

# Rasagilina, Azilect

## Pomysł:

Chorobami neurodegeneracyjnymi nazywamy schorzenia, w których wyniku następuje utrata komórek nerwowych. Choroby te różnią się między sobą zarówno przyczynami, jak i rodzajem komórek nerwowych, które ulegają uszkodzeniom. W niektórych przypadkach leki, które są stosowane w przypadku jednego schorzenia, mogą mieć szersze spektrum działania. Dlatego też związki, które zostały dopuszczone do stosowania w jednej chorobie neurodegeneracyjnej, mogą w czasie późniejszym zostać przebadane pod względem skuteczności w przypadku innych schorzeń. Przykładem takiego leku jest stosowany w chorobie Parkinsona Azilect (Rasagilina).

## Mechanizm działania:

Rasagilina jest inhibitorem monoaminooksydazy B (MAO-B), która jest współodpowiedzialna za metabolizm dopaminy. U pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona następuje obumieranie komórek odpowiedzialnych między innymi za wydzielanie tego neurotransmitera. Azilect, blokując działanie MOA-B, powoduje zwiększenie ilości dopaminy u pacjentów<sup>1,2</sup>.

W przypadku osób z SLA mechanizm działania leku jest inny. Badania nad Rasagiliną wykazały, że związek ten może stabilizować mitochondria w komórkach, redukować stres oksydacyjny i ostatecznie hamować apoptozę (śmierć komórkową)<sup>3,4</sup>.

Testy na kulturach tkankowych zademonstrowały, że lek ten ma ochronny wpływ na komórki nerwowe<sup>5,6</sup>. Udało się również przeprowadzić doświadczenie na gryzoniach chorujących na SLA. Mysiom podawano Rasagilinę lub Rasagilinę z Riluzolem (Rilutek). W przypadku kombinacji obu leków udało się wydłużyć przeżywalność zwierząt aż o 20%<sup>7</sup>. Wyniki te stanowiły bardzo mocny argument przemawiający za rozpoczęciem prób klinicznych z udziałem pacjentów cierpiących na SLA.

## Próby kliniczne:

Jako że Rasagilina jest już używana w medycynie, jej efekty uboczne są dobrze znane. Do najczęstszych (w monoterapii) zaliczają się między innymi reakcje alergiczne, niestrawność, objawy grypopodobne, depresja i bóle stawów. W przypadku najbardziej poważnych (i rzadszych) skutków ubocznych zaobserwowano między innymi nadciśnienie (hipertensję) lub niedociśnienie (hipotensję), senność, otępienie, halucynacje, psychozy, wysokie gorączki, a także dowiedziono, że lek ten zwiększa ryzyko zachorowania na czerniaka (nowotwór złośliwy skóry). W przypadku stosowania należy zwrócić baczną uwagę na interakcje Azilectu z innymi lekami<sup>8</sup>.

Do tej pory odbyło się kilka prób klinicznych dotyczących zastosowania Rasagiliny w SLA. Dwie z nich (jedna w Niemczech, druga w Stanach Zjednoczonych Ameryki) wciąż trwają i mają się zakończyć na przełomie czerwca-sierpnia w 2016 roku<sup>9,10</sup>.

Na podstawie poprzednich badań opublikowano artykuł naukowy dotyczący Rasagiliny w SLA. Próba kliniczna odbyła się w Stanach Zjednoczonych na 36 pacjentach. Uczestnicy przyjmowali 2mg Rasagiliny dziennie przez okres dwunastu miesięcy. Najczęściej obserwowanym efektem ubocznym były mdłości. Postępy choroby były mierzone za pomocą skali ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA). Wyniki były następnie porównywane do danych historycznych. Dodatkowo monitorowano występowanie efektów ubocznych oraz kontrolowano niektóre biomarkery. W trakcie badań nie stwierdzono znaczących różnic w zmianach postępów choroby mierzonych za pomocą ALSFRS-R. Dopiero przy uwzględnieniu czasu trwania choroby pojawiły się różnice sugerujące korzystny efekt przyjmowania Rasagiliny<sup>11</sup>.

Zmianie uległy również parametry niektórych badanych biomarkerów: na przykład zwiększył się potencjał błony mitochondrialnej i zmniejszyły się ilości niektórych markerów apoptozy (takich jak stosunek białek Bcl-2/Bax). Wyniki te sugerują zmianę stanu mitochondriów w kierunku wspomagania przeżywalności komórek. Autorzy badania stwierdzili, że istnieją przesłanki do przeprowadzenia kolejnych prób klinicznych, tym razem z udziałem placebo, aby potwierdzić

pozytywny wpływ przyjmowania Rasagiliny przez pacjentów cierpiących na SLA <sup>11</sup>.

#### Bibliografia:

1. Korchounov, A., Meyer, M. F. & Krasnianski, M. Postsynaptic nigrostriatal dopamine receptors and their role in movement regulation. *J. Neural Transm.* **117**, 1359–1369 (2010).
2. Leegwater-Kim, J. & Bortan, E. The role of rasagiline in the treatment of Parkinson's disease. *Clin. Interv. Aging* **5**, 149–156 (2010).
3. Maruyama, W., Akao, Y., Youdim, M. B., Davis, B. A. & Naoi, M. Transfection-enforced Bcl-2 overexpression and an anti-Parkinson drug, rasagiline, prevent nuclear accumulation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase induced by an endogenous dopaminergic neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol. *J. Neurochem.* **78**, 727–735 (2001).
4. Maruyama, W., Youdim, M. B. & Naoi, M. Antiapoptotic properties of rasagiline, N-propargylamine-1(R)-aminoindan, and its optical (S)-isomer, TV1022. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **939**, 320–329 (2001).
5. Chen, J. J. & Swope, D. M. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease. *J. Clin. Pharmacol.* **45**, 878–894 (2005).
6. Youdim, M. B., Gross, A. & Finberg, J. P. Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br. J. Pharmacol.* **132**, 500–506 (2001).
7. Waibel, S., Reuter, A., Malessa, S., Blaugrund, E. & Ludolph, A. C. Rasagiline alone and in combination with riluzole prolongs survival in an ALS mouse model. *J. Neurol.* **251**, 1080–1084 (2004).
8. <http://www.fda.gov/>.
9. <https://clinicaltrials.gov>.
10. <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
11. Macchi, Z. *et al.* A multi-center screening trial of rasagiline in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Possible mitochondrial biomarker target engagement. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **16**, 345–352 (2015).