



Биолошки лекови и промени во усната празнина

Проф. д-р Катарина Смилков

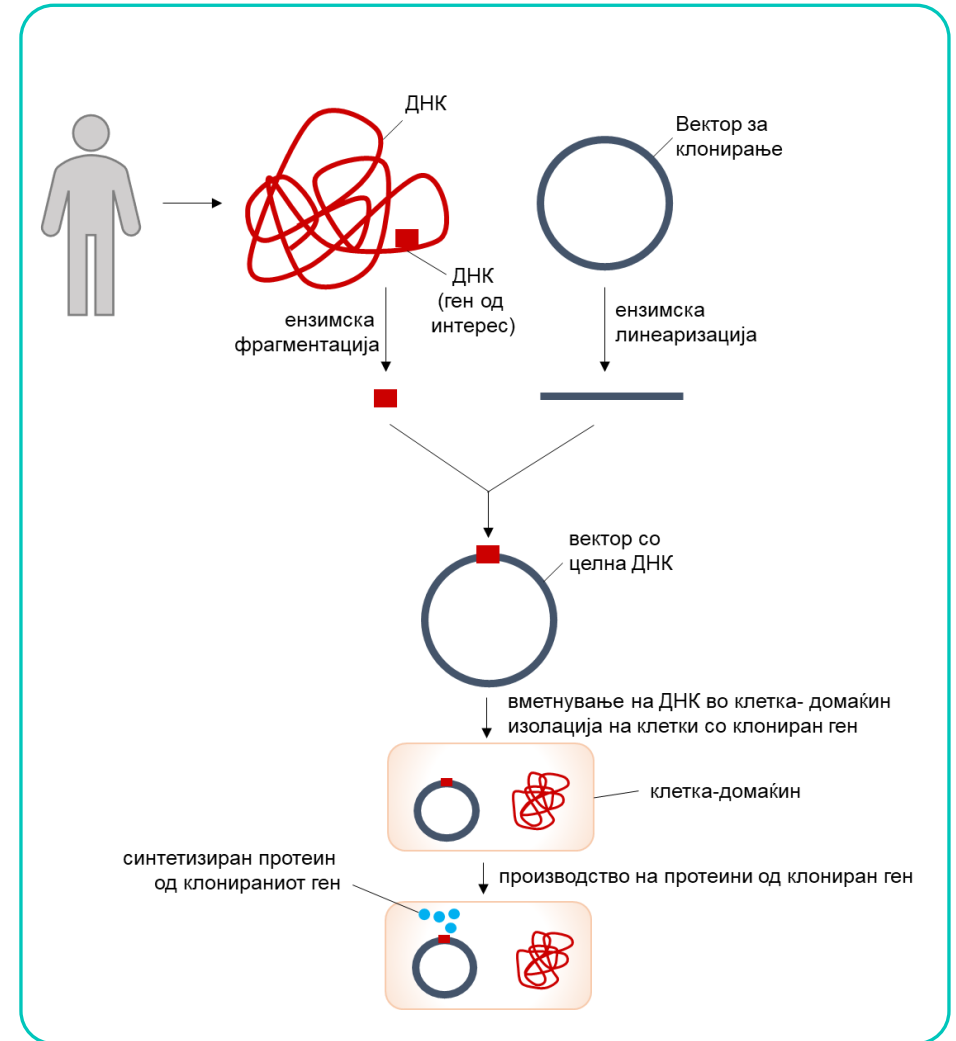
Катедра за применета фармација
Факултет за медицински науки
Универзитет „Гоце Делчев“ Штип
katarina.smilkov@ugd.edu.mk

Цел на презентацијата

- ❖ Запознавање со основите на рекомбинантната ДНК технологија и нејзината примена во медицински цели
- ❖ Разгледување на класите биолошки лекови кои имаат потенцијал за третман на болести кои се јавуваат во усната празнина
- ❖ Споредни и несакани ефекти кои се последица на третман со биолошки лекови, а се манифестираат во вид на промени на усната празнина

Рекомбинантна ДНК технологија

- Рекомбинантната ДНК технологија вклучува изолација, манипулација и последователно вметнување на делови од ДНК во клетки, за да ѝ се обезбеди на клетката домаќин способност да произведува специфичен протеин
- Производство на протеини преку експресија на инсертирани гени во биолошки системи (пр. клетки, ткива, цели живи организми)



Применливост на рекомбинантната технологија во медицински цели

○ Производство на протеини за терапија:

- Протеини за замена (хормони, ензими)
- Антитела
- Имуномодулатори

○ Производство на протеини за превенција:

- ВАКЦИНИ

○ Генска терапија

○ Дијагностика

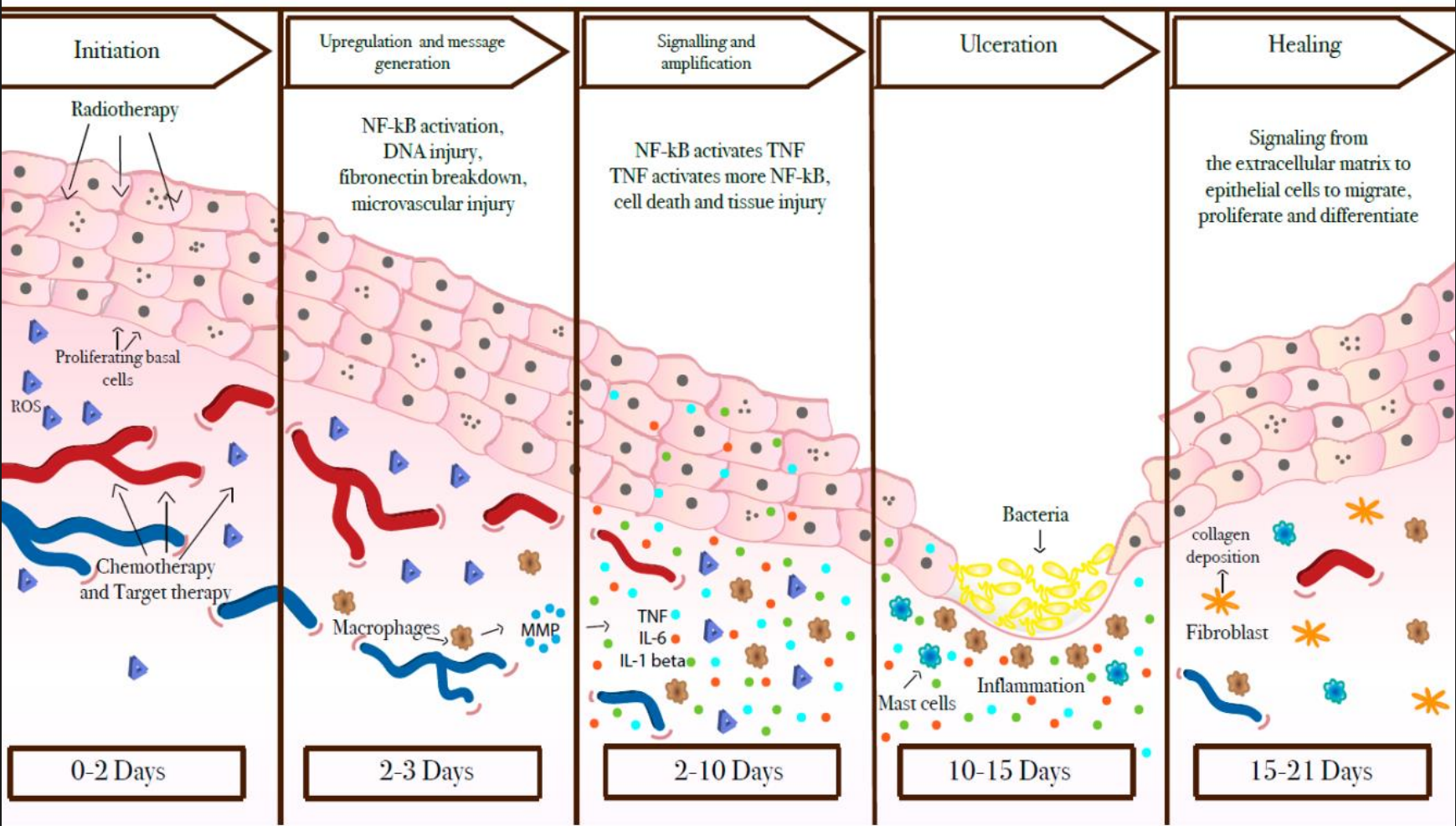
Третман на инфламаторни болести на орална мукоза

- Спектар на воспалителни улцеративни болести на оралната мукоза, меѓу кои афтозни и улцерации слични на афтозни, везикуло-булозни промени, како и ерозивен lichen planus, орални манифестации кај М. Behcet и pemphigus.
- Повеќето од пациентите добро одговараат на конвенционалниот третман, кој вклучува површинска администрација на кортикостероиди и/или администрација на имunosупресивни агенси.
- У П А Т С Т В О ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ ПРОМЕНИ ВО УСТАТА ПРИ КОЖНИ БОЛЕСТИ Бр. 07- 5238/2 од 3.12.2012

Третман на инфламаторни болести на орална мукоза

- Околу 40% од пациентите на хемотерапија развиваат мукозитис
- Околу 90% од пациентите на хемо или радиотерапија на канцер на глава и врат развиваат мукозитис, што поради интензивните симптоми може да причини и одложување на терапијата
- Хемо- и радиотерапијата индуцираат оштетување на ткивото, притоа ослободувајќи реактивни кислородни видови, оштетување на ДНК, што води до клеточна смрт на ниво на базалните и супрабазалните епителијални клетки.

Стадиуми на развој на класичен мукозитис



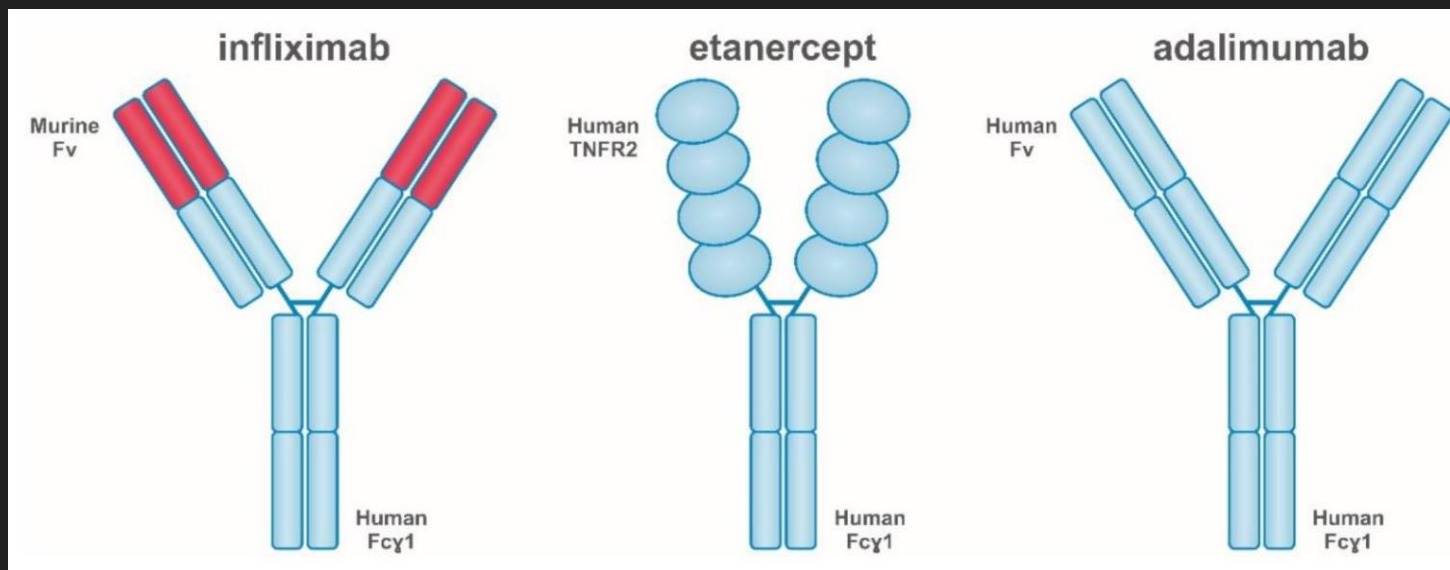
Третман на инфламаторни болести на орална мукоза

Потенцијал за третман:

- Инхибитори на TNF- α
- Модулатори на лимфоцити
- Инхибитори на интерлеукини

Блокатори на TNF- α : infliximab, etanercept, adalimumab

- Infliximab – химерно (глувчешко-хумано) моноклонално антитело
- Etanercept – фузиски протеин на два екстраклеточни домени на TNF- α (p75) рецептори, поврзани со Fc фрагмент на IgG1
- Adalimumab – комплетно хумано моноклонално антитело



Etanercept



- Со врзување за рецепторот на TNF- α се блокираат сите негови физиолошки функции
- Се користи за третман на ревматоиден артритис, псоријатичен артритис и псоријаза
- Клиничка студија била иницирана во 2002 година (NCT00031551) за да ја евалуира ефикасноста на etanercept во третман на стоматитис, но студијата е прекината поради недоволен број на пациенти во 2017 година
- Едно клиничко истражување за ефикасноста на etanercept наспроти плацебо на 40 пациенти со мукокутана M. Behcet, утврдило дека после 4 недели 40% од пациентите кои биле третирани со etanercept имале комплетна ремисија на оралните улцери наспроти 5% од пациентите кои примиле плацебо (P = 0.0017) Но, после три месеци симптомите повторно се појавиле

Infliximab



- Се врзува и ги неутрализира како слободниот, така и мембрански врзаниот TNF- α , спречувајќи ја притоа активацијата на рецепторот, го фиксира и комплементот, ја насочува антитело-зависната цитотоксичност и ја поттикнува апоптозата на T клетките
- Одобрен за третман на ревматоиден артритис, Кронова болест, псоријатичен артритис, улцеративен колитис, анкилозирачки спондилитис и псоријаза
- Претклинички студии на анимален модел (глевци) не утврдиле ефикасност на овој блокатор на TNF- α

Adalimumab



- Се врзува за слободниот и за мембрански врзаниот TNF- α , со висок афинитет и специфичност. Го фиксира комплексот и предизвикува лиза на клетките кои го експресираат мембранскиот TNF- α
- Одобрен за третман на ревматоиден артритис, псоријатичен артритис и псоријаза
- Студија на случај на третман на орален мукозитис како манифестација на Кронова болест, презентирал ефикасна ремисија после повеќемесечен третман кај пациент кој бил резистентен на терапијата со prednisolone и azathioprine

Инхибитори на интерлеукини

Clazakizumab – хуманизирано анти-IL-6 антитело

- NCT01403064 во 2021 прекината студија заради недостаток на ефикасност

Canakinumab – антитело кое се врзува за рецепторот за IL-1 β

- NCT02775994 почната 2016, нема податоци

Модулатори на лимфоцити: alefacept и efalizumab

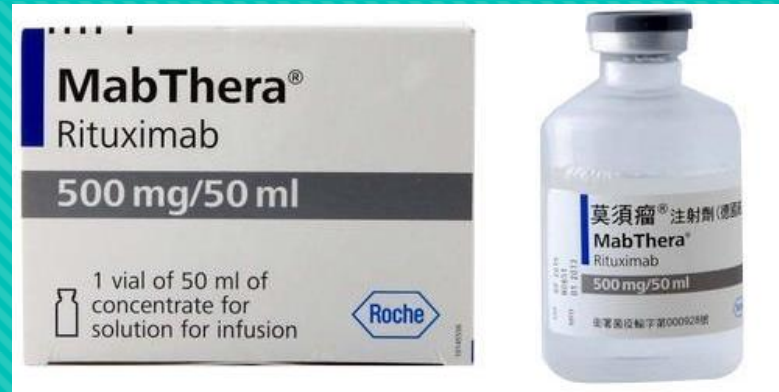
Alefacept - химерен фузиски протеин кој ја има функцијата на леукоцитниот функционален антиген 3 и Fc регионот на IgG1. Тој се врзува за CD2+ клеточни популации како T клетките, NK клетките преку блокирање на интеракцијата меѓу LFA-3/CD2 и индуцирајќи апоптоза.

- Одобрен е за третман на умерена до изразена плака псоријаза

Efalizumab - е хуманизирано моноклонално антитело кое се врзува за CD11a делот од леукоцитниот функционален антиген 1, LFA-1 и ја спречува неговата интеракција со интраклеточната адхезиска молекула 1 (ICAM-1), притоа блокирајќи ја активацијата на T клетките и нивната миграција.

- Одобрен е за третман на умерена до изразена плака псоријаза

Rituximab



- Химерно моноклонално антитело насочено кон CD 20 рецепторот на В лимфоцитите, а неговото врзување за овој рецептор иницира апоптоза
- Се користи во третман на не-Хочкин лимфом, хронична лимфоцитна леукемија, ревматоиден артритис, pemphigus vulgaris
- Повеќе студии на случај пријавиле ефикасност на rituximab во третман на мукокутани улцери предизвикани од Epstein-Barr вирус
- Клиничка студија за ефикасност на rituximab во третман на орален мукозитис кај новодијагностицирани пациенти со АЛЛ (NCT01085617) нема пријавено резултати

Примена на комбинации на лекови во третман на орални манифестации на автоимуни болести

The Use of Biologic Agents in the Treatment of Oral Lesions due to Pemphigus and Behçet's Disease: A Systematic Review

Gerald E. Davis II^{1,2}, George Sarandev¹, Alexander T. Vaughan¹, Kamal Al-Eryani³, Reyes Enciso^{4*}

¹Advanced graduate, Master of Science Program in Orofacial Pain and Oral Medicine, Herman Ostrow School of Dentistry of USC, Los Angeles, California, USA

²Assistant Dean of Academic Affairs, Assistant Professor, Restorative Dentistry, Meharry Medical College, School of Dentistry, Nashville, Tennessee, USA

³Assistant Professor of Clinical Dentistry, Division of Periodontology, Dental Hygiene & Diagnostic Sciences, Herman Ostrow School of Dentistry of USC, Los Angeles, California, USA

⁴Associate Professor (Instructional), Division of Dental Public Health and Pediatric Dentistry, Herman Ostrow School of Dentistry of USC, Los Angeles, California, USA

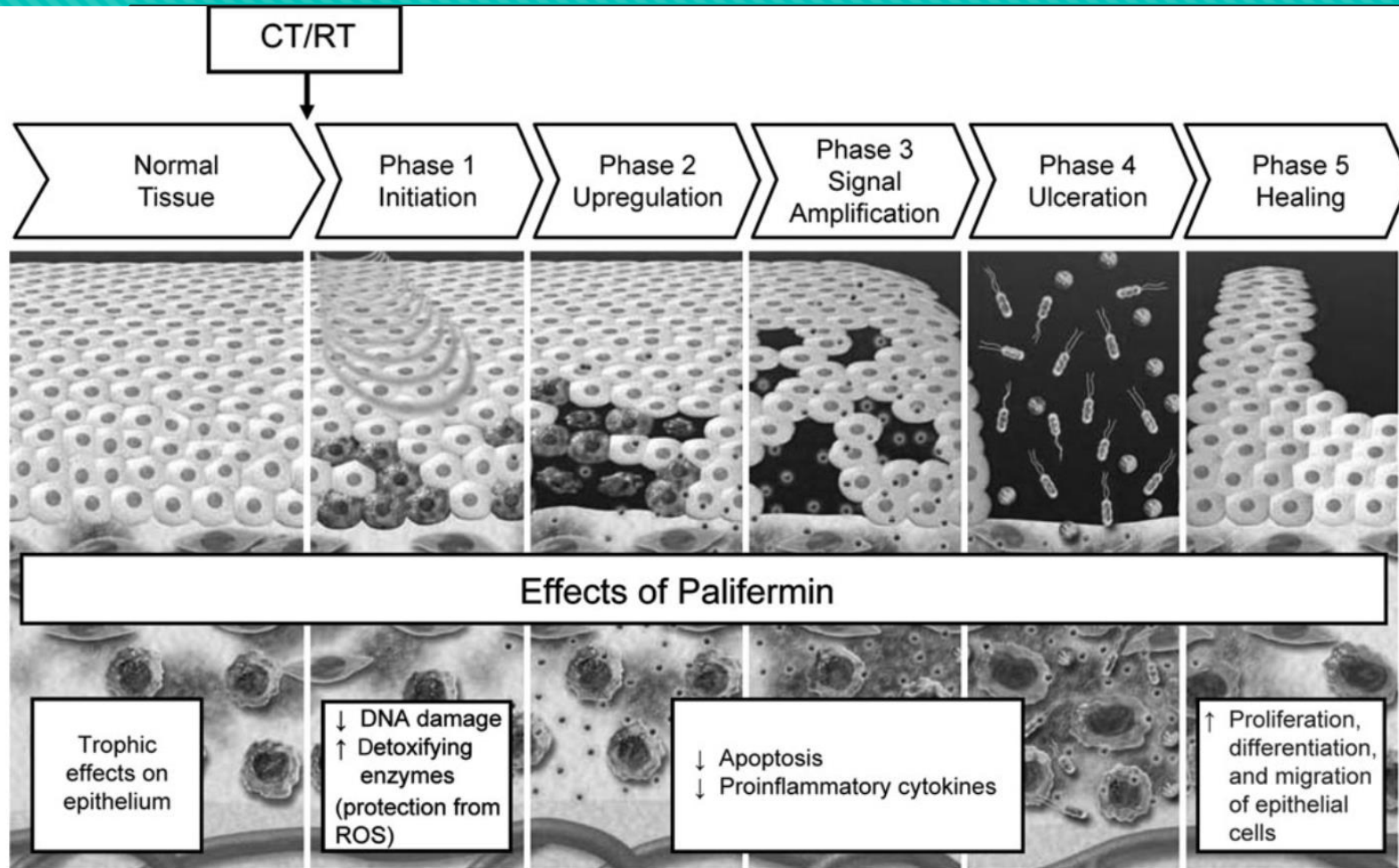
- Неодамнешен систематски преглед ја разгледувал ефикасноста од примена на биолошки лекови во третман на орални манифестации кај М. Behçet и pemphigus
- Infliximab или rituximab во комбинација со краткотрајна администрација на prednisone покажала поголема безбедност и намалување на кумулативната доза на prednisone, отколку администрација само на prednisone во третман на pemphigus
- Повеќе несакани ефекти биле забележани кога во третман на pemphigus се применувал etanercept vs. плацебо
- Администрацијата на etanercept покажала намалување на улцерацијата кај 45% од пациентите, во споредба со 5% кај групата која примила плацебо во група со М. Behçet. Прегледот укажува дека постои примена на infliximab и adalimumab за третман на рефракторна болест, но нема пријавено резултати од контролирани истражувања

Palifermin



- Palifermin е рекомбинантен хуман фактор на раст на кератиноцити (KGF-1), кој е модифициран од природниот протеин, и има 23 ак остатоци помалку.
- Регистриран за третман на орален мукозитис (САД/ЕУ), кај пациенти на миелотоксичен третман пред трансплантација на матични клетки
- Се администрира како пре-миелотоксичен третман во дози од 60 mcg/kg/ден i.v. (3 последователни дена до 24-48h пред почеток на терапија) и како пост-миелотоксична терапија, истата доза во 3 последователни дена од прекин на миелотоксичната терапија
- Делува така што ја стимулира пролиферацијата и диференцијацијата на епителијалните клетки, овозможувајќи побрза регенерација на ткивото. Утврдено е дека има и антиоксидантна и антиапоптотска активност, како и спречување на дејствувањето на проинфламаторните цитокини

Palifermin



Споредни и несакани ефекти кои се последица на третман со биолошки лекови

- Повеќе биолошки агенси кои користат за третман на ревматоиден артритис, анкилозирачки спондилитис, како и псоријатичен артритис можат да дадат лихеноидни реакции на оралната мукоза, како на пример obinutuzumab, анти CD-20 антитело
- Анти-EGFR антителата cetuximab или panitumumab можат да дадат афтозни улцерации
- Пријавени се случаи на појава на орален lichen planus кај пациенти кои примаат инхибитори на TNF- α , како infliximab и adalimumab, како и etanercept и abatacept - парадоксален случај, затоа што се знае дека оралниот lichen planus е посредуван од TNF- α , а се смета дека причината е нагорна регулација на IFN- α кога TNF- α е инхибиран, што ги активира Т клетките и дендритичните клетки, притоа предизвикувајќи инфламаторен одговор

Заклучок

- Значително мал број на биолошки лекови се регистрирани/се испитуваат за превенција и третман на орален мукозитис. Ова е од причина што истите имаат слаба ефикасност од една страна, како и можни споредни ефекти од друга
- Рекомбинантната технологија нуди многу можности и е во брз развој, па се очекува во иднина да се продолжи во насока на дизајнирање на лекови кои би биле терапевтска алтернатива за третман на инфламаторни болести на оралната мукоза

БЛАГОДАРАМ НА ВНИМАНИЕТО

