

NEUROLOGIA



Fot. Termedia

Profesor Agnieszka Szuster-Ciesielska o szczepionce przeciwko boreliozie

Źródło: Gabriela Bogaczyk/PAP

– Pojawienie się na rynku szczepionki przeciwko boreliozie byłoby prawdziwym przełomem – powiedziała wirusolog prof. dr hab. Agnieszka Szuster-Ciesielska, odnosząc się do rozpoczęcia trzeciej fazy badań klinicznych nad preparatem. W Polsce co roku boreliozę diagnozuje się u ok. 20 tys. osób. Jak wyjaśniła ekspertka z Katedry Wirusologii i Immunologii UMCS w Lublinie, borelioza stanowi duży problem ze względu na to, że jest bardzo podstępna chorobą, którą trudno zidentyfikować, bo przez wiele lat może rozwijać się w ukryciu.

– Choroba występuje po ukłuciu przez kleszcza zakażonego krętkami rodzaju *Borrelia*. Są to bakterie otoczkowe, które są trudno zwalczane przez nasz układ odpornościowy. Bakterie te są ruchliwe, przemieszczają się, zaszywiają w różnych miejscach organizmu, czekając na lepsze warunki do rozwoju – tłumaczyła prof. Agnieszka Szuster-Ciesielska. Obecnie nie ma szczepionki przeciwko boreliozie. Preparat Lymrix opracowany w 1998 r. był w sprzedaży do 2002 r. – Został wycofany z obrotu ze względu na rzekomy wzrost zapadalności na przewlekłe zapalenie stawów, jak argumentowało lobby antyszczepionkowe. Siła przekazu była tak duża, że popyt na Lymrix spadł, aż nie opłacało się go produkować – wyjaśniła wirusolog.

Od tego czasu trwały poszukiwania nowej szczepionki. Dwie firmy – Pfizer i Valneva – połączyły w tym celu siły i w marcu ubiegłego roku poinformowały o rozpoczęciu II fazy badań klinicznych. Uczestniczyło w niej ok. 600 osób w wieku 5–65 lat. VLA15 to tradycyjna, podjednostkowa szczepionka, popularnie nazywana białkową, która zawiera antygen powierzchniowy sześciu różnych serotypów *Borrelii*. – Mamy wiele odmian tej bakterii, natomiast te sześć to najczęściej występujące szczepy w Stanach Zjednoczonych i w Europie – powiedziała prof. Agnieszka Szuster-Ciesielska.

Faza II badań klinicznych nad preparatem zakończyła się sukcesem. Szczepionka była podawana w dwóch schematach: dwudawkowym i trzydawkowym. Trzydawkowy okazał się skuteczniejszy, dlatego będzie kontynuowany w badaniach III fazy klinicznej, która właśnie się rozpoczyna. Przewiduje się też dawkę przypominającą po upływie 12 miesięcy.

– Po zakończeniu II fazy badań klinicznych przedstawiciele firmy ogłosili, że szczepionka ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i wywołuje bardzo dobrą odpowiedź immunologiczną przeciwko białkom szczepionkowym. Co ciekawe, w grupie badanych dzieci od 5. do 17. roku życia odpowiedź immunologiczna była nawet silniejsza niż u dorosłych. Dlatego z niecierpliwością czekamy na kontynuację badań II fazy, których zadaniem będzie między innymi sprawdzenie, jak długo ta odporność się utrzymuje – mówiła ekspertka.

Według przedstawicieli firmy, gdyby wszystko potoczyło się pomyślnie, to już w 2025 r. szczepionka przeciwko boreliozie mogłaby być zgłoszona do oceny przez FDA. – Pojawienie się tej szczepionki na rynku byłoby prawdziwym przełomem – stwierdziła wirusolog.

W przeciwieństwie do szczepionki firmy Pfizer przeciwko COVID-19 testowanej w trakcie epidemii, nikt z ochotników badania nad szczepionką przeciwko boreliozie nie będzie celowo narażał się na zakażenie. – Dlatego do badań trzeciej fazy wybrano kraje, gdzie istnieje duże narażenie na zakażenie bakterią *Borrelia*, czyli Stany Zjednoczone, Finlandię, a także Polskę – dodała prof. Agnieszka Szuster-Ciesielska.

W 2019 r. w Polsce zanotowano ponad 20 tys. nowych zachorowań na boreliozę, a w Stanach Zjednoczonych jest ich niemal 500 tys. rocznie. – Borelioza to bardzo poważny problem, zwłaszcza kiedy nie zostanie prawidłowo zdiagnozowana na początku. Wtedy leczenie jest bardziej ograniczone. Szczepionka jest ogromną nadzieją dla osób narażonych na kontakt z kleszczami. Chodzi nie tylko o środowisko leśne, lecz także łąki i parki, bo w miastach też można się zakażać – zaznaczyła prof. Agnieszka Szuster-Ciesielska.



Fot. iStockphoto

Komisja Europejska dopuściła do obrotu pierwszy lek na niedobór AADC

Eladocagene exuparvec to pierwsza terapia genowa podawana w bezpośredniej infuzji do mózgu modyfikująca przebieg deficytu dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (*aromatic L-amino acid decarboxylase* – AADC). Lek uzyskał pozwolenie Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu.

Deficyt AADC jest rzadką, śmiertelną chorobą uwarunkowaną genetycznie, która zwykle powoduje ciężką niepełnosprawność. Wpływa na każdy aspekt funkcjonowania pacjenta – fizyczny, psychiczny i behawioralny. Cierpienia dzieci z niedoborem AADC mogą być spotęgowane przez występowanie dokuczliwych kryzysów oczno-zakrętowych (przymusowa rotacja gałek ocznych z towarzyszącymi innymi objawami neurologicznymi), częste wymioty, problemy behawioralne i zaburzenia snu. Konieczna jest stała rehabilitacja ruchowa, terapia zajęciowa i logopedyczna. Pacjenci są często hospitalizowani i poddawani różnym procedurom medycznym, aby zabezpieczyć ich przed zagrażającymi życiu powikłaniami, takimi jak zaburzenia oddychania, infekcje, problemy z karmieniem. Eladocagene exuparvec to jednorazowa infuzja kopii brakującego genu, wskazana do leczenia pacjentów od 18. miesiąca życia z potwierdzonym klinicznie, molekularnie i genetycznie deficytem AADC ujawniającym się fenotypowo. Terapia genowa wykorzystuje wektor adenowirusa serotypu 2 umożliwiającą wprowadzenie prawidłowego ludzkiego genu *DDC* do komórek pacjenta. Terapia została zaprojektowana w taki sposób, aby skorygować defekt genetyczny leżący u podłoża choroby – podanie sprawnie funkcjonującego genu *DDC* bezpośrednio do skorupy mózgu pacjenta powoduje wzrost produkcji brakującego enzymu AADC i wytwarzania dopaminy.

Skuteczność i bezpieczeństwo leku zostały potwierdzone w badaniach klinicznych i programach leczenia charytatywnego. Po raz pierwszy terapię zastosowano w 2010 r. W badaniach klinicznych eladocagene exuparvec wykazał wyraźną poprawę funkcji neurologicznych. Pacjenci, którzy nie osiągnęli wcześniej żadnych znaczących postępów w zakresie rozwoju ruchowego, wykazywali klinicznie istotną poprawę sprawności ruchowej już po 3 miesiącach od podania leku. Stwierdzono poprawę funkcji motorycznych utrzymującą się do 10 lat po zakończeniu terapii. Ponadto u wszystkich leczonych osób zwiększyły się umiejętności poznawcze. Lek zmniejszył nasilenie objawów, których wystąpienie może wywołać zagrażające życiu lub śmiertelne powikłania. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były trudności w zasypianiu, rozdrażnienie i dyskineza.

Lek podaje się w infuzji do konkretnej części mózgu, wykorzystując stereotaktyczną technikę neurochirurgiczną. Jest to małoinwazyjna procedura stosowana w leczeniu wielu zaburzeń neurologicznych u dzieci i dorosłych. Zabieg podania leku jest wykonywany tylko przez wykwalifikowanego neurochirurga w ośrodkach specjalizujących się w neurochirurgii stereotaktycznej.

Nowy lek nadzieją dla chorych na schizofrenię

Źródło: Damian Matusiak, *The New England Journal of Medicine*, Medscape

Schizofrenia jest chorobą trudną do leczenia, a ponadto bardzo stygmatyzującą pacjentów, dlatego skuteczne leki są na wagę złota. I prawdopodobnie jest taki lek, co sugerują wyniki badania EMERGENT-2.

KarXT to lek będący połączeniem ksanomeliny (agonisty receptora muskarynowego) z chlorkiem tropium (antycholinergikiem). Dotychczasowe badania wskazywały, że środek ten pomaga złagodzić objawy psychozy i nie jest związany z przyrostem masy ciała ani sedacją, co pokazało badanie II fazy sprzed roku, które opublikowano na łamach „The New England Journal of Medicine”. Do badania III fazy włączono 252 osoby dorosłe między 18. a 65. rokiem życia, u których zdiagnozowano schizofrenię i które doświadczały objawów psychotycznych. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania leku lub placebo dwa razy dziennie. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej całkowitego wyniku PANSS w 5. tygodniu. Wykazano statystycznie i klinicznie istotne zmniejszenie PANSS aż o 9,6 pkt w grupie badanej w porównaniu z grupą placebo. Ponadto wystąpiło wczesne i utrzymujące się zmniejszenie nasilenia objawów psychotycznych – od 2. tygodnia utrzymywało się we wszystkich punktach czasowych badania. Lek był dobrze tolerowany i co najważniejsze – nie był związany z częstymi problematycznymi zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak przyrost masy ciała, sedacja i zaburzenia ruchowe.

Wyniki są bardzo obiecujące, co ma tym większe znaczenie, że 20–33 proc. pacjentów nie reaguje na konwencjonalne leczenie – wielu jest w złym stanie funkcjonalnym i ma niską jakość życia pomimo trwającego wiele lat leczenia przeciwpsychotycznego.

Producent planuje złożyć wniosek o rejestrację KarXT w połowie 2023 r. Trwają też badania nad jego zastosowaniem w innych schorzeniach psychiatrycznych i neurologicznych, między innymi w chorobie Alzheimera.

EAN 2022: Mutacje genetyczne w chorobie Parkinsona

Źródło: Medscape

Ważne doniesienie pojawiło się na niedawnym kongresie Europejskiej Akademii Neurologii (*European Academy of Neurology* – EAN). Okazuje się, że określone mutacje genetyczne mogą wpływać na śmiertelność pacjentów z chorobą Parkinsona.

Choroba Parkinsona, należąca do schorzeń neurodegeneracyjnych, w ok. 5 proc. przypadków jest przypisywana znanemu wariantowi genetycznemu, jednak w większości występuje sporadycznie i bez historii rodzinnej. Najczęstsze mutacje znajdują się w genach *SNCA*, *LRRK2* i *PRKN*, a warianty w *GBA* są uważane za czynniki ryzyka.

Przedstawiona na kongresie EAN analiza objęła 2037 pacjentów z chorobą Parkinsona (populacja francuska, średni wiek 50 lat). Informacje o śmiertelności (do września 2021 r.) uzyskano z krajowej bazy zgonów. Genotypowanie wykazało, że w badanej populacji u 173 osób doszło do mutacji *GBA*, u 51 w *LRRK2*, u 100 w *PRKN*, a u 20 w *SNCA*. W średnim okresie obserwacji 11,8 roku zmarło 889 chorych – śmiertelność 37 na 1000 osobolat. Wykazano, że pacjenci z mutacją *SNCA* mieli istotnie statystycznie większe ryzyko zgonu niż bez mutacji (współczynnik ryzyka aż 9,88). Pacjenci z mutacją *GBA* również charakteryzowali się istotnie wyższym ryzykiem zgonu, choć nie aż tak dużym jak w poprzednim przypadku (współczynnik ryzyka 1,33). Z kolei u osób z mutacją *LRRK2* lub *PRKN* w porównaniu z chorymi bez mutacji ryzyko było istotnie mniejsze.

Badacze ocenili także śmiertelność w porównaniu z populacją ogólną. Wykazano, że była ona istotnie wyższa we wszystkich grupach chorych, zwłaszcza u pacjentów z mutacją *SNCA* lub *GBA*. Nie było istotnych różnic w śmiertelności dla mutacji *LRRK2*. Według badaczy określenie statusu genetycznego pacjentów z chorobą Parkinsona staje się coraz bardziej istotne, ponieważ istnieje wiele badań i działań klinicznych ukierunkowanych na te mutacje.

Opracowała Monika Stelmach

Powszechne infekcje mogą być przyczyną choroby Alzheimera

Źródło: Marek Matacz, *PAP*, *Journal of Alzheimer's Disease*

Wirus ospy wietrznej i półpaśca może aktywować ukryte w komórkach nerwowych wirusy *herpes*, również występujące powszechnie, co z kolei może uruchamiać reakcje prowadzące do rozwoju choroby Alzheimera. Wskazują na to badania z hodowanym w laboratorium modelem tkanki mózgu. Mimo wielu lat badań przyczyny powstawania choroby Alzheimera pozostają tajemnicą. Naukowcy z Tufts University i University of Oxford przedstawili nową teorię na ten temat, popartą eksperymentami laboratoryjnymi.

W badaniach z użyciem trójwymiarowej tkanki naśladującej mózg wykazali, że wirus powodujący ospę wietrzną i półpaśca (VZV) może aktywować obecnego w komórkach nerwowych wirusa opryszczki wargowej (HSV-1), co uaktywnia pierwsze etapy rozwoju choroby Alzheimera. Wirus HSV-1, którym zakażona jest znaczna część ludzkiej populacji, zwykle pozostaje uśpiony w neuronach. Eksperyment pokazał, że kiedy się aktywuje, prowadzi to do akumulacji nieprawidłowych białek tau i β -amyloidu oraz śmierci komórek nerwowych.

– Nasze wyniki wskazują pewną główną ścieżkę prowadzącą do choroby Alzheimera. Infekcja VZV powoduje reakcje zapalne, które wybudzają HSV-1 ukrytego w mózgu – wyjaśnia dr Dana Cairns z Tufts University.

Na wirusa HSV podejrzenia padły już wcześniej. – Pracowaliśmy na bazie dobrze udokumentowanych dowodów, według których HSV-1 ma związek z większym ryzykiem choroby Alzheimera. Wiemy, że istnieje korelacja między HSV-1 i chorobą Alzheimera, a niektórzy specjaliści sugerowali udział VZV. Nie znaleźliśmy jednak sekwencji wydarzeń, w której wirusy uruchamiają chorobę. Myślę, że mamy teraz dowody pokazujące te wydarzenia – zwraca uwagę jeden z badaczy, prof. David Kaplan.

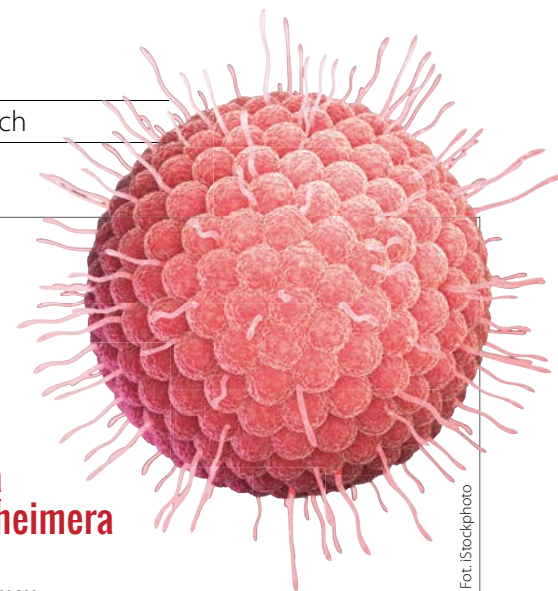
Powołując się na dane WHO, naukowcy przypominają, że HSV-1 zakażonych jest na świecie 3,7 mld ludzi poniżej 50. roku życia. W większości wypadków infekcja nie daje żadnych objawów. Kiedy jednak wirus się uaktywni, powoduje zapalenia w nerwach i skórze, wywołując bolesne owrzodzenia.

Również VZV jest bardzo powszechny – przed 20. rokiem życia zakażeniu ulega 95 proc. ludzi. W wielu przypadkach pojawia się ospa wietrzna. Wirus pozostaje jednak ukryty w komórkach nerwowych i może w późniejszym czasie powodować półpaśca. W którymś momencie życia choroba może się rozwinąć nawet u 1/3 ludzi.

W eksperymencie wykorzystano mierzącą 6 mm strukturę przypominającą tkankę mózgową, opracowaną na bazie kolagenu, białek jedwabiu i neuronalnych komórek macierzystych. Rozwijające się w niej neurony komunikowały się między sobą, podobnie jak to się dzieje w żywym mózgu. Towarzyszyły im typowe dla mózgu, wspierające neurony komórki gleju. Infekcja neuronów samym wirusem VZV nie powodowała reakcji typowych dla choroby Alzheimera – akumulacji białka tau i β -amyloidu czy zaburzeń pracy komórek. Jeśli jednak komórki nerwowe przechowywały uśpione wirusy HSV-1, następowało ich wybudzenie i kaskada reakcji typowych dla choroby. Badacze zauważyli też nasilone reakcje zapalne. Wiele wcześniejszych badań wskazywało już na zapalenia w tkance mózgu spowodowane przez VZV.

– To podwójne uderzenie ze strony dwóch wirusów, które są powszechne i w pojedynkę całkowicie niegroźne. Testy laboratoryjne pokazują jednak, że jeśli ekspozycja na VZV uruchomi HSV-1, to razem wirusy te mogą spowodować kłopoty. Możliwe jest także, że inne infekcje oraz zależności przyczynowo-skutkowe mogą prowadzić do choroby Alzheimera. Takie czynniki ryzyka, jak urazy głowy, otyłość, picie alkoholu, mogą także wpływać na uruchomienie się HSV-1 w mózgu – mówi dr Dana Cairns.

Wielokrotne aktywowanie się HSV-1 w ciągu życia może więc zdaniem naukowców prowadzić do choroby Alzheimera. Wyniki są zgodne z danymi na temat wpływu szczepionek przeciwko VZV, które zmniejszają ryzyko demencji. Badacze zwracają jednocześnie uwagę, że zarówno HSV-1, jak i VZV mogą się aktywować w czasie COVID-19. Podkreślają, że w tych przypadkach zasadna może być obserwacja pacjentów pod kątem zaburzeń neurologicznych.



Fot. iStockphoto

Fot. iStockphoto