

Tirasemtiv, CK-2017357

Pomysł:

Choroby, takie jak SLA (stwardnienie zanikowe boczne - *sclerosis lateralis amyotrophica*), stanowią potężne wyzwanie dla naukowców. Podczas gdy zastępy badaczy głowią się nad ostatecznym rozwiązaniem dotyczącym terapii na to schorzenie, rokrocznie wzrasta liczba chorych. Część uczonych, zamiast koncentrować się nad ostatecznym rozwiązaniem, skupiła się nad poprawieniem jakości życia chorujących pacjentów. Jednym z kandydatów na taką właśnie terapię jest Tirasektiv opracowywany przez firmę biofarmaceutyczną Cytokinetics¹.

Mechanizm działania:

Jak właściwie działają mięśnie? Skurcz mięśni jest zapoczątkowany w neuronach unerwiających włókna mięśniowe (neurony motoryczne/motoneurony). Kiedy taka komórka nerwowa otrzyma wystarczająco silny sygnał aktywujący od swoich poprzedników, wysyła potencjał akcyjny (impuls elektryczny) wzdłuż swojego aksonu. Po dojściu do jego końca (do płytki nerwowo-mięśniowej), skutek tego sygnału następuje uwolnienie acetylocholino (neurotransmitter). Związek ten aktywuje receptory znajdujące się po drugiej stronie płytki, na włóknach mięśniowych. Aktywacja receptorów acetylocholinowych powoduje depolaryzację (zmianę potencjału błony komórkowej na bardziej dodatni), co z kolei skutkuje uwolnieniem wapnia ze zbiorników w retikulum endoplazmatycznym (system błon wewnątrz komórek) w mięśniach. Ten jon (Ca^{2+}) łączy się z dwoma białkami: tropomiozyną i troponiną, które normalnie blokują interakcję między miozyną i aktyną (dwoma białkami odpowiedzialnymi za skurcz mięśni). Przyłączenie Ca^{2+} znosi tę blokadę i umożliwia skurcz. Im więcej sygnałów dociera do motoneuronów, tym więcej acetylocholino (i ostatecznie jonów wapnia) jest uwalnianych^{2,3}.

Obumieranie motoneuronów sprawia, że do mięśni dociera coraz mniej sygnałów. Tirasektiv wiąże się do troponiny i sprawia, że jon wapniowy odłącza się od niej wolniej. Powoduje to, że włókna mięśniowe są bardziej wrażliwe na jony wapniowe (i mniej wapnia jest wymagane, aby osiągnąć skurcz mięśni)^{4,5}. W zdrowych włóknach mięśniowych lek ten zwiększył odpowiedź włókien na sygnały pochodzące z nerwów. W przypadku myszy chorujących na SLA aplikacja leku znacząco poprawiła siłę mięśni tych zwierząt⁴.

Badania kliniczne:

Firma Cytokinetics na swojej stronie informuje, że Tirasektiv został przetestowany w dziewięciu próbach klinicznych jako potencjalny lek przeciwko miastenii, utykaniu oraz właśnie SLA¹. W bazach danych prób klinicznych dotyczących SLA jest informacja o czterech skończonych próbach (w tym jednej, która obejmowała swoim zasięgiem Europę)⁶.

Na podstawie wyników z tych badań opublikowano 2 artykuły naukowe. Pierwszy artykuł dotyczył pojedynczego badania, w czasie którego pacjentom podawano od 250-500 mg leku na dobę. W czasie próby zaobserwowano, że Torasektiv był dobrze tolerowany przez pacjentów, a najczęstszym efektem ubocznym było generalne osłabienie oraz zawroty głowy. Pacjenci oraz lekarze zaobserwowali generalną poprawę po rozpoczęciu terapii. Poprawiły się również parametry maksymalnej wentylacji dowolnej oraz submaksymalnej wydolności uścisku dłoni⁷.

Drugi artykuł opisywał wyniki zbiorcze z kilku prób klinicznych. W sumie przeanalizowano wyniki od 143 pacjentów cierpiących na SLA i przyjmujących Tirasektiv przez 21 lub mniej dni. Porównano wyniki wielu parametrów w zależności od koncentracji leku w serum, w tym: wyniki ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w ALS), parametry czynności płuc, ocenę siły mięśniowej i submaksymalną wydolność uścisku dłoni. Autorzy artykułu zaobserwowali zależność pomiędzy stężeniem leku w płazmie a zmianą powyżej wymienionych parametrów od wartości wyjściowych (na początku badania). Większość z parametrów uległa poprawie w czasie trwania terapii⁸.

W kwietniu 2014 roku w czasie dorocznego spotkania Akademii Neurologii (Annual Academy of Neurology) zostały zaprezentowane wyniki z jeszcze nowszej próby klinicznej z Tirasektivem.

Streszczenie tej prezentacji jest dostępne na stronie bloga Stowarzyszenia Chorób Neuronów Ruchowych (Motor Neuron Disease Association - MND Association). Przetestowano ponad 600 pacjentów przyjmujących lek lub placebo przez 12 tygodni. W artykule internetowym podsumowującym te wyniki znajduje się informacja, że po raz kolejny udało się potwierdzić bezpieczeństwo leku. Niestety nie zaobserwowano zmian w szybkości postępów choroby, mierzonych za pomocą ALSFRS-R ⁹.

Obecnie trwa rekrutacja na kolejną próbę kliniczną z Tirasemtivem (stan na lipiec 2016 roku). Badanie będzie obejmowało swoim zasięgiem zarówno Amerykę Północną, jak i wiele krajów Europy (niestety z wyłączeniem Polski). W próbie będzie wykorzystywane placebo. Kontaktując się w sprawie uczestnictwa, należy odnosić się do numeru badania z bazy danych badań klinicznych (NCT02496767). Adresy kontaktowe, miejsca lokacji i inne informacje są dostępne na stronie internetowej załączonej poniżej (strona w języku angielskim) ⁶.

Próba kliniczna z Tirasemtivem (strona w języku angielskim):

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02496767>

Bibliografia:

1. <http://cytokinetics.com/>.
2. Eric Kandel, James Schwartz & Thomas Jessell. *Principles of Neural Science*. (McGraw-Hill Medical, 2000).
3. Harvey Lodish *et al.* *Molecular Cell Biology*. (W.H. Freeman and Company, 2007).
4. Hwee, D. T. *et al.* Fast Skeletal Muscle Troponin Activator tirasemtiv Increases Muscle Function and Performance in the B6SJL-SOD1G93A ALS Mouse Model. *PLoS ONE* **9**, (2014).
5. Russell, A. J. *et al.* Activation of fast skeletal muscle troponin as a potential therapeutic approach for treating neuromuscular diseases. *Nat. Med.* **18**, 452–455 (2012).
6. <https://clinicaltrials.gov>.
7. Shefner, J. *et al.* Safety, tolerability and pharmacodynamics of a skeletal muscle activator in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **13**, 430–438 (2012).
8. Shefner, J. M., Wolff, A. A. & Meng, L. The relationship between tirasemtiv serum concentration and functional outcomes in patients with ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **14**, 582–585 (2013).
9. <https://mndresearch.wordpress.com>.