

Interleukina-2, Aldesleukin, Proleukin

Pomysł:

Obecnie istnieje wiele dowodów na udział procesów zapalnych w czasie przebiegu SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica). Wciąż jednak trwa dyskusja nad rolą tego procesu w patologii choroby. Jest pewne, że takie elementy jak zaktywowany mikroglej i infiltracja komórek zapalnych, są obserwowane w rdzeniu kręgowym i pniu mózgu zarówno osób chorujących jak i w modelach zwierzęcych choroby¹⁻⁷. Wiadomo, że elementy te mogą wytwarzać liczne związki, które mają potencjał, aby zniszczyć neurony motoryczne. Istnieją jednak przesłanki wskazujące, że procesy zapalne mogą pełnić różne role na różnym etapie choroby. Na przykład wykazano, że pewne elementy powiązane ze stanem zapalnym mogą zapewniać neuroochronę dla komórek nerwowych⁸. Aktywacja tych konkretnych części systemu może potencjalnie spowolnić postępy SLA. Związkiem, który mógłby to umożliwić może być interleukina 2 (IL-2), która należy do grupy cytokin i jest stosowana w terapii niektórych nowotworów⁹.

Mechanizm działania:

Badania nad procesami zapalnymi w SLA wykazały, że z ich rola neuroochronna jest powiązana z komórkami T. Dotyczy to przede wszystkim komórek T regulatorowych (Treg) i T pomocniczych 2 (Th2)¹⁰⁻¹³. Mechanizm ich działania w ochronie neuronów najprawdopodobniej polega na hamowaniu i przeciwdziałaniu szkodliwym procesom zapalnym. Ta obserwacja zdaje się być potwierdzona zarówno przez badania na pacjentach, jak i modelach zwierzęcych, gdyż w pierwszej, wolno postępującej fazie choroby następuje zwiększenie ilości limfocytów, zwłaszcza Treg. Ich liczba spada jednak wraz z postępem choroby^{8, 10, 14}.

Główną rolą interleukiny 2 jest aktywacja i stymulowanie wzrostu komórek T, choć może ona również oddziaływać na inne elementy układu odpornościowego. Przy czym może stymulować zarówno procesy pro-, jak i antyzapalne⁸⁻⁹. W początkowych stadiach choroby nie zauważono znaczących zmian w stężeniu tej interleukiny u pacjentów cierpiących na SLA¹⁵⁻¹⁶. Jednak w późniejszym stadium poziom IL-2 spadł znacząco⁸. Potencjalnie obniżenie poziomu tego związku może więc prowadzić do zaburzenia równowagi w różnych podtypach komórek T. Może to ostatecznie skutkować wytworzeniem się stanu, gdzie system immunologiczny zaczyna atakować własny organizm¹⁷⁻¹⁸. Uzupełnienie tej cząsteczki potencjalnie może pomóc pacjentom i spowolnić chorobę.

Próby kliniczne:

Obecnie trwa próba kliniczna z IL-2 na pacjentach z SLA. Do badania nie są już przyjmowani kolejni uczestnicy. Eksperyment ma się zakończyć w czerwcu 2016 roku. Ochotnicy zostali podzieleni na trzy grupy: przyjmujących IL-2 w dawkach 1 lub 2 MIU (MIU - milli international unit - jednostka międzynarodowa mili używana do określenia ilości i aktywności niektórych związków) lub placebo. W sumie przewidziano 15 dawek przyjmowanych w 3 seriach po 5 zastrzyków, aplikowanych w ciągu następujących po sobie dni. Aplikacja leku ma trwać 3 miesiące, po których nastąpi okres obserwacji, gdzie odnotuje się zmiany w cytologii krwi i niektórych biomarkerach¹⁹.

Bibliografia:

1. McGreer, PL. & McGreer, EG. Inflammatory processes in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. **26**, 459-470 (2002).
2. Evans, MC. *et al.* Inflammation and neurovascular changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol. Cell Neurosci*. **53**, 34-41 (2013).
3. Henkel, JS. *et al.* Presence of dendritic cells, MCP-1, and activated microglia/macrophages in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue. *Ann. Neurol*. **55**, 221-235 (2004).
4. Hall, ED. *et al.* Relationship of microglial and astrocytic activation to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS. *Glia*. **23**, 249-256 (1998).

5. Appel, SH. & Simpson, EP. Activated microglia: the silent executioner in neurodegenerative disease? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **1**, 303–305 (2001).
6. Engelhardt, JI. *et al.* Lymphocytic infiltrates in the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* **50**, 30–36 (1993).
7. Graves, MC. *et al.* Inflammation in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord and brain is mediated by activated macrophages, mast cells and T cells. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* **5**, 213–219 (2004).
8. Ehrhart, J. *et al.* Humoral factors in ALS patients during disease progression. *J. Neuroinflammation.* **12**, 127 (2015).
9. Riott, I. *et al.* *Immunologia. Wydawnictwo Medyczne Slotwiński Verlag* (1996).
10. Henkel, JS. *et al.* Regulatory T-lymphocytes mediate amyotrophic lateral sclerosis progression and survival. *EMBO Mol. Med.* **5**, 64–79 (2013).
11. Chiu, IM. *et al.* T lymphocytes potentiate endogenous neuroprotective inflammation in a mouse model of ALS. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105**, 17913–17918 (2008).
12. Beers, DR. *et al.* CD4⁺ T cells support glial neuroprotection, slow disease progression, and modify glial morphology in an animal model of inherited ALS. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105**, 15558–15563 (2008).
13. Banerjee, R. *et al.* Adaptive immune neuroprotection in G93A-SOD1 amyotrophic lateral sclerosis mice. *PLoS One.* **3** (2008).
14. Beers, DR. *et al.* Endogenous regulatory T lymphocytes ameliorate amyotrophic lateral sclerosis in mice and correlate with disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J. Neurol.* **134**, 1293–1314 (2011).
15. Terenghi, F. *et al.* Circulating levels of cytokines and their modulation by intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* **11**, 67–71 (2006).
16. Furukawa, T. *et al.* Increased proinflammatory cytokines in sera of patients with multifocal motor neuropathy. *J. Neurol. Sci.* **346**, 75–79 (2014).
17. Falcone, M. & Sarvetnick, N. Cytokines that regulate autoimmune responses. *Curr. Opin. Immunol.* **11**, 670–676 (1999).
18. Huang, Z. *et al.* Interleukin-2 deficiency-induced T cell autoimmunity in the mouse brain. *Neurosci. Lett.* **463**, 44–48 (2009).