

ИНОВАТИВНА ТЕРАПИЯ ЗА СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС

РАЗРАБОТВАНЕТО И ПРИЛАГАНЕТО НА НОВИ ТЕРАПИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС (СЛЕ)

изостава от това за другите ревматични заболявания като ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит. Като цяло, приложението на новите медикаменти за лечение на СЛЕ трябва да имат за цел да сведат до минимум използването на глюкокортикоиди и цитостатици поради тежките им странични прояви, които се наблюдават при използването им. В наши дни, чрез клинични проучвания, които се провеждат по света, включително и в България, се наблюдава известен оптимизъм за поява на нови медикаменти за лечение на лупус, но все още съществуват редица предизвикателства за въвеждането им в ежедневната клинична практика.



проф. г-р Мариела Генева-Попова, гм¹, г-р Ст. Попова-Белова, гм¹, г-р Кр. Краев, гм², г-р В. Попова, гм²

¹МУ-Пловдив, Медицински факултет, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ „Свети Георги“, Клиника по ревматология, гр. Пловдив

²МУ-Пловдив, Медицински факултет, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ „Каспела“, Клиника по ревматология, гр. Пловдив

Системен лупус еритематозус (СЛЕ) е хронично аутоимунно системно заболяване с изключително разнообразна клинична изява и сложна патогенеза^[1,2]. За съжаление, въпреки че преживяемостта на болните се подобрява през последните години (от 4-годишна преживяемост при 50% от болните през 1950 г. до 15-годишна преживяемост при 85% от болните през 2013 г.), смъртността им, свързана с тежки инфекции, сърдечно-съдови инциденти и счупвания вследствие на лечение с кортикостероиди и имunosупресори, е значителна^[3].

Основните медикаменти, които ревматолозите използват за лечението на СЛЕ са кортикостероиди и имunosупресори (в зависимост от формата и тежестта на заболяването в различни дозировки). Наближайки в тайните на вродения и адаптивен имунитет на болните с лупус, учените разработват нови, иновативни биологични медикамен-

ти, с които да се въздейства на елементите му и което да се използва като патогенетична терапия.

Патогенезата на СЛЕ е сложна, необятна и ненапълно разкрита. Доказателства подкрепят силна връзка между лупуса и дефицита на С1q-фракцията на комплемента^[4]. С1q потиска активирането и разширяването на CD8+Т-лимфоцитни клетки при болните с лупус и ограничава отговора към собствените антигени чрез модулиране на митохондриалния им метаболизъм, като така се поддържа хронично аутоимунно възпаление^[3]. Автореактивните В- и Т-лимфоцити също имат съществена роля в патогенезата на лупуса. Санг и др. демонстрират, че Т-клетъчно зависимите сигнали и вродените стимули, като интерлеукин (IL)-21, интерферон (INF) тип I и II и Тол-лайк рецептори (TLR) 7-9 агонисти, имат ключова роля в активирането, разширяването и ефекторната функция на В-клетките в експеримен-

тални модели^[5]. IL-21 мощно индуцира В-клетки, насърчаващи тяхната диференциация в Ig-секретиращи автореактивни плазмени клетки^[6]. Нарастващото значение на IL-21 се доказва при блокирането на Т-регулаторна клетъчна автофагия, диференциация и функция чрез активирането на матрични Т-клетъчни рецептори. Използвайки тези знания, е направен опит за лечение на лупус с рапамицин, което целъ възстановяване на функцията на Т-регулаторните клетки^[7].

Проучването на В-клетъчния активиращ фактор (BAFF) доведе до създаването и промотирането на нови стратегии за активиране или инхибиране на активността му. BAFF съществува като мембранно свързана форма и в две разтворими форми като тример или шейсетимер. Учените предполагат, че два медикамента – белимумаб и атацепт, които се различават по своя механизъм на инхибиране на BAFF, са много обещаващи за терапия на болните с



лупус^[8]. Последните години в България НЗОК реимбурсира лечението с белimumаб и българските ревматолози отчитат добро повлияване на симптоматиката при леки и средно тежки форми на заболяването.

Проучвайки генетични проби на болни с лупус, изследователите са идентифицирали повече от 80 локуса, свързани с повишена чувствителност към лупус. Един от най-рисковия локус на заболяването е STAT-4 (сигнален трансдюсер и активатор на транскрипция). Той участва във възпалителния отговор след IL-12 рецепторна стимулация и в сигнала на интерферон (IFN) рецепторен тип I. Автори доказват, че STAT4 е свързан с риск от развитие на лупус, повишена чувствителност към IL-12 и повишено производство на IFN-γ в Т-лимфоцитите. Тези знания подкрепят идеята, че блокирането на JAK-STAT патологичния път ще доведе до подобряване на състоянието на болните с лупус^[9].

Глюкокортикостероидите остават основен медикамент при лечението на лупуса. Комбинирането на различни терапии може да е стратегия за намаляване им и свързаните с тях странични ефекти, както е описано от *Ruiz-Arruza et al.*^[10]

При СЛЕ съществуват доказателства за общ срив както в В-клетъчната, така и в Т-клетъчната толерантност и редица аспекти на В-клетъчната биология са замесени в нейната патогенеза. Приносът на В-лимфоцитите към иницирането и продължаването на заболяването при СЛЕ е сложен, вероятно те спомагат на първичните автореактивни Т-клетки да функционират като антиген-представящи клетки и са богат източник на цитокини, участващи в имунната дисрегула-

ция. Много от терапевтичните агенти са насочени към блокиране на активирането на В-клетките. Подходите на тези терапевтични агенти варират от насочване към селективни за В-клетките клетъчни повърхностни молекули (като CD22 или CD20) до инхибиране на В-клетки оцеляване чрез насочване към цитокини и сигнални молекули (като В-клетъчен активиращ фактор, IL-6, IL-17 и IL-21). Такива са терапиите за лечение на лупус с ритуксимаб (анти-CD20 моноклонално антитяло – mAb), епрутузумаб (анти-CD22 mAb), абатацепт (който спира действието на антигенпредставящи клетки чрез блокиране на CD80 и CD86 и табалумаб – анти-BAFFmAb).

Медикаменти, действащи върху В-лимфоцитите

Анти-CD20 медикаменти

Първият анти-CD20 медикамент, използван за лечение на лупус, е rituximab. За съжаление, при използването му са наблюдавани множество алергични реакции, което вероятно е свързано с това, че медикаментът не е напълно хуманизиран.

Ocrelizumab е също анти-CD20 медикамент, проучен в две клинични изпитвания при пациенти със СЛЕ, спрени поради развитие на множество инфекции у пациентите. Друго напълно хуманизирано анти-CD20 mAb, obinutuzumab, индуцира по-голяма В-клетъчна цитотоксичност от rituximab при пациенти с лупус.

Анти-CD19 медикаменти

Ново хуманизирано анти-CD19 антитяло – obexelimab, което има пови-

шен афинитет към FcγRIIb, е използвано за лечение на лупус. Ниската активност на заболяването първо се постига чрез кратък курс на потискащи заболяването стероиди, след което основната имunosупресия се спира и се продължава с препарата. Резултатите са обнадеждаващи.

Тирозинкиназни инхибитори

Тирозинпротеинкиназата на Bruton се експресира от много имунни клетки, включително макрофаги, моноцити и В-клетки, и регулира сигнализирането надолу по веригата на В-клетъчния рецептор, Fc рецепторите и вероятно Toll-подобните рецептори. Разработени са редица инхибитори на тирозинкинази като ibrutinib и GDC-0853. Ибрутиниб е необратим селективен инхибитор на тирозинкиназата, който причинява повишена апоптоза на В-клетките. Лекарствата са във фаза на клинични проучвания.

Анти-CD40-CD40L медикаменти

CD40L е член на суперсемејството на TNF, който се ангажира със своя рецептор CD40 върху В-клетките, което води до диференциация на В-клетките, превключване на изотипа и образуване на зародишни центрове. Поради тяхната централна роля в индуцирането на силен имуноген отговор взаимодействията CD40-CD40L се смятат за важен механизъм в развитието на аутоимунитет. Ruplizumab, хуманизирано анти-CD40L антитяло, дава частичен терапевтичен отговор при пациенти с лупусен нефрит в ранна фаза на отворено проучване, но повишената честота на тромбоза при пациенти, получаващи руплизумаб, води до ранно прекратяване на това проучване. Друго хуманизирано

анти-CD40L mAb – toralizumab, също е спряно поради повишена тромбоза при изпитвания.

Анти-ICOS-ICOSL медукаменти

ICOS е Т-клетъчно специфична молекула, която се експресира върху клетъчната повърхност при Т-клетъчно активиране и взаимодействие с ICOSL, която е конститутивно експресирана молекула на антиген-представящите клетки и В-лимфоцитите. Медукаментът още няма име и е под кодовото AMG 557, анти-ICOSL mAb. Очакват се допълнителни проучвания за оценка на клиничната ефикасност на терапията с анти-ICOSL антитела при СЛЕ.

Медукаменти, насочени към имунни комплекси

Fc областта на IgG се разпознава от Fcγ рецептори (FcγRs), трансмембранни протеини, които се експресират върху В-клетки и гендритни клетки. Свързването на имунни комплекси с FcγRs задейства вътреклетъчни сигнални пътища, които в крайна сметка предизвикват имуноен отговор. FcγRIIB е инхибиторен рецептор, за разлика от повечето други FcγR молекули, които са склонни да бъдат активиращи, и е важен регулатор на активираните В-клетки. Медукаментът, който е насочен към този механизъм на действие, още няма име и е под кодовото SM101. Очакват се допълнителни проучвания за оценка на клиничната ефикасност на терапията с него при СЛЕ.

Rigermid

Ригеримод е 21-линеен пептид, получен от малкия ядрен рибонуклеопр-

теин U1-70K. Ригеримод причинява изчерпване на автореактивните Т-клетки чрез апоптоза, без да засяга способността на Т-клетките и В-клетките да реагират на антигени, което го прави имуномодулиращ, а не имunosупресивен.

Като се има предвид двусмисленият и незначителен отговор, отбелязан във фаза 3 проучвания, точната роля на ригеримод при лечението на лупус все още не е определена; интересно е, че през 2018 г. беше обявено отворено разширение на проучването фаза III, което все още не е доклавано.

Блокиране на интерферонов път

Много пациенти със SLE имат повишена експресия на гени, регулирани от интерферони тип I в периферните кръвни клетки (известни като IFN генен подпис), чиито продукти имат различни ефекти върху врогената имунна система и адаптивната имунна система.

Противно на очакванията, има противоречиви резултати от проучвания за инхибиране на пътя на интерферон тип I. Rontalizumab и sifalimumab са mAbs, които директно инхибират IFN-α. Въпреки обещаващите резултати няма ясни доказателства за терапевтичната ефективност на тези медукаменти.

Напълно човешкото IgG1к антитяло anifrolumab антагонизира IFNAR, като по този начин регулира надолу ефектите на всички интерферони тип I. Предимството на медукаментата пред плацебо е доказано.

Блокиране на JAK-STAT сигналния път

Янускиназият (JAK) сигнален трансдуктор и активаторът на транскрип-

ция (STAT) са основният сигнален механизъм надолу по веригата на цитокинови рецептори тип 1 и тип 2.

В предклинично проучване tofacitinib намалява както бъбречното заболяване, така и концентрацията на патогенни автоантитела при предразположени към лупус експериментални животни. Лечението с 4 mg/ден baricitinib подобрява артритата при болните с лупус.

Блокиране на IL-12 и IL-23

Съществуват опити с лечение с ustekinumab при болни със СЛЕ, при което има окуражаващ резултат. Рискът от ново обостряне е значително по-нисък в групата, лекувана с устекинумаб, отколкото в групата, лекувана с плацебо. Особено обнадеждаващи резултати са наблюдавани и при пациенти с активно кожно заболяване и засягане на ставите.

Заклучение

Разработването и прилагането на нови терапии за лечение на лупус е обект на много проучвания, изследователски центрове и фармацевтични компании. Съществуват редица обещаващи медукаменти, които показват успех във фаза II на клинични изпитвания, което обаче не е последвано от постигането на първични крайни точки във фаза III. Въпреки че има място за известен оптимизъм, въвеждането на успешни нови биологични терапии в ежедневната клинична практика за лечение на лупус все още са далече. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.