

NP001

Pomysł:

Dowody na występowanie procesów zapalnych u pacjentów chorujących na SLA (stwardnienie zanikowe boczne) oraz modeli zwierzęcych tej choroby zostały dobrze udokumentowane¹⁻⁷. Procesy zapalne mogą mieć w przypadku SLA dwojaką funkcję. Z jednej strony zaktywowane komórki układu odpornościowego, takie jak na przykład komórki mikrogleju (makrofagi będące nieneuronalnymi elementami centralnego układu nerwowego), mogą spotęgować zniszczenia i śmierć komórkową motoneuronów poprzez wydzielanie szkodliwych substancji (na przykład lipopolisacharydów, interleukin, TNF - czynnik martwicy nowotworu, oraz innych), a w późnym stadium choroby nawet przyspieszać jej przebieg^{2,8}. Z drugiej strony ostatnie badania wykazały, że mikroglej może pełnić również funkcję ochronną^{2,7}. Wciąż trwają prace nad uzyskaniem odpowiedzi na pytanie, czy odpowiedź układu immunologicznego jest jedną z przyczyn, czy jedynie odpowiedzią na stan chorobowy. Mimo wielu niewiadomych niektóre jednostki naukowe, zajmujące się poszukiwaniem nowych metod leczenia, zdecydowały się na opracowanie terapii, których celem jest właśnie układ odpornościowy. Jedną z takich instytucji jest firma Neuraaltus Pharmaceuticals, Inc, która stworzyła lek o nazwie NP001⁹.

Mechanizm działania:

NP001 to związek o nazwie chloryn sodu (sól sodowa kwasu chlorawego) o wzorze chemicznym NaClO_2 , który został odpowiednio przygotowany, oczyszczony, z ustawionym odczynem pH. Badania in vitro i in vivo potwierdziły, że ta cząsteczka potrafi regulować procesy zapalne^{8,10}. Po dostaniu się do organizmu i wchłonięciu przez takie komórki jak monocyty i makrofagi, chloryn jest transformowany do chloraminy tauryny⁸. Ten związek z kolei m.in. obniża poziom kompleksu białkowego o nazwie jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (NF- κ B - wiąże się on do DNA i reguluje jego transkrypcję, czyli przepisywanie informacji z DNA na RNA) oraz hamuje produkcję interleukiny 1 β (IL-1 β)¹⁰⁻¹². Te zmiany powodują, że komórki układu odpornościowego zmieniają swój stan z prozapalnego i wracają do swojego stanu podstawowego¹².

Próby kliniczne:

W czasie pierwszej próby klinicznej z NP001 oceniano bezpieczeństwo leku oraz to, jak jest on tolerowany przez pacjentów. W sumie zakwalifikowano 32 osoby chorujące na SLA, które dostawały albo placebo (8 osób), albo jedną z czterech pojedynczych dawek leku (od 0,2-3,2 mg/kg NP001, po 6 osób w każdej grupie)¹⁰. Dodatkowo sprawdzano efekt leku na markery aktywacji monocytów, takie jak CD16 (CD - cluster differentiation - kompleks różnicowania, za pomocą symbolu CD w połączeniu z liczbą oznacza się elementy występujące na powierzchni komórek), czy HLA-DR (human leukocyte antigens - antigen D related – ludzkie antygeny leukocytarne powiązane z antygenem D) przed i 24 godziny po podaniu specyfiku. Po analizie wyników wykazano, że lek nie tylko był dobrze tolerowany i bezpieczny, ale również obniżył poziom CD16 oraz HLA-DR¹⁰.

Obiecujące wyniki próby pierwszej fazy doprowadziły do drugiej próby klinicznej na 136 pacjentach, którzy dostawali 1 i 2 mg/kg leku lub placebo przez pół roku⁸. Jeśli chodzi o efekty uboczne, autorzy artykułu informowali o pojawieniu się bólu w miejscu podawania leku oraz o zawrotach głowy. Poza tymi dolegliwościami NP001 był dobrze tolerowany i bezpieczny. Nie wszyscy pacjenci zareagowali na lek, jeśli chodzi o skuteczność terapii, więc statystycznie nie wykazano efektu kuracji. Jednak spowolnienie choroby zaobserwowano u pacjentów otrzymujących największe stężenie leku w pewnej grupie badanych. W przypadku osób, u których SLA nie postępowała w ciągu 6 miesięcy badań, a które otrzymywały lek, stwierdzano wyższe markery procesów zapalnych. Wykazano, że ci pacjenci mieli podwyższony poziom interleukiny 18 oraz mieli pozytywne wyniki testów na obecność lipopolisacharydu jeszcze przed rozpoczęciem terapii. Lek spowodował obniżenie tych markerów⁸.

Autorzy artykułu przyznali, że głównymi ograniczeniami badania była mała liczba pacjentów i

wynikające z niej konsekwencje dotyczące testów statystycznych. Pomimo tych trudności badanie trudno nazwać porażką. Zidentyfikowano marker, który jest ważnym wyznacznikiem przewidującym postęp choroby, który dodatkowo można wykorzystać do segregacji pacjentów chorujących na SLA. Taka segregacja zdefiniuje grupę osób, które mają większe szanse na skuteczność tej konkretnej terapii⁸. Wyniki tego badania potwierdziły, że NP001 może być skutecznie i bezpiecznie stosowany u ludzi. Obecnie trwają przygotowania do kolejnej próby klinicznej, która odbędzie się w Stanach Zjednoczonych. Na stronie producenta leku znajduje się informacja dla chorych na SLA pochodzących z niektórych krajów Europy. Mogą oni aplikować, aby dostać NP001 poprzez organizację o nazwie Idis Managed Access, Clinigen Group. Wniosek musi wysłać lekarz prowadzący, a dostęp do terapii otrzymają jedynie Ci pacjenci, którzy spełnią konkretne kryteria. Więcej informacji na ten temat (w tym numery telefoniczne i maile kontaktowe) można znaleźć na stronie firmy Neuraltus pod hasłem Managed Access Program (Program Kontrolowanego Dostępu) lub w linku podanym w bibliografii¹³. Informacja o próbie klinicznej przeprowadzanej przez tą firmę została również zamieszczona w bazie danych prób klinicznych. Rekrutacja nie została jeszcze rozpoczęta (stan na lipiec 2016 roku). Link do strony znajduje się poniżej.

Próba kliniczna z NP001 (strona w języku angielskim):

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02794857?term=np001+als&rank=3>

Bibliografia:

1. Boillée, S., Vande Velde, C. & Cleveland, D. W. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* **52**, 39–59 (2006).
2. Brites, D. & Vaz, A. R. Microglia centered pathogenesis in ALS: insights in cell interconnectivity. *Front. Cell. Neurosci.* **8**, (2014).
3. Butovsky, O. *et al.* Modulating inflammatory monocytes with a unique microRNA gene signature ameliorates murine ALS. *J. Clin. Invest.* **122**, 3063–3087 (2012).
4. Ganesalingam, J. *et al.* Combination of neurofilament heavy chain and complement c3 as CSF biomarkers for ALS. *J. Neurochem.* **117**, 528–537 (2011).
5. Henkel, J. S., Beers, D. R., Zhao, W. & Appel, S. H. Microglia in ALS: the good, the bad, and the resting. *J. Neuroimmune Pharmacol. Off. J. Soc. NeuroImmune Pharmacol.* **4**, 389–398 (2009).
6. Liu, G. *et al.* Neuronal phagocytosis by inflammatory macrophages in ALS spinal cord: inhibition of inflammation by resolvin D1. *Am. J. Neurodegener. Dis.* **1**, 60–74 (2012).
7. McCombe, P. . & Henderson, R. . The Role of Immune and Inflammatory Mechanisms in ALS. *Curr. Mol. Med.* **11**, 246–254 (2011).
8. Miller, R. G. *et al.* Randomized phase 2 trial of NP001—a novel immune regulator: Safety and early efficacy in ALS. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation* **2**, (2015).
9. <http://www.neuraltus.com/>.

10. Miller, R. G. *et al.* NP001 regulation of macrophage activation markers in ALS: a phase I clinical and biomarker study. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **15**, 601–609 (2014).
11. Joo, K. *et al.* An anti-inflammatory mechanism of taurine conjugated 5-aminosalicylic acid against experimental colitis: taurine chloramine potentiates inhibitory effect of 5-aminosalicylic acid on IL-1beta-mediated NFkappaB activation. *Eur. J. Pharmacol.* **618**, 91–97 (2009).
12. McGrath, M. S., Kahn, J. O. & Herndier, B. G. Development of WF10, a novel macrophage-regulating agent. *Curr. Opin. Investig. Drugs Lond. Engl.* **2000** **3**, 365–373 (2002).
13. <http://www.neuraltus.com/access/>.