

## VM202

### Pomysł:

Żyjemy w czasach niezwykłych. Postępy w nauce i rozwój technologii jeszcze nigdy nie były tak szybkie. Pomimo wspaniałych osiągnięć często ma się wrażenie, że nowe cuda, o których słyszy się w telewizji i czyta w gazetach, wchodzi do realnego użytku zbyt wolno. Trzeba pamiętać przede wszystkim o bezpieczeństwie, zwłaszcza jeśli chodzi o nowości medyczne takie jak leki i terapie. Coraz lepsze zrozumienie działania naszego organizmu umożliwia podjęcie coraz to bardziej odważnych prób na ludzkim organizmie. Ma to ogromne znaczenie zwłaszcza w przypadku schorzeń, z którymi dostępne dzisiaj terapie i zabiegi nie mogą sobie poradzić.

Jedną z takich terapii są te oparte na DNA. Obecnie istnieje wiele różnych odmian procedur, które można wykorzystać w medycynie. Jedną z nich została wykorzystana do stworzenia leku, który może wspomóc osobę cierpiącą na SLA (stwardnienie zanikowe boczne - *sclerosis lateralis amyotrophica*). Mowa o VM202, który został stworzony przez koreańską firmę ViroMed<sup>1</sup>. Pod tą nazwą kryje się cząsteczka DNA kodująca gen czynnika wzrostu hepatocytów (Hepatocyte Growth Factor - HGF). Po wprowadzeniu do komórek pacjenta, na podstawie informacji zawartej w tej cząsteczce, ma zacząć być produkowane białko HGF.

### Mechanizm działania:

VM202 jest obecnie testowany w różnych fazach prób klinicznych jako terapia przeciwko kilku schorzeniom takim jak: krytyczne niedokrwienie kończyn, przewlekłe niedokrwienne owrzodzenie stopy powiązane z cukrzycą, bolesna neuropatia obwodowa związana z cukrzycą, choroba niedokrwienności serca, dusznica bolesna oraz SLA<sup>1</sup>. HGF należy do tak zwanych czynników wzrostu. Po raz pierwszy został opisany jako mitogen (czynnik indukujący mitozę komórek) hepatocytów (komórki wątroby) - stąd jego nazwa. W czasie późniejszym opisano, że oddziałuje przede wszystkim na komórki nabłonkowe (epitelialne) i stymuluje ich namnażanie, migrację, morfogenezę (dojrzwienie komórek) i angiogenezę (wytwarzanie naczyń krwionośnych). Białko to pełni również funkcję w procesach naprawczych (na przykład wątroby, serca, mózgu) i pełni funkcję ochronną (poprzez aktywację sygnałów przeciwzapalnych i przeciwapoptotycznych)<sup>2</sup>. Przeprowadzono badania na modelach chorób i uszkodzeń centralnego układu nerwowego, które pokazały korzystny wpływ tego białka na organizmy. Wśród tych modeli eksperymentalnych znajdowały się też gryzonie cierpiące na SLA. U tych myszy i szczurów administracja białka HGF lub jego nadekspresja (wzmoczona produkcja) spowodowały spowolnienie postępów choroby oraz przedłużenie życia zwierząt<sup>3-7</sup>. Co bardzo ważne dla pacjentów, korzystny efekt obserwowano także przy rozpoczęciu terapii już po pojawieniu się symptomów SLA<sup>4</sup>. Fakt, iż HGF jest nieco podwyższony u samych pacjentów cierpiących na tę chorobę, może sugerować próbę samoobrony organizmu przed chorobą<sup>8</sup>.

### Próby kliniczne:

Obecnie (stan na lipiec 2016 roku) w Stanach Zjednoczonych trwa próba kliniczna z VM202 na pacjentach chorujących na SLA (rekrutacja została już zakończona). Jej celem jest określenie bezpieczeństwa i tolerancji na domięśniowe zastrzyki z VM202 w różnych miejscach iniekcji, a także ocenienie postępów choroby przez 9 kolejnych miesięcy<sup>9</sup>. Firma ViroMed planuje także przeprowadzenie kolejnych prób klinicznych na terenie Stanów Zjednoczonych<sup>1</sup>.

Próby kliniczne z VM202 przeprowadzone na pacjentach cierpiących an inne schorzenia niż SLA nie zaobserwowały silnych efektów ubocznych terapii, co może być wynikiem lokalnego działania leku (jedynie w miejscu iniekcji). U niewielkiej liczby pacjentów zaobserwowano między innymi: suchość oczu i ust, biegunkę, ból w miejscu iniekcji, uszkodzenie siatkówki (u jednego pacjenta), jednak autorzy publikacji nie byli w stanie potwierdzić z pewnością, czy zaobserwowane efekty niepożądane były powiązane z VM202<sup>10,11</sup>.

### Bibliografia:

1. <http://viomed.co.kr/>.
2. Nakamura, T. & Mizuno, S. The discovery of Hepatocyte Growth Factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* **86**, 588–610 (2010).
3. Aoki, M. [Hepatocyte growth factor therapy for amyotrophic lateral sclerosis]. *Brain Nerve Shinkei Kenkyū No Shinpo* **64**, 245–254 (2012).
4. Ishigaki, A. *et al.* Intrathecal Delivery of Hepatocyte Growth Factor From Amyotrophic Lateral Sclerosis Onset Suppresses Disease Progression in Rat Amyotrophic Lateral Sclerosis Model. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **66**, 1037–1044 (2007).
5. Kadoyama, K., Funakoshi, H., Ohya, W. & Nakamura, T. Hepatocyte growth factor (HGF) attenuates gliosis and motoneuronal degeneration in the brainstem motor nuclei of a transgenic mouse model of ALS. *Neurosci. Res.* **59**, 446–456 (2007).
6. Sun, W., Funakoshi, H. & Nakamura, T. Overexpression of HGF Retards Disease Progression and Prolongs Life Span in a Transgenic Mouse Model of ALS. *J. Neurosci.* **22**, 6537–6548 (2002).
7. Warita, H., Kato, M., Suzuki, N., Itoyama, Y. & Aoki, M. [Clinical translation of hepatocyte growth factor for amyotrophic lateral sclerosis]. *Rinshō Shinkeigaku Clin. Neurol.* **52**, 1214–1217 (2012).
8. Kern, M. A. *et al.* AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: EVIDENCE FOR INTACT HEPATOCYTE GROWTH FACTOR/MET SIGNALLING AXIS. *Cytokine* **15**, 315–319 (2001).
9. <https://clinicaltrials.gov>.
10. Ajroud-Driss, S., Christiansen, M., Allen, J. A. & Kessler, J. A. Phase 1/2 Open-label Dose-escalation Study of Plasmid DNA Expressing Two Isoforms of Hepatocyte Growth Factor in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Mol. Ther.* **21**, 1279–1286 (2013).
11. Kessler, J. A. *et al.* Double-blind, placebo-controlled study of HGF gene therapy in diabetic neuropathy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **2**, 465–478 (2015).