Neuregulina-1 jako potencjalny lek w niewydolności serca – podstawy teoretyczne i stan badań klinicznych

Lukasz Puchala¹, Joanna Wojtkiewicz², Piotr Jakubowski³, Waldemar Grzegorzewski⁴

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

² Katedra Patofizjologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

³ Katedra Farmakologii i Toksykologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

⁴ Katedra Fizjologii i Rozrodu Zwierząt, Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Rzeszowski

Adres o korespondencji: Lukasz Puchala, Katedra Farmakologii i Toksykologii, Centrum Medycyny Eksperymentalnej, ul. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, e-mail: lukasz.puchala@uwm.edu.pl

Neuregulin-1 as a potential drug in heart failure – theoretical foundations and the state of clinical trials

Pharmacological treatment of heart failure is based on the use of ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, beta-blockers and diuretics. The use of recombinant proteins for the treatment of heart failure would be another step in the development of biological drugs and would allow for better results of the current treatment, where mortality remains high and the results of treatment are unsatisfactory.

Neuregulin-1 (NRG-1) is an adhesive protein with a complex activity resulting from the presence of isoforms specific to individual locations, inter alia it is a cardioactive growth factor released from endothelial cells, essential for heart development, structural preservation and functional integrity of the heart. NRG-1 and its family of ErbB receptors may play a beneficial role in the treatment of chronic heart failure (CHF) by promoting survival of myocardial myocytes, improving muscle structure, balancing Ca²⁺ homeostasis and increasing ejection. The beneficial effect of neuregulin-1 causes that recombinant human neuregulin-1 (rhNRG-1) is a potential drug for the treatment of CHF.

Keywords: New drugs, clinical trials, Neuregulin-1, chronic heart failure, clinical pharmacology.

- antagonistę receptora dla mineralokortykosteroidów (MRA), jeśli stosują już β -bloker i ACEI, a frakcja wyrzutowa wynosi $<35\%$;
- antagonistę receptora dla angiotensyny, jeśli nie tolerują ACEI;
- sakubitryl+walsartan zamiast ACEI, jeśli są to pacjenci ambulatoryjni i optymalne leczenie (ACEI + β -bloker oraz MRA) jest nieskuteczne;
- diuretyki, jeśli występują objawy zastoiny.

Śmiertelność w przebiegu niewydolności serca

Pomimo stosowania szerokiego zakresu leków w każdej grupie terapeutycznej, wdrożenia nowych leków (sakubitryl) oraz rozwoju wiedzy medycznej opartej na faktach, wyniki leczenia pozostają niezadowalające. Szacuje się, że na NS w Polsce cierpi od 500 tys. do 600 tys. osób, a 11% umiera w pierwszym roku od hospitalizacji [2–4]. NS zajmuje jedno z czołowych miejsc na liście przyczyn zgonów zarówno kobiet, jak i mężczyzn [5]. Poszukiwanie nowych rozwiązań terapeutycznych jest jednym z elementów poprawy jakości leczenia w NS. Poszukiwania nowych leków ukierunkowują się na cząsteczki biologiczne, wykazujące złożone mechanizmy działania i inny zakres działań ubocznych niż leki dotychczas stosowane.

Białko o szczególnych właściwościach

Neuregulina-1 (NRG-1) jest białkiem adhezyjnym produkowanym w 6 izoformach poprzez różnicowane splatanie (*splicing*), wykazującym różnicowane działanie. Jest elementem niezbędnym do

Zasady leczenia farmakologicznego niewydolności serca

Obecnie obowiązujące zalecenia do leczenia farmakologicznego niewydolności serca (NS) wydane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, pochodzą z 2016 r. [1]. Farmakoterapia objawowych pacjentów z NS i obniżoną frakcją wyrzutową obejmuje stosowanie:

- ACEI;
- β -bloker, jeśli pacjent jest stabilny;

prawidłowego rozwoju układu nerwowego i serca [6, 7]. Wykazują one specyficzność regionalną i charakterystyczne funkcje, ale wszystkie łączą się z receptorami ErbB o charakterze transmembranowych receptorów aktywujących kinazy tyrozynowe, przez co indukują wzrost i podział m.in. komórek nabłonkowych, nerwowych, glejowych [8]. Wykazano ogromną różnorodność kierunków działania poszczególnych rodzajów białka NRG-1. Charakterystyczną dla mięśnia sercowego jest izoforma 1β [9].

Neuregulina-1β i jej wpływ na mięsień sercowy

Izoforma NRG-1β została szeroko przebadana na modelach zwierzęcych [10, 11, 12]. Uzyskane wyniki wskazują, że do rozwoju serca niezbędna jest izoforma beta Neureguliny-1 (NRG-1β) wraz z jej receptorami (ErbB2-4). NRG-1β, a także receptory ErbB2 i ErbB4 są również niezbędne do utrzymania czynności serca u dorosłych. Te obserwacje były podstawą do oceny zastosowania NRG-1 jako formy leczenia niewydolności serca. Badania na zwierzętach i trwające obecnie próby kliniczne wykazały korzystny wpływ dwóch form rekombinowanej NRG-1β na czynność serca. Oprócz możliwej roli rekombinowanych NRG-1β jako terapii niewydolności serca, endogenna sygnalizacja NRG-1β / ErbB wydaje się odgrywać rolę w przywracaniu czynności serca po urazie. Potencjalne mechanizmy, za pomocą których NRG-1β może działać zarówno jako terapia, jak i mediator rewersyjnej rekonstrukcji (*reverse remodeling*), pozostają nie do końca poznane. Poza bezpośrednimi działaniami na miocyty serca, NRG-1β działa na układ naczyniowy, śródmiąższowe fibroblasty sercowe oraz komórki krwiotwórcze i immunologiczne, które to aktywności łącznie mogą przyczyniać się do jej roli w utrzymywaniu struktury i funkcji serca, a także pośredniczeniu w zjawisku „reverse remodeling”. [13]. Ustalenia te były podstawą do wdrożenia badań klinicznych dotyczących zastosowania rekombinowanej cząsteczki Neureguliny-1, wytworzonej przy użyciu bakterii *E. coli*, do leczenia niewydolności serca.

Badania kliniczne z zastosowaniem rekombinowanej ludzkiej neureguliny-1β (rhNRG-1β)

Dotychczasowe badania kliniczne prowadzone były pod kontrolą FDA. Początkowe badania pierwszej i drugiej fazy przeprowadzono w latach 2010–2014 na łącznej grupie 160 pacjentów. Wykazały bezpieczeństwo i dobrą tolerancję stosowanych dawek.

Badanie „Single Ascending Doses of GGF2 in Patients With Left Ventricular Dysfunction and Symptomatic Heart Failure” dotyczyło stosowania

Neureguliny-1β3 odmiennej od pozostałych wymienionych (izoformy *Glial growth factor 2*, GGF2), ale ze względu na wskazania i mechanizm działania zostało ujęte w zestawieniu. Celem badania I fazy było określenie bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki i immunogenności pojedynczej dawki leku. Do udziału zakwalifikowano 40 uczestników. W wynikach badania wskazano efekty uboczne, które obejmowały: dusznicę bolesną, zastoinową niewydolność serca, uszkodzenie wątroby oraz infekcję wirusową. Ze względu na niewielką liczbę badanych trudno określić znaczenie statystyczne tych zjawisk [14].

Badanie II fazy, zatytułowane „Efficacy and Safety of Human Neuregulin-1 to Treat Stable Chronic Heart Failure”, objęło 120 badanych, u których po zakończeniu terapii eksperymentalnej oceniano podstawową frakcję wyrzutową lewej komory serca, po 10-dniowym leczeniu podskórną dawką badanego leku. Nie udostępniono wyników badania.

Badania 3 fazy

Obejmują one zróżnicowane liczby pacjentów i koncentrują się na określeniu skuteczności terapii poprzez analizę wpływu na określone punkty końcowe.

W badaniu „Study of the Survival of Recombinant Human Neuregulin-1β in Chronic Heart Failure (CHF) Patients” wzięło udział 331 osób, grupa leczona otrzymywała lek w schemacie: dzień 1–10 0,6 μg/kg w 10-godzinnej infuzji, następnie od 3 do 10 tygodnia 0,8 μg/kg w 10-minutowej infuzji. Kryterium końcowym była całkowita śmiertelność [15].

Badanie „Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Recombinant Human Neuregulin-1 for Subcutaneous Administration in Patients With Chronic Systolic Heart Failure” objęło 15 pacjentów, jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto funkcję serca mierzoną magnetycznym rezonansem jądrowym MRI, jako drugorzędowy punkt końcowy stosowano 6-minutowy test marszu, ocenę niewydolności serca według NYHA oraz ocenę jakości życia. Zastosowano 3 schematy leczenia: wstrzyknięcie podskórne 0,6 μg/kg oraz 1,2 μg/kg przez 10 dni, oraz infuzję 0,6 μg/kg [16].

Badanie „Study of Efficacy on NT-proBNP of Recombinant Human Neuregulin-1 in Chronic Heart Failure Patients” objęło 146 pacjentów, określono w nim wpływ rekombinowanej ludzkiej neureguliny-1 na stężenie N-końcowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP) – czynnika uwalnianego m.in. przez mięsień sercowy w stanie niewydolności, uważanego za niezależny czynnik prognostyczny odległego przeżycia w chronicznej niewydolności serca. Schemat leczenia obejmował podawanie 0,6 μg/kg leku badanego w 10-godzinnej infuzji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę

niewydolności serca według NYHA, ocenę jakości życia oraz ocenę 6-minutowego marszu [17].

Badanie „Study of Efficacy on Cardiac Remodeling of Recombinant Human Neuregulin-1 in Stable Chronic Systolic Heart Failure Patients”, przeprowadzone na niewielkiej grupie 14 osób z niewydolnością serca, miało za zadanie określić wpływ badanej substancji na przebudowę serca. Dawki stosowane były identyczne jak w poprzednio cytowanych badaniach i wynosiły 0,6 µg/kg w 10-godzinnej infuzji. Jako parametr końcowy przyjęto ocenę frakcji wyrzutowej lewej komory [18].

Badanie „Study of the Survival of Recombinant Human Neuregulin-1 in Chronic Heart Failure (CHF) Patients” objęło 679 pacjentów z przewlekłą skurczową niewydolnością serca. Ocenie końcowej podlegała całkowita śmiertelność w ciągu 1 roku. Drugorzędowe punkty końcowe objęły nagłą śmierć, śmierć z powodu incydentów sercowych, ponowną hospitalizację oraz hospitalizację z powodu pogorszenia stanu serca, funkcji serca, klasyfikacji NYHA, testu 6-minutowego marszu i ocenę jakości życia [19].

Badanie „Study of the Survival of Recombinant Human Neuregulin-1 in Chronic Heart Failure (CHF) Patients” zostało rozpoczęte w 2018 r., ale proces rekrutacji nie rozpoczął się. Jest to największe z dotychczas zaplanowanych badań dotyczących stosowania Neureguliny-1 w niewydolności serca – zaplanowano zakwalifikowanie 1600 pacjentów. W tym badaniu III fazy pierwszorzędowym punktem końcowym będzie całkowite przeżycie, a dodatkowo badacze przeanalizują skuteczność rhNRG-1 w zmniejszaniu odsetka zgonów pacjentów z niewydolnością serca z wyjściowym poziomem NT-proBNP <1600 pg / ml w klasie II do III wg NYHA. Zaplanowano udział 1600 pacjentów, a zakończenie przewidziano na 2023 r. [20].

Wyniki wymienionych badań nie są obecnie dostępne na stronach internetowych organizacji rejestrującej badania kliniczne.

Wnioski

Śmiertelność pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pozostaje wysoka, pomimo stosowania nowoczesnych leków i bardzo rozbudowanej sieci placówek kardiologicznych. Istnieją zatem przesłanki do poszukiwania nowych metod farmakologicznego leczenia niewydolności serca, a poprawa leczenia będzie miała przemożny wpływ na zdrowie publiczne. Rekombinowana ludzka Neuregulina-1 bezpośrednio działa na komórki mięśnia sercowego oraz przywraca jego normalną strukturę i funkcję, co udowodniono w eksperymentach na zwierzętach. Badania kliniczne fazy I i II potwierdziły bezpieczeństwo stosowania leku, a prowadzone

i analizowane badania kliniczne fazy III mają za zadanie potwierdzić, że rhNRG-1 skutecznie wzmacnia czynność serca, odwraca przebudowę lewej komory i zmniejsza śmiertelność całkowitą oraz spowodowaną niewydolnością serca. Co ważniejsze, rhNRG-1 może znacząco zmniejszyć śmiertelność u pacjentów z niewydolnością serca z wyjściowym poziomem NT-proBNP <1600 fmol/ml i klasy II do III wg NYHA. NRG-1 jest obiecującą cząsteczką i może posłużyć do wyznaczenia nowych kierunków farmakoterapii opartej na lekach biologicznych.

Jakkolwiek stosowany w badaniach, zawierający omawianą cząsteczkę produkt leczniczy Neucardin nie został jeszcze dopuszczony do stosowania u ludzi, warto zwrócić uwagę na kierunki rozwoju nowoczesnych leków odbiegających mechanizmami od dotychczasowych form farmakoterapii. Ważne, aby osoby zaangażowane we współpracę z lekarzami na oddziałach szpitalnych posiadały szeroką wiedzę o kierunkach rozwoju i poszukiwaniach nowych opcji terapeutycznych.

Otrzymano: 2018.05.19 · Zaakceptowano: 2018.06.07

Piśmiennictwo

1. Ponikowski P. i wsp.: Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016, 74(10): 1037–1147.
2. Rywik T.M., Kolodziej P., Targonski R., et al.: Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Polska* 2011, 69(1): 24–31.
3. Rywik T.M., Zielinski T., Piotrowski W., et al.: Heart failure patients from hospital settings in Poland: population characteristics and treatment patterns, a multicenter retrospective study. *Cardiology journal* 2008, 15(2): 169–80.
4. Balsam P., Tyminska A., Kaplon-Cieslicka A., et al.: Predictors of one-year outcome in patients hospitalized for heart failure: results from the Polish part of the Heart Failure Pilot Survey of the European Society of Cardiology. *Kardiologia Polska* 2016, 74(1): 9–17.
5. Maniecka-Bryla I., Bryla M., Bryla P., et al.: The burden of premature mortality in Poland analysed with the use of standard expected years of life lost. *BMC public health* 2015, 15: 101.
6. Britsch S.: The neuregulin-1/ErbB signaling system in development and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2007, 190: 1–65.
7. Talmage D.A.: Mechanisms of neuregulin action, Novartis Found Symp. 2008, 289: 74–93.
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3084> dostęp 17.05.2018
9. Pentassuglia L., Sawyer D.B.: The Role of Neuregulin 1β/ErbB signaling in the heart, *Exp Cell Res* 2009 Feb 15, 315(4): 627–637.
10. Sawyer D.B., Caggiano A.: Neuregulin-1β for the treatment of systolic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2011 Oct, 51(4): 501–505.
11. Yan X., Morgan J.P.: Neuregulin1 as novel therapy for heart failure. *Curr Pharm Des* 2011, 17(18): 1808–1817.
12. Lemmens K., De Keulenaer G.W.: Paving new paths for neuregulin-1 – assisted cardiac regenerative medicine. Focus on “Improving murine embryonic stem cell differentiation into cardiomyocytes with neuregulin-1: differential expression of microRNA”. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011 Jul, 301(1): C16–7.
13. Galindo C.L., Ryzhov S., Sawyer D.B.: Neuregulin as a Heart Failure Therapy and Mediator of Reverse Remodeling. *Curr Heart Fail Rep* 2014 Mar, 11(1): 40–49.
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01258387> dostęp 17.05.2018.
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01131637> dostęp 17.05.2018.
16. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01214096> dostęp 17.05.2018.
17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01439789> dostęp 17.05.2018.
18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01439893> dostęp 17.05.2018.
19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01541202> dostęp 17.05.2018.
20. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03388593> dostęp 17.05.2018.