VAKCÍNY BLÍZKÉ SOUČASNOSTI

MUDr. Jiří Slíva
Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

S rozvojem genového inženýrství se nebývale rozšiřují i možnosti vakcinace proti nejrůznějším nemocem. Již dávno se však nejedná pouze o očkování proti infekčním nemocem či využití vakcín u osob trpících nejrůznější formou alergie. V následujícím textu se společně podíváme alespoň na některé z nových možností.

VAKCÍNY PROTI HYPERTENZI

Již v 50. letech minulého století byla otevřena otázka možného využití vakcinace u pacientů s hypertenzí. Od té doby byla více či méně úspěšně provedena řada preklinických i klinických studií, které vedle ne zcela přesvědčivých výsledků narážely rovněž na problémy ohledně výskytu nežádoucích účinků, daných např. tvorbou imunokomplexů. Vše bylo započato již v roce 1941, kdy Johnson a Wakerlin prvně popsali vliv podkožně či intramuskulárně podaného vepřového reninu hypertenzním psům, u kterých vlivem zkřížené reaktivity tvořených protilátek právě proti reninu došlo k poklesu krevního tlaku. Přibližně o deset let později však analogický experiment provedený u člověka byl neúspěšný, což autoři vysvětlují pravděpodobně nedostatečnou zkříženou reaktivitou protilátek. V současné době je velká pozornost upírána směrem k imunizaci proti angiotenzinu I (vakcína PMD-3117), angiotenzinu II (vakcína CYT006-AngQb) či receptorům 1A pro angiotenzin II (vakcína ATR12181). Právě vakcína AngQb byla první, při jejímž podání se podařilo u člověka prokázat signifikantní pokles krevního tlaku, a sice o 9/4 mm Hg. Hlavní důvod pro vývoj takových vakcín je jistě dobře možné spatřovat v pacientově vyšší compliance, a tedy i v dosažení lepší kontroly krevního tlaku. Z nežádoucích účinků bývá nyní popisován pouze výskyt symptomů připomínajících chřipku.

VAKCÍNY PROTI KOUŘENÍ A VAKCÍNY V ONKOLOGII

Pouze namátkou zmiňme některá další onemocnění, u kterých je vývoj vakcín aktuálním tématem. Populární je nepochybně vakcína proti kouření, jejíž princip je založen na podání nikotinu navázaného na cholerový toxin B, virus-like peptid (VLP) či speciální peptidový nosič, které jsou zdrojem imunitní odpovědi.

Bez zajímavosti jistě nejsou ani dílčí úspěchy s vakcínami v oboru dermatologie. NY-ESO-1 je vysoce imunogenní antigen vyskytující se u řady maligních onemocnění, což jej do jisté míry předurčuje k tomu, aby se stal vhodnou cílovou strukturou pro vakcinaci proti nádorovému bujení. Nedávno byla vyvinuta vakcína složená z rekombinantního NY-ESO-1 proteinu doplněného adjuvanciem ISCOMATRIX, jejíž podání je provázeno výraznou humorální a T-buňkami zprostředkovanou buněčnou odpovědí, a existuje proto předpoklad, že tato vakcína může omezit výskyt relapsů u pacientů se zcela resekovaným melanomem. Nově však bylo zjištěno, že ačkoliv je provedení vakcinace doprovázeno vzestupem titru protilátek, responzivita ve smyslu ovlivnění pozdního typu hepersenzitivity zůstává snížená. V následující studii bylo zjištěno, že podání vakcíny je bezpečné a je provázeno i příznivou odpovědí efektorových CD4+ či CD8+ T-lymfocytů u 93 % pacientů. I navzdory indukci antigen-specifické T-buněčné odpovědi však docházelo u mnohých nemocných k progresi onemocnění. Odpověď T-lymfocytů nebyla u všech nemocných srovnatelná, a navíc pozvolna klesala.

Melanom však není jediným typem nádoru, u kterého se vakcinace zvažuje. Na souboru 63 nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic pozitivním na HLA-A2 ve stadiu IIIB či IV byla recentně hodnocena imunitní odpověď na vakcínu IDM-2101, podávanou každé 3 týdny po dobu prvních 15 týdnů studie, následně každé dva měsíce během prvního roku, a dále čtvrtletně (celkem 13 dávek). Vakcinace byla nemocnými dobře snášena a provázel ji pouze lehký erytém a bolest v místě aplikace. Jednoleté přežití u takto léčených osob činilo 60 % a medián přežívání byl 17,3 měsíce. V rámci celého souboru bylo zjištěno po jedné kompletní a jedné parciální odpovědi.

Povzbudivé výsledky se týkají rovněž vakcinací peptidem E75 u pacientů s karcinomem prostaty. Ve studii se čtyřiceti muži s vysoce rizikovou formou této malignity HLA-A2 negativní či pozitivní byli pacienti vakcinováni nebo byli ponecháni jako kontrolní skupina. Během následného sledování nebyl zjištěn jakkoliv významný rozdíl v klinicko-patologickém hodnocení. Medián doby sledování činil 58,2 měsíce a opětovné zvýšení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) bylo v obou skupinách srovnatelné – 29 vs 26 %. Medián do rekurence však byl u vakcinovaných mužů delší, byť rozdíl nebyl statisticky signifikantní – 14,0 vs 8,5 měsíce. U tří vakcinovaných pacientů došlo ke zvýšení PSA ještě v průběhu vakcinace. Po jejich vyloučení byl medián rekurence dokonce 42,7 měsíce.

NOVINKY U HERPETICKÝCH A HPV INFEKCÍ

Z úspěchů vakcinologie u infekčních onemocnění uveďme např. účinky vakcíny proti cytomegalovirovým infekcím, jež negativně ovlivňují sluch a kognitivní či motorické funkce novorozence. Ve dvou placebem kontrolovaných a randomizovaných dvojitě zaslepených studiích byla hodnocena účinnost vakcíny složené z rekombinantního CMV glykoproteinu B s adjuvanciem MF59 oproti placebu. Vakcína byla podána ve třech dávkách (0., 1. a 6. měsíc) CMV-séronegativním ženám během prvního roku po porodu (n = 464). S odstupem jednoletého sledování bylo zjištěno 49 potvrzených infekcí, z čehož pouze 18 postihlo ženy očkované účinnou látkou. Podání vakcíny bylo provázeno výrazně větší pravděpodobností setrvání ve stavu bez známek infekce ve 42měsíčním horizontu a snížením rizika maternálních či kongenitálních CMV infekcí.

Nově byla prokázána imunogenita a bezpečnost bivalentní HPV vakcíny u chlapců ve věku 10–18 let, přičemž tvorba protilátek byla u chlapců vyšší než u dívek ve srovnatelném věku.

Literatura

1. Wakerlin GE, Johnson CA, Gomberg B, Goldberg ML. Reduction in the blood pressures of renal hypertensive dogs with hog renin. *Science* 1941;93:332.

2. Goldblatt H, Haas E, Lamfrom H. Antirenin in man and animals *Tran. Assoc Am Physicians* 1951;64:122–125.

3. Pandey R, Quan WY, Hong F, Jie SL. Vaccine for hypertension: modulating the renin-angiotensin system. *Int J Cardiol* 2009;134:160-8.

4. Cerny T. Anti-nicotine vaccination: where are we? *Recent Results Cancer Res.* 2005;166:167–175.

5. Nicholaou T, Ebert LM, Davis ID, et al. Regulatory T-cell-mediated attenuation of T-cell responses to the NY-ESO-1 ISCOMATRIX vaccine in patients with advanced malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:2166–2173.

6. Gnjatic S, Altorki NK, Tang DN, et al. NY-ESO-1 DNA vaccine induces T-cell responses that are suppressed by regulatory T cells. *Clin Cancer Res* 2009;15:2130–2139.

7. Barve M, Bender J, Senzer N, et al. Induction of immune responses and clinical efficacy in a phase II trial of IDM-2101, a 10-epitope cytotoxic T-lymphocyte vaccine, in metastatic non-small-cell lung cancer. ***J Clin Oncol*** 2008;26:4418-25.

8. Gates JD, Carmichael MG, Benavides LC, et al. Longterm followup assessment of a HER2/neu peptide (E75) vaccine for prevention of recurrence in high-risk prostate cancer patients. *J Am Coll Surg* 2009;208:193–201.

9. Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2009;360:1191–1199.

10. Petaja T, Keranen H, Karppa T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10–18 years. *J Adolesc.Health* 2009;44:33–40.