

Tocilizumab, Atlizumab, Actemra, RoActemra

Pomysł:

Istnieje wiele dowodów na obecność przewlekłego stanu zapalnego u pacjentów cierpiących na SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica) ¹⁻⁴. Procesy zapalne są skomplikowane: obejmują wiele elementów i połączonych ze sobą mechanizmów. Z jednej strony sprawia to, że naukowcy mają wiele możliwych dróg rozwoju, jeśli chodzi o potencjalne cele terapii. Z drugiej strony, stopień komplikacji powoduje, iż znalezienie metody leczenia, która okaże się skuteczna, zajmuje dużo czasu.

Wraz z rozwojem nauki badacze dostają w swoje ręce coraz to nowsze narzędzia. Jednym z takich narzędzi są przeciwciała. Są to cząsteczki białek produkowane w naszych organizmach jako element odpowiedzi układu immunologicznego. Są one w stanie rozpoznać inne związki chemiczne (na przykład inne białka) i przyczepiając się do nich 'naznaczyć je'. W ten sposób mogą być one dalej procesowane (i w razie konieczności niszczone) lub dezaktywowane ⁵.

Obecnie istnieje wiele zastosowań przeciwciał w medycynie. Są na przykład używane do testów diagnostycznych, gdzie wykorzystuje się ich dużą specyficzność (zdolność do rozpoznawania konkretnych cząsteczek). Do użytku wchodzi również coraz liczniejsze terapie przeciwciałami. Do leków bazujących na tych białkach należy właśnie Tocilizumab.

Mechanizm działania:

Interleukina 6 (IL6) jest powiązana z chronicznym zapaleniem i chorobami autoimmunologicznymi. Obecnie wiadomo, że jej stężenie jest również podwyższone u niektórych osób chorujących na SLA ⁶. Tocilizumab jest przeciwciałem należącym do klasy IgG, które łączy się z receptorami tego białka (IL6R) i w ten sposób zapobiega jego aktywacji. Przekłada się to na aktywację wielu genów i szlaków sygnalizacyjnych w komórkach (przede wszystkim tych związanych z procesami zapalnymi) ⁶⁻⁸.

W przypadku SLA przeprowadzono badania z Tocilizumabem na komórkach pochodzących od pacjentów. Badanie to było połączone z analizą profilu transkrypcyjnego. Jest to test pozwalający zobaczyć, które geny są aktywne u danego człowieka. Test ten jest bardzo drogi i dlatego nie jest powszechnie stosowany. Stanowi jednak bardzo ciekawe narzędzie w badaniach naukowych, które umożliwia porównanie aktywności wielu genów jednocześnie. W doświadczeniu wzięło udział ośmiu chorych oraz pięciu zdrowych uczestników (w tym zdrowa siostra bliźniaczka osoby chorującej na SLA). W doświadczeniu przeprowadzono analizę profilu transkrypcyjnego 90 genów pacjentów z SLA. Ujawniła ona, że pacjentów można było podzielić na 2 grupy: tych ze znacznie podwyższoną ekspresją mRNA (produkcją mRNA, na podstawie którego później jest tworzone białko) niektórych genów powiązanych z procesami zapalnymi (grupa 1), oraz osoby, u których ilość tego mRNA była w pobliżu wartości normalnych (grupa 2). Do genów o podwyższonej ekspresji (aktywności) należały między innymi interleukina 1 oraz interleukina 6. Autorzy artykułu zakonkludowali, że grupa 1 miała bardziej podwyższone znaczniki stanu zapalnego w porównaniu z grupą 2. Na tym etapie badań trudno określić, czy wiąże się to z różnym stadium choroby, czy też innym jej przebiegiem ⁶.

W tym samym badaniu pobrano komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (do których należą na przykład limfocyty T, komórki NK, limfocyty B). Sprawdzono, jak Tocilizumab będzie an nie wpływał w warunkach in vitro (czyli w 'próbówce', lub w tym wypadku w hodowli komórkowej). Okazało się, że inkubacja (ekspozycja na lek) z Tocilizumabem znacząco zredukowała sekrecję (wydzielanie substancji przez komórki) wielu związków powiązanych z zapaleniem (w tym wspomnianych wcześniej interleukin i innych cytokin). Doświadczenie to sugeruje, że lek ten może stanowić skuteczną terapię przeciwko procesom zapalnym powiązanym z SLA ⁶.

Próby kliniczne:

Tocilizumab jest przede wszystkim stosowany u pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Dzięki wcześniejszemu stosowaniu poznana została dokładna lista możliwych efektów

ubocznych tego specyfiku. Do najczęstszych obserwowanych efektów można zaliczyć: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, bóle głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Warto mieć na uwadze, że u pacjentów stosujących ten lek zgłaszane były również przypadki ciężkich zakażeń, choć zdarzały się bardzo rzadko (średnio 5,3 przypadki na 100 osób przyjmujących lek, w porównaniu do 3,9 przypadków na 100 osób u przyjmujących placebo) ⁹.

Przeprowadzono już pierwszą próbę kliniczną na pacjentach cierpiących na SLA. W próbie na niewielkiej liczbie pacjentów wzięły udział osoby cierpiące na sporadyczną postać choroby. U pacjentów sprawdzano aktywność genów powiązanych ze stanami zapalnymi. U połowy pacjentów wykryto silną aktywację procesów zapalnych (grupa 1), u reszty słabą (grupa 2). W przypadku niektórych badanych genów, powiązanych z procesami zapalnymi, ich aktywność była podwyższona u wszystkich chorujących osób. Efekt stosowanej terapii różnił się u obu grup. W pierwszej grupie pacjentów kuracja Tocilizumabem zaskutkowała obniżeniem aktywności genów powiązanych ze stanami zapalnymi (zwłaszcza interleukiną 1), z kolei w drugiej grupie pacjentów zaobserwowano zwiększenie aktywności tych genów. W przypadku trzech z pięciu osób otrzymujących lek zaobserwowano spowolnienie postępów choroby. Efekt ten był tymczasowy. Jak podkreślali autorzy artykułu, ta obserwacja nie może być jednak uznawana za dowód na efektywność leku, gdyż nie były spełnione kryteria kontrolowanej, podwójnie ślepej próby (gdy pacjenci, a często i personel medyczny zbierający informację od pacjenta, nie wiedzą, czy dana osoba przyjmuje lek, czy placebo; takie postępowanie ma zapobiec nieświadomemu wpływowi na ocenę wyników badania) ¹⁰.

Obecnie (stan na 5.02.2016 rok) trwa rekrutacja na kolejną próbę kliniczną z Tocilizumabem. Badanie odbywa się w Stanach Zjednoczonych. Pacjenci cierpiący na sporadyczną postać SLA będą otrzymywać 8mg/kg leku co 4 tygodnie przez 3 miesiące. Część pacjentów (8 na 24) będzie otrzymywać placebo. Pacjenci cierpiący na rodzinną postać SLA nie są przyjmowani do tej próby klinicznej. Link do strony internetowej zawierającej kontakty do osób zajmujących się rekrutacją znajduje się poniżej ¹¹.

Próba kliniczna z Tocilizumabem (strona w języku angielskim):

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02469896?term=Tocilizumab+als&rank=1>

Bibliografia:

1. Fiala, M. *et al.* IL-17A is increased in the serum and in spinal cord CD8 and mast cells of ALS patients. *J. Neuroinflammation* **7**, 76 (2010).
2. 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).
3. 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).
4. Meissner, F., Molawi, K. & Zychlinsky, A. Mutant superoxide dismutase 1-induced IL-1beta accelerates ALS pathogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 13046–13050 (2010).
5. Riott Ivan, Brostoff Jonathan & Male David. *Immunologia*. (Wydawnictwo Medyczne Słotwiński Verlag, 1996). at <Wydawnictwo Medyczne Słotwiński Verlag>

6. Mizwicki, M. T. *et al.* Tocilizumab attenuates inflammation in ALS patients through inhibition of IL6 receptor signaling. *Am. J. Neurodegener. Dis.* **1**, 305–315 (2012).
7. Schiff, M. H. *et al.* Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res. Ther.* **13**, R141 (2011).
8. Venkiteshwaran, A. Tocilizumab. *mAbs* **1**, 432–438 (2009).
9. <http://www.ema.europa.eu/>.
10. Fiala, M., Mizwicki, M. T., Weitzman, R., Magpantay, L. & Nishimoto, N. Tocilizumab infusion therapy normalizes inflammation in sporadic ALS patients. *Am. J. Neurodegener. Dis.* **2**, 129–139 (2013).
11. <https://clinicaltrials.gov>.