

Prehľad možností biologickej liečby autoimunitných, alergických, nádorových a iných chorôb

Prof. MUDr. Milan Buc, DrSc.

Imunologický ústav Lekárskej fakulty UK, Bratislava

Definícia

Biologická liečba, inými slovami imunoterapia, predstavuje súbor prostriedkov, ktoré používame na ovplyvnenie stavu imunity v snahe zvýšiť, alebo znížiť imunitné reakcie.

NOMENKLATÚRA:

Imunoprevencia, imunoprofylaxia:

- ochrana organizmu pred infekčnými chorobami
- aktívna a pasívna imunizácia

Imunomodulácia:

- imunostimulácia
- imunosupresia

Imunostimulácia

Imunostimulácia znamená podávanie látok, ktoré zvyšujú aktivitu buniek imunitného systému.

Imunostimulancia môžu byť **chemického** alebo **biologického** pôvodu.

CYTOKÍNY

Interferón-alfa

➤ NK-bunky (*NK = natural killer*)

IFN- α zvyšuje cytotoxickú aktivitu NK-buniek.

➤ Modulácia expresie HLA-molekúl

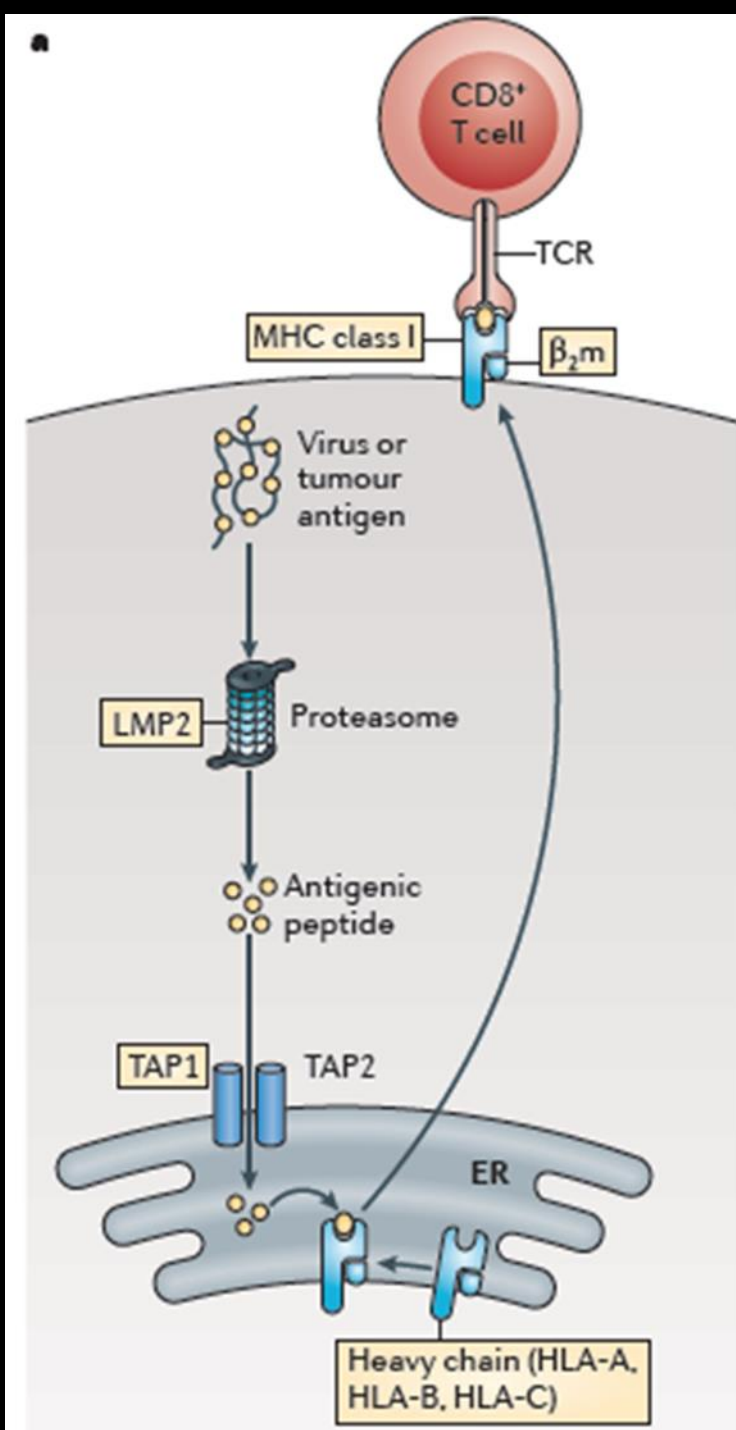
IFN- α zvyšuje expresiu HLA-molekúl

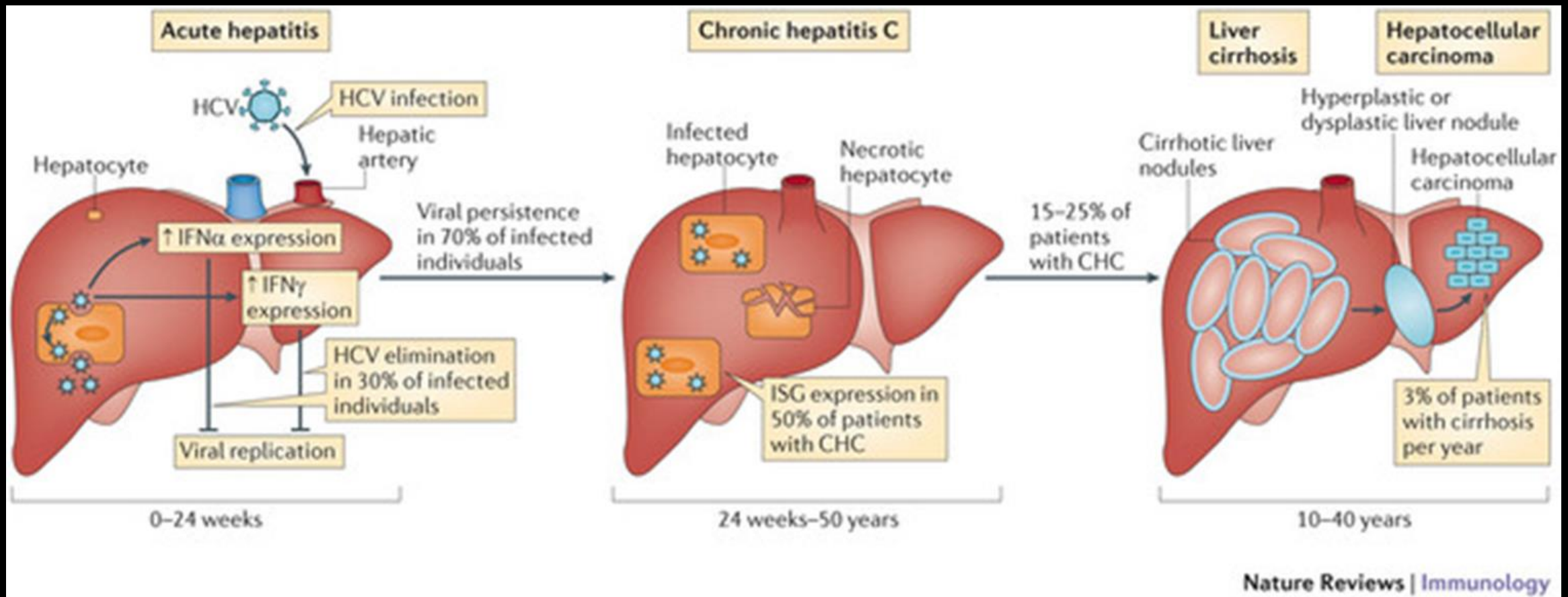
prvej triedy. Ich hlavná funkcia je prezentácia imunogénnych peptidov;

zvýšením ich počtu dochádza k

potenciácii lýzy malígnych alebo buniek infikovaných vírusom

cytotoxickými T-lymfocytmi.

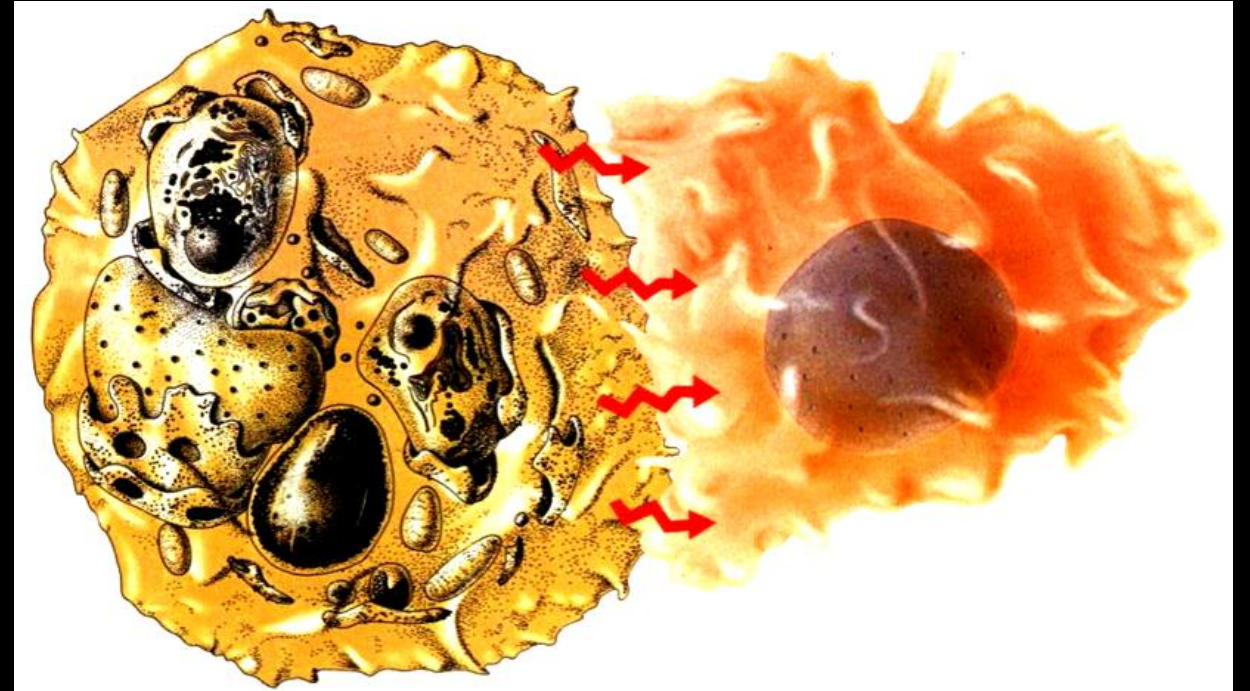
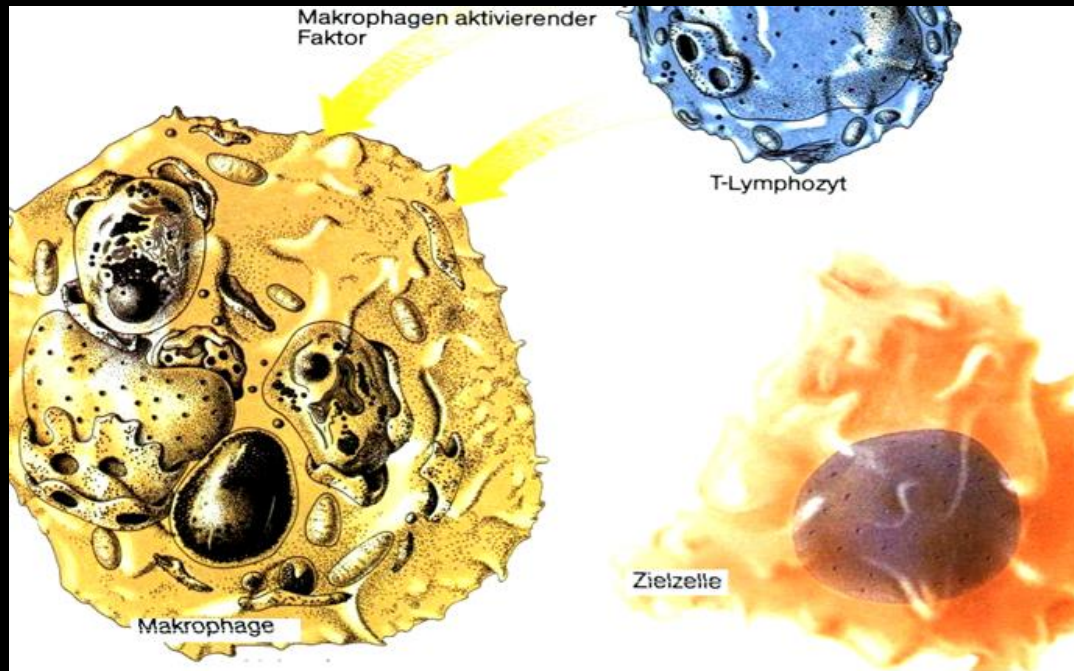




- Liečba malignít: Ca mammae, Ca renalis, malígny melanóm
- Liečba hepatitídy C; najlepšie pegylovaný a v kombinácii s ribavirínom
- Pre komplikácie, ktoré so sebou prináša liečba IFN- α (*neutropénia*, *lymfopénia*) sa pri liečbe hepatitídy C sa podáva **pegylovaný humánný IFN- λ 1**.

Interferón gama

Zvyšuje baktericídnu a tumoricídnu aktivitu makrofágov

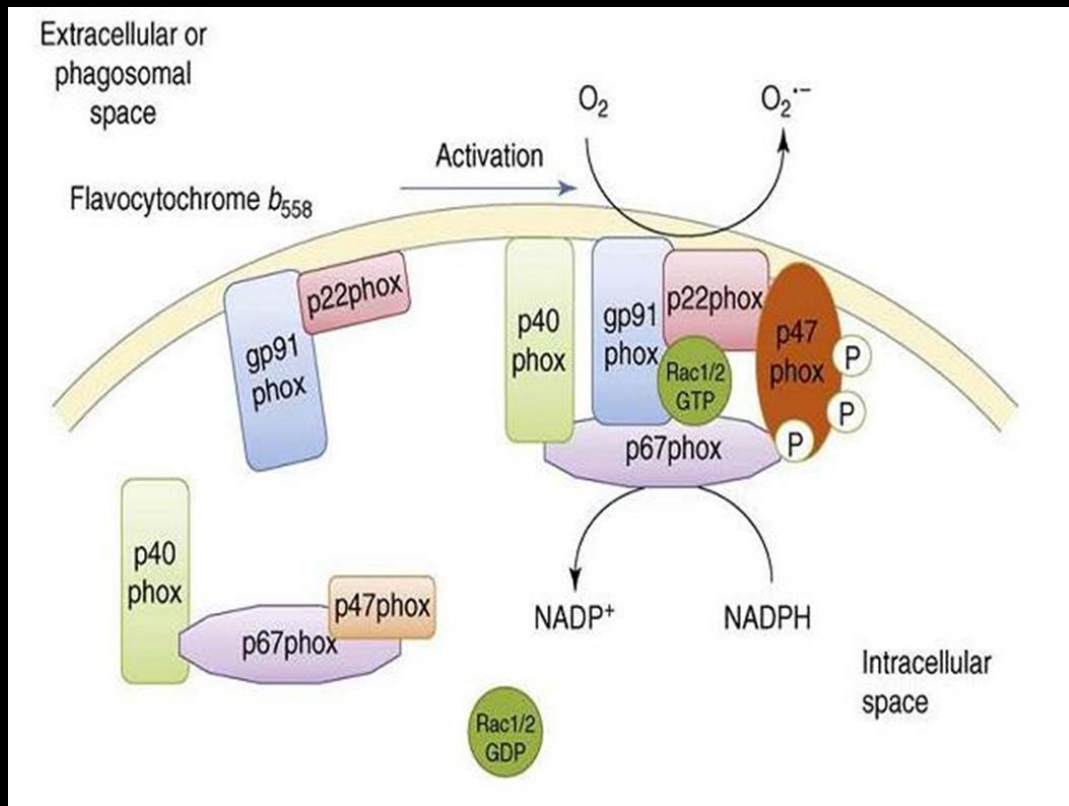


Indikácie: liečba Ca ovarii

Syntetické induktory IFN- γ (ampligen, brompirimin) pri liečbe leukémií

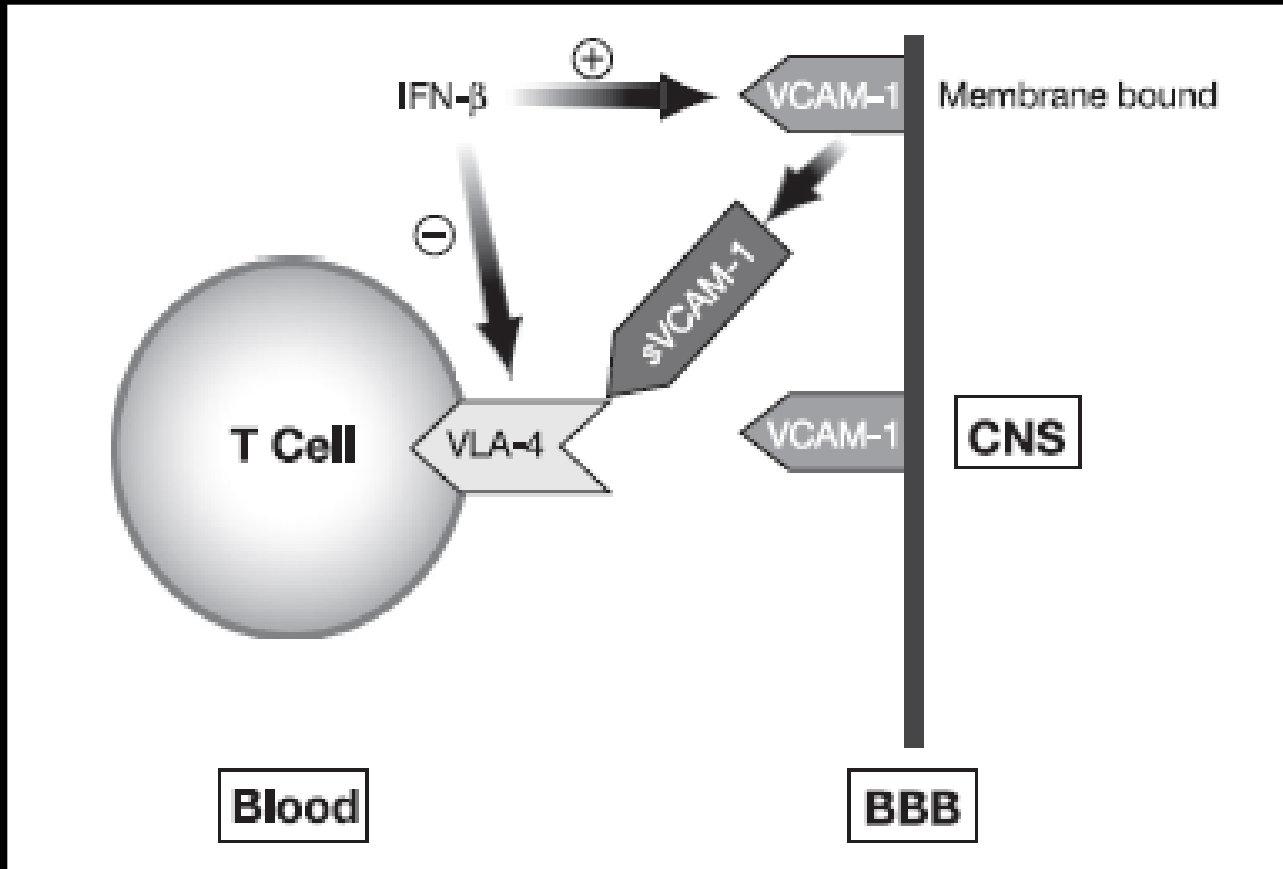
Interferón gama

Podávanie IFN- γ sa indikuje aj u tých chorôb, kde je porušená funkcia makrofágov, napr. lepromatóznej lepre, leishmanióze a najmä pri chronickej granulomatóznej chorobe.



Príčina je v poruchách syntézy v jednej z proteínových podjednotiek NADPH-oxidázy $\Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow$ znížená produkcia superoxidu a ďalších intermediálnych produktov kyslíka $\Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow$ znížené usmrcovanie pohltitých baktérií.

Interferón beta v terapii SM



IFN-β znižuje prechod aktivovaných T-lymfocytov do parenchýmu mozgu a to:

- podporou tvorby solubilného VCAM-1 ⇒ sVCAM-1 sa viaže na VLA-4 v membránach T-lymfocytov ⇒ nemôžu sa viazať na endotel.
- ↓↓↓ množstva VLA-4 v membránach T-lymfocytov.

Interferón beta v terapii SM

Znižuje:

- syntézu IFN- γ aktivovanými T-lymfocyty
- syntézu TNF gliovými bunkami

IFN-beta
(Betaseron)

Neglykozylovaný

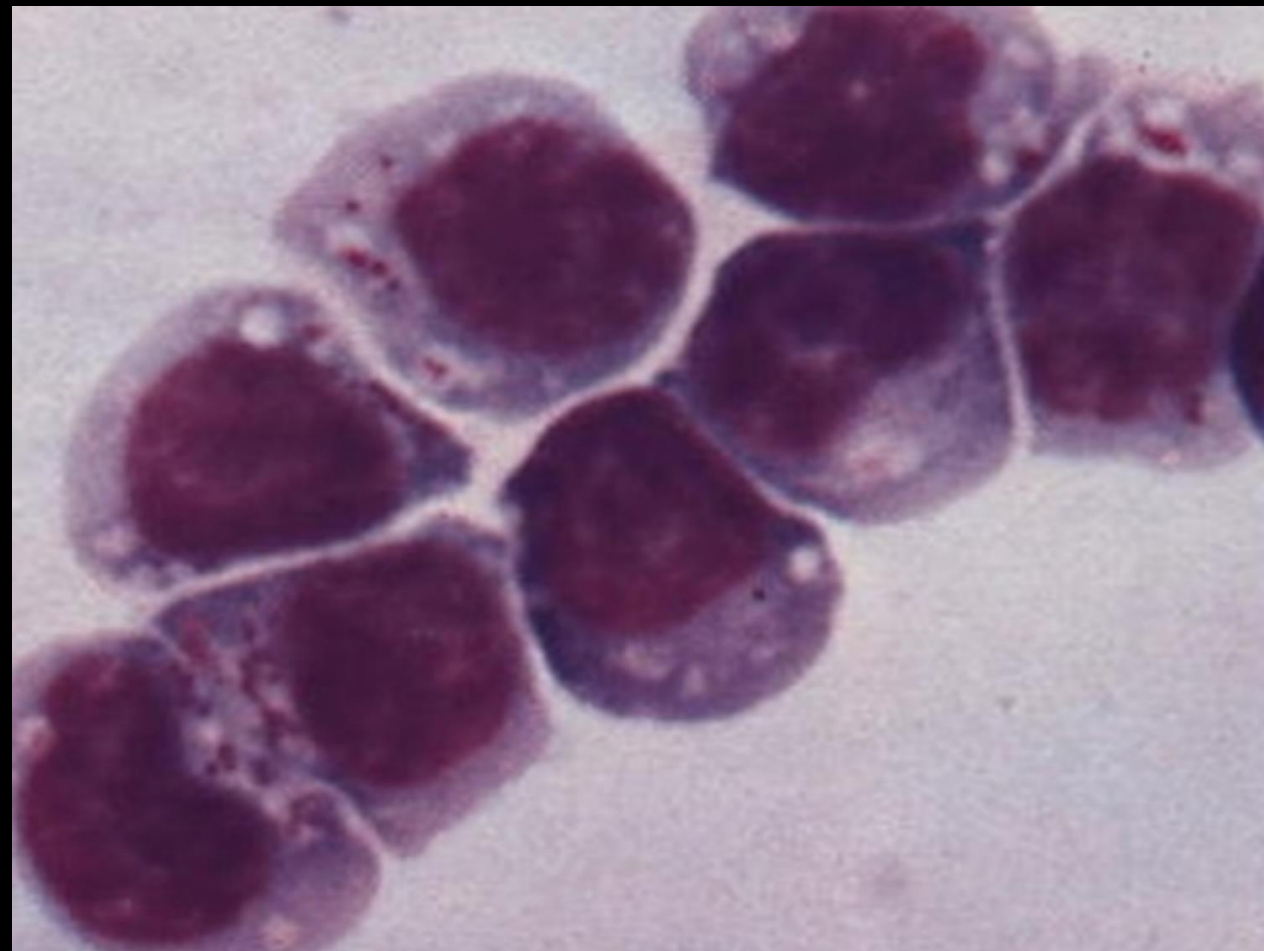
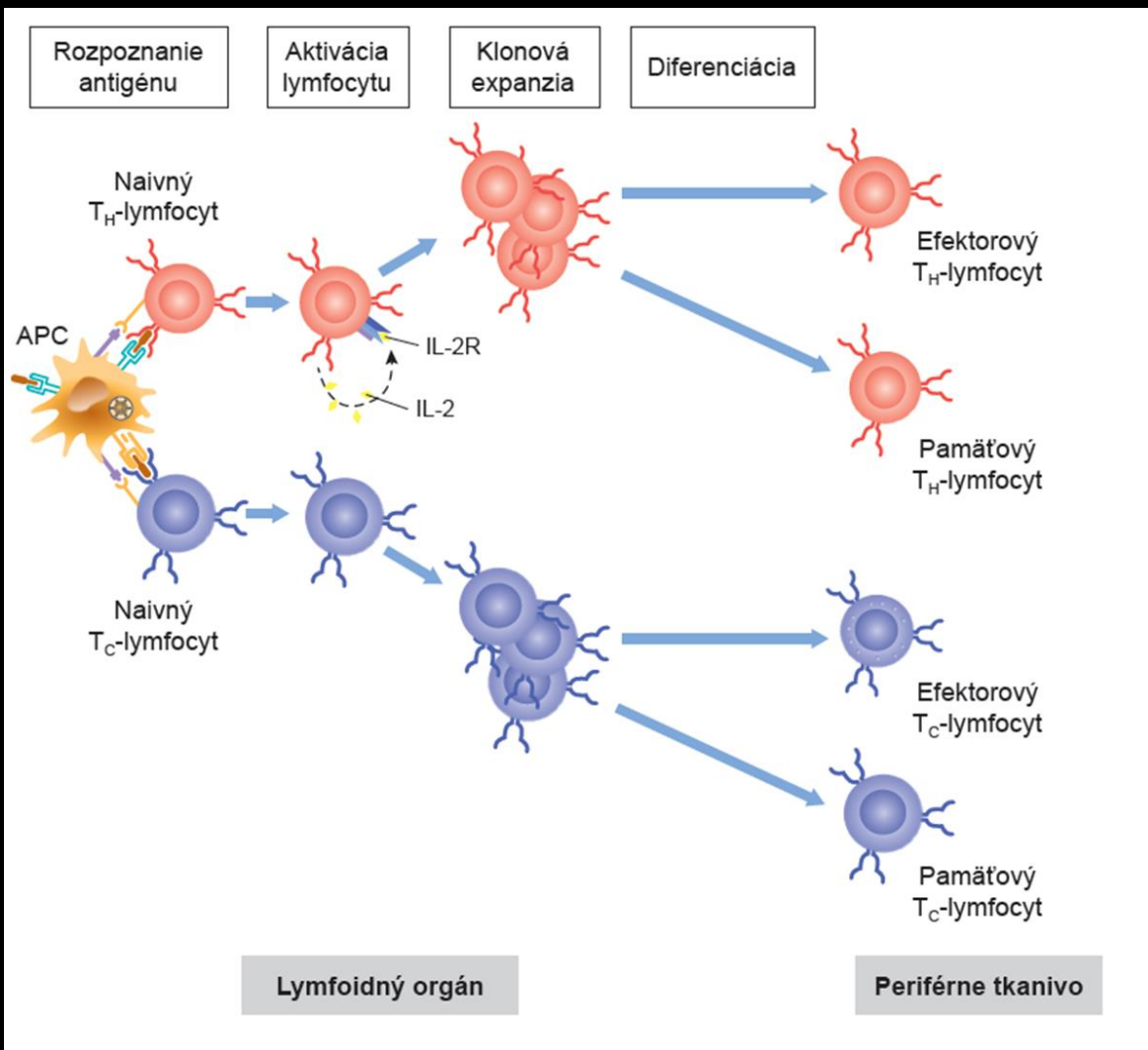
Podáva s. c.
každý druhý deň

IFN-beta
(Avonex)

Glykolyzovaný

Podáva sa i. m.
raz za týždeň

IL-2 ako imunoterapeutikum



IL-2 je rastovým faktorom, ktorý podporuje **expanziu klonov** aj **pomocných (T_H)** aj **cytotoxických (T_C)** lymfocytov a stimuluje NK-bunky.

IL-2 v liečbe malígneho melanómu a renálneho karcinómu

IL-2 bol preto predurčený pre liečbu tých chorôb, kde bolo treba zvýšiť cytotoxickú aktivitu uvedených buniek. V USA ho FDA (*Food and Drug Administration*) schválila pre liečbu **renálneho karcinómu** a **malígneho melanómu**.

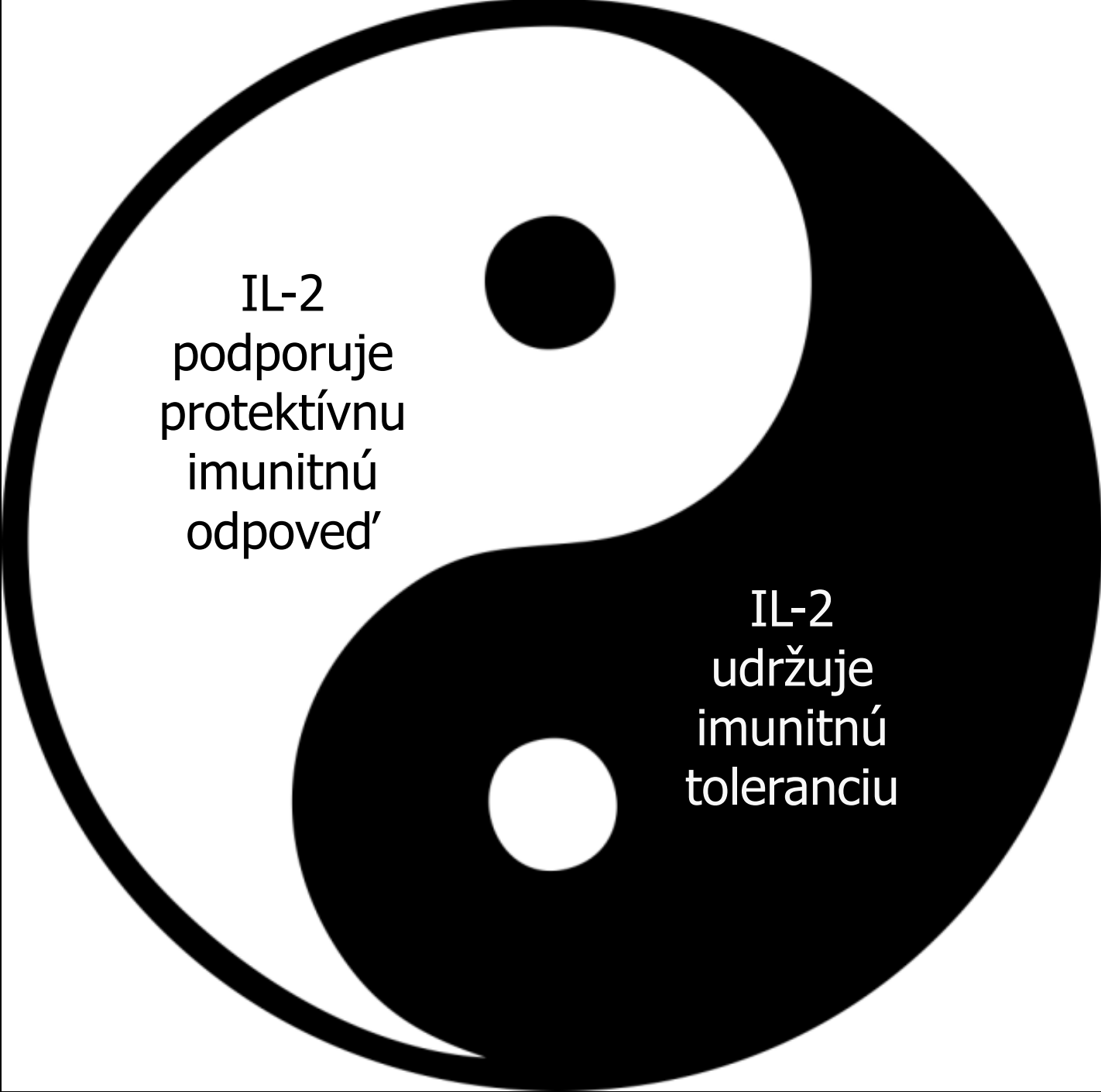
Vyhodnotenie rozsiahlych štúdií však ukázalo len 15 % odpoved' na liečbu.

Navyše liečbu sprevádzajú vážne nepriaznivé účinky.

Vedľajšie účinky IL-2

K najzávažnejším komplikáciám patrí **vaskulárny presakujúci syndróm** (*vascular leakage syndrome*). Je spôsobený väzbou IL-2 na svoj receptor v membránach endotelových buniek, čo ich aktivuje a spôsobí zvýšenie priepustnosti kapilár; unikajúci albumín potom vedie k edémom a hypotenzii.

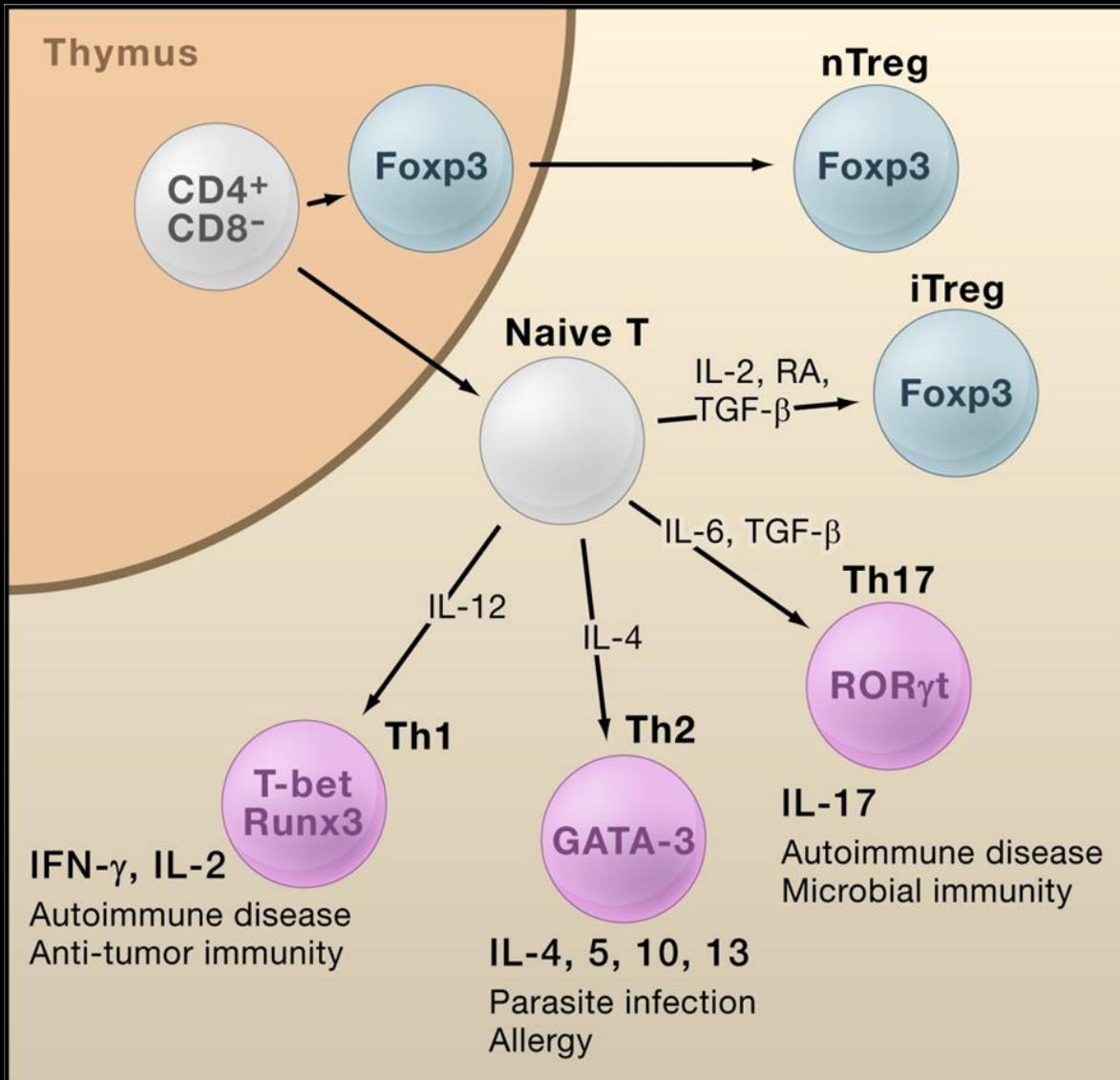
Výsledkom je zlyhanie viacerých orgánov s mortalitou do 4 %.



IL-2
podporuje
protektívnu
imunitnú
odpoveď

IL-2
udrzuje
imunitnú
toleranciu

IL-2 a podpora indukovaných Treg-lymfocytov



Nízke dávky IL-2 podporujú aktivitu regulačných T-lymfocytov.

IL-2 sa preto začal používať v liečbe autoimunitných chorôb.

Pacienti znášajú liečbu veľmi dobre. Počty iTreg-buniek zvyšujú dvojnásobne a aktivita efektorových T-lymfocytov sa znižuje.

Potential adverse effects

Mild to moderate constitutional symptoms such as asthenia, myalgia, fever and arthralgia

Local reaction at injection site

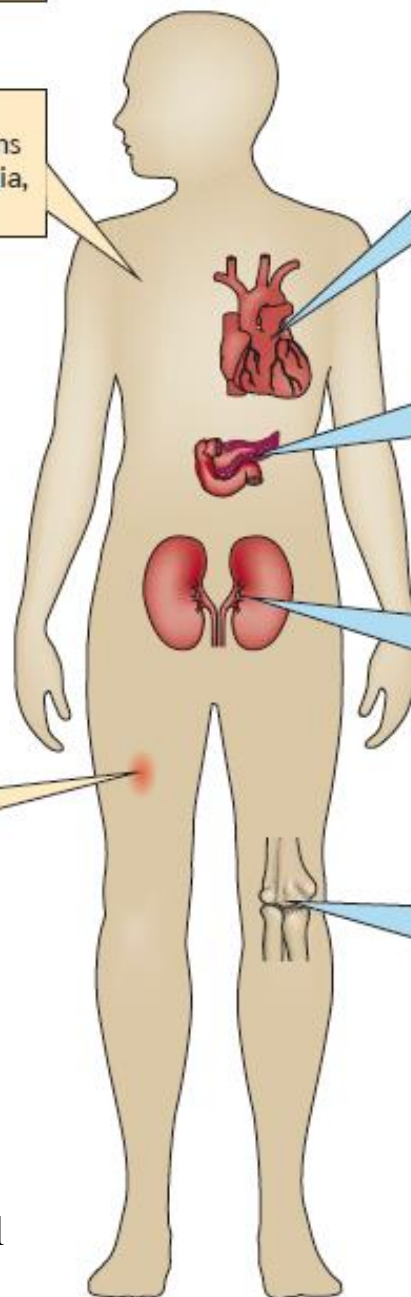
Potential beneficial effects

Atherosclerosis
By boosting T_{Reg} cells, IL-2 could help to control local inflammation to reduce plaque formation

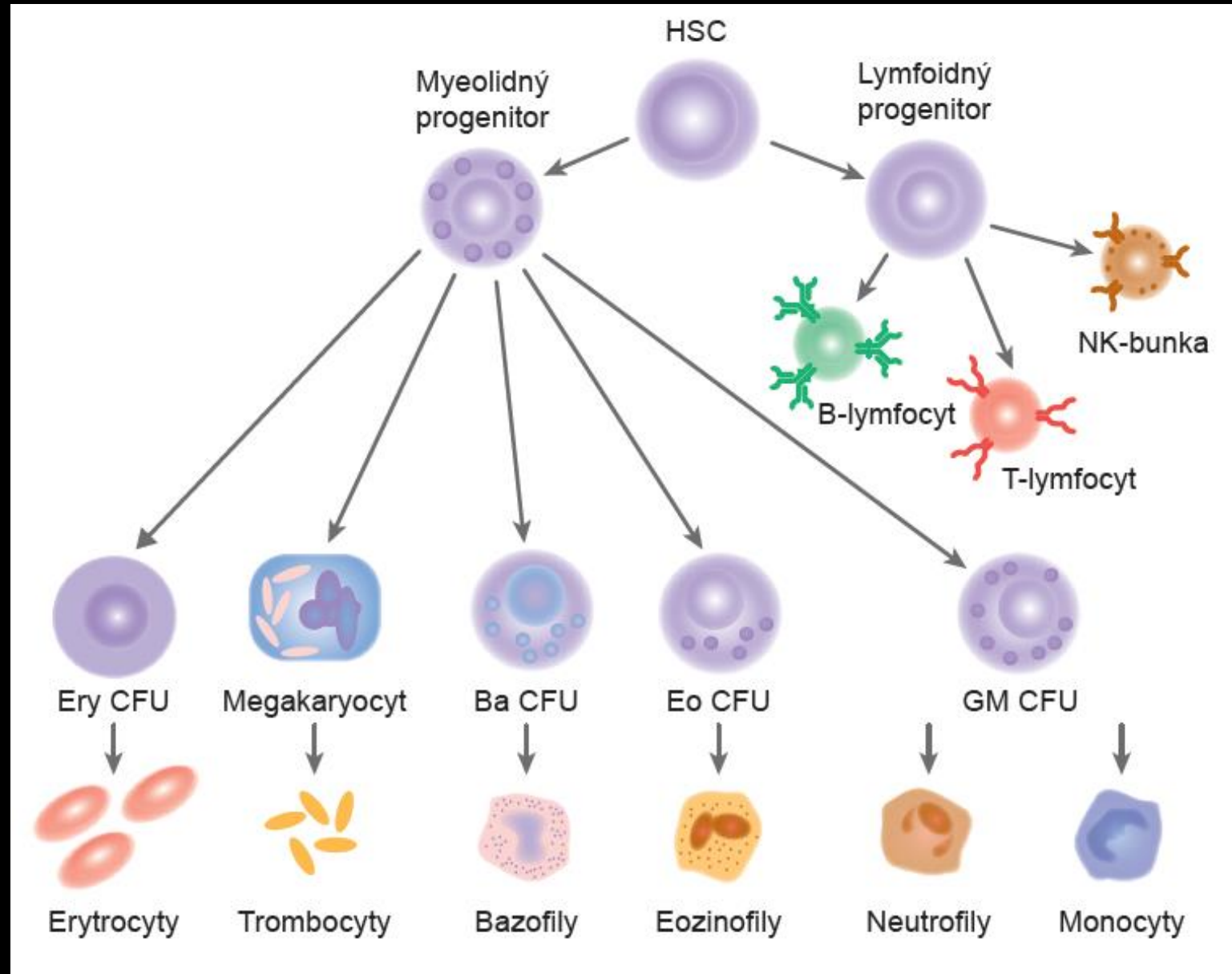
Type 1 diabetes
By boosting T_{Reg} cells, IL-2 could suppress effector T cell-mediated killing of insulin-producing cells

Systemic lupus erythematosus
By blocking T_{FH} cells and stimulating T_{FR} cell differentiation, IL-2 could reduce autoantibody formation and immune complex deposition

Rheumatoid arthritis
By boosting T_{Reg} cells, blocking T_H17 cells and favouring pT_{Reg} cells, IL-2 could help to control inflammation-dependent joint destruction



Hematopoetické rastové faktory v liečbe



G-CSF (CSF = kolónie stimulujúci faktor)

Pôsobí primárne na progenitorové bunky, ktoré sa vyvíjajú do neutrofilných leukocytov.

Aktivuje neutrofilny. G-CSF zvyšuje nielen fagocytovú aktivitu, ale aj ich cídnu schopnosť.

Liečba neutropénií:

- kongenitálna agranulocytóza
- po transplantácii kostnej drene, najmä autológnej
- u chorých s AIDS, ktorí ju vyvíjajú ako nepriaznivý vedľajší účinok po liečbe azidotymidínom

GM-CSF

Pôsobí ako proliferačný a diferenciačný faktor **pre progenitorové bunky pre neutrofile, eozinofily, bazofily a monocyty.**

Zvyšuje aj fagocytózu neutrofilov, eozinofilov a makrofágov a zvyšuje tumoricídnu aktivitu makrofágov.

Indikácie:

- Idiopatická a cyklická **neutropénia**
- **Neutropénia** vznikajúca ako nepriaznivý účinok liečby AIDS azidotymidínom
- **Transplantácia hematopoetických buniek** – na urýchlenie obnovy krvotvorby

Nepriaznivé účinky aplikácie cytokínov

Vaskulárny presakujúci syndróm

Vysoké horúčky, triaška, nevoľnosť, zvracanie, myalgie, artralgie, hnačky.

Najnebezpečnejšou komplikáciou je retencia vody, pľúcny edém s ťažkou dušnosťou (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*), hypotenzia a neuropsychické symptómy (parestézie, poruchy zraku, zmeny nálady, halucinácia, dezorientácia až kóma), ktoré sú odrazom edému mozgu.

Imunosupresíva biologického pôvodu

- Monoklonové protilátky
 - Receptory
 - Imunoadhezíny
- Blokátory žliabku HLA-molekúl
 - Malé molekuly

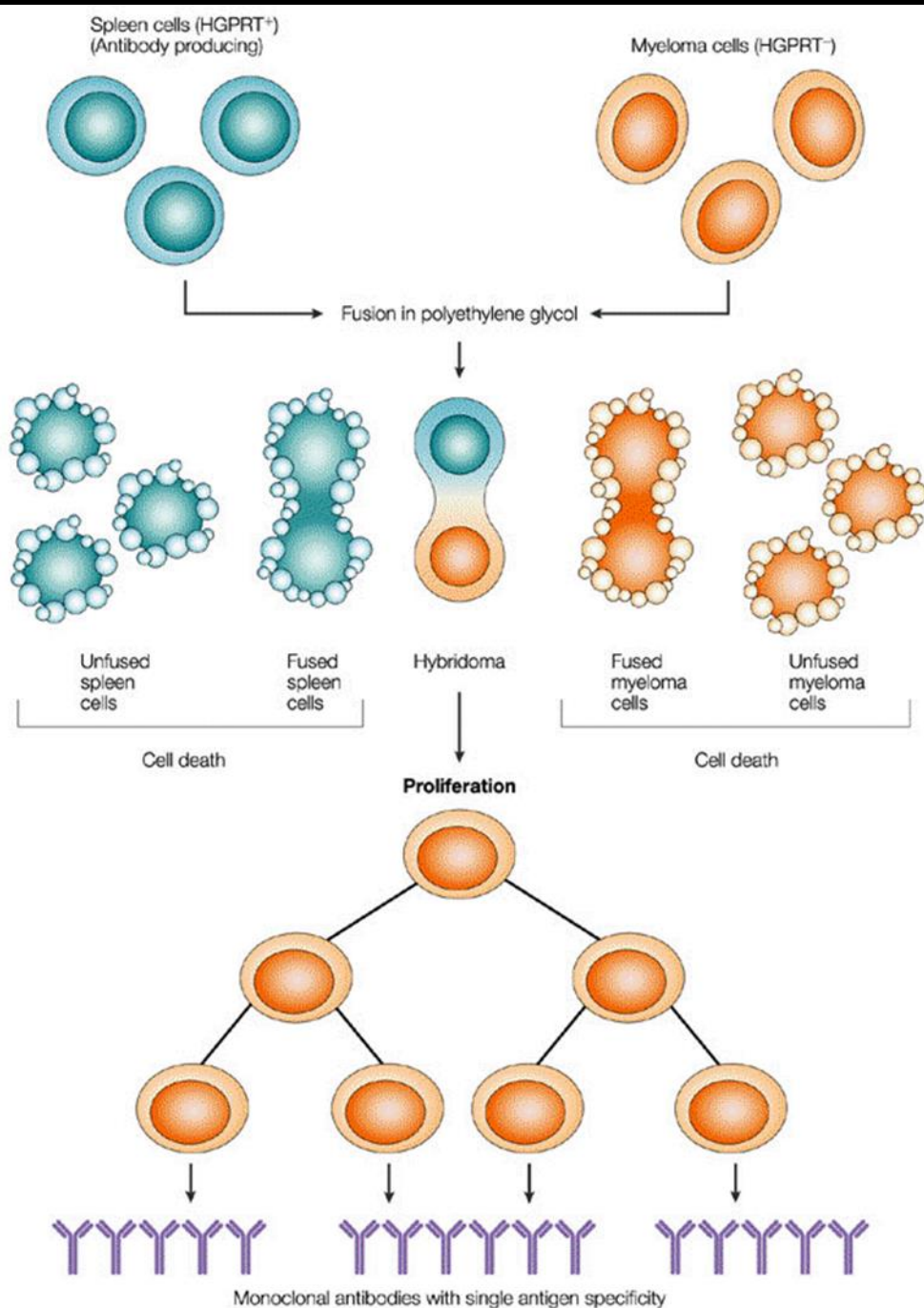
Polyklonové vs. monoklonové protilátky

Za fyziologických okolností proti jednému antigénu vzniká viacero špecifických protilátok.

Prečo?

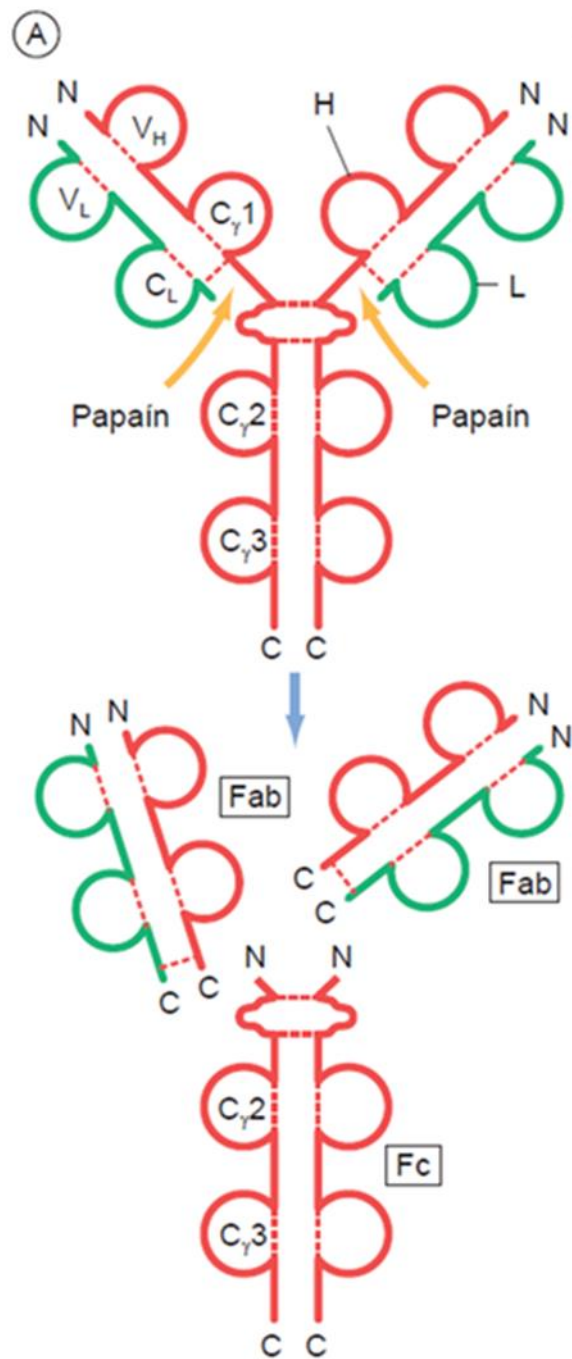
- Antigen má viacero rozdielnych epitopov a proti každému z nich vzniká iná protilátka.
- Imunitná odpoveď je teda polyklonová.





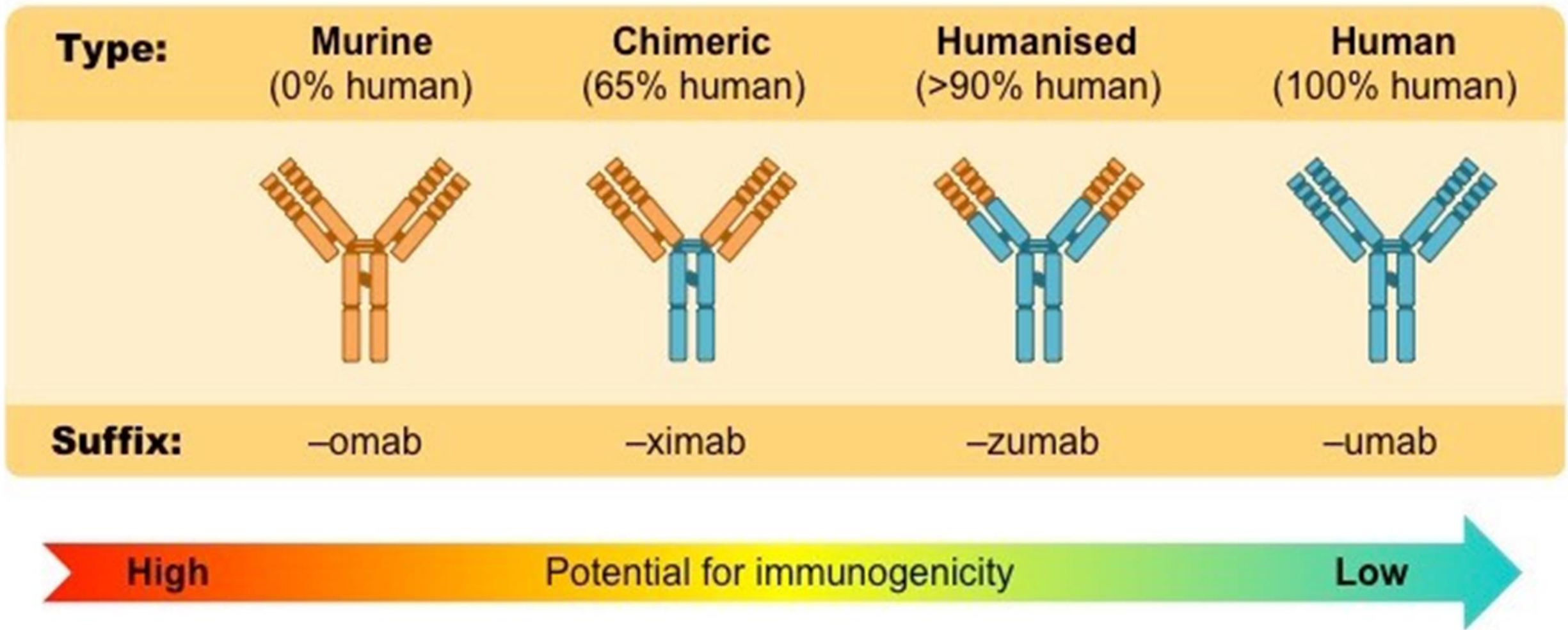
Monoklonové protilátky (mAb) sa pripravujú umelo a sú namierené iba proti jednému jedinému epitopu antigénu!

mAb sú všetky rovnaké a teda majú aj rovnakú schopnosť viazať antigén.



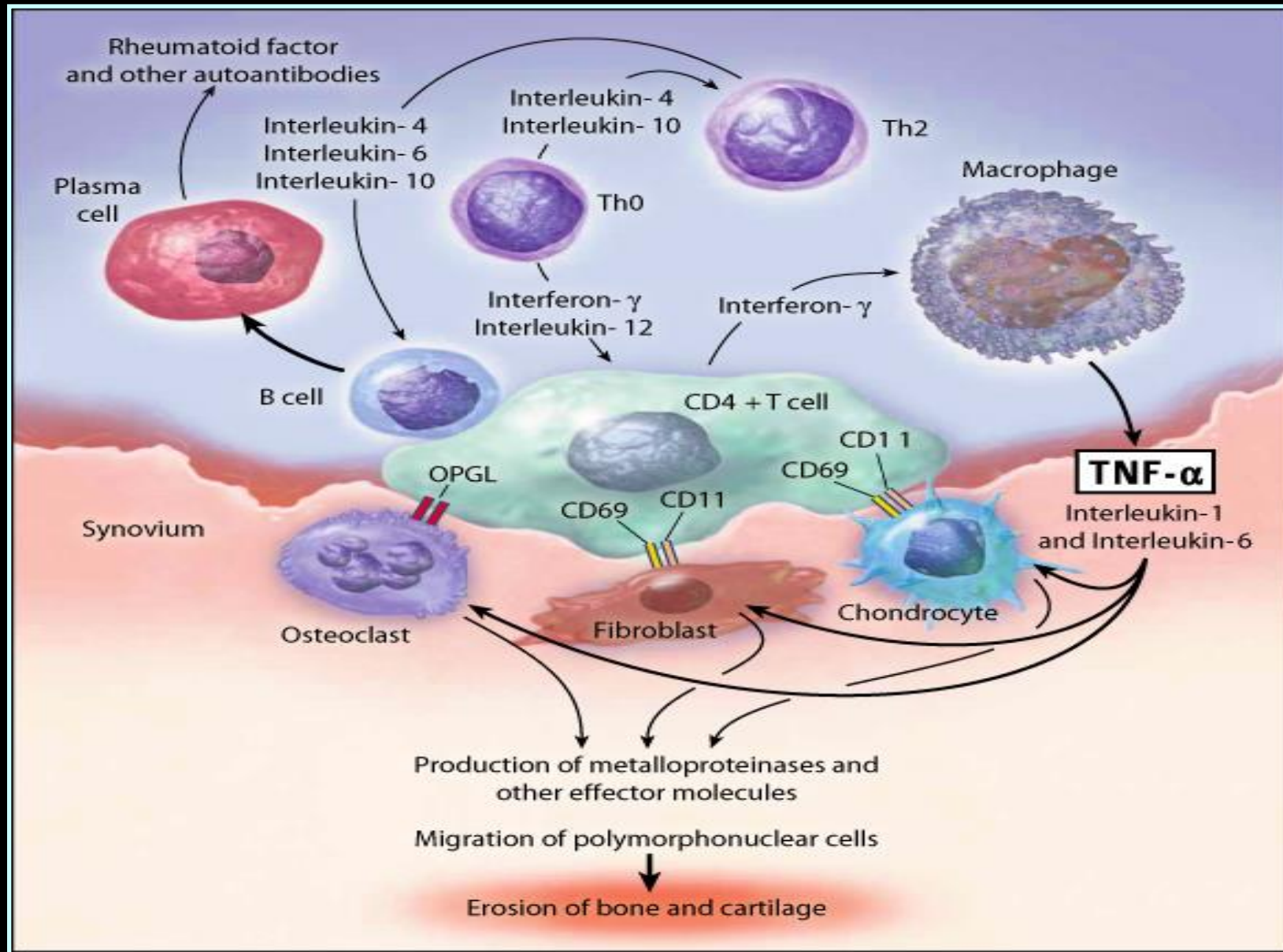
Monoklonové protilátky (mAb) treba aplikovať viackrát → možnosť navodenia anafylaktickej reakcie.

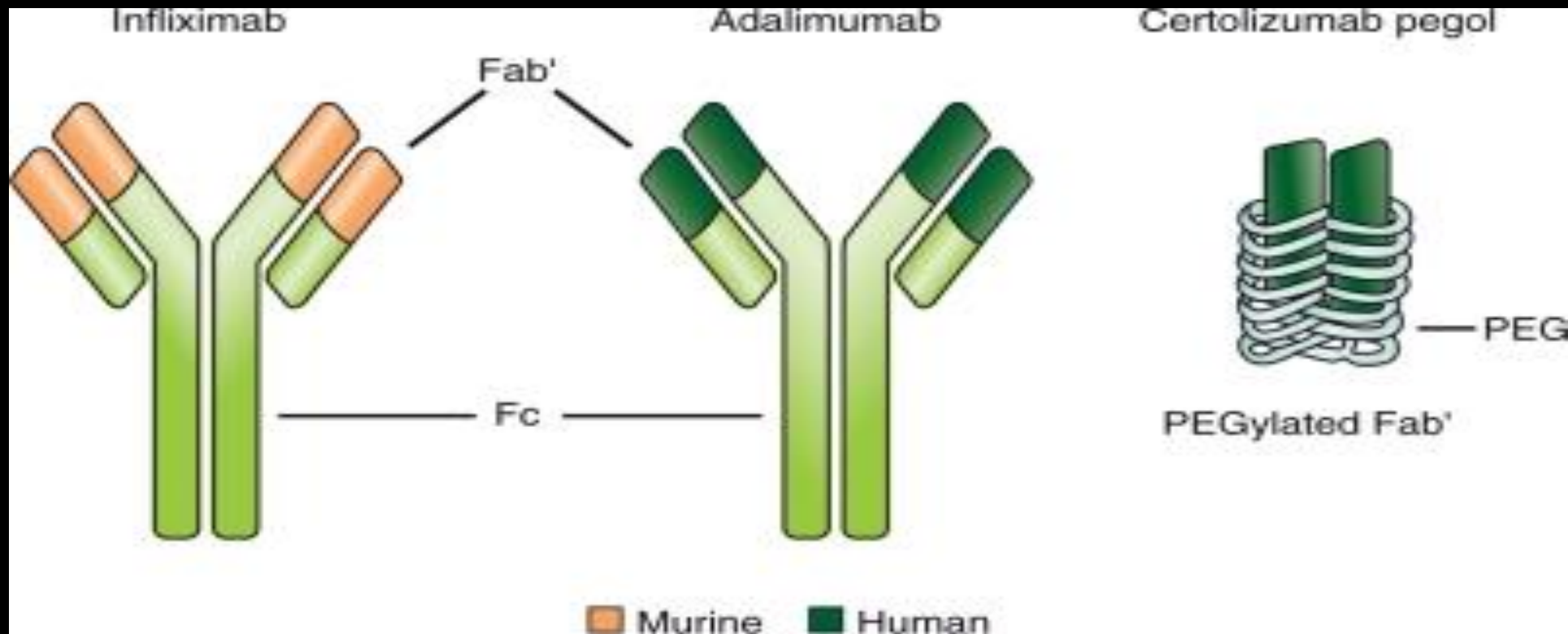
Z uvedeného vyplýva, že mAb musíme upraviť tak, aby boli čo najmenej imunogénne.



mAb používame v liečbe nádorov, autoimunitných chorôb, alergií, infekčných chorôb, rejekcií

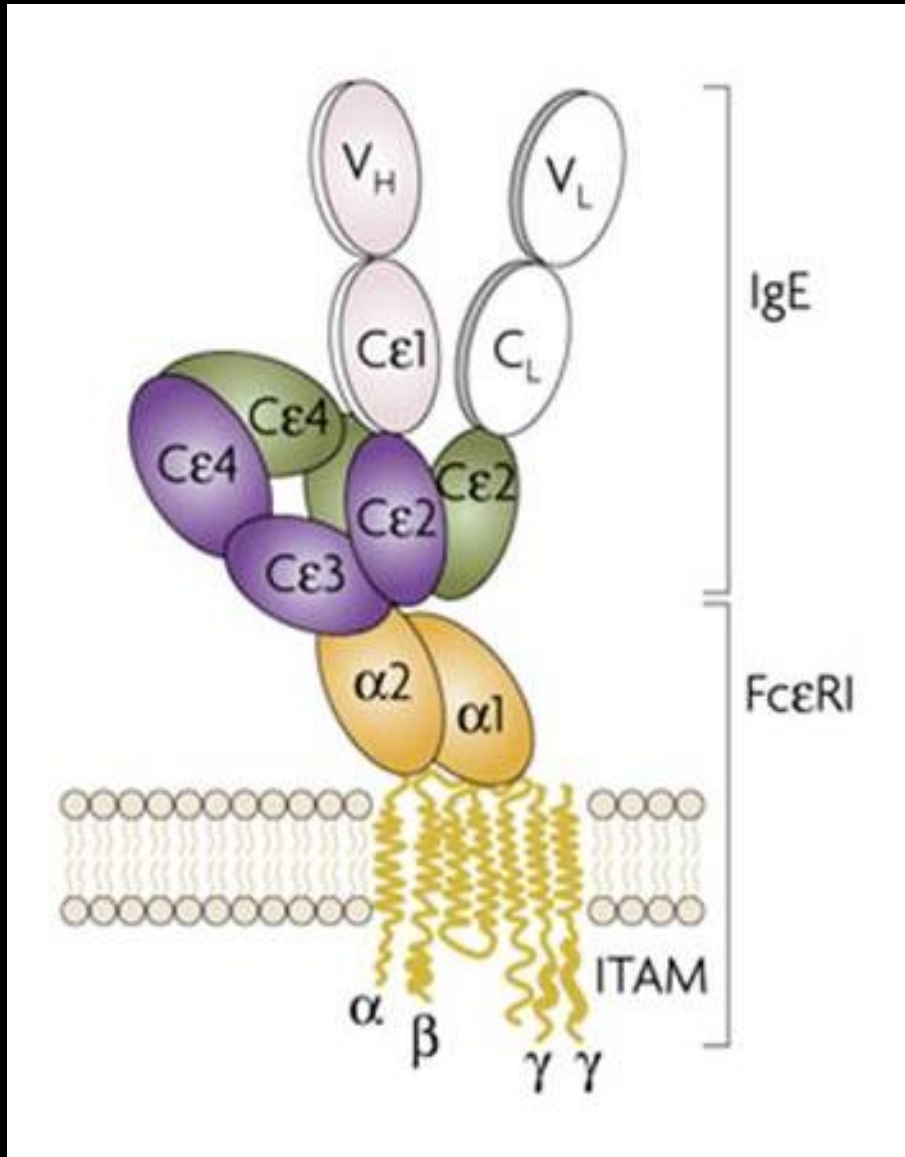
Patogenéza reumatoidnej artritídy





- **Infliximab (REMICADE®)**
chimérová mAb
- **Adalimumab (HUMIRA®)**
Golimumab (SIMPONI®)
humánna mAb
- **Certolizumab pegol (CIZMIA®)**
humánny Fab-fragment, pegylovaný

Omalizumab (Xolair[®])



Humanizovaná anti-IgE
protilátka.

Viaže sa na C_ε3-doménu IgE, čím
zabraňuje väzbe IgE na svoj
vysokoafinitný receptor
(Fc_εRI).

Indikácia: *asthma bronchiale*

Monoklonové protilátky v liečbe nádorov

Trastuzumab (Herceptin®)

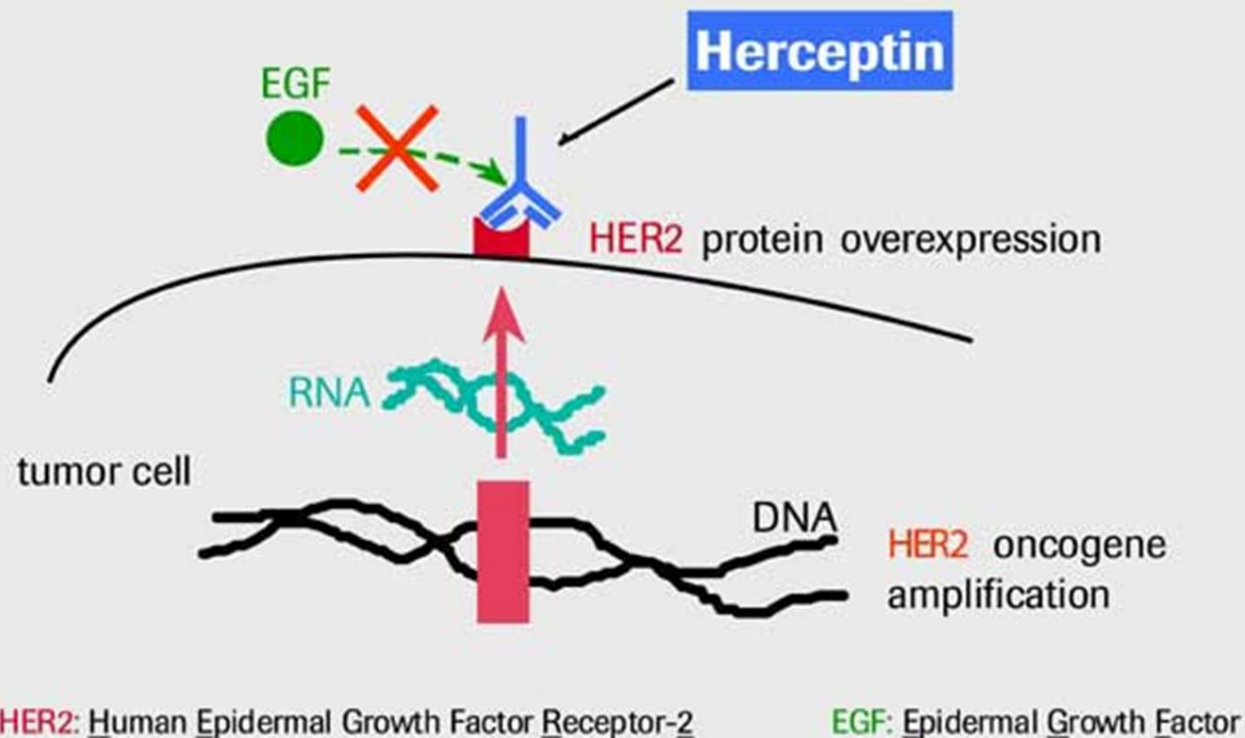
Humanizovaná mAb proti HER-2 (receptor pre EGF); *Ca mammae*

Na liečbu trastuzumabom sa často vyvíja rezistencia. Vyvažuje to nová mAb:

Pertuzumab (Perjeta®)

tak isto proti receptoru HER2, ale jeho inému epitopu.

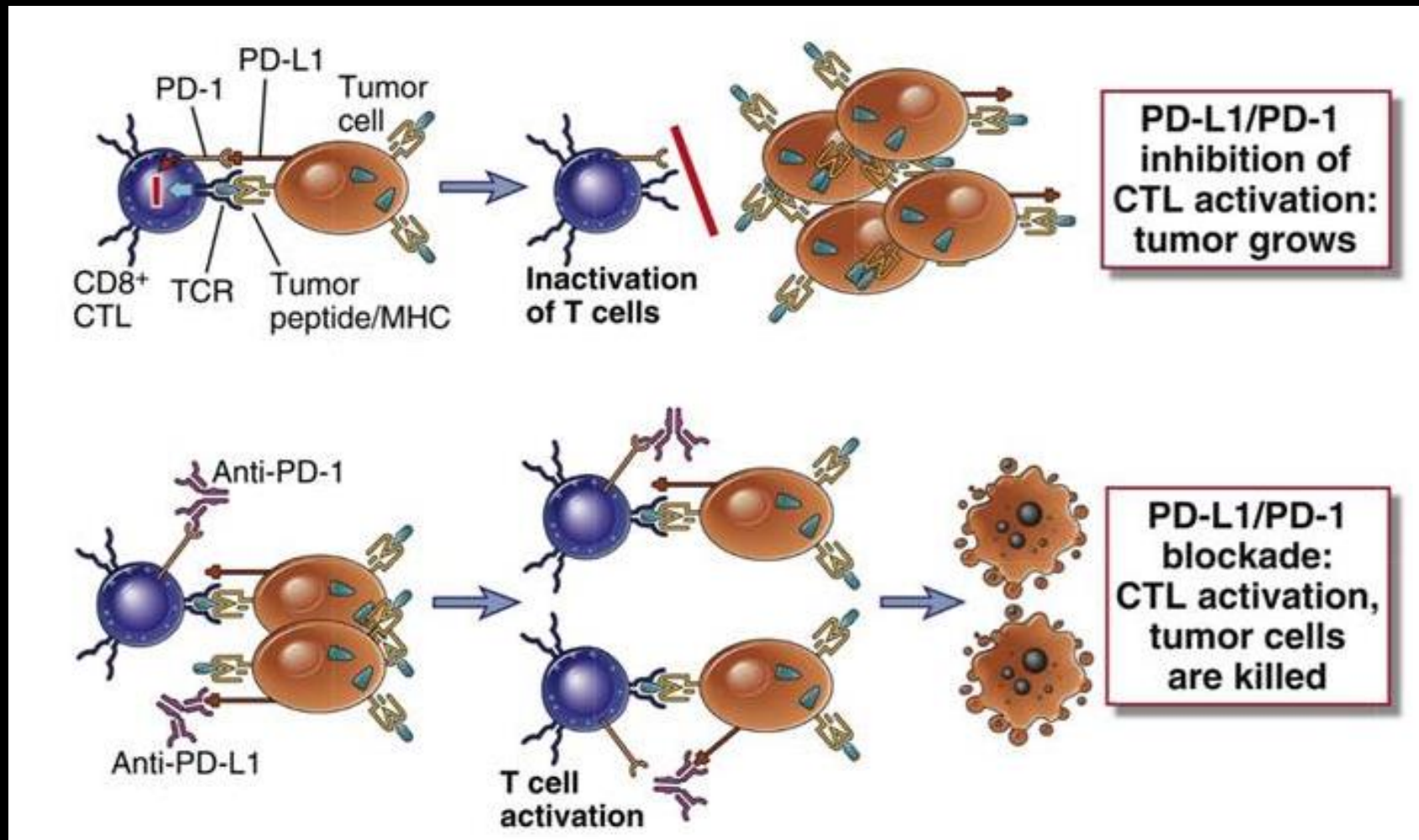
Kombináciou oboch mAb sa zvýši účinok a navyše sa predíde aj vývoju rezistencie.



Vyčerpanie T-lymfocytov pri boji proti nádorom

Kontrolné body aktivácie

- V prítomnosti nádoru, T-lymfocyty sa postupne vyčerpávajú a strácajú svoju efektorovú funkciu.
- Prejaví sa to zvýšením expresie inhibičných receptorov, najmä **PD1** a **CTLA4**. Tieto molekuly označujeme ako **kontrolné body aktivácie**.
- Interakcia medzi inhibičnými receptormi a ich ligandmi v membránach rakovinových buniek vedie k apoptóze T-lymfocytov a môžu byť dokonca úplne eliminované ⇒ ⇒ ⇒ nádorové bunky proliferujú ďalej.

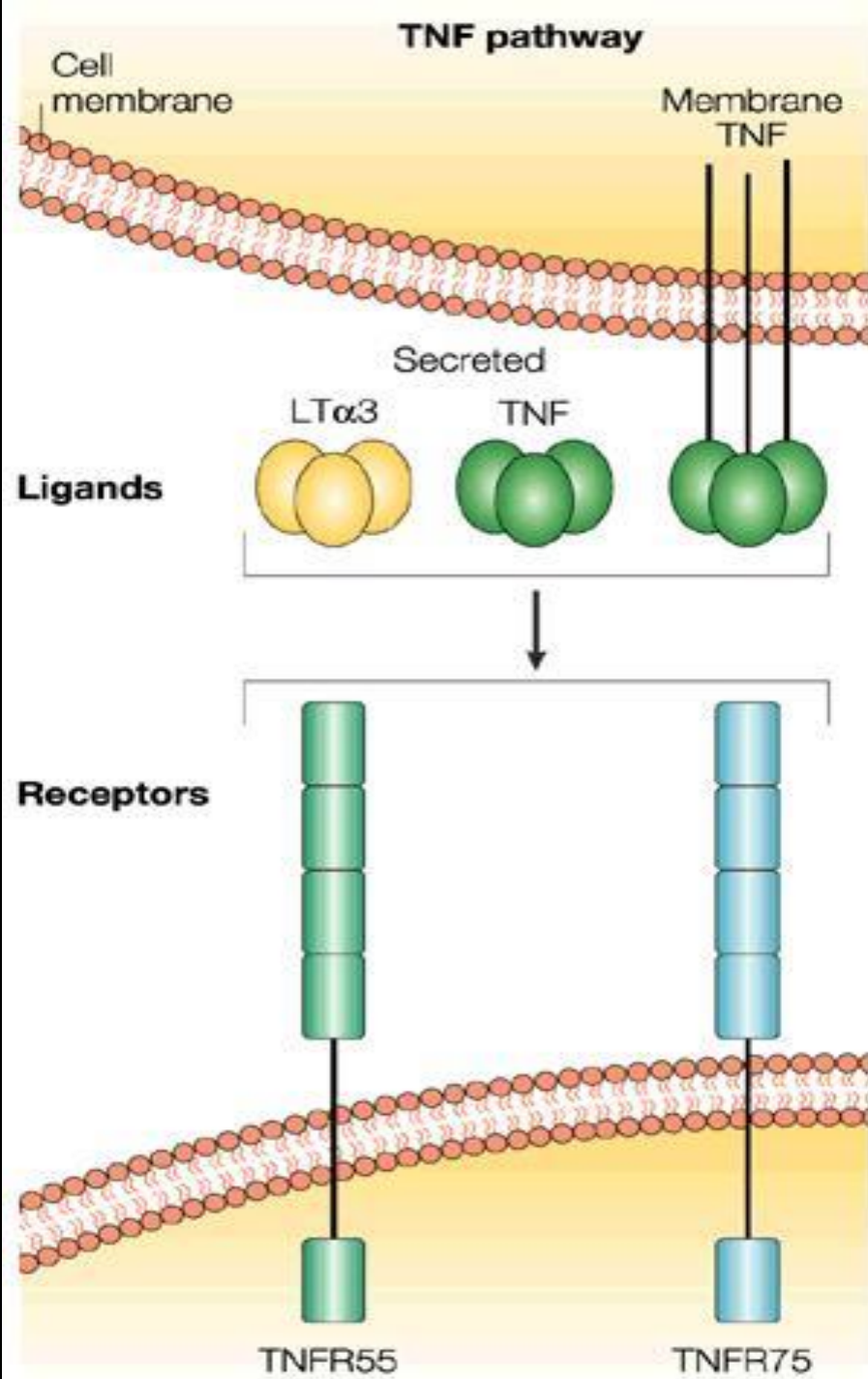


Monoklonové protilátky buď proti „kontrolným bodom“ alebo proti ich ligandom zabraňujú ich interakciám → žiadna apoptóza T-lymfocytov a tieto môžu pokračovať v ničení rakovinových buniek.

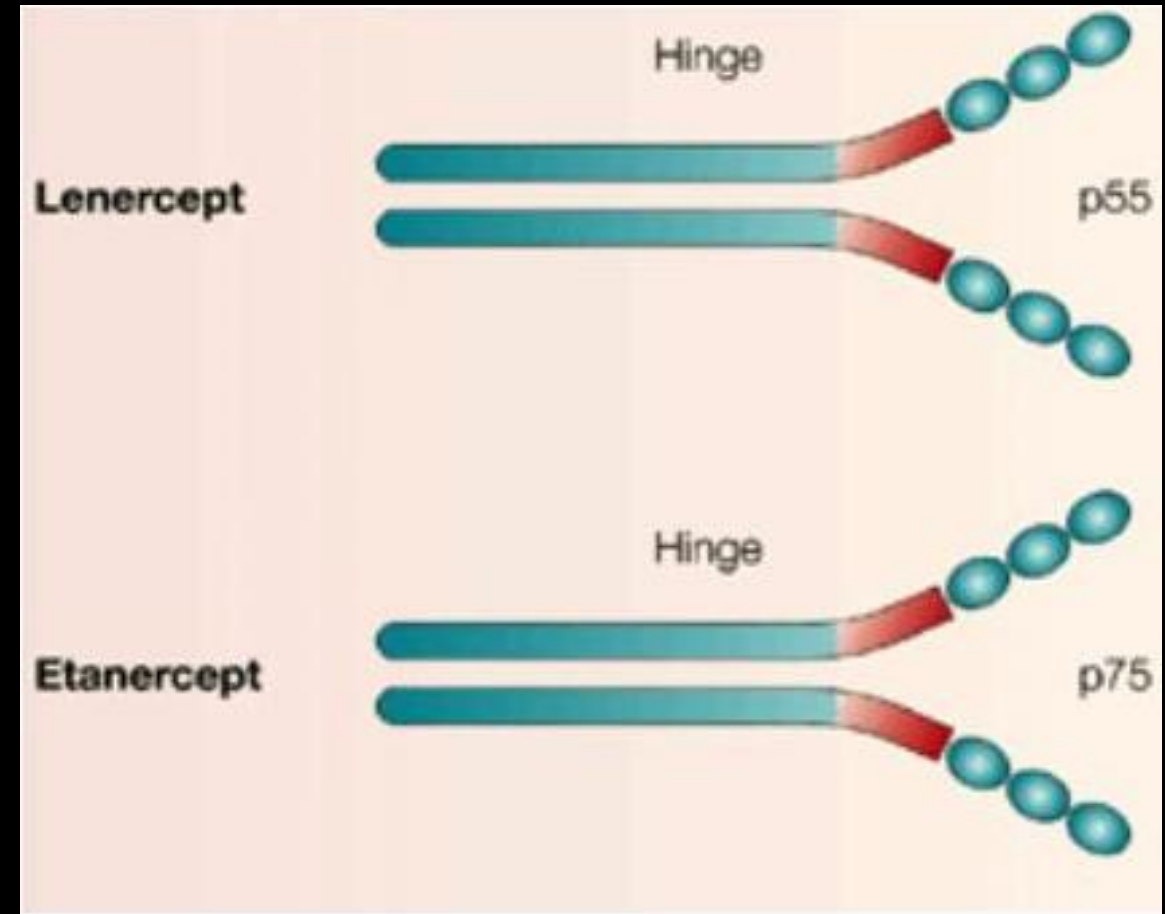
Indikácie: malígný melanóm, renálny karcinóm, bronchogénový Ca

Imunosupresíva biologického pôvodu

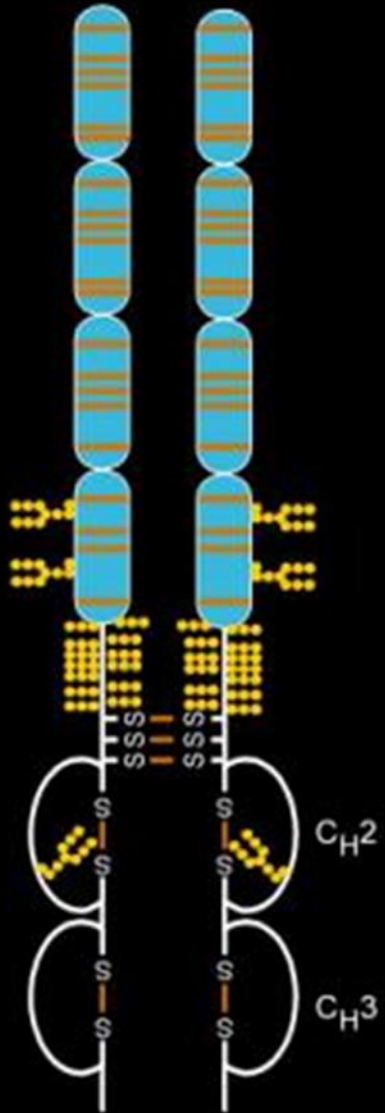
- Monoklonové protilátky
 - Receptory
 - Imunoadhezíny
- Blokátory žliabku HLA-molekúl
 - Malé molekuly



TNF-receptory

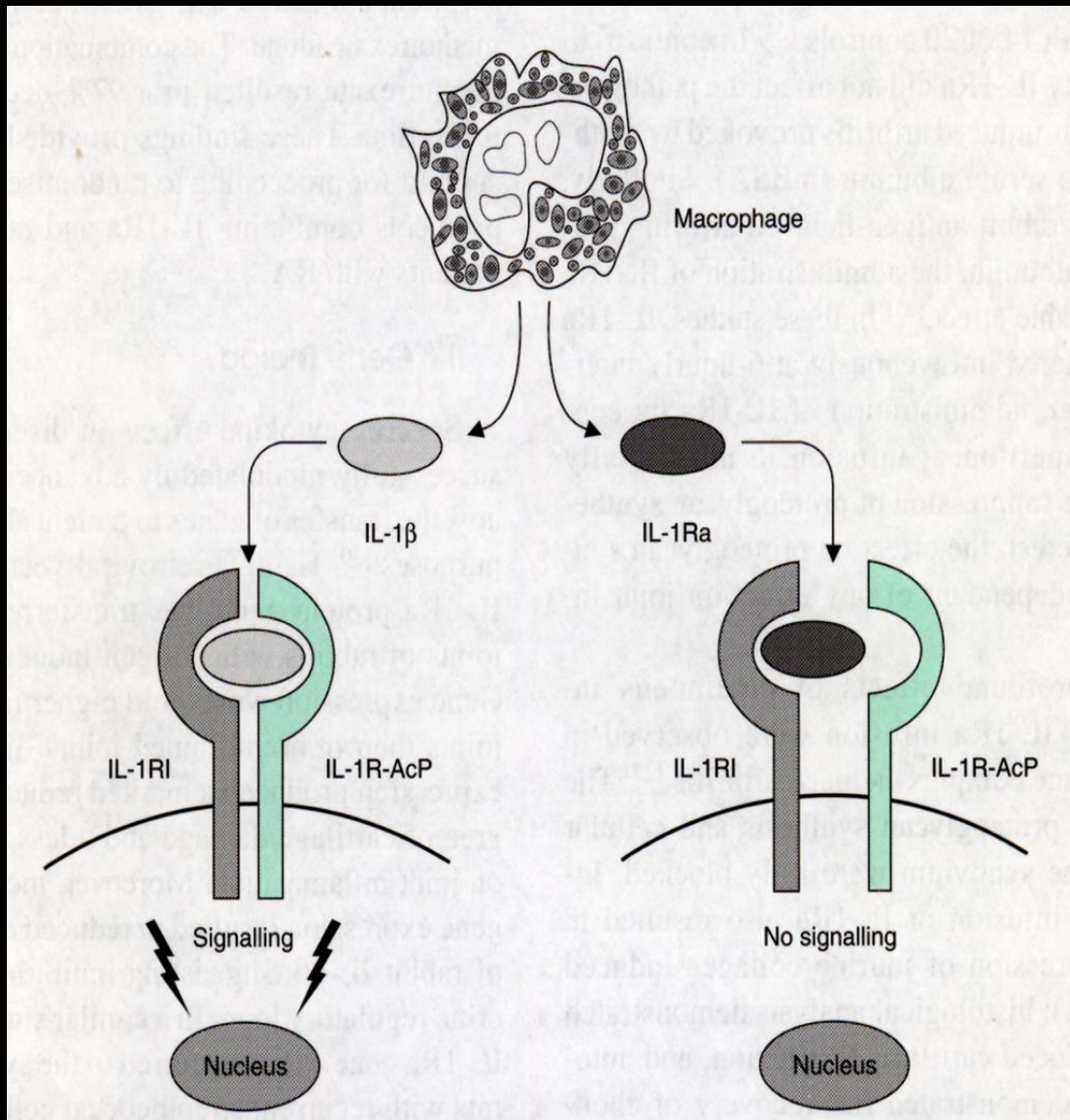


Solubilné TNF-receptory v terapii RA



- p55 – Lenercept – neosvedčil sa pre možnú indukciu *sclerosis multiplex*
- p75 – Etanercept – rovnaké účinky ako mAb anti-TNF

Antagonista receptora pre IL-1 (IL-1Ra)



➤ Receptor pre IL-1 β okrem svojho prirodzeného ligandu viaže aj antagonistický ligand, **IL-1Ra**, ktorý aktivačný signál neindukuje.

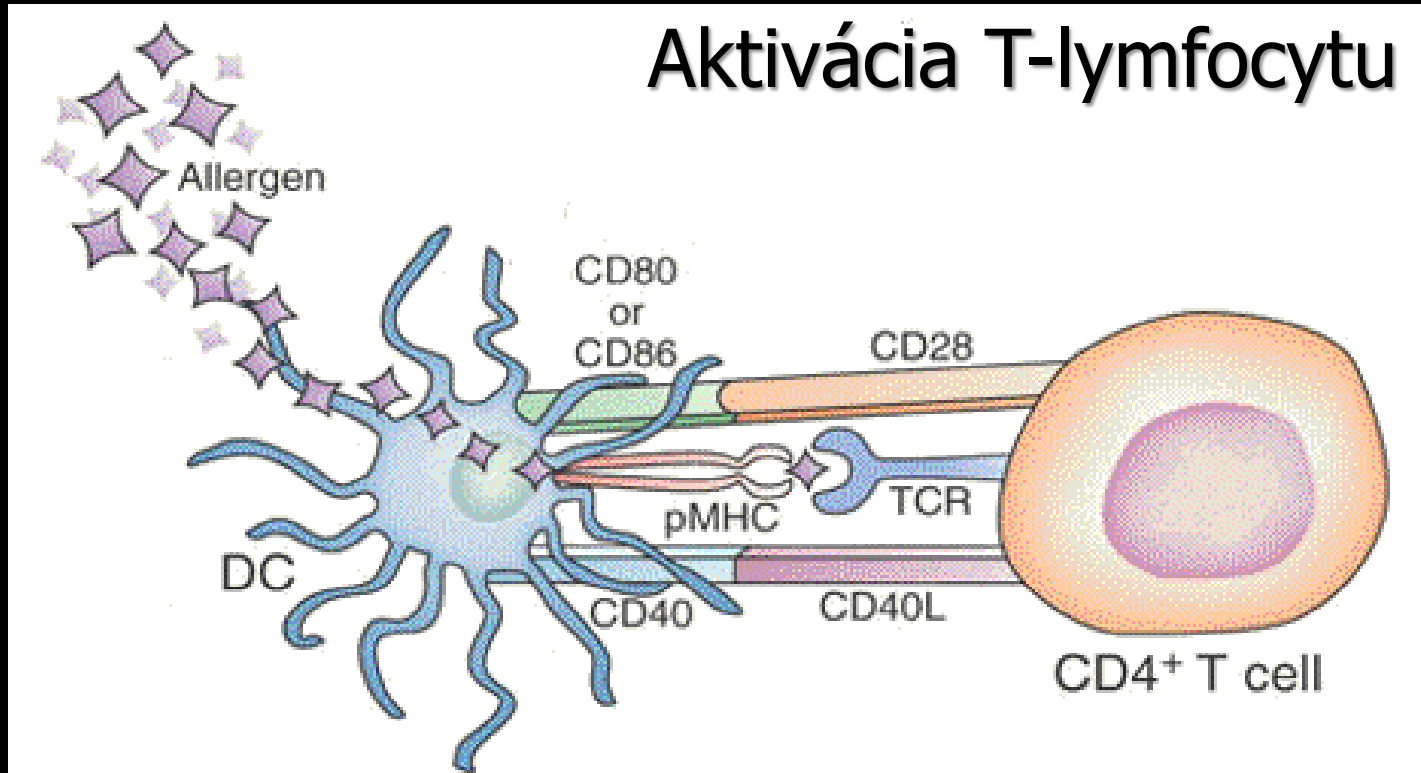
➤ Biotechnologický preparát: **Anakinra (KINERET[®])**

➤ Indikácie: **Autozápalové choroby** (chladový autoinflamačný sy, Muckle-Wellsov sy) a **dna**.

Imunosupresíva biologického pôvodu

- Monoklonové protilátky
 - Receptory
 - **Imunoadhezíny**
- Blokátory žliabku HLA-molekúl
 - Malé molekuly

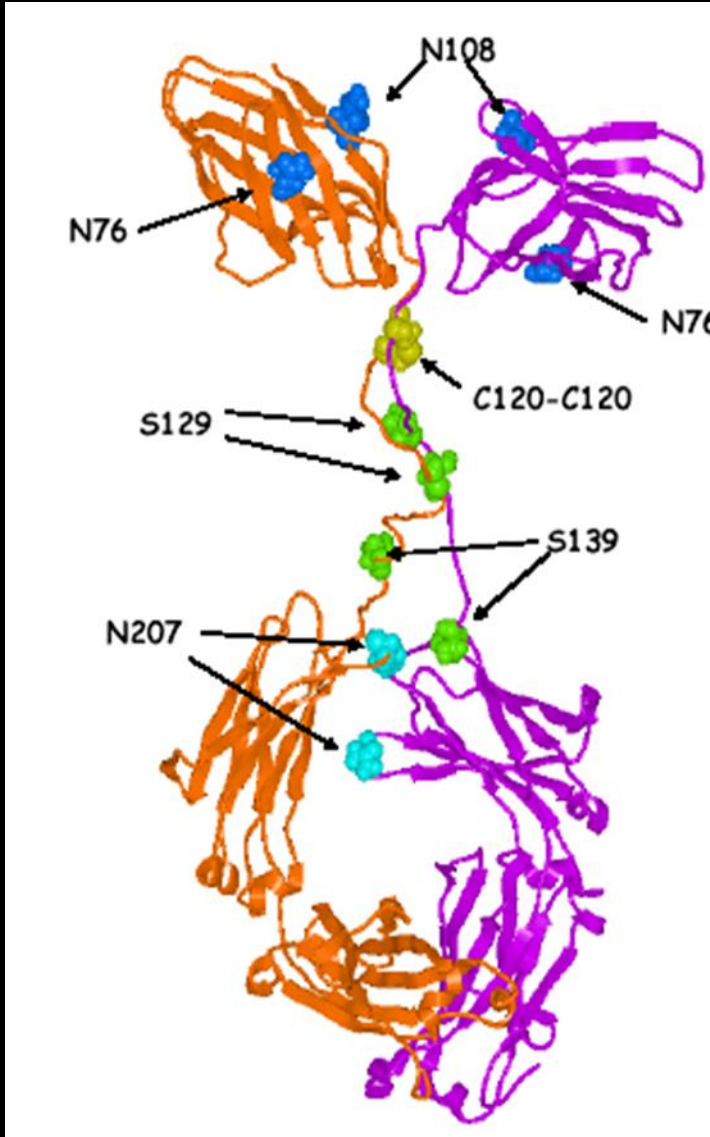
Aktivácia T-lymfocyту



T-lymfocyt pri rozpoznávaní prezentovaného peptidu získava:

- prvý signál: rozpoznáním peptidu (+ HLA)
- druhý signál: cez kostimulačné interakcie

Imunoadhezín „CTLA-4 – IgG1“ (Abatacept)



CTLA4

Pánt

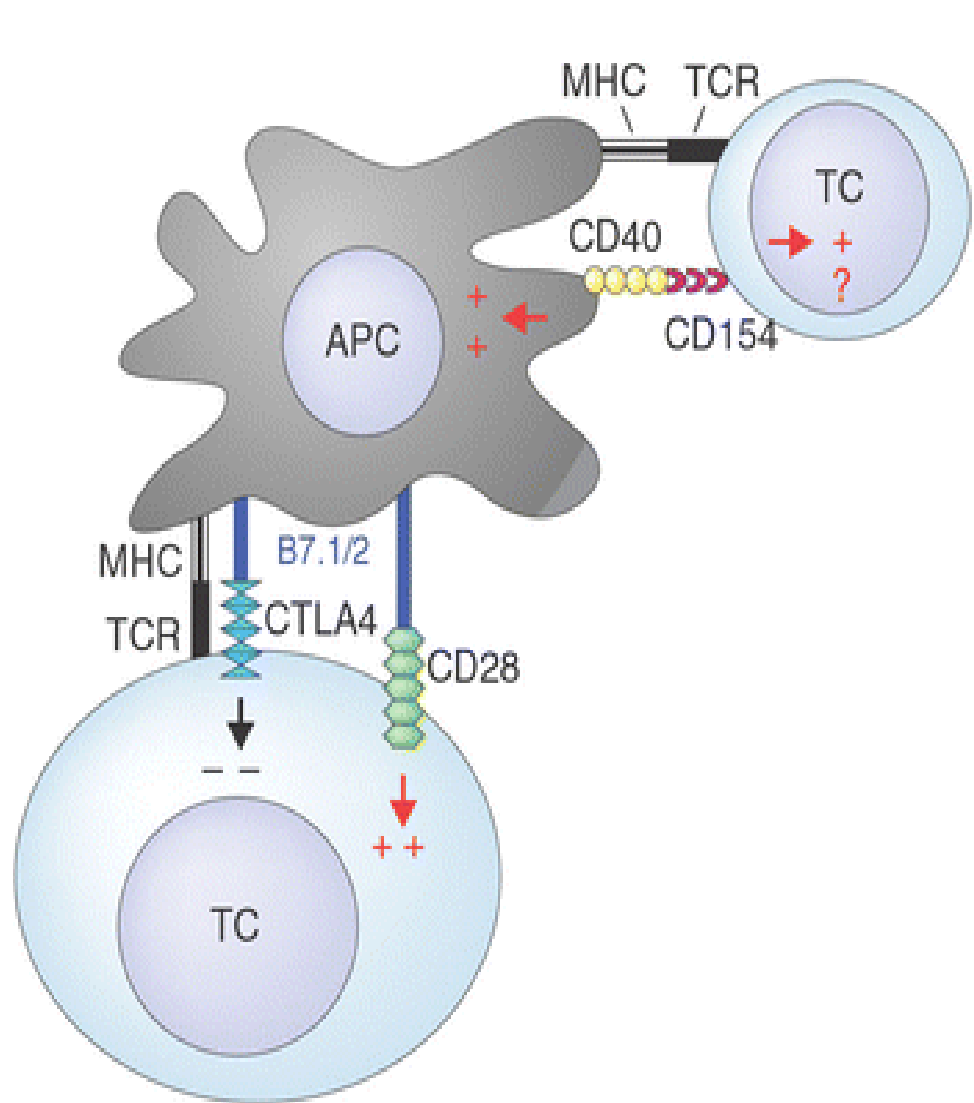
C_H2 a C_H3
IgG1

➤ CTLA-4 sa nadväzuje na molekuly CD80, resp. CD86, ktoré sa nachádzajú v membránach buniek prezentujúcich antigén.

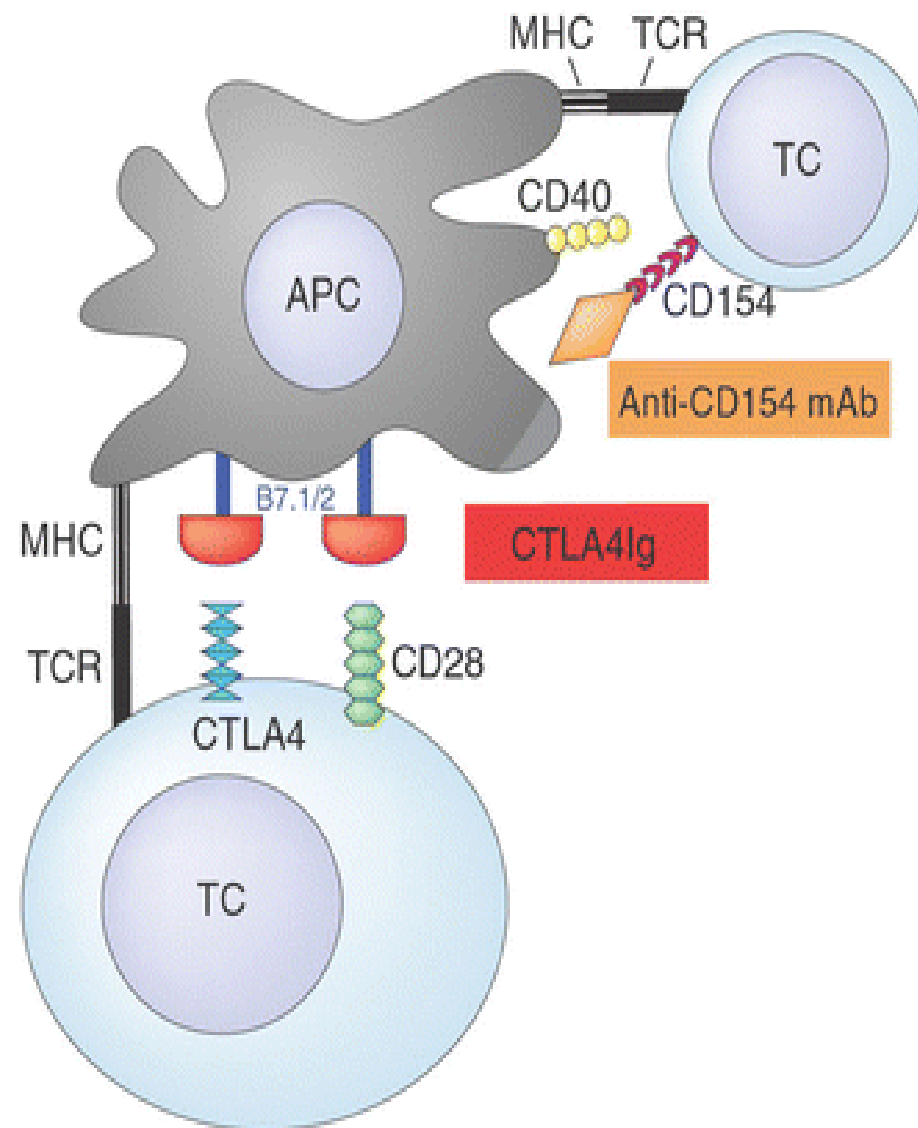
➤ Výsledok: blokáda interakcie CD80 (CD86) s molekulou CD28 v membránach T-lymfocytov, čím sa zabráni ich aktivácii.

➤ Indikácie: RA, PsV

Interakcia medzi APC a Tc



Blokáda kostimulačných molekúl



BIOLOGIKÁ

a, Monoklonové protilátky

b, Receptory

c, Imunoadhezíny

d, Blokátory žliabka HLA-molekul

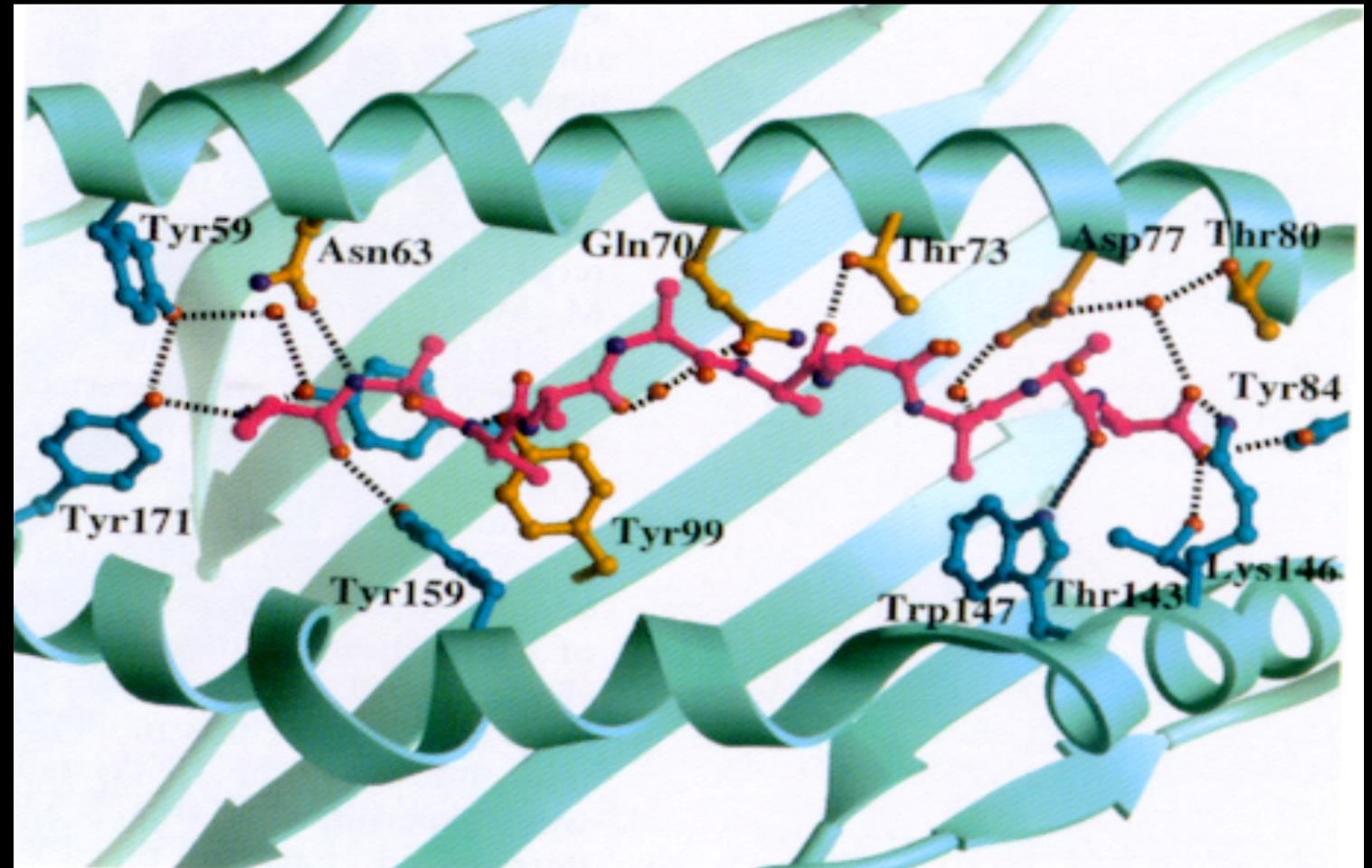
e, Malé molekuly

Blokátory žliabka HLA-molekul

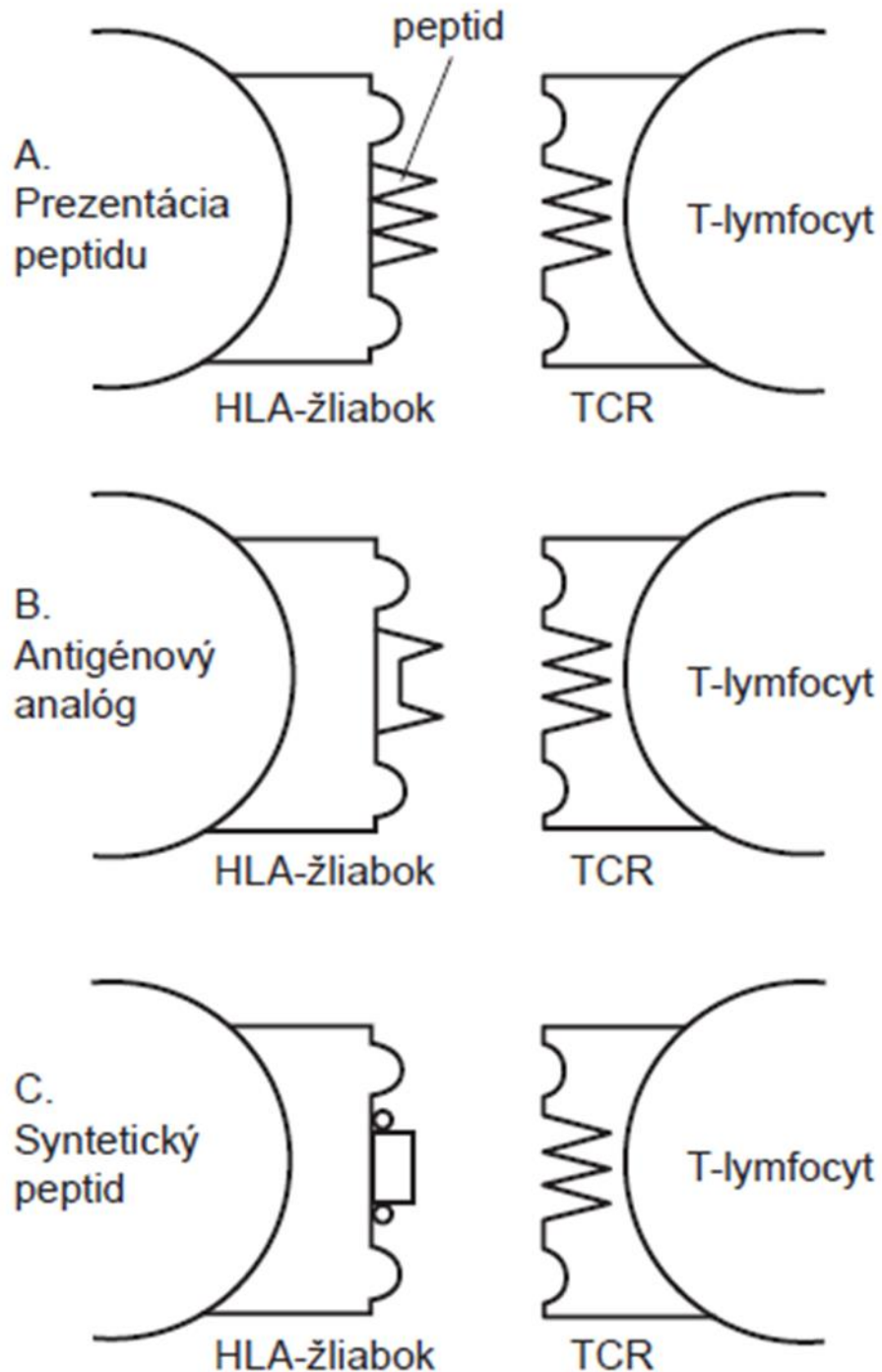


TCR

HLA



Glatiramér-acetát



- Syntetický polypeptid: **polymér alanínu, lyzínu, kyseliny glutámovej a tyrozínu.** Ide o najčastejšie sa vyskytujúce aminokyseliny v MBP (myelínový bázický proteín).
- **Pôsobí blokádou žliabku HLA-molekúl, ktoré prezentujú patognomický peptid.**
- Indikácie: *sclerosis multiplex*

BIOLOGIKÁ

a, Monoklonové protilátky

b, Receptory

c, Imunoadhezíny

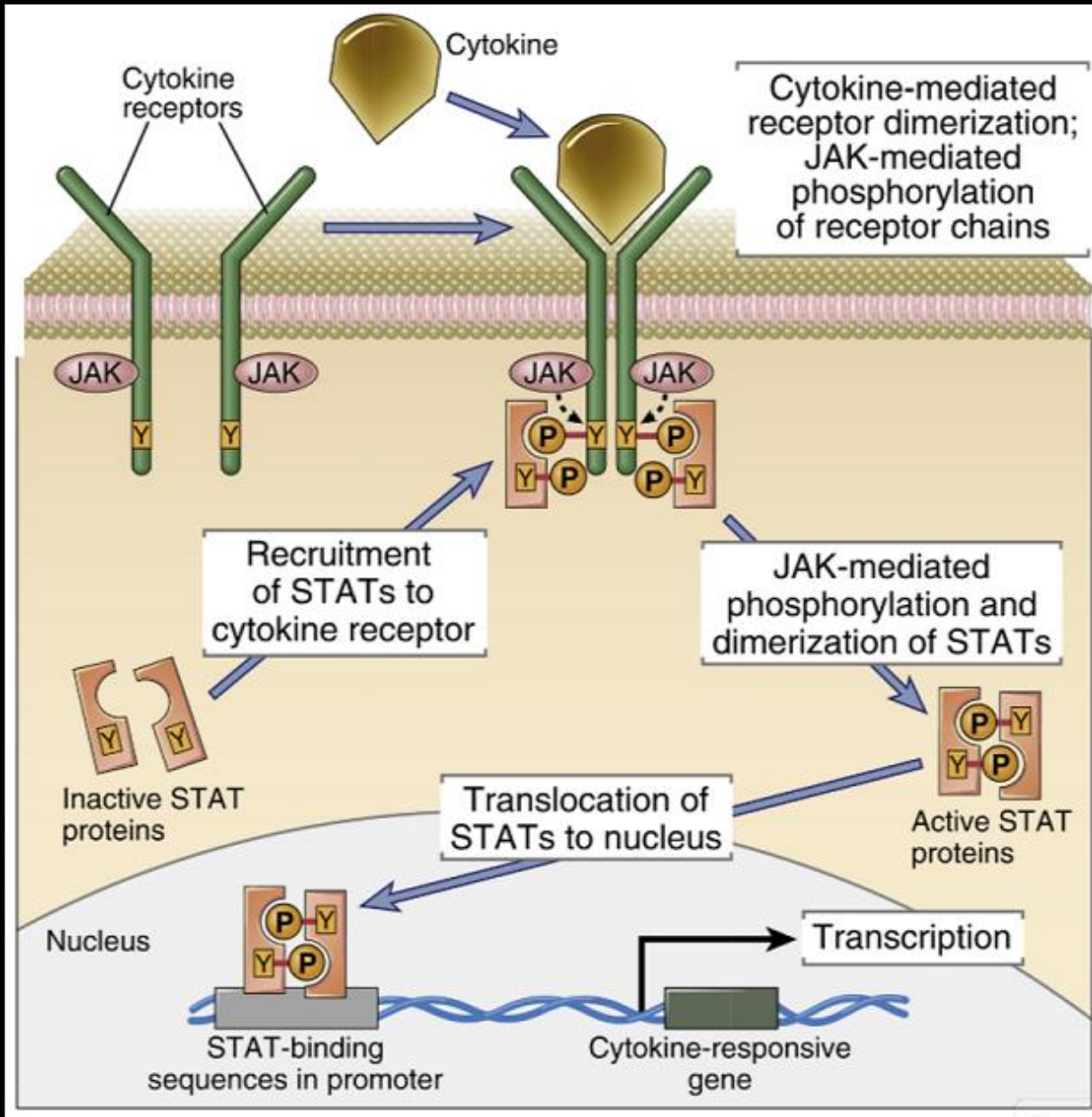
d, Blokátory žliabka HLA-molekul

e, Malé molekuly

Malé molekuly

- Malé molekuly majú veľkosť, asi 1 nm a malú Mr, asi 900 daltonov, takže ľahko prenikajú cez membránu a ovplyvňujú signalizačné procesy vo vnútri bunky.
- Podávajú sa perorálne, nie sú imunogénne a teda neindukujú tvorbu neutralizačných protilátok, majú malú farmakokinetickú variabilitu medzi jednotlivými pacientmi a navyše ich aplikácia je neporovnateľne lacnejšia v porovnaní s biologikami.

Tofacitinib



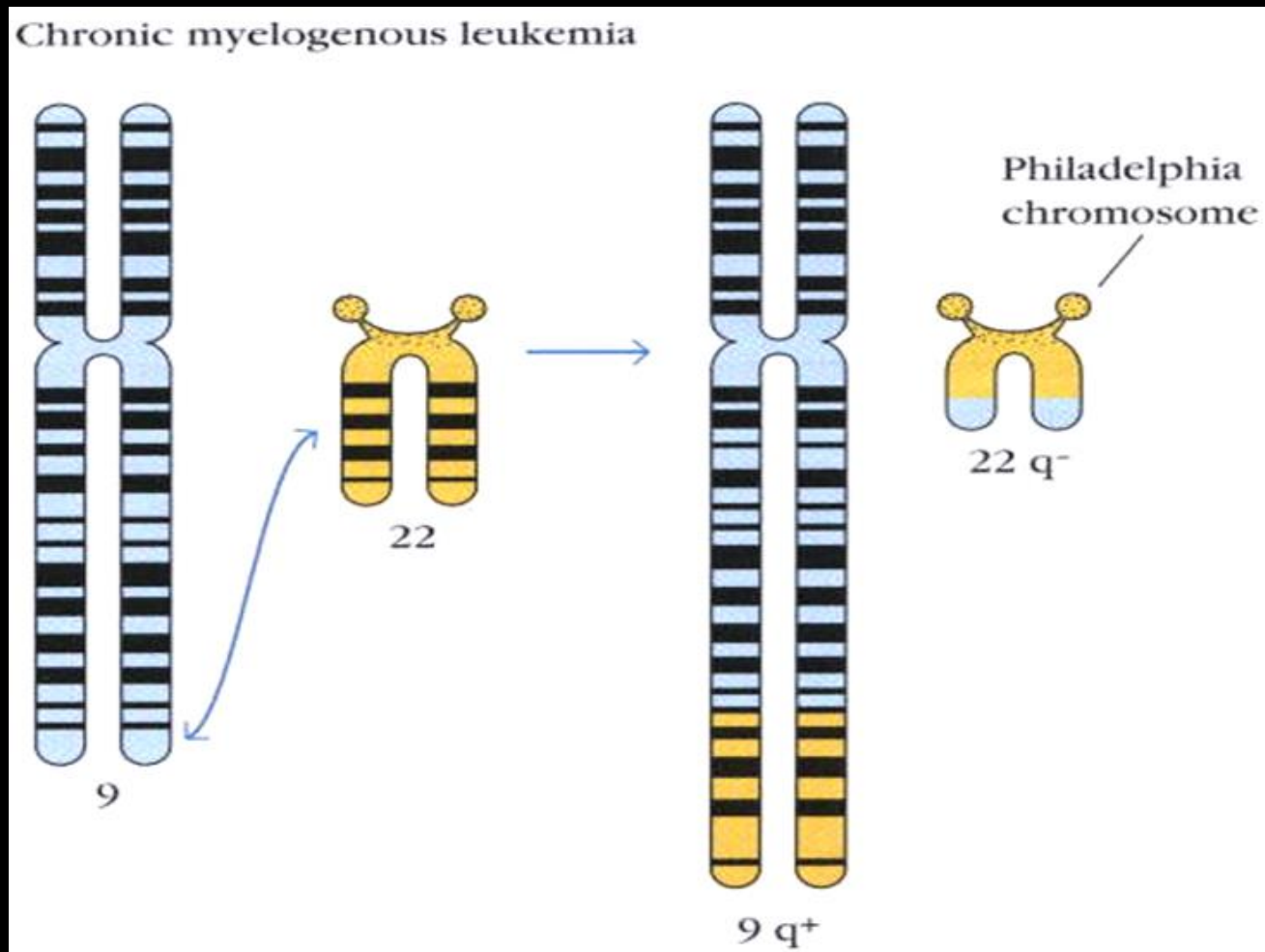
Selektívne inhibuje JAK-kinázy, ktoré sprostredkujú signalizáciu z receptorov pre viaceré cytokíny.

Tieto zabezpečujú aktiváciu lymfocytov, ich proliferáciu a funkciu.

Tofacitinib je účinný pri zvládaní strednej a ťažkej formy **ULCERÓZNEJ KOLITÍDY**.

Pri Crohnovej chorobe je neúčinný.

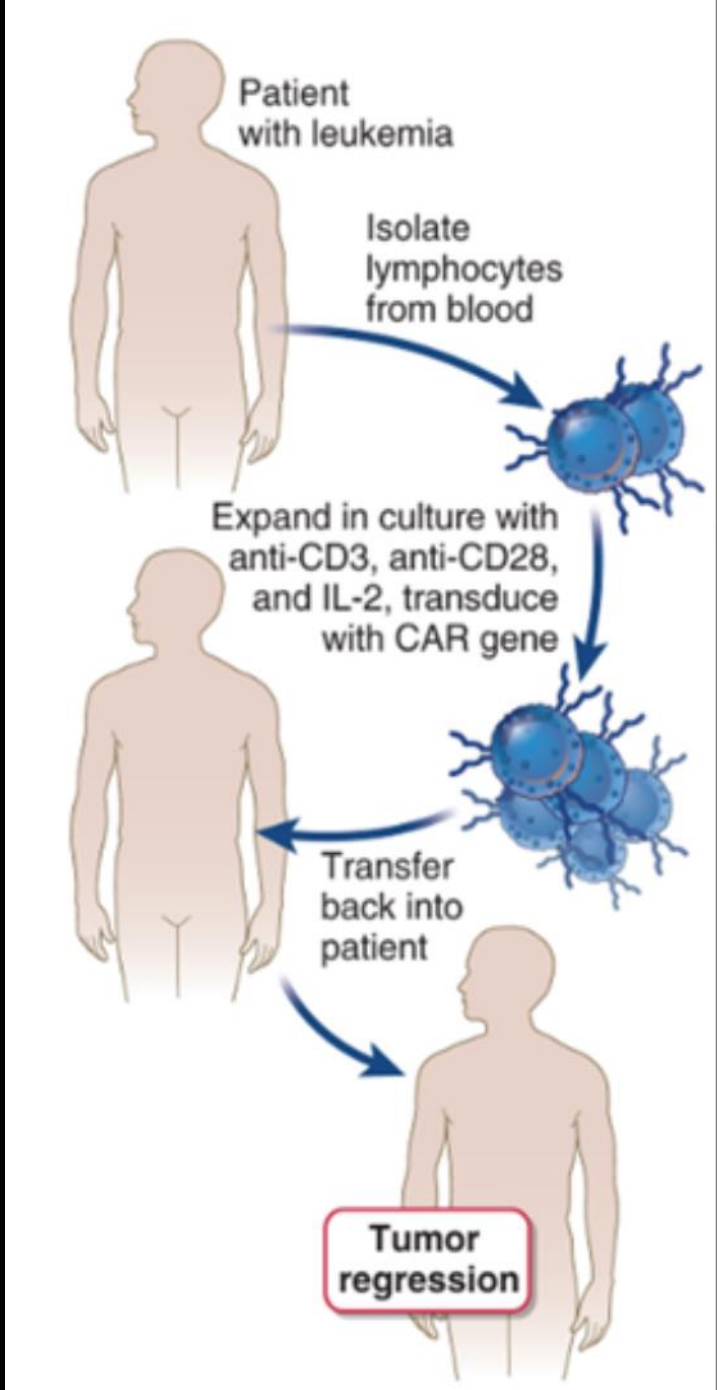
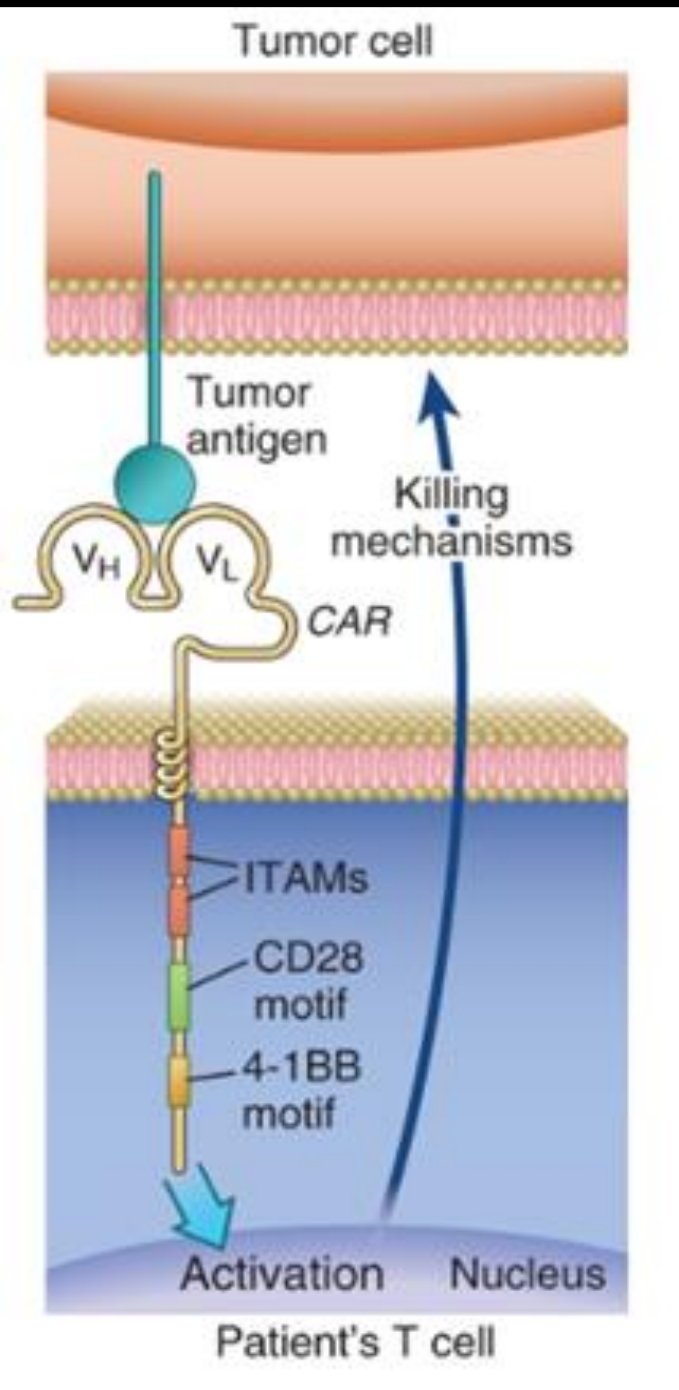
Imatinib, nilotinib



Sú to inhibítory tyrozínkinázy BCR–ABL, ktorá vzniká pri translokácii *c-ABL* génu z 9. na 22. chromozóm, kde sa pripája na gén *c-BCR*.

Vzniknutý nový gén *BCR–ABL* kóduje tyrozínkinázu, ktorá je veľmi aktívna a spôsobuje CML.

Imatinib či nilotinib sa ešte kombinujú s IFN-alfa.



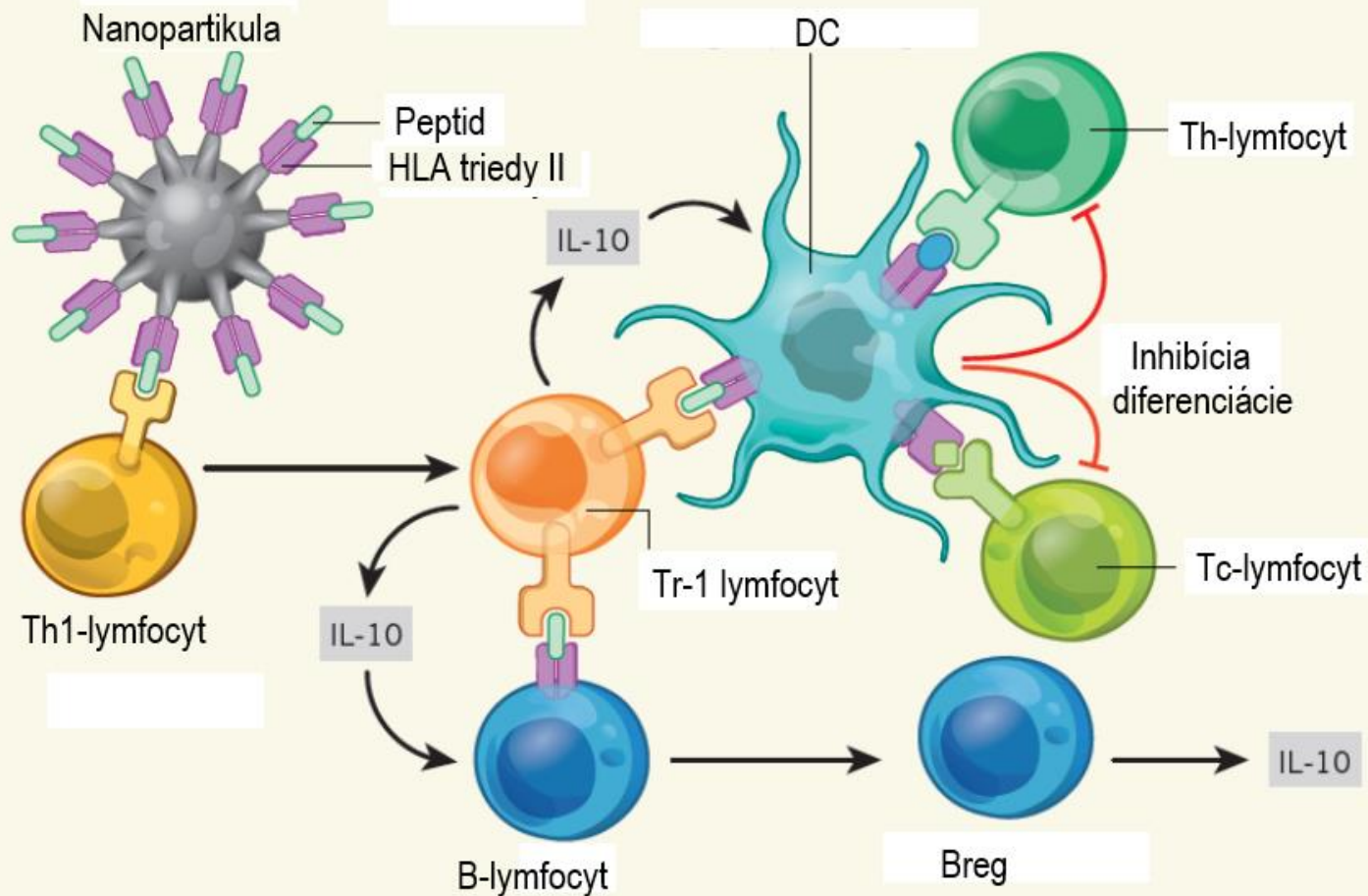
Liečba nádorov T-lymfocytmi s CAR

CAR – chimérový antigénový receptor, ktorý je vytvorený génovým inžinierstvom.

Skladá sa:

- Variabilných-domén špecifických protilátok, ITAM-domén TCR (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*), ITAM-domén kostimulačných molekúl CD28 a 4-1BB
- Indikácie: zatiaľ len leukémie

Liečba nanopartikulami



Nanopartikuly viažu HLA-molekuly s peptidom, ktorý prezentujú Th-lymfocytom.

T-lymfocyt síce prezentovaný peptid rozpozná, ale sa neaktivuje, lebo nezíska kostimulačné signály.

Diferencuje sa preto na imunosupresívne Tr-1 lymfocyty a autoimunitná odpoveď sa utlmí.



SAYIT

*Ďakujem za
pozornosť
a
teším sa na ďalšie
prípadné stretnutie*