

TCH346, Omigapil, CGP3466

Pomysł:

SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) jest chorobą neurodegeneracyjną, w której wyniku następuje śmierć motoneuronów. Obecnie istnieje wiele teorii na temat przyczyn obumierania tych komórek^{1,2}. Część z rozważanych mechanizmów może prowadzić do apoptozy: zaprogramowanej śmierci komórkowej. Jest to proces bardzo ważny. Nawet w zdrowym organizmie śmierć pojedynczych komórek zachodzi cały czas. Apoptoza pozwala na kontrolowaną śmierć, co oznacza, że komórka obumiera w sposób 'bezpieczny'. Wskutek szeregu procesów jest stopniowo utylizowana i nie stwarza zagrożenia dla innych komórek, jak może się zdarzyć w przypadku np. nekrozy (innego rodzaju śmierci komórkowej, gdzie zawartość umierającej komórki 'wylewa się' do przestrzeni międzykomórkowej i może szkodzić innym elementom organizmu). Jednak w przypadku, gdy proces regulacji apoptozy wymyka się spod kontroli, może dojść do rozwoju poważnych schorzeń. Na przykład, blokada procesów programowanej śmierci komórkowej jest powiązana z wieloma nowotworami. Z kolei w przypadku, gdy następuje usunięcie 'blokady' apoptozy w konsekwencji mogą rozwinąć się schorzenia autoimmunologiczne lub neurodegeneracyjne^{3,4}.

W przypadku SLA wciąż toczy się dyskusja o to, w jak dużym stopniu procesy apoptotyczne wpływają na postępy choroby. Niemniej niektóre grupy badawcze, zajmujące się potencjalnymi lekami na tę chorobę, zdecydowały się na skoncentrowanie swoich wysiłków właśnie an tym procesie. Jednym z wyników takich badań jest TCH346 opracowywany przez firmę Novartis⁵.

Mechanizm działania:

Głównym celem TCH346 są procesy apoptozy. Badania sugerują, że lek ten wpływa na działanie enzymu dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego, który bierze udział w glikolizie^{5,6}. Testy nad ty, białkiem wykazały, że jest on jednym z regulatorów apoptozy. Wpływa ono na proces permeabilizacji (zwiększenie przepuszczalności) błon mitochondriów, w której wyniku na zewnątrz tych organelli wydostają się cząsteczki odpowiedzialne za rozpoczęcie procesu programowanej śmierci komórkowej⁷.

Badania *in vitro*, jak i *in vivo* potwierdziły właściwości antyapoptotyczne TCH346. Lek wykazywał działanie ochronne na neurony w przypadku ischemii (niedokrwienie mózgu) i napadów padaczkowych. Zwiększył też przeżywalność zwierząt cierpiących na choroby neurodegeneracyjne motoneuronów (inne niż SLA) oraz poprawił kondycję zwierząt cierpiących na dystrofię mięśniową. Podejrzewa się, że może on znaleźć zastosowanie w przypadku chorób Parkinsona i Alzheimer^{5,6,8-10}.

Należy jednak nadmienić, że nie wszystkie badania przedkliniczne wykazały skuteczność leku. Żadnych pozytywnych efektów nie zaobserwowano na przykład u myszy cierpiących na SLA, którym podawano związek¹¹.

Próby kliniczne:

W bazie danych prób klinicznych można znaleźć informację o trzech badaniach sponsorowanych przez firmę Novartis. Dwie z nich odbyły się w Stanach Zjednoczonych, a jedna w obejmowała zarówno kraje Ameryki Północnej, jak i Europy. Wszystkie próby zakończyły się w zbliżonym terminie.¹²

W 2007 roku został opublikowany artykuł naukowy opisujący wyniki próby klinicznej, w której wzięło udział prawie sześćset pacjentów z Ameryki i Europy. Pacjenci byli losowo przydzielani do grup przyjmujących lek (stosowano cztery różne dawki od 1-15 mg TCH346 dziennie) lub placebo. Terapia trwała minimum 24 tygodnie. W czasie trwania eksperymentu porównywano wyniki ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA), siły mięśniowej, funkcji płuc i przeżywalności. Niestety nie zaobserwowano korzyści ze stosowanej terapii w żadnej z grup przyjmujących specyfik¹³.

Bibliografia:

1. Turner, M. R. *et al.* Mechanisms, models and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **14**, 19–32 (2013).
2. Zarei, S. *et al.* A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.* **6**, (2015).
3. Wlodkovic, D., Telford, W., Skommer, J. & Darzynkiewicz, Z. Apoptosis and Beyond: Cytometry in Studies of Programmed Cell Death. *Methods Cell Biol.* **103**, 55–98 (2011).
4. Zeng, W. *et al.* Molecular Imaging of Apoptosis: From Micro to Macro. *Theranostics* **5**, 559–582 (2015).
5. Mück-Seler, D. & Pivac, N. TCH-346 (Novartis). *IDrugs Investig. Drugs J.* **3**, 530–535 (2000).
6. Waldmeier, P. C., Boulton, A. A., Cools, A. R., Kato, A. C. & Tatton, W. G. Neurorescuing effects of the GAPDH ligand CGP 3466B. *J. Neural Transm. Suppl.* 197–214 (2000).
7. Tarze, A. *et al.* GAPDH, a novel regulator of the pro-apoptotic mitochondrial membrane permeabilization. *Oncogene* **26**, 2606–2620 (2006).
8. Andringa, G. *et al.* Systemic administration of the propargylamine CGP 3466B prevents behavioural and morphological deficits in rats with 6-hydroxydopamine-induced lesions in the substantia nigra. *Eur. J. Neurosci.* **12**, 3033–3043 (2000).
9. Sagot, Y. *et al.* An orally active anti-apoptotic molecule (CGP 3466B) preserves mitochondria and enhances survival in an animal model of motoneuron disease. *Br. J. Pharmacol.* **131**, 721–728 (2000).
10. Yu, Q. *et al.* Omigapil Treatment Decreases Fibrosis and Improves Respiratory Rate in dy2J Mouse Model of Congenital Muscular Dystrophy. *PLoS ONE* **8**, (2013).
11. Groeneveld, G. J. *et al.* CGP 3466B has no effect on disease course of (G93A) mSOD1 transgenic mice. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **5**, 220–225 (2004).
12. <https://clinicaltrials.gov/>.
13. Miller, R. *et al.* Phase II/III randomized trial of TCH346 in patients with ALS. *Neurology* **69**, 776–784 (2007).