

Ozanezumab

Pomysł:

NOGO-A jest białkiem należącym do grupy białek zwanych retikulonami. Proteina ta jest produkowana przez zarówno oligodendrocyty (komórki gleju formujące otoczkę mielinową wokół aksonów), jak i neurony. Hamuje ona wzrost aksonów¹. Wiadomo również, że ma duże znaczenie w rozwoju oligodendrocytów, gdyż traktowanie prekursorów oligodendrocytów przeciwciałami blokującymi NOGO-A, zaburza formowanie się dorosłych komórek².

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że zablokowanie białka NOGO-A, lub jego receptora może do pewnego stopnia stymulować regenerację nerwów po ich uszkodzeniu³⁻⁶.

W przypadku SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) część badań wykazało zwiększenie ekspresji (produkcji) NOGO-A w mięśniach zarówno u pacjentów, jak i w przypadku modeli zwierzęcych, przy czym zwiększona ilość tego białka była skorelowana ze stopniem nasilenia niepełnosprawności klinicznej⁷⁻¹¹. Dodatkowo wyeliminowanie białka NOGO-A z organizmu przedłużyło życie zwierząt chorujących na SLA, a jego nadprodukcja została powiązana z odnerwianiem włókien mięśniowych⁸.

Na podstawie tych badań można zakładać, że zmniejszenie produkcji lub zablokowanie samego NOGO-A może zahamować, lub opóźnić rozwój choroby u pacjentów cierpiących na SLA. Takie myślenie jest właśnie podwaliną leku o nazwie Ozanezumab opracowanego przez firmę GlaxoSmithKline¹².

Mechanizm działania:

Ozanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym typu IgG. Humanizacja przeciwciała oznacza, że sekwencja takiej cząsteczki jest tak zmieniona, aby bardziej przypominała białko ludzkie (około 90% sekwencji ludzkiego białka). Takie przeciwciało rzadziej wywołuje u pacjentów niepożądaną odpowiedź immunologiczną¹³.

Ozanezumab może wpływać na aktywność NOGO-A na dwa sposoby. Pierwszy polega na zapobieganiu łączenia się tej proteiny z jej receptorem. Drugi to obniżenie ilości dostępnych cząsteczek NOGO-A poprzez indukowaną przeciwciałem internalizację (poprzez proces endocytozy) tej proteiny. Internalizacja białka powoduje, że nie jest ono dostępne dla swojego receptora i nie może się nim łączyć¹⁴. W obu przypadkach proces przekazywania sygnału jest zatrzymany.

Próby kliniczne:

Wedle danych firmy GlaxoSmithKline odbyły się dwie próby z Ozanezumabem dotyczące terapii na SLA^{12,15,16}. Na podstawie pierwszej z nich napisano artykuł naukowy. W pierwszym etapie badania wzięło udział 40 pacjentów chorujących na SLA ze Stanów Zjednoczonych i Europy. Zostali oni podzieleni na cztery grupy, które otrzymały jednorazowo Ozanezumab (w dawkach od 0,01 do 15 mg/kg) lub placebo. W drugiej części badania wzięło udział 36 pacjentów, którym również podawano przeciwciała (w dawkach 0.5 do 15 mg/kg) lub placebo. Tym razem pacjentom zaaplikowano dwie dawki w odstępach czterotygodniowych. Lek podawano dożylnie. Terapia była dobrze tolerowana przez uczestników badania. Większość efektów ubocznych zaobserwowanych u osób przyjmujących lek najprawdopodobniej nie było powiązanych z samym Ozanezumabem, który uznano za bezpieczny. Badanie metodą immunohistochemii próbek mięśniowych wykazało, że przeciwciało było zlokalizowane w tych samych miejscach, gdzie występowało NOGO-A (kolokalizacja), co świadczy o rozpoznawaniu tego białka przez Ozanezumab¹⁷.

Druga próba kliniczna fazy II objęła ponad trzystu pacjentów z całego świata. Zostali oni podzieleni na 2 równe grupy: osoby przyjmujące lek (15 mg/kg co 2 tygodnie) lub placebo przez 48 tygodni. Po ostatniej dawce powtórnie zbadano pacjentów po okresie 14 tygodni. Celem tej próby było określenie przeżywalności i efektywności terapii Ozanezumabem. Badanie zakończyło się w styczniu 2015 roku. Niestety nie zaobserwowano pozytywnego wpływu terapii Ozanezumabem na przeżywalność i postępy choroby u pacjentów cierpiących na SLA^{12,18}.

Bibliografia:

1. Jurewicz, A., Matysiak, M., Raine, C. S. & Selmaj, K. Soluble Nogo-A, an inhibitor of axonal regeneration, as a biomarker for multiple sclerosis. *Neurology* **68**, 283–287 (2007).
2. Baldwin, K. T. & Giger, R. J. Insights into the physiological role of CNS regeneration inhibitors. *Front. Mol. Neurosci.* **8**, (2015).
3. Freund, P. *et al.* Anti-Nogo-A antibody treatment promotes recovery of manual dexterity after unilateral cervical lesion in adult primates – re-examination and extension of behavioral data. *Eur. J. Neurosci.* **29**, 983–996 (2009).
4. Liebscher, T. *et al.* Nogo-A antibody improves regeneration and locomotion of spinal cord-injured rats. *Ann. Neurol.* **58**, 706–719 (2005).
5. Merkler, D. *et al.* Locomotor recovery in spinal cord-injured rats treated with an antibody neutralizing the myelin-associated neurite growth inhibitor Nogo-A. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **21**, 3665–3673 (2001).
6. Seiler, S. & Widmer, H. R. Nogo-A and its functions beyond axonal inhibition: the controversial role of Nogo-A in Parkinson's disease. *Neural Regen. Res.* **10**, 1223–1224 (2015).
7. Jokic, N. *et al.* Nogo expression in muscle correlates with amyotrophic lateral sclerosis severity. *Ann. Neurol.* **57**, 553–556 (2005).
8. Jokic, N. *et al.* The neurite outgrowth inhibitor Nogo-A promotes denervation in an amyotrophic lateral sclerosis model. *EMBO Rep.* **7**, 1162–1167 (2006).
9. Dupuis, L. *et al.* Nogo provides a molecular marker for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Dis.* **10**, 358–365 (2002).
10. Bruneteau, G. *et al.* Endplate denervation correlates with Nogo-A muscle expression in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **2**, 362–372 (2015).
11. Pradat, P.-F. *et al.* Muscle Nogo-A expression is a prognostic marker in lower motor neuron syndromes. *Ann. Neurol.* **62**, 15–20 (2007).
12. <http://www.gsk.com/>.
13. Powroźnik B., Kubowicz P. & Pękała E. Przeciwciała monoklonalne w terapii celowanej. *Postepy Hig Med Dosw* **66**, 663–673 (2012).

14. Meininger, V. *et al.* Safety, Pharmacokinetic, and Functional Effects of the Nogo-A Monoclonal Antibody in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized, First-In-Human Clinical Trial. *PLoS ONE* **9**, (2014).
15. <https://clinicaltrials.gov>.
16. <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.
17. Meininger, V. *et al.* Safety, Pharmacokinetic, and Functional Effects of the Nogo-A Monoclonal Antibody in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized, First-In-Human Clinical Trial. *PLoS ONE* **9**, (2014).
18. Available at: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/sam-3665-GSK-112264-Clinical-Study-Result-Summary.pdf>. (Accessed: 9th March 2016)