

Bioterapeutyki i immunomodulatory w leczeniu chorób alergicznych

Prof. dr hab. n. med.
Witold Lasek

Kierownik Zakładu Immunologii
Centrum Biostruktury WUM

T E R A P I A

Biologic medications and immunomodulators in the treatment of allergic diseases

S U M M A R Y

Despite effective standard therapies of allergic diseases based on blockers of H1 histamine receptors, glucocorticosteroids and β -agonists, severe cases of allergies, difficult for control, pose a challenge. In the last years, a range of novel biologic medications has been under development to treat asthma; these include mainly monoclonal antibodies. In the paper, the most recent trends in the treatment of allergic diseases have been described, targeting – among others – such cytokines as IL-4, IL-5 and IL-13, and aimed at neutralization of IgE antibodies, critical for allergic inflammation.

Pomimo ustalonych od dawna standardów leczenia chorób alergicznych, w tym astmy, opartych na blokerach receptorów H1 histaminy, glikokortykosteroidach i lekach z grupy β -agonistów, problemem pozostają ciężkie, trudne do kontroli przypadki chorób. W ostatnim czasie zintensyfikowano próby leczenia astmy przy użyciu preparatów biologicznych, przede wszystkim przeciwciał monoklonalnych. W pracy przedstawiono najnowsze trendy w leczeniu chorób alergicznych, nakierowane między innymi na blokowanie funkcji takich cytokin, jak IL-4, IL-5 i IL-13 oraz na neutralizowanie krytycznych dla zapalenia alergicznego przeciwciał IgE.

Lasek W.: Bioterapeutyki i immunomodulatory w leczeniu chorób alergicznych. *Alergia*, 2015, 1: 27-30

Choroby alergiczne stanowią coraz większy problem społeczny. Dotyczy to zwłaszcza astmy, w której podłoże alergiczne stwierdza się w większości przypadków i której częstość systematycznie wzrasta z roku na rok. U większości pacjentów z astmą udaje się uzyskać pełną kontrolę choroby, co wynika z wypracowania – na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat – skutecznych, bazujących głównie na wziewnych glikokortykosteroidach (wGKS), schematów terapeutycznych.

Ponieważ u podstaw chorób alergicznych, w tym astmy, leżą zaburzenia funkcji układu odpornościowego (1), podejmowane są próby korygowania opacznie i nadmiernie wyrażonych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej leczeniem biologicznym: bioterapeutykami (przede wszystkim przeciwciałami monoklonalnymi) i syntetycznymi immunomodulatorami.

Istnieje nadzieja, że preparaty te znajdą zastosowanie szczególnie w leczeniu pacjentów z ciężką astmą bądź z określonym endotypem astmy.

Blokowanie cytokin Th2-zależnych i receptorów dla tych cytokin oraz cytokin wpływających na funkcje komórek efektorowych reakcji alergicznych

IL-4

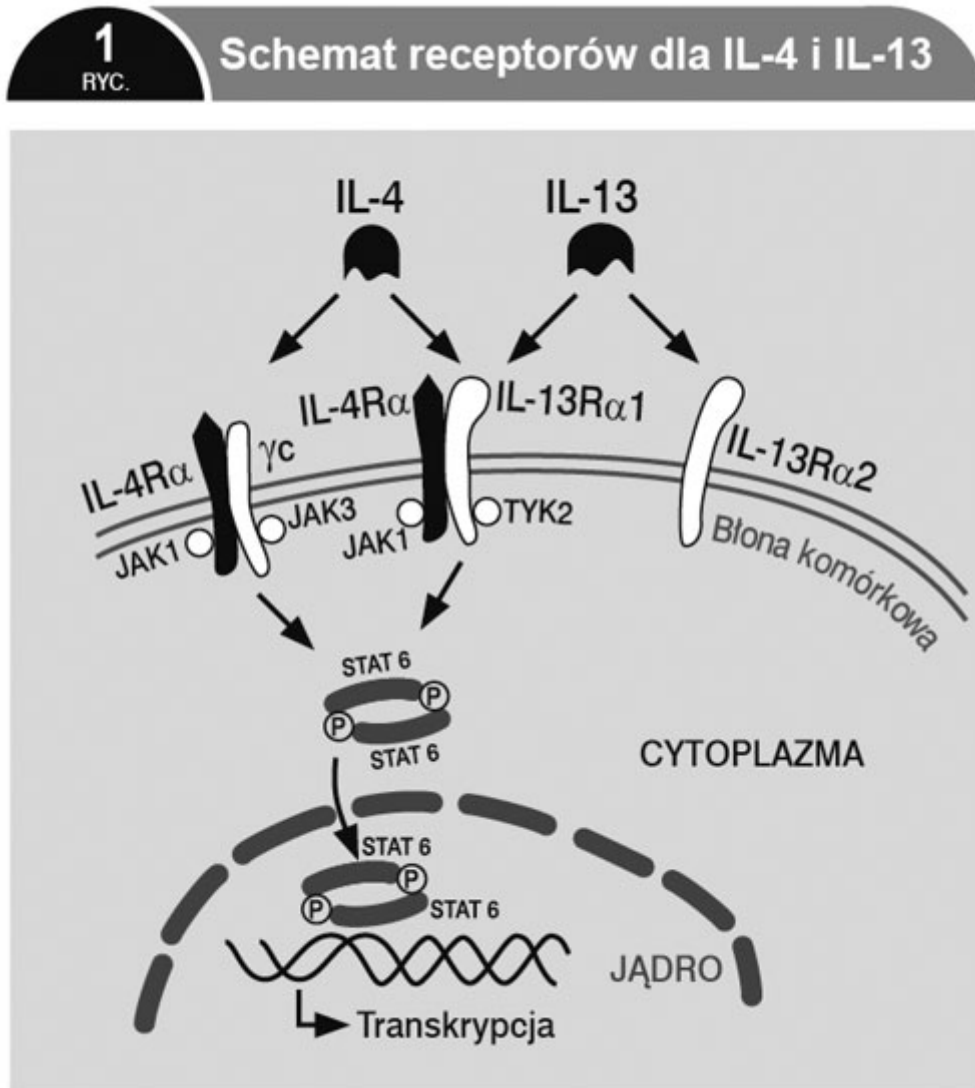
Cytokina ta jest wytwarzana głównie przez limfocyty Th2, a także bazofile. Współodpowiedzialna jest za przełączanie klas w kierunku IgE, jest niezbędna do rozwoju limfocytów Th2 i wpływa aktywująco na komórki tuczne. Od wielu lat trwają próby neutralizowania tej cytokiny bądź blokowania jej receptora, a konkretnie podjednostki a tego receptora (IL-4Ra).

23976.png

Stosowano (bądź bada się w próbach klinicznych) między innymi preparaty:

- **pascolizumab (przeciwciało monoklonalne anty-IL-4),**
- **altrakinept (Nuvance) (rozpuszczalny receptor dla IL-4 – sIL-4Ra, o właściwościach neutralizujących IL-4,**
- **pitakinra (Aerovant) (muteina IL-4, czyli zmieniona nieznacznie forma IL-4 pozbawiona właściwości agonistycznych)**
- **dupilumab (przeciwciało monoklonalne anty-IL-4Ra).**

Najwcześniej badane preparaty pascolizumab i altrakinept (2) nie dały zadawalających wyników. Kolejny preparat – pitakinra – stosowany był w postaci proszku do inhalacji w astmie (Aerovent) bądź podawany podskórnie – w próbach leczenia atopowego zapalenia skóry (Aeroderm) (3). W przypadku preparatu inhalacyjnego uzyskano pewien leczniczy efekt u pacjentów z astmą eozynofilową (4, 5), a także z polimorfizmem pojedynczego nukleotydu dla IL-4Ra (z genotypem rs8832GG bądź rs1029489GG) (6). Podobnie, obiecujące wyniki uzyskano w leczeniu astmy eozynofilowej stosując dupilumab (7). Przeciwciało to okazało się efektywne także w atopowym zapaleniu skóry u dorosłych – u 40% pacjentów leczonych dupilumabem doszło do całkowitego lub znacznego ustąpienia zmian skórnych, w porównaniu do 7% w grupie kontrolnej (8). Warto podkreślić, że zarówno pitakinra, jak i dupilumab blokują funkcję nie tylko IL-4, ale także IL-13, co wynika z obecności podjednostki IL-4Raw receptorach dla obu cytokin (9) (Ryc. 1). Fakt ten może wpływać na lepszą efektywność kliniczną pitakinry i dupilumabu, w porównaniu do pascolizumabu i altrakineptu.



Podjednostka receptora dla IL-4 (IL-4R α) była także celem terapii z użyciem ologonukleotydu antysensownego AIR645, blokującego swoiście mRNA dla IL-4R α (10). Podawany w postaci inhalacji – AIR645 nie wykazał właściwości terapeutycznych u pacjentów z astmą.

IL-13

Cytokina ta ma działanie podobne do IL-4. W większym jednak stopniu wpływa na procesy remodelingu w obrębie dróg oddechowych, a w bardziej ograniczonym zakresie na początkowe fazy (uczulanie i polaryzacja w kierunku Th2) zjawisk nadwrażliwości (9, 11).

Znaczące ilości tej cytokiny wytwarzają niedawno scharakteryzowane naturalne komórki limfoidalne typu 2 (ILC2 – innate lymphoid cells). Komórki te, nazywane wcześniej nuocytami, wytwarzają także IL-5 i IL-9 w odpowiedzi na IL-25 i IL-33 (12). Dotyczy to szczególnie osób chorych na astmę (13).

Spośród przeciwciał monoklonalnych blokujących IL-13, najbardziej przebadane zostały:

- **anrukinzumab,**
- **lebrikizumab,**
- **tralokinumab**
- **GSK679586.**

Trzy pierwsze wykazały pewien efekt leczniczy u pacjentów z astmą, natomiast GSK679586 nie ujawnił klinicznie znaczącego działania (14).

Anrukinzumab – przeciwciało humanizowane, osłabiało na przykład późną reakcję astmatyczną po próbie prowokacyjnej alergenem (15). Warto dodać, że ostatnio przeciwciało to zastosowano również – jednak bez efektu terapeutycznego – we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (16).

Lebrikizumab – humanizowane przeciwciało IgG4, najintensywniej testowane spośród przeciwciał anti-IL-13, badane było u pacjentów z umiarkowaną bądź ciężką astmą. Wykazano pozytywny efekt tego przeciwciała, ujawniający się między innymi poprawą wskaźnika FEV1, który dotyczył zwłaszcza pacjentów z wysokim poziomem periostyny w surowicy (17). Periostyna jest białkiem macierzy pozakomórkowej, wytwarzanym pod wpływem IL-4 i IL-13, o istotnej roli w procesie remodelingu ścian oskrzeli (18).

Tralokinumab – to przeciwciało anti-IL-13 w pełni ludzkie. Badania II fazy, obejmujące pacjentów z astmą umiarkowaną i ciężką (19), pokazały umiarkowany efekt tralokinumabu (między innymi poprawę wskaźnika FEV1), szczególnie u pacjentów z mierzalnymi wartościami IL-13 w płwocinie.

IL-5

Cytokina ta jest wytwarzana głównie przez limfocyty Th2, ale także przez komórki ILC2. Jest najważniejszą cytokiną dla prawidłowej funkcji eozynofików: wpływa na rozwój, różnicowanie, aktywację i przeżycie tych komórek.

W klinice szeroko badane były (i są) 2 przeciwciała monoklonalne neutralizujące tę cytokinę: **mepolizumab** i **reslizumab** oraz preparat nakierowany na eozynofile – **benralizumab**.

Badania dotyczyły nie tylko pacjentów z astmą, ale także z innymi stanami patologicznymi, w których obserwuje się nacieki eozynofików (m.in. w eozynofilowym zapaleniu przełyku i polipowatości w obrębie jamy nosowej). W przypadku **mepolizumabu**, po jego zastosowaniu u pacjentów z astmą, w początkowych badaniach obserwowano deplecyjny wpływ przeciwciała na eozynofile we krwi, płwocinie, a także na poziomie szpiku. Efektom tym nie towarzyszyła jednak skuteczność kliniczna, co próbowano tłumaczyć kompensacyjnym wpływem na funkcje eozynofików innych cytokin, na przykład GM-CSF (2). W dwóch dużych randomizowanych badaniach fazy 3, w których rekrutowano wybiórczo pacjentów z astmą eozynofilową, mepolizumab okazał się jednak skuteczny: zaobserwowano istotny efekt terapeutyczny, objawiający się między innymi zmniejszeniem liczby zaostrzeń astmy, poprawą wskaźnika FEV1, ograniczeniem użycia glikokortykosteroidów wziewnych i zwiększonym wskaźnikiem kontroli ACQ-5 (asthma control questionnaire) (20, 21). Podobne pozytywne wyniki zaobserwowano w badaniach fazy III z użyciem **reslizumabu** (22). Jest nadzieja, że wkrótce oba przeciwciała będą zarejestrowane jako leki. Od niedawna badany jest kolejny preparat nakierowany na eozynofile – **benralizumab**. Jest to afukozylowane humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 przeciwko podjednostce a receptora dla IL-5 (IL-5Ra). Przeciwciało to eliminuje eozynofile (a także w ograniczonym zakresie bazofile) w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. W niedawno opublikowanych badaniach fazy 2 wykazano skuteczność benralizumabu w ograniczaniu zaostrzeń astmy u pacjentów z niekontrolowaną astmą eozynofilową (23).

IL-25, IL-33, TSLP

Trzy cytokiny IL-25, IL-33, TSLP (thymic stromal lymphopoietin – limfopoetyna zrębu grasicy) wytwarzane są i uwalniane preferencyjnie przez komórki nabłonkowe, w tym

przez komórki nabłonka dróg oddechowych. Oddziałują na etap indukcji odpowiedzi immunologicznej (komórki dendrytyczne), limfocyty Th2 i komórki ILC2, promując odpowiedź Th2-zależną, w tym wtórnie na miejscową akumulację eozynofików i alergiczny stan zapalny (24). Od niedawna cytokiny te (lub ich receptory) traktowane są jako cząsteczki docelowe w terapii celowanej przy użyciu przeciwciał monoklonalnych. Najbardziej zaawansowane badania dotyczą przeciwciała anty-TSLP AMG 157 (ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG2). W próbie klinicznej obejmującej pacjentów z łagodną astmą terapia tym przeciwciałem ograniczała eozynofilię we krwi i płwocinie, jak również spadek wskaźnika FEV1, co wykazano u pacjentów w próbie prowokacyjnej (25).

Inne cytokiny: IL-2, IL-9, IL-17, GM-CSF, TNF-a

Wymienione cytokiny, a także wiele innych, w tym chemokiny, współuczestniczą w patogenezie stanu zapalnego, który zawsze towarzyszy astmie. Podejmowane w przeszłości próby z użyciem przeciwciał monoklonalnych i rozpuszczalnych receptorów przeciwko tym cytokinom, a także przeciwko receptorom dla chemokin, dawały mieszane wyniki. Z perspektywy czasu można to częściowo wyjaśnić dużą heterogennością badanych grup pacjentów.

Około połowy pacjentów z astmą ma postać nie wynikającą lub słabo powiązaną ze zjawiskami nadwrażliwości typu I. Jest to heterogenna grupa, w której astma ujawniła się zazwyczaj w wieku dorosłym, często u osób bez cech atopii, a czynnikami sprzyjającymi są otyłość, infekcje, określonego rodzaju zanieczyszczenia powietrza i palenie papierosów (1). Udział eozynofików w patogenezie tej tzw. „niealergicznego astmie” jest ograniczony, obserwuje się natomiast większe zaangażowanie neutrofilów oraz współdziałanie w patogenezie innych niż limfocyty Th2 komórek, na przykład limfocytów Th17 oraz takich cytokin, jak IL-17 i TNF-a. Warto podkreślić, że w tej postaci astmy relatywnie często występują przypadki choroby trudno kontrolowanej i sterydoopornej. Można przypuszczać, że w miarę identyfikacji pacjentów z konkretnym endotypem astmy, niektóre preparaty biologiczne, np. przeciwciała ant-IL-17 lub preparaty neutralizujące TNF-a będą mogły mieć zastosowanie (11, 26).

Leki wpływające na IgE

Terapia nacelowana na wyeliminowanie IgE jest jednym z intensywniej badanych trendów w eksperymentalnej i klinicznej alergologii (27).

Omalizumab

Jednym z kierunków jest poszukiwanie nowych zastosowań omalizumabu, przeciwciała anty-IgE zaaprobowanego do użycia od ponad 10 lat w astmie. Poprzez deplecję krążących przeciwciał IgE i ograniczenie ich dostępności w tkankach, omalizumab wtórnie zmniejsza ekspresję receptorów FcεRI na komórkach tucznych, skraca przeżycie tych komórek, a także zmniejsza liczbę eozynofików we krwi. Omalizumab jest efektywny, oprócz astmy, także w innych postaciach alergii (np. w sezonowym katarze alergicznym) (28). Jego skuteczność badana jest w alergiach pokarmowych (29). Ograniczeniem jego użycia jest jednak wysoka cena. Korzystne okazało się zastosowanie omalizumabu podczas odczulania u pacjentów z trudno kontrolowaną astmą – preparat ten w dużym stopniu ograniczał występowanie uogólnionych reakcji ubocznych (ze strony dróg oddechowych) (30). W efekcie bardzo dobrych wyników badań użycia omalizumabu w przewlekłej idiopatycznej (spontanicznej) pokrzywce (31), preparat ten został zaaprobowany do użycia w tym schorzeniu w 2014 roku.

Legalizumab

Od niedawna testowany jest w klinice legalizumab (QGE 031) – preparat mogący stać się alternatywą dla omalizumabu. To przeciwciało monoklonalne (humanizowane IgG1) wiąże się, podobnie jak omalizumomab, z domeną Ce3 IgE, jednak ze znacznie większym (pięćdziesięciokrotnie) powinowactwem. W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z atopią i podwyższonymi poziomami IgE w surowicy ligelizumab wykazywał 6-9 razy silniejsze działanie w porównaniu do omalizumabu, a spadek stężenia IgE w surowicy utrzymywał się dłużej (32).

Quilizumab

Nową jakość w terapii celowanej anty-IgE oferuje kwilizumab (quilizumab) – przeciwciało wiążące się z segmentem przezbłonowym, tzw. „M1 prime”, receptora immunoglobulinowego IgE na limfocytach B (limfocytach, które przeszły etap przełączenia klas w kierunku IgE). Kwilizumab jest przeciwciałem afukozylowanym – pozbawionym fukozy w łańcuchu ciężkim, co zwiększa efektywność tego przeciwciała w niszczeniu limfocytów B w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (33). Celem stosowania kwilizumabu jest nie tyle neutralizacja IgE, co niszczenie komórek wytwarzających te przeciwciała. We wstępnych badaniach klinicznych kwilizumab długotrwale zmniejszał poziom IgE w surowicy, osłabiał wczesną i późną reakcję astmatyczną w próbie prowokacyjnej, a także ograniczał poziom eozynofiliów we krwi i płwocinie (34).

Nanociało ALX-0962

Ciekawym podejściem, jeszcze na etapie prób przedklinicznych, jest użycie tzw. nanociała ALX-0962. Jest cząsteczka składająca się z domeny VHH anty-IgE (w istocie części zmiennej) odpowiednika przeciwciała, które wytwarzane jest przez ssaki wielbłądowate, połączonej z domeną o swoistości w stosunku do ludzkiej albuminy (HSA – human serum albumin) (35). W zamierzeniu, ta dwudomenowa cząsteczka, której długi czas półtrwania gwarantuje domena anty-HSA, z jednej strony ma neutralizować IgE, z drugiej – złuszczać przeciwciała IgE związane z powierzchnią komórek efektorowych (m.in. komórek tucznych) za pomocą FcεRI. Badania kliniczne mają się rozpocząć wkrótce.

Ograniczanie funkcji limfocytów pomocniczych Th2

Na rozwój limfocytów Th2 w fazie indukcji (w tym podczas stymulacji alergenem) wpływają oddziaływania z komórkami prezentującymi antygen i rodzaj cytokin obecnych w mikrośrodku, przede wszystkim IL-4, wydzielanymi przez te komórki i komórki efektorowe odpowiedzi nieswoistej. Podczas kolejnych stymulacji funkcja limfocytów Th2 podlega regulacji – może być wzmacniania lub osłabiana, na przykład przez limfocyty Th1 i wytwarzane przez nie cytokiny. U pacjentów z alergiami obserwuje się przewagę limfocytów Th2 stąd też w przeszłości podejmowano próby podawania pacjentom z alergiami cytokin typowych dla limfocytów Th1 celem przywrócenia równowagi Th1/Th2. Próby te obejmowały między innymi interferony i IL-12. Nie przyniosły znaczących efektów.

W ostatnim czasie, w związku z dokładniejszym poznaniem czynników nieswoiście profilujących odpowiedni typ odpowiedzi immunologicznej i krytycznej dla rodzaju odpowiedzi roli receptorów Toll-like (TLR), podjęto próby użycia odpowiednich preparatów biologicznych.

CYT003-QbG10 (QbG10)

Jednym z ciekawszych i rokujących pewne nadzieje preparatem jest CYT003-QbG10 (QbG10). Jest to preparat składający się ze sztucznie stworzonych wirusopodobnych cząstek na bazie bakteriofaga Qb (składnik Qb) wypełnionych oligodeoksynukleotydami bakteryjnymi zawierającymi niemetylowane sekwencje CpG (składnik G10). Preparat, dzięki zawartości G10 i interakcji z receptorami TLR9 silnie stymuluje wytwarzanie IFN- α przez odmianę komórek prezentujących antygen – tak zwane plazmacytoidalne komórki dendrytyczne. W efekcie hamowana jest odpowiedź Th2-zależna przy jednoczesnej stymulacji limfocytów T regulatorowych. QbG10 zastosowano w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, obejmującym pacjentów z astmą (36). Celem było sprawdzenie skuteczności QbG10 w warunkach odstawienia glikokortykosteroidów wziewnych (wGKS). Uzyskano pozytywny efekt – w grupie pacjentów leczonych QbG10 u większości pacjentów udało się odstawić wGKS bez pogorszenia funkcji oddechowych. Sprawą otwartą jest czy te zachęcające wyniki powtórzą się w badaniach bardziej zaawansowanych, obejmujących grupy pacjentów o większej liczebności.

Tosylan suplatastu (suplatast tosilate)

Innym preparatem mającym na celu ograniczenie funkcji limfocytów Th2 i przywrócenie równowagi Th1/Th2 jest tosylian suplatastu. Jest to w istocie związek chemiczny – lek o działaniu immunomodulującym. Lek ten ogranicza preferencyjnie wytwarzanie cytokin przez limfocyty Th2, a także ekspresję receptora H1 dla histaminy (37). Jest zarejestrowany w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy w Japonii (38).

23979.png

Podsumowanie

Terapia biologiczna alergii, przede wszystkim astmy alergicznej, cieszy się coraz większy zainteresowaniem na świecie. Należy jednak podkreślić, że konkretne bioterapeutyki mogą znaleźć zastosowanie tylko w określonych grupach pacjentów z konkretnym fenotypem (endotypem) astmy, np. z astmą eozynofilową. W tym sensie terapia z użyciem tych preparatów wpisuje się w coraz bardziej powszechny w różnych dziedzinach medycyny nurt terapii personalizowanej (26, 39).



Adres do korespondencji:

Zakład Immunologii, Centrum Biostruktury, WUM, ul. Banacha 1a, blok „F”, 02-097 Warszawa, e-mail: witold.lasek@wum.edu.pl, tel. 22-5992199

Pracę nadesłano 2015.03.28

Zaakceptowano do druku 2015.03.30

Konflikt interesów nie występuje.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)