

ISIS 333611

Pomysł:

Pierwszym genem połączonym z rodzinną formą SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) był gen białka SOD1 (dysmutaza ponadtlenkowa), które w warunkach fizjologicznych jest odpowiedzialne za eliminację wolnych rodników. Mutacja w genie tej proteiny odpowiada za około 10-20% przypadków rodzinnej formy choroby. Ocenia się, że wskutek mutacji białko to nabiera nowej, toksycznej funkcji. Oddziaływania tej proteiny z innymi elementami komórkowymi mogą prowadzić do szerokiej gamy procesów patologicznych powiązanych z SLA^{1,2}.

Fakt, że patologia SOD1 jest powiązana z nabyciem przez to białko nowych właściwości, jest bardzo istotny. Sugeruje, że zmniejszenie ilości powstającego nieprawidłowego SOD1 może zatrzymać lub spowolnić postępy choroby. Białka powstają w dość skomplikowanym procesie. Najpierw informacja zapisana na DNA jest przepisywana na inną cząsteczkę: mRNA (matrycowy RNA). Dopiero na podstawie informacji zawartej w tym mRNA jest tworzone nowe białko³. Zablockowanie/zahamowanie któregoś z tych etapów powinno zastopować lub zmniejszyć ilość wadliwego SOD1 w organizmie. ISIS 333611 ma za zadanie właśnie blokowanie jednego z tych etapów.

Mechanizm działania:

ISIS 333611 jest oligonukleotydem antysensownym (ASO - antisense oligonucleotide). Są to jednoniciowe cząsteczki DNA, które mają sekwencję komplementarną (pasującą) do konkretnych mRNA (które są jednoniciowe) i mogą się z nimi łączyć. To połączenie jest rozpoznawane przez rybonukleazy H, które degradują takie heterodupleksy (mieszane cząsteczki DNA i RNA). Przekłada się to na mniejszą ilość 'wolnego' mRNA, co bezpośrednio wpływa na ilość produkowanego białka^{4,5}. Cząsteczka ISIS 333611 została dodatkowo zmodyfikowana, aby zwiększyć jej stabilność oraz siłę wiązania z mRNA SOD1. Niestety cząsteczki te nie przenikają przez barierę krew-mózg, więc muszą być podawane bezpośrednio do centralnego układu nerwowego, na przykład poprzez kanał rdzenia kręgowego⁴.

Terapie oligonukleotydami antysensownymi zostały już przetestowane na zwierzętach. Szczury ze zmutowanym genem SOD1, którym podawano takie związki dokomorowo, miały obniżone ilości mRNA oraz białka SOD1 zarówno w mózgu, jak i rdzeniu kręgowym. Co ważne, postępy choroby u tych gryzoni znacząco spowolniły w wyniku terapii⁶.

Próby kliniczne:

Do tej pory odbyła się jedynie jedna próba kliniczna z ISIS 333611. Docelowo lek ma być podawany w postaci ciągłych infuzji przez wszczepioną pompę. W trakcie badania klinicznego chciano ocenić bezpieczeństwo i tolerancję pacjentów na leczenie, dlatego zastosowano pojedynczą aplikację leku. Trwała ona ponad 11 godzin. W próbie wzięło udział 21 pacjentów (w tym 8 przyjmujących placebo) posiadających różne mutacje w genie SOD1. Badano ich w trakcie podawania leku oraz do 28 dni po aplikacji. Stosowano cztery różne dawki ISIS 333611 (od 0.15 mg do 3 mg). Pacjenci po 60 dniach mogli ponownie zarejestrować się na to samo badanie, jednak byli przypisywani do danej grupy niezależnie od tego, jaką dawkę leku (lub placebo) przyjmowali poprzednio. W sumie siedem osób poddało się terapii dwa razy, a dwoje trzy razy. U pacjentów badano właściwości farmakokinetyczne ISIS 333611. Sprawdzano na przykład jego stężenie w płazmie i płynie mózgowo-rdzeniowym, które było zależne od podawanej dawki. Ponad 80% pacjentów skarżyło się na skutki uboczne, jednak nie były one powiązane z samym lekiem, lecz z metodą podawania. Jak podkreślali autorzy artykułu, na podstawie tego badania trudno wyciągnąć wnioski dotyczące efektywności terapii, gdyż stosowano bardzo małe dawki preparatu u niewielkiej liczby pacjentów. Nie zauważono jednak sygnałów wskazujących na zagrożenia, czy poważne skutki uboczne związane z terapią, co stanowi podstawę do kontynuowania badań nad tym lekiem⁴.

Bibliografia:

1. D'Amico, E., Factor-Litvak, P., Santella, R. M. & Mitsumoto, H. Clinical Perspective of Oxidative Stress in Sporadic ALS. *Free Radic. Biol. Med.* **65**, (2013).
2. Redler, R. L. & Dokholyan, N. V. The Complex Molecular Biology of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **107**, 215–262 (2012).
3. Harvey Lodish *et al.* *Molecular Cell Biology*. (W.H. Freeman and Company, 2007).
4. Miller, T. *et al.* A Phase I, Randomised, First-in-Human Study of an Antisense Oligonucleotide Directed Against SOD1 Delivered Intrathecally in SOD1-Familial ALS Patients. *Lancet Neurol.* **12**, 435–442 (2013).
5. Miller TM, Smith RA, Kordasiewicz H & Kaspar BK. Gene-targeted therapies for the central nervous system. *Arch. Neurol.* **65**, 447–451 (2008).
6. Smith, R. A. *et al.* Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *J. Clin. Invest.* **116**, 2290–2296 (2006).