

NOVI IMUNOSUPRESIVI U TRANSPLANTACIJI BUBREGA

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ i PETAR KES

*Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, Zagreb, Hrvatska*

Osnovni cilj novih imunosupresivnih protokola je smanjiti toksičnost i poboljšati dugotrajno preživljenje presatka i primatelja. Posljednih nekoliko godina u pretkliničkim istraživanjima imunosupresivnih lijekova naziru se rezultati koji bi mogli biti izuzetno značajni. Radi se o nekoliko lijekova koji su trenutačno u fazi II ili fazi III kliničkih istraživanja.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, imunosupresija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Prvo desetljeće 21. stoljeća prošlo je bez značajnijih pomaka na polju imunosupresije. Iako su otkriveni brojni potencijalni imunosupresivi, niti jedan se nije uspio profilirati u klinički značajan lijek. Ipak, posljednih nekoliko godina u pretkliničkim istraživanjima se naziru rezultati koji bi mogli biti izuzetno značajni. Radi se o nekoliko lijekova koji su trenutačno u fazi II ili fazi III kliničkih istraživanja. Osnovni cilj novih imunosupresivnih protokola je smanjiti toksičnost i poboljšati dugotrajno preživljenje presatka i primatelja.

BIOLOŠKE TVARI

Belatacept

Belatacept je druga generacija fuzijskog imunoglobulina koji djeluje kao kompetitivni antagonist CD28. Sastoji se od izmijenjene verzije humanog proteina stanične membrane CTLA4 koji je spojen na konstantnu regiju humanog imunoglobulina

(IgG1). U fazi II kliničkog istraživanja, belatacept je pokazao jednaku učinkovitost u sprječavanju imunološkog odgovora, ali uz bolju bubrežnu funkciju i histološku sliku nego ciklosporin. Primjenjivan je intravenski (*iv*) u fiksnoj dozi od 5 ili 10 mg/kg uz indukciju baziliksimumabom, mikofenolat mofetilom i steroidima (1). U skupini bolesnika koji su primali visoku dozu lijeka zabilježena su 3 slučaja posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti (PTLD), a skupina koja je primala nisku dozu lijeka imala je visoku stopu subkliničkih odbacivanja. Kasnije nisu zabilježeni novi slučajevi PTLA. U tijeku je više istraživanja kojima se pokušava pozicionirati belatacept u transplantacijskim protokolima (protokoli ukidanja ciklosporina, protokoli izbjegavanja steroida) (2).

U petogodišnjem praćenju koje je obuhvatilo 78 od početna 102 bolesnika liječena belataceptom i 16 od početnih 26 bolesnika liječenih ciklosporinom, istraživana je dugotrajna sigurnost i učinkovitost belatacepta. Teške infekcije su zabilježene u 16% bolesnika liječenih belataceptom, te u 27% bolesnika na ciklosporinu. Neoplazme su zabilježene u 12% bolesnika iz svake od skupina. Teške gastrointestinalne nuspojave bile su češće uz belatacept nego uz

ciklosporin (12 % vs. 8%), dok su teške srčanožilne komplikacije zabilježene rjeđe (2% vs. 12%) (3). Belatacept se povezuje sa smanjenim rizikom razvoja srčanožilnih komplikacija u odnosu prema ciklosporinu (4). Primatelji bubrega darivatelja s proširenim kriterijima liječeni belataceptom imali su jednako preživljenje presatka i primatelja, bolju funkciju presatka, povećanu učestalost posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti, ali i manje srčanožilnih komplikacija od bolesnika koji su primali ciklosporin (5).

Novost u imunosupresiji koja se veže uz belatacept je i potreba za trajnom intravenskom primjenom. Time se povećava logistička potreba transplantacijskog centra, ali i osigurava suradljivost bolesnika. Smatra se da do značajne nesuradljivosti u uzimanju imunosupresijske terapije dolazi u čak 22% bolesnika, što može doprinijeti odbacivanju presatka u 36% primatelja bubrega (7). Ako se zna da loša suradljivost u velikoj mjeri utječe na ishod transplantacije, jasno je da primjenom terapije koja je pod nadzorom transplantacijskog centra takav problem može biti uspješno riješen. S druge strane, dug poluzivot lijeka onemogućava trenutačno ukidanje imunosupresije što je ponekad neophodno (primjerice, životno ugrožavajuće sistemske infekcije).

Alefacept

Alefacept je humani LFA-3/IgG1 (od engl. *Lymphocyte Function Associated Antigen*) fuzijski protein koji se veže na CD2 na površini T limfocita i blokira njihovu aktivaciju. Smanjuje broj memorijskih T-limfocita što je ključno u transplantaciji, budući da su memorijske stanice povezane s različitim oblicima tolerancije na lijekove. Alefacept je u Sjedinjenim Američkim Državama odobren za uporabu kod psorijaze. U istraživanjima na primatima, alefacept je imao sinergistički učinak sa ciklosporinom i sirolimusom, te odgađao nastup akutnog odbacivanja (8). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se definiralo ulogu alefacepta u transplantacijskoj medicini.

Efalizumab

Efalizumab je humanizirani CD11a specifični IgG1 koji inhibira LFA-1 (od engl. *Lymphocyte Function Associated Antigen-1*) i blokira pokretanje leukocita destabiliziranjem interakcije među T limfocitima (9). Rezultati istraživanja provedenog na 38 primatelja bubrega su obećavajući, ali su bolesnici liječeni višim dozama efalizumaba i ciklosporina imali visoku učestalost PTLD (8%). Bolesnici su primali

efalizumab u dozi od 0,5 ili 2 mg/kg tjedno supkutano tijekom 12 tjedana uz ciklosporin, mikofenolat mofetil i steroid ili uz polovičnu dozu ciklosporina, sirolimus i steroid. Nakon 6 mjeseci praćenja biopsijom je dokazano akutno odbacivanje presatka u 11% bolesnika. Preživljenje bolesnika je iznosilo 97%, a presatka 95%. Svi su bolesnici koji su razvili PTLD primali višu dozu efalizumaba i punu dozu ciklosporina. Efalizumab je u obje doze postigao podjednaku saturaciju i modulaciju CD11a receptora (9). Istražuje se primjena nižih doza efalizumaba u protokolima bez ciklosporina (10). I efalizumab je u Sjedinjenim Američkim Državama odobren za liječenje psorijaze od 2003. godine.

Inhibitori Janus kinaze

Janus kinaze (JAK) su citoplazmatske tirozin kinaze koje potiču receptore na površini stanice što su neophodni za imunološki odgovor. U čovjeka su poznata 4 tipa JAK. Mutacija JAK3 se nalazi u kombiniranom sindromu imunodefijencije (11) što se pokušalo iskoristiti u terapijske svrhe. CP-690550 je inhibitor JAK3. Lijek je prošao fazu II kliničkih ispitivanja. Ispitivan je u dvije doze (2x15 i 2x30 mg/dan vs. takrolimus), u kombinaciji s bloktorom IL-2 receptora, mikofenolat mofetilom i steroidima. U maloj dozi se dobro podnosi, nisu uočeni znakovi nefrotoksičnosti, povećana sklonost zloćudnim bolestima niti odgođeno cijeljenje rana. Skupina tretirana visokom dozom lijeka (2x30 mg) imala je povećanu sklonost oportunističkim infekcijama, preventivno infekciji citomegalovirusom i BK virusom. U toj su skupini zabilježena 4 slučaja BK nefropatije (od 20 bolesnika), zbog čega je nakon 6 mjeseci toj skupini isključen mikofenolat mofetil, te 4 slučaja CMV infekcije. Ta je kombinacija bila povezana s prekomjernom imunosupresijom. Stopa akutnih odbacivanja i funkcija presatka bile su jednake kao u skupini liječenoj takrolimusom (12). Pokušava se izbjeći blokada JAK2 zbog izazivanja teške anemije. Zabilježen je trend razvoja hiperlipidemije, anemije i neutropenije. Još uvijek nije poznata optimalna doza CP-690550 u transplantaciji bubrega.

NOVE MOLEKULE

ISA247

ISA247 (voclosporin) je polu-sintetski analog ciklosporina. U studijama *in vitro* i istraživanjima na životinjama ISA247 pokazao se snažnijim imunosupresivom od ciklosporina, ali bez nefrotoksičnog

učinka. U studiji kojom je ISA247 u tri različite doze uspoređivana s takrolimusom, sve su skupine imale nisku stopu akutnih odbacivanja, dobru funkciju presatka i smanjen rizik za razvoj poslijetransplantacijskog dijabetesa. Lijek je trenutno u fazi III kliničkih istraživanja uz obećavajuće rezultate (13). Veći afinitet voclosporina za ciklofilin (u odnosu prema ciklosporinu) pripisuje se čvršćim van der Waalsovima silama zbog strukturnih promjena nastalih modifikacijom postraničnog lanca molekule (14).

Inhibitor protein kinaze C

Protein kinaze C (PKC) su važne u ranoj aktivaciji T limfocita. Miševi s delecijom u PKC imaju poremećenu T-staničnu imunost (15). AEB071 (sotrastaurin) blokira ranu aktivaciju T limfocita selektivnom inhibicijom PKC. Studija koja je ispitivala sotrastaurin u kombinaciji s mikofenolnom kiselinom, bez ciklosporina, prekinuta je zbog visoke stope akutnih odbacivanja. Prekinuta je i studija koja je ispitivala učinkovitost sotrastaurina u kombinaciji sa standardnom ili smanjenom dozom takrolimusa zbog loše učinkovitosti sotrastaurina nakon konverzije takrolimusa mikofenolnom kiselinom (16). Čini se da se inhibitori protein kinaze C trebaju rabiti uz kalcijneurinske inhibitore. Ispituje se i kombinacija sotrastaurina, everolimusa i steroida.

ZAKLJUČAK

Nakon desljeća bez većih uspjeha u području imunosupresijske terapije, navedene tvari bude nadu da će se njihovom uporabom postići manje toksična imunosupresija uz poboljšanje preživljenja presatka i primatelja.

LITERATURA

1. Kahan BD. *Frontiers in immunosuppression*. *Transplant Proc* 2011; 43: 822-5.
2. Vinceneti F, Larsen C, Durrbach A i sur. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353: 770-81.
3. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB i sur. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 2005; 5: 443-53.

4. Vanrentgerhem Y, Bresnahan B, Campistol J i sur. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 2011; 91: 976-83.

5. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T i sur. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant* 2010; 10: 547-57.

6. Vincenti F, Blanco G, Durrbach A i sur. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1587-96.

7. Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1305-11.

8. Weaver TA, Charafeddine AH, Agarwal A i sur. Alefacept promotes co-stimulation blockade based allograft survival in nonhuman primates. *Nat Med* 2009; 15: 746-9.

9. Vincenti F, Mendez R, Pescovitz M i sur. 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: 1770-7.

10. Nicolls MR, Gill RG. LFA-1 as a therapeutic target. *Am J Transplant* 2006; 6: 27-36.

11. Saemann MD, Zeyda M, Stulnig TM i sur. Janus kinase-3 (JAK3) inhibition: a novel immunosuppressive option for allogeneic transplantation. *Transpl Int* 2004; 17: 481-9.

12. Busque S, Leventhal J, Brennan DC i sur. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression based on the JAK inhibitor CP-690,550: a pilot study in de novo kidney allograft recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1936-45.

13. Gaber AO, Busque S, Mulgaonkar S, Gaston R, Jevnikar A, Meier-Kriesche HU. ISA247: a phase IIB multicenter, open label, concentration-controlled trial in de novo renal transplantation (abstract LB06). *Am J Transplant* 2008; 8 (Suppl 2): 336.

14. Kuglstatter A, Mueller F, Kuszniir E i sur. Structural basis for the cyclophilin A binding affinity and immunosuppressive potency of E-ISA247 (voclosporin). *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2011; 67: 119-23.

15. Eveneou JP, Brinkmann V, Towbin H i sur. Enzymatic and cellular characterization of NVP-AEB071, a novel and selective protein kinase C inhibitor that blocks early T cell activation, and its use to define the role of PKC in T cells (abstract). *Am J Transplant* 2006; 7(Suppl 2): 1026.

16. Budde K, Sommerer C, Becker T i sur. Sotrastaurin, a novel small molecule inhibiting protein kinase C: first clinical results in renal-transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 571-81.

S U M M A R Y

NOVEL IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS IN RENAL TRANSPLANTATION

N. BAŠIĆ-JUKIĆ and P. KES

*Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb,
Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis, Zagreb, Croatia*

The major targets of novel immunosuppressive protocols are decreased toxicity and improved graft and patient survival. Over the last decade, several drugs have been demonstrated to have potential beneficial effect in transplantation. Most of these agents are currently in phase II or III of clinical studies.

Key words: renal transplantation, immunosuppression