

sNN0029, VEGF

Pomysł:

Mimo lat badań nad SLA (stwardnienie zanikowe boczne - *sclerosis lateralis amyotrophica*), dokładne przyczyny rozwoju tej choroby nie są znane. Dotychczas powstało wiele teorii dotyczących tego procesu. Większość instytucji zajmujących się problemem terapii na SLA koncentruje się na jednej lub kilku z tych teorii. Istnieje jednak prawdopodobieństwo, iż choroba może być wywoływana przez kilka niezależnych czynników. W takiej sytuacji możliwe jest, że jedynie grupa pacjentów, u których SLA jest wywoływane przez ten konkretny faktor, będzie pozytywnie reagować na leczenie. Mimo lat badań naukowcy wciąż cierpią na brak danych oraz narzędzi, które usprawniłyby lub wręcz umożliwiły segregację pacjentów, którzy mieliby największe szanse skorzystać z danej terapii. Pokonywanie tych przeciwności zabiera cenny czas, którego już dziś chorujący pacjenci nie mają.

Alternatywną drogą może być próba ochrony jeszcze funkcjonujących neuronów. Jednym z potencjalnych celów takiej terapii może być czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, czyli VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Białko to jest przede wszystkim odpowiedzialne za wzrost i funkcję komórek tworzących naczynia krwionośne¹. Przeprowadzono jednak testy nad myszami, które wskutek mutacji miały ograniczoną zdolność do produkcji tego białka. Jedną z konsekwencji tej manipulacji genetycznej była neurodegeneracja neuronów motorycznych, która przypominała tę, która zachodzi w SLA². Z kolei nadekspresja VEGF opóźniła pojawienie się symptomów choroby w mysich modelach SLA³. Inne badania przeprowadzone na populacjach Szwecji, Belgii i Wielkiej Brytanii wykazały, że osoby z obniżonym stężeniem tego białka w płaznie są bardziej narażone na zachorowanie na SLA niż reszta populacji⁴. Z kolei pacjenci chorujący na SLA pochodzący z północnych Indii, którzy mieli większe stężenie VEGF w swoim płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu z populacją europejską, charakteryzowali się dłuższą przeżywalnością⁵. Te dane stanowią silną podstawę do stwierdzenia, że VEGF może stanowić narzędzie w walce z SLA.

Działanie:

Czynnikiem aktywnym leku sNN0029 jest właśnie białko VEGF. Jest on podawany bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego, gdzie rozchodzi się po centralnym układzie nerwowym⁶. Lek został wyprodukowany przez firmę NeuroNova, która w 2012 roku została wykupiona przez Nevron Pharmaceuticals, z bazą w Mediolanie^{6,7}.

VEGF jest białkiem, które jest kluczowe dla rozwoju i funkcji naczyń krwionośnych (również w centralnym układzie nerwowym). Ostatnie badania zademonstrowały, że ta proteina promuje tworzenie nowych neuronów oraz komórek glijowych, a także ma właściwości neuroprotektcyjne, w tym chroni komórki przed ekscytotoksycznością⁸⁻¹².

Próby kliniczne:

Obecnie na stronie internetowej z bazą prób klinicznych znajdują się 4 pozycje dotyczące sNN0029. W dniu 22.01.2016 przy dwóch z nich wciąż widniała informacja o aktywnej rekrutacji prowadzonej w Belgii i Holandii, jednak aktualność tych danych była potwierdzana w marcu i kwietniu 2015 roku. Jedna z nich najprawdopodobniej się już skończyła (przewidziana data zakończenia: wrzesień 2015), czas zakończenia drugiej był oceniany na styczeń 2017 roku¹³. Poniżej zostaną zamieszczone linki do obu stron internetowych wraz z numerami kontaktowymi oraz mailami (strona w języku angielskim). Wszystkie cztery próby były sponsorowane przez firmę Nevron¹³.

Niestety autorce artykułu nie udało się dotrzeć do publikacji naukowych odnoszących się do wyników już skończonych prób. Jedna z nich zakończyła się dopiero w czerwcu 2015 roku, więc publikacja wyników może być w toku (stan na dzień 22.01.2016).

Wyniki starszej próby, zakończonej w 2011 roku zostały przedstawione w grudniu 2014 roku w

trakcie Międzynarodowego Sympozjum na Temat Badań nad SLA/CNR (Chorób Neuronów Ruchowych) - The International Symposia of ALS/MND Research. Według dostępnego streszczenia prezentacji Dr. Philipa Van Damme pacjenci otrzymywali 3 różne dawki leku (od 2-0.2 µg/dzień) i byli porównywani do pacjentów otrzymujących placebo. Badanie nie było zaprojektowane, aby zmierzyć efektywność leku, a jedynie jego bezpieczeństwo (mała liczba pacjentów). Według dostępnych informacji terapia była bezpieczna i dobrze tolerowana. Niestety w streszczeniu brak było odniesień do zaobserwowanych efektów ubocznych ¹⁴.

Próby kliniczne z sNN0029:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01999803>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02269436>

Bibliografia:

1. Harvey Lodish *et al.* *Molecular Cell Biology*. (W.H. Freeman and Company, 2007).
2. Oosthuyse, B. *et al.* Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat. Genet.* **28**, 131–138 (2001).
3. Storkebaum, E. *et al.* VEGF, a modifier of motor neuron degeneration in SOD1 G93A mice, protects against motor neuron loss after spinal cord ischemia: evidence for a vascular hypothesis. (2003). at <<https://lirias.kuleuven.be/handle/123456789/217331>>
4. Lambrechts, D. *et al.* VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nat. Genet.* **34**, 383–394 (2003).
5. Gupta, P. K., Prabhakar, S., Sharma, S. & Anand, A. Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) and chemokine ligand-2 (CCL2) in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *J. Neuroinflammation* **8**, 47 (2011).
6. <http://www.neuronova.com/>.
7. <http://www.newron.com/>.
8. Carmeliet, P. & Storkebaum, E. Vascular and neuronal effects of VEGF in the nervous system: implications for neurological disorders. *Semin. Cell Dev. Biol.* **13**, 39–53 (2002).
9. Rosenstein, J. M., Krum, J. M. & Ruhrberg, C. VEGF in the nervous system. *Organogenesis* **6**, 107–114 (2010).
10. Rosenstein, J. M. & Krum, J. M. New roles for VEGF in nervous tissue--beyond blood vessels. *Exp. Neurol.* **187**, 246–253 (2004).
11. Storkebaum, E. & Carmeliet, P. VEGF: a critical player in neurodegeneration. *J. Clin. Invest.* **113**, 14–18 (2004).
12. Bogaert, E. *et al.* VEGF protects motor neurons against excitotoxicity by upregulation of

GluR2. *Neurobiol. Aging* **31**, 2185–2191 (2010).

13. <https://clinicaltrials.gov>.