

Pioglitazone, Actos

Pomysł:

Na świecie co roku zgłaszanych jest dziesiątki nowych leków. Na przykład w 2015 roku rekomendacje na wprowadzenie na rynek od Europejskiej Agencji Leków dostało 93 specyfików. Jednak jedynie 39 z nich zawierało nowe substancje aktywne¹. Stosowanie i poszukiwanie nowych aplikacji dla znanych już związków ma wiele zalet. Jeśli dany lek wcześniej był znany na rynku medycznym jego parametry, dawkowanie i efekty uboczne zostały w dużej mierze poznane. Oczywiście należy przeprowadzić dodatkowe badania dotyczące nowych terapii (inne dawki, skuteczność i bezpieczeństwo leku w leczeniu kolejnego schorzenia), aczkolwiek są one w znacznym stopniu ułatwione.

Wiele osób zajmujących się tematyką terapii przeciw SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) postanowiło pójść właśnie tą drogą. Jednym z przetestowanych leków jest Pioglitazone, który od lat jest stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2².

Mechanizm działania:

Pioglitazone jest agonistą (czyli aktywatorem) receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów gamma (PPAR γ - peroxisome proliferator-activated receptor γ). Receptor ten reguluje wiele funkcji, między innymi metabolizm lipidów, wzrost komórkowy, różnicowanie się komórek (na przykład w przypadku komórek wspomagających neurony takich jak oligodendrocyty), apoptozę i procesy zapalne. Uwagę naukowców zajmujących się problematyką SLA zwróciły przede wszystkim właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne związku²⁻⁷. Zaobserwowano na przykład, że lek reguluje aktywność prozapalnych białek takich jak STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3 - przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 3), iNOS (inducible nitric oxide synthase - indukowana syntaza tlenu azotu), COX-2 (cyklooksygenaza 2), NF- κ B (jądrowy czynnik transkrypcyjny)^{3,5}.

Przeprowadzono kilka prób z Pioglitazonem na zwierzętach chorujących na SLA. W kilku badaniach wykazano, że lek ten chroni neurony przed neurodegeneracją, zmniejsza poziom zaktywowanego mikrogleju, obniża poziom niektórych białek (na przykład COX-2, NF- κ B i iNOS). U leczonych myszy zaobserwowano ponadto opóźnienie pojawienia się symptomów, poprawę siły mięśni, zwiększenie masy ciała, a także wydłużenie życia⁸⁻¹⁰. Działanie neuroochronne Pioglitazolu potwierdzono również u owadzim modelu SLA u muszek owocowych noszących mutację w genie TDP-43 (białko TAR-43 wiążące DNA - mutacja w tym genie jest powiązana z SLA)¹¹.

Działanie ochronne leku w układzie nerwowym zaobserwowano także w przypadku innych schorzeń, na przykład w uszkodzeniach rdzenia kręgowego, niedokrwienych uszkodzeniach mózgu, stwardnieniu rozsianym czy chorobie Parkinsona¹²⁻¹⁵.

Próby kliniczne:

Dotychczasowe wykorzystanie Pioglitazonu u diabetyków pozwoliło na dość dokładne poznanie potencjalnych skutków ubocznych związanych z jego użytkowaniem. U osób przyjmujących lek (zazwyczaj w dawce 15-30 mg na dobę) zaobserwowano między innymi zakażenia górnych dróg oddechowych, hipoestezję, zaburzenia wzroku i zwiększenie masy ciała. Dodatkowo może dojść do retencji płynów, niewydolności serca, zwiększenia ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego, zaburzeń czynności wątroby, zmian parametrów hematologicznych, hipoglikemii oraz obrzęku płamki żółtej oka¹⁶.

Do tej pory odbyły się dwie próby kliniczne z Pioglitazonem: jedna w Stanach Zjednoczonych Ameryki i druga w Niemczech^{17, 18}. Próba przeprowadzona w Stanach opierała się na kombinacji dwóch związków: tretioniny (pochodnej witaminy A w dawce 20 mg na dobę) i Pioglitazonu (30 mg na dobę). W badaniu brało udział 27 pacjentów, którzy jako podstawową terapię stosowali Riluzol. Część pacjentów dostawała placebo. Próba kliniczna trwała 6 miesięcy. Osobom biorącym udział w badaniu regularnie pobierano płyn mózgowo-rdzeniowy w celu mierzenia biomarkerów

(białko tau i pNF-H – sfosforylowane ciężkie łańcuchy neurofilamentów) oraz mierzono postępy choroby za pomocą ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA). Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w postępach choroby pomiędzy grupą placebo, a tą poddaną terapii. Zauważono jednak korelację pomiędzy początkową ilością pNF-H i szybkością pogarszania się stanu chorych¹⁹.

W próbie przeprowadzonej w Niemczech na Uniwersytecie Ulm wzięło udział 219 pacjentów. Badani byli podzieleni na grupę przyjmującą 45 mg Pioglitazonu dziennie i placebo. Obie grupy regularnie przyjmowały Riluzol. Pacjentów porównywano pod względem czasu śmierci, skali ALSFRS-R, parametrów spirometrycznych i poziomu jakości życia. Sama terapia była dobrze tolerowana przez osoby przyjmujące lek, jednak nie zaobserwowano znaczących różnic w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W związku z tą obserwacją badanie przedterminowo zakończono²⁰.

Część środowiska naukowego twierdzi, że fiasko prób klinicznych powiązanych z Pioglitazonem może mieć związek z pierwotną funkcją leku, jakim jest wspomaganie leczenia osób z cukrzycą typu 2. Związek ten ma działanie przeciwcukrzycowe (zwiększa wrażliwość na insulinę) i przeciwdziałające podwyższonej ilości lipidów we krwi. O ile u cukrzyków efekty te są kluczowe dla terapii, to w przypadku pacjentów cierpiących na SLA mogą mieć odwrotny skutek. Niektórzy badacze uważają, że pewne elementy zespołu metabolicznego mogą wręcz sprzyjać lepszym prognozom u pacjentów z SLA². Swoją teorię argumentują badaniami, gdzie u myszy cierpiących na SLA badano wpływ diety na ich przeżywalność. U zwierząt przyjmujących dietę bogatą w energię, czyli ze zwiększoną ilością tłuszczu, zaobserwowano wydłużenie życia. Z kolei zastosowanie diety uboższej w energię wykazało odwrotny efekt. Podejrzewa się, że ma to związek ze zwiększonym metabolizmem zaobserwowanym u niektórych pacjentów chorujących na SLA²¹⁻²⁵. Należy jednak pamiętać, że przypadek każdego pacjenta jest inny i wszelkie decyzje dotyczące zmian diety i terapii powinny zostać skonsultowane z lekarzem prowadzącym.

Bibliografia:

1. Annual Report 2015. *European Medicines Agency*. (2015).
2. Jawaid, A. *et al.* Trials of antidiabetic drugs in amyotrophic lateral sclerosis: proceed with caution? *Neurodegener. Dis.* **13**, 205-208 (2014).
3. Shibata, N. *et al.* Activation of STAT3 and inhibitory effects of pioglitazone on STAT3 activity in a mouse model of SOD1-mutated amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropharmacology*. **30**, 353-360 (2010).
4. Pinto, M. *et al.* Pioglitazone ameliorates the phenotype of a novel Parkinson's disease mouse model by reducing neuroinflammation. *Mol. Neurodegener.* **11**, 25 (2016).
5. Kiaei, M. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Huntington's Disease. *PPAR Res.* **2008** (2008).
6. Mandrekar-Colucci, S. *et al.* PPAR agonists as therapeutics for CNS trauma and neurological diseases. *ASN Neuro.* **5**, e00129 (2013).
7. Sakamoto, J. *et al.* Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **278**, 704-711 (2000).
8. Schütz, B. *et al.* The oral antidiabetic pioglitazone protects from neurodegeneration and amyotrophic lateral sclerosis-like symptoms in superoxide dismutase-G93A transgenic mice. *J. Neurosci.* **24**, 7805-7812 (2005).
9. Kiaei, M. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist extends survival in transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Neurol.* **191**, 331-336 (2005).
10. Shibata, N. *et al.* Effects of the PPARgamma activator pioglitazone on p38 MAP kinase and IkappaBalpha in the spinal cord of a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology*. **28**, 387-398 (2008).
11. Joardar, A. *et al.* PPAR gamma activation is neuroprotective in a Drosophila model of ALS based on TDP-43. *Hum. Mol. Genet.* **15**, 1741-1754 (2015).

12. Park, SW. *et al.* Thiazolidinedione class of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists prevents neuronal damage, motor dysfunction, myelin loss, neuropathic pain, and inflammation after spinal cord injury in adult rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **320**, 1002-1012 (2007).
13. Tureyen, K. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists induce neuroprotection following transient focal ischemia in normotensive, normoglycemic as well as hypertensive and type-2 diabetic rodents. *J. Neurochem.* **101**, 41-56 (2007).
14. Barbeito, AG. *et al.* Motor neuron-immune interactions: the vicious circle of ALS. *J. Natural Transm.* **117**, 981-1000 (2010).
15. Swanson, CR. *et al.* The PPAR- γ agonist pioglitazone modulates inflammation and induces neuroprotection in parkinsonian monkeys. *J. Neuroinflammation.* **8**, 91 (2011).
16. <http://ec.europa.eu/>
17. <https://clinicaltrials.gov/>
18. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
19. Levine, TD. *et al.* A Pilot Trial of Pioglitazone HCl and Tretinoin in ALS: Cerebrospinal Fluid Biomarkers to Monitor Drug Efficacy and Predict Rate of Disease Progression. *Neurol. Res. Int.* **2012**, 582075 (2012).
20. Dupuis, L. *et al.* A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Combination with Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One.* **7**, e37885 (2012).
21. Dupuis, L. *et al.* Evidence of defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 11159-11164 (2004).
22. Mattson, MP. *et al.* Energy intake and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromolecular Med.* **9**, 17-20 (2007).
23. Desport, JC. *et al.* Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* **74**, 328-334 (2001).
24. Kasarskis, EJ. *et al.* Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am. J. Clin. Nutr.* **63**, 130-137 (1996).
25. Schmitt, F. *et al.* A plural role for lipids in motor neuron diseases: energy, signaling and structure. *Front. Cell Neurosci.* **8**, 25 (2014).