

NEUROLOGIA – Post EAN 2019



Fot. https://www.ean.org

prof. Bart De Strooper

Wczesne leczenie może okazać się kluczowe w walce z chorobą Alzheimera

Arkadiusz Nowak

Gościem 5. Kongresu EAN był światowej sławy neurobiolog, prof. Bart De Strooper z UK Dementia Research Institute w University College w Londynie, laureat The Brain Prize w 2018 r. Profesor De Strooper od lat zajmuje się badaniami nad chorobą Alzheimera (AD) i jest uznanym ekspertem w tej dziedzinie.

Szacuje się, że na AD cierpi ok. 50 mln ludzi na całym świecie, a według prognoz w 2050 r. jedna na 85 osób będzie dotknięta tym schorzeniem. W Polsce otępieniem dotkniętych jest ok. 500 tys. osób, z czego ponad 300 tys. cierpi na AD. Powszechnie wiadomo, że choroba ta generuje duże koszty społeczne, m.in. z powodu konieczności sprawowania ciągłej, wieloletniej opieki nad chorymi. Choroba Alzheimera odpowiada za ok. 60 proc. wszystkich przypadków otępienia. Pozostałe to: otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie czołowo-skroniowe, choroba Huntingtona (łącznie ok. 20 proc.), otępienie naczyniopochodne (ok. 13 proc.) i otępienie związane z innymi chorobami, takimi jak stwardnienie rozsiane czy AIDS (ok. 7 proc.). Mimo wielu lat badań nad etiopatogenezą, potencjalnym leczeniem i czynnikami genetycznymi predysponującymi do wy-

stąpienia AD wciąż zderzamy się z wieloma niewiadomymi oraz brakiem efektywnych form terapii.

W swoim wykładzie prof. De Strooper proponuje odmienne niż dotychczas podejście. Porównuje on pełnoobjawową AD do rozsianego procesu nowotworowego, zadając jednocześnie pytanie, dlaczego nie zajmujemy się leczeniem na wcześniejszych etapach tej choroby oraz jakie czynniki mogą mieć znaczenie w jej wcześniejszym wykrywaniu.

Pośród wielu odkryć naukowych profesora, które przyczyniły się do lepszego zrozumienia mechanizmów rozwoju AD, należy wymienić badania nad mutacjami preseniliny, która stanowi część kompleksu białkowego γ -sekreazy. Enzym ten przecina białka prekursorowe, co prowadzi do odkładania się patologicznych złogów amyloidu w mózgu osób z AD.

Odkrycia prof. De Stroopera są postrzegane jako rewolucyjne w dziedzinie badań nad otępieniem i wiąże się z nimi nadzieje na znalezienie nowych potencjalnych mechanizmów działania leków, które miałyby hamować rozwój i postęp choroby. Zwłaszcza że nawet 2/3 sporadycznych form AD ma u swego podłoża istotne genetyczne czynniki ryzyka.

– *Musimy zrozumieć, co dzieje się w mózgu podczas odkładania amyloidu, jak mózg reaguje na te zmiany, jakie procesy zachodzą. Leczenie skierowane przeciwko amyloidowi na bardzo wczesnym etapie może zapobiegać rozwojowi objawów długofalowo. Nasze badania muszą się skupić na tych procesach, jeśli chcemy opracować skuteczne terapie przeciwko AD* – przekonywał prof. De Strooper.

Oprócz niemodyfikowalnych, genetycznych czynników ryzyka wystąpienia AD

stanowiących ok. 65 proc. wszystkich czynników ryzyka, warto pamiętać również o czynnikach modyfikowalnych (stanowiących łącznie ok. 35 proc.), zależnych często od trybu życia. Znajdziemy wśród nich niski poziom wykształcenia (8 proc.), problemy ze słuchem (9 proc.), nadciśnienie tętnicze (2 proc.), otyłość (1 proc.), palenie tytoniu (5 proc.), depresję (4 proc.), brak wysiłku fizycznego (3 proc.) czy życie w izolacji (2 proc.). Są to czynniki bardzo istotne z szerszego, społecznego punktu widzenia i pokazują, na jak wiele obszarów może obejmować profilaktyka AD.

Koncepcja rozwoju AD związana z amyloidem opiera się na przekonaniu, że nagromadzenie β -amyloidu wywołuje procesy neurodegeneracyjne, które prowadzą do wystąpienia objawów, czyli zaburzeń pamięci i zaburzeń poznawczych związanych z utratą tkanki mózgowej. Jedną z koncepcji dotyczących rozwoju AD dotyczy białka tau, które w warunkach fizjologii uczestniczy w transporcie wewnątrzneuronalnym, natomiast jego nadmierna fosforylacja prowadzi do odkładania się depozytów białka i zwyrodnienia neurofibrilarnego, co istotnie zaburza pracę neuronu.

W swoim wykładzie profesor zaznaczył, że sam obraz histopatologiczny nie musi ko-

relować z objawami choroby. Często nieuwzględnianym czynnikiem jest brak liniowej korelacji między ilością złożeń amyloidu a rozwojem pełnoobjawowej choroby. Innymi słowy: obraz, który mógłby sugerować pełnoobjawową chorobę, można znaleźć również u osób bez objawów. Profesor De Strooper przedstawił trzy etapy rozwoju AD: 1) etap zmian biochemicznych, czyli produkcja nieprawidłowego białka tau i gromadzenie amyloidu w neuronach; 2) etap komórkowy, czyli reakcja neuronów na zgromadzone w nich patologiczne produkty; 3) etap kliniczny, czyli stadium objawowej AD. Właśnie z drugim etapem profesor wiąże największe nadzieje na postęp w terapii AD.

Jak stwierdził prof. De Strooper, dotychczas zajmowano się głównie próbą opisu stwierdzanych cytopatologicznie zmian w obrazie choroby w jej zaawansowanym stadium. Powracając do metafory nowotworu – może zacząć badać i leczyć AD w jej wczesnych stadiach, a nie w fazie terminalnej, gdy wyzdrowienie jest już niemożliwe? W tym właśnie podejściu do AD profesor widzi szansę dla przyszłych terapii. Badania dotyczące leków mających zmienić przebieg AD do tej pory były prowadzone tylko w zaawansowanych stadiach i praktycznie z góry były skazane na niepowodzenie. Ponadto wiele kwestii wciąż pozostaje nierozstrzygniętych, np.: czy amyloid jedynie wyzwala czy też cały czas napędza proces neurodegeneracji? czy od odpowiedzi mikrogleju (zespołu komórek wspierających neurony w ośrodkowym układzie nerwowym) zależy odporność na odkładający się w neuronach amyloid? i wreszcie – czy neurodegeneracja jest bezpośrednim rezultatem procesu zapalnego? Fascynującym kierunkiem badań, którymi zajmuje się prof. De Strooper, jest określenie funkcji mikrogleju. Na modelach mysich badane są komórki mikrogleju człowieka wygenerowane z komórek macierzystych osób podatnych i odpornych na AD. Badane jest zachowanie się tych komórek w przypadku ich ekspozycji na białka amyloidu czy białko tau. Może to być potencjalne źródło nowych terapii ze względu na powiązanie komórek mikrogleju z procesami zapalnymi w obrębie mózgu. Leki modulujące działanie komórek mikrogleju mogłyby wpływać na proces zapalny, wygaszać go i tym samym nie doprowadzać do neurodegeneracji.

– Przez dekady zajmowaliśmy się AD w jej końcowym stadium. Wiemy już, że proces chorobowy mózgu może mieć początek wiele lat przed pierwszymi objawami. Badanie zaburzeń poznawczych u osób z AD nauczyło nas wiele o samej chorobie, ale do tej pory mieliśmy do czynienia z pacjentami w zaawansowanym stadium AD lub z badaniami sekcyjnymi. To tak, jakby zajmować się nowotworami tylko na ich końcowym, terminalnym etapie, zupełnie pomijając stadia początkowe, kiedy choroba dopiero się rozwija. Wydaje się więc logiczne, że prawdziwie skuteczne terapie powinny obrócić punkt uchwytu wczesne stadia choroby – mówił prof. De Strooper.

Wiele emocji budzą nowe leki na chorobę Alzheimera. Profesor zwrócił uwagę, że ba-

dane dotychczas leki skierowane przeciwko amyloidowi, mimo logicznego założenia teoretycznego, nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Przyczyny upatruje m.in. w trudnej do przewidzenia farmakokinetyce tych leków oraz stopniu ich przenikania do tkanki mózgowej. Ponadto w badaniach klinicznych w celu zminimalizowania możliwych działań niepożądanych bardzo ostrożnie podchodzono do ilości stosowanych leków, co też mogło się przyczynić do uzyskiwania minimalnych efektów.

Mechanizmy działania leków, wśród których upatruje się skutecznego remedium na AD, opierają się m.in. na modulującym lub hamującym wpływie na funkcje γ -sekreazy i β -sekreazy. Enzymy te przyczyniają się do powstawania złożeń amyloidu, więc blokowanie i modyfikowanie ich funkcji wydaje się logicznie uzasadnione. Niestety badania nad inhibitorami β -sekreazy (takimi jak werubecestat, solanezumab czy lanabecestat) mimo dużego zaawansowania i ogromnych oczekiwań nie przyniosły spodziewanych rezultatów. Również wiele badań nad dotychczas zaprojektowanymi lekami skierowanymi przeciwko amyloidowi i białku tau zakończyło się porażką. Pewne nadzieje wiąże się z aducanumabem, przeciwciałem skierowanym przeciwko złożom amyloidu β , jednak prof. De Strooper stwierdził w jednym z wykładów, że musimy być ostrożni z ostateczną oceną tego leku. Nie zależy nam bowiem jedynie na redukcji ilości amyloidu, ale przede wszystkim na efekcie klinicznym, czyli na poprawie stanu pacjenta. Mimo potencjalnie pozytywnego efektu okazuje się, że średnie dawki leku działają słabiej niż niskie dawki, co z pewnością wymaga zastanowienia i być może badań zakrojonych na szerszą skalę. Zmianę w myśleniu o AD i w kierunkach badań ma przynieść zrozumienie zmian w fizjologii komórki, które predysponują do gromadzenia się amyloidu wewnątrzkomórkowo. Być może nowe punkty uchwytu dla leków zapobiegających rozwojowi AD znajdują się właśnie w tych procesach biochemicznych.

– Naukowcy muszą skupić swoje zainteresowania na procesach towarzyszących wczesnym etapom rozwoju choroby i zmianom w środowisku komórek, które tym procesom towarzyszą – stwierdził prof. De Strooper. Mimo istotnie mniejszych nakładów na badania nad otępieniem w porównaniu na przykład z badaniami nad nowotworami prof. De Strooper stanowczo stwierdza, że należy zachować optymizm, ponieważ ciągle dokonujące się odkrycia rzucają nowe światło na możliwości leczenia AD. Wciąż wiele przed nami!

– Sytuacja okazuje się bardziej skomplikowana, niż pierwotnie przypuszczano. Jeśli porównać środki i liczbę publikacji dotyczących otępienia z tymi dotyczącymi nowotworów, to nieprawdą jest, że badania nad otępieniem cechuje wyjątkowo niski wskaźnik sukcesu. Wydaje się, że niezbędne jest ustawiczne inwestowanie w innowacyjne badania, aby zapewnić naszym pacjentom jak najlepsze rezultaty – przekonuje prof. De Strooper. ■

Nowe wyniki badań nad nusinersenem potwierdzają jego skuteczność w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni u pacjentów w każdym wieku

Podczas 5. Kongresu EAN w Oslo firma Biogen zaprezentowała najnowsze wyniki badania NURTURE, które uzupełniają dane zebrane podczas najdłuższego badania dotyczącego leczenia pacjentów w stadium przedobjawowym z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w okresie niemowlęcym ($n = 25$).

Analiza obejmująca okres do 45,1 miesiąca wykazała skuteczność i bezpieczeństwo leczenia tych pacjentów nusinersenem w porównaniu z historią naturalną choroby.

Wyniki badania NURTURE pokazują również, że u pacjentów leczonych nusinersenem następuje regularna poprawa, a przeważająca większość z nich osiąga kamienie milowe rozwoju ruchowego w prawidłowym czasie.

Dane te zostały przedstawione również na corocznej konferencji Cure SMA – Annual SMA Conference w Anaheim (Kalifornia, USA, 28 czerwca – 1 lipca 2019 r.).

– Omawiane wyniki badania przedstawiają wpływ przedobjawowego i proaktywnego leczenia na zmianę naturalnego przebiegu tej choroby. Obserwujemy regularne osiągnięcie kamieni milowych rozwoju ruchowego dzieci oraz znaczną poprawę w przebiegu choroby uznawanej wcześniej, u ogromnej liczby pacjentów, za ciężką i często śmiertelną – mówił dr Darryl De Vivo.

Profesor neurologii i pediatrii z Columbia University Irving Medical Center w Nowym Jorku Sidney Carter dodał: – Nusinersen daje szansę na przeżycie, uzyskanie większego zakresu ruchu i niezależności, co

przekłada się na lepsze rezultaty leczenia u pacjentów w każdym wieku.

Wyniki NURTURE – trwającego, otwartego badania II fazy prowadzonego w grupie 25 leczonych przedobjawowo pacjentów z rozpoznaniem SMA, którzy otrzymali pierwszą dawkę preparatu nusinersen przed 6. tygodniem życia, wykazały pozytywne rezultaty leczenia w porównaniu z naturalną historią SMA. Chore dzieci przeżyły bez potrzeby wdrożenia przewlekłej wentylacji. Średni wiek uczestników badania wynosi prawie 3 lata. Nieleczeni pacjenci z SMA typu 1 nigdy nie dożywają drugich urodzin bez konieczności stosowania przewlekłej wentylacji. Jakie są jeszcze efekty leku? Sto procent niemowląt samodzielnie siada, podczas gdy w naturalnym przebiegu SMA typu 1 nigdy nie byłoby do tego zdolne. Samodzielnie chodzi 88 proc. niemowląt, przy czym większość z nich uzyskuje tę umiejętność w typowym okresie. W naturalnym przebiegu SMA typu 1 lub typu 2 chorzy nigdy nie są w stanie samodzielnie się przemieszczać. ■

Technologia antysensownych oligonukleotydów (ASO) w chorobach neurologicznych

- Na podstawie doświadczeń z lekiem nusinersen uważa się, że ASO stanowią najbardziej zaawansowaną genetycznie strategię leczenia chorób neurologicznych.
- Antysensowne oligonukleotydy to krótkie syntetyczne ciągi nukleotydów dobrane pod kątem selektywnego wiązania z docelowym RNA i regulowania ekspresji genów.
- Nusinersen jest pierwszą cząsteczką, w przypadku której wykazano, że dokanałowe stosowanie ASO może wpływać na przebieg choroby neurodegeneracyjnej u części pacjentów.
- Na podstawie tych obiecujących doniesień naukowcy badają działanie potencjalnych ASO także w innych schorzeniach, np. w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS).

