

Olesoxime, TRO19622

Pomysł:

Adenozynotrifosforan (ATP) to jedna z kluczowych cząsteczek w naszym organizmie. Można je porównać do małych baterii komórkowych: przenoszą energię w miejsca, gdzie jest ona potrzebna. Za produkcję tego związku u zwierząt odpowiadają mitochondria. Dodatkowo organella te są powiązane z buforowaniem wapnia wewnątrz komórek, a także apoptozą¹. Ich uszkodzenie nie tylko zaburza prace komórek, ale również może doprowadzić do ich śmierci. Mitochondria są powiązane z kilkoma chorobami neurodegeneracyjnymi, w tym z SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica)². Zarówno u osób cierpiących na tę chorobę, jak i w przypadku jej modeli zwierzęcych zaobserwowano zmiany w tych organellach, między innymi zmiany w funkcjonowaniu kompleksów transportu elektronów, mutacje w genach powiązanych z mitochondriami, zaburzenia w transporcie tych organelli, zmiany w ich wyglądzie, takie jak opuchnięcia czy wakuolizacje (powstawanie wakuoli - pęcherzyków otoczonych błoną komórkową)²⁻¹⁷. Przy czym nieprawidłowości zaobserwowano nie tylko w neuronach, ale również w samych mięśniach¹⁸⁻²².

Mechanizm działania:

Kluczowym elementem funkcji mitochondriów są ich błony. Obecnie dość mało poznana struktura o nazwie por zmiany przepuszczalności mitochondrialnej bierze czynny udział w regulowaniu tego, jak bardzo są one przepuszczalne dla różnych cząsteczek (zarówno dla ich ilości, jak i rodzaju). Zmiany w przepuszczalności błon mitochondrialnych mogą nieść za sobą tragiczne konsekwencje, włączając w to nieodwracalnie zniszczenie mitochondriów²³.

Olesoxime jest modulatorem pora zmiany przepuszczalności mitochondrialnej. Jest to cząsteczka podobna do cholesterolu. Najprawdopodobniej zapobiega ona uwalnianiu czynników zapoczątkowujących apoptozę z wnętrza mitochondriów albo blokuje inne mechanizmy aktywujące śmierć komórkową. Doświadczenia *in vitro* (w próbówce/na kulturach tkankowych) potwierdziły, że ten związek chroni neurony przed śmiercią komórkową. Również modele *in vivo* (na zwierzętach) bazujące na uszkodzeniach nerwów zaobserwowały ochronną rolę tego związku na neurony ruchowe. Co ważne w przypadku mysich modeli SLA zaobserwowano spowolnienie postępów choroby oraz wydłużenie życia zwierząt poddanych terapii²³⁻²⁶.

Próby kliniczne:

Dwie próby kliniczne na Olesoxime zostały zasponsorowane przez firmę Trophos (wykupiona przez Roche), która stworzyła lek²⁷⁻²⁹.

Wyniki jednej z prób zostały opublikowane w czasopiśmie naukowym. Pacjenci biorący udział w badaniu przyjmowali albo placebo i Rilutek, albo Olesoxime i Rilutek przez 18 miesięcy. Uczestnicy z obu grup byli poddawani serii testów mających ocenić postępy choroby. Sprawdzano między innymi ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w ALS), siłę mięśni, przeprowadzono badania spirometryczne. W próbie wzięło udział ponad 500 pacjentów. Niestety, pomimo iż lek był bezpieczny dla uczestników badania, nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy osobami stosującymi Olesoxime i placebo³⁰.

Bibliografia:

1. Harvey Lodish *et al.* *Molecular Cell Biology*. (W.H. Freeman and Company, 2007).
2. Martin, L. J. Biology of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **107**, 355–415 (2012).
3. Dal Canto, M. C. & Gurney, M. E. Development of central nervous system pathology in a

- murine transgenic model of human amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Pathol.* **145**, 1271–1279 (1994).
4. De Vos, K. J., Grierson, A. J., Ackerley, S. & Miller, C. C. J. Role of axonal transport in neurodegenerative diseases. *Annu. Rev. Neurosci.* **31**, 151–173 (2008).
 5. Doi, K. *et al.* Mitochondrial changes in motor neurons of homozygotes of leucine 126 TT deletion SOD1 transgenic mice. *Neuropathol. Off. J. Jpn. Soc. Neuropathol.* **28**, 269–276 (2008).
 6. Guégan, C. *et al.* Instrumental activation of bid by caspase-1 in a transgenic mouse model of ALS. *Mol. Cell. Neurosci.* **20**, 553–562 (2002).
 7. Higgins, C. M. J., Jung, C. & Xu, Z. ALS-associated mutant SOD1G93A causes mitochondrial vacuolation by expansion of the intermembrane space and by involvement of SOD1 aggregation and peroxisomes. *BMC Neurosci.* **4**, 16 (2003).
 8. Higgins, C. M. J., Jung, C., Ding, H. & Xu, Z. Mutant Cu, Zn superoxide dismutase that causes motoneuron degeneration is present in mitochondria in the CNS. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **22**, RC215 (2002).
 9. Hirano, A., Donnenfeld, H., Sasaki, S. & Nakano, I. Fine structural observations of neurofilamentous changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **43**, 461–470 (1984).
 10. Jung, C., Higgins, C. M. J. & Xu, Z. Mitochondrial electron transport chain complex dysfunction in a transgenic mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurochem.* **83**, 535–545 (2002).
 11. Kirkinezos, I. G. *et al.* Cytochrome c association with the inner mitochondrial membrane is impaired in the CNS of G93A-SOD1 mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **25**, 164–172 (2005).
 12. Magrané, J. & Manfredi, G. Mitochondrial function, morphology, and axonal transport in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxid. Redox Signal.* **11**, 1615–1626 (2009).
 13. Martin, L. J. *et al.* Motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis mutant superoxide dismutase-1 transgenic mice: mechanisms of mitochondriopathy and cell death. *J. Comp. Neurol.* **500**, 20–46 (2007).
 14. Menzies, F. M., Ince, P. G. & Shaw, P. J. Mitochondrial involvement in amyotrophic lateral

- sclerosis. *Neurochem. Int.* **40**, 543–551 (2002).
15. Sasaki, S. & Iwata, M. Mitochondrial alterations in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **66**, 10–16 (2007).
 16. Sasaki, S. & Iwata, M. Ultrastructural change of synapses of Betz cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci. Lett.* **268**, 29–32 (1999).
 17. Sasaki, S. & Iwata, M. Dendritic synapses of anterior horn neurons in amyotrophic lateral sclerosis: an ultrastructural study. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **91**, 278–283 (1996).
 18. Dobrowolny, G. *et al.* Skeletal muscle is a primary target of SOD1G93A-mediated toxicity. *Cell Metab.* **8**, 425–436 (2008).
 19. Kawamata, H. & Manfredi, G. Mitochondrial dysfunction and intracellular calcium dysregulation in ALS. *Mech. Ageing Dev.* **131**, 517–526 (2010).
 20. Vielhaber, S. *et al.* Mitochondrial DNA abnormalities in skeletal muscle of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J. Neurol.* **123 (Pt 7)**, 1339–1348 (2000).
 21. Vielhaber, S. *et al.* Visualization of defective mitochondrial function in skeletal muscle fibers of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **169**, 133–139 (1999).
 22. Wiedemann, F. R. *et al.* Impairment of mitochondrial function in skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **156**, 65–72 (1998).
 23. Martin, L. J. Olesoxime, a cholesterol-like neuroprotectant for the potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *IDrugs Investig. Drugs J.* **13**, 568–580 (2010).
 24. Bordet, T., Berna, P., Abitbol, J.-L. & Pruss, R. M. Olesoxime (TRO19622): A Novel Mitochondrial-Targeted Neuroprotective Compound. *Pharmaceuticals* **3**, 345–368 (2010).
 25. Bordet, T. *et al.* Identification and characterization of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622), a novel drug candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **322**, 709–720 (2007).
 26. Sunyach, C. *et al.* Olesoxime delays muscle denervation, astrogliosis, microglial activation and motoneuron death in an ALS mouse model. *Neuropharmacology* **62**, 2346–2352 (2012).
 27. <https://clinicaltrials.gov>.
 28. <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
 29. <http://www.roche.com/>.
 30. Lenglet, T. *et al.* A phase II-III trial of olesoxime in subjects with amyotrophic lateral sclerosis.

Eur. J. Neurol. **21**, 529–536 (2014).