

## Masitinib

### Pomysł:

SLA (*sclerosis lateralis amyotrophica* - stwardnienie zanikowe boczne) jest chorobą o złożonej patogenezie. Zarówno u pacjentów, jak i w zwierzęcych modelach badawczych choroby zaobserwowano zmiany sugerujące, że w organizmie zachodzi przewlekły proces zapalny<sup>1-7</sup>. Kilka badań nad zwierzętami również wykryło podwyższone czynniki prozapalne i aktywację komórek mikrogleju (nieneuronalne komórki centralnego układu nerwowego, biorące udział w odpowiedzi immunologicznej) jeszcze w fazie bezobjawowej oraz wysoką aktywację cyklooksygenazy cox-2 (jest ona aktywowana pod wpływem procesu zapalnego) w neuronach i komórkach glejowych rdzenia kręgowego<sup>1,2,5,8</sup>. Te dane sugerują, że terapie mające na celu zmniejszenie procesu zapalnego w organizmie, mogą potencjalnie pomóc pacjentom cierpiącym na SLA. Jednym z leków mających za swój cel modulację procesów zapalnych jest Masitinib<sup>9</sup>.

### Mechanizm działania:

Masitinib jest selektywnym inhibitorem kinaz tyrozynowych (na przykład związanych z procesami zapalnymi i nowotworami CD117 lub c-Kit, kinazy tyrozynowej Lyn, receptora kinazy ogniskowo-adhezyjnej oraz receptorów płytkowego czynnika wzrostu)<sup>10</sup>. Poprzez przyłączanie się do miejsca wiązania ATP na kinazach, lek uniemożliwia autofosforylację lub fosforylację innych białek. Dzięki temu proces przekazywania sygnału zostaje zatrzymany<sup>14</sup>. Jest on bardzo skuteczny w kontrolowaniu przeżywalności, migracji i degranulacji (proces rozpadu granuli znajdujących się w wyspecjalizowanych komórkach i uwolnienie ich zawartości, na przykład substancji mających zabić szkodliwe bakterie) mastocytów<sup>11,12</sup>. Mastocyty, nazywane również komórkami tucznymi, są elementem układu immunologicznego. Ich zadaniem jest ochrona przed drobnoustrojami poprzez wywołanie lokalnego stanu zapalnego<sup>11</sup>. Przypuszcza się, że komórki tuczne biorą udział w niektórych chorobach neurologicznych i zapalnych, takich jak choroba Alzheimera, astma, reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, udary oraz inne<sup>10,12</sup>. Masitinib hamuje aktywację oraz przeżywalność tych komórek i dzięki temu może wpływać na postępy chorób związanych z nimi<sup>12</sup>.

W roku 2016 opublikowano artykuł dotyczący badań nad wpływem terapii Masitinibem na postępy choroby u szczurów cierpiących na rodzinną postać SLA. Co ważne, terapia była rozpoczynana już po pojawieniu się pierwszych symptomów u zwierząt. Zaobserwowano, że lek selektywnie blokował jeden z receptorów kinaz tyrozynowych, konkretnie receptor czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R, colony-stimulating factor-1 receptor). Blokowanie tego receptora wpływało na aktywność mikrogleju. W kulturach mikrogleju, lek zapobiegał proliferacji i migracji komórek, a także blokował wydzielanie czynników prozapalnych. U szczurów zaobserwowano obniżoną mikroglejozę (reakcja komórek gleju na uszkodzenie centralnego układu nerwowego), a także mniejszą ilość nieprawidłowych komórek glejowych oraz uszkodzonych motoneuronów. Co ważne u leczonych zwierząt nastąpiło wydłużenie długości życia o 40%<sup>13</sup>.

Warto zaznaczyć, że Masitinib jest lekiem stosowanym nie tylko w medycynie, ale również w weterynarii<sup>14,15</sup>.

### Próby kliniczne:

#### Inne próby kliniczne:

Masitinib nie został wynaleziony specjalnie na potrzeby walki z SLA. Próby kliniczne z tym lekiem obejmujące ludzi dotyczyły pacjentów cierpiących między innymi na nowotwory i reumatoidalne zapalenie stawów<sup>16,17</sup>. Pacjenci przyjmujący Masitinib często zgłaszali występowanie efektów ubocznych, Większość z nich miała przebieg łagodny lub umiarkowany (obrzęk, wysypka, duszność, podwyższone wartości prób wątrobowych, mdłości, biegunka, skurcze mięśni, osłabienie). W przypadku części pacjentów zaobserwowano jednak dotkliwe efekty uboczne (wysypka dochodząca nawet do 80% ciała, wysięk w opłucnej, zapalenie płuc, zaostrzenie choroby

w przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, agranulocytoza) <sup>12,17–21</sup>.

W przypadku jednego pacjenta cierpiącego na astmę i leczonego Masitinibem zaobserwowano zestaw objawów, które zostały powiązane z eozynofilowym ziarniakowym zapaleniem naczyń (zespół Churga i Straussa). Pacjent na początku dobrze reagował na lek i przestał przyjmować leki sterydowe na astmę. Lekarze badający przypadek nie potrafili zdeterminować, czy pojawienie się nieporządkanych skutków ubocznych było wynikiem terapii samym Masitinibem, czy odstawienia wcześniej stosowanych leków sterydowych <sup>22</sup>.

U innego pacjenta cierpiącego na nowotwór leczenie Masitinibem było prawdopodobnie przyczyną manifestacji cech zespołu Stevensa-Johnsona (objawy obejmują między innymi gorączkę, rumień, bolesne nadżerki w okolicach jamy ustnej) <sup>23</sup>.

#### Próby kliniczne na pacjentach z SLA:

Przeprowadzono próbę kliniczną fazy trzeciej na pacjentach chorujących na SLA. Od 2012 roku do badania zwerbowano 394 pacjentów. Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy: przyjmującą lek w dawkach 4,5 mg/kg/dzień lub 3 mg/kg/dzień oraz grupę placebo. Wszyscy uczestnicy badania byli poddawani jednoczesnej terapii Riluzolem (Rilutekiem). Badanie trwało 48 tygodni i było zbyt krótkie, aby zdeterminować wpływ terapii na przedłużenie życia uczestników. Firma produkująca Masitinib informuje, że udało się zaobserwować znaczącą różnicę w jakości życia pomiędzy badanymi. W porównaniu do grupy placebo, pacjenci przyjmujący większą dawkę Masitinibu mieli lepsze wyniki zarówno w skali ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA), czasie przeżycia wolnym od nasilenia choroby (PFS - Progression Free Survival) a także w subiektywnej ocenie jakości życia przeprowadzonej na podstawie kwestionariusza oceny SLA (ALSAQ - The Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire). Wyniki te były znaczące statystycznie.

W przypadku grupy przyjmującej mniejszą dawkę leku statystycznie znaczącą różnicę z grupą kontrolną zaobserwowano jedynie w przypadku analizy ALSAQ. Jednak wartości PFS oraz ALSFRS-R wypadły nieco lepiej u osób przyjmujących Masitinib. Różnice były jednak zbyt małe, aby przekroczyć próg statystyczny. Pełne dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania leku zostaną zaprezentowane na corocznym spotkaniu ENCALS (European Network for the Cure of ALS – Europejska Sieć na Rzecz Leczenia SLA), które odbędzie się na Słowenii w maju 2017 roku <sup>9,24</sup>.

We wrześniu 2016 roku AB Science, firma pracująca nad Masitinibem, złożyła aplikację do Europejskiej Agencji Medycznej (EMA – European Medicine Agency) o autoryzację leku w leczeniu SLA. W trzecim kwartale 2017 roku jest przewidziane rozpoczęcie rekrutacji na kolejną, potwierdzającą próbę kliniczną fazy trzeciej z Masitinibem <sup>9</sup>.

W sierpniu 2015 roku opublikowano artykuł dotyczący jednego pacjenta chorującego na SLA, który został poddany terapii Masitinibem. Terapia lekiem zaskutkowała pojawieniem się symptomów autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Po przerwaniu terapii Masitinibem i podjęciu leczenia wątroby nastąpiła poprawa stanu pacjenta. Jednak wyniki prób wątrobowych wróciły do normalnych wartości dopiero po pięciu miesiącach. Był to pierwszy przykład odnotowanej tak ostrej toksyczności wątrobowej tego leku. Autorzy artykułu podkreślili, że Masitinib mimo zaobserwowanych efektów ubocznych ma dobry profil bezpieczeństwa. Jednak lekarze prowadzący powinni być świadomi faktu, że lek może powodować również bardziej niebezpieczne efekty u niektórych pacjentów <sup>25</sup>.

#### Bibliografia:

1. Almer, G. *et al.* Increased expression of the pro-inflammatory enzyme cyclooxygenase-2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* **49**, 176–185 (2001).

2. Cozzolino, M., Ferri, A. & Carri, M. T. Amyotrophic lateral sclerosis: from current developments in the laboratory to clinical implications. *Antioxid. Redox Signal.* **10**, 405–443 (2008).
3. Kawamata, T., Akiyama, H., Yamada, T. & McGeer, P. L. Immunologic reactions in amyotrophic lateral sclerosis brain and spinal cord tissue. *Am. J. Pathol.* **140**, 691–707 (1992).
4. McCombe, P. . & Henderson, R. . The Role of Immune and Inflammatory Mechanisms in ALS. *Curr. Mol. Med.* **11**, 246–254 (2011).
5. Shaw, P. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **76**, 1046–1057 (2005).
6. Troost, D., Van den Oord, J. J. & Vianney de Jong, J. M. Immunohistochemical characterization of the inflammatory infiltrate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **16**, 401–410 (1990).
7. Troost, D., van den Oord, J. J., de Jong, J. M. & Swaab, D. F. Lymphocytic infiltration in the spinal cord of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neuropathol.* **8**, 289–294 (1989).
8. Papadimitriou, D. *et al.* Inflammation in ALS and SMA: sorting out the good from the evil. *Neurobiol. Dis.* **37**, 493–502 (2010).
9. <http://www.ab-science.com/>.
10. Kocic, I. *et al.* Neuroprotective effect of masitinib in rats with postischemic stroke. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **388**, 79–86 (2015).
11. Riott Ivan, Brostoff Jonathan & Male David. *Immunologia*. (Wydawnictwo Medyczne Słotwiński Verlag, 1996). at <Wydawnictwo Medyczne Słotwiński Verlag>
12. Vermersch, P. *et al.* Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study. *BMC Neurol.* **12**, 36 (2012).
13. Trias, E. *et al.* Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuroinflammation.* **13**, 177 (2016)
14. Guzera, M. & Miśkiewicz, A. Masytinib - terapia celowana w onkologii oraz leczenie chorób o podłożu immunologicznym u psów i kotów. *Życie Weter.* **88**, (2013).
15. Bellamy, F., Bader, T., Moussy, A. & Hermine, O. Pharmacokinetics of masitinib in cats. *Vet. Res. Commun.* **33**, 831–837 (2009).

16. Soria, J. C. *et al.* Phase 1 dose-escalation study of oral tyrosine kinase inhibitor masitinib in advanced and/or metastatic solid cancers. *Eur. J. Cancer* **45**, 2333–2341 (2009).
17. Tebib, J. *et al.* Masitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis: results of a multicentre, open-label, dose-ranging, phase 2a study. *Arthritis Res. Ther.* **11**, R95 (2009).
18. Humbert, M. *et al.* Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics. *Allergy* **64**, 1194–1201 (2009).
19. Paul, C. *et al.* Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap: a phase 2a study. *Am. J. Hematol.* **85**, 921–925 (2010).
20. Piette, F. *et al.* Masitinib as an adjunct therapy for mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Alzheimers Res. Ther.* **3**, 16 (2011).
21. Walker, U. A. More about masitinib. *Arthritis Res. Ther.* **11**, 120 (2009).
22. Granel, B., Rossi, P., Koeppel, M. C., Hermine, O. & Charpin, D. Churg and Strauss vasculitis in the course of masitinib treatment: a first report. *Allergy* **65**, 1059–1060 (2010).
23. Chaigne, B. *et al.* Stevens-Johnson Syndrome induced by masitinib. *Acta Derm. Venereol.* **92**, 210–212 (2012).
24. [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).
25. Salvado, M. *et al.* Autoimmune-like hepatitis during masitinib therapy in an amyotrophic lateral sclerosis patient. *World J. Gastroenterol. WJG* **21**, 10475–10479 (2015).