

Anakinra, Kineret

Pomysł:

Podejrzewa się od długiego czasu, że procesy zapalne biorą udział w rozwoju niektórych chorób neurodegeneracyjnych, takich jak SLA (stwardnienie zanikowe boczne - *sclerosis lateralis amyotrophica*). Obecnie odkryto i opisano kilka anomalii, które są obserwowane u pacjentów cierpiących na SLA lub/i u zwierząt laboratoryjnych używanych jako modele badawcze tej choroby. Przykładami obserwowanych nieprawidłowości są aktywacja i akumulacja niektórych komórek układu odpornościowego zarówno w pniu mózgu, jak i rdzeniu kręgowym (dotyczy to nie tylko mikrogleju, ale również limfocytów T), podwyższona aktywność cyklooksygenazy 2 (COX 2), która jest aktywowana pod wpływem procesu zapalnego, uwalnianie czynników pro-zapalnych (takich jak cytokiny, w tym interleukiny), obecność komórek dendrytycznych w pobliżu uszkodzonych miejsc oraz inne¹⁻⁹.

Interleukiny 1 (IL1, do których należą IL1 α oraz IL1 β) należą do grupy pro-zapalnych cytokin. Ich wydzielanie, a później wiązanie z odpowiednim receptorem, powoduje kaskady zdarzeń, które uruchomione w nieodpowiednim momencie, mogą być przyczyną uszkodzeń komórek i tkanek. Wiadomo, że IL1 wpływają na proliferację, różnicowanie i funkcję komórek, a także potęgują stan zapalny^{10,11}. Inne badania dowiodły również, że białka te mogą wpływać na receptory kwasu glutaminowego i ekscytotoksyczność (proces nadmiernej aktywacji komórek nerwowych, który może doprowadzić do ich uszkodzenia)¹²⁻¹⁵.

W 2010 roku przeprowadzono badania na myszach posiadających zmutowaną kopię genu SOD1, które są powszechnie stosowane w badaniach nad SLA. Terapia za pomocą leków blokujących receptory IL1 nie tylko zahamowała wystąpienie patologicznych zmian zapalnych, ale również wydłużyła życie tych zwierząt¹⁶. Wyniki eksperymentów rozbudziły nadzieje na opracowanie nowych terapii na SLA bazujących na podobnym mechanizmie.

Mechanizm działania:

Anakinra (Kineret) to lek wyprodukowany przez firmę Amgen i zaaprobowany do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów oraz niemowlęcej wielosystemowej choroby zapalnej¹⁷. Jest to białko zrekombinowane, stworzone na bazie naturalnie występującego antagonisty (bloker) receptora IL1. Blokuje ono sygnał pochodzący zarówno z IL1 α , jak i IL1 β hamując w ten sposób dalsze przekazywanie sygnału¹⁰.

Próby kliniczne:

Wcześniejsze zaaprobowanie leku na inne schorzenie pozwoliło na określenie możliwych efektów ubocznych stosowania tego specyfiku. U pacjentów (niechorujących na SLA) przyjmujących Anakinrę zaobserwowano: zmiany skórne w pobliżu miejsca iniekcji (w tym zaczerwienienie, opuchnięcia, swędzenie itp.), ból gardła, katar, bóle głowy i okolic żołądka, nudności, biegunkę, bóle stawów, zapalenie zatok, a u niektórych pacjentów zanotowano pogorszenie się objawów reumatoidalnego zapalenia stawów¹⁷.

Pierwsze zastosowanie Anakinry u pacjenta chorującego na SLA zanotowano w 2009. Pacjentka (w wieku 62 lat) cierpiała na ostrą samoistną (idiopatyczną) wywołaną zimą pokrzywkę. Przed rozpoczęciem leczenia Anakinrą pacjentka prezentowała symptomy neurologiczne (między innymi zaburzenia mowy, problemy z przełykaniem, osłabienie mięśni prawej kończyny dolnej i inne). W czasie późniejszym rozpoznano u niej SLA. Terapię Anakinrą (100 mg dziennie) zastosowano w celu leczenia nadwrażliwości na chłód (terapia okazała się skuteczna), jednak pacjentka po kilku tygodniach stosowania leku poinformowała o poprawie przełykania i mowy. Kolejne badania nie potwierdziły wyraźnych zmian w tych parametrach. Ostatecznie pacjentka zmarła w wyniku powikłań związanych z SLA¹⁸. Należy wziąć pod uwagę, że raport ten dotyczył jedynie jednej osoby.

Przeprowadzono również próbę kliniczną z Anakinrą pod kątem leczenia SLA. Badanie odbyło się

w Niemczech, a jego wyniki zostały opublikowane październiku 2015 roku. Głównym celem badania było określenie bezpieczeństwa i tolerancji pacjentów na stosowany specyfik oraz ewentualna obserwacja różnic w postępach choroby mierzonych za pomocą ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA). 17 pacjentów przyjmowało 100 mg dziennie Anakinry przez 1 rok razem z Riluzolem. W badaniu nie stosowano placebo, a grupa stosująca leki była porównywana z historycznymi danymi innych pacjentów, którzy spełniali kryteria osób biorących udział w badaniu. U osób biorących Anakinrę zaobserwowano spadek stężenia cytokin (niestety bez uzyskania znaczenia statystycznego) i markerów zapalnych takich jak fibrynogen (zmiana statystycznie znacząca), jednak nie udało się zaobserwować znaczących zmian w procesie postępów choroby. Specyfik został za to uznany za bezpieczny dla pacjentów chorujących na SLA. Autorzy podkreślali, że ich badanie nie zostało zaprojektowane, aby wykryć zmiany w postępach choroby (zbyt mała liczba pacjentów) i należy wykonać kolejne testy. Dodatkowo odkryto, że pacjenci z czasem zaczęli produkować przeciwciała przeciwko Anakinrze, co mogło znacząco wpłynąć na jej efektywność. Sugerowano próby z większymi dawkami leku lub inną drogą podawania ¹⁹.

Bibliografia:

1. Barbeito, A. G., Mesci, P. & Boillée, S. Motor neuron-immune interactions: the vicious circle of ALS. *J. Neural Transm.* **117**, 981–1000 (2010).
2. Calvo, A., Moglia, C., Balma, M. & Chiò, A. Involvement of immune response in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: a therapeutic opportunity? *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **9**, 325–330 (2010).
3. Engelhardt, J. I., Tajti, J. & Appel, S. H. Lymphocytic infiltrates in the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* **50**, 30–36 (1993).
4. Gabrielle Almer MD, P. G. R. M. Increased expression of the pro-inflammatory enzyme, cyclooxygenase-2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* **49**, 176 – 185 (2001).
5. McCombe, P. . & Henderson, R. . The Role of Immune and Inflammatory Mechanisms in ALS. *Curr. Mol. Med.* **11**, 246–254 (2011).
6. McGeer, P. L., McGeer, E. G., Kawamata, T., Yamada, T. & Akiyama, H. Reactions of the immune system in chronic degenerative neurological diseases. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* **18**, 376–379 (1991).
7. McGeer, P. L. & McGeer, E. G. Inflammatory processes in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* **26**, 459–470 (2002).
8. Papadimitriou, D. *et al.* Inflammation in ALS and SMA: sorting out the good from the evil. *Neurobiol. Dis.* **37**, 493–502 (2010).
9. van der Meer, J. W. M. & Simon, A. Blocking IL-1 β to slow down progression of ALS? *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 12741–12742 (2010).

10. Dinarello, C. A., Simon, A. & van der Meer, J. W. M. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* **11**, 633–652 (2012).
11. Magyari, L. *et al.* Interleukin and interleukin receptor gene polymorphisms in inflammatory bowel diseases susceptibility. *World J. Gastroenterol. WJG* **20**, 3208–3222 (2014).
12. Degos, V. *et al.* GRK2 and group I mGluR mediate inflammation-induced sensitization to excitotoxic neurodegeneration. *Ann. Neurol.* **73**, (2013).
13. Hewett, S. J., Jackman, N. A. & Claycomb, R. J. Interleukin-1 β in Central Nervous System Injury and Repair. *Eur. J. Neurodegener. Dis.* **1**, 195–211 (2012).
14. Liu, T., Jiang, C.-Y., Fujita, T., Luo, S.-W. & Kumamoto, E. Enhancement by interleukin-1 β of AMPA and NMDA receptor-mediated currents in adult rat spinal superficial dorsal horn neurons. *Mol. Pain* **9**, 16 (2013).
15. Rossi, S. *et al.* Interleukin-1 β causes excitotoxic neurodegeneration and multiple sclerosis disease progression by activating the apoptotic protein p53. *Mol. Neurodegener.* **9**, (2014).
16. Meissner, F., Molawi, K. & Zychlinsky, A. Mutant superoxide dismutase 1-induced IL-1beta accelerates ALS pathogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 13046–13050 (2010).
17. <http://www.kineretrx.com/>.
18. Bodar, E. J., Simon, A., de Visser, M. & van der Meer, J. W. M. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Neth. J. Med.* **67**, 302–305 (2009).
19. Maier, A. *et al.* Interleukin-1 Antagonist Anakinra in Amyotrophic Lateral Sclerosis—A Pilot Study. *PLoS ONE* **10**, (2015).