



Rola interferonu beta w leczeniu stwardnienia rozsianego

Treating multiple sclerosis with interferon beta

JACEK LOSY

Z Zakładu Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii Akademii Medycznej w Poznaniu

STRESZCZENIE. *Praca przedstawia zwięzły przegląd dotychczasowych prób klinicznych leczenia stwardnienia rozsianego interferonami beta-1a oraz beta-1b. Korzyści z leczenia interferonem beta pacjentów z SM są obecnie niepodważalne. W pracy przedstawiono wpływ leczenia interferonami beta na częstość rzutów choroby, narastanie niewydolności ruchowej, a także na aktywność SM ocenianą w badaniach tomografii rezonansu magnetycznego. Dyskutowany jest też wpływ interferonu beta na zjawiska immunologiczne zachodzące w chorobie.*

SUMMARY. *A brief review is given of existing clinical attempts to treat multiple sclerosis with interferons beta-1a and beta 1b. It is quite indisputable today that treating SM patients with interferons has many advantages. This author discusses the effects of interferon beta treatment on the frequency of episodes, exacerbation of motor incapacity, and MR tomographic registration of SM activity. The effects of interferon beta on the immunological of SM are also discussed.*

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane / interferon beta

Key words: multiple sclerosis / interferon beta

Na podstawie dotychczasowych badań można z przekonaniem stwierdzić, że zarówno interferon (IFN) beta-1b jak i beta-1a okazały się skuteczne w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM) o postaci choroby z rzutami i remisjami. Oba interferony należą do typu I (obok α , ω i τ) i cechują się właściwościami przeciwwirusowymi, antyproliferacyjnymi oraz immunomodulacyjnymi. IFN beta-1a jest glikozyłowany i nie różni się od naturalnego IFN-beta, podczas gdy IFN beta-1b nie jest glikozyłowany i zamiast cysteiny w pozycji 17 posiada serynę.

W 1993 r. ukazały się wyniki wielośrodkowej, randomizowanej, podwójnie ślepej i kontrolowanej placebo próby z udziałem 372 pacjentów z SM o postaci choroby z rzutami i remisjami [6, 10]. Pacjenci otrzymywali IFN beta-1b (Betaseron) podskórnie co 2 dni, w dawce 1,6 lub 8 MIU. W grupie otrzymującej wyższą dawkę leku, po dwóch latach leczenia, obserwowano

zmniejszenie częstości rzutów choroby o 34% (0,84 na rok w grupie leczonej w stosunku do 1,27 na rok w grupie placebo). Badania nie wykazały natomiast istotnego wpływu leczenia na niewydolność ruchową badanych pacjentów. Systematycznie wykonywane podczas próby badanie tomografii rezonansu magnetycznego wykazało efekt leczenia pod postacią zmniejszenia całkowitej powierzchni ognisk chorobowych (o 6,2% po 3 latach leczenia) oraz zmniejszenia wskaźnika nowych (o 75%) i aktywnych (o 83%) ognisk w obrazie MRI. Ostatnio opublikowano też wyniki wskazujące na skuteczność interferonu beta-1b w leczeniu wtórnie przewlekle postępującej postaci SM [4]. 360 pacjentów było leczonych interferonem beta-1b w dawce 8 MIU podskórnie co drugi dzień w okresie do 3 lat. 358 pacjentów otrzymywało placebo. Stwierdzono istotne opóźnienie wynoszące od 9 do 12 miesięcy w narastaniu niesprawności ruchowej. Jest

to pierwsze badanie dowodzące korzyści, jaką mogą odnieść pacjenci z wtórnie przewlekłe postępującą postacią SM, leczenia interferonem beta.

W 1996 r. ukazały się natomiast wyniki dotyczące podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo próby klinicznej leczenia SM interferonem beta-1a (Avonex, Biogen) [7]. Badania objęły 301 pacjentów z postacią choroby z rzutami i remisjami. Pacjenci otrzymywali interferon beta-1a raz w tygodniu domięśniowo w dawce 30 μg . Uzyskane wyniki dowiodły istotnego oddziaływania Avonexu na spowolnienie narastania niesprawności ruchowej w porównaniu z grupą placebo. Wskaźnik częstości rzutów u pacjentów leczonych 2 lata zmniejszył się z 0,90 do 0,61 (redukcja o 32%). W badaniu tomografii rezonansu magnetycznego obserwowano zmniejszenie liczby i objętości ognisk ze środkiem kontrastowym gadolinowym.

Badanie PRISMS (*Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a subcutaneously in Multiple Sclerosis*), opublikowane w 1998 r. [11], objęło 560 pacjentów leczonych interferonem beta-1a (Rebif, Serono) w dawce 22 μg i 44 μg (6 i 12 MIU) bądź placebo, podskórnie 3 razy w tygodniu przez dwa lata. W porównaniu z placebo obie dawki leku istotnie redukowały częstość rzutów (redukcja 0 32% w grupie z wyższą dawką i 29% w grupie z niższą), wydłużały czas do pierwszego i drugiego rzutu, zwiększały liczbę pacjentów bez rzutów, a także opóźniały czas potwierdzonej progresji niewydolności ruchowej, definiowanej jako wzrost o 1 punkt w skali EDSS utrzymujący się przez okres przynajmniej 3 miesiące. Analizując tzw. zintegrowaną skalę stanu niesprawności (IDSS), biorącą pod uwagę zarówno nasilenie dysfunkcji neurologicznej, jak i czas jej trwania przy wyższej dawce leku, uzyskano redukcję o 88%. W obrazie NMR uzyskano w trakcie leczenia, przy obu stosowanych dawkach, zmniejszenie powierzchni ognisk choroby oraz zmniejszenie liczby ognisk aktywnych w efekcie zależnym od dawki. Kluczowe rezul-

taty badań z udziałem interferonów beta-1a i beta-1b przedstawione są w tabelicy 1.

Objawy uboczne w trakcie leczenia interferonami beta były stosunkowo niewielkie i obejmowały głównie objawy grypopodobne w pierwszych miesiącach leczenia, a także reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku. W badaniach laboratoryjnych obserwowano w okresie początkowym podwyższenie enzymów wątrobowych oraz limfopenię.

Sposób, w jaki IFN-beta wywiera swój korzystny wpływ na przebieg SM, jest do tej pory nie do końca jasny i na podstawie już dostępnych danych wydaje się wielokierunkowy. Istota oddziaływania IFN-beta dotyczy wpływu na główne zjawiska immunopatogenetyczne SM, takie jak prezentacja antygenów limfocytom, produkcja cytokin czy wejście leukocytów do ośrodkowego układu nerwowego [19]. Mechanizm, w jaki IFN-beta wpływa na prezentację antygenów limfocytom T przez inne komórki, np. astrocycy, wynika z jego konkurencyjnego i antagonistycznego oddziaływania w stosunku do IFN-gamma [12].

IFN-gamma produkowany przez limfocyty Th1 jest ważnym mediatorem w rozwoju SM. Podawany pacjentom z SM zwiększa częstość rzutów choroby [9]. Wywiera on swoje działanie poprzez indukcję antygenów zgodności tkankowej klasy II, które niezbędne są do prezentacji antygenów limfocytom T [18]. Aktywuje także makrofagi, które m.in. w procesie immunofagocytozy niszczą osłonkę mielinową [17]. Stymuluje ponadto uwalnianie czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) wywierającego cytotoksyczny wpływ na oligodendrocyty [14], a także wpływa na ekspresję cząsteczek adhezyjnych na powierzchni śródbłonna, co umożliwia wejście leukocytów do ośrodkowego układu nerwowego [15].

IFN-beta zmniejsza uwalnianie IFN-gamma i obniża jego poziom w surowicy krwi pacjentów z SM [12]. Antagonistyczny w stosunku do IFN-gamma wpływ IFN-beta prowadzi w konsekwencji do zmniejszenia ekspresji antygenów zgodności tkankowej

Tablica 1. Porównanie wyników prób klinicznych z trzema preparatami interferonu beta w leczeniu pacjentów z SM o postaci z rzutami i remisjami

| Próba kliniczna | IFN β -1b (1993) (Betaferon) | IFN β -1a (1996) (Avonex) | IFN β -1a (1997) (Rebif) |
|-------------------------------------|--|--|--|
| Pacjenci | 372 | 301 | 560 |
| EDSS | 0–5,5 | 1–3,5 | 0–5,5 |
| Wiek | 18–50 | 18–55 | 18–50 |
| Leczenie | placebo; 1, 6 lub 8 MIU s.c. co drugi dzień, 2 lata | placebo lub 6 MIU i.m. raz w tyg., 2 lata | placebo; 6 lub 12 MIU s.c. 3 razy w tyg., 2 lata |
| Częstość rzutów | zmniejszenie o 34% przy wyższej dawce w porównaniu z placebo | zmniejszenie o 32% w porównaniu z placebo | zmniejszenie o 32% przy wyższej i o 29% przy ma- łej dawce wobec placebo |
| % chorych bez rzutów | wzrost o 100% wobec grupy placebo przy wyższej dawce | wzrost o 39% wobec grupy placebo | wzrost o 119% przy wyż- szej i o 75% przy niższej dawce wobec placebo |
| Czas do pierwszego rzutu | wzrost o 93% wobec pla- cebo przy wyższej dawce | wzrost o 31% w porównaniu z placebo | wzrost o 113% przy wyż- szej i o 70% przy niższej dawce wobec placebo |
| Niesprawność ruchowa | brak istotnej zmiany | istotne opóźnienie nara- stania niesprawności | istotne opóźnienie nara- stania niesprawności |
| Aktywność choroby w obrazach MRI | znacząco zredukowana w porównaniu z placebo | znacząco zredukowana w porównaniu z placebo | znacząco zredukowana w porównaniu z placebo |

klasy II na różnego typu komórkach, hamowania uwalniania TNF- α , a także zmniejszenia wejścia leukocytów do o.u.n. W końcowym efekcie aktywność choroby zostaje zmniejszona [1, 19].

Przedstawiony wyżej mechanizm nie wyczerpuje biologicznych efektów oddziaływania IFN-beta w SM. Wykazano także, że IFN-beta zmniejsza ekspresję cząsteczki kostymulacyjnej B7-1 na limfocytach B oraz zwiększa ekspresję cząsteczki B7-2 na monocytach [1, 5], co ma istotny wpływ na funkcję limfocytów Th1 produkujących cytokiny prozapalne (aktywacja z udziałem cząsteczki B7-1) oraz limfocytów Th2 produkujących cytokiny antyzapalne (aktywacja z udziałem cząsteczki B7-2).

Wpływ IFN-beta przejawia się nie tylko zmniejszeniem syntezy cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α czy IFN-gamma, ale również zwiększeniem produkcji cytokin antyzapalnych, takich jak interleukina 4 czy

interleukina 10 [12, 13]. Obie cytokiny hamują aktywność limfocytów Th1.

Pamiętać należy także, że IFN-beta koryguje zaburzoną w SM funkcję supresorową limfocytów T [8].

W ostatnim czasie sporo uwagi poświęca się wpływowi IFN-beta na wejście leukocytów do o.u.n. u chorych z SM. Zjawisko to jest kilkuetapowe i obejmuje związanie się leukocytów z cząsteczkami adhezyjnymi na powierzchni śródbłonka, oddziaływanie chemokin na proces przeznaczyniowej migracji, a także działanie proteaz, które umożliwiają przejście leukocytów przez błonę podstawną [2]. Działanie IFN-beta jest możliwe na każdym z tych etapów. Pod jego wpływem wzrasta m.in. stężenie rozpuszczalnej cząsteczki adhezji komórkowej naczyn (VCAM-1) [3], co może prowadzić do ograniczenia adhezji leukocytów z udziałem cząsteczki VCAM-1 na powierzchni śródbłonka.

Kolejnym poznany mechanizmem oddziaływania IFN-beta w SM jest jego hamujący wpływ na syntezę metaloproteinazy MMP-9 [16].

Poznanie i zrozumienie immunologicznych zjawisk w SM, jak również sposobu działania leków takich jak IFN-beta, przyczynia się do jakże ważnych osiągnięć w terapii tej choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Arnason B.G., Dayal A., Qu Z.X., Jensen M.A., Genc K., Reder A.T.: Mechanisms of action of interferon- β in multiple sclerosis. *Springer Semin. Immunopathol.* 1996, 18, 125–148.
2. Butcher E.C., Picker L.J.: Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996, 272, 60–66.
3. Calabresi P.A., Trannquill L.R., Dambrosia J.M., Stone L.A., Malomi Bash C.N., Frank J.A., McFarland H.F.: Increases in soluble VCAM-1 correlate with a decrease in MRI lesions in multiple sclerosis treated with interferon β -1b. *Ann. Neurol.* 1997, 41, 669–674.
4. European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998, 352, 1491–1497.
5. Genc K., Dona D.L., Reder A.T.: Increased CD80(+) B cells in active multiple sclerosis and reversal by interferon beta-1b. *J. Clin. Invest.* 1997, 99, 2664–2671.
6. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993, 43, 655–661.
7. Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. i wsp.: The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996, 39, 285–294.
8. Noronha A., Toscas A., Jensen M.A.: Interferon beta augments suppressor cell function in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1990, 27, 207–211.
9. Panitch H.S., Hirsch R.L., Haley A.S., Johnson K.P.: Exacerbations of multiple sclerosis with gamma interferon. *Lancet* 1987, 1, 893–897.
10. Paty D.W., Li D.K.B.: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo – controlled trial. *Neurology* 1993, 43, 662–667.
11. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a subcutaneously in multiple sclerosis study group). Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998, 352, 1498–1504.
12. Revel M., Chebath J., Mangelus M., Harroch S., Moviglia G.A.: Antagonism of interferon beta on interferon gamma: inhibition of signal transduction in vitro and reduction of serum levels in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1995, 1, 5–11.
13. Rudick R.A., Ransohoff R.M., Lee J.C., Pepler R., Yu M., Mathisen P.M., Tuohy V.K.: In vivo effects of interferon beta-1a on immunosuppressive cytokines in multiple sclerosis. *Neurology* 1998, 50, 1294–1300.
14. Selmaj K.W., Raine C.S.: Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann. Neurol.* 1988, 23, 339–345.
15. Shimizu Y., Newman W., Tanaka Y., Shaw S.: Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol. Today* 1992, 13, 106–112.
16. Stuve O., Dooley N.P., Uhm J.H.: Interferon β -1b decreases the migration of T lymphocytes in vitro: effects on matrix metalloproteinase-9. *Ann. Neurol.* 1996, 40, 853–863.
17. Talmadge K.W.: Identity between human interferon-gamma and macrophage activating factor produced by human T – lymphocytes. *Eur. J. Immunol.* 1986, 16, 1471–1477.
18. Weinstock-Guttman B., Ransohoff R.M., Kinkel R.P., Rudick R.A.: The interferons: Biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1995, 37, 7–15.
19. Young V.W., Chabot S., Stuve O., Williams G.: Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. Mechanisms of action. *Neurology* 1998, 51, 682–689. 38.

Adres: Dr Jacek Losy, Zakład Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii AM, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań