

Stosowanie farmakologicznych chaperonów w leczeniu wrodzonych chorób metabolicznych

STRESZCZENIE

W artykule scharakteryzowano mechanizm działania chaperonów molekularnych i farmakologicznych w leczeniu wrodzonych wad metabolizmu. Dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego zastosowania ambroksolu jako farmakologicznego chaperonu dla beta-glukocerebrozydazy w chorobie Gauchera i chorobie Parkinsona związanej z wariantami genu *GBA*.

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE WE WRODZONYCH CHOROBYCH METABOLICZNYCH

Wrodzone choroby metaboliczne (ang. *inborn errors of metabolism*, IEM) stanowią grupę chorób uwarunkowanych genetycznie (w większości monogenowych), w których defekt dotyczy każdej komórki. Patomechanizm IEM jest złożony, zasadniczo sprowadza się do zaburzenia homeostazy wewnątrzkomórkowej. Leczenie nie daje możliwości „wyleczenia” w pojęciu dosłownym a jedynie jest modyfikacją fenotypu (łagodzenie objawów choroby, spowolnienie lub zahamowanie jej progresu). Sukces terapeutyczny wiąże się zatem z przywróceniem homeostazy wewnątrzkomórkowej.

Dostępne obecnie postępowanie terapeutyczne we wrodzonych chorobach metabolicznych obejmuje:

- enzymatyczną terapię zastępczą – ETZ (ang. *enzyme replacement therapy*) stosowaną w deficytach enzymatycznych ukierunkowaną na dostarczeniu brakującego enzymu (np. imigluceraza oraz welagluceraza alfa w chorobie Gauchera, idursulfaza w mukopolisacharydozie typu II, agalzydaza alfa oraz agalzydaza beta w chorobie Fabry’ego);
- terapię metodą hamowania syntezy substratu (ang. *substrate reduction therapy*, SRT) mającą na celu zmniejszenie biosyntezy substratów, które akumulują się z powodu pierwotnych defektów ich katabolizmu (np. miglustat oraz eliglustat w chorobie Gauchera, nityzynon w tyrozinemii typu 1);
- leczenie dietetyczne obejmujące deprivację egzogenego substratu (fenyloketonuria, kwasice organiczne, zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych), dostarczanie produktów niedoborowych (np. biotylna w deficycie biotynidazy) czy metabolitów pośrednich;
- usuwanie toksycznych metabolitów (np. zmiatacze amoniaku w hiperamonemii pierwotnej);
- stosowanie chaperonów farmakologicznych (np. migalastat w chorobie Fabry’ego);
- terapię genową mającą na celu zastąpienie wadliwego genu.

Stosunkowo nową i najbliższą procesom fizjologicznym, metodą postępowania terapeutycznego jest leczenie „naprawcze”, mające na celu poprawę struktury nieprawidłowo sfalderowanych białek, skoncentrowane zwłaszcza na przywracaniu aktywności endogennych enzymów. Ze względu na różną specyfikę chorób nie zawsze to postępowanie jest możliwe. Jednakże niektóre defekty można tak skorygować i przywrócić funkcję białka (najczęściej enzymu), co mogłoby nawet usunąć zaistniałe skutki (objawy kliniczne), częściej natomiast zahamować rozwój choroby. Taką rolę pełnią chaperony farmakologiczne (ang. *pharmacological chaperon therapy*, PCT), wzbudzające w ostatnich latach ogromne zainteresowanie.

dr n. med. Patryk Lipiński¹,

dr hab. n. med. Aleksandra Jezela-Stanek²,

prof. dr hab. n. med. Anna Tylki-Szymańska¹✉

¹Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

²Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

https://doi.org/10.18388/pb.2021_451

✉ autor korespondujący: a.tylki@ipczd.pl

Słowa kluczowe: wrodzone choroby metaboliczne; chaperon molekularny; chaperon farmakologiczny; ambroksol; choroba Gauchera

Wykaz skrótów: IEM – wrodzone choroby metaboliczne (ang. *inborn errors of metabolism*); ETZ – enzymatyczna terapia zastępcza (ang. *enzyme replacement therapy*); SRT – terapia metodą hamowania syntezy substratu (ang. *substrate reduction therapy*); PCT – pełnią chaperony farmakologiczne (ang. *pharmacological chaperon therapy*); BBB – bariera krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*); GD – Choroba Gauchera (ang. *Gaucher disease*); ABX – ambroksol; PD – choroba Parkinsona (ang. *Parkinson’s disease*)

CHAPERONY MOLEKULARNE

Chaperony (ang. *chaperone* – opiekun) to białka opiekuńcze występujące naturalnie, odpowiedzialne m.in. za prawidłowy przebieg procesu fałdowania innych białek celem uzyskania ich najkorzystniejszej energetycznie konformacji (molekularne chaperony) [1].

W komórkach istnieje kilka różnych klas strukturalnie niepowiązanych białek opiekuńczych, wśród których znajdują się białka określane jako białka stresu lub szoku cieplnego (ang. *heat-shock proteins*, Hsp), ponieważ w warunkach stresu, w których wzrasta stężenie produktów podatnych na agregację ich aktywność ulega zwiększeniu [1]. Ze względu na masę cząsteczkową, białka Hsp zostały podzielone na pięć głównych rodzin: białka niskocząsteczkowe (in. małe białka szoku cieplnego, sHsp), białko Hsp60, rodzina białek Hsp70 (najliczniejsza grupa), Hsp90, duże białko Hsp100. Najmniejszym białkiem Hsp jest ubikwityna o masie cząsteczkowej 8 kD. Białka Hsp są zaangażowane w wiele funkcji związanych z utrzymaniem proteomu, w tym fałdowanie *de novo*, ponowne fałdowanie białek zdenaturowanych stresem, transport białek i pomoc w degradacji proteolitycznej [1].

Przykładami molekularnych chaperonów z zakresu wrodzonych chorób metabolicznych są m.in. katepsyna A oraz białko wiążące elastynę.

Katepsyna A (ang. *cathepsin A*, CTSA) jest enzymem lizosomalnym z grupy karboksypeptydaz, pełniącym funkcję białka opiekuńczego dla dwóch innych enzymów lizosomalnych z grupy glikozydaz: beta-galaktozydazy (GLB1; EC 3.2.1.23) i alfa-neuraminidazy (NEU1; EC 3.2.1.18), chroniąc je przed degradacją [2]. Warianty patogenne genu kodującego katepsynę A (CTSA, MIM 613111) skutkują niedo-

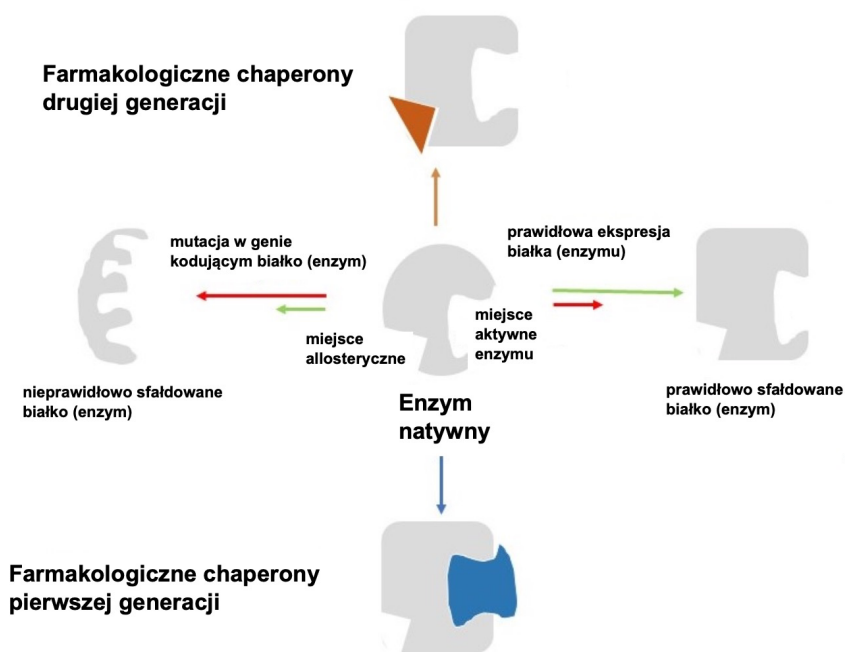
borem aktywności obu tych enzymów – GLB1 oraz NEU1, będąc przyczyną rozwoju galaktosjalidozy [2].

Wczesne etapy elastogenezy są kontrolowane przez białko wiążące **elastynę** (ang. *elastin binding protein*, EBP), które tworzy z nią kompleks i chroni wysoce hydrofobowe cząsteczki tropoelastyny przed degradacją [3]. Hinek i wsp. zaobserwowali, że nadmierna akumulacja siarczanu dermatanu w fibroblastach pochodzących od pacjentów z chorobą Hurler (mukopolisacharydoza typu I), prowadzi do funkcjonalnego niedoboru EBP i zaburzeń elastogenezy [3].

CHAPERONY FARMAKOLOGICZNE

Termin „chaperon farmakologiczny” (ang. *pharmacological chaperone*) in. farmako-chaperon, został użyty po raz pierwszy przez Morello i wsp. w 2000 roku w celu określenia działania specyficznego antagonisty receptora V2 dla wazopresyny [4]. Chaperonami farmakologicznymi nazywamy cząsteczki o niskiej masie cząsteczkowej, które wywierają swoje działanie, tj. przywracają prawidłową konformację nieprawidłowo sfałdowanych białek, poprzez selektywne wiązanie z docelowymi białkami, najczęściej enzymami, znacznie rzadziej transporterami czy receptorami [5].

Chaperony specyficzne dla miejsca aktywnego enzymu, stosowane do przywracania funkcji białek wraz z hamowaniem ich odpowiedników typu dzikiego (inhibitor kompetycyjny/konkurencyjny), stanowią farmakologiczne chaperony „pierwszej generacji” (Ryc. 1) [5]. Przykładem wykorzystywanego w praktyce klinicznej farmakologicznego chaperonu „pierwszej generacji” jest migalastat (Gala-fold), stanowiący inhibitor kompetycyjny α -galaktozydazy A, stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry’ego, którzy mają odpowiadające na taki efekt leczniczy warianty



Rycina 1. Chaperony farmakologiczne pierwszej i drugiej generacji (opracowano na podstawie [5]).

patogenne genu *GLA*. Migalastat (Galafold®) był pierwszym farmakologicznym chaperonem zarejestrowanym przez Europejską Agencję Leków (2016 rok) w grupie lizosomalnych chorób spichrzeniowych.

Niehamujące farmakologiczne chaperony, omówione szczegółowo poniżej, to grupa chaperonów „drugiej generacji”. W selektywnym wiązaniu się z inną kieszonką niż miejsce aktywne (miejsce allosteryczne) docelowego białka, cząsteczki te mają zdolność aktywacji nieprawidłowo sfałdowanego białka bez zakłócania jego miejsca aktywnego, minimalizując w ten sposób ryzyko niekorzystnej konkurencji z endogennym substratem (Ryc. 1) [5]. Przykładem farmakologicznego chaperonu „drugiej generacji”, stosowanego w praktyce klinicznej jest dichlorowodorek sapropteryny (Kuvan®), stanowiący endogenne ligand dla hydroksylazy fenyloalaniny, stosowany w leczeniu hiperfenyloalaninemii w przebiegu fenylketonurii lub niedoborów tetrahydrobiopteryny (BH4), u chorych u których stwierdzono pozytywną odpowiedź na ten rodzaj leczenia.

MIGALASTAT (GALAFOLD®) W LECZENIU CHOROBY FABRY’EGO

Choroba Fabry’ego (ang. *Fabry disease*, FD; #301500) jest lizosomalną chorobą spichrzeniową, związaną z niedoborem/brakiem aktywności enzymu α -galaktozydazy A (AGAL; E.C. 3.2.1.22), dziedziczącą się w sprzężeniu z chromosomem X [6-9]. W przebiegu choroby dochodzi do akumulacji glikosfingolipidów, globotriaosylceramidu (GL-3) oraz globotriaosylsingozy (lyso-GL-3) w lizosomach śródbłonna naczyniowego, mięśniach gładkich ścian naczyń, komórkach zwojów nerwowych, nerkach, sercu i wielu innych tkankach [6-9].

Obecnie jako leczenie przyczynowe, dostępne są dwie opcje terapeutyczne w FD. Pierwszą i podstawową jest enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ), która opiera się na dożylnych wlewach rekombinowanego enzymu – agalzydazy alfa (Replagal®) lub agalzydazy beta (Fabrazyme®) [8,10]. Drugą opcję terapeutyczną stanowi migalastat (Galafold®), wskazany do długotrwałego leczenia osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego (niedobór α -galaktozydazy A) z tzw. wrażliwą mutacją (www.galafoldamenabilitytable.com) [11]. Migalastat to l-deoksygalaktonojirimycyna (DGJ), będąca analogiem iminocukru D-galaktozy i farmakologicznym chaperonem, który w sposób selektywny i odwracalny wiąże się z miejscem aktywnym zmutowanego białka AGAL [12].

KUVAN® (DICHLOROWODOREK SAPROPTERYNY) W LECZENIU HIPERFENYLOALANINEMII

Fenyloketonuria (PKU; #261600) jest wrodzoną wadą metabolizmu fenyloalaniny (Phe) spowodowaną wariantami patogennymi genu kodującego hydroksylazę fenyloalaniny (PAH; E.C. 1.14.16.1), PAH (*612349) [11]. PAH katalizuje reakcję hydroksylacji Phe do tyrozyny (Tyr) wymagającą 6R-L-erytro-5,6,7,8-tetrahydrobiopteryny (BH4) jako kofaktora [13]. Skutkiem niedoboru/braku aktywności PAH jest podwyższenie stężenia Phe, którego nasilenie wiąże się z różnymi formami hiperfenyloalaninemii (HPA). Niedobory tetrahydrobiopteryny (BH4), która jest niezbęd-

nym kofaktorem hydroksylaz aminokwasów aromatycznych, obejmują grupę zaburzeń metabolicznych wywołanych patogennymi wariantami genów kodujących białka enzymatyczne odpowiedzialne za biosyntezę i regenerację BH4 [14]. HPA (zazwyczaj łagodna) występuje we wszystkich niedoborach BH4 poza deficytem cyklohydrołazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH) oraz deficytem reduktazy sepiapteryny (SR) [14].

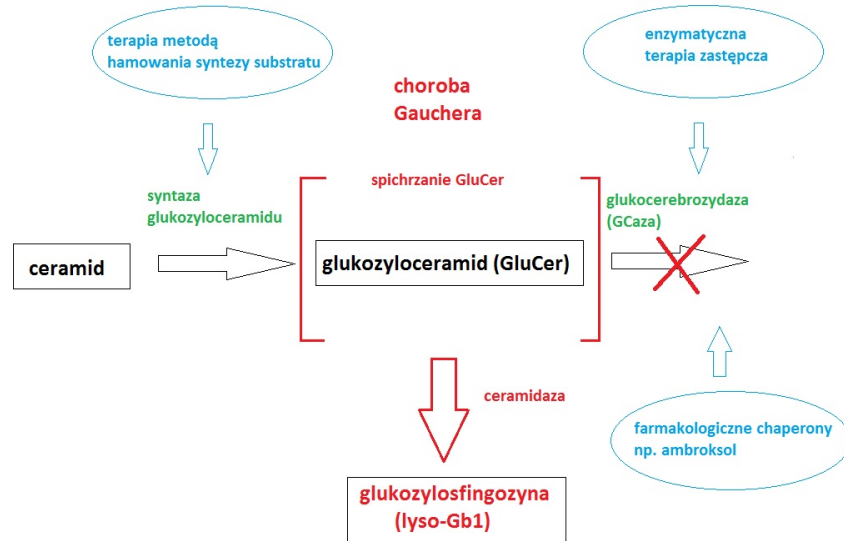
Podstawą leczenia PKU jest dieta o niskiej zawartości Phe (niskofenyloalaninowa) [15]. Kuvan® wskazany jest w leczeniu hiperfenyloalaninemii (HPA) w przebiegu PKU lub niedoborów BH4, u dorosłych i dzieci w każdym wieku, u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia [16-17]. Większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie BH4 mają pacjenci z łagodną HPA, u których stwierdza się wyższą aktywność resztkową PAH [16].

AMBROKSOL JAKO FARMAKOLOGICZNY CHAPERON W CHOROBY GAUCHERA

Choroba Gauchera (ang. *Gaucher disease*, GD) jest najczęstszą lizosomalną chorobą spichrzeniową. Za jej objawy kliniczne odpowiada deficyt/brak aktywności enzymu beta-glukocerebrozydazy (GCa, EC 3.2.1.45), co prowadzi do odkładania się glukocerebrozydu (glukozyloceramidu) w komórkach, zwłaszcza w układzie monocytów-makrofagów [18-19]. Kryterium różnicującym podział GD jest zajęcie ośrodkowego układu nerwowego – wyróżniamy postać nie-neuronopatyczną (choroba Gauchera typu 1, GD1, #230800) oraz neuronopatyczną (nGD), w tym podostłą neuronopatyczną – choroba Gauchera typu 3 (GD3, #231100) i ostrą neuronopatyczną – choroba Gauchera typu 2 (GD2, #230900) [20-21]. Dzięki wyjaśnieniu podłoża biochemicznego GD udało się opracować skuteczną pod wieloma względami terapię – enzymatyczną terapię zastępczą (ETZ), która jest obecnie główną metodą leczenia chorych z GD (Ryc. 2) [22-23]. ETZ jest dostępna dla wszystkich dzieci z rozpoznaną GD1 i GD3 oraz dorosłych spełniających kryteria włączenia do leczenia [24]. Terapia ta nie jest skuteczna w leczeniu zaburzeń neurologicznych, ponieważ rekombinowany enzym nie przechodzi przez barierę krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*, BBB), nie znajduje więc zastosowania u chorych z GD2, a także nie wpływa na remisję lub nie zapobiega wystąpieniu powikłań neurologicznych u osób z GD1 (w tym chorobie Parkinsona związanej z wariantami *GBA*) i GD3 [22-23].

Stosunkowo nowym podejściem terapeutycznym w chorobie Gauchera okazała się także terapia farmakologicznymi chaperonami (Ryc. 2) [25]. Do substancji stosowanych jako PCT zalicza się: izofagaminę (IFG), bicykliczną L-idonojirimycynę (NN-DNJ) oraz ambroskol [25]. Jedyną jak dotąd szansę na poprawę stanu klinicznego w zakresie łagodzenia objawów neurologicznych (zwłaszcza padaczki mioklonicznej) okazał się mieć ambroskol.

Ambroskol (ABX), *trans*-4-(2-amino-3,5-dibromobenzylamino)-cykloheksanol jest czynnym metabolitem bromheksyny (2-amino-3,5-dibromo-N-cykloheksyl-N-beznylamina) (Ryc. 3). Pierwsze doniesienia dotyczące zastosowania ambroskolu jako farmakologicznego chaperonu pochodzą z badań *in vitro* opublikowanych w 2009 roku [25-26]. Badacze



Rycina 2. Patomechanizm choroby Gauchera i możliwości terapeutyczne.

porównali aktywność chaperonową ABX na hodowlach komórkowych fibroblastów skóry właściwej pobranych od pacjentów z GD. ABX zwiększał aktywność glukocerebrosydazy (GCazy) i zmniejszał nagromadzenie glukocerebrosydu w komórkach pochodzących od pacjentów homozygotycznych dla wariantu N370S *GBA*. Z kolei w komórkach pochodzących od pacjentów z postacią neuronopatyczną GD i genotypem L444P/L444P odpowiedź na ABX była zróżnicowana.

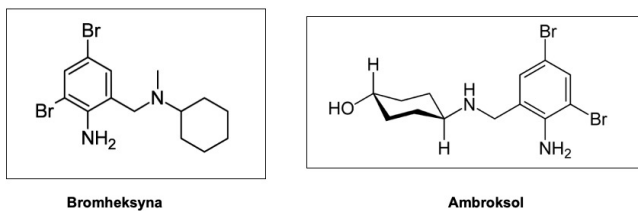
W 2013 roku ukazały się wyniki badań Luan i wsp., również opierające się na liniach komórkowych pochodzących od pacjentów z GD, jednakże bardziej heterogennych pod względem genetycznym [27]. Pozytywny efekt leczenia ABX obserwowano dla pacjentów/chorych z genotypami F213I/F213I, R120W/L444P, N188S/G193W, N370S/N370S, F213I/L444P, podczas gdy brak efektu dla homozygot L444P (nazewnictwo wariantów cytowane w całym artykule pochodzi z oryginalnych artykułów). Druga część badania obejmowała doustną podaż ABX w różnych dawkach zdrowym myszom celem oceny aktywności chaperonowej ABX oraz bezpieczeństwa i ew. toksyczności wysokich dawek. Wykazano znaczący wzrost aktywności GCazy w różnych tkankach, w tym mózgu, co dowodzi, że ABX przenika barierę krew-mózg (BBB). Nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ABX, w tym toksyczności wysokich dawek.

Suzuki i wsp. w badaniach na modelu *Drosophila* wykazali, że ekspresja transgenu RecNciI (L444P + A456P +

V460V; warianty te w genie *GBA* odpowiadają u człowieka za postać neuronopatyczną choroby Gauchera) prowadzi do defektów neurorozwojowych w oczach *Drosophila* [28]. Ponadto, wykazano, że ABX działając jako farmakologiczny chaperon dla GCazy łagodzi defekty neurorozwojowe u *Drosophila* [28].

Pierwsze obserwacje kliniczne u chorych z neuronopatyczną postacią GD leczonych ABX pochodzą z 2016 roku [29]. Narita i wsp. opublikowali wyniki badania, którego celem była ocena bezpieczeństwa, tolerancji i efektów stosowania ABX u 5 pacjentów z GD 3 (z wariantami obejmującymi F213I, N188S, G193W, R120W oraz G202R) w wieku odpowiednio 28, 20, 15, 3, 25 lat [25]. ABX podawany doustnie w dawce 25 mg/kg m.c./dobę (dawka maksymalna 1300 mg) charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancją, znacząco zwiększał aktywność GCazy i zmniejszał stężenie glukozylfosfingozyny (lyso-Gb1) w płynie mózgowo-rdzeniowym. Stąd też objawy neurologiczne, jak mioklonie, napady drgawkowe i zaburzenia odruchu źrenicznego na światło uległy znacznej poprawie u wszystkich badanych pacjentów. Klinicznie najbardziej znaczące było ustąpienie mioklonii, które doprowadziło do powrotu do sprawności ruchowej u dwóch pacjentów, umożliwiając im ponowne chodzenie.

Od tamtej pory ukazało się kilka kolejnych doniesień raportujących bezpieczeństwo i efekty stosowania ABX w nGD. Efekty kliniczne terapii ABX okazują się jednak zmienne. Znaczący udział wydają się mieć mutacje sprawcze genu *GBA*, które determinują aktywność resztkową GCazy. Najczęstszym genotypem związanym z GD3 jest L444P/L444P. Nie jest jasne, czy ABX jest zdolny do przywrócenia prawidłowej konformacji białka będącego produktem ekspresji wariantu L444P w układzie homozygotycznym. Potwierdziły to badania Ivanovej i wsp., którzy obserwowali zmienny efekt ABX – wzrost jak również brak wzrostu aktywności GCazy – w liniach komórkowych pochodzących od pacjentów z genotypem L444P/L444P oraz D409H/L444P/A495P/L444P [30].



Rycina 3. Wzory półstrukturalne bromheksyny i ambroksolu.

O wpływie różnic genotypowych w zakresie sprawczych mutacji *GBA* między pacjentami z GD3 na efekt terapeutyczny ABX świadczą także wyniki innych opublikowanych badań. Charkhand i wsp. obserwowali pozytywny efekt leczenia ABX (poprawa kliniczna – zmniejszenie nasilenia ataksji, ale bez większej poprawy w zakresie napadów padaczkowych; poprawa biochemiczna – spadek stężenia lyso-Gb1) w dawce 25 mg/kg m.c./dobę u 2 pacjentów z GD3 z genotypami G377S/G195E oraz N188S/R463H [31].

Z kolei badacze z ośrodka włoskiego (Ciana i wsp.) również odnotowali poprawę kliniczną (zmniejszenie liczby napadów padaczkowych) i biochemiczną (poprawę wyników biomarkerów, tj. zmniejszenie aktywności chitotriozydazy, zmniejszenie stężenia lyso-Gb1) u pacjenta z GD3 z genotypem IVS2+1G>A/N188S, natomiast nie wykazali poprawy klinicznej i biochemicznej u pacjenta z GD3 z genotypem L444P/L444P [32].

Ramadza i wsp. zaobserwowali pozytywny efekt leczenia ABX w dawce 25 mg/kg m.c./dobę u 2 pacjentów (rodzeństwa) będących złożonymi heterozygotami dla L444P oraz H225Q i D409H, przy czym leczenie ABX zostało wdrożone wcześniej – w wieku 5 lat i 7 tygodni (rozpoznanie GD w ramach skriningu rodzinnego) [33].

Wyniki badań dotyczących skuteczności ABX u pacjentów homozygotycznych dla L444P są rozbieżne, co może świadczyć o wpływie innych niż mutacje sprawcze *GBA* czynników. Jednym z sugerowanych czynników jest wpływ wcześniej wdrożonego leczenia ERT, co zmniejsza kumulację substratu i przez to inicjowane procesy zapalne. Chu i wsp. opisali przypadek pacjenta zdiagnozowanego w ramach skriningu noworodkowego, z genotypem L444P/RecNciI, u którego leczenie ERT zostało wdrożone w 5 tygodniu życia [34]. W 8 miesiącu wprowadzono leczenie ABX w dawce 30 mg/kg m.c./dobę. U chłopca nie obserwowano regresu rozwoju psychoruchowego, napadów padaczkowych, aczkolwiek okres obserwacji klinicznej był stosunkowo krótki – 10 miesięcy.

Kolejny potencjalny czynnik mogą stanowić interakcje z innymi lekami, w tym przeciwpadaczkowymi (zwłaszcza karbamazepiną, topiramatem), mające wpływ na parametry farmakokinetyczne ABX.

Kim i wsp. opublikowali wyniki 4,5-letniej obserwacji 4 pacjentów z nGD leczonych ERT i ABX w stopniowo zwiększanej dawce od 1,5 mg/kg/dobę do max 27 mg/kg/dobę [35]. U wszystkich pacjentów obserwowano zwiększoną resztkową aktywność GCazy oraz obniżenie aktywności chitotriozydazy i stężenia lyso-Gb1. Co ciekawe, w ciągu pierwszych 2 lat badania (ABX w dawce do 21 mg/kg/dobę) średnia częstość napadów i funkcje neuropoznawcze uległy pogorszeniu. Po zwiększeniu dawki ABX do 27 mg/kg/dobę częstość napadów znacznie spadła w stosunku do wartości wyjściowej, a funkcje neuropoznawcze uległy poprawie.

Dane dotyczące największej grupy chorych z GD zostały opublikowane kilka miesięcy temu na łamach *American*

Journal of Hematology [36]. Badaniem objęto chorych z zainicjowanego przez badaczy wielośrodkowego rejestru (ang. *investigator-initiated registry*) – 41 pacjentów (25 kobiet) z medianą wieku 17 lat (1,5-74) z 13 ośrodków, w tym 11 z GD typu 1 (u 4 zdiagnozowano PD), 27 z neuronopatyczną GD (nGD) i trzech nosicieli mutacji *GBA* z PD. Trzydziestu czterech pacjentów było leczonych ERT przez okres 1-23 lat (mediana 7 lat) w dawce 115 (25-206) jednostek/kg masy ciała. Wszyscy pacjenci z GD3 otrzymywali ABX jako leczenie towarzyszące ERT, podczas gdy 6 pacjentów z GD1 i *GBA*-PD otrzymywało wyłącznie ABX. Mediana okresu leczenia i maksymalna dawka ABX wynosiły odpowiednio 19 (1-76) miesięcy i 435 mg/dobę (75-1485). U 12 pacjentów wystąpiły działania niepożądane ABX, w tym niewielki dyskomfort w jamie brzusznej, kaszel, reakcja alergiczna, łagodny białkomocz, zawroty głowy, jednakże zostały one sklasyfikowane jako łagodne i przejściowe. Korzyści kliniczne, w tym stabilizację lub poprawę stanu neurologicznego, zwiększenie aktywności fizycznej i zmniejszenie zmęczenia, odnotowano u 25 (23,4%) pacjentów.

AMBROKSOL W CHOROBIE PARKINSONA ZWIĄZANEJ Z WARIANTAMI *GBA*

W 2004 roku po raz pierwszy opisano związek między wariantami w genie *GBA* a chorobą Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD) [37]. Wykazano 6-10-krotny wzrost ryzyka PD u nosicieli wariantów w genie *GBA* [37-39]. Mutacje w genie *GBA* stwierdza się u 5-20% pacjentów z PD (w zależności od populacji), przy czym najwyższy odsetek obserwuje się w populacji Żydów aszkenazyjskich [40]. Pacjenci z chorobą Parkinsona związaną z wariantami *GBA* (*GBA-associated Parkinson's disease*, *GBA*-PD) charakteryzują się szczególnym przebiegiem: choroba rozwija się wcześniej i szybciej postępuje, a deficyty poznawcze są bardziej nasilone niż w sporadycznej postaci PD [41-44]. Leczenie PD pozostaje na chwilę obecną wyłącznie objawowe. Znana patogenezą *GBA*-PD posłużyła do opracowania hipotezy o możliwym prewencyjnym i terapeutycznym działaniu leków mających na celu zwiększenie aktywności GCazy i zmniejszenie spiętrzania sfingolipidów. Obecnie trwają badania kliniczne oceniające skuteczność kilku leków (substancji) w leczeniu *GBA*-PD (ambroksol, venglustat, LTI-291) [40].

Zdolność ambroksolu (ABX) do przechodzenia przez BBB i zwiększania aktywności GCazy w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zmniejszania agregacji alfa-synukleiny wykazano w modelach zwierzęcych PD [45]. W 2020 roku opublikowano wyniki badania klinicznego dotyczącego skuteczności leczenia ABX w grupie 18 pacjentów z PD, w tym 8 z *GBA*-PD [46]. Pacjenci otrzymywali ABX doustnie w stopniowo zwiększanej dawce, do maksymalnej 1260 mg, przez okres 186 dni. Terapia ABX była dobrze tolerowana, nie obserwowano poważnych działań niepożądanych. Wykazano wzrost aktywności GCazy oraz wzrost stężenia alfa-synukleiny w płynie mózgowo-rdzeniowym (w PD obserwuje się obniżone stężenie całkowitej α -synukleiny w płynie mózgowo-rdzeniowym, podczas gdy stężenie formy oligomerycznej jest zwiększone). Zaobserwowano poprawę w zakresie manifestacji objawów klinicznych PD ocenianych w ujednoczonej skali oceny choroby Parkinsona.

W 2021 roku ukazały się wyniki badania Kopytowej i wsp. dotyczące zastosowania ABX w leczeniu GD i GBA-PD [47]. Do badania włączono 14 pacjentów z GD, 6 pacjentów z GBA-PD i 30 osób z grupy kontrolnej. Leczenie ABX znacząco zwiększało aktywność GCazy w hodowanych makrofagach pochodzących z komórek monocytowych krwi pacjentów (ang. *patient blood monocyctic cell, PBMC*) z GD (3.3-krotnie) i GBA-PD (3.5-krotnie) w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, leczenie ABX znacząco zmniejszało stężenie heksozylosfingozyn (glukosfingozyny i galaktozosfingozyny) w makrofagach PBMC u pacjentów z GD (2.1-krotnie) i GBA-PD (1.6-krotnie). Co ciekawe, u pacjentów z GBA-PD z co najmniej 1 wariantem L444P w genie *GBA*, efekt leczenia ABX hodowanych makrofagów pochodzących z PBMC był większy niż u pacjentów z co najmniej 1 wariantem N370S w genie *GBA*. Po raz pierwszy badanie to wykazało zwiększoną translokację GCazy do lizosomów w makrofagach pochodzących od pacjentów z GD leczonych ABX.

PERSPEKTYWY ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM AMBROKSOLU (ABX)

Jak wynika z wyżej cytowanych prac, wykorzystanie ambroksolu w leczeniu powikłań neurologicznych związanych z defektem glukocerebrozydazy, wygląda obiecująco. Dotyczy to zarówno chorych z neuronopatyczną postacią choroby Gauchera, gdzie enzymatyczna terapia zastępcza nie ma zastosowania w leczeniu objawów neurologicznych z uwagi na barierę krew-mózg, jak też chorobę Parkinsona związaną z wariantami genu *GBA*. Pozostają pytania dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności ABX, jak też mechanizmów odpowiedzi na leczenie. Wynika to z kilku faktów:

Nie przeprowadzono dotychczas badań klinicznych, w których poddano by analizie skuteczność ABX na liczniejszej i bardziej homogennej grupie pacjentów z neuronopatyczną postacią GD; większość prac przedstawia opisy pojedynczych przypadków. Potrzebne są więc szerzej zakrojone dane obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności ABX u pacjentów z objawami neurologicznymi choroby Gauchera oraz z grupy ryzyka ich wystąpienia np. nosiciele.

Ocena kliniczna manifestacji i nasilenia objawów neurologicznych jest trudna do przeprowadzenia i słabo porównywalna w omawianych pracach. Pacjenci byli oceniani w różnych ośrodkach, przez różnych lekarzy, nie stosowano jednakowego wzorca oceny, jak np. zaproponowany przez Elin Haf Davies (ang. *modified severity scoring tool, mSST*). Stosowanie ujednoliconego formularza klinicznego do oceny pacjentów leczonych ABX dałoby lepsze możliwości porównawcze.

Nie badano dotychczas efektu molekularnego związanego ze stosowaniem ABX, m.in. wpływu ambroksolu na aktywność genów na poziomie metylomu i transkryptomu (RNA i tzw. małych RNA), wpływu na wykładniki metaboliczne oraz strukturę IV-rzędową glukocerebrozydazy. Uzasadnione są więc analizy omiczne, głównie związane z analizą zmienności ekspresji pod wpływem leczenia oraz weryfikacja danych klinicznych w modelach białkowych.

PODSUMOWANIE

W Tabeli 1 przedstawiono podsumowanie omawianych w tekście chaperonów molekularnych i farmakologicznych w leczeniu wrodzonych wad metabolizmu.

Lizosomalne choroby spichrzeniowe wydają się być idealnymi kandydatami, w leczeniu których można stosować farmakologiczne chaperony. Szacuje się, że aktywność resztkowa enzymu w granicach 10% jest wystarczająca, aby zapobiec zaburzeniu homeostazy komórkowej spowodowanej akumulacją (gromadzeniem) nierozłożonego substratu [48]. Zatem nawet niewielki wzrost aktywności enzymu uzyskany przez farmakologiczny chaperon mógłby mieć wpływ na regulację homeostazy wewnątrzkomórkowej [48]. Ponadto ich zastosowanie może potencjalnie przewyżnić kilka ograniczeń enzymatycznej terapii zastępczej, np. dożylną drogę podania. Zaletą farmakologicznych chaperonów jest także lepsza dystrybucja tkankowa oraz fakt, iż mogą przekraczać barierę krew-mózg, zatem mogą być stosowane w leczeniu przebiegających chorób z zajęciem OUN.

Tabela 1. Chaperony we wrodzonych wadach metabolizmu – przykłady.

Chaperony molekularne		
Nazwa substancji	Mechanizm działania	Przykład choroby
Katepsyna A	białko opiekuńcze dla beta-galaktozydazy i alfa-neuraminidazy	galaktosialidoza
Białko wiążące elastynę	tworzy kompleks z elastyną, chroniąc cząsteczki tropoelastyny przed degradacją	mukopolisacharydoza typu I
Chaperony farmakologiczne		
Nazwa substancji	Mechanizm działania	Przykład choroby
Migalastat	inhibitor kompetycyjny α -galaktozydazy A	choroba Fabry'ego u pacjentów z wrażliwą mutacją
Dichlorowodoerk sapropteryny	ligand dla hydroksylazy fenyloalaniny	HPA w przebiegu fenyloketonurii lub niedoborów BH4, u chorych u których stwierdzono pozytywną odpowiedź na ten rodzaj leczenia

PIŚMIENNICTWO

- Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis (2011) *Nature* 475:324-32
- Caciotti A, Catarzi S, Tonin R, Lugli L, Perez CR, Michelakakis H, Mavridou I, Donati MA, Guerrini R, d'Azzo A, Morrone A (2013) Galactosialidosis: review and analysis of CTSA gene mutations. *Orphanet J Rare Dis* 8:114
- Hinek A, Wilson SE (2000) Impaired elastogenesis in Hurler disease: dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastin-binding protein and elastic fiber assembly. *Am J Pathol* 156:925-38
- Morello JP, Salahpour A, Laperrière A, Bernier V, Arthus MF, Lonergan M, Petäjä-Repo U, Angers S, Morin D, Bichet DG, Bouvier M (2000) Pharmacological chaperones rescue cell-surface expression and function of misfolded V2 vasopressin receptor mutants. *J Clin Invest* 105:887-95
- Tran ML, Génisson Y, Ballereau S, Dehoux C (2020) Second-Generation Pharmacological Chaperones: Beyond Inhibitors. *Molecules* 25:3145
- Germain DP (2010) Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 5:30
- Schiffmann R (2015) Fabry disease. *Handb Clin Neurol* 132:231-48
- Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, Rivera S, Deschênes G, Lacombe D (2019) Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet* 96:107-117
- Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, Elliott PM, Linthorst GE, Wijburg FA, Biegstraaten M, Hollak CE (2017) Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multi-center Study. *J Am Soc Nephrol* 28:1631-164
- van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M (2020) Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 43:908-921
- https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/galafold-epar-product-information_pl.pdf
- McCafferty EH, Scott LJ (2019) Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs* 79:543-554
- van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Giżewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, van Rijn M, Trefz F, Walter JH, van Spronsen FJ (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 12:162
- Opladen T, López-Laso E, Cortés-Saladelafont E, Pearson TS, Sivri HS, Yıldız Y, Assmann B, Kurian MA, Leuzzi V, Heales S, Pope S, Porta F, García-Cazorla A, Honzik T, Pons R, Regal L, Goetz H, Artuch R, Hofmann GF, Horvath G, Thöny B, Scholl-Bürgi S, Burlina A, Verbeek MM, Mastrangelo M, Friedman J, Wassenberg T, Jeltsch K, Kulhánek J, Kuseyri Hübschmann O; International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD) (2020) Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis* 15:126
- MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Campistol J, Coşkun T, Feillet F, Giżewska M, Huijbregts SC, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Rocha JC, Romani C, Trefz F, van Spronsen FJ (2020) PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis* 15:171
- Burnett JR (2007) Sapropterin dihydrochloride (Kuvan/phenoptin), an orally active synthetic form of BH4 for the treatment of phenylketonuria. *IDrugs* 10:805-13
- https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_pl.pdf
- Mistry PK, Belmatoug N, vom Dahl S, Giugliani R (2015) Understanding the natural history of Gaucher disease. *Am J Hematol* 90 Suppl 1:S6-11
- Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Cailaud C, Levade T, Astudillo L, Serratrice J, Brassier A, Rose C, Billette de Villemeur T, Berger MG (2017) A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci* 18:441
- Daykin EC, Ryan E, Sidransky E (2021) Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol Genet Metab* 132:49-58
- Schiffmann R, Sevigny J, Rolfs A, Davies EH, Goker-Alpan O, Abdelwahab M, Vellodi A, Mengel E, Lukina E, Yoo HW, Collin-Histed T, Narita A, Dinur T, Revel-Vilk S, Arkadir D, Szer J, Wajnrajch M, Ramaswami U, Sidransky E, Donald A, Zimran A (2020) The definition of neuronopathic Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 43:1056-1059
- Revel-Vilk S, Szer J, Mehta A, Zimran A (2018) How we manage Gaucher Disease in the era of choices. *Br J Haematol* 182:467-480
- Gary SE, Ryan E, Steward AM, Sidransky E (2018) Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert Rev Endocrinol Metab* 13:107-118
- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/138/AW/138_AW_4_OT.4331.23_%20Cerdelga_Gaucher_AWB_2018.09.20.pdf
- Benito JM, García Fernández JM, Ortiz Mellet C (2011) Pharmacological chaperone therapy for Gaucher disease: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 21:885-903
- Maegawa GH, Tropak MB, Buttner JD, Rigat BA, Fuller M, Pandit D, Tang L, Kornhaber GJ, Hamuro Y, Clarke JT, Mahuran DJ (2009) Identification and characterization of ambroxol as an enzyme enhancement agent for Gaucher disease. *J Biol Chem* 284:23502-16
- Luan Z, Li L, Higaki K, Nanba E, Suzuki Y, Ohno K (2013) The chaperone activity and toxicity of ambroxol on Gaucher cells and normal mice. *Brain Dev* 35:317-22
- Suzuki T, Shimoda M, Ito K, Hanai S, Aizawa H, Kato T, Kawasaki K, Yamaguchi T, Ryoo HD, Goto-Inoue N, Setou M, Tsuji S, Ishida N (2013) Expression of human Gaucher disease gene GBA generates neurodevelopmental defects and ER stress in *Drosophila* eye. *PLoS* 8:e69147
- Narita A, Shirai K, Itamura S, Matsuda A, Ishihara A, Matsushita K, Fukuda C, Kubota N, Takayama R, Shigematsu H, Hayashi A, Kumada T, Yuge K, Watanabe Y, Kosugi S, Nishida H, Kimura Y, Endo Y, Higaki K, Nanba E, Nishimura Y, Tamasaki A, Togawa M, Saito Y, Maegaki Y, Ohno K, Suzuki Y (2016) Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. *Ann Clin Transl Neurol* 3:200-15
- Ivanova MM, Changsila E, Turgut A, Goker-Alpan O (2018) Individualized screening for chaperone activity in Gaucher disease using multiple patient derived primary cell lines. *Am J Transl Res* 10:3750-3761
- Charkhand B, Scantlebury MH, Narita A, Zimran A, Al-Hertani W (2019) Effect of Ambroxol chaperone therapy on Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) levels in two Canadian patients with type 3 Gaucher disease. *Mol Genet Metab Rep* 20:100476
- Ciana G, Dardis A, Pavan E, Da Rioli RM, Biasizzo J, Ferino D, Zanatta M, Boni A, Antonini L, Cricchiutti G, Bembi B (2020) In vitro and in vivo effects of Ambroxol chaperone therapy in two Italian patients affected by neuronopathic Gaucher disease and epilepsy. *Mol Genet Metab Rep* 25:100678
- Ramadža DP, Zekušić M, Žigman T, Škaričić A, Bogdanić A, Mustać G, Bošnjak-Nadž K, Ozretić D, Ohno K, Fumić K, Barić I (2021) Early initiation of ambroxol treatment diminishes neurological manifestations of type 3 Gaucher disease: A long-term outcome of two siblings. *Eur J Paediatr Neurol* 32:66-72
- Chu SY, Chien CC, Hwu WL, Wang PJ, Chien YH (2020) Early initiation of high-dose oral ambroxol in combination with enzyme replacement therapy in a neuropathic Gaucher infant. *Blood Cells Mol Dis* 81:102402
- Kim YM, Yum MS, Heo SH, Kim T, Jin HK, Bae JS, Seo GH, Oh A, Yoon HM, Lim HT, Kim HW, Ko TS, Lim HS, Osborn MJ, Tolar J, Cozma C, Rolfs A, Zimran A, Lee BH, Yoo HW (2020) Pharmacologic properties of high-dose ambroxol in four patients with Gaucher disease and myoclonic epilepsy. *J Med Genet* 57:124-131
- Istaiti M, Revel-Vilk S, Becker-Cohen M, Dinur T, Ramaswami U, Castillo-Garcia D, Ceron-Rodriguez M, Chan A, Rodic P, Tincheva

- RS, Al-Hertani W, Lee BH, Yang CF, Kiec-Wilk B, Fiumara A, Rubio B, Zimran A (2021) Upgrading the evidence for the use of amroxol in Gaucher disease and GBA related Parkinson: Investigator initiated registry based on real life data. *Am J Hematol* 96:545-551
37. Lwin A, Orvisky E, Goker-Alpan O, LaMarca ME, Sidransky E (2004) Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism. *Mol Genet Metab* 81:70-3
38. Emelyanov AK, Usenko TS, Tesson C, Senkevich KA, Nikolaev MA, Miliukhina IV, Kopytova AE, Timofeeva AA, Yakimovsky AF, Lesage S, Brice A, Pchelina SN (2018) Mutation analysis of Parkinson's disease genes in a Russian data set. *Neurobiol Aging* 71:267
39. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Bar-Shira A, Berg D, Bras J, Brice A, Chen CM, Clark LN, Condroyer C, De Marco EV, Dürr A, Eblan MJ, Fahn S, Farrer MJ, Fung HC, Gan-Or Z, Gasser T, Gershoni-Baruch R, Giladi N, Griffith A, Gurevich T, Januario C, Kropp P, Lang AE, Lee-Chen GJ, Lesage S, Marder K, Mata IF, Mirelman A, Mitsui J, Mizuta I, Nicoletti G, Oliveira C, Ottman R, Orr-Urtreger A, Pereira LV, Quattrone A, Rogaeva E, Rolfs A, Rosenbaum H, Rozenberg R, Samii A, Samadddar T, Schulte C, Sharma M, Singleton A, Spitz M, Tan EK, Tayebi N, Toda T, Troiano AR, Tsuji S, Wittstock M, Wolfsberg TG, Wu YR, Zabetian CP, Zhao Y, Ziegler SG (2009) Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 361:1651-61
40. Senkevich KA, Kopytova AE, Usenko TS, Emelyanov AK, Pchelina SN (2021) Parkinson's Disease Associated with GBA Gene Mutations: Molecular Aspects and Potential Treatment Approaches. *Acta Naturae* 13:70-78
41. Blauwendraat C, Heilbron K, Vallerga CL, Bandres-Ciga S, von Coelln R, Pihlstrøm L, Simón-Sánchez J, Schulte C, Sharma M, Krohn L, Siitonen A, Iwaki H, Leonard H, Noyce AJ, Tan M, Gibbs JR, Hernandez DG, Scholz SW, Jankovic J, Shulman LM, Lesage S, Corvol JC, Brice A, van Hilten JJ, Marinus J; 23andMe Research Team, Eerola-Rautio J, Tienari P, Majamaa K, Toft M, Grosset DG, Gasser T, Heutink P, Shulman JM, Wood N, Hardy J, Morris HR, Hinds DA, Gratten J, Visscher PM, Gan-Or Z, Nalls MA, Singleton AB; International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC) (2019) Parkinson's disease age at onset genome-wide association study: Defining heritability, genetic loci, and α -synuclein mechanisms. *Mov Disord* 34:866-875
42. Alcalay RN, Caccappolo E, Mejia-Santana H, Tang M-, Rosado L, Orbe Reilly M, Ruiz D, Ross B, Verbitsky M, Kisselev S, Louis E, Comella C, Colcher A, Jennings D, Nance M, Bressman S, Scott WK, Tanner C, Mickel S, Andrews H, Waters C, Fahn S, Cote L, Frucht S, Ford B, Rezak M, Novak K, Friedman JH, Pfeiffer R, Marsh L, Hiner B, Siderowf A, Payami H, Molho E, Factor S, Ottman R, Clark LN, Marder K (2012) Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study. *Neurology* 78:1434-40
43. Iwaki H, Blauwendraat C, Leonard HL, Liu G, Maple-Grødem J, Corvol JC, Pihlstrøm L, van Nimwegen M, Hutten SJ, Nguyen KH, Rick J, Eberly S, Faghri F, Auinger P, Scott KM, Wijeyekoon R, Van Deerlin VM, Hernandez DG, Day-Williams AG, Brice A, Alves G, Noyce AJ, Tysnes OB, Evans JR, Breen DP, Estrada K, Wegel CE, Danjou F, Simon DK, Ravina B, Toft M, Heutink P, Bloem BR, Weintraub D, Barker RA, Williams-Gray CH, van de Warrenburg BP, Van Hilten JJ, Scherzer CR, Singleton AB, Nalls MA (2019) Genetic risk of Parkinson disease and progression: An analysis of 13 longitudinal cohorts. *Neurol Genet* 5:348
44. Creese B, Bell E, Johar I, Francis P, Ballard C, Aarsland D (2018) Glucocerebrosidase mutations and neuropsychiatric phenotypes in Parkinson's disease and Lewy body dementias: Review and meta-analyses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 177:232-241
45. Migdalska-Richards A, Daly L, Bezaud E, Schapira AH (2016) Amroxol effects in glucocerebrosidase and α -synuclein transgenic mice. *Ann Neurol* 80:766-775
46. Mullin S, Smith L, Lee K, D'Souza G, Woodgate P, Elflein J, Hällqvist J, Toffoli M, Streeter A, Hosking J, Heywood WE, Khengar R, Campbell P, Hehir J, Cable S, Mills K, Zetterberg H, Limousin P, Libri V, Foltynie T, Schapira AHV (2020) Amroxol for the Treatment of Patients With Parkinson Disease With and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations: A Nonrandomized, Noncontrolled Trial. *JAMA Neurol* 77:427-434
47. Kopytova AE, Rychkov GN, Nikolaev MA, Baydakova GV, Cheblokov AA, Senkevich KA, Bogdanova DA, Bolshakova OI, Miliukhina IV, Bezrukikh VA, Salogub GN, Sarantseva SV, Usenko TC, Zakharova EY, Emelyanov AK, Pchelina SN (2021) Amroxol increases glucocerebrosidase (GCase) activity and restores GCase translocation in primary patient-derived macrophages in Gaucher disease and Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 84:112-121
48. Schueler UH, Kolter T, Kaneski CR, Zirzow GC, Sandhoff K, Brady RO (2004) Correlation between enzyme activity and substrate storage in a cell culture model system for Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 27:649-58

Pharmacological chaperone therapy for the treatment of inborn errors of metabolism

Patryk Lipiński¹, Aleksandra Jezela-Stanek², Anna Tylki-Szymańska¹✉

¹Department of Pediatrics, Nutrition and Metabolic Diseases, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw

²Department of Genetics and Clinical Immunology, National Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Warsaw

✉corresponding author: a.tylki@ipczd.pl

Key words: inborn errors of metabolism; molecular chaperone; pharmacological chaperone; ambroxol; Gaucher disease

ABSTRACT

The article describes the mechanism of molecular and pharmacological chaperones in the treatment of inborn errors of metabolism. The literature review of the usage of ambroxol acting as a pharmacological chaperone for beta-glucocerebrosidase in Gaucher disease and Parkinson's disease associated with *GBA* variants has been reviewed.

