Kierunki poszukiwań nowych leków w SLA

Łukasz Puchała¹, Stanisław Maksymowicz²

¹ Katedra Biologii Medycznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

² Katedra Psychologii, Logopedii Klinicznej i Nauk Społecznych w Medycynie, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Adres do korespondencji: Łukasz Puchała, Katedra Farmakologii i Toksykologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Al. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, e-mail: lukasz.puchala@uwm.edu.pl

Stwardnienie zanikowe boczne jako problem terapeutyczny

Stwardnienie zanikowe boczne, znane też jako choroba Charcota lub Lou Gehriga, (łac. *sclerosis lateralis amyotrophica*, SLA, ang. ALS) jest rzadką i nieuleczalną chorobą neurodegeneracyjną. W swojej klasycznej postaci SLA wpływa na centralne i obwodowe neurony ruchowe, prowadząc do postępującego osłabienia i zaniku mięśni, dysfagii i dyzartrii. W ostatniej fazie choroby występuje niewydolność oddechowa związana z osłabieniem mięśni oddechowych. Rozpoznanie SLA przeprowadza się na podstawie badań klinicznych i potwierdza badaniem elektromiograficznym (EMG).

Wyróżnia się dwa podstawowe rodzaje SLA: sporadyczne (ang. *sporadic ALS*, SALS) i rodzinne (ang. *familial ALS*, FALS) [1]. Jednak jedynie w około 5–10% wszystkich przypadków choroba ta ma podłoże dziedziczne. Większość przypadków zachorowań ma charakter sporadyczny [2]. Częstość występowania SLA wynosi około 2/100 tys. osób, przy czym różnicuje się w przedziale od 1/100 tys. do nawet 8/100 tys. w niektórych regionach Europy [3]. Choroba dotyka istotnie częściej mężczyzn niż kobiet. Najczęściej chorują osoby w wieku 40–70 lat, ze szczytem zachorowań w siódmej dekadzie życia. Mediana przeżycia od wystąpienia objawów wynosi około 3–4 lata, jednak badania populacyjne pokazują, że trudno jest jednoznacznie prognozować, jaki będzie przebieg czasowy choroby u poszczególnych chorych [4].

Mimo że patofizjologia SLA jest nadal nieznana, istnieją liczne teorie, które mogą wskazywać kierunek dla świata naukowego, szczególnie dla badaczy nowych leków. Proponowana przez Martina Turnera sekwencja zdarzeń prowadzących do SLA składa się z 3 poziomów. Pierwszy to nieznane

Directions of searching for new drugs for ALS · Amyotrophic lateral sclerosis is a severe and incurable neurodegenerative disease with poorly understood etiology. The introduction of two drugs riluzol and edaravone did not solve the patient's problem, because the clinical benefits are insufficient. Current clinical trials assess the extremely diverse range of drugs, in addition to being considered for the possibility of biological therapies such as stem cell administration. Due to the characteristics of the disease and the limited number of patients, an important element of the designed therapies is the use of orphan drug.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, ALS, clinical trials, edaravone, clinical pharmacy.

© Farm Pol, 2019, 75(5): 247–250

czynniki genetyczne, środowiskowe lub rozwojowe, prowadzące do niewłaściwej aktywności glikowej, mutacji RNA, ekscytotoksyczności lub stresu oksydacyjnego. Procesy te prowadzą do klinicznych objawów SLA [2].

Obecnie dostępne są jedynie dwa leki zarejestrowane oficjalnie do leczenia SLA – riluzol oraz edaravon. Ich wprowadzenie do terapii było krokiem milowym, jednakże uzyskane w badaniach korzyści kliniczne z ich stosowania są niewielkie. Mediana wydłużenia życia dla riluzolu wynosi około 3 miesiące i nie wywołuje wpływu na czynności motoryczne [5].

Badanie rejestracyjne edaravonu dotyczyło wpływu ograniczenia tempa utraty sprawności funkcjonalnej pacjenta [6] i nie wykazało wpływu leczenia na znaczące wydłużenie życia. Są to wyniki głęboko niezadawalające, przez co nie ustają badania weryfikujące skuteczność nowych cząsteczek czy też procedur z wykorzystaniem dotychczas stosowanych leków, mających poprawić przeżycie ogólne lub wpływać na jakość życia leczonych pacjentów.

Wśród substancji poddawanych badaniom klinicznym znajdują się leki stosowane dotychczas w innych wskazaniach – probiotyki, pochodne kwasów tłuszczowych oraz witamina D. Szeroki zakres jakościowy analizowanych leków wskazuje na fakt, że nie wykryła się jeszcze przewodnia idea w poszukiwaniach nowych terapii, czego bezpośrednią przyczyną może być jedynie w niewielkim stopniu poznana etiologia SLA.

Istnieją także nieobjęte jeszcze badaniami klinicznymi interesujące kierunki poszukiwań skutecznej terapii opisywanej choroby, takie jak wpływ kanabinoidów na stan pacjentów z SLA – ich skuteczność została dobrze opisana na modelu zwierzęcym [7], ale brak jest dowodów na skuteczność ich stosowania u ludzi.

Terapie biologiczne: Neuregulina-1 i komórki macierzyste

Najnowsze, opublikowane w maju 2019 r. badania dotyczące biologii neuronów u pacjentów z SLA wykazały znaczącą rolę zaburzeń szlaku sygnałowego neureguliny-ErbB4 w genezie jednego z wariantów choroby [8]. Szczególne właściwości neureguliny-1 (NRG-1), głównie jej wpływ na rozwój komórek nerwowych, dają nadzieję na możliwość zastosowania rekombinowanej formy NRG-1 w terapii SLA.

Stosunkowo nowym i obiecującym podejściem do leczenia SLA są komórki macierzyste. W szczególności mezenchymalne komórki macierzyste (MSC), które wykazały korzystne efekty w różnych modelach eksperymentalnych, są łatwo dostępne i nie niosą z sobą problemów natury etycznej. W różnych modelach SLA, zarówno ludzkich, jak i zwierzęcych, podawanie MSC powodowało opóźnienie progresji choroby, a nawet częściowe przywrócenie funkcji motorycznych [9, 10]. Ponadto, badania kliniczne wykazały bezpieczeństwo przeszczepu MSC u pacjentów z SLA [11, 12].

Badania kliniczne nowych leków w stwardnieniu zanikowym bocznym (SLA)

Niniejsza analiza obejmuje przegląd trwających obecnie i zakończonych w ciągu ostatnich dwóch lat badań klinicznych. Należy zwrócić uwagę na niewielką liczbę pacjentów zakwalifikowanych do badań. Jednak zwracając uwagę na charakter choroby, statystykę jej występowania (jest to choroba rzadka) i konieczność unifikacji grupy pod względem parametrów klinicznych oraz dotychczas przeprowadzone doświadczenia, nie są one dyskredytujące. Należy zauważyć, że badanie rejestracyjne leku zawierającego edaravon zostało

przeprowadzone na grupie 184 pacjentów, z których 68 przyjmowało badany lek [7]. Zwraca więc uwagę niejedolite podejście badaczy do określenia efektywności leczenia. W większości wstępne badania kliniczne koncentrują się na bezpieczeństwie stosowania.

Perampanel

Jest to nowoczesny lek stosowany w leczeniu lekoopornej padaczki [13], pierwszy przedstawiciel nowej grupy leków przeciwpadaczkowych będący selektywnym niekompetycyjnym antagonistą receptora AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), jednego z najważniejszych podtypów receptora glutaminowego [14].

Rozpoczęte w 2017 r. i przewidziane na 5 lat badanie kliniczne skupia się na ocenie stanu funkcjonalnego pacjenta według przyjętej skali ALS-FRS-R. Dodatkowej ocenie podlega bezpieczeństwo stosowania odpowiednich dawek leku [16].

Tirasemtiv

Lek o charakterze leku sierocego, będący przedmiotem łącznie 7 badań klinicznych [16], jest szybkim szkieletowym aktywatorem troponiny, który uwrażliwia sarkomer na jony wapnia. Taki mechanizm działania wzmacnia odpowiedź mięśni na układ nerwowo-mięśniowy, wytwarzając większą siłę, gdy zmniejsza się aktywność układu nerwowego [17].

Zakończone w lutym 2019 r. badanie kliniczne przeprowadzone na grupie 280 osób ocenia wpływ na jakość życia oraz twarde punkty końcowe, takie jak czas przeżycia całkowitego oraz czas do włączenia sztucznej wentylacji [18].

Pimozid

Jest lekiem przeciwpsychotycznym o bardzo szerokim mechanizmie receptorowym, obejmującym receptory dopaminowe, serotoninowe, alfa-adrenergiczne, muskarynowe, histaminowe oraz kanały potasowe w sercu. Posiada status leku sierocego w leczeniu syndromu Tourette'a [19]. Poczwórnie zaślepienie badania 2 fazy oceniające bezpieczeństwo oraz efektywność stosowania dawek 2 mg oraz 4 mg zakończyło się w grudniu 2018 r. [20]. Wyniki zastosowania podobnej terapii na dwóch modelach zwierzęcych nie przyniosły oczekiwanych skutków. Należy jednak pamiętać, że doświadczenia na zwierzętach nie dają możliwości oceny wpływu na jakość życia chorych, istotną zatem staje się ocena wyników opisywanego badania.

Ranolazyna

Jest to substancja dotychczas stosowana w leczeniu dławicy piersiowej, hamująca późny prąd Na^+ i wewnątrzkomórkową akumulację Ca^{2+} , poprawia relaksację i zmniejsza sztywność rozkurczową lewej komory serca [21]. Hipoteza badawcza przedstawiona w zakończonym w marcu 2019 r. badaniu klinicznym określającym bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ranolazyny w SLA [22] zakłada, że może być ona czynnikiem neuroprotektynym i, poprzez zmniejszenie nadpobudliwości neuronów, może spowolnić postęp choroby i zmniejszyć częstotliwość skurczów serca.

Triheptanoin

Posiada status leku sierocego do leczenia rzadkich chorób metabolicznych przebiegających z zaburzeniami biosyntezy kwasów tłuszczowych [23]. Pod względem chemicznym jest prostym trójglicydem zawierającym trzy 7-węglowe reszty kwasów tłuszczowych i stanowi źródło substratów dla reakcji towarzyszących cyklowi Krebsa oraz cyklowi kwasu cytrynowego. W modelu zwierzęcym SLA zaobserwowano, że triheptanoina spowalnia utratę neuronów ruchowych i spowalnia proces osłabienia mięśni [24]. Badanie kliniczne pierwszej fazy zostało zaplanowane jedynie dla 10 uczestników i zakończyło się w kwietniu 2019 r. Jako główny punkt końcowy przyjęto spowolnienie utraty sprawności kontrolowane według przyjętej skali oceny chorych na SLA (ALSFRS-R) [25].

Kwas taurodeoksycholowy

Analizowany preparat AMX0035, poddany badaniu klinicznemu, to mieszanina 3 g Fenylobutaratu sodowego oraz 1g kwasu taurodeoksycholowego (TUDCA). Pierwszy składnik to sól sodowa fenylobutaratu, posiadająca status leku sierocego, stosowany w genetycznych zaburzeniach cyklu mocznikowego ułatwiający wydalanie azotu [26]. Drugi to naturalnie występująca w ludzkim organizmie sól kwasu żółciowego o charakterze hydrofilowym, posiadająca działanie neuroprotektynne, stosowana jako suplement diety, wykazujące także działanie hepatoprotekcyjne. Badanie drugiej fazy obejmujące 138 uczestników i zakończone na początku 2019 r. koncentrowało się na bezpieczeństwie stosowania AMX0035, jednocześnie określono liczbę hospitalizacji oraz utratę sprawności według skali ALSFRS-R [27].

TUDCA jako element uzupełniający standardową terapię riluzolem został poddany badaniu klinicznemu rozpoczętemu w kwietniu 2019 r. [28]. Poczwórnie zaślepione badanie 3 fazy obejmie

440 uczestników. Jako punkty końcowe przyjęto liczbę klinicznych odpowiedzi (określanych jako 20% poprawa sprawności według przyjętej skali ALSFRS-R) oraz czas całkowitego przeżycia.

Witamina D

Małe, obejmujące 70 pacjentów i 27 członków grupy kontrolnej, badanie T Cell Phenotypes in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), Influence of Vitamin D (VITALS) [29], którego zakończenie przewidziano na 2020 r. koncentruje się na fenotypowaniu limfocytów T i ocenie wpływu suplementacji witaminy D na ten parametr. Cholekalcyferol ma charakter hormonu wpływającego na aktywność limfocytów T *in vitro* i *in vivo*. W założeniu badanie ma określić wpływ wyrównania stężenia witaminy D u pacjentów z jej niedoborami na prognozę rozwoju SLA. Jest to badanie wczesnej fazy, o charakterze diagnostycznym, bardziej nakierowane na poszerzenie wiedzy na temat biologii choroby niż poszukiwanie skutecznego leku. Należy przy tym podkreślić, że nawet w przypadku pozytywnego zweryfikowania hipotezy badawczej, witamina D nie stanie się lekiem w SLA.

Probiotyki

Przeprowadzone na grupie 15 pacjentów niezaślepione badanie [30], którego zakończenie zaplanowano na lipiec 2019 r. skupia się na ocenie poziomu aminokwasów w osoczu i ich zmianach pod wpływem eksperymentalnej terapii. Dodatkowej ocenie podlegają zmiany w sprawności i jakości życia pacjentów. Coraz więcej dowodów wskazuje, że zaburzenia neurodegeneracyjne z dysbiozą jelitową wpływają na ośrodkowy układ nerwowy za pośrednictwem mediatorów prozapalnych, co wpływa na komunikację między jelitami a mózgiem. [31]. Wczesna faza badań klinicznych nie pozwala na określenie użyteczności probiotyków w tym wskazaniu, jednak liczne dowody wskazujące na skuteczność preparatów zawierających probiotyk w leczeniu tak poważnych chorób, jak np. nowotwory [32], ujawnia ogromny potencjał terapeutyczny tej grupy preparatów.

Podsumowanie

Gwałtowny rozwój nowoczesnych form terapii chorób do niedawna uważanych za nieuleczalne jest ogromną szansą dla pacjentów i ich rodzin oraz osób zaangażowanych w proces terapeutyczny. Efektywna współpraca oparta na wzajemnym zaufaniu wymaga od farmaceutów klinicznych znajomości terapii wschodzących. Jest to oczywiście szczególnie trudne w sytuacji, w której liczne leki stosowane

normalnie w terapii chorób, zaczynają być testowane w leczeniu nowych grup pacjentów. Należy też mieć świadomość, że wielu chorych na nieuleczalne choroby, a taką jest stwardnienie zanikowe boczne, często na własną rękę szuka leków, korzystając z informacji dostępnych na forach internetowych, przekazywanych z ust do ust itp. Są to jednak niejednokrotnie leki wysoce toksyczne, testowane w kontrolowanych warunkach i na wyselekcjonowanych grupach pacjentów. Nie powinny być więc wykorzystywane bez odpowiedniego nadzoru. Każdej terapii wykorzystującej leki sieroce musi więc towarzyszyć namysł, jakie korzyści niosą jakim kosztem, a ocena tego jest szczególną rolą farmaceutów klinicznych.

Otrzymano: 2019.05.30 · Zaakceptowano: 2019.05.31

Piśmiennictwo

- Turner M.R. et al.: Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2013, 12(3): 310–322.
- Andersen P.M., Al-Chalabi A.: Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol.* 2011, 7(11): 603–615.
- Chio A. et al.: Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013, 41(2): 118–130.
- Bäumer D., Talbot K., Turner M.R.: Advances in motor neurone disease. *J R Soc Med.* 2014, 107(1): 14–21.
- Karta charakterystyki produktu Rilutek https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/2005122310863/anx_10863_pl.pdf (dostęp: 30.05.2019).
- Informacja o leku Radicava <https://www.radicava.com/assets/dist/pdfs/radicava-prescribing-information.pdf> (dostęp: 30.05.2019).
- Urbi B., Owusu M.A., Hughes I., Katz M., Broadley S., Sabet A.: Effects of cannabinoids in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) murine models: a systematic review and meta-analysis. *J Neurochem.* 2019 Apr, 149(2): 284–297.
- Takahashi Y., Uchino A., Shioya A., Sano T., Matsumoto C., Numata-Uematsu Y., Nagano S., Araki T., Murayama S., Saito Y.: Altered immunoreactivity of ErbB4, a causative gene product for ALS19, in the spinal cord of patients with sporadic ALS. *Neuropathology* 2019 May 24. doi: 10.1111/neup.12558.
- Mazzini L., Mareschi K., Ferrero I., Miglioretti M., Stecco A., Servo S., Carriero A., Monaco F., Fagioli F.: Mesenchymal stromal cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term safety study. *Cytotherapy* 2012, 14:56–60.
- Forostyak S., Sykova E.: Neuroprotective Potential of Cell-Based Therapies in ALS: From Bench to Bedside. *Front Neurosci.* 2017, 11: 591.
- Mazzini L., Fagioli F., Boccaletti R., Mareschi K., Oliveri G., Olivieri C., Pastore I., Marasso R., Madon E.: Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003, 4158–161.
- Barczewska M., Grudniak M., Maksymowicz S. et al. Safety of intrathecal injection of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in amyotrophic lateral sclerosis therapy. *Neural Regeneration Research* 2019, 14(2): 313–318.
- Karta charakterystyki produktu Fycompa https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180423140429/anx_140429_pl.pdf (dostęp: 30.05.2019).
- Nakagawa T., *Mol Neurobiol.* 2010, 42: 161. <https://doi.org/10.1007/s12035-010-8149-x> (dostęp: 30.05.2019)
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019419> (dostęp: 30.05.2019)
- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=299528 (dostęp: 30.05.2019).
- Hwee D.T., Kennedy A., Ryans J., Russell A.J., Jia Z., Hinken A.C., Morgans D.J., Malik F.I., Jasper J.R.: Fast Skeletal Muscle Troponin Activator tirasemtiv Increases Muscle Function and Performance in the B6SJL-SOD1G93A ALS Mouse Model. *PLoS One* 2014, 9(5): e96921. doi: 10.1371/journal.pone.0096921.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02936635> (dostęp: 30.05.2019).
- Colvin C.L., Tankanow R.M.: Pimozide: use in Tourette's syndrome. *Drug Intell Clin Pharm.* 1985, 19(6): 421–424.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03272503> (dostęp: 30.05.2019).
- Karta charakterystyki produktu Renexa https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ranexa-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 30.05.2019).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03472950> (dostęp: 30.05.2019).
- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=317333 (dostęp: 30.05.2019).
- Tefera T.W., Wong Y., Barkl-Luke M., Ngo S.T., Thomas N.K., McDonald T.S., Borges K.: Triheptanoin Protects Motor Neurons and Delays the Onset of Motor Symptoms in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One* 2016, Aug. 26, 11(8): e0161816. doi: 10.1371/journal.pone.0161816.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03506425> (dostęp: 30.05.2019).
- Karta charakterystyki produktu Ammonaps https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ammonaps-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 30.05.2019).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488524> (dostęp: 30.05.2019).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03800524> (dostęp: 30.05.2019).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756104> (dostęp: 30.05.2019).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03324399> (dostęp: 30.05.2019).
- Rowin J., Xia Y., Jung B., Sun J.: Gut inflammation and dysbiosis in human motor neuron disease. *Physiol Rep.* 2017 Sep; 5(18): e13443. doi: 10.14814/phy2.13443.
- Robert Hendler R., Zhang Y.: Probiotics in the Treatment of Colorectal Cancer. *Medicines (Basel)* 2018, Sep; 5(3): 101. doi: 10.3390/medicines503010.