

# Použitie monoklonových protilátok v neurológii

prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., MUDr. Mária Cuninková

Neurologická klinika JLF UK a Univerzitetnej nemocnice, Martin

Monoklonové protilátky predstavujú v súčasnosti jeden z najvyšších stupňov farmakologického vývoja. Oproti minulým názorom sa zdá, že oblasťou ich uplatnenia nebude iba okruh autoimunitných ochorení, ale ich skutočné klinické použitie bude jednoznačne širšie vrátane napr. exponovanej nádorovej problematiky. Prehľadový článok podáva aktuálne informácie o reálnom a potenciálnom použití monoklonových protilátok pri neurologických ochoreniach.

**Kľúčové slová:** monoklonové protilátky, terapia neurologických ochorení, sclerosis multiplex.

## The use of monoclonal antibodies in neurology

Monoclonal antibodies currently represent one of the highest stages of pharmacological development. In contrast to previous opinions, it seems that they will be applied not only to treat autoimmune diseases, but their real clinical use will obviously be broader including, for example, tumour-related problems. The review article provides current information on the real and potential use of monoclonal antibodies in neurological diseases.

**Key words:** monoclonal antibodies, treatment of neurological diseases, multiple sclerosis.

Neurol. prax 2011; 12(6): 388–392

## Zoznam skratiek

BAFF – B cell activating factor

CNS – centrálny nervový systém

EGFR – epidermal growth factor receptor

HER – human epidermal growth factor receptor

IFN – interferón

IGF – insulin-like growth factor

MR – magnetická rezonancia

TNF – tumor necrosis factor

VCAM – vascular cell adhesion molecule

VEGF – vascular endothelial growth factor

VLA – very late antigen

## Úvod

Monoklonové protilátky zaznamenali od svojho uvedenia do klinickej praxe exponenciálny nárast diagnóz v rôznych medicínskych odboroch, pri ktorých sú jednotlivé protilátky testované v kontrolovaných klinických štúdiách. Vo viacerých prípadoch bolo však nadšenie z vysokej terapeutickú účinnosti monoklonových protilátok predstavujúcich superselektívne imunomodulačné látky zmiernené varovným výskytom nežiaducich účinkov liečby v zmysle vzniku oportúnnych infekcií a malígnych nádorových procesov. Na opačnom konci spektra testovaných látok naopak figurujú látky, ktoré preukázali vynikajúci bezpečnostný profil, ale požadovaný klinický účinok sa zásadne nelíšil od účinku placeba.

Monoklonové protilátky sú vyrábané aktívnou imunizáciou hlodavcov (hlavne myši) špecifickým antigénom. Takto vznikajú allogénne

autoprotiilátky (prípona -momab), ktoré môžu spôsobiť pacientom závažné alergické reakcie. Metódy molekulového inžinierstva umožnili vznik tzv. chimerických autoprotiilátok, kedy je zvieracia antigén viažuca časť zlúčená s ľudskou základnou IgG kostrou (prípona -ximab). Ďalší vývoj priniesol sofistikované spojenie zvieracích „complementary determining regions“ (oblasti špecifických antigénov) s takmer úplnou ľudskou IgG štruktúrou a takýmto spôsobom vznikli humanizované monoklonové protilátky (prípona -zumab). Konečnou perspektívou sú samozrejme kompletne ľudské monoklonové protilátky (prípona -humab), ktoré by mali minimalizovať možnosť alergických reakcií, aj keď ďalšie možné nežiaduce účinky v podobe neočakávaných systémových zápalových odpovedí, vzniku oportúnnych infekcií a nádorov, ďalších auto- a dysimunitných prejavov vrátane tvorby neutralizujúcich protilátok nie je možné vylúčiť. Imunogénnosť jednotlivých monoklonových protilátok je rozdielna a od toho závisí aj ich biologická dostupnosť a výskyt vybraných nežiaducich účinkov.

Monoklonové protilátky majú niekoľko predpokladaných mechanizmov účinku: 1 – blokáda špecifických antigénov; 2 – deplécia špecifických cieľových buniek – napr. anti-CD20, anti-CD52 (protilátkami sprostredkovaná cytotoxicita, protilátkami sprostredkovaná kompletná lúča, protilátkami naštartovaná apoptóza) a 3 – aktivácia špecifických receptorov, metabolických kaskád a systémových odpovedí – napr. anti TNF- $\alpha$ , anti VEGF-R.

Využitie monoklonových protilátok v neurológii mieri v prvom rade k terapii autoimunitných neurologických nozologických jednotiek. Prvým liečebným cieľom sa samozrejme stala sclerosis multiplex (SM), ale klinické štúdie testujú vybrané molekuly aj pri neuromyelitis optica, myasthenia gravis a zároveň sú publikované kazuistiky o použití niektorých monoklonových protilátok napr. pri liečbe refrakternej polymyozitidy alebo inclusion body myositis. V súčasnosti sa ďalej posudzuje terapeutický účinok monoklonových protilátok aj v liečbe ischemických cerebrovaskulárnych príhod, Alzheimerovej choroby, malígnych gliómov mozgu, neuropatickej bolesti a dokonca aj svalovej dystrofie. Celý rad ďalších monoklonových protilátok sa používa alebo testuje pri neneurologických diagnózach s možnými neurologickými prejavmi (alebo pri tzv. hraničných medziodborových diagnózach) ako sú napr. reumatoidná artritída, vaskulitída, Sjögrenov syndróm, sarkoidóza a hemoblastózy (napr. lymfómy CNS s prítomným receptorom CD20).

## Sclerosis multiplex

**Natalizumab** (Tysabri<sup>®</sup>) je jedinou monoklonovou protilátkou, ktorá je celosvetovo schválená pre liečbu SM (v Spojených štátoch amerických má navyše aj licenciu pre liečbu Crohnovej choroby). Cieľom natalizumabu je alfa-4-integrin (súčasť VLA-4) na povrchu všetkých buniek bieleho krvného radu s výnimkou neutrofilných leukocytov. Týmto spôsobom sa zabráni ich interakcii s adhezívnou molekulou

VCAM-1 na endotelových bunkách, a tak nepochádza k extravazácii imunologicky aktívnych buniek z cievneho riečiska do tkaniva CNS. Výsledky štúdie AFFIRM (942 pacientov) potvrdili 68 % redukciu počtu relapsov po prvom roku liečby a 42 % redukciu progresie zneschopnenia po druhom roku liečby v porovnaní s placebom (Polman et al., 2006). Obdobné výsledky vykázala aj štúdia SENTINEL (1 171 pacientov), ktorá porovnávala natalizumab + IFN- $\beta$ 1a a IFN- $\beta$ 1a. (Rudick et al., 2006). Natalizumab je dnes indikovaný pri zlyhaní, resp. nedostatočnej efektívnosti liečby SM v prvej línii (IFN $\beta$ 1a, IFN $\beta$ 1b, glatiramer acetát), pri novodiagnostikovanej klinicky a MR vysokoaktívnej forme SM, ako aj u pacientov netolerujúcich štandardnú prvoliniovú terapiu. Účinnosť natalizumabu nebola klinickými štúdiami potvrdená pri reumatoidnej artritíde a testuje sa účinnosť natalizumabu pri vybraných nádorových ochoreniach. V súčasnosti je s natalizumabom aktívnych 11 klinických štúdií s relaps-remitujúcou formou SM, 2 štúdie s primárne a sekundárne progresívnou formou SM, 9 štúdií so SM všeobecne a 2 štúdie zamerané na výskyt progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) (doteraz bolo ukončených 13 klinických štúdií so SM – <http://clinicaltrials.gov>).

**Rituximab** (Mabthera<sup>®</sup>, Rituxan<sup>®</sup>) má indikáciu pre liečbu non-Hodgkin CD20 pozitívnych lymfómov a reumatoidnej artritídy (po zlyhaní antagonistov TNF- $\alpha$ ). Cieľom rituximabu je receptor CD20, ktorý sa nachádza na lymfocytoch radu B, ktoré sa podľa aktuálnych názorov aktívne spolupodieľajú na patogenéze SM. Terapeutické postupy pri SM orientované na B bunky sa v súčasnosti dokonca rozširujú o ďalšie cieľové antigény (CD22, CD19, B cell activating factor – BAFF atď.). Štúdia OLYMPUS s diagnózou primárne progresívnej formy SM po 96 týždňoch sledovania nepreukázala presvedčivé spomalenie progresie zneschopnenia. Subanalýzou bolo následne zistené významné spomalenie progresie zneschopnenia v skupine pacientov mladších ako 51 rokov s prítomnosťou gadolínium pozitívnych MR lézií v T1 vážení (Hawker et al., 2009). Klinická štúdia fázy II so 104 pacientmi s relaps-remitujúcou formou SM a 48-týždňovým sledovaním ukázala redukciu atakov a MR aktivity ochorenia zo 40 na 20 % v porovnaní s placebom. Non-placebová skupina však mala 2x vyšší výskyt nežiaducich reakcií viazaných na podanie infúzie a časté boli napr. aj uroinfekcie a sinusitídy (Hauser et al., 2008). Okrem SM sa rituximab osobitne testuje aj pri neuromyelitis optica a pri systémovom lupus erythematoses. Formou kazuistik je opísané aj

použitie rituximabu pri zápalových myopatiách (Rios Fernández et al., 2009). V súčasnosti sú s rituximabom aktívne 3 klinické štúdie s neuromyelitis optica a 1 štúdia s nízkozápalovou sekundárne progresívnou formou SM (doteraz boli ukončené 2 klinické štúdie so SM – <http://clinicaltrials.gov>).

**Alemtuzumab** (Campath<sup>®</sup>) sa využíva v liečbe chronickej lymfatickej leukémie. Cieľom alemtuzumabu je receptor CD52 na lymfocytoch. Klinická štúdia fázy II CAMMS223 s relaps-remitujúcou formou SM v trvaní 36 týždňov porovnávala alemtuzumab s IFN- $\beta$ 1a v skupine dovtedy neliečených pacientov. V alemtuzumabovej skupine bol zaznamenaný 7x vyšší výskyt autoimunitných tyreopatií, 3x vyšší výskyt idiopatických trombocytopenických purpur a 2x vyšší výskyt infekcií. Úmrtie pacienta malo za následok dokonca predčasné ukončenie náboru osôb do štúdie (Coles et al., 2008). Analýza získaných dát však podľa autorov preukázala prelomovú účinnosť liečby SM, keď došlo k redukcii progresie zneschopnenia v 52 % (IFN- $\beta$  27 %) a k redukcii MR aktivity ochorenia v 72 % (IFN- $\beta$  43 %) (Coles et al., 2011). Alemtuzumab bol ojedinele použitý aj v terapii refraktérnej polymyozitídy a inclusion body myositis (Thompson et al., 2008; Dalakas et al., 2009). V súčasnosti je s alemtuzumabom aktívnych 6 klinických štúdií s relaps-remitujúcou formou SM (doteraz boli ukončené 2 klinické štúdie so SM – <http://clinicaltrials.gov>).

**Daclizumab** (Zenapax<sup>®</sup>) sa používa na potlačenie rejekčnej reakcie pri orgánových transplantáciách. Jeho cieľom je lymfocytový a monocytový receptor CD25. Klinická štúdia s relaps-remitujúcou formou SM, ktorá zahŕňala 15 pacientov, zaznamenala až u 4 z nich významné nežiaduce účinky (2 systémové zápalové odpovede a 2 lymfopénia s generalizovanou lymfadenopatiou) (Bielekova et al., 2009). Štúdia CHOICE rovnako s relaps-remitujúcou formou SM zahŕňa 230 pacientov v 3 ramenách (2 rôzne dávky daclizumabu + IFN- $\beta$  vs. IFN- $\beta$ ). Výsledky nepotvrdili vyšší výskyt nežiaducich účinkov v 2 ramenách s daclizumabom a v jednom z nich bola zistená až 72 % redukcia MR aktivity ochorenia (Wynn et al., 2010). V súčasnosti sú s daclizumabom aktívne 4 klinické štúdie s relaps-remitujúcou formou SM a 1 štúdia s vysokoaktívnou relaps-remitujúcou formou SM (doteraz boli ukončené 3 klinické štúdie so SM – <http://clinicaltrials.gov>).

**Progresívna multifokálna leukoencefalopatia** (PML) je závažný (často až smrteľný) nežiaduci účinok imunosupresívnej/imunomodulačnej liečby. PML bola opakovane diagnos-

tikovaná aj počas alebo po liečbe vybranými monoklonovými protilátkami. Príčinou PML je JC vírus (JCV), ktorého nositeľom je približne 40–60 % dospeljej populácie. Reaktivácia JCV latentne prítomného v CNS (napr. oligodendrocyty) alebo prestup JCV do CNS pri nefrogénnej JCV virémii v čase nadprahového imunodeficitu a porušeného nedostatočného imunitného dozoru (immunological surveillance) je jedným z možných patomechanizmov masívnej lýzy oligodendrocytov a tým aj jedno- alebo viacložiskového veľkoobjemového rozpadu týchto buniek s druhotnou masívnou demyelinizáciou. Ďalšími uvažovanými mechanizmami sú natalizumabom indukovaná mobilizácia hematopoetických CD34+ buniek kostnej drene (na svojom povrchu exprimujú receptor VLA-4) obsahujúcich JCV DNA do periférnej krvi, ako aj možné mutácie pôvodného archetypálneho JCV vyskytujúceho sa napr. v moči na tzv. JCV PML, ktorý je v porovnaní s pôvodným vírusom vysoko patogénny a direktívne neurotropný. Natalizumabom je alebo bolo doteraz liečených viac ako 80.000 osôb. PML vznikla celkovo v 124 prípadoch, pričom zomrelo 23 osôb (mortalita menej ako 20 %). Riziko úmrtia je teda 1 : 1 440 a z týchto dôvodov bola táto molekula samotným výrobcom prechodne stiahnutá z trhu v rokoch 2004 – 2006. Natalizumab je dnes oprávnené považovaný za liek s plným štandardným bezpečnostným profilom, pričom prospektívny monitoring všetkých liečených pacientov pochopiteľne pokračuje. V súčasnosti sa vykonáva stratifikácia rizika vzniku PML v skupine pacientov liečených natalizumabom, a to na základe stanovenia JCV séropozitivity, resp. séronegativity. Stále je diskutovaná metodika sérologického vyšetrenia, ktorá by sa približovala k ideálnym hodnotám senzitivity a špecificity. Na tomto základe je možné definovať pomerne veľkú skupinu pacientov liečených natalizumabom s nízkym rizikom vzniku PML (približne 46 %), pričom je ešte potrebné zmieniť 2 % ročnú JCV sérokonverziu (séronegatívni pacienti liečení natalizumabom budú sérologicky vyšetrení jedenkrát ročne). Stanovenie JCV DNA v moči, likvore alebo kvantitatívne a kvalitatívne určenie funkcií T lymfocytov už ďalej nezvyšujú možnosť presnejšej predikcie možného vzniku PML. Rovnako je potrebné určiť algoritmus manažmentu pacientov s vyšším rizikom vzniku PML (JCV séropozitivita, trvanie liečby viac ako 24 mesiacov, imunosupresívna liečba v anamnéze). V prípade zhoršenia klinického stavu je nevyhnutné vyšetrenie mozgu MR, stanovenie JCV DNA v likvore, ako aj včasné

prerušenie podávania natalizumabu až do získania diagnostickej istoty, čo je príčinou progresie neurologického zneschopenia (Warnke et al., 2010). Rituximabom bolo doteraz liečených viac ako 300.000 osôb, pričom PML bola diagnostikovaná približne v 60 prípadoch s viac ako 90 % mortalitou. Pri rituximabe však išlo hlavne o pacientov s hematologickými malignitami a frekventnou imunosupresívnou liečbou, takže dnes môžeme povedať, že riziko vzniku PML pri liečbe autoimunitných ochorení bez predchádzajúcej imunosupresie nie je spoľahlivo definované. Pri liečbe ťažkých foriem psoriázy **efalizumabom** (Raptiva®) boli zaznamenané 4 prípady PML s rizikom úmrtia 1:500 a prípravok bol stiahnutý z trhu v roku 2009. Pri podávaní alemtuzumabu bol zaznamenaný 1 prípad PML.

V liečbe SM sú v súčasnosti testované aj ďalšie monoklonové protilátky. **Eculizumab** (Soliris®) namierený proti komplementu 5 je testovaný vo fáze II pri diagnóze neuromyelitis optica. Pomerne recentne boli ukončené klinické štúdie s myasthenia gravis a s dermatomyozitídou. Rovnako sú skúšané ďalšie 2 molekuly namierené proti receptoru CD20: ofatumumab a ocrelizumab. S **ofatumumabom** (Arzerra®) prebieha klinická štúdia fázy II s relaps-remitujúcou formou SM. S **ocrelizumabom** dokonca prebiehajú 2 klinické štúdie fázy III, a to jedna s relaps-remitujúcou formou SM (komparácia s IFN-β1a) a druhá s primárne progresívnou formou SM (<http://clinicaltrials.gov>). Existenciu neúčinných a neúspešných molekúl dokumentuje príbeh **ustekinumabu** (Stelara®). Ustekinumab (anti-IL12/IL23-p40) bol testovaný v klinickej štúdii fázy II s relaps-remitujúcou formou SM. Štúdia zahŕňala 249 pacientov v 4 aktívnych liekových ramenách a 1 placebovom ramene. Výsledky nepreukázali signifikantný vplyv testovaného lieku na počet gadolínium sýtiacich sa ložísk v T1 vážení MR obrazu v porovnaní s placebo. Ustekinumab sa ale ukázal ako bezpečný a dobre tolerovaný liek (Segal et al., 2008).

Záverom môžeme konštatovať, že natalizumab je jedinou schválenou monoklonovou protilátkou pre liečbu relaps-remitujúcej formy SM. Jeho významne vyššia účinnosť na klinickú aj MR aktivitu ochorenia v porovnaní s ďalšími látkami používanými nateraz v liečbe SM s atakmi (IFN-β1a, IFN-β1b a glatiramer acetát) dnes umožňuje hypoteticky nastoliť koncepciu úplného zastavenia aktivity ochorenia a dosiahnutia remisie. Na druhej strane sa skúma vzťah medzi trvaním liečby a rizikom vzniku PML. Rovnako je otáznym vplyv prerušenia liečby natalizumabom (drug holiday) po definovanom trvaní liečby na

určitý čas na vývoj SM a budúcu možnosť vzniku PML. Aktuálne prebieha širokoplošné testovanie pacientov na prítomnosť JCV. Predmetom odborných diskusií je aj včasný záchyt rozvíjajúcej sa PML vrátane optimálnej liečby tejto leukoencefalopatie. Zhrnutím vyššie uvedeného je teda otázka, ako dnes najlepšie liečiť relaps-remitujúcu formu SM s vysokou aktivitou ochorenia mladých dospelých a ako najlepšie monitorovať riziká spojené s touto liečbou. Účinnosť rituximabu stále ovplyvňujú antiidiotypové protilátky (jedná sa o chimerickú protilátku). Miera rizika vzniku PML pri liečbe autoimunitných ochorení rituximabom bude určená v najbližších rokoch. Rovnako sa v blízkej budúcnosti dočkáme odpovede na otázku, či bude práve rituximab účinnou molekulou v liečbe neuromyelitis optica (Devicova choroba), ktorá sa jasne vyčlenila zo syndrómu SM. V prípade daclizumabu a alemtuzumabu a ich potenciálneho využitia v liečbe SM bude rozhodujúci ich bezpečnostný profil, ktorý nie je zatiaľ dostatočne doložený a disponibilné dáta obsahujú kontroverzné informácie. Pozornosť odbornej verejnosti ďalej upútali aj nové anti-CD20 monoklonové protilátky ocrelizumab a ofatumumab a anti-komplement 5 eculizumab skúšané v terapii SM. A nakoniec ešte konštatovanie, že ustekinumab sa definitívne neuplatnil ako efektívny liek pre SM.

### Cievne ochorenia

V terapii ischemických cievnych ochorení sa už dlhší čas uplatňuje **abciximab** (Reopro®), ktorý blokuje kľúčový receptor v procese agregácie trombocytov GP IIb/IIIa. Abciximab je však molekula, ktorá sa dominantne používa v invazívnej kardiológii, o čom napr. svedčí aj skutočnosť, že iba 5 z celkovo 54 klinických štúdií s abciximabom bolo venovaných terapii ochorení karotických tepien a ložiskovej ischémii mozgu (<http://clinicaltrials.gov>). Táto monoklonová protilátka má nízku imunogénnosť a jediným zaznamenaným typom komplikácie liečby bol vznik krvácania v nízkom počte prípadov.

### Nádorové ochorenia

Oblasť liečby zhubných nádorov mozgu hlavne zo skupiny gliómov a neuroblastómov je dlhodobou neperspektívnou časťou neurológie. Obmedzené súčasné terapeutické možnosti s vysokou pravdepodobnosťou v dohľadnej budúcnosti obohatí aj možnosť štandardného použitia vybraných monoklonových protilátok. Najznámejšou molekulou je **bevacizumab** (Avastin®), ktorý blokuje VEGF receptor a tak zabraňuje neoangiogéneze, ktorá

je nevyhnutnou súčasťou rýchlorastúcich maligných bohaty cievne zásobených nádorov. Bevacizumab bol napr. použitý v liečbe „high grade“ gliómov v kombinácii s irinotecanom po absolvovaní štandardnej neurochirurgickej, radiačnej a chemoterapeutickej liečby (Buie et Valgus, 2008). Ďalšia klinická štúdia zahŕňala 43 pacientov s gliómom po rádioterapii a aplikácii temozolomidu. V ďalšej liečbe bola v terapeutickom ramene štúdie testovaná kombinácia **cetuximab** (Erbix®) + bevacizumab + irinotecan. Cetuximab má anti-EGFR aktivitu (Hasselbalch et al., 2010). Klinická štúdia autorov z Japonska zahŕňala dokonca 249 pacientov s nádorom CNS a v liečbe bol použitý **pratumumab** (anti-tumor associated vimentin) (Glassy et Hagiwara, 2009). Iná štúdia s 334 pacientmi s gliómom mozgu po absolvovaní tzv. metronomickej chemoterapie (melphalan + etoposide alebo vincristin + cyklofosfamid) skúšala účinok ďalšej monoklonovej protilátky **anti-GD2 Ch14.18** (Simon et al., 2011). Všetky uvedené štúdie ukázali veľmi povzbudivé výsledky v percentuálnom prežívaní pacientov po 5 rokoch od stanovenia diagnózy, ako aj v kvalite života. Aktuálne prebieha celý rad klinických štúdií testujúcich nové aj staršie monoklonové protilátky v liečbe maligných nádorov mozgu, a to napr. **pertuzumab** (anti-HER2), **trastuzumab** (anti-HER2, Herceptin®), **cixutumumab** (anti-IGF1R), **ramucirumab** (anti-VEGF2R), **panitumumab** (anti-EGFR) a **muromonab** (anti-CD3, Orthoclone®) (<http://clinicaltrials.gov>).

### Alzheimerova choroba

**Bapineuzumab** je monoklonová protilátka s anti-Aβ amyloidovou aktivitou a jej dôsledkom by malo byť zníženie obsahu patologickej bielkoviny v mozgu pri Alzheimerovej chorobe. Dve klinické štúdie fázy II boli ukončené a aktuálne prebieha štúdia fázy III. Jej výsledky ukážu, či dokáže podávanie bapineuzumabu významne spomaliť kognitívnu deterioráciu pacientov. Z doterajších výsledkov zatiaľ riziko vzniku vazogénneho edému mozgu ako hlavného nežiaduceho vedľajšieho účinku bapineuzumabu spôsobilo zníženie testovanej dávky z 2 na 1 mg/kg hmotnosti (Panza et al., 2011). Ďalšia testovaná molekula je **solanezumab** taktiež s anti-Aβ amyloidovou aktivitou. Má uspokojivý bezpečnostný profil a jej klinickú účinnosť opäť ukážu výsledky prebiehajúcej klinickej štúdie fázy III (Samadi et Sultzer, 2011).

### Nervovosvalové ochorenia

Zaujímavou molekulou je **stamulumab**, ktorý má antimyostatinový účinok (myostatin je regulá-

torom proliferácie myocytov). Ukončená klinická štúdia zahŕňala 116 pacientov s Beckerovou svalovou dystrofiou, facio-skapulo-humerálnou dystrofiou a ďalšími pletencovými svalovými dystrofiami. Výsledky ukázali vynikajúci bezpečnostný profil stamulumabu, ale v otázke zvýšenia objemu svalovej hmoty boli zaznamenané iba pozitívne trendy bez presvedčivej štatistickej významnosti. Budúcnosť môžu teda predstavovať nové a účinnejšie inhibítory myostatínu (Wagner et al., 2008). V liečbe neuropatickej bolesti pri diabetickej neuropatii bol skúšaný **tanezumab**. Tanezumab má anti-NGF aktivitu, pričom je známe, že NGF má úzky vzťah k patogenéze neuropatickej bolesti pri poškodení periférneho nervového systému. Táto klinická štúdia s tanezumabom však bola pozastavená v polovici roku 2010 z bezpečnostných dôvodov. Aktuálne prebiehajú štúdie fázy I a II s použitím tanezumabu v liečbe osteoartritickej bolesti a „low back pain“ syndrómov (<http://clinicaltrials.gov>).

## Záver

Uvedený prehľad reálneho a potenciálneho použitia monoklonových protilátok v neurologii je aktuálny v polovici roku 2011. Vzhľadom na dynamiku vývoja v tomto segmente farmaceutického priemyslu predpokladáme, že množstvo testovaných molekúl bude rýchlo narastať súčasne s počtom testovaných diagnóz. Na druhej strane, sme iba mierni optimisti čo sa týka počtu molekúl, ktoré budú schválené príslušnými orgánmi pre štandardné použitie v klinickej praxi. Otvorenou otázkou je bezpečnostný profil týchto superselektívnych imunomodulátorov (ale aj modulátorov rôznych metabolických ciest), ktorý sa bude dlhodobo vyvíjať s pribúdajúcimi rokmi skúseností s tým-ktorým prípravkom.

## Literatúra

1. Bielekova B, Howard T, Packer AN, Richert N, Blevins G, Ohayon J, Waldmann TA, McFarland HF, Martin R. Effect of anti-CD25 antibody daclizumab in the inhibition of inflam-

mation and stabilization of disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(4): 483–489.

2. Buie LW, Valgus J. Bevacizumab: a treatment option for recurrent glioblastoma multiforme. *Ann Pharmacother* 2008; 42(10): 1486–1490.

3. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1786–1801.

4. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Bass AD, Wynn DR, Margolin DH, Lake SL, Moran S, Palmer J, Smith MS, Compston DA. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol* 2011; 10(4): 338–348.

5. Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, Salajegheh M, McElroy B, Harris-Love MO, Shrader JA, Levy EW, Dambrosia J, Kampen RL, Bruno DA, Kirk AD. Effect of Alemtuzumab (CAMPATH-1H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain* 2009; 132(6): 1536–1544.

6. Glassy MC, Hagiwara H. Summary analysis of the pre-clinical and clinical results of brain tumor patients treated with primumab. *Hum Antibodies* 2009; 18(4): 127–137.

7. Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, Holmberg M, Sørensen M, Kosteljanetz M, Broholm H, Stockhausen MT, Poulsen HS. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro Oncol* 2010; 12(5): 508–16.

8. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358(7): 676–688.

9. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66(4): 460–471.

10. Panza F, Frisardi V, Imbimbo BP, Seripa D, Paris F, Santamato A, D'Onofrio G, Logroscino G, Pilotto A, Solfrizzi V. Anti-β-Amyloid Immunotherapy for Alzheimer's Disease: Focus on Bapineuzumab. *Curr Alzheimer Res* 2011. [Epub ahead of print].

11. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899–910.

12. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH; Ustekinumab MS Investigators. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralizing antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-re-

mitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2008; 7(9): 796–804.

13. Rios Fernández R, Callejas Rubio JL, Sánchez Cano D, Sáez Moreno JA, Ortego Centeno N. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(6): 1009–1016.

14. Samadi H, Sultzer D. Solanezumab for Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11(6): 787–798.

15. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 911–923.

16. Simon T, Hero B, Faldum A, Handgretinger R, Schrappe M, Klingebiel T, Berthold F. Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11: 21.

17. Thompson B, Corris P, Miller JA, Cooper RG, Halsey JP, Isaacs JD. Alemtuzumab (Campath-1H) for treatment of refractory polymyositis. *J Rheumatol* 2008; 35(10): 2080–2082

18. Wagner KR, Fleckenstein JL, Amato AA, Barohn RJ, Bushby K, Escolar DM, Flanigan KM, Pestronk A, Tawil R, Wolfe GI, Eagle M, Florence JM, King WM, Pandya S, Straub V, Juneau P, Meyers K, Csimm C, Araujo T, Allen R, Parsons SA, Wozney JM, Lavallie ER, Mendell JR. A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008; 63(5): 561–571.

19. Warnke C, Menge T, Hartung HP, Racke MK, Cravens PD, Bennett JL, Frohman EM, Greenberg BM, Zamvil SS, Gold R, Hemmer B, Kieser BC, Stüve O. Natalizumab and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. What Are the Causal Factors and Can It Be Avoided? *Arch Neurol* 2010; 67(8): 923–930.

20. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J, O'Neill G, Neyer L, Sheridan J, Wang C, Fong A, Rose JW. CHOICE investigators. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol* 2010; 9(4): 381–90.

Článek doručen redakci: 3. 7. 2011

Článek prijat k publikaci: 12. 9. 2011

**prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D.**

Neurologická klinika JLF UK a UN  
Kollárova 2, 036 59, Martin  
[egonkurca@gmail.com](mailto:egonkurca@gmail.com)

# Konferencia o zriedkavých chorobách dňa 29. februára 2012 pri príležitosti Svetového dňa zriedkavých chorôb

Bližšie informácie nájdete na internetovej stránke:

**[www.zriedkavechoroby.sk](http://www.zriedkavechoroby.sk)**