

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

Tomasz Sobów

Received: 14.11.2008

Accepted: 20.11.2008

Published: 30.11.2008

Strategie aktywnej i pasywnej immunizacji jako terapii choroby Alzheimerera

Active and passive immunization strategies as treatments of Alzheimer's disease

Klinika Psychiatrii Wiekii Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Katedra Psychiatrii, Centralny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Tomasz Sobów, Klinika Psychiatrii Wiekii Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: tmsobow@csk.umed.lodz.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Obecnie dostępne metody leczenia choroby Alzheimerera (inhibitory cholinesterazy i memantyna) mają prawdopodobnie głównie działanie objawowe, a ich wpływ na naturalny przebieg choroby jest wątpliwy. Strategie aktywnej i pasywnej immunizacji są intensywnie badane przez ostatnie 10 lat. Wyniki badań eksperymentalnych oraz wstępne wyniki badań chorych z AD wskazują, że działanie immunoterapii może wykraczać poza efekt objawowy i wpływać nie tylko na objawy (poznawcze, behawioralne), ale także na progresję neuropatologiczną i, prawdopodobnie, biomarkery. W pracy przedstawiono wyniki badań z wykorzystaniem modeli zwierzęcych AD i użyciem metod aktywnej i pasywnej immunizacji anty-A β . Omówiono trudności z przełożeniem wyników uzyskanych z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych na potencjalne metody terapeutyczne u ludzi. Opisano ponadto pierwsze wyniki badań na ludziach i podjęto próbę odpowiedzi na pytanie o mechanizmy działania immunoterapii w AD. Krytycznej analizie poddano wyniki pierwszych badań klinicznych na ludziach z użyciem szczepionki AN-1792, ze szczególnym uwzględnieniem możliwych przyczyn obserwowanych w tych badaniach powikłań (zapalenie mózgu). Obecnie prowadzonych jest kilka innych badań z aktywną immunizacją, w których zastosowano technologie zmniejszające ryzyko zapalenia mózgu. W pracy omówiono także prowadzone obecnie próby kliniczne z wykorzystaniem technik pasywnej immunizacji i wskazano na potencjalne przewagi tej metody nad immunizacją aktywną, zwłaszcza w kontekście tolerancji leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Alzheimerera, leczenie, immunizacja, amyloid, A β

Summary

Currently available pharmacotherapeutics (cholinesterase inhibitors and memantin) for Alzheimer's disease (AD) exert mainly symptomatic effect and doubtful, if any, disease-modifying activities. Strategies of active and passive immunization were very successful in the last 10 years, mainly, however, with the use of experimental animal models of the disease. More recently, several human trials have been undertaken with mixed results obtained. Some support was found for the idea that immunotherapy may influence natural disease history, at least at the level of neuropathology and biomarkers and, to the less extend, neuroimaging findings and cognition. The paper presents recent developments in the use of immunotherapy of AD both with animal

models as well as human clinical trials. An attempt is also made to elucidate possible mechanisms of action of this novel treatment approach. Particularly, the difficulties in translating results obtained in animal studies into clinical trials in humans has been underlined and discussed. The results of the very first human trial with the use of AN-1792 vaccination are critically discussed with special reference to the possible mechanisms of the observed severe complications of this treatment modality (brain inflammation). Currently, several other studies with active immunization are on the way, in which novel technologies diminishing the risk of brain inflammation were used. Finally, article presents several clinical trials with the use of passive immunization strategies, showing the advantages of this approach, particularly in the context of tolerability.

KEY WORDS: Alzheimer's disease, treatment, immunization, amyloid, A β

W ciągu ostatnich kilkunastu lat dokonał się bezprecedensowy postęp w rozumieniu patogenezы choroby Alzheimera (AD). Badania neuropatologiczne i neurochemiczne pozwoliły na opracowanie objawowych strategii farmakoterapii opartych na hipotezie cholinergicznej (inhibitory cholinesterazy) oraz glutaminianergicznej (memantyna) AD. Obserwowane wyniki leczenia, choć stanowią niewątpliwą poprawę wobec wcześniejszego braku jakichkolwiek opcji, nie są jednak nadzwyczajne. Uzyskuje się umiarkowaną poprawę objawową w zakresie funkcji poznawczych (pamięci, ale także uwagi, funkcji wykonawczych) oraz zachowania i, w prawdopodobnie mniejszym zakresie, codziennego funkcjonowania. Wyrażną klinicznie poprawę stwierdza się u 30-40% chorych, u pozostałych obserwując stabilizację lub brak jakiegokolwiek efektu leczenia; zmienność odpowiedzi na leczenie powoduje, że globalne oceny skuteczności, zarówno inhibitorów cholinesterazy, jak i memantyny, wypadają błado, a agencje regulujące rynki leków (biorące pod uwagę także koszty leczenia) podchodzą do pełnego refundowania bardzo sceptycznie. Co więcej, proponowane i znajdujące teoretyczne wsparcie mechanizmy, które miałyby czynić z obecnie stosowanych leków nie tylko objawowe, ale także modyfikujące naturalny przebieg choroby, nie znajdują zdecydowanego potwierdzenia w wynikach badań klinicznych. Wobec powyższych ograniczeń aktualnie stosowanych form farmakoterapii propozycje alternatywne są przyjmowane z zainteresowaniem i nadzieją. Jedną z metod testowanych obecnie na modelach eksperymentalnych i, wstępnie, w badaniach klinicznych są aktywne i pasywne formy immunizacji. Po szerokim i będącym pasmem wielu sukcesów zastosowaniu w profilaktyce oraz leczeniu chorób zakaźnych i alergii immunizacja zaczyna być w ostatnich latach z powodzeniem testowana i stosowana w leczeniu miażdżycy, niektórych nowotworów, a także chorób neurozwyrodnieniowych. Poniższy artykuł przedstawia przegląd piśmiennictwa dotyczącego immunoterapii choroby Alzheimera. Omówione zostaną badania na modelach eksperymentalnych, wyniki pierwszych badań klinicznych oraz potencjalne ograniczenia proponowanych metod.

BADANIA NA MODELACH EKSPERYMENTALNYCH Z WYKORZYSTANIEM AKTYWNEJ IMMUNIZACJI

Wyniki pierwszych, przełomowych dla metody, eksperymentów opublikowano w 1999 roku. Dale Schenk, pracujący dla korporacji biotechnologicznej Elan, użył w tych badaniach pierwszego mysiego modelu AD (myszy PDAPP, które są nosicielami zmutowanej formy – fenyloalanina w miejscu waliny w pozycji 717. – białka prekursorowego dla β -APP^(1,2)), który wprawdzie nie odtwarzał w pełni patologicznych zmian typowych dla choroby u ludzi (w szczególności nie ma patologii tau, a morfologia depozytów amyloidowych jest inna niż u człowieka), ale był w tym czasie łatwo dostępny i powszechnie stosowany w badaniach nad amyloidozą mózgową przypominającą AD. Wpływ aktywnej immunizacji A β ₁₋₄₂ z zastosowaniem pełnego adiuwantu Freund'a był spektakularny. Obserwowano prewencję występowania zmian neuropatologicznych (depozyty amyloidu, dystroficzne neuryty i astroglejoza) u młodych, 6-tygodniowych myszy oraz zmniejszenie jej nasilenia, a także spowolnienie progresji u myszy 11-miesięcznych, u których zmiany neuropatologiczne są już zwykle bardzo wyraźne⁽³⁾. O specyficznym działaniu szczepionki miały świadczyć nie tylko obserwacje neuropatologiczne o wpływie netto na depozyty amyloidowe, lecz również zależność między immunogennością szczepionki (stężeniami wyprodukowanych przeciwciał) a redukcją patologii i zwłaszcza obecnością fagocytów wokół złogów amyloidu⁽³⁾. W kolejnych latach potwierdzono wyniki eksperymentu Schenka na innych niż PDAPP modelach mysich AD i z innymi drogami podania szczepionki (porównaj tabela 1) oraz wykazano, że szczepionka wywiera wpływ behawioralny, zmniejszając nasilenie od redukcji funkcji poznawczych, częściowo niezależnie od redukcji patologii amyloidowej w mysich mózgach^(6,7). W ważnych poznawczo doświadczeniach na myszach potrójnie transgenicznym [3xTg-AD; transgeny PS1(M146V), APP(Swe) i tau(P301L)⁽¹¹⁾] udowodniono ponadto, że podanie fibrylarnego A β , a także immunizacja pasywnie

na z wykorzystaniem gotowych przeciwciał wpływają nie tylko na depozyty A β , ale również na wczesne formy patologii tau, co może sugerować bezpośredni wpływ immunizacji na naturalny przebieg choroby⁽¹⁰⁾.

BADANIA NA MODELACH EKSPERYMENTALNYCH Z WYKORZYSTANIEM PASYWNEJ IMMUNIZACJI

Próby zastosowania pasywnej immunizacji (z użyciem monoklonalnych przeciwciał skierowanych przeciw A β) opisano wkrótce po pierwszym raporcie dotyczącym stosowania immunizacji aktywnej⁽³⁾. W badaniach tych zaobserwowano wpływ podawania przeciwciał na patologię amyloidową w mózgach transgenicznymy myszy i zwrócono również uwagę na niezależne od wpływu na obraz neuropatologiczny działanie poprawiające funkcje poznawcze^(12,13). Z kolejnych prac wynikały sugestie, że efekt behawioralny nie tylko jest niezależny od wpływu na patologię amyloidową, ale może go wyprzedzać oraz pojawiać się już po pierwszej iniekcji^(14,15). Co więcej, podobnie jak w przypadku użycia immunizacji aktywnej, wykazano na potrójnym modelu transgenicznym, że przeciwciała wpływają również na niektóre formy patologii tau⁽¹⁶⁾. Wyniki tego ostatniego badania wskazały wyraźnie na znaczenie wczesnej interwencji i na potencjalnie nieodwracalny (przynajmniej przy wyko-

rzystaniu tej immunoterapii) charakter późnej patologii tau⁽¹⁷⁾, co potwierdzono później na tym samym modelu eksperymentalnym przy zastosowaniu immunizacji aktywnej⁽¹⁰⁾. Innym zauważonym ograniczeniem podawania przeciwciał były obserwacje wskazujące na ryzyko krwawień śródmózgowych związanych z naczyniową patologią A β ^(15,18,19). Budzą one wątpliwości co do immunizacji u ludzi (większość chorych z AD ma znacznie nasiloną kongofilną angiopatię) i, rzeczywiście, odnotowano krwawienia śródczaszkowe u aktywnie immunizowanego pacjenta z AD⁽²⁰⁾.

PRÓBY ZASTOSOWANIA IMMUNOTERAPII U LUDZI

BADANIA ZE SZCZEPIONKĄ AN-1792

Sukces aktywnej immunizacji przy wykorzystaniu transgenicznymy myszy skłonił badaczy do bardzo szybkich i, jak się okazało, przedwczesnych prób klinicznych na ludziach. Badanie fazy I (na 24 pacjentach) z jednorazowym podaniem preagregowanego ludzkiego A β ₁₋₄₂ z QS-21 jako adiuwantem wykonano w 2000 roku i nie obserwowano w jego trakcie poważnych objawów niepożądanych⁽²¹⁾. W kolejnym badaniu próbowano kilku dawek szczepionki podawanych domięśniowo (4 dawki w ciągu 4 miesięcy) i przeprowadzono je na 80 pacjentach. Odpowiedź humoralną pod postacią pojawienia

Zastosowany model eksperymentalny	Rodzaj immunizacji/droga podania	Podstawowe wyniki	Pozycja piśmiennictwa
Myszy PDAPP	Preagregowane A β ₁₋₄₂ z pełnym adiuwantem Freund	Wczesna immunizacja redukuje w stopniu znacznym depozyty amyloidu, późna immunizacja zapobiega dalszej akumulacji amyloidu i prowadzi do regresji istniejących depozytów	Schenk i wsp., 1999 ⁽³⁾
	Donosowe podanie A β ₁₋₄₀ bez adiuwantu	Immunizacja 5-miesięcznymy myszy redukuje patologię amyloidową po 7 miesiącach	Weiner i wsp., 2000 ⁽⁴⁾
	Dostrzewnowe podanie różnych fragmentów A β	Peptydy zawierające fragmenty N-końca A β redukowały nasilenie depozytów amyloidowych	Bard i wsp., 2003 ⁽⁵⁾
Myszy TgCRND8	Preagregowane A β ₁₋₄₂ z pełnym adiuwantem Freund	Immunizacja 6-tygodniowymy myszy redukuje liczbę złożeń amyloidu oraz, niezależnie, poprawia funkcje poznawcze myszy badanych po 4 miesiącach	Janus i wsp., 2000 ⁽⁶⁾
Myszy Tg2576	Preagregowane A β ₁₋₄₂ z pełnym adiuwantem Freund	Immunizacja 7-miesięcznymy myszy redukuje liczbę złożeń amyloidu oraz, niezależnie, poprawia funkcje poznawcze myszy badanych po 4-8 miesiącach (także na modelu Tg2576-PS1)	Morgan i wsp., 2000 ⁽⁷⁾
	Preagregowane A β ₁₋₄₂ z pełnym adiuwantem Freund	Gorsze wyniki u myszy starszych, wskazanie na skuteczne stosowanie prewencyjne (u myszy młodych)	Das i wsp., 2001 ⁽⁸⁾
Myszy Tg2576-PS1	Preagregowane A β ₁₋₄₂ z pełnym adiuwantem Freund	Gorsze wyniki u myszy starszych, wskazanie na skuteczne stosowanie prewencyjne (u myszy młodych), także w zakresie wpływu na funkcje poznawcze	Austin i wsp., 2003 ⁽⁹⁾
3xTg-AD	Fibrylarne A β podawane 18-miesięcznymy myszom	Redukcja nie tylko w zakresie patologii amyloidowej, ale także, częściowo, wczesnej patologii tau; poprawa behawioralna	Oddo i wsp., 2006 ⁽¹⁰⁾

Tabela 1. Kluczowe badania na eksperymentalnych modelach zwierzęcych z wykorzystaniem aktywnej immunizacji anti-A β

się przeciwciał uzyskano u 24-59% badanych, w zależności od dodania środka stabilizującego PS-80. W tej fazie badania stwierdzono 4 zgony, a także różne objawy niepożądane (m.in. stany zamęcenia, omamy, napady drgawkowe, wrogość), ale dotyczyły one także chorych otrzymujących placebo⁽²²⁾. W październiku 2001 roku zostało zainicjowane wielośrodkowe, randomizowane badanie z AN-1792 na 372 chorych (300 otrzymało aktywną szczepionkę), które wstrzymano już po 3 miesiącach w związku z raportami o nieoczekiwanym wystąpieniu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu u (łącznie) 18 pacjentów, co stanowiło 6% próby badanej^(23,24). Ciekawych danych dostarczyły badania histopatologiczne 4 chorych (2 z meningoencefalitem), uczestników badania z AN-1792, którzy zmarli w trakcie próby. We wszystkich przypadkach zaobserwowano ogniska pozbawione blaszek amyloidowych (rozsianych i neurytycznych) w korze nowej, brak dystroficznych neurytów oraz obecność aktywowanego mikrogleju wokół depozytów amyloidowych; nie stwierdzano natomiast zmian w patologii tau, zaś zmiany typu kongofilnej angiopatii były albo niezmienione, albo wręcz nasilone, także z obecnością mikrokrwawień^(20,24-26). Pomimo przerwania badania opublikowano wyniki długoterminowych (12 miesięcy) obserwacji chorych, którzy otrzymali choć jedną dawkę szczepionki. U pacjentów, u których uzyskano wyraźną odpowiedź immunologiczną (w rozumieniu stężeń przeciwciał), stwierdzano (w badaniu MRI) zmniejszenie całkowitej objętości mózgu (w tym hipokampa) oraz poszerzenie komór, co interpretowano jako efekt usuwania A β , kurczenia się uprzednio aktywowanych komórek mikrogleju lub ruchu płynu mózgowo-rdzeniowego⁽²⁷⁾. W ocenie neuropsychologicznej nie udało się wykazać istotnych różnic między chorymi otrzymującymi aktywną szczepionkę a tymi, którym podano placebo. Pozytywny wpływ na funkcje poznawcze badany baterią testów neuropsychologicznych potwierdzono natomiast u pacjentów, u których odnotowano wysokie miana przeciwciał⁽²⁸⁾. W subanalizie kohorty 30 chorych z ośrodka w Zürichu wykazano nawet global-

ny efekt szczepionki mierzony MMSE i skalą oceniającą codzienne funkcjonowanie (DAD)⁽²⁹⁾. Podsumowując dane dotyczące badania klinicznego ze szczepionką AN-1792, warto wskazać, że wprawdzie badanie to przerwano z powodu niespodziewanych powikłań, ale następcze analizy potwierdziły słusność samego konceptu aktywnej immunizacji jako metody leczenia AD. Pozostają wszakże wątpliwości natury etycznej, czy badania tego nie podjęto przedwcześnie.

INNE PRÓBY Z AKTYWNĄ IMMUNIZACJĄ

Obecnie w toku są trzy próby kliniczne, z których najbardziej zaawansowane są badania nad CAD106, opracowanym przez Novartis we współpracy z firmą biotechnologiczną Cytos. Wstępne wyniki badania nad tą szczepionką przedstawiono na konferencji ICAD w lipcu 2008 roku w Chicago i wskazują one na dobrą tolerancję leczenia⁽³⁰⁾. Inne szczepionki, będące już w fazie badań klinicznych, to ACC-001 (Elan) oraz V950 (Merck), w przypadku których rekrutację chorych rozpoczęto w ostatnich miesiącach.

PRÓBY KLINICZNE Z ZASTOSOWANIEM PASYWNEJ IMMUNIZACJI

Badania z pasywną immunizacją u ludzi podjęto pomimo potencjalnych trudności i zagrożeń. Najpoważniejsze problemy to ryzyko krwawień śródczaszkowych oraz nieopisane dotąd, ale teoretycznie możliwe zagrożenie wynikające z reagowania gotowych przeciwciał z innymi peptydami i białkami niebędącymi składnikami blaszek amyloidowych. Podkreśla się ponadto trudności z pokonywaniem bariery krew-mózg, możliwość ucieczki przeciwciał z ośrodkowego układu nerwowego poprzez mechanizm refluku do krążenia obwodowego, a także wysokie koszty. Niemniej jednak kilka tego typu badań jest w toku. Najbardziej zaawansowane są prace nad bapineuzumabem (Elan/Wyeth), który wszedł niedawno w fazę III badań klinicznych. Wstępne wyniki z fazy II są

Rodzaj immunizacji	Nazwa produktu	Faza badania	Podmiot odpowiedzialny
Aktywna	ACC-001	II	Elan/Wyeth
	CAD106	II	Novartis
	V950	II	Merck
Pasywna	Bapineuzumab	III	Elan/Wyeth
	Octagam®	IIa	Octapharm
	LY2062430	I	Eli Lilly
	PF-04360365	I	Pfizer
	R1450	I	Merck

zachęcające. Wprawdzie nie osiągnięto statystycznie istotnej separacji grupy leczonej aktywnie od otrzymującej placebo w zakresie zaplanowanych punktów końcowych, ale w subanalizie wykazano, że bapineuzumab może wpływać korzystnie na zaburzenia funkcji poznawczych oraz progresję zmian mierzoną MRI w grupie osób, które nie są nosicielami izoformy $\epsilon 4$ dla apolipoproteiny E⁽³¹⁾. Ciekawe wyniki uzyskiwano także przy podaniu niespecyficznej ludzkiej immunoglobuliny Octagam®. W dwóch otwartych badaniach na niewielkich grupach zaobserwowano poprawy wyników w skali MMSE (wynik trudny do interpretacji, bardzo prawdopodobny efekt typu badania), ale nade wszystko zmiany w stężeniach biomarkerów (wzrost poziomów A β w surowicy i ich spadek w płynie mózgowo-rdzeniowym), co może wskazywać na potencjalne działanie modyfikujące naturalny przebieg choroby^(32,33). W toku badań są ponadto LY2062430 (Eli Lilly), PF-04360365 (Pfizer) oraz R1450 (F. Hoffmann-La Roche Ltd.). Zestawienie aktualnie prowadzonych badań klinicznych z wykorzystaniem immunoterapii u chorych z AD znajduje się w tabeli 2.

IMMUNOTERAPIA W CHOROBY ALZHEIMERA: JAK TO DZIAŁA?

Szczepionka jest bez wątpienia pierwszym podejściem terapeutycznym, w przypadku którego wykazano wpływ na zmiany neuropatologiczne (przynajmniej na poziomie modeli eksperymentalnych i, częściowo, na ludziach) oraz wstępnie na biomarkery choroby. Postuluje się zatem, że immunoterapia może rzeczywiście wpływać na naturalny przebieg choroby. Teoretycznie można wskazać na kilka możliwych mechanizmów działania różnych form immunoterapii. Przeciwciała przeciwko A β mogą, wiążąc się z depozytami A β w mózgu, prowadzić do ich bezpośrednich zmian konformacyjnych i usuwania A β ze złożeń i mózgu, co zaobserwowano *in vivo*⁽³⁴⁾. W przypadku niektórych przeciwciał wykazano, że mogą one wpływać na oligomeryzację (także odwracając ten proces) A β , zmniejszając w ten sposób jego toksyczność⁽³⁵⁻³⁷⁾. Innym postulowanym mechanizmem jest aktywowanie komórek mikrogleju i pobudzanie fagocytozy związanej z działaniem fragmentu Fc przeciwciał⁽¹²⁾, choć w innych badaniach udowodniono, że możliwe jest również efektywne usuwanie A β w przypadku nieobecności fragmentów Fc (myszy FcR $\gamma^{-/-}$), a zatem nieefektywności mechanizmu fagocytozy związanego z Fc⁽³⁸⁾. Ponadto efektywne usuwanie amyloidu *in vivo* obserwowano także przy podaniu wyłącznie fragmentów Fab przeciwciał⁽³⁹⁾. Wyniki powyższych badań oraz obserwacja, że również pasywna immunizacja powoduje aktywację mikrogleju, mogą sugerować znaczenie drogi usuwania amyloidu w drodze niezależnej od fagocytozy związanej z Fc^(15,39,40). Inna proponowana opcja to zależny od przeciwciał efekt wiązania rozpuszczalnej puli A β na obwodzie i, poprzez mechanizmy homeostatyczne, wypłukiwanie odpowied-

niej ilości A β z mózgu na obwód (hipoteza obwodowego spływu, *peripheral sink*)⁽¹³⁾. Wreszcie rozważa się bezpośredni wpływ hydrolizujący immunoglobulin (zwłaszcza klasy IgM) na A β oraz neutralizowanie neurotoksycznego efektu A β poprzez przeciwciała⁽⁴¹⁾.

PODSUMOWANIE

Badania ostatnich lat pokazały, że immunoterapia skierowana przeciw A β , zarówno aktywna, jak i pasywna, może być obiecującą metodą leczenia AD. Postęp w rozumieniu jej działania przy stosowaniu różnych form immunizacji i modeli zwierzęcych pozostał jednak w tyle za chęcią zastosowania w klinice, co doprowadziło do przedwczesnych prób klinicznych ze szczepionką AN-1792. Pomimo formalnego niepowodzenia tej próby klinicznej stała się ona impulsem do szeregu kolejnych badań, a dostępne wyniki poszerzyły znacznie naszą wiedzę o możliwościach stosowania immunizacji u ludzi. Jednocześnie rozwijają się próby immunoterapii skierowane nie przeciw A β , lecz innym białkom związanym z patogenezą AD. Pierwsze z nich dotyczą białka tau, które nie tylko jest elementem składowym zwyrodnienia włóknikowego Alzheimer (NFT), ale występuje także jako element neuropatologii wielu chorób, w tym całej grupy chorób zwyrodnieniowych określanych zbiorczo jako tauopatie (m.in. część przypadków otępienia czołowo-skroniowego). Rosenmann i wsp.⁽⁴²⁾ podawali myszom rekombinowane ludzkie tau z pełnym adiuwantem Freund'a lub toksyną krztuścową. Udokumentowali wywołanie przez taką immunizację cech zapalnej encefalopatii oraz indukcję patologii tau, której towarzyszyło uszkodzenie aksonalne w mózgu badanych myszy. Wynik ten wskazuje na możliwy wpływ autoimmunizacji na progresję patologii tau, ale jest też raczej niezachęcający, jeśli chodzi o potencjalne wykorzystanie immunizacji anty-tau jako strategii leczenia AD czy innych tauopatii. Jedną z ewidentnych różnic w porównaniu z immunizacją anty-A β jest wewnątrzkomórkowa lokalizacja celu dla przeciwciał⁽⁴²⁾. Inną ciekawą próbą z ostatnich miesięcy była immunizacja anty-BACE, czyli skierowana przeciwko kluczowemu enzymowi w katabolizmie β -APP. Podejście to, testowane na mysim modelu AD (Tg2576) pokazało, że wprawdzie podanie przeciwciał nie wpływa istotnie na poziomy A β w mózgu, ale poprawia się wykonywanie testów mierzących uwagę i pamięć zwierząt. Co istotne, nie obserwowano odpowiedzi zapalnej, aktywacji mikrogleju czy astrocytów ani mikrokrwawień, dzięki czemu metoda ta może być potencjalnie użyteczna⁽⁴³⁾. Warto wreszcie zauważyć, że immunoterapia proponowana jest jako potencjalna metoda leczenia nie tylko AD, ale także innych chorób neurozwyrodnieniowych, takich jak choroba Parkinsona (stosowano aktywną immunizację anty- α -synukleina na zwierzęcym modelu rodzinnej postaci choroby), stwardnienie zanikowe boczne (immunizacja

anty-SOD-1) czy choroba Creutzfeldta-Jakoba (immunizacja anty-PrP). W każdej z opisanych powyżej prób obserwowano przynajmniej częściową redukcję typowej patologii^(44,45), a w przypadku immunizacji anty-PrP (zarówno pasywnej, jak i poprzez ekspresję anty-PrP u myszy transgenicznych) nawet spowolnienie rozwoju objawów klinicznych u zwierząt inokulowanych następnie szczepami scrapie^(46,47). Ciekawa sytuacja może dotyczyć ośpienia z ciałami Lewy'ego. Teoretycznie zarówno immunoterapia anty-A β , jak i anty- α -synukleina mogłyby być skuteczne, niestety brak dostępnego modelu zwierzęcego uniemożliwia testowanie takiej hipotezy. U jednego z pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym nad szczepionką AN-1792 zdiagnozowano pośmiertnie wariant choroby Alzheimera z ciałami Lewy'ego. W badaniu *post mortem* u tego chorego obserwowano minimalną tylko patologię A β , a stan funkcji poznawczych oceniany był jako stabilny w toku badania. Nie wiadomo jednak z pewnością, jakie nasilenie miała patologia amyloidowa u chorego przed rozpoczęciem badania. Autorzy opisu przypadku tego pacjenta sugerują, że chorzy z wariantem AD z ciałami Lewy'ego nie powinni być wykluczani z badań nad immunoterapią anty-A β , jako że ich zysk może potencjalnie być nawet większy niż w przypadku typowej postaci AD⁽⁴⁸⁾.

Podsumowując, postęp badań nad immunoterapią AD (i innych chorób neurozwyrodnieniowych) oraz jednocześnie lepsze zrozumienie mechanizmów odpowiedzi układu immunologicznego na systemowe podanie związków z patogenezą chorób peptydów lub ich fragmentów bądź przeciwciał przeciwko nim skierowanych może doprowadzić do rozwoju nowoczesnych i wpływających rzeczywiście na naturalny przebieg chorób neurozwyrodnieniowych metod terapii.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Games D., Adams D., Alessandrini R. i wsp.: Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β -amyloid precursor protein. *Nature* 1995; 373: 523-527.
- Johnson-Wood K., Lee M., Motter R. i wsp.: Amyloid precursor protein processing and A β_{42} deposition in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997; 94: 1550-1555.
- Schenk D., Barbour R., Dunn W. i wsp.: Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-177.
- Weiner H.L., Lemere C.A., Maron R. i wsp.: Nasal administration of amyloid- β peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2000; 48: 567-579.
- Bard F., Barbour R., Cannon C. i wsp.: Epitope and isotype specificities of antibodies to β -amyloid peptide for protection against Alzheimer's disease-like neuropathology. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003; 100: 2023-2028.
- Janus C., Pearson J., McLaurin J. i wsp.: A β peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 979-982.
- Morgan D., Diamond D.M., Gottschall P.E. i wsp.: A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 982-985.
- Das P., Murphy M.P., Younkin L.H. i wsp.: Reduced effectiveness of A β 1-42 immunization in APP transgenic mice with significant amyloid deposition. *Neurobiol. Aging* 2001; 22: 721-727.
- Austin L., Arendash G.W., Gordon M.N. i wsp.: Short-term β -amyloid vaccinations do not improve cognitive performance in cognitively impaired APP + PS1 mice. *Behav. Neurosci.* 2003; 117: 478-484.
- Oddo S., Vasilevko V., Caccamo A. i wsp.: Reduction of soluble A β and tau, but not soluble A β alone, ameliorates cognitive decline in transgenic mice with plaques and tangles. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 39413-39423.
- Oddo S., Caccamo A., Shepherd J.D. i wsp.: Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular A β and synaptic dysfunction. *Neuron* 2003; 39: 409-421.
- Bard F., Cannon C., Barbour R. i wsp.: Peripherally administered antibodies against amyloid β -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat. Med.* 2000; 6: 916-919.
- DeMattos R.B., Bales K.R., Cummins D.J. i wsp.: Peripheral anti-A β antibody alters CNS and plasma A β clearance and decreases brain A β burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2001; 98: 8850-8855.
- Kotilinek L.A., Bacskai B., Westerman M. i wsp.: Reversible memory loss in a mouse transgenic model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2002; 22: 6331-6335.
- Wilcock D.M., Rojiani A., Rosenthal A. i wsp.: Passive immunotherapy against A β in aged APP-transgenic mice reverses cognitive deficits and depletes parenchymal amyloid deposits in spite of increased vascular amyloid and microhemorrhage. *J. Neuroinflammation* 2004; 1: 24.
- Oddo S., Billings L., Kesslak J.P. i wsp.: A β immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome. *Neuron* 2004; 43: 321-332.
- Hutton M., McGowan E.: Clearing tau pathology with A β immunotherapy – reversible and irreversible stages revealed. *Neuron* 2004; 43: 293-294.
- Pfeifer M., Boncristiano S., Bondolfi L. i wsp.: Cerebral hemorrhage after passive anti-A β immunotherapy. *Science* 2002; 298: 1379.
- Racke M.M., Boone L.I., Hepburn D.L. i wsp.: Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid β . *J. Neurosci.* 2005; 25: 629-636.
- Ferrer I., Boada Rovira M., Sánchez Guerra M.L. i wsp.: Neuropathology and pathogenesis of encephalitis following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2004; 14: 11-20.
- Schenk D.: Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 824-828.
- Bayer A.J., Bullock R., Jones R.W. i wsp.: Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic A β 42 (AN1792) in patients with AD. *Neurology* 2005; 64: 94-101.
- Senior K.: Dosing in phase II trial of Alzheimer's vaccine suspended. *Lancet Neurol.* 2002; 1: 3.

24. Orgogozo J.M., Gilman S., Dartigues J.F. i wsp.: Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A β 42 immunization. *Neurology* 2003; 61: 46-54.
25. Nicoll J.A., Wilkinson D., Holmes C. i wsp.: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid- β peptide: a case report. *Nat. Med.* 2003; 9: 448-452.
26. Masliah E., Hansen L., Adame A. i wsp.: A vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 64: 129-131.
27. Fox N.C., Black R.S., Gilman S. i wsp.: AN1792(QS-21)-201 Study: Effects of A β immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 64: 1563-1572.
28. Gilman S., Koller M., Black R.S. i wsp.: AN1792(QS-21)-201 Study Team: Clinical effects of A β immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64: 1553-1562.
29. Hock C., Konietzko U., Streffer J.R. i wsp.: Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003; 38: 547-554.
30. Winblad B.: Safety, tolerability and immunogenicity of the A β immunotherapeutic vaccine CAD106 in a first-in-man study in Alzheimer patients. *Alzheimer's & Dementia. Abstracts of the 11th ICAD Conference, Chicago 2008*; S2-04-06.
31. Gilman S.: Clinical trials of bapineuzumab a beta-amyloid-targeted immunotherapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia. Abstracts of the 11th ICAD Conference, Chicago 2008*; O3-04-05.
32. Dodel R.C., Du Y., Depboylu C. i wsp.: Intravenous immunoglobulins containing antibodies against β -amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1472-1474.
33. Relkin N.R., Szabo P., Adamiak B. i wsp.: 18-month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging w druku* 2008.
34. Bacskai B.J., Kajdasz S.T., Christie R.H. i wsp.: Imaging of amyloid- β deposits in brains of living mice permits direct observation of clearance of plaques with immunotherapy. *Nat. Med.* 2001; 7: 369-372.
35. Solomon B., Koppel R., Hanan E., Katzav T.: Monoclonal antibodies inhibit *in vitro* fibrillar aggregation of the Alzheimer β -amyloid peptide. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996; 93: 452-455.
36. Solomon B., Koppel R., Frankel D., Hanan-Aharon E.: Disaggregation of Alzheimer β -amyloid by site-directed mAb. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997; 94: 4109-4112.
37. Frenkel D., Solomon B., Benhar I.: Modulation of Alzheimer's β -amyloid neurotoxicity by site-directed single-chain antibody. *J. Neuroimmunol.* 2000; 106: 23-31.
38. Das P., Howard V., Loosbrock N. i wsp.: Amyloid- β immunization effectively reduces amyloid deposition in FcR γ knock-out mice. *J. Neurosci.* 2003; 23: 8532-8538.
39. Bacskai B.J., Kajdasz S.T., McLellan M.E. i wsp.: Non-Fc-mediated mechanisms are involved in clearance of amyloid- β *in vivo* by immunotherapy. *J. Neurosci.* 2002; 22: 7873-7878.
40. Fiala M., Cribbs D.H., Rosenthal M., Bernard G.: Phagocytosis of amyloid- β and inflammation: two faces of innate immunity in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2007; 11: 457-463.
41. Mor F., Monsonogo A.: Immunization therapy in Alzheimer's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2006; 6: 653-659.
42. Rosenmann H., Grigoriadis N., Karussis D. i wsp.: Tauopathy-like abnormalities and neurologic deficits in mice immunized with neuronal tau protein. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 1459-1467.
43. Rakover I., Arbel M., Solomon B.: Immunotherapy against APP β -secretase cleavage site improves cognitive function and reduces neuroinflammation in Tg2576 mice without a significant effect on brain A β levels. *Neurodegener. Dis.* 2007; 4: 392-402.
44. Masliah E., Rockenstein E., Adame A. i wsp.: Effects of α -synuclein immunization in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuron* 2005; 46: 857-868.
45. Urushitani M., Ezzi S.A., Julien J.P.: Therapeutic effects of immunization with mutant superoxide dismutase in mice models of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2007; 104: 2495-2500.
46. Heppner F.L., Musahl C., Arrighi I. i wsp.: Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies. *Science* 2001; 294: 178-182.
47. Sigurdsson E.M., Sy M.S., Li R. i wsp.: Anti-prion antibodies for prophylaxis following prion exposure in mice. *Neurosci. Lett.* 2003; 336: 185-187.
48. Bombois S., Maurage C.A., Gompel M. i wsp.: Absence of β -amyloid deposits after immunization in Alzheimer disease with Lewy body dementia. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 583-587.

Szanowni Autorzy!

Upzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.