

Ibudilast, MN-166

Pomysł:

Jedną z teorii dotyczących rozwoju SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) są procesy zapalne. Wciąż toczy się dyskusja, czy procesy te są przyczyną, czy jedynie konsekwencją innych zmian zachodzących w środowisku obumierających neuronów. Zarówno u pacjentów, jak i zwierząt chorujących na SLA zaobserwowano aktywację mikrogleju, podwyższone stężenia markerów zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym i krwi, zmiany w populacji limfocytów T, zwiększone poziomy lipopolisacharydów i aktywację makrofagów¹⁻⁶. Wszystkie te elementy potwierdzają zachodzenie procesów zapalnych w chorującym organizmie i jednocześnie wskazują na potencjalny cel terapeutyczny. Związki przeciwdziałające procesom zapalnym mogą potencjalnie chronić komórki nerwowe przed degeneracją. Jednym z takich leków jest Ibudilast (produkt firmy farmaceutycznej MediciNova), który od długiego czasu jest stosowany w Japonii w leczeniu astmy⁷.

Mechanizm działania:

Głównym mechanizmem działania Ibudilastu jest blokowanie działania fosfodiesteraz cyklicznych nukleotydów. Enzymy te, poprzez katalizowanie hydrolizy wiązań fosfodiesterowych w cyklicznych nukleotydach, kontrolują stężenie tych związków w komórkach. Cykliczne nukleotydy (takie jak na przykład cykliczny adenozyno-3',5'-monofosforan cAMP, czy cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan cGMP) są związkami sygnalizacyjnymi, które regulują wiele szlaków komórkowych. Wiadomo, że mogą również wpływać na procesy zapalne i apoptozę⁸⁻¹¹.

Głównym celem Ibudilastu mają być komórki gleju. Dowiedziono, że lek ten hamuje wydzielanie prozapalnych cytokin takich jak interleukina 1 β (IL-1 β), czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α), interleukina 6 (IL-6) oraz prowadzi do zwiększonego wydzielania interleukiny 10 (IL-10), która ma działanie antyzapalne. Dodatkowo badania dowiodły, że jest agonistą receptora podobnego do toll 4 (TLR4 - toll-like receptor 4), który najprawdopodobniej przeciwdziała stanom zapalnym w układzie nerwowym^{9,12,13}.

Ibudilast jest również testowany w przypadku innych schorzeń. Na przykład dowiedziono, że aplikacja leku skutecznie chroni komórki nerwowe w przypadkach niedokrwiennego uszkodzenia mózgu, poprawia kondycję zwierzęcych modeli choroby Alzheimera, a także potencjalnie może znaleźć zastosowanie w leczeniu jaskry, czy niektórych chorobach demielinizacyjnych^{9,11,13,14}.

Próby kliniczne:

Ibudilast jest lekiem od lat stosowanym w Japonii. Standardowo używane dawki leku to 20-30 mg/dobę w 2-3 dawkach. Lek jest uznany za bezpieczny i dobrze tolerowany. Mimo to wciąż trwają prace nad dokładniejszym poznaniem leku i jego efektów ubocznych. Na przykład w 2008 roku opublikowano artykuł naukowy dotyczący efektów ubocznych stosowania związku u zdrowych pacjentów, którym podawano 30 mg leku dwa razy na dobę przez około dwa tygodnie (w sumie 60 mg na dobę). Specyfik był dobrze tolerowany przez ludzi i nie zaobserwowano żadnych poważnych efektów ubocznych. Uczestnicy badania zgłaszali nadmierną potliwość, bóle głowy i nudności¹⁵. Tego typu badania są ważne, zwłaszcza w przypadku, gdy planuje się rozszerzenie stosowania leku w większych dawkach.

W maju 2016 roku w bazach danych o próbach klinicznych była informacja o dwóch próbach z Ibudilastem z udziałem pacjentów z SLA. Jedna z nich prowadziła aktywną rekrutację, nabór pacjentów do drugiej miał się dopiero rozpocząć. Obie próby mają odbyć się w Stanach Zjednoczonych i są sponsorowane przez firmę MediciNova. W pierwszym badaniu ma wziąć udział 60 pacjentów podzielonych na grupę kontrolną (przyjmującą placebo) i grupę przyjmującą lek (60 mg/dobę) jako dodatek do terapii Riluzolem. Próba ma trwać około 8-9 miesięcy. Drugie badanie obejmie około 15-25 pacjentów, którzy będą przyjmować lek przez 36 tygodni. Linki do informacji i numerów kontaktowych są zamieszczone poniżej (strony w języku angielskim)¹⁶.

Próby kliniczne z Ibudilastem:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02714036?term=Ibudilast+ALS&rank=1>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02238626?term=Ibudilast+ALS&rank=2>

Bibliografia:

1. Brites, D. & Vaz, A. R. Microglia centered pathogenesis in ALS: insights in cell interconnectivity. *Front. Cell. Neurosci.* **8**, (2014).
2. Henkel, J. S. *et al.* Regulatory T-lymphocytes mediate amyotrophic lateral sclerosis progression and survival. *EMBO Mol. Med.* **5**, 64–79 (2013).
3. Hooten, K. G., Beers, D. R., Zhao, W. & Appel, S. H. Protective and Toxic Neuroinflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics* **12**, 364–375 (2015).
4. McCombe, P. . & Henderson, R. . The Role of Immune and Inflammatory Mechanisms in ALS. *Curr. Mol. Med.* **11**, 246–254 (2011).
5. Redler, R. L. & Dokholyan, N. V. The Complex Molecular Biology of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **107**, 215–262 (2012).
6. Turner, M. R. *et al.* Mechanisms, models and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **14**, 19–32 (2013).
7. Rolan, P., Hutchinson, M. & Johnson, K. Ibudilast: a review of its pharmacology, efficacy and safety in respiratory and neurological disease. *Expert Opin. Pharmacother.* **10**, 2897–2904 (2009).
8. <https://www.sigmaaldrich.com/>.
9. Kagitani-Shimono, K. *et al.* Anti-inflammatory therapy by ibudilast, a phosphodiesterase inhibitor, in demyelination of twitcher, a genetic demyelination model. *J. Neuroinflammation* **2**, 10 (2005).
10. Takuma, K. *et al.* Ibudilast attenuates astrocyte apoptosis via cyclic GMP signalling pathway in an in vitro reperfusion model. *Br. J. Pharmacol.* **133**, 841–848 (2001).
11. Vargas, J. L. C., Belforte, N. & Di Polo, A. The glial cell modulator ibudilast attenuates neuroinflammation and enhances retinal ganglion cell viability in glaucoma through protein kinase a signaling. *Neurobiol. Dis.* (2016). doi:10.1016/j.nbd.2016.05.002
12. <http://medicinova.com/>.
13. Wang, H. *et al.* Pretreatment with antiasthmatic drug ibudilast ameliorates A β 1-42-induced memory impairment and neurotoxicity in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **124**, 373–379

(2014).

14. Lee, J.-Y. *et al.* Ibudilast, a phosphodiesterase inhibitor with anti-inflammatory activity, protects against ischemic brain injury in rats. *Brain Res.* **1431**, 97–106 (2012).
15. Rolan, P. *et al.* Ibudilast in healthy volunteers: safety, tolerability and pharmacokinetics with single and multiple doses. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **66**, 792–801 (2008).
16. <https://clinicaltrials.gov/>.