

**Иммуномодуляторы:  
механизм действия и  
клиническое применение.**

**Пинегин Б.В.  
ФГБУ «ГНЦ - Институт  
иммунологии» ФМБА России**

**Nonspecific stimulation  
of the phagocytic cells through  
the injection of aseptic infla-  
mmatory substances  
could increase patients  
resistance against infections  
(I.I.Metchnikoff. 1892).**

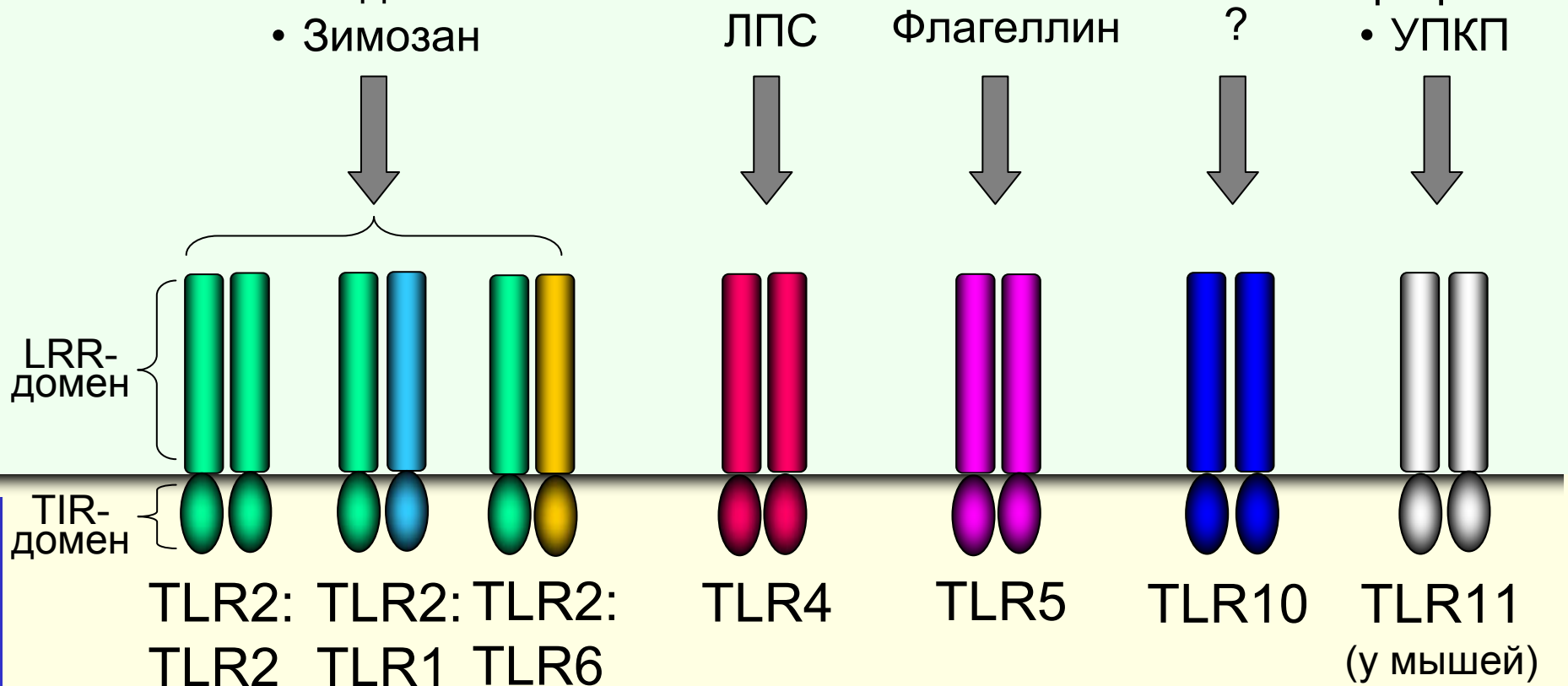
## **Microbially derived preparations**

*Coley W.P. (1895) used bacterial culture filtrates ( Str.pyogenes & Serratia marcescens)*

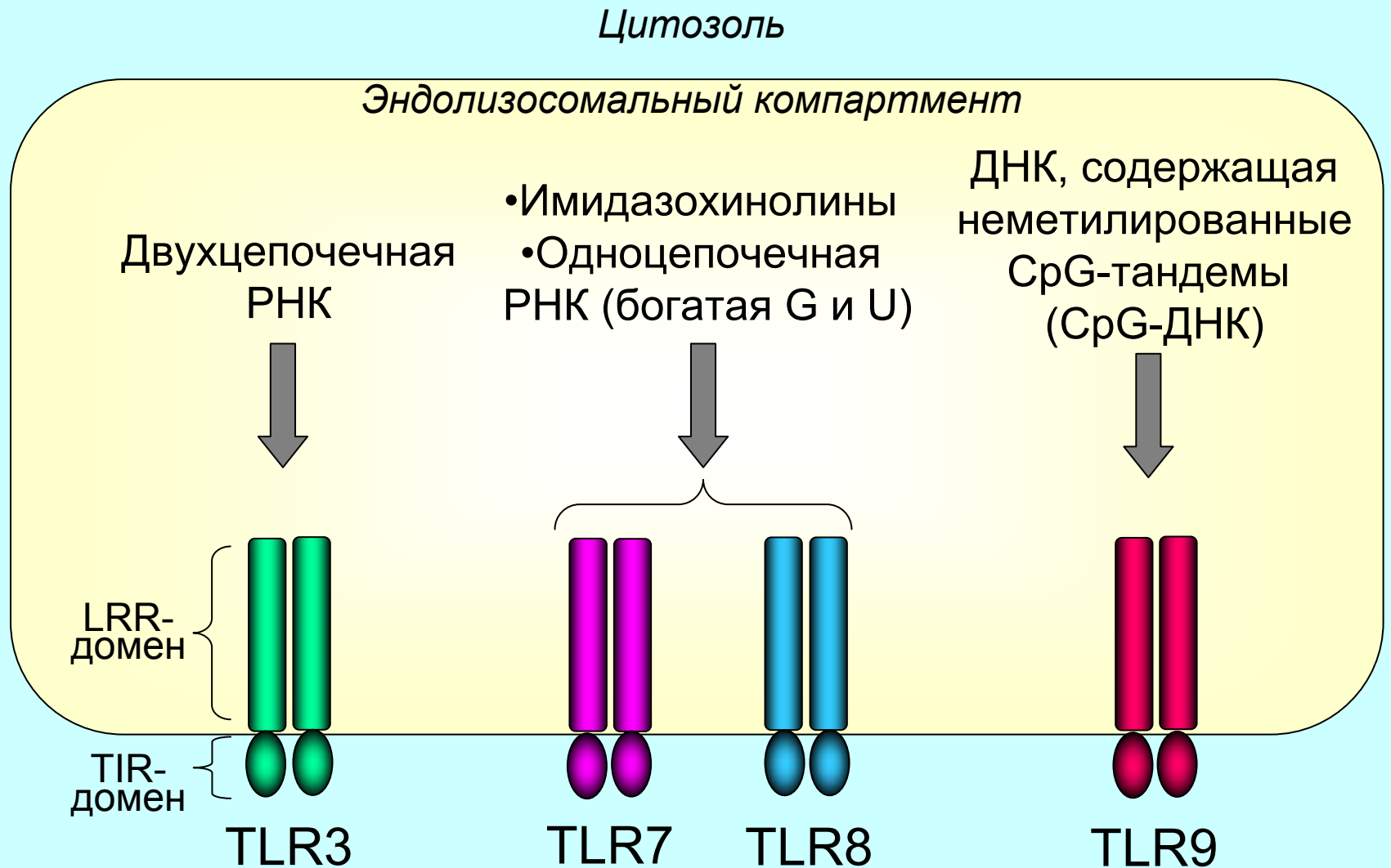
*to enhance rejection of tumor cells by the immune system of patients with inoperable malignant tumors*

# Поверхностные TLR и их лиганды

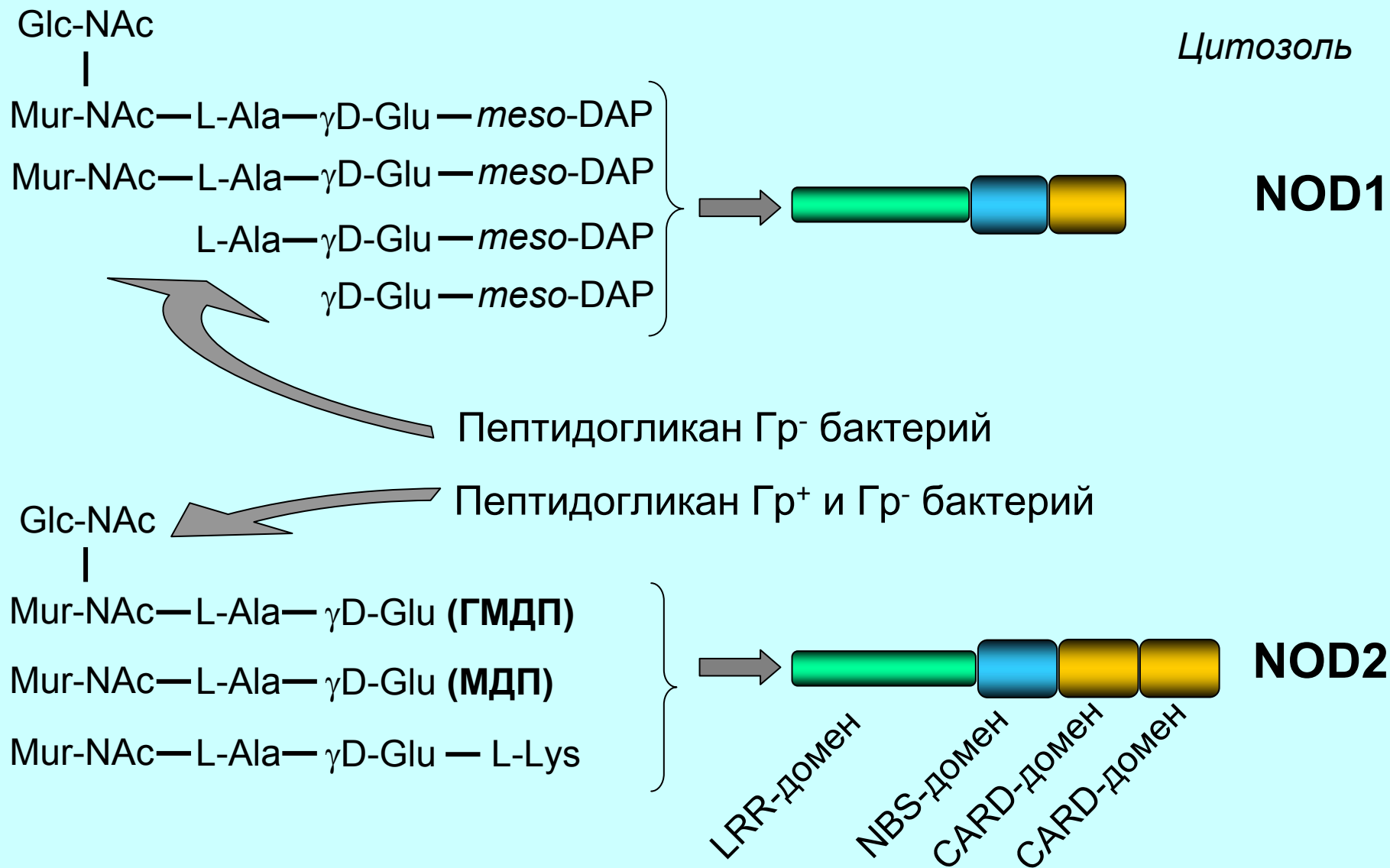
- Диацил- и триацил-липопептиды
- Липотейхоевые к-ты
  - Пептидогликан
  - Зимозан

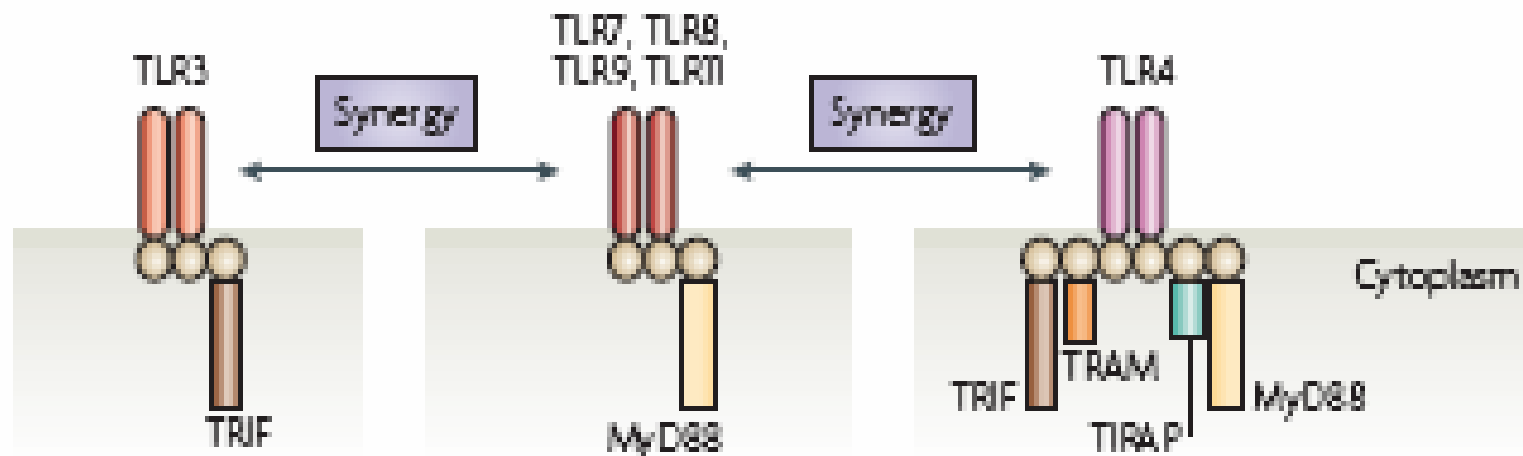


# Внутриклеточные TLR и их лиганды



# NOD-рецепторы и их лиганды





TLR ligand combinations synergistically induce production of IL-12 p70. Ligands for Toll-like receptor 7 (TLR7), TLR8, TLR9 and TLR11 can synergize with ligands for TLR3 or TLR4 for interleukin-12 (IL-12) p70 production. Although no or very little IL-12 p70 is synergistically induced by the combination of ligands for either TLR2 and TLR3 or TLR4, or TLR3 and TLR4, other pro-inflammatory cytokines are induced more than additively by these receptor combinations. MyD88, myeloid differentiation primary-response gene 88; TIRAP, Toll/IL-1 receptor (TIR)-domain-containing adaptor protein; TRAM, TRIF-related adaptor molecule; TRIF, TIR-domain-containing adaptor protein inducing interferon- $\beta$ .

# ЛИЗАТ БАКТЕРИЙ (Coley W.P., 1893)

ДНК

Клеточная  
стенка



**ДНК бактерий (Messina et al., 1991)**

**СрG олигодезоксинуклеотиды  
(Krieg A.M. et al., 1995)**

**тип А и тип В СрG ОДН  
(Verthelyi D. et al., 2001, Krieg A.M., 2002)**

# Терапевтическое применение CpG ОДН

## (А.М. Krieg, 2002)

- **вакцинные адъюванты: повышают эндоцитоз АГ дендритными клетками и их созревание (Т. Maurer at al., 2002)**
- **иммунотерапия рака: протективный и лечебный эффекты, адъюванты в противораковых вакцинах**
- **иммунотерапия аллергических заболеваний**

# **PF-3512676 – агонист TLR9 (ProMune , Coley Pharmaceutical Group)**

- 
- **Закончена III/IV фазы КИ при немелкоклеточном раке лёгких (Leishma G. et al. 2005).**
- **Проводится II/III фзы КИ при неоперабельной форме меланомы стадия III/IV (Weber JS et al.2009).**

# **Poly-ICLC**

 **(polyinosinic-polycytidylic acid, HILTONOL)**

**Является лигандом TLR-3 и индуктором  
IFN и CXCL10 (IP-10).**

**Проходит 2-ю фазу клинических испытаний**

 **при глиобластоме головного мозга**

**(N.Butowski. 2010)**

## ***Имиквимод -***

***топический иммуномодулятор для лечения папилломовирусной инфекции, старческого кератоза, сквамозно-клеточной карциномы, поверхностной базально-клеточной карциномы, узелковой базально-клеточной карциномы, злокачественного лентиго и др. (Del Rosso JQ. 2007).***

# **Имиквимод (Caspari AA. 2007)**

**(1-[2-метилпропил]-1H-имидазол [4,5-с]  
хинолин-4-амин).**

**1.Рецепторы TLR7/8**

**2.Индукторы Th1-опосредованного  
иммунного ответа.**

**3.Индукторы ИНФү**

# Строение CWS-BCG



(Azuma J., Seya T., 2001)



(M. Fillion, N.C. Phillips, 2001)

# Терапевтические возможности CWS-BCG

(M.C. Fillion, N.C. Phillips, 2006)

- рак мочевого пузыря (II-я фаза клинических испытаний)
- рак простаты (I-я фаза клинических испытаний)



**Most recent results clearly indicate that immunostimulants are a very useful tool for the treatment of patients with cancer and infectious diseases (I.Azumo, T.Seya. 2004)**

# Принципы клинического применения иммуномодуляторов

- **вторичные иммунодефицитные состояния:** комплексное лечение хронических инфекционно-воспалительных процессов
- **онкологические заболевания:** профилактика рецидивов заболевания, снижение частоты инфекционных осложнений, стимуляция лейкопоэза и др.

# Признаки вторичных иммунодефицитов (Azar AF, Ballas ZK. 2007)

## Инфекционные признаки:

1. Необычно частые инфекции.
2. Необычная тяжесть инфекций.
3. Необычная продолжительность инфекций.
4. Необычные осложнения.
5. Необычные возбудители.

## Неинфекционные признаки:

6. Преждевременная потеря зубов.
7. Необъяснимые бронхоэктазы.
8. Плохое заживление ран.
9. Хроническая диарея или мальабсорпция.
10. Аутоиммунные заболевания.
11. Гематологические расстройства.
12. Плохое самочувствие («failure to thrive»).




# Причины вторичных иммунодефицитов

1. Плохое питание.
2. ВИЧ-инфекция.
3. злокачественные заболевания.
4. Иммуносупрессивные лекарства.
5. Радиационные воздействия.
5. Иммуномодулирующие агенты :
  - Ритуксимаб (подавляет В-клетки).
  - Инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, анакинра.
6. Гипогаммаглобулинемия, индуцированная лекарствами:
  - Некоторые антиэпилептические средства.
7. Белковые потери :
  - Нефротический синдром, энтеропатия, тяжёлые ожоги.
8. Метаболические болезни:
  - Диабет, поражения печени, уремия.
9. Стрессовые ситуации.
10. Хирургические операции, травмы, ожоги.


# **Применение иммуномодуляторов в онкологии**


- **снижение токсического эффекта радио- и химиотерапии**
- **снижение числа инфекционных осложнений**
- **стимуляция лейкопоэза**
- **снижение возможности рецидива заболевания**

## ОК-432 (Picibanil) – лизат *Str. pyogenes*

-  I. У 20 больных с карциномой полости рта II и III стадий, получавших Tegafur в сочетании с радиотерапией и ОК-432, наблюдалась полная регрессия опухоли.  
(Sato M. et al. 1997)
-  II. У 16 больных с раком прямой кишки и перитонеальным экссудатом, получавших местно ИЛ-2 и ОК-432, наблюдалось исчезновение опухоли и экссудата и приток в брюшную полость CD3 CD4 Т-клеток, синтезирующих ИНФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ .  
(Yamaguchi Y. et al. 2003)
-  III. У 5 больных с перитонеальным карциноматозом, устойчивых к стандартной химиотерапии, при лечении ЛАК-клетками и ОК-432 наблюдалось:
  - существенное уменьшение выпота и опухолевых маркеров в сыворотке и в выпоте;
  - повышение уровня ИНФ- $\gamma$ ;
  - выживаемость средняя 9 мес.(Morisaki T. et al. 2003)

## Lentinan - $\beta$ -глюканы из гриба *Lentinus erodes*


 Включение Lentinan в лечение больных с неоперабельным раком желудка Tegafur снижает токсичность лечения и увеличивает продолжительность жизни.

 У 6 больных с IV стадией рака желудка, получавших после операции химиотерапию и Lentinan (до 1,5 года), рецидив отсутствовал в течение 4-х лет.

*(Nimura H. et al. 2003, Kimura Y. et al. 2003, Kagawa R. et al. 2007)*

## Lentinan - $\beta$ -глюканы из гриба *Lentinus erodes*

 Включение Lentinan в лечение больных с неоперабельным раком желудка Tegafur снижает токсичность лечения и увеличивает продолжительность жизни.

 У 6 больных с IV стадией рака желудка, получавших после операции химиотерапию и Lentinan (до 1,5 года), рецидив отсутствовал в течение 4-х лет.

*(Nimura H. et al. 2003, Kimura Y. et al. 2003, Kagawa R. et al. 2002)*



**Krestin (PSK)** – полисахарид- $\beta$ -D-глюкан, связанный с белком, выделен из гриба *Coriolus versicolor*.

У больных раком толстого кишечника III степени, получавших химиотерапию (тегафур/урацил в течение 2-х лет и митомицин С после операции), выживаемость в течение 3-лет составила 80%, в контрольной группе больных, получавших только химиотерапию, - 59,3% ( $p=0,02$ ).

PSK предотвращал метастазирование в легкие ( $p=0,01$ ).

*(Ohwada S. et al. 2003).*

## Эффект Krestin связан с :

- активацией НК-клеток;
- продукцией ключевых цитокинов (ИЛ-12);
- ингибцией металлопротеаз;
- антиоксидантной активностью;
- индукцией апоптоза;
- ингибцией TGF-  $\beta$ .

*(Fisher M., Yang L.X., 2002, Zang H. et al., 2000, 2003)*

# **Оценка влияния Полиоксидония на переносимость послеоперационной радио-и(или) химиотерапии у больных раком молочной железы - РМЖ (Артамонова Е.В. и др. 2002)**

**Больным РМЖ проводили адьювантную химиотерапию по схеме FAC+лучевая терапия на область молочной железы.**

**1-я группа - 25 больных, получала в интервалах между курсами FAC Полиоксидоний по стандартной схеме (N9, 6 мг, вн/мыш.)**  
**2-я группа - 24 больных, получала традиционное лечение.**

**У 25 больных 1-й группы, получавших Полиоксидоний, полностью проведено запланированное лечение при их хорошем самочувствии.**

**Из 24 больных 2-й группы лечение прервано у 2-х больных из-за острой пневмонии, у 2-х больных из-за стойкой лейкопении, у 2-х больных из-за плохой переносимости.**

# Принцип применения иммуномодуляторов, действующих на фагоцитарное звено иммунитета, в комплексной терапии хронических инфекционных процессов

1. Иммуномодуляторы целесообразно назначать одновременно с антимикробными препаратами: антибиотиками, противогрибковыми или противовирусными средствами.

2. Иммуномодуляторы повышают функциональную активность фагоцитов, усиливая поглощение и убивание ими внеклеточных бактерий, Т-лимфоцитов и НК-клеток, усиливая разрушение ими клеток, инфицированных внутриклеточными возбудителями.

Антимикробные препараты, убивая или подавляя функциональную активность возбудителя, делают их более чувствительными к действию защитных сил организма: фагоцитов, НК-клеток, Т-лимфоцитов.

● ПРИНЦИП ДВОЙНОГО УДАРА

## Общие принципы назначения иммуномодуляторов

- Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии *одновременно* с антибиотиками, противогрибковыми или противовирусными средствами.
- Целесообразным является *раннее назначение* иммуномодуляторов, с первого дня применения химиотерапевтических этиотропных средств.
- При наличии вторичной иммунологической недостаточности основанием для назначения иммуномодулятора является *клиническая картина*.
- Применение иммуномодуляторов целесообразно проводить *под контролем оценки иммунного статуса*.
- Иммуномодуляторы применяются в виде *монотерапии* при проведении *иммунореабилитационных мероприятий*.
- *Изменение* какого-либо параметра иммунитета у практически здорового человека не является *основанием* для назначения иммуномодулирующей терапии.