

Potential Drugs for Neurodegenerative Diseases

นายแพทย์นิพัทธ์ อิศรเสนา ณ ออยุธยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABSTRACT

There has been remarkable progress in the study of the causes, the pathogenesis, and the mechanism of cell death in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and polyglutamine diseases. Several new therapeutic approaches, which are more closely targeted to the pathogenesis of the disease, are being explored. This review summarizes the development of these potentially disease modifying treatments.

โรคในกลุ่ม neurodegenerative disorders หรือโรคความเสื่อมของระบบประสาทเป็นปัญหาสำคัญในปัจจุบัน ประมาณว่ามีผู้ป่วยเป็นโรคสมองเสื่อมชนิด Alzheimer's อยู่กว่า 25 ล้านคนในโลก ผู้ป่วยเป็นโรค Parkinson's disease อีกกว่า 5 ล้านคน ผู้ป่วยเหล่านี้ค่อยๆ สูญเสียความสามารถในการช่วยเหลือตนเอง ทำให้ขาดคุณภาพในการดำเนินชีวิต เนื่องจากเป็นโรคเรื้อรัง ผู้ป่วยต้องทนทุกข์ทรมานอยู่เป็นเวลานาน ใช้ค่าใช้จ่ายสูง ยาที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ที่ผ่านมาเพียงลดหรือชะลออาการแสดงออกของโรคโดยแทบไม่มีผลต่อการดำเนินของโรค จากความก้าวหน้าสามารถหยุดยั้งการตายของเซลล์ประสาทได้ ถึงแม้จะมีความพยายามอย่างสูงในการพัฒนายาเพื่อช่วยเหลือผู้ป่วยกลุ่มนี้

บทความนี้จะกล่าวถึงยาใหม่หรือแนวทางใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในปัจจุบัน สารที่อยู่ในระหว่างการทดสอบที่น่าสนใจ รวมไปถึงแนวทางในการพัฒนาสารใหม่ๆ ซึ่งอาจนำไปสู่การป้องกัน/หยุดยั้งความผิดปกติของเซลล์ประสาทหรือเพิ่มเซลล์ประสาทเพื่อชดเชยกับเซลล์ที่สูญเสียไปในโรคกลุ่มนี้

Neurotrophic Factors

เนื่องจาก growth factor หลายชนิดที่มีผลต่อเซลล์ประสาท ไม่ว่าจะเป็น nerve growth factor(NGF) brain-derived growth factor(BDNF) ciliary neurotrophic factor(CNTF) glia line-

derived neurotrophic factor(GDNF) insulin-like growth factor(IGF) NT-3 ต่างมีผลอย่างมากต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ประสาททั้งในหลอดทดลอง และในภาวะปกติ มีผลป้องกันเซลล์ประสาทต่อภาวะต่างๆ รวมไปถึงจนถึง animal model หลายชนิด จึงมีหลายกลุ่มพยายามนำมาใช้ในการรักษา neurodegenerative diseases อย่างไรก็ตามผลที่ได้ก็เกือบทั้งหมดค่อนข้างน่าผิดหวัง เชื่อว่าเกิดจากปัญหาในการให้ วิธีที่ใช้ไม่สามารถนำ neurotrophic factors ชนิดต่างผ่าน blood-brain barrier เข้าสู่เซลล์ประสาทได้¹

จากความก้าวหน้าในแง่ gene therapy ทำให้มีหนทางที่จะแก้ไขปัญหาคำนำ neurotrophic factors เข้าสู่เซลล์เป้าหมาย การใช้ viral vector นำพา gene ของ neurotrophic factor ได้ผลที่น่าพึงพอใจในสัตว์ทดลองเช่น การใช้ adenoassociated viruses (AAV) เพื่อนำ IGF เข้าสู่ motor neurons ในสัตว์ทดลองโรค ALS²⁻³ อีกวิธีที่ใช้ในการแก้ไขปัญหาคำนำ neurotrophic factor เข้าไปใน CNS คือ สร้างเซลล์ที่สร้าง neurotrophic factor แล้วปลูกฝังใกล้บริเวณเป้าหมาย เช่น เซลล์ที่หลั่ง CNTF ใน animal model ของ Huntington's disease(HD)⁴

การแสวงหา Neuroprotective Agents อื่นๆ

โดยทั่วไปถึงแม้ยังไม่ทราบกลไกที่จำเพาะแน่ชัดของการตายของเซลล์ประสาทในแต่ละโรค ปัจจุบันมีหลายอย่าง กลไกเช่น 1)oxidative stress 2)mitochondrial dysfunction 3)inflammation 4)excitotoxicity 5)ความผิดปกติของ trophic support ต่างมีหลักฐานว่าอาจมีส่วนเกี่ยวข้องในเกือบทุกโรคในกลุ่มนี้ สารที่มีผลต่อกลไกต่างๆนี้จึงอาจถูกนำมาใช้ได้หลายโรค

นอกจากนี้ก็ยังมียาอีกจำนวนมากที่ถึงแม้ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์แต่พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันการตายของเซลล์ประสาทในหลอดทดลอง หรือมีข้อมูลทางระบาดวิทยาสนับสนุนว่าอาจมีผลต่อการดำเนินโรค ทำให้เป็นที่สนใจที่จะนำมาทดลองใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามก่อนที่จะได้รับการยอมรับให้นำมาใช้อย่างกว้างขวางมีความจำเป็นต้องทำ clinical trial ขนาดใหญ่ เนื่องจากมี candidate จำนวนมากจำเป็นต้องจัดลำดับความสำคัญ ยกตัวอย่างเช่น จากการพิจารณาสารที่มีแนวโน้มจะมีประสิทธิภาพในการลดการตายของเซลล์ประสาท 59 ชนิด ที่ได้รับการพัฒนามานานพอสมควร หรือได้รับการรับรองให้ใช้ในโรคอื่นแล้วในปี 2003 Committee to Identify Neuroprotective Agents in Parkinson's (CINAPS) ซึ่งถูกจัดตั้งขึ้นโดย National Institute of Neurologic Disorders and Stroke (NINDS) ได้คัดเลือกสาร 12 ชนิดว่าเป็นสารที่น่าสนับสนุนในการทำ clinical trial โดยอาศัยคุณสมบัติของสารเช่น มีฤทธิ์สนับสนุนกลไกการออกฤทธิ์, ผ่าน blood-

brain barrier ได้ดี มีข้อมูลในแง่ความปลอดภัยเพียงพอ, ได้ผลใน animal models หรือในคน⁵ สารเหล่านี้ได้แก่

Caffeine มีฤทธิ์ต่อ adenosine receptor ถึงแม้ยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้มีผลในแง่ neuroprotection caffeine และ specific A_{2A} receptor agonist KW-6002 ต่างสามารถลดการตายของเซลล์ประสาทได้ใน MPTP models⁶⁻⁷

Co enzyme Q 10 เพิ่ม activity ของ mitochondrial complex I และทำหน้าที่ antioxidant. สามารถให้ได้ถึง 1,200 mg ต่อวันโดยที่ยังปลอดภัย รวมทั้งมีหลักฐานเบื้องต้นว่าชะลอ functional decline ซึ่งวัดโดย Unified PD Rating Scale ในคนไข้ PD ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย⁸

Creatine เป็นสารอาหารเสริม กลไกการออกฤทธิ์เป็น indirect antioxidant และยับยั้ง mitochondrial permeability transition. มีผลป้องกันการตายของเซลล์ประสาทใน MPTP rodent models ใน transgenic Huntington's disease (HD) และ Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) models เมื่อให้ 1 - 2% ของอาหารโดยน้ำหนัก. ปลอดภัยให้ได้ถึง 20 g ต่อวัน

Estrogen (17 β estradiol). จากการศึกษาในด้านระบาดวิทยาพบว่าผู้ชายมีโอกาสเกิดโรค PD มากกว่าผู้หญิง ทำให้มีการลองนำ sex hormone มาใช้ใน PD พบว่า estrogens มีผล neuroprotection ใน animal models⁹ อาจเป็นเพราะ neurotrophic effects, synaptic plasticity, หรือ antioxidant effects. อย่างไรก็ตามก็ตีสารในกลุ่มนี้ให้ผลข้างเคียงทั้งในเรื่องรูปร่าง และผลต่อหลอดเลือด nonfeminizing analogs อาจน่าสนใจกว่า

GM-1 ให้ผลทั้ง neuroprotective และ neuro-restorative ใน animal models. เป็นส่วนประกอบของ neuronal membranes ที่อาจเพิ่มการทำงานของ BDNF, GDNF ป้องกัน excitotoxicity. ข้อเสียคือ จำเป็นต้องให้ทาง parenteral กำลังมีการพัฒนาสร้าง synthetic- derivatives ที่สามารถให้โดยวิธีกินได้ เนื่องจากมีกลไกการออกฤทธิ์หลายอย่างที่อาจได้ผลและมีข้อมูลว่าแม้ได้รับซ้ำก็ยังได้ผล ทำให้เป็นสารที่น่าสนใจ

Minocycline. tetracycline antibiotic ที่เข้าสมองได้ดี สามารถยับยั้ง microglial-related inflammatory events และ apoptotic cascade. มีผล neuroprotection ใน สัตว์ทดลองทั้งใน ALS HD และ PD models¹⁰⁻¹² สามารถให้ระยะยาวโดยไม่มีผลข้างเคียง

Nicotine. จากข้อมูลในด้านระบาดวิทยาพบว่าคนสูบบุหรี่มีโอกาสเป็น PD น้อยกว่าผู้ไม่สูบบุหรี่ อาจเป็นไปได้ว่าส่วนประกอบอื่นที่ไม่ใช่ nicotine จึงมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการดำเนินของโรค อย่างไรก็ตามก็ตี nicotine สามารถป้องกัน MPTP toxicity ในสัตว์ทดลองได้. การใช้ Nicotine ยังมีปัญหาในแง่ขนาดที่เหมาะสม และวิธีที่ให้

GPI-1485. เป็น neuro-immunophilin ligand. กับ central FK506 binding protein receptor, GPI 1485 และ neuro-immunophilins อื่นๆมี neuro-trophic activity แม้จะไม่มี immunosuppressive activity¹³⁻¹⁴

Rasagiline/selegiline. Rasagiline เป็น MAO-B inhibitor คล้ายกับ selegiline แต่ไม่มี amphetamine metabolites. กลไก neuroprotection ไม่เกี่ยวกับประสิทธิภาพของการเป็น MAO-B ยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดถึงประสิทธิภาพในการป้องกันเซลล์ประสาท ได้รับการใช้อย่างแพร่หลาย

Mirapex and Requip. non-ergot derivative dopamine agonists มี antioxidant effect และมีผลต่อ mitochondrial membrane. dopamine agonists อื่นๆอาจให้ผลอย่างเดียวกัน¹⁵

จะเห็นได้ว่าสารที่กล่าวมานี้ ถึงแม้จะมีส่วนหนึ่งที่มีข้อมูลว่ามีฤทธิ์ให้ neuroprotection จาก PD model เท่านั้น แต่ก็ยังมีจำนวนหนึ่งซึ่งอาจนำไปใช้ในโรคอื่นได้ ในทางตรงข้ามกันสารกลุ่มที่มีฤทธิ์ต่อกลไกเช่น excitotoxicity(เช่น NMDA-antagonist และ calcium channel antagonist) antioxidant(Vitamine และ Iron chelator) anti-inflammatory agent (เช่น NSAIDs) anti apoptosis (caspase inhibitor)ถึงแม้ ไม่มีข้อมูลสนับสนุนเพียงพอหรือขาดประสิทธิภาพใน PD ยังมีความเป็นไปได้ที่อาจได้ผลใน neurodegenerative disease ชนิดอื่น

ความก้าวหน้าและแนวทางในการพัฒนาการรักษาNeurodegenerative Disease ชนิดต่างๆ

Alzheimer's Disease

เป็นโรคสมองเสื่อมที่พบได้บ่อยที่สุด การรักษาปัจจุบันทำได้เพียงชะลอ cognitive impairment¹⁶ โดยใช้ยา กลุ่ม second-generation choline esterase inhibitor เช่น donepezil rivastigmine galantamine ยาที่ได้รับการรับรองจาก FDA ล่าสุดเมื่อเดือนตุลาคม 2003 คือ Memantine ยากลุ่ม NMDA antagonist ให้ใช้ในผู้ป่วย moderate – severe¹⁷⁻¹⁸ พบว่ามีผลชะลออาการ แต่ยังไม่เห็นหลักฐานแน่ชัดว่าชะลอการตายของเซลล์ memantine มีข้อดีคือผู้ป่วยทนได้ดีกว่า NMDA antagonist ตัวอื่น พยาธิสภาพสำคัญคือมี senile plaques และneurofibrillary tangles สะสมที่สมอง ส่วนมากเป็นโรคที่เกิดแบบsporadicโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด ส่วน early-onset Alzheimer's disease พบว่ามีสาเหตุมาจากความผิดปกติของgeneเช่น amyloid precursor protein(APP), presenilin1(PS1); และ presenilin2(PS2) ซึ่งต่างมีผลต่อ proteolytic process ของ APP โดยทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของratio ระหว่างamyloid β peptide 42 ซึ่ง aggregate ได้ง่าย กับ

A β 40 ถึงแม้กลไกการเกิดneurodegenerationยังไม่เป็นข้อสรุปที่แน่ชัด แนวทางพัฒนายาหลายชนิดก็อาศัย A β deposition เป็นเป้าหมายสำคัญ¹⁹⁻²⁰

ตัวอย่างของการรักษาที่กำลังถูกพัฒนาเพื่อนำมารักษาAlzheimer's disease

1. beta- and gamma-secretases :ซึ่งตัด Abeta จาก amyloid-beta precursor protein (APP)²¹
2. vaccine และantibodyต่อ A β พบว่าลดอาการของสัตว์ทดลองได้และในบางการทดลอง ลด plaqueได้ ถึงแม้จะมีปัญหาเรื่องทำให้เกิดสมองอักเสบจนต้องหยุดทำtrial ได้มีความพยายามที่พัฒนาผลข้างเคียงของวัคซีน²²⁻²⁶
3. มีหลักฐานว่าNotch และ Wnt signaling pathway²⁷ซึ่งเป็นpathwaysสำคัญในการควบคุมพัฒนาการของเซลล์ประสาท ถูกกระทบโดยความผิดปกติที่ presenilin และ APP และอาจเป็นสาเหตุสำคัญของการเสื่อมของเซลล์ประสาท สารที่มีผลต่อpathwaysทั้งสองเช่น GSK-3 inhibitors, lithium จึงถูกนำมาศึกษาเพื่อนำมาใช้ในผู้ป่วย
4. metal chelator²⁸⁻³⁰
5. growth factors – NGF มีส่วนช่วยในการอยู่รอดของ cholinergic neuron ที่ forebrain ซึ่งสูญเสียไปในalzheimer's disease อย่างไรก็ตาม การให้ยังมีปัญหาในการผ่าน blood-brain barrier จึงมีการพัฒนาNeurotrophin small molecule mimetics โดยใช้ crystal structures ของ neurotrophins และ structure-activity relationships of active neurotrophin peptidomimetics เป็นพื้นฐานในการ screen small molecule libraries เพื่อหา small molecules ที่มี neurotrophin agonist หรือ antagonist activity³¹นอกจากนี้ยังมีgene therapy trial ใช้ viral vector นำ NGF เพื่อรักษาผู้ป่วย AD ซึ่งเข้าใกล้เวลารายงานผลแล้ว
6. สารอื่นๆที่ลด aggregation เช่น พบว่าNSAIDs ที่มีผลต่อ Rho เช่น sulindac ได้ผลในการลด plaque โดยไม่เกี่ยวข้องกับ anti-inflammatory effect³²

Huntington's Disease

เป็น neurodegenerative disease ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ผู้ป่วยมัก เริ่มมีอาการเมื่ออายุประมาณ 40- 45 ปี มีอาการสำคัญคือ การเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ chorea ร่วมกับภาวะผิดปกติทางอารมณ์และจิตใจ พยาธิสภาพที่พบคือความผิดปกติเด่นชัดที่บริเวณ caudate และ putamenการศึกษาทางgenetic พบว่าgene ผิดปกติที่เป็นสาเหตุของโรคมี CAG repeat region ที่อยู่ในexon แรกของgene ยาวกว่าปกติ ทำให้huntington's disease ถูกจัดอยู่ในกลุ่มโรค polyglutamine disorderเช่นเดียวกับ spinobulbar muscular atrophy(SBMA or Kennedy's

disease), spinocerebellar ataxias (SCA1, SCA2, SCA3, Machado-Joseph disease, SCA6, และ SCA7) และ dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA) โรคในกลุ่ม polyglutamine disease นี้มีลักษณะร่วมที่สำคัญคือ ยิ่งจำนวน CAG repeats มากอายุที่เริ่มแสดงอาการของผู้ป่วยก็ยิ่งน้อยลง ลูกหลานมีโอกาสแสดงอาการเร็วขึ้นโดยมี gene ที่ผิดปกติเป็นคนละ gene กันทำให้มีผลต่อบริเวณของระบบประสาทที่แตกต่างกัน huntingtin เป็น protein ที่มีอยู่ในเซลล์หลายชนิดแต่เมื่อผิดปกติ เซลล์ GABAergic neuron ที่ putamen เท่านั้นที่ได้รับผลกระทบ หลักฐานจากการศึกษา spinocerebellar ataxia type 1 และ spinobulbar muscular atrophy พบว่า คุณสมบัติของโปรตีนเองเช่นการจับตัวกับ protein อื่น และหน้าที่โดยปกติของโปรตีนที่สร้างจาก gene ที่เป็นสาเหตุของโรค ต่างเป็นปัจจัยสำคัญของ protein toxicity ทำให้เกิดความผิดปกติทาง biochemical pathways ในเซลล์ได้หลายอย่าง เช่น รบกวน mitochondrial function, synaptic transmission, ทำให้เกิด excitotoxic injury อย่างไรก็ตามยังไม่เป็นที่แน่ชัด pathway เหล่านี้เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิด neuronal dysfunction. ที่น่าสนใจคือพบว่าเมื่อลดการสะสม aggregate เซลล์ประสาทที่เคยทำงานผิดปกติสามารถกลับมาทำงานได้ดีอีกครั้ง สัตว์ทดลองมีอาการดีขึ้น

ตัวอย่างของการรักษาที่กำลังถูกพัฒนาเพื่อนำมารักษา HD

1. ทุกระดับ RNA – โปรตีนที่ผิดปกติทำงานแบบ gain of function การรักษาที่ DNA ทำได้ยาก แต่เทคนิคเช่น antisense oligonucleotide³³ RNAi³⁴ ต่างได้ผลดี ยับยั้ง HD toxicity ได้ในหลอดทดลอง ในอนาคตมีความเป็นไปได้ที่จะถูกพัฒนามาใช้ทดสอบในสัตว์ทดลอง โดยเฉพาะใช้ร่วมกับ viral vector
2. anti aggregation- antiaggregation peptide³⁵ ลดความผิดปกติทั้งในเซลล์และสัตว์ทดลอง
3. vaccine-5' fragment of Huntingtin cDNA ป้องกันพยาธิสภาพบางอย่างใน animal model HDR6/2 ได้³⁶
4. signal transduction – ถึงแม้หน้าที่โดยปกติของ huntingtin ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด โรค polyglutamine disorders มักพบ neuronal intranuclear inclusions เมื่อรวมกับหลักฐานอื่นๆ เช่น transcription factor CREB-binding protein (CBP) ถูกจับโดย polyglutamine nuclear inclusions ทั้งใน cell culture และ animal models ของ poly glutamine disease Polyglutamine toxicity ลดลงเมื่อมีการเพิ่มของ CBP ทำให้เกิดทฤษฎีว่า transcriptional dysregulation อาจเป็น กลไกสำคัญของ neurodegeneration จาก polyglutamine disease³⁷⁻³⁸ สืบเนื่องจากความคิดนี้ สารในกลุ่ม HDAC inhibitors เช่น suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) and TSA (2-20 μ M) ได้ถูกนำมาลองใช้และมีแนวโน้มจะให้ผลในสัตว์ทดลอง³⁹⁻⁴⁰

Parkinson's Disease

เป็น neurodegenerative disease ที่พบบ่อยเป็นอันดับสองรองจาก Alzheimer's disease ผู้ป่วยมีอาการเคลื่อนไหวช้า สั่น และการเคลื่อนไหวผิดปกติอื่นๆ พยาธิสภาพสำคัญคือ มีการสูญเสียของเซลล์ประสาท dopaminergic neuron ที่ substantia nigra และมี intraneuronal proteinaceous cytoplasmic inclusions ที่เรียกว่า Lewy's bodies ส่วนใหญ่เป็นโรคที่เกิดแบบ sporadic แต่มีจำนวนหนึ่งที่เกิดจากความผิดปกติที่ gene โดย gene ที่พบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องได้แก่ α synuclein, ubiquitin carboxy terminal hydroxylase L1 (UCH-L1) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant และ parkin และ DJ-1 ซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive เนื่องจาก gene ที่ผิดปกตินี้ส่วนใหญ่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับ protein degradation pathway เช่น ความผิดปกติที่ α -synuclein ทำให้เกิด abnormal protein conformation จากความผิดปกติของ parkin และ UCH-L1 ทำให้เกิดความผิดปกติในการ detect & degrade misfold protein ทำให้เกิดสมมุติฐานว่า misfolding ของโปรตีน และความผิดปกติของ ubiquitin-proteasome pathway อาจเป็นสาเหตุสำคัญของการกำเนิดโรคโดยมี neurotoxic, oxidative stress, mitochondrial dysfunction เป็นส่วนประกอบ การพัฒนาการรักษาโดยมีพื้นฐานจากแนวคิดนี้ยังอยู่ในช่วงเริ่มต้น⁴¹ ยาที่ใช้ในผู้ป่วยปัจจุบัน ยังคงเน้นการทดแทน dopamine ซึ่งมีหลักฐานว่าการใช้ DA-agonist อาจช่วยชะลอการตายของเซลล์ประสาทเมื่อเทียบกับ levodopa ส่วนยาอื่นๆที่อยู่ในช่วงทดลองมักเป็นยาที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมกลไกการตายของเซลล์ประสาททั่วไป ดังที่บรรยายในหัวข้อก่อนหน้านี้ ขณะนี้ได้เริ่มมี gene therapy trial ใน PD โดยใช้ AAV นำพา GAD gene เข้าสมองโดยผ่าน catheter ยังไม่มีรายงานว่าได้ผลอย่างไร

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

ผู้ป่วยมีความผิดปกติของ motor neuron สูญเสียการทำงานของระบบประสาทที่ใช้ในการเคลื่อนไหว ผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายใน 5 ปีหลังเริ่มมีอาการ กลไกของโรคในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับ oxidative stress, excitotoxic การพัฒนาการรักษาส่วนใหญ่อาศัยกลไกนี้เป็นหลัก⁴³⁻⁴⁴

ตัวอย่างการรักษา

1. anti-glutamate ยาที่ใช้ยู่คือ Riluzole ซึ่งได้ผลบ้างเล็กน้อย แต่ topiramate ซึ่งมีฤทธิ์ต้าน glutamate เช่นกันกลับใช้ไม่ได้ผล⁴²
2. anti-oxidant, anti apoptosis เช่น coenzymeQ, minocycline

3. viral vector เช่นการใช้ retrograde viral delivery ของ IGF-1 ให้ผลในทางบวกในสัตว์ทดลอง สามารถเพิ่ม survival ได้³

โดยสรุปถึงขณะนี้มียาซึ่งหวังผลที่จะลดการตายของเซลล์ประสาทอยู่ในช่วงการทดลองจำนวนมาก เมื่อประกอบกับการที่เรามีความรู้ความเข้าใจของกลไกการดำเนินของโรคดีขึ้น ทำให้มีแนวโน้มที่จะสามารถพัฒนาการรักษาที่เปลี่ยนแปลงกลไกของโรคได้โดยตรง ไม่เพียงแต่ลดอาการอย่างที่ผ่านมา

References

1. Tuszynski MH. Growth-factor gene therapy for neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 2002;1(1):51-7.
2. Miller TM, Cleveland DW. Has gene therapy for ALS arrived? *Nat Med* 2003;9(10):1256-1257
3. Kaspar BK, Llado J, Sherkat N, Rothstein JD, Gage FH. Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse ALS model. *Science* 2003;301(5634):839-42
4. Emerich DF, Winn SR, Hantraye PM, et al. Protective effect of encapsulated cells producing neurotrophic factor CNTF in a monkey model of Huntington's disease. *Nature* 1997;386(6623):395-9.
5. Ravina BM, Fagan SC, Hart RG, et al. Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease: a systematic assessment. *Neurology* 2003;60:1234-1240.
6. Schwarzschild MA, Xu K, Oztas E, Petzer JP, Castagnoli K, Castagnoli N Jr, Chen JF. 2003 Neuroprotection by caffeine and more specific A2A receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease *Neurology* 9;61(11 Suppl 6):S55-61
7. Kase H, Aoyama S, Ichimura M, et al. Progress in pursuit of therapeutic A2A antagonists: the adenosine A2A receptor selective antagonist KW6002: research and development toward a novel nondopaminergic therapy for Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61(11 Suppl 6):S97-100.
8. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002;59(10):1541-50.
9. . Saunders-Pullman R. Estrogens and Parkinson disease: neuroprotective, symptomatic, neither, or both? *Endocrine* 2003;21(1):81-7.
10. Thomas M, Dong W, Jankovic J. Minocycline and other tetracycline derivatives: a neuroprotective strategy in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:18-23.
11. Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozda M, et al. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature* 2002;417:74-78.

12. Berger A. Minocycline slows progress of Huntington's disease in mice. *BMJ* 2000;321:70.
13. Avramut M, Achim CL. Immunophilins and their ligands: insights into survival and growth of human neurons. *Physiol Behav* 2002;77(4-5):463-8.
14. Marshall VL, Grosset DG. GPI-1485 (Guilford). *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5(1):107-12.
15. Schapira AH. Neuroprotection in PD--a role for dopamine agonists? *Neurology* 2003;61(6 Suppl 3):S34-42.
16. Helmuth L. New therapies. New Alzheimer's treatments that may ease the mind. *Science* 2002;297(5585):1260-2.
17. Reisberg B, Doody R, Stoffer A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348(14):1333-41.
18. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;291(3):317-24.
19. Scarpini E, Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *Lancet Neurol* 2003;2(9):539-47.
20. Selkoe DJ, Schenk D. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:545-84.
21. Josien H. Recent advances in the development of gamma-secretase inhibitors. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2002;5(4):513-25.
22. McLaurin J, Cecal R, Kierstead ME, et al. Therapeutically effective antibodies against amyloid-beta peptide target amyloid-beta residues 4-10 and inhibit cytotoxicity and fibrillogenesis. *Nat Med* 2002;8(11):1263-9.
23. Janus C, Pearson J, McLaurin J, et al. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000;408(6815):979-82.
24. Dodart JC, Bales KR, Gannon KS, et al. Immunization reverses memory deficits without reducing brain Abeta burden in Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci* 2002;5(5):452-7.
25. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, et al. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000;408(6815):982-5.
26. Janus C. Vaccines for Alzheimer's disease: how close are we? *CNS Drugs* 2003;17(7):457-74.
27. De Ferrari GV, Inestrosa NC. Wnt signaling function in Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;33(1):1-12.
28. Cherny RA, Atwood CS, Xilinas ME, et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 2001;30(3):665-76.
29. Finebrock AE, Bush AI, Doraiswamy PM.

- Current status of metals as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(8):1143-8.
30. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, et al. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol* 2003;60(12):1685-91.
31. Massa SM, Xie Y, Longo FM. Alzheimer's therapeutics: neurotrophin small molecule mimetics. *J Mol Neurosci* 2002;19(1-2):107-11.
32. Zhou Y, Su Y, Li B, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs can lower amyloidogenic Abeta42 by inhibiting Rho. *Science* 2003;302(5648):1215-7.
33. Boado RJ, Kazantsev A, Apostol BL, Thompson LM, Pardridge WM. Antisense-mediated down-regulation of the human huntingtin gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295(1):239-43.
34. Xia H, Mao Q, Paulson HL, Davidson BL. siRNA-mediated gene silencing in vitro and in vivo. *Nat Biotechnol* 2002;20(10):1006-10.
35. Kazantsev A, Walker HA, Slepko N, et al. A bivalent Huntingtin binding peptide suppresses polyglutamine aggregation and pathogenesis in *Drosophila*. *Nat Genet* 2002;30(4):367-76.
36. Miller TW, Shirley TL, Wolfgang WJ, Kang X, Messer A. DNA vaccination against mutant huntingtin ameliorates the HDR6/2 diabetic phenotype. *Mol Ther* 2003;7(5):572-9.
37. Cha JH. Transcriptional dysregulation in Huntington's disease. *Trends Neurosci* 2000;23(9):387-92.
38. McCampbell A, Taylor JP, Taye AA, et al. CREB-binding protein sequestration by expanded polyglutamine. *Hum Mol Genet* 2000;9(14):2197-202.
39. Ferrante RJ, Kubilus JK, Lee J, et al. Histone deacetylase inhibition by sodium butyrate chemotherapy ameliorates the neurodegenerative phenotype in Huntington's disease mice. *J Neurosci* 2003;23(28):9418-27.
40. McCampbell A, Taye AA, Whitty L, Penney E, Steffan JS, Fischbeck KH. Histone deacetylase inhibitors reduce polyglutamine toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(26):15179-84.
41. Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* 2003;302(5646):819-22.
42. Cudkovic ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of topiramate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2003;61(4):456-64.
43. Dib M. Amyotrophic lateral sclerosis: progress and prospects for treatment. *Drugs* 2003;63(3):289-310.
44. Hurko O, Walsh FS. Novel drug development for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2000;180(1-2):21-8.