

Lesław Ciepiera

Nowe horyzonty leczenia stwardnienia rozsianego

Z Oddziału Neurologii i Poradni Neurologicznej
Zespół Opieki Zdrowotnej w Dębicy

Po raz pierwszy określenie stwardnienie rozsiane (SM) pojawia się w artykule Charcota Histologie de la sclerose en plaques zamieszczonym w Gazette des hopitaux, Paris, 1868 [14].

Jednak w sposób szczególny istotę choroby przedstawił Appel w Current Neurology wydanej w 1986 r., nazywając SM: cruel medical mystery – okrutna medyczna tajemnica [16].

Metody leczenia farmakologicznego stwardnienia rozsianego są kontynuacją obserwacji Charcota i Babinskiego z końca XIX wieku. Niezadowalające wyniki leczenia dotychczas stosowanymi lekami sprawiają, że sytuacja wymaga zupełnie innego spojrzenia na możliwości terapii. W zasadzie głównym problemem w stwardnieniu rozsianym jest zaburzona transmisja impulsów nerwowych. Choć wiemy coraz więcej o patomechanizmie, wciąż ma to niewielkie przełożenie na możliwości terapeutyczne. W miarę zwiększania się możliwości badawczych, pozwalających coraz precyzyjniej poznawać procesy immunologiczne zachodzące w tej chorobie, w wielu punktach wiedza ta ulega modyfikacji. Często okazuje się, że informacje te były w wielu punktach nie zawsze prawidłowo interpretowane. Wiele z leków badanych obecnie w aspekcie przydatności dla leczenia SM jest od wielu lat stosowanych w hematologii i reumatologii. Szczególnie interesujące są badania nad preparatami doustnymi. Do najbardziej zaawansowanych należą badania nad zastosowaniem Fingolimodu (FTY720), Rituximabu, (Rituxan i Mabthera), Alemtuzumabu (Campath, MabCampath lub Campath-1H) oraz szczepionek przeciw SM. Futurologiczne metody postępowania dają zastosowanie metod wziętych wprost z arsenału neuronauki komputerowej.

Słowa kluczowe: Stwardnienie rozsiane, nowe leki, Fingolimod (FTY720), Rituximab, (Rituxan, Mabthera), Alemtuzumab (Campath, MabCampath lub Campath-1H) oraz szczepionki przeciw SM, neuronauka komputerowa

New horizons in treatment of multiple sclerosis

For many years since 1866 a great number of authors has written about multiple sclerosis when Charcot mentioned it as the first. The most essential description was given by Appel in his publication Current Neurology. It was called The cruel medical mystery.

Among all the methods of treatment, I would like to mention pharmacological one which has come from the observations made by Charcota and Babinski at the end of XIX century. A completely other look should be taken under consideration to the application of this theory. The main obstacle in the multiple sclerosis is eventually the disturbed transmission of nerve impulse and we should mostly focus on it. Although, we know more and more about patomechanism, unfortunately it still has minor influence on therapy in general use. The improvement of knowledge about immunological processes allows us to examine this disease more precisely. It helps us to introduce modifications in many areas. I must mention that in the past it was not always interpreted correctly. Moreover, the huge problem which prevents against the wide use of specific application is still the great cost of these clinical procedures. The influence of different medicines over clinical course of the disease is also under investigation in many medical centers. The most interesting thing seems to be the use of orally given pharmaceutical preparation

instead of injections which are very uncomfortable for patients. Preparation which belong to the group of the most clinically examined The biggest researches are Fingolimodem (FTY720), Rituximabem, (Rituxan and Mabthera), Alemtuzumabem (Campath, MabCampath or Campath-1H) and vaccination against multiple sclerosis. New methods are directly taken from computerised neuroscience.

Key words: State Sanitary Inspection, public health, sanitary-epidemiological situation

Najnowsze leki i zastosowanie techniki informatycznej znajdujące się w ostatnich fazach badań klinicznych możliwe do zastosowania w nieodległej przyszłości do leczenia SM:

FINGOLIMOD

Fingolimod (FTY720) jest eksperymentalnym, nowym lekiem przeznaczonym dla pacjentów z rzutowo-remitującą postacią stwardnienia rozsianego. Jest produkowany w postaci tabletek i przyjmowany doustnie. Fingolimod działa poprzez spowodowanie leukopenii, która jest wynikiem zablokowania migracji limfocytów z węzłów chłonnych. Działanie to przebiega poprzez bindowanie komórek immunologicznie czynnych, tym samym zapobiega atakowaniu komórek mieliny w ośrodkowym układzie nerwowym. Chemicznie jest to metabolit grzyba *Isaria sinclairii*. Jest on analogiem sphingosyny i ulega fosforyzacji przez kinazę sphingosynową (głównie sphingosino – 1 – fosforan oddziałujący na receptor SIP1). Terapia Fingolimodem jest to eksperymentalna próba modyfikowania przebiegu choroby. W trakcie II fazy badań klinicznych trwających około 6 miesięcy u osób z rzutowo-remitującą postacią SM kontrolowano wielkość plak. W badaniu RM zaobserwowano ich znaczne zmniejszenie w grupie pacjentów leczonych Fingolimodem w porównaniu z placebo. Zdecydowanie więcej niż w grupie placebo było osób wolnych od nowych rzutów. III faza badań jest obecnie w toku.

Badania, jakie wykonano do tej pory wykazały, że Fingolimod jest dobrze tolerowany, a działania niepożądane były łagodne i obejmowały: infekcje górnych dróg oddechowych oraz zaburzenia dyspeptyczne.

Groźnym powikłaniem były natomiast dwa zgony wynikające z zakażeń wirusem opryszczki. Wystąpiły u pacjentów biorących wyższe dawki FTY 720. Nie udowodniono jednoznacznie, że powodem zgonu chorych było przyjmowanie fingolimodu.

Opracowywanie danych wciąż trwa. Wstępne wyniki badania TRANSFORM i inne szczegółowe informacje o leku mają być przedstawione niebawem. Producent ma nadzieję

przedłożenia leku do rejestracji do końca 2009 roku [5, 8, 9, 10, 11]

RITUXIMAB

Rituximab – znany pod nazwami handlowymi Rituxan i Mabthera – jest przeciwciałem monoklonalnym o charakterze chimerowym. Stanowi produkt inżynierii genetycznej, gdzie doszło do połączenia materiału genetycznego człowieka i myszy. Stanowi połączenie immunoglobuliny ludzkiej i mysiej klasy IgG a skierowanym przeciwko antygenowi CD20 limfocytów B. Chociaż funkcje CD20 nie są w pełni poznane przyjmuje się, że może on odgrywać rolę w regulacji poziomu Ca^{++} w osoczu, utrzymując jego wewnątrzkomórkowe stężenie umożliwiające aktywację limfocytów B. Rituximab został opracowany przez IDEC Pharmaceuticals i pionierów inżynierii genetycznej Ivora Roystona i Howarda Birndorfa. Został zatwierdzony i dopuszczony do leczenia przez FDA już w 1997 r. Jednak zarejestrowany tylko do leczenia chłoniaków niehodgkinowskich.

Rituximab niszczy zarówno zdrowe, jak i nowotworowo zmienione limfocyty B, a zatem jest stosowany w leczeniu chorób, które charakteryzują się ich proliferacją, nadczynnością lub dysfunkcją. Większość pacjentów leczonych rituximabem choruje na białaczkę lub chłoniaka. Poza onkologią, Rituximab znajduje zastosowanie u chorych z toczeniem oraz jako lek zapobiegający odrzucaniu przeszczepu, zwłaszcza nerek. Szczególnie przydatny jest w sytuacji niepełnej zgodności tkankowej biorcy i dawcy narządu oraz jako leczenie indukcyjne u bardzo uczulonych pacjentów kwalifikowanych do transplantacji nerek. Mechanizm działania polega na tym, że część mysia przeciwciała wiąże się z antygenem błonowym CD 20 obecnym na powierzchni prawidłowych i zmienionych nowotworowo limfocytów B. Następnie na drodze mechanizmów zależnych od układu dopełniacza dochodzi do lizy tych komórek. Ludzka część przeciwciała pełni funkcje „ochronne”, zabezpieczając przed rozpoznaniem Rituximabu przez układ immunologiczny pacjenta i zniszczeniem go, zanim zdąży związać się z antygenem CD 20 [4]. Dokładny sposób działania

Rituximab jest niejasny, ale najważniejszy wydaje się jego wpływ na indukcję apoptozy w komórkach z obecnością antygenów CD20. Połączenie leku z antygenem CD 20 powoduje eliminację komórek B (w tym nowotworowych) z organizmu, umożliwiając nowej populacji zdrowych limfocytów B rozwinąć się z komórek macierzystych. W przebiegu leczenia mogą wystąpić poważne reakcje niepożądane. Najgroźniejsze jest nagłe zatrzymanie krążenia czy nawet zawał serca, które mogą być przyczyną śmierci i kalectwa. Dochodzi do nich już w trakcie wlewu dożylnego leku. W okresie późniejszym wystąpić może zespół lizy guza, powodując ostrą niewydolność nerek, zakażenia, w tym reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu-B oraz inne zakażenia wirusowe. Niezwykle groźnym powikłaniem jest wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) oraz uszkodzenie płuc [4].

ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab (nazwa handlowa Campath, MabCampath lub Campath-1H) jest przeciwciałem monoklonalnym stosowanym od kilku co najmniej lat w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytarnej (CLL) i chłoniaków T-komórkowych. Alemtuzumab jest używany jako druga linia terapii CLL. Terapia ta została zatwierdzona przez FDA dla pacjentów, którzy nie mogą podjąć terapii lekami alkalinizującymi, takimi jak fludarabina. Istotnym powikłaniem leczenia z Alemtuzumabem jest to, że przyczyniać się może do znacznego zwiększenia ryzyka zakażenia patogenami oportunistycznymi, w szczególności reaktywacji cytomegalii. Alemtuzumab jest również wykorzystywany przy transplantacji szpiku i transplantacji nerek. Lek pojawił się w obszarze zainteresowania neurologów w ramach badań klinicznych do leczenia niektórych chorób autoimmunologicznych, szczególnie stwardnienia rozsianego. Wczesne doniesienia wskazują na fakt, że Alemtuzumab może być przydatny w leczeniu, a nawet służyć likwidacji skutków zmian obecnych w OUN chorych na stwardnienie rozsiane.

Alemtuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym (Campath-1H), które jest skierowane przeciwko znajdującej się na powierzchni komórek glikoproteinie CD52. Po połączeniu się leku z receptorem dochodzi do uszkodzenia komórki i tym samym jej eliminacji. Powikłania po zastosowanym dożylnie Alemtuzumabu były związane z wystąpieniem spadku ciśnienia tętniczego, ponadto u chorych obserwowano dreszcze, go-

rażkę, duszność, skurcz oskrzeli i zmiany skórne. Po wprowadzeniu do obrotu pojawiły się doniesienia, że Alemtuzumab może ponadto powodować: omdlenia, infekcje dróg oddechowych, arytmie serca, zawał mięśnia sercowego oraz odnotowano przypadki nagłego zatrzymania krążenia i śmierci w trakcie dożylnego podawania leku.

Początkowo do badań wykorzystywano postać leku określoną, jako Campath-1. Było to jednak białko szczerze obce w stosunku do białka ludzkiego i po podaniu poddane reakcjom immunologicznym, takim jak każde inne obce białko, jakie znajdzie się w organizmie człowieka. Aby obejść ten problem badacze „humanizowali” Campath-1 przez wyodrębnienie fragmentu cząsteczki leku, która jest specyficzna dla CD52 i połączenia z fragmentem ludzkiego białka stanowiącego ramę przyszłej cząsteczki leku. Cząsteczka, jaka powstała nazwana została Campath-1H i jest elementem substancji czynnej Alemtuzumabu [7].

Lek był testowany przez trzy lata w grupie 334 chorych na SM, u których liczba remisji choroby zmniejszyła się aż o 74 proc. W porównaniu z efektami działania interferonu-beta, tradycyjnie stosowanego leku przy SM Alemtuzumab zredukował też o 70 proc. uszkodzenia w układzie nerwowym [2, 12].

Obrazy otrzymane w trakcie badania za pomocą rezonansu magnetycznego wykazały coś najbardziej zdumiewającego. U tych pacjentów nastąpił przyrost tkanki mózgowej w porównaniu ze stanem sprzed terapii. Niezwykły skutek działania preparatu przejawiał się tym, że leczeni nim ludzie odzyskali niektóre funkcje układu nerwowego, które wydawały się bezpowrotnie utracone. Wydaje się, że zdolność regenerowania mózgu przez ten lek jest bezprecedensowa [2, 12].

SZCZEPIONKI PRZECIWIW SM

Szczepionkę, która ma spowalniać, a nawet hamować rozwój stwardnienia rozsianego opracowali naukowcy z USA z firmy farmaceutycznej Pharma Frontiers z siedzibą w Woodlands (Teksas) [3]. Etiologia SM nie jest do końca znana, jednak istnieje kilka hipotez mówiących, że w rozwoju choroby istotną rolę odgrywa układ immunologiczny [6]. Jedną z nowatorskich strategii leczenia SM zakłada zastosowanie szczepień, czyli metod sprawdzonych w zapobieganiu chorobom zakaźnym. Metoda ta pozwala wykorzystać „zmienione” komórki immunologicznie czynne do

walki z czynnikami wywołującymi ciąg zdarzeń prowadzących do demielinizacji [3].

Polega ona na izolacji zjadliwych limfocytów T z krwi chorych na SM. Następnie namnożenie ich w laboratorium. W kolejnym etapie dokonuje się „atentowania” ich poprzez naświetlanie promieniami Rentgena. Tak „atentowane” komórki, niezdolne do atakowania tkanki nerwowej wstrzykuje się z powrotem pacjentom w formie szczepionki. W związku z tym jest ona stworzona indywidualnie dla każdego pacjenta.

W badaniach klinicznych znalazły zastosowanie następujące rodzaje szczepionek:

1. Szczepionka T-komórkowa (TCV)
2. Szczepionka T-komórkowa receptorów peptydowych (TCR)
3. Szczepionka DNA

Koncepcja szczepionek TCV została oparta na doświadczeniu ze szczepionkami przeciwko chorobom zakaźnym. Wówczas wystawione na działanie „atentowanych” patogenów na komórki immunologicznie czynne, które instruowały układ immunologiczny, aby rozpoznawał i neutralizował patogeny w ich złośliwej formie. Koncepcja TCR posługuje się zwierzęcym modelem SM, jakim jest alergiczne zapalenie mózgu i opon koni (EAE). Zatem szczepionki z peptydami skierowanymi ściśle przeciwko określonym antygenom mogą wzbudzać mechanizmy immunoregulacyjne i tym samym zapobiegać rozwojowi EAE [3]. Szczepionki DNA są bezpieczniejsze niż T-komórkowe. Ich działanie ma polegać na powodowaniu korzystnych zmian w układzie immunologicznym u chorych z SM. U tych chorych układ odpornościowy produkuje czynniki skierowane przeciw mielinie. Dotyczy to zarówno komórek limfocytów T jak i przeciwciał, które rozpoznają jako obce i atakują pewne konkretne substancje składowe, jak np. zasadowe białka mieliny. Ponadto należy pamiętać, że niektóre cytokiny, małe białka produkowane przez komórki zapalne, mogą również odgrywać pewną rolę w uszkodzaniu mieliny. Szczepionka DNA (znana jako BHT-3009) koduje pełną długość ludzkiego podstawowego białka zasadowego mieliny. Badania kanadyjskie przeprowadzone między 2004 a 2006 rokiem u chorych z postacią rzutowo-remisyjną i postępująco-nawrotową SM wykazały, że pacjenci pozostają w remisji przez znacznie dłuższy okres czasu w porównaniu z grupą chorych nie-szczepionych. Oceny stanu chorych za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) i inne badania wykonano na początku, a następnie po pięciu, dziesięciu, trzynastu, dwudziestu sześciu, trzy-

dziestu ośmiu i pięćdziesięciu tygodniach. Szczepionka BHT-3009 okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana. Warunkiem dalszego stosowania szczepionki było stwierdzenie braku nowych zmian w RM mózgowia. Badania biochemiczne wskazywały ponadto na spadek liczby cytokin oraz przeciwciał CD4 + limfocytów T, skierowanych specjalnie przeciw białkom zasadowym mieliny. Redukcja ta była obserwowana we krwi, jak również w płynie mózgowo-rdzeniowym. W konkluzji autorzy stwierdzili, że istnieje tendencja do zmniejszenia liczby i wielkości zmian demielinizacyjnych w mózgu u pacjentów leczonych BHT-3009 w porównaniu z placebo [1, 3].

NEURONAUKA KOMPUTEROWA

Metody leczenia farmakologicznego są kontynuacją obserwacji Charcota i Babinskiego z końca XIX wieku. Być może ta sytuacja wymaga zastosowania zupełnie innego spojrzenia na możliwości terapii. W zasadzie głównym problemem w stwardnieniu rozsianym jest zaburzona transmisja impulsów nerwowych. Jako jedno z możliwych rozwiązań jest zastosowanie *interface* przed plaka demielinizacyjna, pomostowanie i kolejny *interface* mogą spowodować swobodną transmisję impulsów. W naszych czasach komputer funkcjonujący jako urządzenie elektroniczne w przyszłości być może stanie się systemem biologicznym. Jego miniaturyzacja sprawi, że wszczepiony do organizmu naprawi uszkodzoną drogę nerwową [13, 15].

PIŚMIENNICTWO

1. A. Bar-Or.: *Induction of antigen-specific tolerance in multiple sclerosis after immunization with DNA encoding myelin basic protein in a randomized, placebo-controlled phase I/II trial.* Arch Neurol, (64(10)):1407–1415, 2007.
2. A. Coles, D. Compston, K. Selmaj, S. Lake, S. Moran, D. Margolin, K. Norris, and P. Tandon.: *Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis.* N. Engl.J. Med, (359(17)): 1786–1801, 2008.
3. J. Correale, M. Farez, and W. Gilmore.: *Vaccines for multiple sclerosis: progress to date,* CNS Drugs, (22(3)):175–98, 2008.
4. [S. Hauser, E. Waubant, D. Arnold, T. Vollmer, J. Antel, R. Fox, and A. Bar-Or.: *B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis,* N.Engl.J. Med, (358)):676, 2008.
5. Kappos L., Antel J., Comi G., Montalban X., O'Connor P., Polman P, Haas P, Korn A., Karlsson G, and Radue E. *Oral fingolimod (ft720) for relapsing multiple sclerosis.* The New England Journal of Medicine, (11):355;1124–1140, 2006.
6. [6] J. Losy J., Selmaj K.: *Neuroimmunologia Kliniczna,* Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007.

7. L. Riechmann, M. Clark, H. Waldmann, and G. Winter. *Reshaping human antibodies for therapy*, Nature, (332):323–327, 1988.
8. Gasperini C, Cefaro LA, Borriello G, Tosto G, Prosperini L, Pozzilli C.: *Emerging oral drugs for multiple sclerosis*, Expert Opin Emerg Drugs. 2008 Sep;13(3):465-77.
9. *FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis*. Mehling M, Brinkmann V, Antel J, Bar-Or A, Goebels N, Vadrine C, Kristofic C, Kuhle J, Lindberg RL, Kappos L. *Neurology*. 2008 Oct 14;71(16):1261-7.
10. Mullershausen F, Zecri F, Cetin C, Billich A, Guerini D, Seuwen K: *Persistent signaling induced by FTY720-phosphate is mediated by internalized S1P1 receptors*, .Nat Chem Biol. 2009 Jun;5(6):428-34.
11. Linker RA, Kieseier BC, Gold R.: *Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis*. Trends Pharmacol Sci. 2008 Nov;29(11):558-65.
12. Rose JW, Foley JF, Carlson NG.: *Monoclonal antibody treatments for multiple sclerosis*. Curr Treat Options Neurol. 2009 May;11(3):211-20.
13. Duch W.: *Fascynujący świat komputerów*, Wydawnictwo Nakom, Poznań 1997.
14. Charcot J.: *Histologie de la sclerose en plaques*, Gazette des hopitaux, 41: 554–555. Paris, 1868.
15. Öberg P.A. , Togawa T., Spelman F.A.: *Sensors Applications, Sensors in Medicine and Health Care*, Volume 3, Wiley 2004.
16. Appel S.H.: *Current Neurology UBMP* ,Vol.6 1986.

Ciepiela Lesław
39-200 Dębica
ul. Krakowska 91
Szpital Powiatowy Zespół
Opieki Zdrowotnej w Dębicy
email: leslaw.ciepiela@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 8 maja 2009
Zaakceptowano do druku: 17 czerwca 2009