

Insulino-podobny czynnik wzrostu 1, IGF-1

Pomysł:

W naszych organizmach jest produkowanych tysiące różnych rodzajów cząsteczek sygnalizacyjnych. Związki te pełnią różne role. Część z nich mówi nierozwiniętym w pełni komórkom w co mają się różnicować, część mówi im co mają robić w danym momencie, inne informują o tym czy dana komórka ma już umrzeć, czy jeszcze nie. Często zdarza się, że dana cząsteczka pełni kilka różnych funkcji, w zależności od rodzaju komórki na jaką oddziałuje, miejsca oddziaływania lub obecności innych związków¹.

W przypadku SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) nie są jeszcze dokładnie poznane mechanizmy choroby. Powstało za to wiele teorii dotyczących patogenezy tego schorzenia. Najważniejszą jej charakterystyką jest śmierć neuronów motorycznych, która powoduje postępujący zanik mięśni, paraliż i ewentualnie prowadzi do śmierci pacjenta. Jedną z teorii o przyczynach rozwoju tego schorzenia mówi o zaniku cząsteczek odpowiedzialnych za promowanie przeżywalności neuronów lub ich niedoborze²⁻³. Jedną z takich cząsteczek jest insulino-podobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1). Bierze ona udział w kontroli procesów metabolicznych, powoduje rozrost mięśni i promuje przeżywalność neuronów. Dowiedziono także, że u niektórych pacjentów cierpiących na SLA następuje obniżenie poziomu tej cząsteczki^{2,4-7}. Z tych względów uzupełnienie jej braku potencjalnie może pomóc pacjentom cierpiącym na tę chorobę i stanowić ciekawy środek terapeutyczny.

Mechanizm działania:

Na cały system insulino-podobnego czynnika wzrostu składają się interakcje z kilkoma innymi białkami (poznanych jest przynajmniej sześć białek wiążących IGF-1), a także oddziaływania z receptorem tego związku. Receptor ten należy do grupy kinaz tyrozynowych i oddziałuje z licznymi ścieżkami sygnalizacyjnymi. Dzięki tym różnorodnym interakcjom IGF-1 jest cząsteczką, która może pełnić wiele różnych funkcji zarówno w centralnym, jak i peryferycznym układzie nerwowym. Dowiedziono, że białko to ma działanie neuroochronne, blokuje stres oksydacyjny i procesy apoptotyczne, poprzez oddziaływanie na mitochondria oraz przeciwdziałając akcji proapoptotycznych cytokin, moduluje proliferację oraz różnicowanie się komórek, chroni neurony przed stresem ekscytotoksycznym i innymi uszkodzeniami^{5,8-14}.

Obecnie IGF-1 jest stosowany w terapii kilku chorób, między innymi deficytów hormonów wzrostu, zaburzeniach metabolicznych i cukrzycy¹¹. Trwają jednak badania mające na celu wprowadzenie tego białka do terapii przeciwko SLA. Przeprowadzono liczne badania na zwierzęcych modelach choroby, aby zweryfikować teorię o skuteczności terapii.

W czasie doświadczeń zwiększenie ilości tej proteiny u gryzoni (w całym organizmie lub lokalnie, na przykład w mięśniach) skutkowało opóźnieniem w śmierci motoneuronów, poprawieniem się funkcji motorycznych, opóźnieniem pojawienia się pierwszych symptomów i przedłużeniem życia zwierząt laboratoryjnych. Przy czym część terapii była rozpoczynana już po pojawieniu się symptomów, co ma ogromne znaczenie dla pacjentów¹⁵⁻²².

Nie wszystkie badania ze zwiększeniem ilości IGF-1 u zwierząt zakończyły się jednak sukcesem. Na przykład wykonano doświadczenie w którym skrzyżowano myszy cierpiące na SLA (posiadającymi mutacje w genie SOD1 - dysmutazy nadtlenkowej 1) z mszami nadprodukcującymi IGF-1. U powstałej dzięki temu krzyżówki, która chorowała na SLA i miała podwyższone stężenie białka IGF-1, nie zaobserwowano zmian w postępach choroby w porównaniu z myszami posiadającymi samą mutację w SOD1. Autorzy tłumaczyli ten brak efektu terapeutycznego skumulowanymi wielorakimi oddziaływaniami w czasie rozwoju zwierząt, zmianą w biodostępności oraz reaktywności komórek na białko IGF-1, co było wynikiem ciągłej jego nadekspresji w organizmie²³.

Jak już wcześniej wspomniano, u części pacjentów cierpiących na SLA zaobserwowano obniżenie poziomu białka IGF-1^{2,4-7}. Nie dotyczyło to jednak wszystkich badań i część z nich nie zanotowała zmian w produkcji tej proteiny lub zanotowała wręcz zwiększoną jej ekspresję²⁴⁻²⁸.

Zaobserwowano jednak, że poziom tego białka był powiązany ze stanem pacjentów (mierzonym za pomocą ALSFRS-R - ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA), a u długo żyjących pacjentów cierpiących na SLA poziom tego białka był wyższy, co może potwierdzać ochronną rolę tego związku²⁷⁻²⁸.

Próby kliniczne:

IGF-1 jest już stosowany w terapiach przeciw kilku schorzeniom¹¹. W przypadku pacjentów cierpiących na SLA przeprowadzono do tej pory kilka prób klinicznych. W były to badania na dużych grupach (183-330 osób). W czasie większości badań nie zaobserwowano znaczących efektów ubocznych. Najczęściej występowało jedynie zwiększenie ryzyka reakcji w miejscu iniekcji leku. W przypadku jednego badania zaobserwowano pojawienie się zaburzeń zakrzepowozatorowych³³. Terapia tym białkiem została uznana generalnie za bezpieczną²⁹⁻³³.

W badaniach stosowano różne dawki leku, od 0,05 mg/kg/dzień do 0,1 mg/kg/dzień lub placebo przez okres od 9 miesięcy do dwóch lat²⁹⁻³³. W przypadku jednego testu na 9ciu pacjentach stosowano dawki od 0,5 do 3 µg/kg co 2 tygodnie przez 40 tygodni³².

Kilka grup informowało o skuteczności terapii mierzonej za pomocą, między innymi ALSFRS-R, oceny jakości życia, skali Norrisa^{29, 32}. Inne próby nie wykazały skuteczności terapii (mierzone między innymi za pomocą skali Appel'a i ALSFRS-R)^{30, 33}.

Bibliografia:

1. Lodish, H. *et al.* Molecular Cell Biology 6th Edition. *W. H. Freeman and Company* (2008).
2. Lunetta, C. *et al.* Impaired Expression of Insulin-Like Growth Factor-1 System in Skeletal Muscle of Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *Muscle Nerve*. **45**, 200-208 (2012).
3. Boillée, S. *et al.* ALS: A Disease of Motor Neurons and Their Nonneuronal Neighbors. *Neuron*. **5**, 39-59 (2006).
4. Wilczak, N. *et al.* Free insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins 2, 5, and 6 in spinal motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. **361**, 1007-1011 (2003).
5. Vincent, AM. *et al.* IGF-I prevents glutamate-induced motor neuron programmed cell death. *Neurobiol. Dis.* **16**, 407-416 (2004).
6. Torres-Aleman, I. *et al.* The peripheral insulin-like growth factor system in amyotrophic lateral sclerosis and in multiple sclerosis. *Neurology*. **50**, 772-776 (1998).
7. Bilic, E. *et al.* Comparison of the growth hormone, IGF-1 and insulin in cerebrospinal fluid and serum between patients with motor neuron disease and healthy controls. *Eur. J. Neurol.* **13**, 1340-1345 (2006).
8. Sakowski, S. *et al.* Insulin-like growth factor-I for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* **10**, 63-73 (2009).
9. Laviola, L. *et al.* The IGF-I signaling pathway. *Curr. Pharm. Des.* **13**, 663-669 (2007).
10. Feldman, EL. *et al.* Insulin-like growth factors regulate neuronal differentiation and survival. *Neurobiol. Dis.* **4**, 201-214 (1997).
11. Doré, S. *et al.* Rediscovering an old friend, IGF-I: potential use in the treatment of neurodegenerative diseases. *Trends. Neurosci.* **20**, 326-331 (1997).
12. Vincent, AM. *et al.* Adeno-associated viral-mediated insulin-like growth factor delivery protects motor neurons in vitro. *Neuromolecular. Med.* **6**, 79-85 (2004).
13. Kurmasheva, RT. & Houghto, PJ. IGF-I mediated survival pathways in normal and malignant cells. *Biochim. Biophys. Acta.* **1766**, 1-22 (2006).
14. Carro, E. *et al.* Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J. Neurosci.* **21**, 5678-5684 (2001).
15. Dodge, JC. *et al.* AAV4-mediated expression of IGF-1 and VEGF within cellular components of the ventricular system improves survival outcome in familial ALS mice. *Mol. Ther.* **18**, 2075-2084 (2011).
16. Iwasaki, Y. & Ikeda, K. Prevention by insulin-like growth factor-I and riluzole in motor

- neuron death after neonatal axotomy. *J. Neurol. Sci.* **169**, 148-155 (1999).
17. Hantai, D. *et al.* Beneficial effects of insulin-like growth factor-I on wobbler mouse motoneuron disease. *J. Neurol. Sci.* **129** (Suppl), 122-126 (1995).
 18. Dobrowolny, G. *et al.* Muscle expression of a local Igf-1 isoform protects motor neurons in an ALS mouse model. *J. Cell. Biol.* **168**, 193-199 (2005).
 19. Kaspar, BK. *et al.* Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse ALS model. *Science*. **301**, 839-842 (2003).
 20. Narai, H. *et al.* Prevention of spinal motor neuron death by insulin-like growth factor-1 associating with the signal transduction systems in SODG93A transgenic mice. *J. Neurosci. Res.* **82**, 452-457 (2005).
 21. Nagano, I. *et al.* Therapeutic benefit of intrathecal injection of insulin-like growth factor-1 in a mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **235**, 61-68 (2005).
 22. Kaspar, BK. *et al.* Synergy of insulin-like growth factor-1 and exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* **57**, 649-655 (2005).
 23. Messi, ML. *et al.* The lack of effect of specific overexpression of IGF-1 in the central nervous system or skeletal muscle on pathophysiology in the G93A SOD-1 mouse model of ALS. *Exp. Neurol.* **2007**, 52-63 (2007).
 24. Braunstein, GD. & Reviczky, AL. Serum insulin-like growth factor-I levels in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **50**, 792-794 (1987).
 25. Morselli, LL. *et al.* Growth hormone secretion is impaired in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Endocrinol. Oxf.* **65**, 385-388 (2006).
 26. Ono, S. *et al.* Increased expression of insulin-like growth factor I in skin in amyotrophic lateral sclerosis. *J. neurol. Neurosur. Psychiatry.* **69**, 199-203 (2000).
 27. Hosback, S. *et al.* Circulating insulin-like growth factors and related binding proteins are selectively altered in amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis. *Growth. Horm. IG Res.* **17**, 472-479 (2007).
 28. Corbo, M. *et al.* Free insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding proteins-2 and -3 in serum and cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Eur. J. Neurol.* **17**, 398-404 (2010).
 29. Lai, EC. *et al.* Effect of recombinant human insulin-like growth factor-I on progression of ALS. A placebo-controlled study. The North America ALS/IGF-I Study Group. *Neurology.* **49**, 1621-1630 (1997).
 30. Borasio, GD. *et al.* A placebo-controlled trial of insulin-like growth factor-I in amyotrophic lateral sclerosis. European ALS/IGF-I Study Group. *Neurology.* **51**, 583-586 (1998).
 31. Mitchell, JD. *et al.* Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002064 (2002).
 32. Nagano, I. *et al.* Beneficial effects of intrathecal IGF-1 administration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol. Res.* **27**, 768-772 (2005).