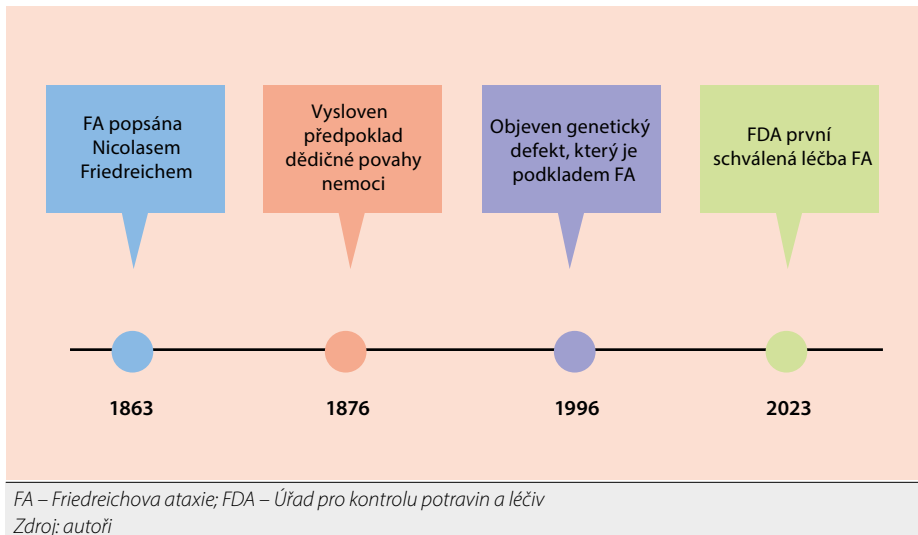
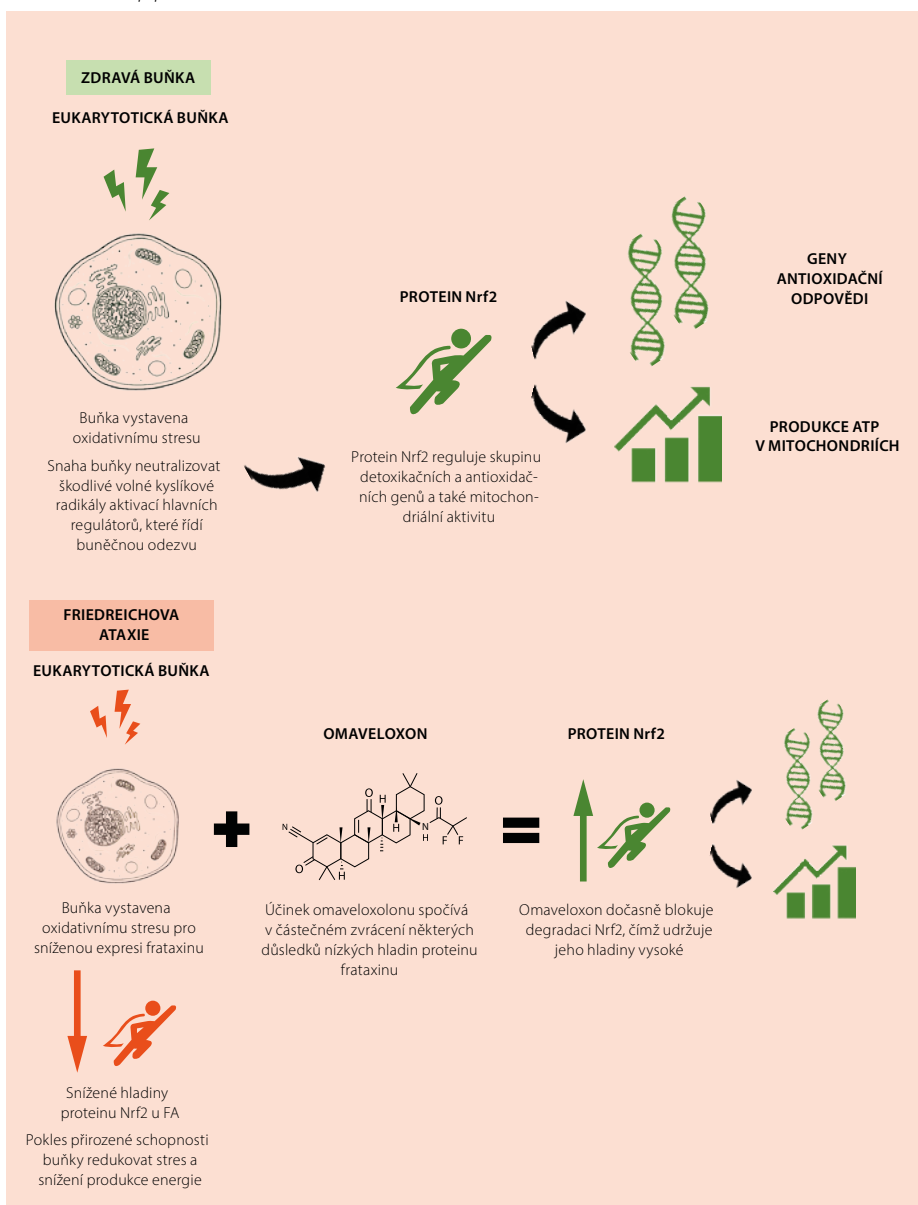


Obr. 2. Historické milníky v objevování a vývoji terapie FA



Obr. 3. Princip působení omaveloxolonu



ATP – adenosin trifosfát; FA – Friedreichova ataxie; Nrf2 – nukleární erytroidní faktor 2
Upraveno podle: 2 Minute Mechanisms: Omaveloxolon. FARA (Friedreich's Ataxia Research Alliance)
<https://www.youtube.com/watch?v=ShynFqFiHUK>

zatím bez přesvědčivých úspěchů či jasných závěrů. Naopak velká část studií přinesla rozporuplné výsledky (Aranca et al., 2016). I přes stále rostoucí náklady vynaložené do výzkumu, nekonečné úsilí a slibné výsledky v preklinických fázích testování potenciálně nových léků je dosažení klinické fáze hodnocení v této indikaci nadále velkou výzvou. O finálním schválení bezpečného a účinného preparátu nemluvě. Přesto se téměř 30 let od objevení genetické podstaty nemoci jednomu přípravku podařilo dostat na americký (2023) i evropský (2024) trh (Obr. 2).

Omaveloxolon po chemické stránce představuje triterpenoid oleananového typu. Jde o semisyntetickou sloučeninu a malou molekulu, která aktivuje dráhu nukleárního erytroidního faktoru 2 (Nrf2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2) prostřednictvím blokování ubiquitinace a následné degradace Nrf2 (Obr. 3). Na základě analýzy fibroblastů získaných od pacientů s FA bylo taktéž zjištěno, že omaveloxon v reakci na oxidační stres pomáhá udržet mitochondriální membránový potenciál a zabraňuje peroxidem vodíku indukované buněčné smrti (Abeti et al., 2018; Lee, 2023; Pilotto et al., 2024). Lék byl testován také v jiných indikacích včetně metastazujícího maligního melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic, poškození kůže vyvolané radioterapií či mitochondriálních myopatií, kde byl jeho vývoj přerušeno. V současnosti je omaveloxolon jako historicky první cílená léčba FA schválený k terapii dospělých a dospívajících pacientů ve věku ≥ 16 let v doporučené dávce 150 mg 1x denně perorálně (Abeti et al., 2018; Lee, 2023).

Bezpečnost a účinnost omaveloxolonu u pacientů s FA byla hodnocena v multicentrické (11 klinických centrech v USA, Evropě a Austrálii), randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze II – MOXIe. V první části trvající 12 týdnů byla identifikována optimální dávka léčiva, druhá část si kladla za cíl vyhodnotit efekt omaveloxolonu na neurologické funkce po 48 týdnech léčby (Lynch et al., 2018; Lynch et al., 2021). Zařazení pacientů (randomizováno 103, úplně analyzovaný soubor 82) byli ve věku 16–40 let, měli geneticky potvrzenou FA a výchozí skóre