

## Talampanel, GYKI 537773, LY300164

### **Pomysł:**

Kwas glutaminowy jest jednym z najważniejszych neuroprzekaźników w naszym mózgu. Uwolniony z jednej komórki nerwowej aktywuje receptory glutaminowe obecne na kolejnym neuronie powodując jego ekscytację i depolaryzację błony komórkowej (zwiększenie potencjału błony komórkowej). W przypadku, gdy błona komórkowa osiągnie pewien stopień depolaryzacji komórka generuje potencjał akcyjny: elektryczny sygnał przekazywany wzdłuż aksonu aż do kolejnej synapsy z innym neuronem lub komórką mięśniową, gdzie następuje uwolnienie kolejnej porcji któregoś z neurotransmiterów. Tak więc kwas glutaminowy stanowi kluczowy element sygnalizacji komórkowej <sup>1</sup>.

Sytuacja robi się niebezpieczna w momencie, gdy zawiodą mechanizmy usuwania lub kontrolujące ilość uwalnianego kwasu glutaminowego. Dochodzi wtedy do zbyt dużego stężenia tego związku w przestrzeni międzykomórkowej, nadmiernej ekscytacji neuronów, zaburzeń gospodarki jonowej i ewentualnie śmierci komórkowej. Taką sytuację nazywamy stresem ekscytotoksycznym. Proces ten został powiązany z procesami patologicznymi związanymi z patogenezą SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica), a literatura naukowa zapewnia obecnie wiele dowodów na zachodzenie tego rodzaju procesu zarówno u pacjentów jak i w przypadku modeli zwierzęcych choroby <sup>2-9</sup>. Przeciwdziałanie ekscytotoksyczności stanowi cel terapeutyczny potencjalnych leków na SLA takich jak Talampanel.

### **Mechanizm działania:**

Talampanel jest antagonistą receptorów glutaminowych typu AMPA (kwas  $\alpha$ -amino-3-hydrokso-5-metylo-4-izoksazolo-propionowy) i kainowych, czyli ma możliwość blokowania aktywności tych dwóch receptorów. Oznacza to, że w przypadku obecności leku, nawet jeśli w okolicy białka receptora pojawi się kwas glutaminowy, to nie ma on możliwości aktywowania tej proteiny. Badania wykazały, że związek ten jest antagonistą niekompetytywnym, czyli wiąże się z receptorem w innym miejscu niż kwas glutaminowy <sup>10, 11</sup>.

Naukowcy dostrzegli potencjał terapeutyczny tego związku. W modelach zwierzęcych kilku schorzeń powiązanych z ekscytotoksycznością zaobserwowano efekt neuroochronny po aplikacji leku. Obserwacje dotyczyły między innymi: urazowych i niedokrwiennych uszkodzeń mózgu, epilepsji, zapaleń mózgu i rdzenia związanych z infekcjami wirusowymi, a także w przypadku myszy chorujących na SLA (lek podawany przed pojawieniem się symptomów) <sup>12-20</sup>.

Odbyło się również kilka prób klinicznych na ludziach z wykorzystaniem Talampanelu u osób cierpiących na epilepsję i złośliwe glejaki (nowotwory powstałe z komórek glejowych mózgu i rdzenia kręgowego) <sup>21-25</sup>.

### **Próby kliniczne:**

W przypadku pacjentów z SLA przeprowadzono trzy próby kliniczne. Dwie z nich były sponsorowane przez firmę Teva Pharmaceutical Industries i zostały przeprowadzone w krajach Ameryki Północnej, Europie i Izraelu. Na podstawie trzeciego badania powstał artykuł naukowy przygotowany przez grupę badawczą ze Stanów Zjednoczonych <sup>26-29</sup>.

Artykuł został opublikowany w 2010 roku. Badanie obejmowało 59 osób, które otrzymywały 50 mg leku trzy razy dziennie lub placebo przez okres dziewięciu miesięcy. Mierzono kilka parametrów, między innymi siłę mięśniową, funkcje oddechowe i motoryczne oraz przeprowadzano pomiary ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA). Terapia była generalnie dobrze tolerowana przez pacjentów. W grupie przyjmującej lek częściej zdarzały się zawroty głowy i senność. Choć nie osiągnięto znaczącego efektu statystycznego, naukowcy zaobserwowali trend w kierunku spowolnienia postępów choroby w przypadku grupy przyjmującej Talampanel <sup>26</sup>.

Próby przeprowadzone przez firmę Teva obejmowały znacznie większą liczę osób. W pierwszej z nich wzięło udział 559, a w drugiej 446 osób. W pierwszym badaniu pacjenci byli podzieleni na 3

grupy: przyjmujących 150 lub 75 mg leku na dobę (oba warianty w 3 dawkach) oraz placebo. Badanie trwało 52 tygodnie. Drugie badanie było przedłużeniem pierwszego i obejmowało pacjentów uczestniczących w pierwszej próbie. Pacjenci przyjmowali 150 mg/dobę Talampanelu w trzech dawkach. Badanie wykazało, że lek był bezpieczny i dobrze tolerowany przez ludzi, jednak nie udało się zaobserwować korzyści płynących z terapii. Z tego powodu druga próba została przedwcześnie zakończona <sup>27-29</sup>.

#### Bibliografia:

1. Eric Kandel, James Schwartz & Thomas Jessell. *Principles of Neural Science*. (McGraw-Hill Medical, 2000).
2. Bae, JS. *et al.* The puzzling case of hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Clin. Neurol. Seoul Korea* **9**, 65–74 (2013).
3. Fray, AE. *et al.* The expression of the glial glutamate transporter protein EAAT2 in motor neuron disease: an immunohistochemical study. *Eur. J. Neurosci.* **10**, 2481–2489 (1998).
4. Howland, DS. *et al.* Focal loss of the glutamate transporter EAAT2 in a transgenic rat model of SOD1 mutant-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99**, 1604–1609 (2002).
5. Perry, TL. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis: amino acid levels in plasma and cerebrospinal fluid. *Ann. Neurol.* **28**, 12–17 (1990).
6. Rothstein, JD. *et al.* Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* **38**, 73–84 (1995).
7. Rothstein, JD. *et al.* Decreased Glutamate Transport by the Brain and Spinal Cord in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **326**, 1464–1468 (1992).
8. Spreux-Varoquaux, O. *et al.* Glutamate levels in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis: a reappraisal using a new HPLC method with coulometric detection in a large cohort of patients. *J. Neurol. Sci.* **193**, 73–78 (2002).
9. Foran, E. & Trotti, D. Glutamate Transporters and the Excitotoxic Path to Motor Neuron Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Antioxid. Redox Signal.* **11**, 1587–1602 (2009).
10. Wang, C. & Niu, L. Mechanism of Inhibition of the GluA2 AMPA Receptor Channel Opening by Talampanel and Its Enantiomer: The Stereochemistry of the 4-Methyl Group on the Diazepine Ring of 2,3-Benzodiazepine Derivatives. *ACS Chem. Neurosci.* **4**, 635-644 (2013).
11. <https://www.tocris.com/>
12. Belayev, L. *et al.* Talampanel, a novel noncompetitive AMPA antagonist, is neuroprotective after traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma.* **18**, 1031-1038 (2001).
13. Dhir, A. & Chavda, V. Pre- and post-exposure talampanel (GYKI 53773) against kainic acid seizures in neonatal rats. *Pharmacol. Rep.* **68**, 190-195 (2016).
14. Griffin, DE. Alphavirus Encephalomyelitis: Mechanisms and Approaches to Prevention of Neuronal Damage. *Neurotherapeutics* (2016).
15. Aujla, PK. *et al.* Talampanel suppresses the acute and chronic effects of seizures in a rodent neonatal seizure model. *Epilepsia.* **50**, 694-701 (2009).
16. Paizs, M. *et al.* Talampanel reduces the level of motoneuronal calcium in transgenic mutant SOD1 mice only if applied presymptomatically. *Amyotroph. Lateral Scler.* **12**, 340-344 (2011).
17. Greene, IP. *et al.* Protection from fatal viral encephalomyelitis: AMPA receptor antagonists have a direct effect on the inflammatory response to infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105**, 3575-3580 (2008).
18. Erdo, F. *et al.* Talampanel improves the functional deficit after transient focal cerebral ischemia in rats. A 30-day follow up study. *Brain Res. Bull.* **68**, 269-276 (2006).
19. Erdo, F. *et al.* The AMPA-antagonist talampanel is neuroprotective in rodent models of focal cerebral ischemia. *Brain Res. Bull.* **66**, 43-49 (2005).
20. Denes, L. *et al.* Talampanel a non-competitive AMPA-antagonist attenuates caspase-3 dependent apoptosis in mouse brain after transient focal cerebral ischemia. *Brain Res. Bull.* **70**, 260-262 (2006).

21. Chappell, AS. *et al.* A crossover, add-on trial of talampanel in patients with refractory partial seizures. *Neurology*. **58**, 1680-1682 (2002).
22. Langan, YM. *et al.* Talampanel, a new antiepileptic drug: single- and multiple-dose pharmacokinetics and initial 1-week experience in patients with chronic intractable epilepsy. *Epilepsia*. **44**, 46-53 (2003).
23. Ishiuchi, S. *et al.* Blockage of Ca(2+)-permeable AMPA receptors suppresses migration and induces apoptosis in human glioblastoma cells. *Nat. Med.* **8**, 971-978 (2002).
24. Iwamoto, FM. *et al.* Phase 2 trial of talampanel, a glutamate receptor inhibitor, for adults with recurrent malignant gliomas. *Cancer*. **116**, 1776-1782 (2010).
25. Grossman, SA. *et al.* Talampanel with standard radiation and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma: a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* **27**, 4155-4161 (2009).
26. Pascuzzi, RM. *et al.* A phase II trial of talampanel in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral. Scler.* **11**, 266-271 (2010).
27. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
28. <https://clinicaltrials.gov/>