



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Andrzej Oko

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Nowe trendy immunosupresji po przeszczepieniu nerki

New trends in immunosuppression after kidney transplantation

ABSTRACT

The goal of modern immunosuppressive therapy is improving long-term graft survival by minimizing acute and chronic rejections and reduce adverse effects of drugs commonly used in medical practice, especially organ toxicity, infections and malignancy. There are a number of novel drugs in clinical trials targeting various steps of immune response: semi-synthetic cyclosporin analog (voclosporin), Janus

kinase-3 (JAK3) inhibitor, protein kinase C inhibitor (AEB-071), anti-LFA1 monoklonal antibody (efalizumab), proteasome inhibitor (bortezomib) and costimulation blocker (belatacept). This paper summarises the results of recent clinical studies with the use of these agents in patients undergoing organ transplantation.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 3, 242–245

Key words: immunosuppressive drugs, clinical transplantation, graft rejection

WSTĘP

Niewątpliwy postęp, jaki dokonał się w transplantologii doświadczalnej i klinicznej na przestrzeni ostatnich 3 dekad, zawdzięczamy z jednej strony rozwojowi immunologii i lepszemu poznaniu mechanizmów rozpoznawania obcych antygenów i odrzucania przeszczepów, z drugiej wprowadzeniu do praktyki klinicznej skuteczniejszych leków immunosupresyjnych wpływających istotnie na przedłużenie funkcjonowania przeszczepionego narządu w organizmie biorcy. Przeszło 30-letnie doświadczenia zdobyte z wprowadzanymi stopniowo nowymi preparatami, począwszy od cyklosporyny A, poprzez takrolimus, sirolimus czy mykofenolan mofetylu (MMF, *mycophenolate mofetil*) pozwoliły na poznanie zarówno pozytywnych, jak i negatywnych skutków ich stosowania. W dążeniu do uzyskania możliwie optymalnego efektu immunosupresyjnego określono właściwości, jakie powinien posiadać nowoczesny lek zapobiegający odrzucaniu przeszczepu. Należą do nich:

- swoiste zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej na antygeny dawcy zapobiegające destrukcji przeszczepu;
- utrzymanie sprawności układu immunologicznego w stosunku do zewnętrznych patogenów i nowotworzenia;
- brak działań toksycznych na narządy i tkanki;
- praktyczność w zastosowaniu;
- korzystny wskaźnik terapeutyczny.

Wskaźnik terapeutyczny to stosunek dawki leku, jaka wywołuje działanie niepożądane, do skutecznej dawki terapeutycznej, na przykład $20 \text{ mg}/30 \text{ mg} = 0,66$. Niestety, nie stworzono dotąd leku o wskaźniku większym niż 1! Żaden ze stosowanych aktualnie leków immunosupresyjnych nie spełnia też pozostałych wymienionych kryteriów. Przeciwnie, ich działanie wiąże się z:

- brakiem specyficzności w stosunku do komórek układu immunologicznego;
- toksycznością w stosunku do narządów i tkanek;
- brakiem skuteczności w zapobieganiu przewlekłemu odrzucaniu;

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych Uniwersytetu
Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60–355 Poznań
tel. (61) 867 19 61
(61) 869 13 26
e-mail: aoko@usoms.poznan.pl

- narażeniem na zakażenia i rozwój nowotworów;
- powikłaniami sercowo-naczyniowymi (nadciśnieniem, hiperlipidemią, cukrzycą).

Brak optymalnego działania immunosupresyjnego stosowanych aktualnie preparatów i ich niekorzystne działania uboczne skłaniają do poszukiwań nowych leków, wykorzystując wzbogacaną stale znajomość mechanizmów rozpoznania alloantygenów przez układ immunologiczny biocyty i jego pobudzenia do odpowiedzi destrukcyjnej w stosunku do przeszczepionego narządu.

W ostatnich latach wyodrębniono kilka nowych preparatów z punktem uchwytu na różnych etapach odpowiedzi immunologicznej. Obiecujące wyniki uzyskane z ich użyciem w transplantologii doświadczalnej nie zawsze znalazły potwierdzenie w badaniach klinicznych. Niektóre z nich wycofano w różnych fazach badań, głównie z powodu niepożądanych działań ubocznych. Tak stało się z agonistą receptora SP1 — FTY 720, wycofanym w III fazie badań klinicznych oraz z inhibitorem syntezy pirymidyn — FK 778, wycofanym w trakcie II fazy. Aktualnie, w fazie II lub III badań klinicznych znajdują się preparaty w postaci małych cząsteczek, takie jak: woklosporyna (ISA 247), inhibitor JAK-3 (CP-690550), inhibitor kinazy białek AEB-071 oraz bortezomib — środek hamujący odpowiedź humoralną. Testowane są także leki biologiczne, z których warto wymienić przede wszystkim bloker kostymulacji — belatacept oraz przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczkom adhezyjnym (efalizumab).

MAŁE CZĄSTECZKI

Woklosporyna (ISA-247) jest półsyntetycznym analogiem cyklosporyny, od której różni się silniejszym działaniem hamującym kalcyneurynę przy mniejszej nefrotoksyczności. W badaniu klinicznym II fazy, w którym uczestniczyło 334 biocyty allogeniczne nerki, porównano skuteczność różnych dawek tego preparatu (0,4, 0,6 i 0,8 mg/kg mc.) z takrolimusem. Wszyscy chorzy otrzymali indukcyjną IL-2RA, glikokortykosteroidy i MMF. Epizody ostrego odrzucania wystąpiły odpowiednio u 10,7, 9,4 i 2,3% chorych leczonych woklosporyną w porównaniu z 5,8% u biocyty otrzymujących takrolimus. Czynność nerek była podobna u wszystkich chorych, cukrzyca potransplantacyjna wystąpiła częściej u biocyty leczonych takrolimusem. Badania III fazy są w toku [1].

Tazocitinib (CP-690550) jest inhibitorem kinazy Janus-3 (JAK3). Po aktywacji 3. sygnału dla limfocyta T poprzez związanie cytokin (IL-2, IL-4 i in.) z receptorem komórkowym enzym ten ulega aktywacji i pośredniczy w reakcji syntezy białka STAT5 biorącego udział w indukcji cyklu komórkowego. Tazocitinib zastosowano *de novo* u chorych poddanych zabiegowi przeszczepienia nerki w dawce 15 albo 30 mg 2 × dziennie *per os* i w randomizacji z grupą otrzymującą immunosupresję opartą na takrolimusicie. Wszyscy chorzy otrzymywali indukcyjną IL-2RA, poza tym MMF i glikokortykosteroidy, przy czym u biocyty leczonych wyższą dawką tazocitinibu odstawiano stopniowo MMF. Wśród chorych otrzymujących wyższą dawkę tazocitinibu, u których odstawiano MMF, stwierdzono istotnie częściej ostre odrzucanie przeszczepu. Czynność nerek w trakcie 12-miesięcznej obserwacji była podobna we wszystkich grupach chorych. Na uwagę zasługuje natomiast wyższa zapadalność na zakażenia u biocyty otrzymujących tazocitinib, w tym wirusem cytomegalii, zwłaszcza w przypadku stosowania wyższej dawki preparatu [2].

Sotrastauryna (AEB-071) jest inhibitorem kinazy białek C. Blokuje wczesną aktywację limfocytów T (sygnał 1 i 2 oraz syntezę IL-2 na drodze niezależnej od działania inhibitorów kalcyneuryny poprzez hamowanie czynnika jądrowego kappa B). Podawanie jej zdrowym ochotnikom wykazało zależne od dawki hamowanie produkcji IL-2 i efekt antyproliferacyjny podobny do MMF. Ocenę skuteczności sotrastauryny przeprowadzono w badaniu klinicznym obejmującym 216 biocyty przeszczepu nerki, randomizowanych do 3 grup: sotrastauryny ze standardową i zredukowaną dawką takrolimusu, otrzymujących takrolimus oraz MMF. U chorych otrzymujących sotrastaurynę w miejsce takrolimusu podstawiano MMF po 3 miesiącach od zabiegu. Po odstawieniu inhibitora kalcyneuryny stwierdzono istotnie częstsze występowanie epizodów ostrego odrzucania u chorych otrzymujących sotrastaurynę w porównaniu z grupą osób otrzymujących przewlekłe takrolimus (44,8 v. 34,1 v. 7,8%). Leukopenia występowała częściej u chorych stosujących standardową immunosupresję [3].

Odrzucanie humoralne stanowi obecnie jeden z głównych problemów transplantologii klinicznej. Uważa się, że proces ten jest odpowiedzialny nie tylko za trudne do opanowania ostre odrzucanie przeszczepu, lecz także za przewlekłą destrukcję przeszczepionego na-

▶▶ W dążeniu do uzyskania możliwie optymalnego efektu immunosupresyjnego określono właściwości, jakie powinien posiadać nowoczesny lek zapobiegający odrzucaniu przeszczepu ◀◀

▶▶ Brak optymalnego działania immunosupresyjnego stosowanych aktualnie preparatów i ich niekorzystne działania uboczne skłaniają do poszukiwań nowych leków ◀◀

▶▶ Odrzucanie humoralne stanowi obecnie jeden z głównych problemów transplantologii klinicznej ◀◀

rzędu spowodowaną tworzeniem przeciwciał specyficznych dla dawcy. Bortezomib jest dipeptydową pochodną kwasu borowego, inhibitorem proteasomu — kompleksu białkowego odpowiedzialnego za degradację białek komórkowych. Jest stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego i indukuje apoptozę komórek plazmatycznych. Hamuje czynnik jądrowy kappa B. Wykazano, że zastosowanie bortezomibu u 69 biorców przeszczepu nerki wykazujących cechy ostrego bądź przewlekłego odrzucania humoralnego pozwoliło na 50-procentową redukcję miana przeciwciał specyficznych dla dawcy narządu i stabilizację czynności przeszczepionej nerki [4]. Ten korzystny efekt bortezomibu potwierdzono w innym badaniu, przeprowadzonym u 67 chorych po przeszczepie nerki, nerki i trzustki oraz serca z ostrym odrzucaniem humoralnym. Łączne zastosowanie rituksimabu, plazmaferez i bortezomibu spowodowało spadek miana swoistych przeciwciał średnio o 64% [5].

LEKI BIOLOGICZNE

Belatacept (LEA29Y) to druga generacja CTLA4Ig — białka fuzyjnego CTLA4 z ludzkim fragmentem Fc immunoglobuliny G. Część cząsteczki CTLA4 na limfocycie T jest regulatorem drugiego sygnału aktywacji limfocyta T przez komórkę prezentującą antygen i blokuje szlak stymulacji w miejsce wiązania cząsteczki CD28 z CD80/CD86 na komórce prezentującej. Podstawienie 2 aminokwasów w cząsteczce CTLA4 skutkuje 2–4-krotnie wolniejszą dysocjacją kompleksu z cząsteczką CD80/86 oraz 10-krotnie silniejszym hamowaniem powstawania II sygnału aktywacji limfocyta T. Blokada kostymulacji prowadzi do anergii limfocyta T lub jego apoptozy. Badanie kliniczne III fazy (BENEFIT, *Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression*) miało na celu ocenę skuteczności belataceptu w 2 schematach podawania (bardziej i mniej intensywnego) w porównaniu z cyklosporyną A w leczeniu chorych poddanych allogenicznemu przeszczepowi nerki. Badane grupy liczyły ponad 200 chorych. Wszyscy biorcy przeszczepu otrzymali indukcję basiliksimabem oraz przyjmowali przewlekle glikokortykosteroidy i MMF. Po 12 miesiącach obserwacji poszczególne grupy chorych wykazały bardzo dobre przeżycie przeszczepu (> 90%). Tym niemniej, chorzy leczeni cyklosporyną rzadziej wykazywali epizody ostrego odrzucania przeszczepu (7 v. 17–22%) niż

biorcy otrzymujący belatacept. Z drugiej strony, czynność przeszczepu była jednak lepsza u chorych leczonych belataceptem (eGFR 63–65 ml/min v. 50,4 ml/min) niż cyklosporyną, także wśród chorych, którzy przeżyli epizod ostrego odrzucania. Chorzy otrzymujący belatacept wykazywali istotnie lepszy profil lipidowy i niższe wartości ciśnienia tętniczego. Pewnym sygnałem ostrzegawczym jest jednak obserwacja wystąpienia nowotworów u 5 chorych z grupy bardziej „intensywnego” schematu i u 4 chorych z mniej „intensywnego” schematu podawania belataceptu w porównaniu z tylko 1 takim epizodem wśród biorców przeszczepu leczonych cyklosporyną [6]. Po 2 latach stwierdzono 3 nowe przypadki zespołów limfoproliferacyjnych [7]. Zwiększonego ryzyka nowotworzenia u chorych leczonych belataceptem nie potwierdzono w innym badaniu klinicznym, którego założeniem była zamiana immunosupresji opartej na inhibitorze kalcyneuryny na belatacept u chorych ze stabilną czynnością przeszczepu nerki wykonanego 6–36 miesięcy wcześniej. Spośród 173 randomizowanych chorych do grupy otrzymującej nadal inhibitor kalcyneuryny i grupy otrzymującej belatacept stwierdzono pojawienie się nowotworu u 2 chorych z każdej grupy, przy czym nie zanotowano żadnego epizodu zespołu limfoproliferacyjnego. Czas obserwacji był jednak krótki, wyniósł 12 miesięcy [8].

Blokowanie cząsteczek adhezyjnych na komórkach immunologicznie kompetentnych stanowi kolejną nową koncepcję hamowania odpowiedzi immunologicznej. Efalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko cząsteczce CD11 (LFA-1). Zapobiega ono wiązaniu tej cząsteczki z ligandem ICAM. Badanie kliniczne fazy I/II [9] z podawaniem efalizumabu w dawce 2 mg/kg raz w tygodniu przez 12 tygodni w skojarzeniu z CyA okazało się skuteczne w zapobieganiu epizodom ostrego odrzucania przeszczepu nerki (11%), ale zaobserwowano jednocześnie wysoki odsetek występowania zespołów limfoproliferacyjnych (8%). Testowane jest aktualnie inne przeciwciało monoklonalne przeciwko cząsteczce CD2 na limfocycie T (alefacept), które wyróżnia się między innymi zmniejszeniem liczby komórek pamięci, co może się okazać bardzo przydatne w hamowaniu przewlekłego odrzucania przeszczepu [10].

Przedstawione w niniejszym opracowaniu nowe leki modulujące odpowiedź immunologiczną w stosunku do przeszczepianych tkanek czy narządów nie wydają się stanowić jak do-

tań zasadniczego postępu w transplantologii. Obiecujące wyniki badań eksperymentalnych, w tym na naczelnych, nie znajdują oczekiwanego przełożenia na materiał kliniczny. Zróżnicowana siła immunosupresyjna tych leków, brak optymalizacji dawki i częstości podawania powodują, że skuteczne hamowanie odpowiedzi immunologicznej odbywa się

kosztem większej skłonności do zakażeń czy nowotworzenia albo przeciwnie — preparaty te okazują się mniej skuteczne od dotychczas powszechnie stosowanych. Dopracowania wymaga także optymalizacja kojarzenia z innymi lekami immunosupresyjnymi. Niezbędne jest przeprowadzenie badań randomizowanych na większej liczbie chorych.

▶▶ Skuteczne hamowanie odpowiedzi immunologicznej odbywa się kosztem większej skłonności do zakażeń czy nowotworzenia ◀◀

STRESZCZENIE

Dążenie do optymalizacji leczenia immunosupresyjnego w transplantologii klinicznej uzasadnia poszukiwanie nowych preparatów, które odznaczałyby się swoistym zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej na antygeny dawcy, zapobiegając destrukcji przeszczepu z jednoczesnym utrzymaniem sprawności układu immunologicznego w stosunku do zewnętrznych patogenów i nowotworzenia oraz minimalizacją działań toksycznych na narządy i tkanki. W ostatnich latach wyodrębniono kilka nowych preparatów z punktem uchwytu na różnych etapach odpowiedzi immunologicznej. Obiecujące wyniki uzyskane z ich użyciem w transplantologii doświadczalnej nie zawsze jednak znalazły potwierdzenie

w badaniach klinicznych. Aktualnie, w fazie II lub III badań klinicznych znajdują się leki w postaci małych cząsteczek, takie jak woklosporyna, inhibitor JAK-3 (CP-690550), inhibitor kinazy białek AEB-071 oraz bortezomib — środek hamujący odpowiedź humoralną. Testowane są także leki biologiczne: bloker kostymulacji — belatacept oraz przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczkom adhezyjnym (efalizumab). W pracy przedstawiono wyniki badań klinicznych z zastosowaniem wyżej wymienionych leków u chorych poddanych przeszczepieniu narządów unaczynionych, głównie nerek.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 3, 242–245

Słowa kluczowe: leki immunosupresyjne, transplantologia kliniczna, odrzucanie przeszczepu

1. Cooper J.E., Wiseman A.C. Novel immunosuppressive agents in Sidney transplantation. *Clin. Nephrol.* 2010; 73: 333–343.
2. Busque S., Leventhal J., Brennan D.C. i wsp. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression based on the JAK3 inhibitor CP-690550. A pilot study in the de novo kidney allograft recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 1936–1945.
3. Bude K., Sommerer C., Becker T. i wsp. Sotrastaurin a novel small molecule inhibiting protein kinase C: first clinical results in renal-transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 571–581.
4. Everly M.J., Everly J.J., Susskind B. i wsp. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008; 86: 1754–1761.
5. Woodle E.S., Alloway R.R., Girnita A. Proteasome inhibitor treatment for antibody-mediated allograft rejection. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2011; 16: 434–438.
6. Vincenti F., Charpentier B., Vanreterghem Y. i wsp. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimen versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 535–546.
7. Durrbach A., Pestana J.M., Pearson T. i wsp. A phase III study of Belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extender criteria donors (BENEFIT EXT study). *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 547–557.
8. Ferguson R., Grinyo J., Vincenti F. i wsp. Immunosuppression with Belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 66–76.
9. Vincenti F., Mendez R., Peskowitz M. i wsp. A phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized anti CD11a, anti LFA-1 in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 1770–1777.
10. Webber A., Hirose R., Vincenti F. Novel strategies in immunosuppression: issues in perspective. *Transplantation* 2011; 91: 1057–1064.

Piśmiennictwo