

## **Dexpramipexole (inne nazwy: KNS-760704; (6R)-4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine dihydrochloride monohydrate; RPPX; R+ pramipexol)**

### **Pomysł:**

W czasie prac nad lekiem na chorobę Parkinsona dokonano ciekawego odkrycia. Badano cząsteczkę o nazwie pramipexol, która miała za zadanie naśladować działanie dopaminy u pacjentów, poprzez aktywację neuronów dopaminergicznych. W czasie badań przedklinicznych zaobserwowano jednak, że lek ten chroni neurony. Niestety dawki potrzebne, aby uzyskać efekt ochronny dla komórek nerwowych były bardzo duże. Większe niż można by stosować u pacjentów, ze względu na możliwość nadmiernej aktywacji receptorów dopaminowych. Odpowiedzią okazał się być jeden z enancjomerów tego leku: R+ pramipexol (RPPX) lub dexpramipexol. Dexpramipexol posiada dużo niższe powinowactwo do receptorów dopaminowych, a przy okazji zachowuje właściwości neuro-ochronne. Dzięki tym cechom można było rozpocząć badania z dużo większymi dawkami oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia efektów ubocznych ze strony układu dopaminergicznego<sup>1,2</sup>.

### **Mechanizm działania:**

W czasie badań nad modelami komórkowymi odkryto, że dexpramipexol hamuje powstawanie reaktywnych form tlenu (ROS - reactive oxygen species; są one odpowiedzialne za stres oksydacyjny), hamuje aktywację szlaków apoptotycznych (apoptoza jest jednym z rodzajów śmierci komórkowej) oraz zwiększa przeżywalność komórek w obecności neurotoksyn<sup>1</sup>. Lek ten moduluje również działanie mitochondriów<sup>3</sup> i chroni te niezwykle ważne organella<sup>4</sup>. Odkryto, że ochrona mitochondriów polega na bezpośredniej interakcji leku z tymi strukturami. Dexpramipexol stabilizuje przepływ jonów i podtrzymuje ich gradienty (różnice stężeń po obu stronach błony), które są niezbędne do produkcji APT<sup>5</sup>. Dodatkowo badania wykazały, że związek ten chroni komórki przed ekscytotoksycznością (toksyczność wynikająca z nadmiernej aktywacji komórki)<sup>6,7</sup>.

### **Próby kliniczne:**

Pierwszą próbę kliniczną na pacjentach cierpiących na SLA (stwardnienie zanikowe boczne) przeprowadzono już z pramipexolem. Wzięło w niej udział 12 pacjentów ze sporadycznym SLA. Potwierdzono, że dzienna dawka 6 mg leku jest dobrze tolerowana przez ludzi. Ponadto wyniki pacjentów sugerowały, że związek ten zaburza produkowanie wolnych rodników u badanych osób<sup>8</sup>.

Próby z dexpramipexolem na zdrowych osobach wykazały, że związek ten w dużych dawkach jest dobrze tolerowany przez człowieka. W czasie tych badań określono bezpieczeństwo, skutki uboczne, farmakokinetykę (na przykład czas rozkładu leku w organizmie, metodę usuwania produktów metabolizmu tego leku itp.). Stwierdzono, że związek ten jest szybko absorbowany przez ludzi i bezpieczny<sup>9</sup>.

Przeprowadzono również próby kliniczne z udziałem pacjentów chorujących na SLA. U tych osób, będących we wczesnej fazie sporadycznego SLA, regularnie sprawdzano min. parametry ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA) oraz przeprowadzano badanie spirometryczne (badanie mające na celu ocenić funkcję układu oddechowego) w okresie trzech miesięcy przed i 6 miesięcy w czasie trwania terapii dexpramipexolem<sup>10</sup>. W innej części tych badań, przeprowadzonych przez tę samą grupę badawczą, u 10 pacjentów sprawdzono reakcje na różne dawki leku (od 10 do 100 mg dziennie) przez 7 tygodni. U części pacjentów z pierwszego badania po okresie 6 miesięcy zwiększono dawkę do 60

mg na dzień. We wszystkich przypadkach lek był dobrze tolerowany<sup>10</sup>. W czasie trwania badań zaobserwowano niewielkie spowolnienie postępu choroby, które nie było statystycznie znaczące (ALSFRS-R). W przypadku pacjentów, u których zwiększono dawkę do 100 mg na dobę, parametry ALSFRS-R nie uległy poprawie, jednak badanie spirometrem wykazało poprawę w przypadku parametru FVC (Forced Vital Capacity - Natężona Pojemność Życiowa; największa objętość powietrza, jaką można wydmuchać z płuc podczas maksymalnego, szybkiego wydechu). Na podstawie badań wywnioskowano, że dexpramipexol jest dobrze tolerowany w wysokich dawkach podawanych przez długi czas. Zmiany w postępie choroby, mimo iż statystycznie nieznaczące, uznano za zachęcające do przeprowadzenia kolejnych prób na większych dawkach leku i przy dłuższym okresie badawczym<sup>10</sup>.

Prof. Cudkowicz wraz ze współpracownikami opublikowali dwa artykuły z badań klinicznych nad dexpramipexolem. Pierwszy artykuł dotyczył projektu mającego określić bezpieczeństwo i tolerancję na lek oraz wstępnie ocenić jego wpływ na postęp choroby i śmiertelność<sup>3</sup>. Projekt ten podzielono na 2 człony: pierwszy trwał 12 tygodni (dawki od 50, 150 i 300 mg na dobę), drugi trwał 28 tygodni (dawki 50 i 300 mg na dobę). Wyniki tych badań były bardzo optymistyczne.

Zaobserwowano spowolnienie postępów choroby (zależnym od dawki)<sup>3</sup>.

Drugie badanie, którego wyniki opublikowano w 2013 roku, dotyczyło 943 pacjentów podzielonych na osoby dostające placebo (468) oraz lek (474) w dawce 150 mg przyjmowanych 2 razy dziennie (w sumie 300 mg) przez 12-18 miesięcy. Tym razem nie wykryto znaczących różnic między obiema grupami ani w wynikach skali oceny czynnościowej (ALSFRS-R), ani w przeżywalności pacjentów<sup>11</sup>.

#### Bibliografia:

1. Gribkoff, V. K. & Bozik, M. E. KNS-760704 [(6R)-4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2, 6-benzothiazole-diamine dihydrochloride monohydrate] for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *CNS Neurosci. Ther.* **14**, 215–226 (2008).
2. <http://knoppbio.com/>.
3. Cudkowicz, M. *et al.* The effects of dexpramipexole (KNS-760704) in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Med.* **17**, 1652–1656 (2011).
4. Corcia, P. & Gordon, P. H. Amyotrophic lateral sclerosis and the clinical potential of dexpramipexole. *Ther. Clin. Risk Manag.* **8**, 359–366 (2012).
5. Alavian, K. N. *et al.* Effects of dexpramipexole on brain mitochondrial conductances and cellular bioenergetic efficiency. *Brain Res.* **1446**, 1–11 (2012).
6. Iravani, M. M. *et al.* Continuous subcutaneous infusion of pramipexole protects against lipopolysaccharide-induced dopaminergic cell death without affecting the inflammatory response. *Exp. Neurol.* **212**, 522–531 (2008).
7. Izumi, Y. *et al.* Novel neuroprotective mechanisms of pramipexole, an anti-Parkinson drug, against endogenous dopamine-mediated excitotoxicity. *Eur. J. Pharmacol.* **557**, 132–140

(2007).

8. Pattee, G. L., Post, G. R., Gerber, R. E. & Bennett, J. P. Reduction of oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis following pramipexole treatment. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **4**, 90–95 (2003).
9. Bozik, M. E., Mather, J. L., Kramer, W. G., Gribkoff, V. K. & Ingersoll, E. W. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of KNS-760704 (dextramipexole) in healthy adult subjects. *J. Clin. Pharmacol.* **51**, 1177–1185 (2011).
10. Wang, H. *et al.* R+ pramipexole as a mitochondrially focused neuroprotectant: initial early phase studies in ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **9**, 50–58 (2008).
11. Cudkovicz, M. E. *et al.* Dextramipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* **12**, 1059–1067 (2013).