

Przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu nerwów: obiecująca nowa terapia dla psów i kotów z chorobą zwyrodnieniową stawów

Mark E. Epstein

Można twierdzić, że ból przewlekły jest najbardziej wszechobecnym procesem chorobowym w całej medycynie. Wszystkie zwierzęta, jeśli tylko będą żyć dostatecznie długo, prawdopodobnie go doświadczą. A spośród wszystkich zespołów bólu przewlekłego choroba zwyrodnieniowa stawów (OA) pozostaje najbardziej przewidywalną przyczyną takiego bólu zarówno u psów, jak i kotów. Istotnie, u psów patofizjologia OA jest generalnie dziedziczna i konformacyjna, co oznacza, że proces chorobowy rozpoczyna się u nich w bardzo młodym wieku i trwa przez całe życie, przy czym u co najmniej 30 do 40 procent psów choroba przebiega w postaci klinicznej¹. Etiopatofizjologia u kotów jest słabiej poznana, ale postać kliniczna OA jest równie powszechna, a ponad 90% kotów w wieku powyżej 12 lat ma zmiany radiologiczne odpowiadające chorobie zwyrodnieniowej stawów^{2,3}. Dlatego istnieje potrzeba prowadzenia intensywnych poszukiwań nowych celów terapeutycznych, dzięki oddziaływaniu na które możliwy byłby postęp w leczeniu bólu przewlekłego w ogóle, a szczególnie bólu związanego z OA.

Jeden z takich celów, czynnik wzrostu nerwów (NGF) i jego wiązanie z receptorem receptorowej kinazy tropomiozynowej A (TrkA), zajmuje w tych poszukiwaniach czołowe miejsce. NGF, wydzielany i wykorzystywany przez komórki wielu typów (w tym komórki nabłonka i śródbłonka, komórki immunoreaktywne oraz komórki glejowe w OUN), występuje w dużej ilości we wczesnych okresach rozwoju – noworodkowym i ponoworodkowym, a potem ulega stopniowej redukcji⁴. Jednakże jego poziom wzrasta ponownie między innymi w przypadku wystąpienia przewlekłego stanu zapalnego i NGF staje się integralnym elementem w sensytyzacji ośrodkowej (wzroście wrażliwości), plastyczności rdzenia kręgowego i sygnalizacji maladaptacyjnego bólu. Prowadzi to nieuchronnie do hiperalgezji: obniżenia progu bólu oraz wzrostu natężenia, ciężkości, czasu trwania i powierzchni odczuwania bólu. Z tego powodu kontynuuje się badania nad kilkoma strategiami sygnalizacyjnymi anty-NGF/TrkA pod kątem ich zdolności do modyfikacji bólu oraz ich bezpieczeństwa. Wśród nich największe zainteresowanie badaczy wzbudzają przeciwciała monoklonalne anty-NGF (mAb anty-NGF). W artykule zaprezentowanym na stronie 23 niniejszego wydania Vet Record, Enomoto i współpracownicy⁵ omawiają dokładnie mechanizmy NGF/TrkA, ich specyficzny związek z OA, opracowanie przeciwciał monoklonalnych anty-NGF, ich uzyskiwanie na drodze kaninizacji i felinizacji oryginalnej cząsteczki pochodzenia szczurzego, rozwój terapii klinicznych i ich bezpieczeństwo oraz pilotażowe i kluczowe badania kliniczne III fazy przeprowadzone z udziałem ludzi, psów i kotów. W tej pracy autorzy dostarczają ważnych informacji, które pomogą klinicyście zrozumieć potencjalną rolę przeciwciał monoklonalnych anty-NGF w leczeniu OA u psów i kotów.

CO TRZEBA WIEDZIEĆ

- Przewlekły stan zapalny, w tym związany z chorobą zwyrodnieniową stawów, może prowadzić do hipersensytyzacji obwodowej (miejsca lub miejsc objętych stanem zapalnym) lub ośrodkowej (rogu grzbietowego rdzenia kręgowego), co powoduje obniżenie progu pobudliwości neuronów oraz wzrost natężenia, ciężkości, czasu trwania i powierzchni odczuwania bólu.
- Wzrost poziomu czynnika wzrostu nerwów (NGF), wydzielanego przez komórki śródbłonka i nabłonka, komórki immunoreaktywne oraz komórki glejowe rdzenia kręgowego, jest kluczowym elementem hipersensytyzacji.
- Obecnie prowadzone są prace badawcze nad różnymi strategiami anty-NGF jako możliwymi terapiami w przypadku bólu przewlekłego. Czołowe miejsce, zarówno w medycynie ludzkiej, jak i weterynaryjnej, zajmują przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko NGF (mAb anty-NGF).
- Dokonano kaninizacji i felinizacji przeciwciał monoklonalnych anty-NGF, wykorzystując w tym celu autorską technologię.
- Badania pilotażowe, badania bezpieczeństwa i kluczowe badania III fazy wykazują skuteczność i bezpieczeństwo mAb anty-NGF, zarówno u psów jak i kotów, przy ich podawaniu drogą podskórną co miesiąc przez okres trzech miesięcy. Wyniki tych badań przechodzą obecnie proces oceny w amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) i mogą przyczynić się do opracowania w niedalekiej przyszłości produktu komercyjnego.

Po udanej kaninizacji przeciwciała monoklonalne anty-NGF, wykazano jego (ranevetmabu) korzystną farmakokinetykę u psów (średni okres półtrwania w fazie dystrybucji tkankowej wynoszący 12 godzin i średni okres półtrwania w osoczu wynoszący 9 dni, przy czym nie stwierdzono występowania ostrej odpowiedzi przeciwciał neutralizujących)⁶. Dotychczas przeprowadzono dwa pilotażowe badania kliniczne w celu dokonania oceny skuteczności pojedynczego dożylnego wstrzyknięcia ranevetmabu w okresie objętym badaniem, wynoszącym odpowiednio sześć tygodni⁷ i cztery tygodnie⁸. W badaniach tych korzystano z wielu zwalidowanych instrumentów metrologii klinicznej (CMI), przy czym stwierdzone wskaźniki powodzenia/porażki były podobne lub lepsze od uzyskanych w przypadku karprofenu i grapirantnu, a ponadto nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych. Nieopublikowane dotąd kluczowe badanie III fazy, dotyczące podskórnego podawania psom z OA ranevetmabu co miesiąc przez okres trzech miesięcy, wykazało – przy użyciu zwalidowanych instrumentów CMI – jego bezpieczeństwo i skuteczność w okresie objętym badaniem.

Wykazano także korzystną farmakokinetykę felinizowanego przeciwciała monoklonalne anty-NGF (frunewetmabu) u ko-



Choroba zwyrodnieniowa stawów (OA) jest schorzeniem powszechnie występującym u kotów i psów, jednakże opcje terapeutyczne umożliwiające kontrolowanie bólu związanego z OA są bardzo ograniczone. Dlatego istnieje pilna potrzeba opracowania skutecznych sposobów leczenia.

tów (czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu wynoszący trzy dni i okres półtrwania w osoczu wynoszący dziewięć dni, przy czym po 42 dniach nadal wykrywano stężenie w osoczu), a ponadto stwierdzono bezpieczeństwo tego mAb stosowanego w 14-krotnej dawce terapeutycznej⁹. W innym badaniu pilotażowym wykazano skuteczność frunewetmabu u kotów w okresie od dwóch do sześciu tygodni po pojedynczej iniekcji podskórnej, przy czym wyniki uzyskano, stosując pomiary akcelerometryczne i używając zwalidowanego CMI. W pierwszych trzech tygodniach zaobserwowano większą poprawę niż we wcześniejszym badaniu, w którym stosowano meloksykam¹⁰. Dane uzyskane w niepublikowanym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, ślepych badaniu pilotażowym w terenie potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo frunewetmabu w okresie sześciu tygodni po podaniu dożylnym lub podskórnym, a obecnie prowadzone jest kluczowe badanie fazy III, w którym stosuje się trzy comiesięczne iniekcje podskórne. Warto zauważyć, że po raz pierwszy wśród badań, których wyniki opublikowano w literaturze naukowej, w tym – zaprojektowanym dla grup równoległych – badaniu właściciele kotów mogli odróżnić lek od placebo¹¹.

Warto również wspomnieć, że Enomoto i współpracownicy omówili zjawisko szybko postępującej choroby zwyrodnieniowej stawów (RPOA) u ludzi, określanej jako naturalnie występujący stan o niejasnej etiopatofizjologii. Zjawisko to wystąpiło u niektórych pacjentów na początkowym etapie badań klinicznych fazy II i III, poświęconych ludzkiemu mAb anti-NGF (tanezumabowi)¹², czego skutkiem było czasowe zawieszenie badań. Stosunkowo wysoka liczba tych pacjentów otrzymywała również zwykle stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Ponieważ nadal nie poznano skutków równoległego podawania NLPZ z mAb anti-NGF w RPOA, badania wznowiono w roku 2015, ale wykluczono możliwość równoległego stosowania NLPZ. RPOA nie została dotychczas opisana w literaturze weterynaryjnej (w rzeczywistości nawet normalnie rozwijająca się OA u psów kotów również nie została w niej omówiona) i w dalszym ciągu nie wiadomo, czy choroba ta występuje u psów i kotów jako zjawisko kliniczne, a tym bardziej nie jest jasne, czy może wystąpić interakcja z kaninizowanymi lub felinizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi anti-NGF. W związku z tym nie jest pewne, czy przeciwciała mAb anti-NGF mogą stać się terapią adiuwantową, ewentualnie alternatywną, dla stosowania niesteroidowych leków

przeciwzapalnych w leczeniu OA u psów i kotów, ale biorąc pod uwagę obecne powszechne stosowanie przez lekarzy weterynarii NLPZ w leczeniu OA – w rzeczywistości są one lekami pierwszego wyboru – staje się to istotnym problemem klinicznym.

Kolejną kwestią z zakresu bezpieczeństwa, jaką zajmują się autorzy, jest możliwość stosowania długookresowego, znacznie przekraczającego trzy miesiące, czyli czasu, dla którego istnieją aktualne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u zwierząt (nawet w badaniach z udziałem ludzi średni czas trwania badania wynosi tylko 199 dni). Ponieważ OA jest chorobą trwającą do końca życia, można sobie wyobrazić, że każdą terapię, w tym oczywiście – ale nie wyłącznie – leczenie przeciwciałami mAb anti-NGF, można kontynuować nie tylko przez miesiące, ale i przez lata (mimo że po osiągnięciu poprawy plastyczności OUN i ogólnej poprawy stanu zdrowia układu mięśniowo-szkieletowego, teoretycznie można zmniejszyć dawkę lub częstotliwość podawania leku). Chociaż nie wiadomo, czy mAb anti-NGF przekraczają barierę krew-mózg, Enomoto i współpracownicy twierdzą, że sam NGF może mieć działanie neuroprotektoryjne^{4,13}, a także może mieć potencjalne właściwości lecznicze poza OUN (np. gojenie się tkanek i rogówki, ochrona przed uszkodzeniem mięśnia sercowego)^{4,14}. Ponieważ względy praktyczne generalnie ograniczają, a nawet uniemożliwiają, prowadzenie długoterminowych badań klinicznych, kwestia bezpieczeństwa stosowania tych przeciwciał przez wiele miesięcy lub lat pozostanie na razie w sferze domniemywań.

Przeciwciała monoklonalne anti-NGF mogą stać się cennym i odpowiadającym na wiele potrzeb, nowym narzędziem w zestawie możliwych terapii bólu OA u psów i kotów. Nadal bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy najlepiej byłoby stosować je u psów i kotów jako terapię uzupełniającą, obok NLPZ, czy też mogłyby stanowić alternatywę dla NLPZ. Ponadto pozostaje do ustalenia ich pozycja w triażu interwencji stosowanych w przypadku OA, na które mamy dowody w medycynie weterynaryjnej, począwszy od niefarmakologicznych (np. optymalizacja masy ciała, diety bogate w kwasy omega-3, ćwiczenia terapeutyczne), przez farmakologiczne (np. amantadyna, gabapentyna), do biologicznych (np. podawane dostawowo mezenchymalne komórki macierzyste, osocze bogatopłytkowe). Aktualne dane i łatwość podawania sugerują jednak, że terapia przeciwciałami monoklonalnymi anti-NGF może przynieść cenny i bardzo potrzebny

postęp w leczeniu OA u psów i kotów. Ich pozarejestrowane stosowanie w innych zespołach bólowych pozostaje jak dotąd w sferze rozważań teoretycznych, ale Enomoto i współpracownicy powołują się na modele gryzonia, które wskazują na możliwe korzyści, gdy problemem jest sensytyzacja ośrodkowa i ból maladaptacyjny.

Piśmiennictwo

- 1 Johnson JA, Austin C, Bruer GJ. Incidence of canine appendicular musculoskeletal disorders in 16 veterinary teaching hospitals from 1980 through 1989. *Vet Comp Orthop Traumatol* 1994;7:56–69
- 2 Lascelles BD, Henry JB 3rd, Brown J, et al. Cross-sectional study of the prevalence of radiographic degenerative joint disease in domesticated cats. *Vet Surg* 2010;39:535–44
- 3 Lascelles BD, Dong YH, Marcellin-Little DJ, et al. Relationship of orthopedic examination, goniometric measurements, and radiographic signs of degenerative joint disease in cats. *BMC Vet Res* 2012;8:10
- 4 Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO, et al. Nerve growth factor: a focus on neuroscience and therapy. *Cur Neuropharmacol* 2015;13:294–303
- 5 Enomoto M, Mantyh PW, Murrell J, et al. Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *Vet Rec* 2018; doi: 10.1136/vr.104590
- 6 Gearing DP, Virtue ER, Gearing RP, et al. A fully caninised anti-NGF monoclonal antibody for pain relief in dogs. *BMC Vet Res* 2013;9:226
- 7 Webster RP, Anderson GI, Gearing DP. Canine brief pain inventory scores for dogs with osteoarthritis before and after administration of a monoclonal antibody against nerve growth factor. *Am J Vet Res* 2014;75:532–535
- 8 Growth factor antibody alleviates pain and improves mobility and function in dogs with degenerative joint disease-associated pain. *BMC Vet Res* 2015;11:101
- 9 Gearing DP, Huebner M, Virtue ER, et al. In vitro and in vivo characterization of a fully felinized therapy anti-nerve growth factor monoclonal antibody for the treatment of pain in cats. *J Vet Intern Med* 2016;30:1129–1137
- 10 Gruen ME, Thomson AE, Griffith EH, et al. A feline-specific anti-nerve growth factor antibody improves mobility in cats with degenerative joint disease-associated pain: a pilot proof of concept study. *J Vet Intern Med* 2016;30:1138–1148
- 11 Gruen ME, Dorman DC, Lascelles BD. Caregiver placebo effect in analgesic clinical trials for cats with naturally occurring degenerative joint disease-associated pain. *Vet Rec* 2017;180: 473, doi: 10.1136/vr.104168
- 12 Hochberg MC. Serious joint-related adverse events in randomized controlled trials of anti-nerve growth factor monoclonal antibodies. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23 Suppl 1:S18–21
- 13 Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM, et al. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology* 2011;115:189–204
- 14 Bracci-Laudiero L, De Stefano ME. GF in early embryogenesis, differentiation, and pathology in the nervous and immune systems. *Cur Top Behav Neurosci* 2016;29:125–52

Mark E. Epstein, DVM, DiplABVP (C/F), CVPP,

TotalBond Veterinary Hospitals, c/o Forestbrook, 3200 Union Road,
Gastonia, NC 28056, USA

email: mark.epstein@totalbondvets.com

doi: 10.1136/vr.k5292