 pacjentów w wieku od 16 do 40 lat z genetycznie potwierdzonym FRDA oraz ukończonym maksymalnym testem wysiłkowym na poziomym rowerze stacjonarnym. Do badania zostali włączeni pacjenci z wysokim łukiem stopy tj. *pes cavus* (20%) oraz bez tej cechy. Czynnikami wykluczającymi udział w badaniu były m.in.: niekontrolowana cukrzyca, klinicznie istotna choroba serca, aktywne infekcje, istotne nieprawidłowości laboratoryjne lub zakłócające stany chorobowe. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej *placebo* lub 150 mg omaweloksolonu na dobę. Do oceny badania zastosowano zmodyfikowaną skalę oceny ataksji Friedreicha (mFARS). mFARS to narzędzie do oceny klinicznej, które umożliwia ocenę funkcjonowania pacjenta, i które obejmuje 4 podskale oceniające funkcje opuszkowe, koordynację kończyn górnych, koordynację kończyn dolnych oraz stabilność w pozycji pionowej. Maksymalny wynik oceny w skali mFARS wynosi 99, przy czym im niższy wynik tym mniejsze upośledzenie sprawności fizycznej. Uczestnicy badania mieli wyjściowe wyniki mFARS między 20 a 80, co oznacza, że pacjenci w grupie badanej byli w początkowym stadium choroby, jak i w zaawansowanym. Przyjmowanie omaweloksolonu przez 48 tygodni poprawiało wynik w ocenie mFARS średnio o 2,4 pkt (± 0,96, p = 0,014). Największa poprawa dotyczyła koordynacji kończyn górnych, a następnie stabilności w pozycji pionowej. Wyniki były porównywane z wynikami grupy otrzymującej *placebo*. Poprawa w zakresie mFARS po zastosowaniu omaweloksolonu była spójna we wszystkich podgrupach, a największa poprawa była obserwowana u pacjentów poniżej 18 roku życia. Badanie MOXIe potwierdziło skuteczne i bezpieczne działanie omaweloksolonu oraz jego korzystny wpływ na poprawę funkcji neurologicznych i wiążący się z tym spowolniony postęp choroby [19,20].

Leczenie omaweloksolonem jest wskazane u chorych na FRDA powyżej 16 roku życia. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia zaleca się monitorowanie parametrów lipidowych oraz stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), bilirubiny całkowitej i peptydu natriuretycznego typu B (BNP) [17].

Omaweloksolon został zarejestrowany w postaci kapsułek twardych o zawartości 50 mg substancji czynnej. Zalecana dzienna dawka wynosi 150 mg raz na dobę. Lek należy przyjmować na pusty żołądek, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. Wykazano, że równoczesne podanie omaweloksolonu z posiłkiem bogatym w tłuszcze skutkowało niewielkim zwiększeniem (1,15-krotnym) pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu ($AUC_{0-\infty}$) i powodowało 4,5-krotne zwiększenie wartości stężenia maksymalnego (C_{max}) w porównaniu z podaniem na czczo [3]. Średnia pozorna objętość dystrybucji omaweloksolonu wynosi 7361 l przy 97% wiązaniu z białkami. Średni biologiczny okres półtrwania wynosi 57 godzin, lek jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A,

w niewielkim stopniu przez enzymy CYP2C8 i CYP2J2. Po podaniu omaweloksolonu znakowanego izotopem ^{14}C wykryto 30 metabolitów, z których 7 zidentyfikowano, żaden z nich nie miał aktywności biologicznej. Około 92,4% dawki leku (suma leku niezmienionego i metabolitów) zostało wydalone z kałem i jedynie 0,1% z moczem [3,17].

Omaweloksolon jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a działania niepożądane były na ogół łagodne. Obejmowały one przede wszystkim zwiększoną liczbę zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia nosogardzieli. Do innych częstych objawów należały m.in. problemy trawienne, utrata masy ciała, bóle głowy i brzucha, biegunka oraz zmęczenie. U 29,4% pacjentów odnotowano wzrost aktywności aminotransferaz do poziomu ≥ 3-krotności górnej granicy normy, z najwyższymi wartościami tych enzymów pojawiającymi się głównie w ciągu pierwszych 12 tygodni terapii, bez podwyższenia poziomu bilirubiny całkowitej lub innych wskaźników uszkodzenia wątroby. Po początkowym wzroście obserwowano, jednakże tendencję do normalizacji poziomów aminotransferaz wątrobowych [3,19].

Interakcje omaweloksolonu z innymi lekami nie są jeszcze w pełni zbadane. Omaweloksolon jest głównie metabolizowany przez enzym CYP3A4. Równoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. z klarytromycyną, flukonazolem, itrakonazolem, cyprofloksacyną) może znacznie zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na omaweloksolon. W sytuacjach, gdy jednoczesne podawanie takich inhibitorów jest nieuniknione, należy rozważyć zmniejszenie dawki omaweloksolonu i prowadzić odpowiednią obserwację. Natomiast jednoczesne stosowanie omaweloksolonu z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 może znacząco obniżyć poziom omaweloksolonu w organizmie, co może prowadzić do zmniejszenia jego skuteczności. Pacjentów należy informować o konieczności unikania induktorów CYP3A4 (np. fenobarbitalu, rifampicyny, deksametazonu) podczas terapii omaweloksolonem. W miarę możliwości należy zastanowić się nad użyciem alternatywnych leków [3].

Inne zastosowania – wyniki badań przedklinicznych i klinicznych

Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

Omaweloksolon jako silny aktywator czynnika jądrowego Nrf2 ma istotne znaczenie w ochronie przed stresem oksydacyjnym. Dlatego uznano, że może mieć zastosowanie w leczeniu chorób wątroby, a szczególnie niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ang. *non-alcoholic steatohepatitis,* NASH) [21]. Choroba ta związana jest z nadmiernym gromadzeniem się tłuszczu w hepatocytach oraz rozwojem stanu zapalnego w wyniku peroksydacji lipidów pod wpływem stresu oksydacyjnego [22]. W badaniu eksperymentalnym wykorzystano myszy, którym indukowano NASH i przez 14 dni podawano różne dawki omaweloksolonu i jego analogu. Po zakończeniu farmakoterapii, myszy zostały poddane terminacji, po czym pobrano od nich próbki osocza oraz wątroby, które zostały później poddane analizie za pomocą chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią masową. Okazało się, że jednym z efektów działania omaweloksolonu jest zmniejszenie nadmiernego gromadzenia się lipidów w komórkach wątroby poprzez regulację metabolicznych szlaków lipidowych. Dodatkowo u myszy z NASH stwierdzono obniżony poziom leptyny i adiponektyny w surowicy. Terapia omaweloksolonem dodatkowo obniżyła poziom leptyny oraz przywróciła poziom adiponektyny do normy. Stwierdzono, że leptyna zmniejsza aktywność Nrf2, a obniżenie jej poziomu przez terapię omaweloksolonem częściowo przyczynia się do zmniejszenia odkładania się kolagenu w wątrobie. Podwyższenie poziomu adiponektyny należącej do silnie przeciwzapalnych adipokin przyczyniło się do zapobiegania włóknieniu wątroby poprzez hamowanie aktywności NF-κB zależnej od czynnika martwicy nowotworów (TNF-α). Podczas badań zaobserwowano również łagodnie zwiększoną aktywność aminotranferaz, bez braku znaczących zmian dotyczących stężenia bilirubiny co miało pozytywny wpływ na histologię wątroby, akumulację tłuszczów i odkładanie kolagenu. Wykazano także hepatoprotekcyjne działanie omaweloksolonu i jego analogu, a wyniki sugerują, że omaweloksolon może być obiecującą opcją terapeutyczną w leczeniu NASH [21].

Choroba Alzheimera

Omaweloksolon był także przedmiotem badań przedklinicznych pod kątem jego potencjalnego zastosowania w leczeniu choroby Alzheimera (AD). Obecnie na świecie na chorobę tę cierpi około 50 milionów pacjentów, a ich liczba ciągle wzrasta. AD jest najczęstszym typem demencji i jest wolno postępującą chorobą neurodegeneracyjną. Choroba ta charakteryzuje się

akumulacją β – amyloidu (Aβ) oraz powstawaniem blaszek starczych, które mogą prowadzić do uszkodzenia neuronów oraz powstawaniem splątków neurofibrylarnych czyli nieprawidłowych włókien hiperfosorylowanego białka tau co prowadzi do dezintegracji mikrotubuli i niszczenia synaps oraz neuronów, prowadząc do dysfunkcji kory mózgowej. Na rozwój tej choroby mają również wpływ inne czynniki takie jak stres oksydacyjny, uszkodzenia mitochondriów czy zmniejszenie syntezy neuroprzekaźnika jakim jest acetylocholina. Wszystkie te czynniki wpływają na zaburzenie funkcji poznawczych oraz zaburzenia pamięci [23,24]. Ze względu na podobne podłoże AD i FRDA przeprowadzono badania łagodzenia zaburzeń funkcji poznawczych u myszy APP/PS1 poprzez stabilizację szlaku przekaźnika sygnałowego i aktywatora transkrypcji 3 (ang. *signal transducer and activator of transcription,* STAT) przez omaweloksolon. Na podstawie testów wykazano, że obciążenie blaszką Aβ było istotnie zmniejszone u myszy, którym podawano ten lek. Terapia wpłynęła również na regulację śmierci komórek w wyniku stresu oksydacyjnego oraz szlak sygnałowy NF-κB. Stwierdzono również, że stosowanie omaweloksolonu zapobiegało hamowaniu fosforylacji STAT3, czyli chroniło zdolności antyoksydacyjne neuronów w hipokampie. Ponadto szlak STAT3/OXR1 został niedawno zidentyfikowany jako specyficzny dla neuronów szlak oporności na stres oksydacyjny. Ostatnimi latami wysunięto również teorię dotyczącą udziału STAT3 w zapaleniu nerwów, które prowadzi do upośledzenia funkcji poznawczych. Badania wykazały, że omaweloksolon działa jako agonista STAT3, który opierał się uszkodzeniom neuronów i prowadził do znacznego zmniejszenia zapalenia nerwów. Ponadto doszło do zmniejszenia poziomu czynników zapalnych (tj. TNF-α, IL-1β, IL-6 i iNOS), które aktywowały mikroglej i poziom tlenku azotu. Analiza tych wyników pozwoliła na wysnucie wniosków o hamującym działaniu omaweloksolonu na szlak NF-κB-p65 / IL-6 oraz zmniejszenia nadmiernej aktywacji STAT3 w mikrogleju [25].

Choroba zwyrodnieniowa stawów

Choroba zwyrodnieniowa stawów (OA) to grupa różnych schorzeń, które prowadzą do rozmiękczenia i zwłóknienia chrząstki stawowej oraz do jej owrzodzeń i ubytków. Podczas choroby dochodzi także do stwardnienia i zagęszczenia tkanki kostnej znajdującej się pod chrząstką oraz tworzenia osteofitów i torbieli podchrzęstnych [26]. OA to najpowszechniejsza forma zapalenia stawów i główna przyczyna niepełnosprawności na świecie, głównie z powodu bólu, który jest jej głównym objawem. Szczególnie dobrze rozpoznawalne jest odczuwanie bólu w przypadku zwyrodnienia stawu kolanowego, które zazwyczaj zaczyna się od przerywanego bólu związanego z obciążeniem, a następnie przechodzi w bardziej uporczywy, przewlekły ból [27]. Chrząstka stawowa to gęsta tkanka łączna pozbawiona nerwów, naczyń krwionośnych i limfatycznych. Pełni funkcje nośne, amortyzujące i ochronne podczas ruchu stawów. Chondrocyty, stanowiące tylko 1% komórek w chrząstce, wydzielają czynniki wzrostu oraz enzymy, które regulują syntezę macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *extracellular matrix*, ECM), następnie osadzają się w ECM, tworząc chrząstkę [28]. Zwiększone wytwarzanie reaktywnych form tlenu oraz stan zapalny mogą zapoczątkować apoptozę chondrocytów, co przyczynia się do rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów. Zapobieganie apoptozie chondrocytów jest potencjalną strategią terapeutyczną w leczeniu tej choroby. Omaweloksolon jest jednym z najsilniejszych aktywatorów czynnika jądrowego Nrf2, który w stężeniach nanomolowych aktywuje szlak ARE. Coraz więcej dowodów wskazuje, że celowanie w szlak sygnałowy Nrf2/ARE ma istotne znaczenie farmakologiczne w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów. Wiele badań wykazało, że szlak sygnałowy Nrf2/ARE pełni rolę ochronną w chrząstce stawowej. Przeprowadzono eksperyment *in vitro* z wykorzystaniem izolowanych chondrocytów, na którego podstawie stwierdzono, że omaweloksolon może wywierać działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwapoptotyczne i przeciwdziałające degradacji ECM poprzez aktywację szlaku sygnałowego Nrf2/ARE i hamowanie szlaku sygnałowego NF-κB w chondrocytach. Ponadto, na podstawie badania z udziałem 24 szczurów, ustalono, iż omaweloksolon osłabia postęp choroby zwyrodnieniowej stawów *in vivo* [29].

Ochrona przed promieniowaniem jonizującym

Radioterapia jest jedną z głównych strategii leczenia nowotworów, jednakże skutki uboczne z nią związane są poważne i obejmują nie tylko zmiany skórne, suchość w ustach, wypadanie włosów, niską liczbę krwinek, ale też działanie mutagenne na zdrowe komórki. Promieniowanie jonizujące może powodować uszkodzenie błony komórkowej, lipidów, białek i DNA oraz wytwarzać wolne rodniki. Szacuje

się, że radioterapia jest przyczyną 17–19% wtórnych nowotworów złośliwych, dlatego też poszukiwane są substancje radioprotekcyjne służące do łagodzenia skutków ubocznych radioterapii [15]. Substancje te wykazują działanie ochronne za pomocą różnych mechanizmów np. poprzez wychwyt wolnych rodników, działanie przeciwutleniające, hamowanie syntezy kolagenu lub syntezy proteaz, zwiększoną produkcję cytokin, itp. [15,30].

Badacze z Reata Pharmaceutical już ponad 10 lat temu w badaniach z udziałem szczurów wykazali, że podanie na skórę omaweloksolonu (w stężeniu 0,1%; 1,0% i 3,0%) aktywuje Nrf2 i indukuje geny cytoprotekcyjne w skórze szczura. Stwierdzono także, że zwiększa się produkcja glutationu w skórze, a sam lek jest bardzo dobrze tolerowany [31]. Następnie w badaniach z udziałem myszy udowodniono, że podawanie omaweloksolonu na skórę (w stężeniu 0,01%; 0,01% i 1,0%) chroni skórę przed promieniowaniem jonizującym i przyspiesza jej gojenie po ekspozycji na promieniowanie [32].

Inne badania z udziałem myszy dowiodły, że omaweloksolon podany dootrzewnowo po ekspozycji na promieniowanie jonizujące był wysoce skutecznym środkiem łagodzącym negatywny wpływ promieniowania na szpik kostny. Wykazano, że przywracał hematopoezę nawet po podaniu śmiertelnych, mieloablacyjnych dawek napromieniania całego ciała [33].

Na uniwersytecie w Pensylwanii przeprowadzono badanie z udziałem szczurów oceniające jak podanie omaweloksolonu chroni skórę poddawaną napromieniowaniu przed uszkodzeniami. Badano też, czy substancja ta zmienia rokowania po operacji płata skóry wykonanej 30 dni po napromieniowaniu. W eksperymencie udowodniono, że omaweloksolon łagodzi toksyczne skutki promieniowania, przez co zachowana jest sieć naczyń włosowatych, co poprawia przeżywalność płatów skóry i gojenie tkanek po operacji [30]. W innym badaniu prowadzonym na tym uniwersytecie testowano ochronny wpływ przed radiacją trzech inhibitorów kinazy syntazy glikogenu (chlorek litu, SB216763 i SB415286) oraz dwóch inhibitorów NF-κB (pirogronian etylu i omaweloksolon) na komórki zdrowe w mysich modelach heteroprzeszczepu raka jelita. Z tych pięciu substancji właśnie omaweloksolon okazał się związkiem najlepiej zabezpieczającym komórki przewodu pokarmowego, skóry i układu krwiotwórczego przed szkodliwym działaniem promieniowania z jednoczesnym działaniem hamującym wzrost guza nowotworowego [34].

Przeprowadzono także pilotażowe badanie sprawdzające jak lotion z omaweloksolonem (0,5%, 1% i 3%) jest tolerowany przez ludzką skórę *ex vivo*, a następnie na zdrowych ochotnikach. 28-dniowe obserwacje pozwoliły na stwierdzenie, że produkt jest dobrze tolerowany nawet w najwyższej zastosowanej dawce [35].

Działanie przeciwnowotworowe

Wpływ Nrf2 na nowotwory jest kontrowersyjny, w kilku badaniach opisano Nrf2 jako potencjalny supresor nowotworu ograniczający karcynogenezę, z drugiej strony Nrf2 ulega nadekspresji w wielu typach nowotworów, co wiąże się ze złym rokowaniem choroby, ponieważ zapewnia komórkom nowotworowym przewagę w zakresie przeżycia i wzrostu. Wyniki te sugerują ochronną rolę Nrf2 w pierwszych stadiach nowotworu, ale w zaawansowanych stadiach nadekspresja Nrf2 pomaga komórkom nowotworowym, uodporniając je na chemio- i radioterapię. Dlatego uzasadnione jest założenie, że inhibitory Nrf2 powinny uwrażliwiać komórki nowotworowe na terapie przeciwnowotworowe [36]. Zaprojektowano badanie bezpieczeństwa i skuteczności omaweloksolonu w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem w leczeniu pacjentów z czerniakiem nieresekcyjnym lub z przerzutami. Na tej podstawie stwierdzono, że omaweloksolon był dobrze tolerowany w dawkach do 150 mg w połączeniu z wybranymi lekami, co sugeruje jego potencjał do przezwyciężenia oporności na inhibitory punktu kontrolnego. Jednakże jak dotąd opublikowano jedynie wyniki faz 1b i 2 tego badania [37].

Podsumowanie

Omaweloksolon jest już dostępny dla chorych na FRDA w Niemczech i Francji, a firma Biogen zobowiązała się do współpracy ze wszystkimi interesariuszami, aby zapewnić dostęp do leczenia wszystkim pacjentom w Europie spełniającym kryteria włączenia. Niestety, jeszcze nie ma informacji, kiedy lek będzie odstępny w Polsce i jakie będą zasady jego refundacji.

Zdolność omaweloksolonu do aktywacji szlaków antyoksydacyjnych pozwala mieć nadzieję, że lek ten znajdzie zastosowanie w leczeniu innych chorób. Jednakże należy pamiętać, że nawet obiecujące wyniki badań przedklinicznych i pilotażowe eksperymenty kliniczne nie gwarantują ostatecznego sukcesu badań i rejestracji leku w nowym wskazaniu.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
Katarzyna Dettlaff
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań
☎ (+48 61) 841 84 16
dettlaff@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-friedreichs-ataxia (dostęp 10.06.2024).
2. Papapetropoulos A, Topouzis S, Alexander SPH, et al. Novel drugs approved by the EMA, the FDA, and the MHRA in 2023: A year in review. Br J Pharmacol. 2024;181:1553-75.
3. Charakterystyka produktu leczniczego https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/skyclarys-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 10.06.2024).
4. Szczudlik A, Rudzińska-Bar M. Ataksja Friedreicha. W: Włodek R (red.). Atlas ataksji. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2010. ss.115-7.
5. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. Br Med Bull. 2017;124:19-30.
6. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. N Engl J Med. 2012;366:636-46.
7. Wawrocka A, Krawczyński M. Choroby neurodegeneracyjne powodowane przez ekspansję powtórzeń trójnukleotydowych. Nowiny Lekarskie. 2006;75(4):389-93.
8. Delatycki MB, Bidichandani SI. Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies. Neurobiol Dis. 2019;132:104606.
9. Selvadurai LP, Harding IH, Corben LA, et al. Cerebral abnormalities in Friedreich ataxia: A review. Neurosci Biobehav Rev. 2018;84:394-406.
10. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ, et al. Mortality in Friedreich ataxia. J Neurol Sci. 2011;307:46-9.
11. Lynch DR, Schadt K, Kichula E, et al. Friedreich ataxia: multidisciplinary clinical care. J Multidiscip Healthc. 2021;14:1645-58.
12. Probst BL, Trevino I, McCauley L, et al. RTA 408, a novel synthetic triterpenoid with broad anticancer and anti-inflammatory activity. PLoS One. 2015;10(4):e0122942.
13. Lynch DR, Farmer J, Hauser L, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. Ann Clin Transl Neurol. 2018;6:15-26.
14. Sun J, Li JY, Zhang LQ, et al. Nrf2 activation attenuates chronic constriction injury-induced neuropathic pain via induction of PGC-1α-mediated mitochondrial biogenesis in the spinal cord. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:9577874.
15. Kaur R, Lang DK, Singh H, et al. Repurposing of various current medicines as radioprotective agents. Anticancer Agents Med Chem. 2023;23(10):1104-21.
16. Dayalan Naidu S, Dinkova-Kostova AT. Omaveloxolone (SkyclarysTM) for patients with Friedreich's ataxia. Trends Pharmacol Sci. 2023;44:394-5.
17. Lee A. Omaveloxolone: First approval. Drugs. 2023;83:725-9.
18. Ghanekar SD, Miller WW, Meyer CJ, et al. Orphan drugs in development for the treatment of Friedreich's ataxia: focus on omaveloxolone. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2019;9:103-7.
19. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and efficacy of omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). Ann Neurol. 2021;89:212-25.
20. Lynch D. Correction to safety and efficacy of omaveloxolone in Friedreich ataxia (MOXIe Study). Ann Neurol. 2023;94:1190.
21. Reisman SA, Ferguson DA, Lee C-YI, et al. Omaveloxolone and TX63682 are hepatoprotective in the STAM mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. J Biochem Mol Toxicol. 2020; 34:e22526.
22. Suzuki A, Mae Diehl A. Nonalcoholic Steatohepatitis. Annu. Rev. Med. 2017; 68:85–98.
23. Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. Med Clin N Am. 2019;103:263-93.
24. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. Molecules. 2020;25:5789.
25. Cui X, Zong S, Song W, et al. Omaveloxolone ameliorates cognitive dysfunction in APP/PS1 mice by stabilizing the STAT3 pathway. Life Sci. 2023; 335:122261.
26. Klimiuk P A, Kuryliszyn-Moskal A. Osteoarthritis. Rheumatology. 2012; 50(2):162-5.
27. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21:1145-53.
28. Chen H, Tan XN, Hu S, et al. Molecular mechanisms of chondrocyte proliferation and differentiation. Front Cell Dev Biol. 2021;9:664168.

29. Jiang Z, Qi G, Lu W, et al. Omaveloxolone inhibits IL-1β-induced chondrocyte apoptosis through the Nrf2/ARE and NF-κB signalling pathways in vitro and attenuates osteoarthritis in vivo. Front Pharmacol. 2022;13:952950.
30. Luginbuhl AJ, Hobelmann K, Rodin J, et al. Synthetic triterpenoid RTA-408: Limits radiation damage to normal tissue. Laryngoscope. 2022;132:1196-204. doi:10.1002/lary.29930.
31. Reisman SA, Lee CY, Meyer CJ, et al. Topical application of the synthetic triterpenoid RTA 408 activates Nrf2 and induces cytoprotective genes in rat skin. Arch Dermatol Res. 2014;306(5):447-54.
32. Reisman SA, Lee CY, Meyer CJ, et al. Topical application of the synthetic triterpenoid RTA 408 protects mice from radiation-induced dermatitis. Radiat Res. 2014;181(5):512-20.
33. Goldman DC, Alexeev V, Lash E, et al. The triterpenoid RTA 408 is a robust mitigator of hematopoietic acute radiation syndrome in mice. Radiat Res. 2015;183(3):338-44. doi:10.1667/RR13900.1.
34. Alexeev V, Lash E, Aguillard A, et al. Radiation protection of the gastrointestinal tract and growth inhibition of prostate cancer xenografts by a single compound. Mol Cancer Ther. 2014;13:2968-77.
35. Reisman SA, Goldsberry AR, Lee CY, et al. Topical application of RTA 408 lotion activates Nrf2 in human skin and is well-tolerated by healthy human volunteers. BMC Dermatol. 2015;15:10. doi:10.1186/s1 2895-015-0029-7.
36. Robledinos-Antón N, Fernández-Giés R, Manda G, et al. Activators and Inhibitors of NRF2: A review of their potential for clinical development. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:9372182.
37. Patel SP, Hodi FS, Gabrilovich D, et al. A phase 1b/2 study of omaveloxolone in combination with checkpoint inhibitors in patients with unresectable or metastatic melanoma. Ann Oncol. 2017;28:xi30.