

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ



И.Г. Козлов

- Кафедра фармакологии и Отдел иммунологии, Российский государственный медицинский университет
- Лаборатория экспериментальной иммунологии и иммунофармакологии, ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии

ИММУНОТЕРАПИЯ – НАЧАЛО, 1796-1908

2008 г. – 100-летие Нобелевской премии И.И. Мечникова и П. Эрлиха

Э. Дженнер



Вакцинация

Э. Беринг



Пассивная иммуноТРП

П. Эрлих

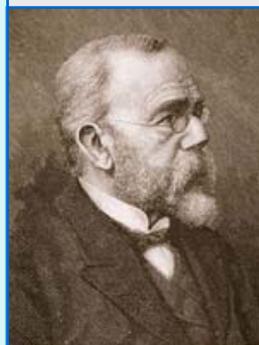


Рецепторная теория

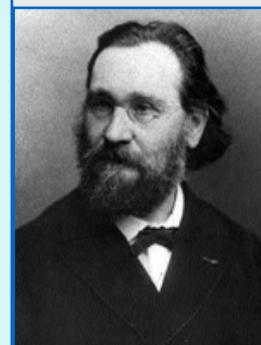
В. Колей



Иммунотерапия опухолей



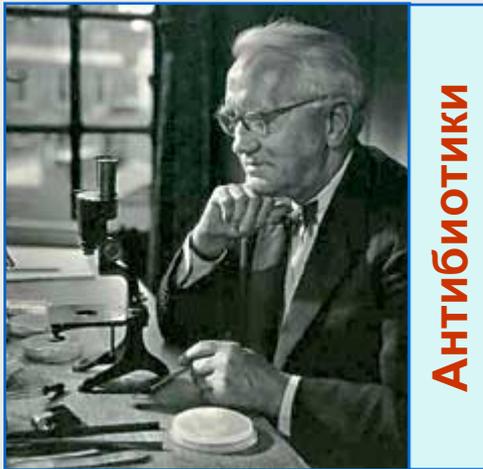
Р. Кох



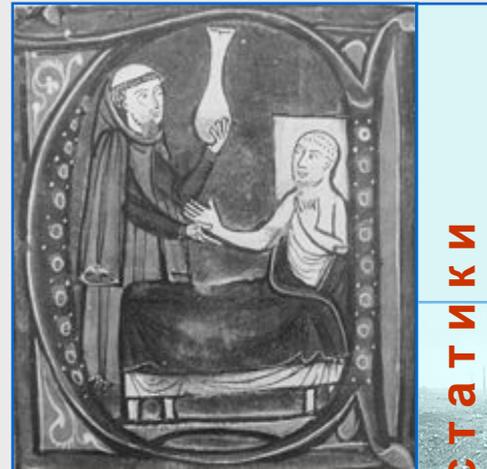
И. Мечников

ИММУНОТЕРАПИЯ – КРИЗИС, 1930-е

А. Флеминг

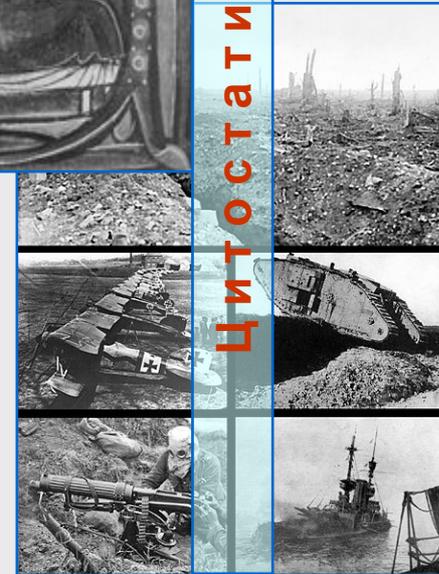


М. Захария Рази



Всего за 3 десятилетия заложенное в течении 100-летия первое и очень перспективное направление в фармакотерапии инфекций и опухолей практически прекратило свое существование.

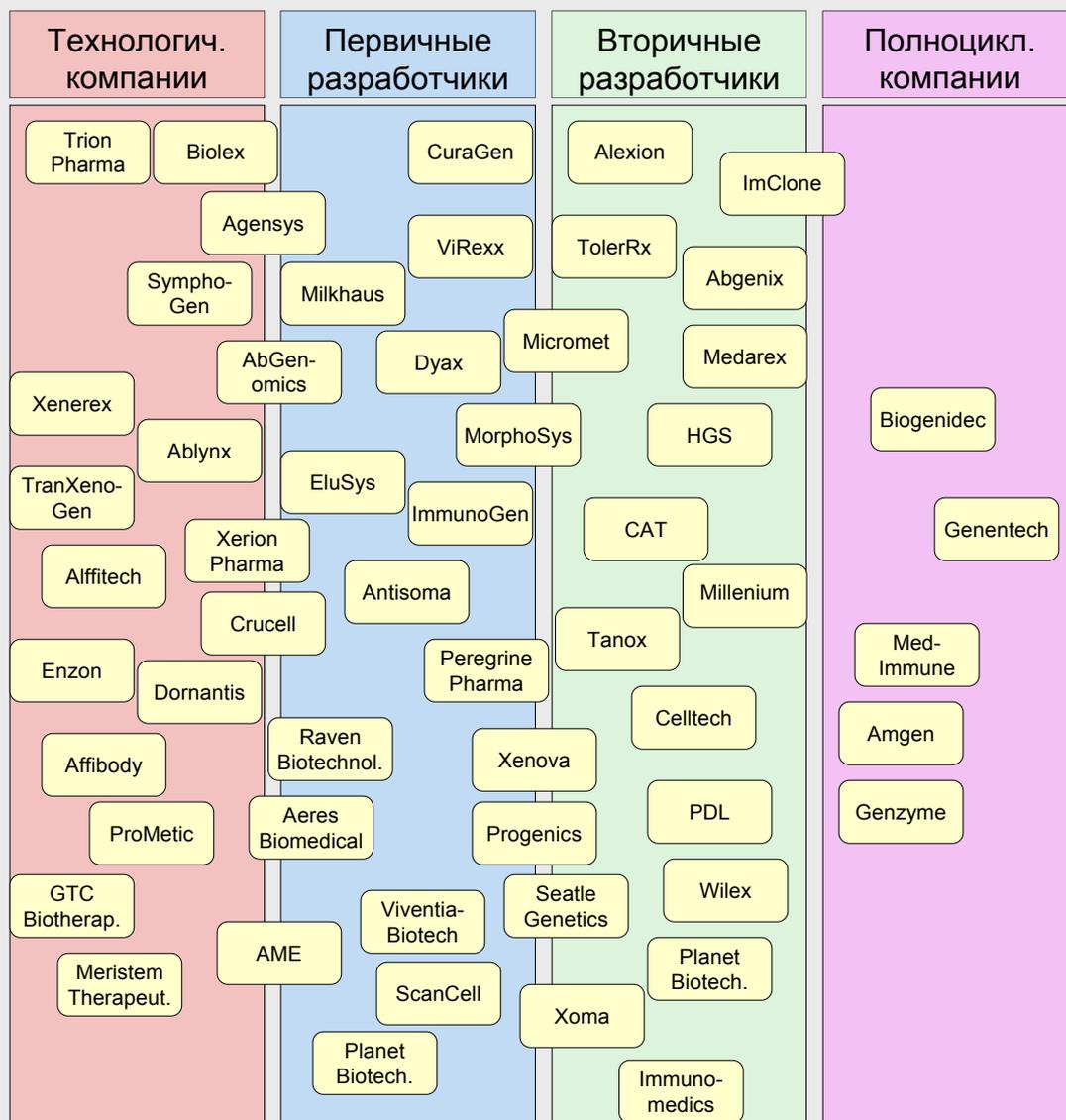
Так продолжалось более 50 лет!



I Мировая война

ОСОБЕННОСТИ РЕНЕССАНСА

МКАТ – НОВАЯ ЭРА В ФАРМАКОЛОГИИ!



Abbott
(IL, USA)

AstraZeneca
(London)

Bristol-Myers Squibb
(New York)

GlaxoSmithKline
(Brentford, UK)

Eli Lilly
(IN, USA)

Johnson & Johnson
(NJ, USA)

Merck & Co.
(NJ, USA)

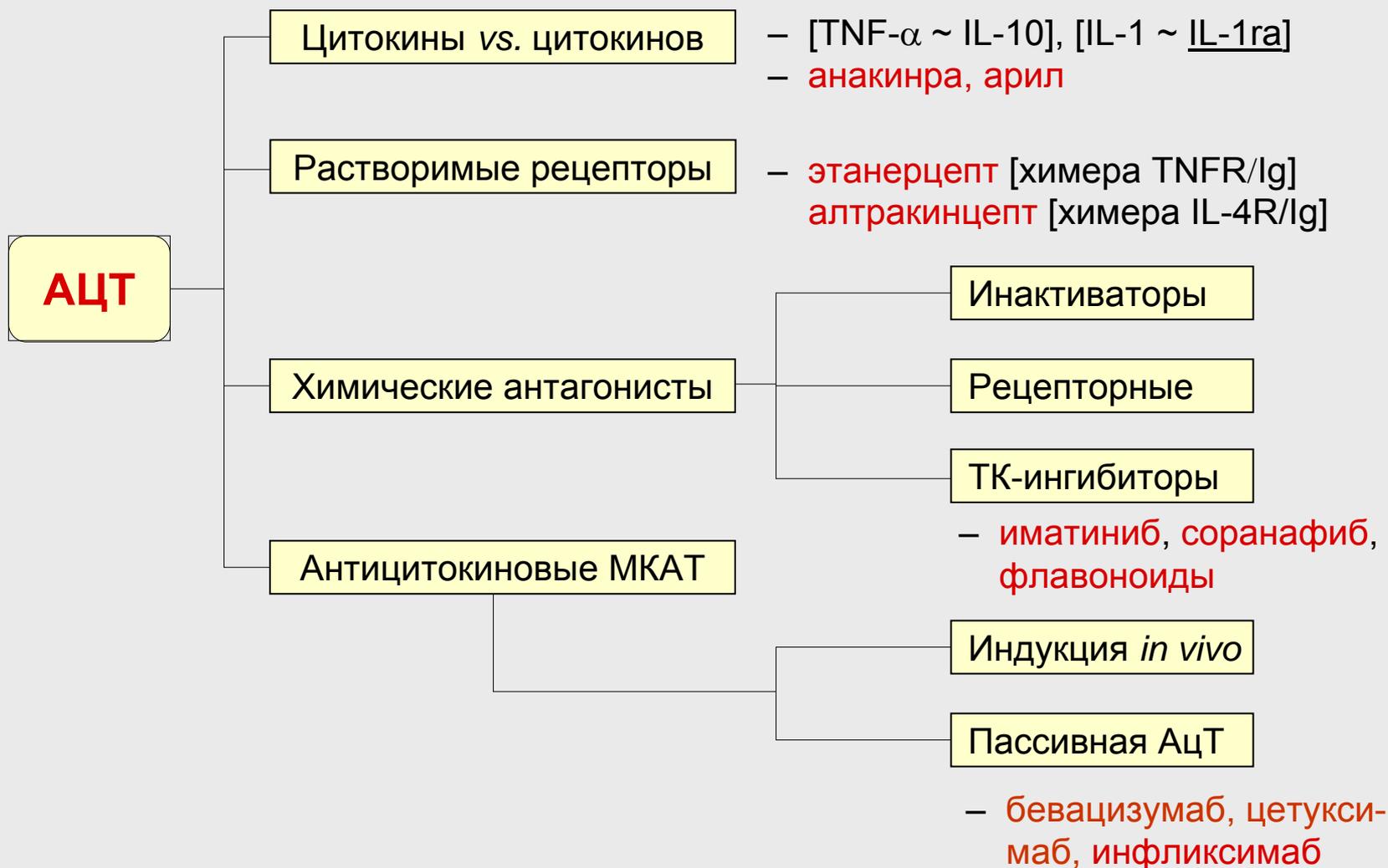
Novartis
(Basel)

Pfizer
(New York)

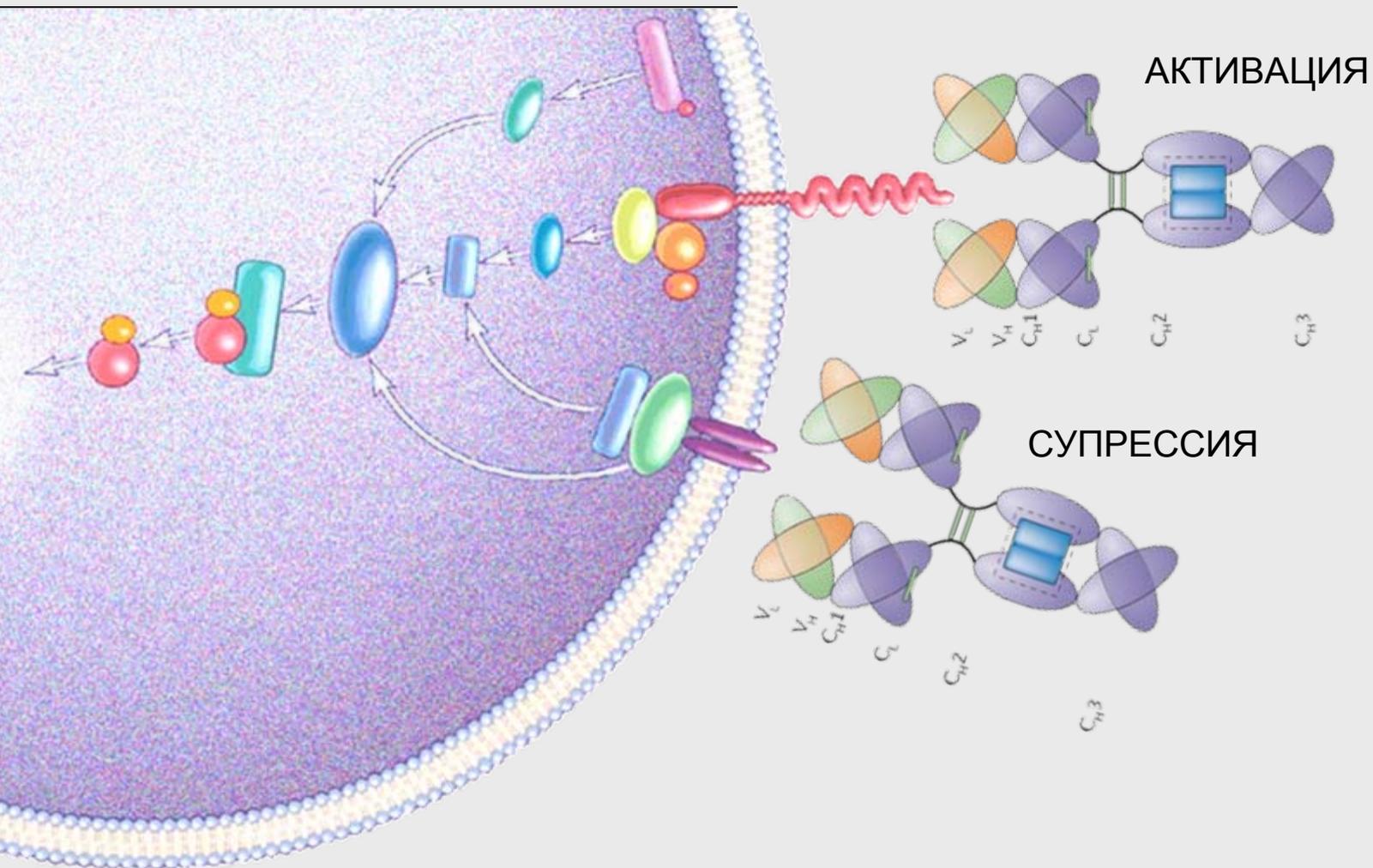
Roche
(Basel)

> **100** фармкомпаний
> **\$2'5 млрд.** инвестиций
> **\$15 млрд.** продаж 2008 г.

АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ



ЕДИНАЯ «ПЛАТФОРМА»



МКАТ – НОВАЯ ЭРА В ФАРМАКОЛОГИИ и ТЕРАПИИ???



МКАТ: идентификация той или иной ключевой «патологической молекулы» (при условии ее иммуногенности) запускает направленное производство эффективного высокоспецифического лекарства для лечения заболеваний вне зависимости от их локализации.

МКАТ – НОВАЯ ЭРА В ТЕРАПИИ!

29 - международная регистрация
152(528) – клин. испытаний
~7'000 - потенциальные

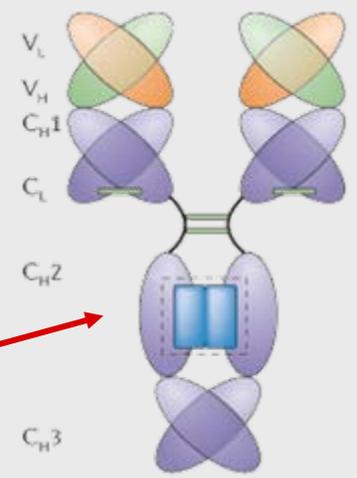
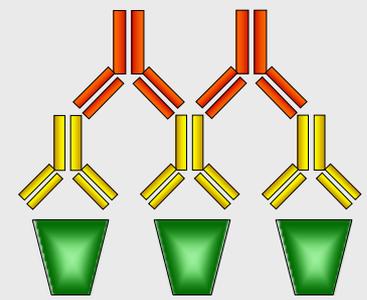


ПОКАЗАНИЯ:

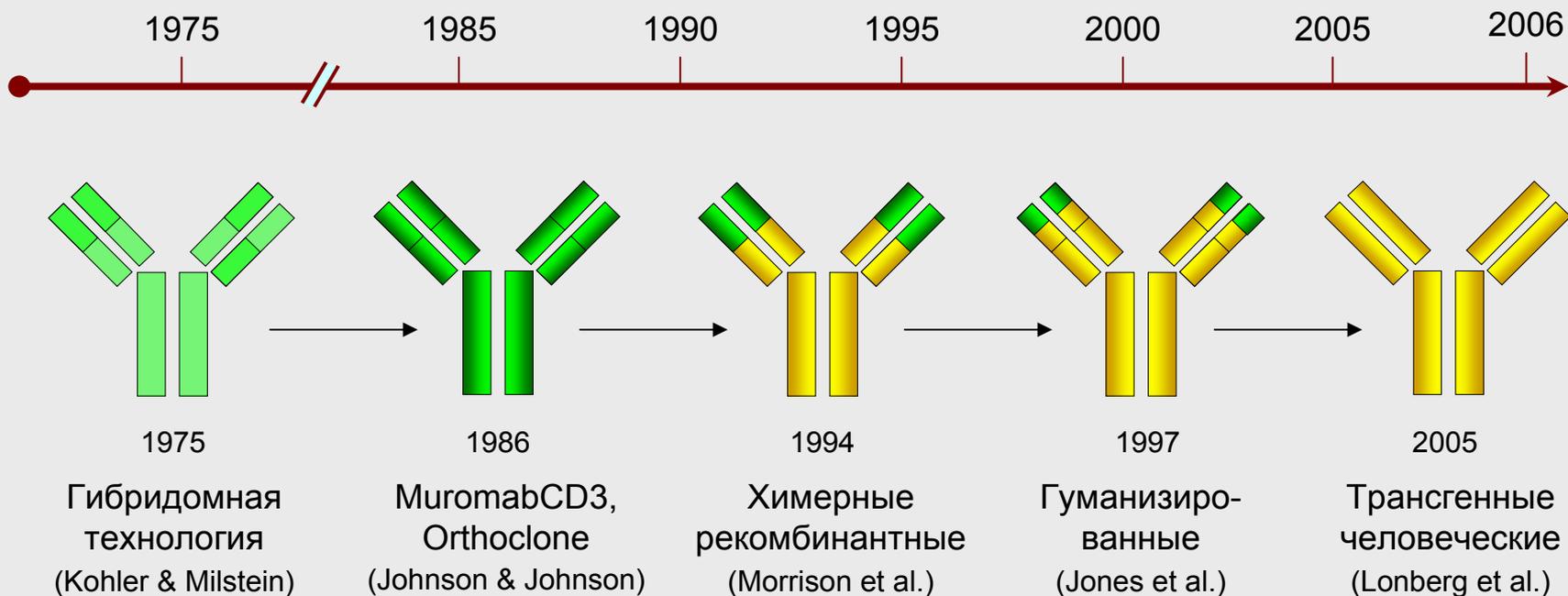
- Онкологические заболевания
- Аутоиммунные заболевания и атопии
- Отторжение трансплантата
- Инфекции
- Воспаление различного генеза (анти-TNF α , анти-CXCL10, анти-PDGF-D, анти-C'5)
- Системный склероз (анти-TGF β 1), идиопатический фиброз легких (анти-TGF β), пневмосклероз (анти-CTGF)
- Сердечно-сосудистая патология (анти-gr IIb/IIIa)
- Остеопороз (анти-RANKL)
- Гиперпаратиреозидизм (анти-PtH)
- Мышечная дистрофия (анти-GDF-8)
- Болезнь Альцгеймера (AZD3102)

ХАРАКТЕРИСТИКИ «ИДЕАЛЬНОГО» МКАТ

- **Изначально решенные проблемы:** специфичность, низкая частота побочных эффектов не связанных с основным, нет токсичных продуктов метаболизма и влияния на систему Р450, реутилизация продуктов распада
- **Отсутствие иммуногенности:**
 - неэффективность – блокирующие АТ при длительном использовании
 - активация сигнальных путей – образование мультилигандных комплексов
- **«Хорошая» фармакокинетика:**
 - Возможность варьировать $T_{1/2}$ – период полувыведения сравнимый с IgG1 (10-21 день) или не более $n \times 10$ мин.
 - Быстрое распределение в тканях (IgG – 5-7 дней) и прохождение через гистогематические барьеры
- **Контролируемая цитотоксичность (С' или Ab):**
 - значительные побочные эффекты – уничтожение клеток-продуцентов или клеток-мишеней
 - повышенный клиренс препарата – снижение $T_{1/2}$



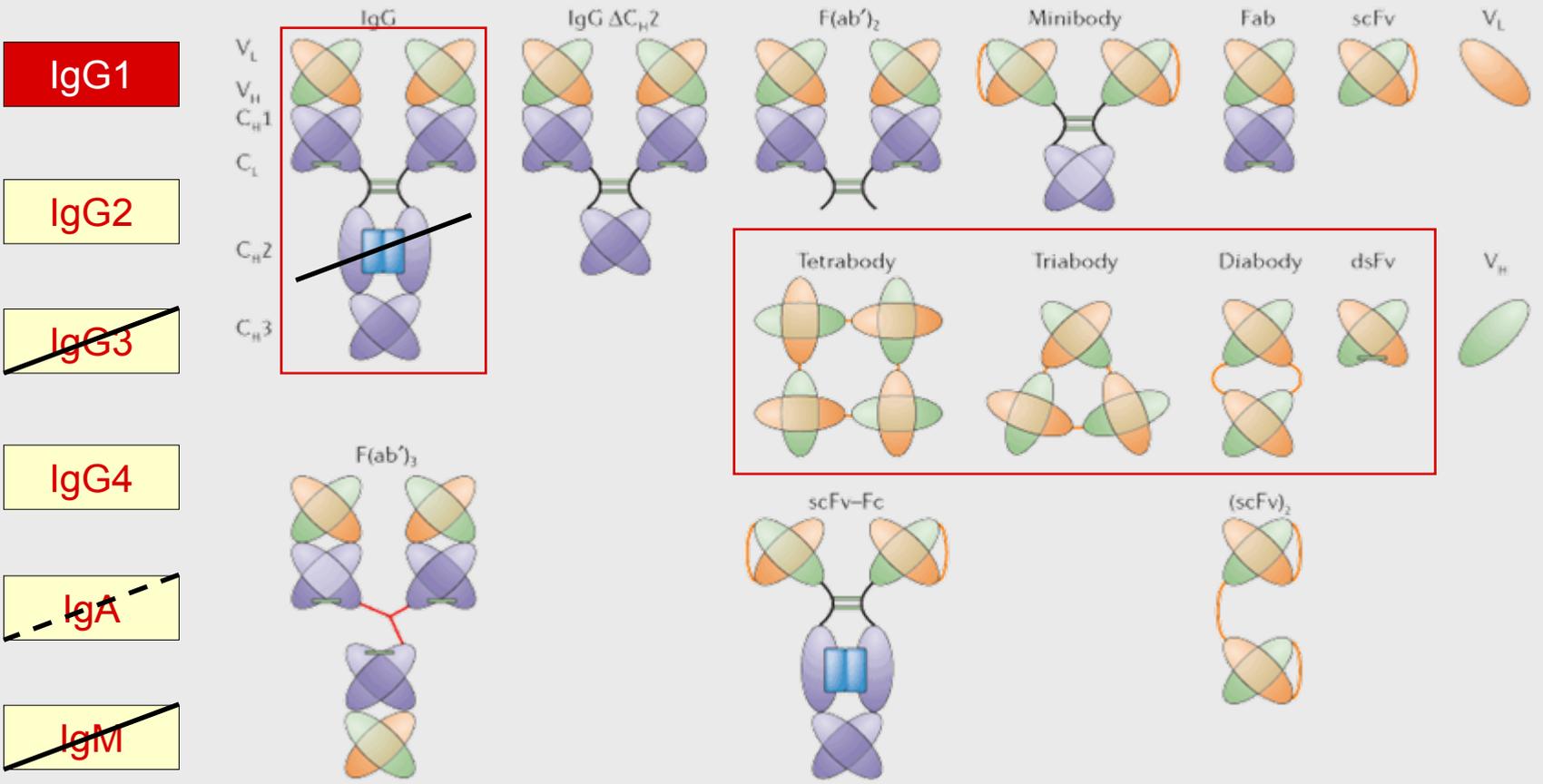
СНИЖЕНИЕ ИММУНОГЕННОСТИ



- ↓
- ELISA
 - IFA

Название	Поколение	Ig _{мышь} / Ig _{человек} (%)
Мышиные МКАТ	I	100/0
Химерные МКАТ	II	30/70
Гуманизированные МКАТ	III	5/95
Трансгенные МКАТ человека	IV	0/100

АБСОРБЦИЯ, T_{1/2}, ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ



- **МКАТ с прямой цитотоксичностью** – антитела с «пришитым» на Fc-фрагмент бактериальным токсином или радиоизотопом (гемтузумаб озогамицин, ибритумомаб).
- **Pegol Fab** – фрагмент(ы) антител «пришитые» к полиэтиленгликолю. Резкое увеличение T_{1/2}. **Хит 2007-2010 гг.** (14 препаратов в стадии II-III КИ)



ОСТАВШИЕСЯ ПРОБЛЕМЫ

(диалог с пессимистом)

- **Цена препаратов:**
 - МКАТ - 1000 \$/г, химически синтезируемые - 5 \$/г
 - В 1986 г. ПК IBM-286 стоил 3'500 USD
- **Недостаток «достоверно» патологических молекул**
 - МКАТ – технология производства лекарственных препаратов опередившая фундаментальные исследования. **МИШЕНИ ИСЧЕРПАНЫ?!**
 - МКАТ – момент истины для результатов экспериментальных исследований. Преувеличенная роль тех или иных молекул в патогенезе заканчивается провалом клинических испытаний МКАТ: IL-5, IL-15
 - «Рано нас еще хоронить»
- **Ограниченность путей введения**
 - Только инъекционные формы (искл. мишени в ЖКТ)
 - Вы еще увидите силу наших нанотехнологий



ОСТАВШИЕСЯ ПРОБЛЕМЫ

(диалог с оптимистом)

- **Эффективность противоопухолевых МКАТ:**
 - 15-20% отвечаемости
 - увеличение 5-летней выживаемости 25-30% в отвечающей группе
- **Причины:**
 - поликлональность опухоли с наличием 0-клеток
 - низкая экспрессия рецептора (нужна амплификация генов)
 - мутации в экстраклеточном домене рецептора
 - мутации в системе передачи сигнала с аутофосфорилированием факторов передачи
- **Опухоли не самая лучшая мишень для МКАТ – панацеи не получилось, ОПЯТЬ, блин**

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

100 лет со дня рождения и 20 лет со дня реабилитации



ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

быстрый АГ-неспецифический ответ
на любое вторжение

Внешняя защита

- ▶ Кожа
- ▶ Слизистые
- ▶ Секреты

Внутренняя защита

- ▶ Фагоциты
- ▶ Антимикробные белки
- ▶ Воспал. каскад
- ▶ Натуральные киллеры

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ:

медленный ответ,
направленный на
определенный АГ

- ▶ Гуморальный (антитела)
- ▶ Клеточный (цитотоксические лимфоциты)



Все чуждое нам

1

2

3

1

— >90%

2

— >9,9%

3

— <0,1%

ПРОГРЕСС В ИССЛЕДОВАНИЯХ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА: PAMP И PRR

PAMP { патоген-ассоциированные
молекулярные образы
(patogen-associated
molecular pattern)

- Липополисахарид – грам[–]
- Липотейхоевые кислоты – грам[+]
- Пептидогликан – грам[–] и грам[+]
- Бактериальная ДНК
- Двуспиральная РНК (вирусы)
- Глюканы (грибы)
- Маннаны

PRR { паттерн-распознающие
рецепторы
(pattern-recognition
receptor)

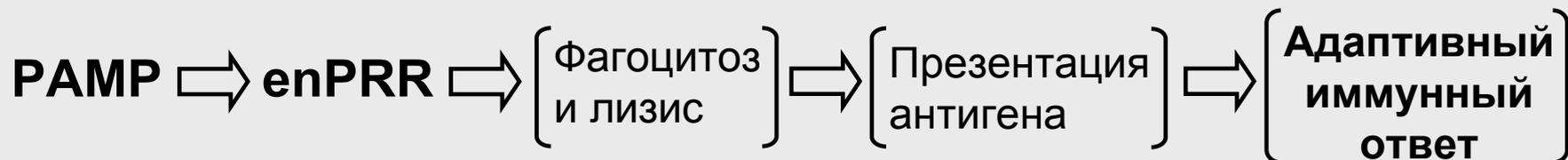
- Эндоцитозные PRR
 - # Скавенджер
 - # Маннозные
 - # Глюкановые
- Сигнальные PRR
 - # Toll-подобные 1-13
 - # NOD 1-2

РЕЦЕПТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА (PRR)

Тип PRR	PRR	Лиганды	Тип патогена
Эндоцитозные	Маннозные	Углеводы и гликопротеиды с высоким содержанием маннозы (маннаны)	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-], грибы
	Скавенджеры	ЛПС, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]
Сигнальные	TLR-1	Триациллипептиды, модулин <i>M. tuberculosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]
	TLR-2	Липопропротеиды большинства патогенов, пептидогликаны, липотейхоевые и маннуроновые кислоты, порины <i>Neisseria</i> , атипичные ЛПС, факторы вирулентности <i>Yersinia</i> , вирионы CMV, зимозан	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+], грам-[-], грибы, вирусы
	TLR-3	Двунитчатая РНК	<ul style="list-style-type: none"> вирусы
	TLR-4	ЛПС, HSP60, маннуроновые кислоты, флаволипиды, тейхуроновые кислоты, пневмолизин, оболочечный белок RSV	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+], грам-[-], вирусы
	TLR-5	Флагеллин	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]
	TLR-6	Диациллипептиды, модулин, липотейхоевая кислота, зимозан	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+], грибы
	TLR-7	Однонитчатая GU РНК	<ul style="list-style-type: none"> вирусы
	TLR-8	Однонитчатая GU РНК	<ul style="list-style-type: none"> вирусы
	TLR-9	Неметилированная CpG ДНК	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]
	TLR-10, 12, 13	Неизвестны	
	TLR-11	Профилин	
	NOD1	Пептидогликаны (GM-Tri _{Dap})	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]
NOD2	Пептидогликаны (ГМДП)	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-] 	

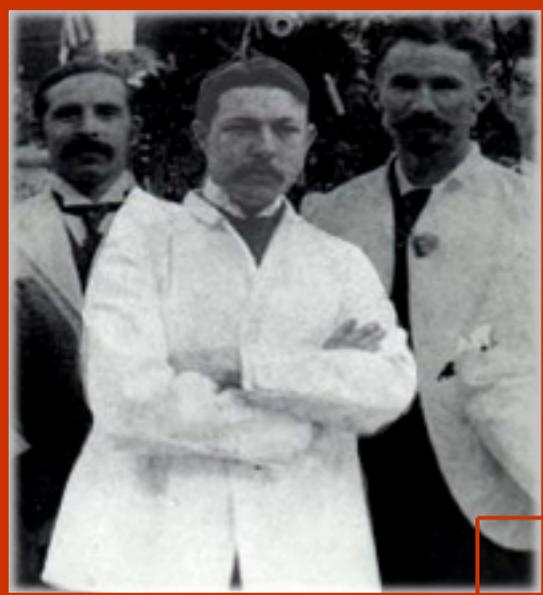
РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА ЧЕРЕЗ СИГНАЛЬНЫЕ PRR

ЭНДОЦИТОЗНЫЕ PRR (enPRR)



СИГНАЛЬНЫЕ PRR (sPRR)





В 1893 году американский хирург Вильям Колей (William Coley) впервые использовал в медицинской практике неочищенный экстракт лизированных бактерий, получивший впоследствии название «Колей-токсин».

С помощью данного препарата Колей провел курс терапии 894 пациентам с подтвержденным диагнозом «карцинома» или «саркома» и добился 45% увеличения пятилетней выживаемости больных.

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ИМП)

взгляд через столетие

- **0 поколение – живые бактерии**

- # **Колей-токсин** (Вильям Колей, США, 1893-2004 гг.)

- # **БЦЖ** (рак мочевого пузыря)

} **опухо-
ли**

- **I поколение – лизаты микроорганизмов**

- # **Полипатогенные** (бронхомунал, имудон, ИРС-19, паспат)

- # **Монопатогенные** (рузам, постеризан)

- **II поколение – частично очищенные компоненты**

- # **Липополисахариды** (продигиозан, пирогенал, лентинан)

- # **Пептидогликаны** (рибомунил, иммуномакс)

- # **Рибосомы** (рибомунил)

- # **Нуклеиновые кислоты** (нуклеинат натрия, ридостин)

} **инфек-
ции**

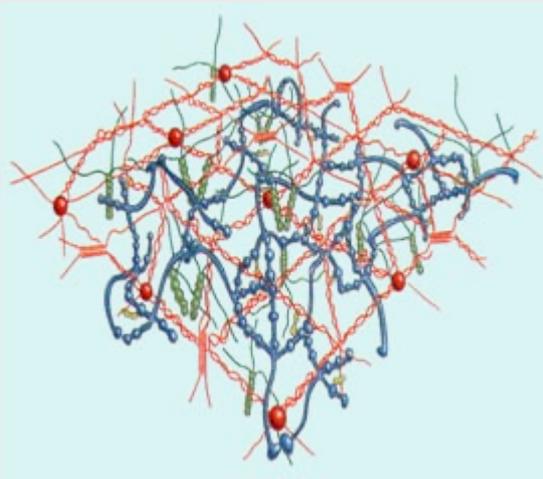
ИМП ВЛИЯЮТ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ИНАЧЕ, ЧЕМ ВАКЦИНЫ

ИМП влияют на иммунную систему иначе, чем вакцины: развитие антиген-специфического иммунного ответа к компонентам препаратов не является лидирующим механизмом их действия

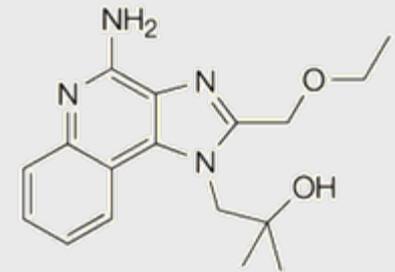
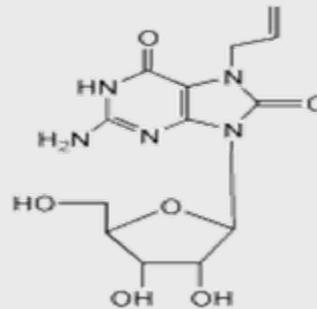
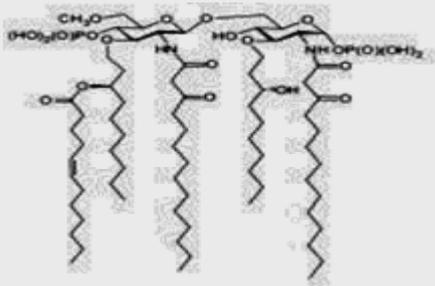
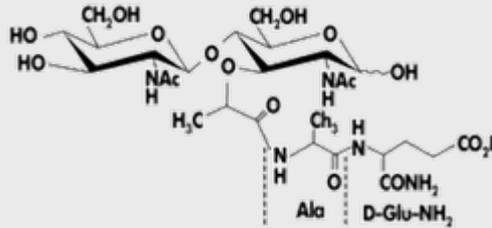
Изменение состава препаратов не сильно влияет на их клиническую эффективность: «работают» и монопатогенные, и полипатогенные; и 3-компонентные и 18-компонентные

Грубая очистка ИМП сопровождается увеличением их токсичности и уровня побочных реакций при той же эффективности: ЛПС (продигиозан, пирогенал) основной патогенетический фактор септического шока

ПРОГРЕСС В МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИКРОБИОЛОГИИ: ОТ РАМП К МИНИМАЛЬНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМ ФРАГМЕНТАМ (МБАФ)



GGTGCATCGATGCAGGGGGG
TCCATGGACCGTTCTGAGCGTT
TCGTCGTTCGAACGACCGTTGAT



МБАФ – АГОНИСТЫ СИГНАЛЬНЫХ PRR

ЭНДОЦИТОЗНЫЕ PRR (enPRR)



СИГНАЛЬНЫЕ PRR (sPRR)



КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ PRR

Тип препарата	PRR	Клиника
Агонисты-МБАФ		
ГМДП (пептидогликан)	NOD2	зарегистрированный ИмСт
GM-TriDap (пептидогликан)	NOD1	клинические испытания
Poly IC-Poly Arg (вир. РНК)	TLR-3	адъювант
MPLA (липополисахарид)	TLR-4	адъювант, ИмСт
CpG ODN (бакт. ДНК)	TLR-9	астма, онкология, адъювант
Химические агонисты		
CRX-675, Ribis29	TLR-4	адъювант, ИмСт
Имиквимод, изатарибин	TLR-7	зарегистр. противовирусные
ANA773	TLR-7	противовирусный
Антагонисты		
Налоксон/налтрексон	TLR-4	нейропатическая боль
Eritoran (E5564)	TLR-4	кардиовоспаление
Modif. CpG ODN	TLR-9	энцефаломиелит (РС)

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ СТИМУЛЯЦИИ МБАФ

- Цитокиновый каскад, запускаемый с сигнальных PRR (TLR-4 и -9, NOD1-2), индуцирует поляризацию иммунного ответа в направлении Th2→Th1 (в основном за счет гиперпродукции IFN-γ)
- Действие МБАФ на иммунную систему аналогично эффекту СИТ. При совместном применении эффекты двух видов терапии синергичны. Комбинация МБАФ + Ал → апоптоз Ал CD4 Т-клеток
- 9 клинических испытаний МБАФ в составе аллерговакцин при аллергическом рините и атопической БА:
 - # CpG ODN – Аллерген – TLR-9 (Dynavax Technologies)
 - # MPLA – Аллерген – TLR-4 (Allergy Therapeutics Ltd)

FDA
APPROVED

EU
CERTIFIED

- Экспериментальные исследования МБАФ в качестве поляризующих иммуностимуляторов

ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ (ИТК)

- 1970-е – «тирозинкиназы не могут играть существенную роль в системе передачи сигнала, т.к. их объем не превышает 0,3% от всех внутриклеточных белков»
- 1980-е – «в 0,3%, приходящихся на тирозинкиназы, входит несколько сотен ферментов, способных обеспечить проведение высокоспецифичного сигнала от поверхности клетки к ядру».
- Конец 1980-х – Ciba Geigy (Novartis), создание исследовательской группы под руководством N. Lyndon & A. Matter → иматиниб (ингибитор ABL тирозинкиназы)
- 1990-е – «набор тирозинкиназ специфичен для каждого типа клеток и даже для каждого функционального состояния клеточной популяции»

«-TINIB» - НОВЫЙ КЛАСС ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иматиниб

Эрлотиниб

Дазатиниб

Гефитиниб

Лопатиниб

Нилотиниб

Санитиниб

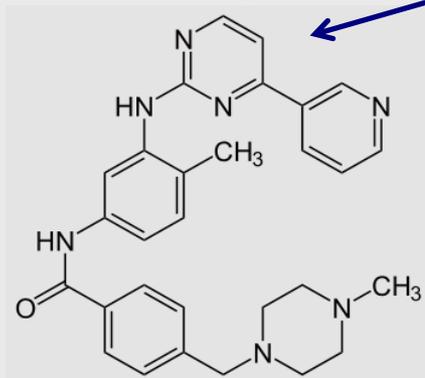
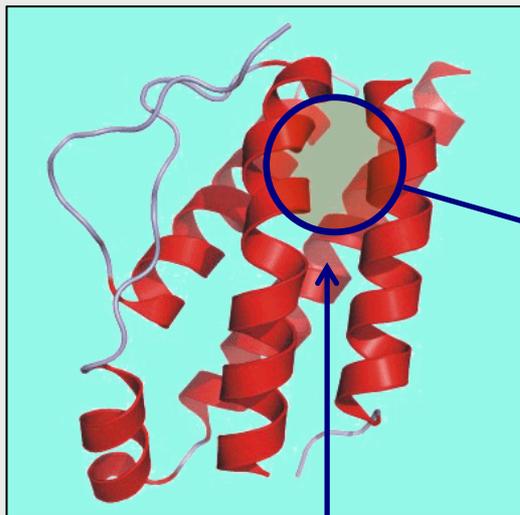
Сорафениб

Вандетаниб

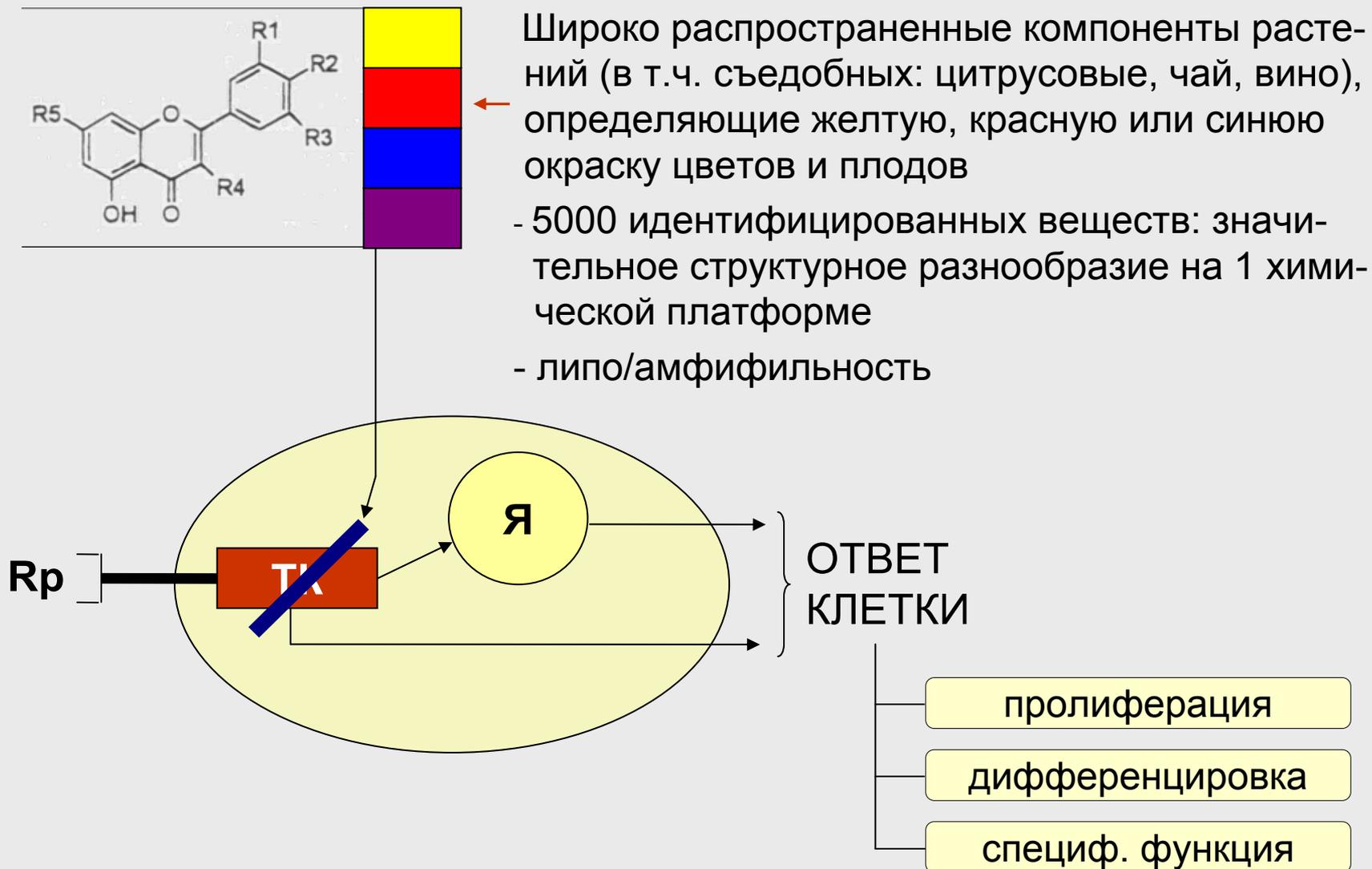
16 «хитов» - ингибиторов ТК от крупнейших фармпроизводителей для терапии опухолевых заболеваний

А ЕЩЕ И «-ROLIMUS»

«-TINIB»: КОМБИНАЦИЯ 2 ТЕХНОЛОГИЙ



БИОФЛАВОНОИДЫ – 1 химическая платформа и 5000 идентифицированных веществ



БИОФЛАВОНОИДЫ – СЕЛЕКТИВНЫЕ БЛОКАТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗ И ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ

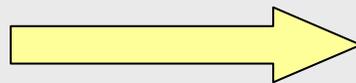
ФЛ	Мишень	Клиника
Luteolin	JNK, AP-1	воспаление в ЦНС
Biochanin A	P-glycoprotein	лекарственная. устойчивость
Curcumin	p38 MAPK	хрон. exper. колит
Fisetin	IкВ, NF-кВ	воспаление в ЦНС, АИЗ
Hesperidin	Cas-3 (актив.)	рак кишечника
FRS 1000	phosphodiesterase 5A	виагра-подобный эффект
Engeletin	aldose reductase	диабет

БИОФЛАВОНОИДЫ – «ПРОБЛЕМЫ» С ФАРМАКОКИНЕТИКОЙ

In VIVO (injec.)

- Противовоспалительный
- Противовомикробный
- Антиаллергический
- Противоопухолевый
- Ангиопротективный
- И еще более 20 активностей

?



In VIVO (per os)

- Профилактический противоопухолевый
- Профилактический противоиатеросклеротический

Большинство природных флавоноидов имеет очень низкую биодоступность (<5%) и быстро метаболизируется

Господи, ну за ЧТО мне все это!!!

Иммунофармаколог



Ваня, почему, когда я слушаю про это – у меня потом 2 дня болит голова!!!

Фармаколог-классик