



# Leczenie biologiczne – co to znaczy ?

---

- lek med. Anna Bochenek  
Centrum Badawcze Współczesnej Terapii  
C B W T

26 Październik 2006

W oparciu o materiały źródłowe edukacyjnego Grantu, prezentowanego na DDW 2006 Los Angeles



# Spis treści

---

- Definicja
- Przyczyny chorób zapalnych jelit
- Cele terapii biologicznej i mechanizm działania w IBD
  - Zarys immunologii:
    - Antygeny
    - Przeciwciała
    - Przeciwciała monoklonalne
- Wskazania do stosowania ze szczególnym uwzględnieniem IBD
- Przeciwwskazania do stosowania leczenia biologicznego
- Preparaty
- Podsumowanie

# Definicja

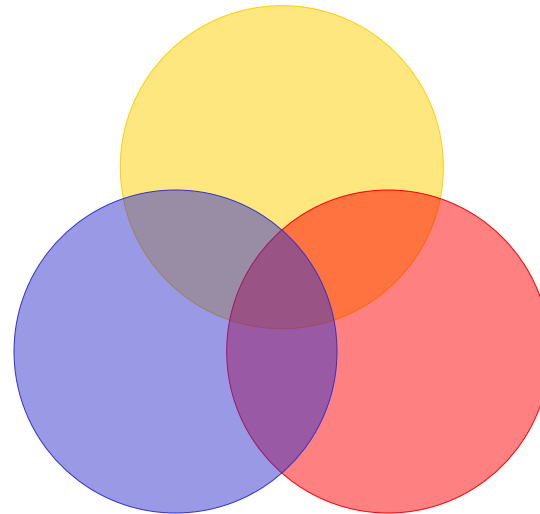
## Leczenie biologiczne to

---

- Stosowanie nowej generacji leków o BUDOWIE BIAŁKOWEJ powstałych w oparciu o aktualne odkrycia biologii molekularnej i inżynierii genetycznej, cechujących się wysoką SWOISTOŚCIĄ działania

# Przyczyny chorób zapalnych jelit

Czynniki środowiskowe



Czynniki genetyczne

Czynniki immunologiczne

# Cele terapii – ograniczenie procesu zapalnego



**Obniżenie stężenia czynników prozapalnych w organizmie:**

przeciwciała, receptory, fragmenty kwasów nukleinowych.

**Modulowanie reakcji odpornościowej organizmu:**

Przeciwzapalne cytokiny.



# Cytokiny - lokalne hormony układu odpornościowego

---

- Cząsteczki białkowe wpływające na wzrost, proliferację i pobudzenie komórek biorących udział w odpowiedzi komórkowej lub humoralnej
- Wydzielane są przez pobudzone procesem zapalnym limfocyty, monocyty i makrofagi



# Colitis ulcerosa –interleukiny przeciw zapalne

---

IL – 4 – wytwarzana przez limfocyty T i B, makrofagi, komórki tuczne, bazofile *Indukuje różnicowanie limfocytów T do TH2, stymuluje limfocyty B do produkcji IG E*

IL – 10- wytwarzana przez limfocyty T i B, makrofagi, keranocyty *Działa immunosupresyjnie, wygaszając odpowiedź odpornościową, poprzez hamowanie aktywności makrofagów*

IL-13 – wytwarzana przez limfocyty T i makrofagi *stymuluje limfocyty B do produkcji IG E, hamuje produkcję prozapalnych monokin*



# Choroba Crohna- interleukiny prozapalne

---

IL-1- wytwarzana przez monocyty i makrofagi *pobudza do proliferacji limfocyty T i B, indukuje enzymy produkujące mediatory zapalne, pyrogen*

IL-12 –wytwarzana przez makrofagi, limfocyty B  
*Nasila cytotoksyczne właściwości limfocytów T i makrofagów, indukuje IFN – gamma, pobudza różnicowanie limfocytów T w TH1*

TNF – alfa –wytwarzany przez makrofagi, monocyty, limfocyty T i B *główna substancja odpowiedzialna za indukowanie i podtrzymywanie procesu zapalnego*





# TNF –alfa limfotoksyna

---

1. Wraz z IL-2 i IL -6 stymuluje powstanie i różnicowanie limfocytów B, T i NK
2. Pobudza cytotoksyczność monocytów, makrofagów, eozynofili
3. Pobudza szpik kostny do produkcji i uwalniania neutrofilii i wzmacnia ich właściwości żerne
4. Główna cytokina w patomechanizmie wstrząsu septycznego, odrzucania przeszczepu i chorób autoimmunologicznych



# Białka Adhezyjne -integryny

---

Glikoproteiny odpowiedzialne za wyłapywanie i przyczepianie krążących białych ciałek krwi

Współdziałają z innymi receptorami błonowymi umożliwiając agregację komórek i ich ukierunkowaną migrację (*integryna alfa 4 znajdująca się na powierzchni leukocytów pośredniczy w przechodzeniu limfocytów z krwiobiegu do ściany jelita* )

*Natalizumab – wycofany z powodu aktywacji czynników demielinizacyjnych*



# Przeciwciała-immunoglobuliny

---

- Białka wytwarzane przez pobudzone limfocyty B
- Posiadają zdolność do swoistego rozpoznawania antygenów
- Połączony kompleks Antygen – Przeciwciało aktywuje procesy neutralizujące lub niszczące sam antygen



# Budowa przeciwciał

---

- Białkowe cząsteczki o kształcie litery Y
- W skład wchodzi 4 glikolizowane łańcuchy peptydowe: 2 lekkie IgL i 2 ciężkie IgH
- Funkcjonalnie istnieją 2 obszary:
  - Fab – wiążące antygen
  - Fc- efektorowe inicjujące procesy unieczyniające antygen



# Przeciwciała monoklonalne

---

- Zbiór przeciwciał wykazujących jednakową swoistość do danego antygeny i podobne powinowactwo
- Otrzymane po raz pierwszy w 1975 przez Cesara Milsteina i Georgasa Koehlera
- Otrzymane w wyniku fuzji komórek szpiczakowych, mających zdolność do nieograniczonych podziałów z limfocytami B o żądanej swoistości
- Powstała nowa komórka hybrydoma produkuje przeciwciała monoklonalne przeciw określonemu antygenowi



# Rodzaje przeciwciał monoklonalnych

---

- Klasyczne = czyste
- Połączone z różnymi substancjami w celu transportowania tych substancji do ściśle określonych komórek:
  - leki
  - izotopy



# Modyfikowanie przeciwciał monoklonalnych

---

- Powstają w wyniku zastępowania białka mysiego, białkiem ludzkim w celu zmniejszenia immunogenności
- Przeciwciała Chimeryczne – cała część zmienna pochodzenia mysiego
- Przeciwciała „uczłowieczone” – tylko niektóre fragmenty zmienne są pochodzenia mysiego



# Wskazania do stosowania

---

- Choroba Leśniowskiego – Crohna
  - indukcja remisji
  - leczenie podtrzymujące
  - postaciach sterydozależnych
  - postaciach sterydoopornych
  - postaciach z przetokami
  - częste nawroty





# Colitis Ulcerosa

---

- Rzuty średnio ciężki i ciężki – obecnie w trakcie prób klinicznych
- Manifestacja pozajelitowa; oczy, skóra: krótkotrwała terapia max 3 infuzje
- Manifestacja stawowa: utrzymywanie terapii podtrzymującej przez wiele miesięcy



# Przeciwwskazania do stosowania anty TNF

---

- Gruźlica
- Zakażenia, posocznica CMV
- Niewydolność serca
- Alergie na lek
- Choroby demielinizacyjne
- Przebyta lub aktywna choroba nowotworowa



# Preparaty

---

- Infliximab – chimeryczne przeciwciało klasy IgG1 przeciw TNF alfa
- Adalimumab- Całkowicie ludzkie przeciwciało klasy IgG1 anty TNF alfa
- Certolizumab Pegol ( CDP 870 )  
Humanizowany anty TNF alfa Fab fragment połączonym z glikolem polietylenowym



# Preparaty

---

- Infliximab - chimeryczne IgG1 przeciwciało przeciwko TNF alfa
- Dawka 5 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym
- W tygodniach: 0 -2 – 6 jako indukcja remisji;
- Terapia podtrzymująca co 8 tygodni

# Skuteczność terapii

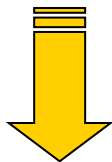
---

- **70 %** badanych pacjentów odpowiadało na leczenie



indukcja i utrzymanie remisji

- W postaci z przetokami u **54%** badanych pacjentów



dochodziło do zamknięcia przetoki



# Podsumowanie

---

- **leczenie biologiczne**
  - umożliwia zmniejszenie bądź redukcję dawek sterydów i leków immunosupresyjnych
  - skraca okres hospitalizacji
  - pozwala uniknąć leczenia chirurgicznego
  - przedłuża okresy remisji
  - poprawia jakość życia chorych