

Thalidomid, Lenalidomid (analog)

Pomysł:

Proces zapalny jest elementem działalności układu odpornościowego i jest kluczowy dla zapewnienia bezpieczeństwa i zdrowia naszego organizmu. Problem zaczyna się w momencie, gdy jest on aktywowany przez niewłaściwe czynniki. W takim wypadku może dojść do uszkodzenia zdrowych komórek¹.

Istnieją liczne dowody na przebiegające procesy zapalne w przypadku SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica). Wśród nich należy wymienić aktywację komórek mikrogleju, migracje komórek tucznych, makrofagów i komórek typu T w miejsca uszkodzenia neuronów, podwyższone stężenia cytokin, chemokin oraz lipopolisacharydu²⁻¹². Istnieje prawdopodobieństwo, że terapie mające na celu uregulowanie tych procesów mogą spowolnić lub zapobiec dalszym postępom choroby.

Mechanizm działania:

Praktycznie wszystkie procesy biologiczne są regulowane przez jakieś cząsteczki. Procesy zapalne nie są wyjątkiem. Thalidomid może wpływać na produkcję niektórych z nich (na przykład czynnik martwicy nowotworu - TNF α , niektóre interleukiny IL1, IL6, IL10 i IL12)¹³. Zahamowanie produkcji tych białek następuje wskutek destabilizacji cząsteczek mRNA, na podstawie których są one tworzone¹⁴. Eksperymenty na zwierzęcych modelach SLA zdają się potwierdzać przypuszczenie, że terapia tym lekiem może pomóc pacjentom. Thalidomid podawany myszom zahamował spadek masy ich ciała, poprawił wyniki testów na sprawność i zmniejszył ilość martwych neuronów ruchowych. Co najważniejsze zwierzęta te żyły dłużej od grupy kontrolnej¹⁴.

Próby kliniczne:

Thalidomid był już wcześniej stosowany w medycynie jako środek przeciwwymiotny i przeciwbólowy. Nie może być on stosowany przez kobiety w ciąży, gdyż powoduje poważne wady rozwojowe u nienarodzonych dzieci¹⁵.

W bazie danych prób klinicznych znajduje się informacja o dwóch przeprowadzonych próbach dotyczących pacjentów chorujących na SLA: w Niemczech i Stanach Zjednoczonych¹⁶.

Na podstawie wyników badań opublikowano artykuły. W przypadku próby klinicznej przeprowadzonej w Stanach, dwudziestu trzech pacjentów stopniowo zwiększało dawki przyjmowanego leku aż do osiągnięcia 400 mg Thalidomidu na dobę. U uczestników mierzono między innymi parametry ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w ALS), poziom cytokin w serum oraz funkcję płuc przez dziewięć miesięcy stosowania terapii. Wyniki porównywano do danych historycznych. Niestety próba nie wykazała korzystnych efektów stosowania Thalidomidu. U pacjentów stosujących terapię zaobserwowano serię efektów ubocznych. Najczęściej obserwowano wysypkę, zatwardzenia i uspokojenie. Do najbardziej niebezpiecznych należały bradykardia (spadek liczby uderzeń serca do poniżej 60 uderzeń na minutę) oraz zakrzepica¹⁷.

Próba przeprowadzana w Niemczech została przedwcześnie przerwana ze względów bezpieczeństwa. U około 50% pacjentów przyjmujących Thalidomid zaobserwowano bradykardię¹⁸.

Bibliografia:

1. Riott Ivan, Brostoff Jonathan & Male David. *Immunologia*. (Wydawnictwo Medyczne Słotwiński Verlag, 1996). at <Wydawnictwo Medyczne Słotwiński Verlag>
2. Engelhardt, J. I., Tajti, J. & Appel, S. H. Lymphocytic infiltrates in the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* **50**, 30–36 (1993).

3. Engelhardt, J. I. & Appel, S. H. IgG reactivity in the spinal cord and motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* **47**, 1210–1216 (1990).
4. Graves, M. C. *et al.* Inflammation in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord and brain is mediated by activated macrophages, mast cells and T cells. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **5**, 213–219 (2004).
5. Holmøy, T., Roos, P. M. & Kvale, E. Ø. ALS: cytokine profile in cerebrospinal fluid T-cell clones. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **7**, 183–186 (2006).
6. Kuhle, J. *et al.* Increased levels of inflammatory chemokines in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. J. Neurol.* **16**, 771–774 (2009).
7. Lawson, J. M. *et al.* Increased resistance to CD4⁺CD25^{hi} regulatory T cell-mediated suppression in patients with type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* **154**, 353–359 (2008).
8. Lincecum, J. M. *et al.* From transcriptome analysis to therapeutic anti-CD40L treatment in the SOD1 model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Genet.* **42**, 392–399 (2010).
9. McGeer, P. L., McGeer, E. G., Kawamata, T., Yamada, T. & Akiyama, H. Reactions of the immune system in chronic degenerative neurological diseases. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* **18**, 376–379 (1991).
10. Shibata, N. *et al.* Activation of signal transducer and activator of transcription-3 in the spinal cord of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurodegener. Dis.* **6**, 118–126 (2009).
11. Zhang, R. *et al.* Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *J. Neuroimmunol.* **206**, 121–124 (2009).
12. Zhang, R. *et al.* Evidence for systemic immune system alterations in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *J. Neuroimmunol.* **159**, 215–224 (2005).
13. Rizzo, F. *et al.* Cellular therapy to target neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell. Mol. Life Sci.* **71**, 999–1015 (2014).
14. Kiaei, M. *et al.* Thalidomide and lenalidomide extend survival in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **26**, 2467–2473 (2006).
15. Miller, M. T. & Strömmland, K. K. What can we learn from the thalidomide experience: an ophthalmologic perspective. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **22**, (2011).
16. <https://clinicaltrials.gov>.

17. STOMMEL, E. W. *et al.* Efficacy of thalidomide for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: A phase II open label clinical trial. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **10**, (2009).
18. Meyer, T. *et al.* Thalidomide causes sinus bradycardia in ALS. *J. Neurol.* **255**, 587–591 (2008).