

Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, G-CSF, Filgrastim, Ratiograstim, Lenograstim

Pomysł:

Komórki zwierzęce do swojego wzrostu i różnicowania potrzebują odpowiednich sygnałów. Sygnały te docierają do nich najczęściej w postaci związków chemicznych takich jak hormony i czynniki wzrostu produkowane przez inne elementy organizmu. Do takich substancji należy cząsteczka, którą nazywamy czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF - granulocyte-colony stimulating factor). Początkowo G-CSF został zakwalifikowany jako czynnik krwiotwórczy niezbędny do tworzenia granulocytów (rodzaj leukocytów). Obecnie jest on używany do leczenia neutropenii (obniżenie liczby granulocytów) i do mobilizowania komórek macierzystych ze szpiku kostnego do przeszczepu¹.

Dalsze badania nad tym białkiem wykazały, że receptory wykrywające tą proteinę znajdują się również w mózgu. Szybko powiązano ten związek z procesami neuroochronnymi oraz opisano jako czynnik wzrostu dla neuronów i neuronalnych komórek macierzystych, a także powiązano jego działanie z procesami tworzenia naczyń krwionośnych. Odkrycia te sprawiły, że G-CSF został wzięty pod lupę jako potencjalny środek terapeutyczny. Postanowiła go przetestować także grupa naukowców zajmująca się problematyką SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica)^{1,2}.

Mechanizm działania:

Uważa się, że działanie neuroochronne G-CSF polega przede wszystkim na hamowaniu procesów śmierci komórkowej neuronów i komórek je wspomagających, poprzez regulację tworzenia białek odpowiedzialnych za procesy apoptozy^{1,3-5}. Ponadto istnieje kilka dodatkowych procesów, w które jest zaangażowane to białko. W przypadku badań nad uszkodzeniami rdzenia kręgowego u myszy zaobserwowano, że G-CSF mobilizuje komórki pochodzące ze szpiku kostnego do migracji w miejsce uszkodzenia i promuje w tych miejscach neurogenezę i angiogenezę (proces tworzenia naczyń krwionośnych)^{1,3,6}. Ponadto związek ten ma zdolność do redukcji stanów zapalnych poprzez oddziaływanie na niektóre cytokiny (TNF- α - czynnik martwicy nowotworu α i IL-1 β - interleukina 1 β) i ogranicza zmniejszanie otoczki mielinowej^{2-3,6-8}.

Badania na zwierzęcych modelach SLA w zdecydowanej większości wykazały pozytywny wpływ G-CSF na postępy choroby, choć znacząco różniły się one dawkami i metodami używanymi w czasie aplikacji. U gryzoni, u których zastosowano terapię, obserwowano opóźnienie pojawienia się pierwszych symptomów SLA, spowolnienie procesów chorobowych, zmniejszenie markerów procesów zapalnych, przedłużenie życia oraz zmianę kilku innych parametrów sugerujących korzystny wpływ leczenia na te zwierzęta^{4,9-13}. Jedynie w czasie jednego z badań terapia została rozpoczęta już po wystąpieniu symptomów. W tym wypadku w eksperymencie zastosowano połączenie aplikacji G-CSF i transplantacji komórek macierzystych pochodzących ze szpiku. Łączona terapia znacząco spowolniła proces chorobowy i wydłużyła życie badanych myszy¹³.

W czasie jednej z prób na myszach noszących mutację w powiązonym z SLA genie SOD1 (dysmutaza ponadtlenkowa 1) efekt terapeutyczny terapii zaobserwowano jedynie u samców. Samice gryzoni, które zostały użyte w badaniu, nie zareagowały na leczenie¹⁴.

W 2006 roku opublikowano artykuł opisujący stężenia G-CSF w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów cierpiących na SLA. Wykazano w nim, że chorujący mają podwyższone stężenie tego białka w porównaniu z grupą kontrolną. Co ważne u badanych osób z SLA zaobserwowano zwiększoną ekspresję (produkcję) receptora tego białka w przypadku astrocytów, a obniżoną w przypadku neuronów motorycznych, co według autorów mogło przyczyniać się do patogenezy choroby¹⁵.

Zachęcające wyniki zaobserwowane w większości przeprowadzonych badań doprowadziły do przeprowadzenia prób klinicznych na ludziach.

Próby kliniczne:

Przeprowadzono kilkanaście prób klinicznych z różnymi dawkami G-CSF¹⁶⁻²⁷. W zdecydowanej większości przypadków terapię uznawano za bezpieczną i nie obserwowano poważnych efektów ubocznych. Zdarzały się jednak wyjątki. Zaliczały się do nich pojedyncze przypadki prolaktynomy (łagodny nowotwór przysadki mózgowej), hyperprolaktynemii i zakrzepic. W przypadku najczęściej obserwowanych skutków ubocznych (o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu) można wymienić się bóle głowy, pleców, kości, brzucha, bezsenność, wymioty, objawy grypopodobne, łagodną gorączkę, duszności i generalne obniżenie samopoczucia¹⁶⁻²³.

Do badań rekrutowano różne liczby pacjentów (od 6 do 67) i porównywano różne parametry, wśród których najbardziej popularnym była skala ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA)¹⁶⁻²⁷.

Efekty terapii zaobserwowano w przypadku większości prób^{16-18, 20-25}. Spowolnienie lub ustabilizowanie postępów choroby zanotowano w czterech badaniach^{17, 20, 23, 25}. W czasie jednego doświadczenia pozytywny efekt terapii zanotowano jedynie w czasie trzech pierwszych miesięcy po terapii. Kolejne 3 miesiące po aplikacji leku obserwowano szybsze zmiany w skali ASFRS-R wskazujące na przyspieszenie procesów chorobowych²⁰. Brak efektów na postępy SLA u pacjentów zanotowano w przypadku czterech badań^{18-19, 22, 24}.

We Włoszech odbywa się obecnie kolejna próba kliniczna, która rozpoczęła się w 2014 roku. Ma w niej wziąć udział 90 osób, które będą podzielone na grupę przyjmującą lek lub placebo²⁶. Link do strony zawierającej więcej informacji (w tym informacje kontaktowe) na temat badania znajduje się poniżej (strona w języku angielskim).

Próba kliniczna dotycząca G-CSF we Włoszech (strona w języku angielskim):

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002228-28/IT>

Bibliografia:

1. Wallner, S. *et al.* The Granulocyte-colony stimulating factor has a dual role in neuronal and vascular plasticity. *Front. Cell Dev. Biol.* **3**, 48 (2015).
2. Schneider, A. *et al.* A role for G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) in the central nervous system. *Cell Cycle.* **4**, 1753-1757 (2005).
3. Nishio, Y. *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **66**, 724-731 (2007).
4. Pitzer, C. *et al.* Granulocyte-colony stimulating factor improves outcome in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* **131**, 3335-3347 (2008).
5. Henriques, A. *et al.* G-CSF protects motoneurons against axotomy-induced apoptotic death in neonatal mice. *BMC Neurosci.* **11**, 25 (2010).
6. Koda, M. *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. *Brain Res.* **1149**, 223-231 (2007).
7. Kawabe, J. *et al.* Neuroprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor and relationship to promotion of angiogenesis after spinal cord injury in rats: laboratory investigation. *J. Neurosurg. Spine.* **15**, 414-421 (2011).
8. Katoda, R. *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligodendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats. *PLoS One.* **7**, e50391 (2012).
9. Henriques, A. *et al.* Gene expression changes in spinal motoneurons of the SOD1(G93A) transgenic model for ALS after treatment with G-CSF. *Front. Cell Neurosci.* **8**, 464 (2015).
10. Henriques, A. *et al.* CNS-targeted viral delivery of G-CSF in an animal model for ALS: improved efficacy and preservation of the neuromuscular unit. *Mol. Ther.* **19**, 284-292 (2011).

11. Pollari, E. *et al.* Granulocyte colony stimulating factor attenuates inflammation in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuroinflammation*. **8**, 74 (2011).
12. Yamasaki, R. *et al.* Restoration of microglial function by granulocyte-colony stimulating factor in ALS model mice. *J. Neuroimmunol.* **229**, 51-62 (2010).
13. Ohta, Y. *et al.* Neuroprotective and Angiogenic Effects of Bone Marrow Transplantation Combined With Granulocyte Colony-Stimulating Factor in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cell Med.* **2**, 69-83 (2011).
14. Naumenko, N. *et al.* Gender-Specific Mechanism of Synaptic Impairment and Its Prevention by GCSF in a Mouse Model of ALS. *Front. Cell Neurosci.* **5**, 26 (2011).
15. Tanaka, M. *et al.* Intrathecal upregulation of granulocyte colony stimulating factor and its neuroprotective actions on motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **65**, 816-825 (2006).
16. Tarella, C. *et al.* Consistent bone marrow-derived cell mobilization following repeated short courses of granulocyte-colony-stimulating factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results from a multicenter prospective trial. *Cytotherapy*. **12**, 50-59 (2010).
17. Martinez, HR. *et al.* Stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis patients: methodological approach, safety, and feasibility. *Cell Transplant.* **21**, 1899-1907 (2012).
18. Duning, T. *et al.* G-CSF prevents the progression of structural disintegration of white matter tracts in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot trial. *PLoS One*. **6**, e17770 (2011).
19. Cashman, N. *et al.* Pilot study of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)-mobilized peripheral blood stem cells in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Muscle Nerve*. **37**, 620-625 (2008).
20. Zhang, Y. *et al.* Preliminary investigation of effect of granulocyte colony stimulating factor on amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* **10**, 430-431 (2009).
21. Grassinger, J. *et al.* Safety and feasibility of long term administration of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Cytokine*. **67**, 21-28 (2014).
22. Chiò, A. *et al.* Repeated courses of granulocyte colony-stimulating factor in amyotrophic lateral sclerosis: clinical and biological results from a prospective multicenter study. *Muscle Nerve*. **43**, 189-195 (2011).
23. Nefussy, B. *et al.* Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor administration for treating amyotrophic lateral sclerosis: A pilot study. *Amyotroph. Lateral Scler.* **11**, 187-193 (2010).
24. Amirzagar, N. *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor for amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of Iranian patients. *J. Clin. Neurol.* **11**, 164-171 (2015).
25. Martinez, HR. *et al.* Stem-cell transplantation into the frontal motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Cytotherapy*. **11**, 26-34 (2009).
26. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>