

**Konferencia Slovenskej imunologickej spoločnosti,  
Neuroimunologického ústavu Slovenskej akadémie vied**

# **BIOLOGICKÁ LIEČBA V TEÓRII A PRAXI**



**IV. ročník**

**Bratislava, Dúbravská cesta 9  
26. september 2017**

### ***Organizátori***

Slovenská imunologická spoločnosť – Slovenská akadémia vied  
Neuroimunologický ústav – Slovenská akadémia vied

### ***Programový a organizačný výbor***

BUC Milan	Imunologický ústav LFUK, Bratislava
ČENTE Martin	Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava
FILIPČÍK Peter	Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava
HRUBIŠKO Martin	OKIA OÚSA a ÚLM SZU & OÚSA, Bratislava
JEŽOVIČOVÁ Martina	Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava
NOVÁK Lukáš	Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava
NOVÁK Petr	Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava
ONDREJÍČKOVÁ Zuzana	Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava
REVICKÁ Zuzana	Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava
ŠKRABANA Rostislav	Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava
TIBENSKÁ Elena	Medirex a. s., člen MEDIREX GROUP, Bratislava
ŽILKOVÁ Monika	Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava

### ***Adresa sekretariátu***

Martina Ježovičová  
Neuroimunologický ústav – Slovenská akadémia vied  
Dúbravská cesta 9, Bratislava  
Tel: 0254788100  
Fax: 0254774276  
Email: [martina.jezovicova@savba.sk](mailto:martina.jezovicova@savba.sk)

## PROGRAM

8:45 – 9:00 **OTVORENIE KONFERENCIE**  
**Michal Novák**  
*riaditeľ Neuroimunologického ústavu SAV*

### I. BIOLOGIKÁ V KLINICKEJ PRAXI

#### IMUNOTERAPIA VŠEOBECNE

*Predseda: Peter Čížnár*

9:00 – 9:15 **Martin Hrubíško:** Kam sa bude uberať farmakologická liečba v najbližšom desaťročí

9:15 – 9:30 **Milan Buc:** Biologická liečba zápalových chorôb čreva

9:30 – 9:45 **Žaneta Dzurillová:** Význam T-regulačných lymfocytov v tehotenstve

#### NEUROLOGICKÉ AUTOIMUNITNÉ CHOROBY

*Predseda: Milan Buc*

9:50 – 10:05 **Eleonóra Klímová:** Stratifikácia rizika vzniku PML u pacientov liečených natalizumabom v bežnej klinickej praxi

10:05 – 10:20 **Luděk Hochmuth:** Liečba intravenóznymi imunoglobulínmi u žien so *sclerosis multiplex* počas gravidity a laktácie – aktualizácia

#### AUTOZÁPALOVÉ CHOROBY A IMUNODEFICIENCIE

*Predseda: Martin Hrubíško*

10:25 – 10:40 **Peter Čížnár:** Liečba cytopénie u pacientov s primárnym T-lymfocytovým deficitom

10:40 – 10:55 **Miloš Jeseňák:** Biologická liečba v manažmente autoinflamačných chorôb

10:55 – 11:15 **PRESTÁVKA**

#### BIOLOGICKÁ LIEČBA V DERMATOLÓGII

*Predseda: Milan Buc*

11:15 – 11:30 **Mária Šimaljaková:** Malé molekuly v dermatológii.

11:30 – 11:45 **Barbora Gulánová:** Biologická liečba *granuloma annulare perforans*

11:45 – 12:00 **Mária Šimaljaková:** Ixekizumab – nové biologikum na liečbu psoriázy.

12:00 – 12:15 **Danka Švecová:** Má biologická liečba miesto v manažmente autoimunitných bulózných dermatóz?

12:15 – 13:15 **OBED**

## II. PREDKLINICKÝ A KLINICKÝ VÝVOJ BIOLOGÍK NA SLOVENSKU

### IMUNOTERAPIA CHORÔB CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

*Predseda: Branislav Kováčech*

- 13:15 – 13:30 **Eva Kontseková:** Imunoterapia Alzheimerovej choroby – stav v roku 2017
- 13:30 – 13:45 **Rostislav Škrabana:** Detailná charakterizácia terapeutického cieľa pre liečbu protilátkami
- 13:45 – 14:00 **Monika Žilková:** Mikroglia a tau proteín v neurodegenerácii
- 14:00 – 14:30 **PRESTÁVKA**

### BUNKOVÁ A GÉNOVÁ TERAPIA ŤAŽKO LIEČITEĽNÝCH STAVOV

*Predseda: Peter Filipčík*

- 14:30 – 14:45 **Dáša Čížková:** Imunologická kontrola po traumatickom poškodení miechy
- 14:45 – 15:00 **Miroslava Matúšková:** Účinnosť génovej terapie pomocou geneticky modifikovaných mezenchýmových stromálnych buniek konvertujúcich predliečivo na chemorezistentné nádorové bunky
- 15:00 – 15:15 **Svetlana Miklíková:** Porovnanie funkčných vlastností mezenchýmových stromálnych buniek izolovaných z tukového tkaniva prsníka od zdravých darcov a onkologických pacientok

### SPOĽAHLIVÁ DIAGNOSTIKA –

#### – ZÁKLADNÁ PODMIENKA PRE EFEKTÍVNU TERAPIU

*Predseda: Martin Čente*

- 15:20 – 15:35 **Tomáš Hromádka:** Identifikácia neurónových okruhov zodpovedných za kognitívne funkcie a ich poruchy v prípade Alzheimerovej choroby
- 15:35 – 15:50 **Petra Brandoburová:** Neuropsychologický profil pacientov so *sclerosis multiplex*
- 15:50 – 16:05 **Jozef Hanes:** Vysoko citlivé imunologické metódy na stanovenie biomarkerov v krvi
- 16:05 – 16:20 **Petra Majerová:** Mozgovo-cievna bariéra hlavný problém biologickej liečby chorôb centrálneho nervového systému

**Záver konferencie**

# **ABSTRAKTY**

## KAM SA BUDE UBERAŤ FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA V NAJBĽIŽŠOM DESAŤROČÍ

**Hrubiško M.**

*Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, OÚSA, Bratislava*

Farmakologická liečba prešla v priebehu 20. storočia veľmi dynamickým vývojom. Spočiatku sa liečivá, resp. liečebné postupy vyvíjali empiricky, bez poznania mechanizmov účinku. Ruka v ruke s postupným poznávaním patomechanizmov chorôb sa spoznávali aj mechanizmy účinku jednotlivých farmák. Vývoj sa sústredil na skupiny molekúl zasahujúcich konkrétne extracelulárne ciele. Najmä v 70., 80. a 90. rokoch 20. storočia sme boli každoročne svedkami vývoja aj uvádzania do praxe desiatok nových molekúl blokujúcich alebo stimulujúcich známe povrchové štruktúry, ako  $\alpha$ - či  $\beta$ -receptory, cholinergné receptory, H1- a H2- histamínové receptory, serotonínové receptory a pod., molekúl inhibujúcich enzým konvertujúci angiotenzín, blokujúcich rôzne iónové kanály a mnohých ďalších. Už v tomto čase bolo možné hovoriť o cieľných farmakách, pretože tieto molekuly sa viazali na, resp. ovplyvňovali konkrétne ciele. Farmaceutický priemysel si však postupne začal uvedomovať, že tento vývoj sa skôr či neskôr zastaví – nedalo sa predpokladať, že sa vyrobí „ešte lepšie“ antihistaminikum, lepší betablokátor a p. Skutočne, začiatkom 21. storočia sa nových klasických farmák zavádzalo do praxe čoraz menej.

Novým smerom bol objav a postupný vývoj klinicky použiteľných monoklonových protilátok zasahujúcich najrôznejšie cirkulujúce alebo „usadené štruktúry. Prvá monoklonová protilátka sa vyprodukovala v roku 1975 a do klinickej praxe sa ako prvá zaviedla anti-CD3 protilátka už v roku 1986. Odvtedy sa v klinickej praxi využíva takmer 70 monoklonových protilátok a aktuálne je zhruba 500 ďalších vo vývoji. Liečba monoklonovými protilátkami má však vzhľadom k tomu, že ide o makromolekuly, významné obmedzenia. Ich molekulová hmotnosť ich predurčuje k výlučne parenterálnemu podávaniu a aj pri humanizovaných protilátkach nemôžeme celkom vylúčiť imunogénnosť, ktorá znamená potenciál straty účinnosti a alebo anafylaktogénne pôsobenie.

Súčasný výskum sa zameriava na mechanizmy chorôb na celulárnej a subcelulárnej úrovni a hľadajú sa postupy ako do nich zasiahnuť. Priemysel biotechnológií otvára nové možnosti tým, že využíva vedecké poznatky molekulovej biológie a syntetizuje látky viažuce sa na intracelulárne štruktúry. Využívajú sa pritom poznatky o prirodzených vnútrobunkových induktoroch a blokátoroch biologických funkcií bunky, čím sa terapeutické zásahy stávajú ešte sofistikovanejšími. Tak ako sa postupne spoznali fyziologické úlohy vnútrobunkových signalizačných dráh (signalizačná kaskáda MAPK, SYK, PI3K, NF $\kappa$ B, JAK...), spoznali sa aj rôzne mutácie vedúce k ich poruche (nedostatočná alebo nadmerná – perzistujúca signalizácia). Keďže potrebujeme zasiahnuť vnútrobunkové štruktúry, musí ísť o látky z kategórie tzv. malých molekúl. V mole-

kuľovej biológii a farmakológii sa malé molekuly definujú ako organické látky m.h. < 900 Da, ktoré pomáhajú regulovať biologické procesy. Oproti makromolekulám je ich výhodou rýchly prienik cez bunkové membrány, čo umožňuje ich aplikáciu *per os* a zásah vnútrobunkových cieľových štruktúr. V súčasnosti sa najmä v onkológii a v liečbe autoimunitných chorôb už používa rad molekúl, ktoré sa viažu na konkrétne cieľové štruktúry týchto signalizačných dráh, čím môžu ich patologickú funkciu blokovat' alebo upraviť.

## BIOLOGICKÁ LIEČBA ZÁPALOVÝCH CHORÔB ČREVA

**Buc M.**

*Imunologický ústav, Lekárska fakulta UK, Bratislava*

Crohnova choroba (CD) a ulcerózna kolitída (UC) patria k chronickým zápalovým chorobám (IBD) čreva. Na patogenéze CD sa podieľa zvýšená aktivita Th1-lymfocytov, MAIT- a ILC1-buniek a nedostatočná funkcia ILC3-buniek a to v dôsledku porúch v mechanizmoch prirodzenej imunity. Pri UC sa za hlavnú poruchu spustenia autoimunitných procesov považuje zvýšený prestup komenzálnych baktérií do submukózy pre nepevnosť interepitelových spojení s následnou aktiváciou ILC2-buniek, Th9 a Th2-lymfocytov a NTK-buniek.

Poznanie patogenézy umožňuje aj racionálnu terapiu, najmä pokiaľ ide o biologickú liečbu. Pretože pri zápalovom procese pri Crohnovej chorobe významnú úlohu hrá TNF, začalo sa liečbou monoklonovými protilátkami (mAb) proti nemu (**infiximab**, **adalimumab**, **golimumab**). Na túto liečbu odpovedá približne 60 % pacientov. Okrem anti-TNF mAb sa do praxe dostávajú aj ďalšie, predovšetkým **vedolizumab**, čo je IgG1 protilátka viažuca alfa 4 reťazec integrínov alfa 4/beta 7 v membránach T-lymfocytov; bráni ich interakcii s adhezívnymi molekulami MADCAM-1 v membránach endotelových buniek čreva a bráni tak vstupu aktivovaných T-lymfocytov do zápalového ložiska. Ďalšia mAb, ktorá prichádza o úvahy pri liečbe CD-pacientov, ktorí na anti-TNF liečbu neodpovedajú, je **ustekinumab**. Ide o mAb namierené proti spoločnému reťazcu IL-12 a IL-23, t. j. p40, takže zasahujú do vzniku aj Th1- and Th17-lymfocytov. Nedostatočná aktivita aj neutrofilov aj makrofágov priviedla na myšlienku podávať pacientom GM-CSF (**sargramostim**). Tento pôsobí ako diferenciačný faktor progenitorových buniek pre neutrofile, eozinofile a monocyty; navyše zvyšuje aj ich fagocytózu. Liečba je úspešná u časti pacientov. V ostatnej dobe sa prechádza od liečby monoklonovými protilátkami, ktoré zasahujú špecifické molekuly na povrchu buniek imunitného systému k malým molekulám, ktorá prechádzajú do vnútra bunky a ovplyvňujú signalizačné dráhy pri jej aktivácii. Takouto molekulou je aj **mongersen**. Ide o syntetický jednovláknový oligonukleotid, ktorý sa špecificky viaže na mRNA vznikajúcou pri transkripcii génu pre SMAD-7. „Nezmyselný oligonukleotid (*nonsense oligonucleotide*)“ sa vystaví svojej degradácii a tým sa následne zníži aj syntéza transkripčného faktora SMAD7, ktorý sa pri CD tvorí vo zvýšenej miere. Výsledkom je zvýšená syntéza imunosupresívneho TGF-beta a tlmenie autoimunitných procesov.

Zápalový proces pri ulceróznej kolitíde je tiež pod taktovkou TNF, takže v jej liečbe sa podobne ako pri CD aplikuje infiximab či adalimumab. Na túto liečbu však odpovedá len asi tretina pacientov. Na liečbu takýchto pacientov aj FDA aj EMA schválila podávanie vedolizumabu. Najnovšie sa pripravili monoklonové protilátky, **etrolizumab**, ktoré sa viažu na beta 7 reťazec adhezívnych molekúl (integríny alfa 4/beta7, resp. kadheríny alfa E/beta 7) v membránach T-lymfocytov a pôsobí podobne ako vedoli-



zumab. Klinické skúšky fázy II však ukazujú, že účinkujú skôr u pacientov, ktorých ešte neliečili anti-TNF mAb ako u tých, ktorí na túto liečbu neodpovedali; zdá sa teda, že nepôjde o druholíniovú liečbu, ale alternatívu k prvolíniovej, anti-TNF. Sľubným liekom sa zdá byť malá molekula, **tofacitinib**, ktorá selektívne inhibuje JAK-kinázy (JAK1 a JAK3). Tieto tyrozínkinázy sprostredkujú prenos signálu z receptorov pre tie cytokíny, ktoré využívajú spoločný gama-reťazec; ide o cytokíny IL-2, -4, -7, -9, -15 a -21. Sú to cytokíny, ktoré zabezpečujú aktiváciu lymfocytov, ich proliferáciu a funkciu. Navyše inhibícia JAK1-kinázy oslabuje signalizáciu prozápalových cytokínov IL-6 a IFN- $\gamma$ . Tofacitinib je účinný pri zvládaní strednej a ťažkej formy UC, pri liečbe Crohnovej choroby je neúčinný.

## VÝZNAM T-REGULAČNÝCH LYMFOCYTOV V TEHOTENSTVE

Dzurillová Ž.<sup>1,2</sup>, Dzurilla M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ambulancia reprodukčnej imunológie, Medicentrum Dzurilla, Nitra,

<sup>2</sup>Laboratórium klinickej imunológie a alergológie, Medicentrum Dzurilla, Nitra

Proces implantácie embrya je spojený s aktiváciou imunitného systému matky a súčasťou indukciou tolerancie plodu na feto-maternálnom rozhraní. Toleranciu otcovských antigénov alogénneho plodu zo strany imunitného systému matky zabezpečujú okrem iných mechanizmov aj prirodzené regulačné T-lymfocyty (nTreg).

nTreg-lymfocyty vznikajú v týmuse, zabezpečujú toleranciu vlastných antigénov a zabraňujú vývoju autoimunitných procesov. Na vrchole ovulácie prestupujú z periférnej krvi do endometria s cieľom zabrániť zápalovej odpovedi po vniknutí ejakulátu do dutiny maternice. Po oplodnení ich počet rýchlo klesá a v období implantácie blastocysty je ich počet najnižší. Tým nenarušujú proces implantácie, ktorý je typický produkciou Th1 cytokínov ako IL-1 $\beta$ , IL-11 a LIF (faktor inhibujúci leukémiu).

Indukované regulačné T-lymfocyty (iTreg) vznikajú na periférii ako odpoveď T-lymfocytov na antigény s cieľom modulácie alebo ukončenia imunitnej reakcie. Vznikajú v lymfatických uzlinách drénujúcich ženské pohlavné orgány pôsobením TGF- $\beta$  zo seminálnej plazmy. V endometriu sa iTreg-lymfocyty objavia až po prebehnutí implantácie. V kooperácii s decíduovými makrofágmi a bunkami trofoblastu indukujú v nich syntézu indolamín 2, 3-dioxygenázy (IDO), ktorá degraduje tryptofán nevyhnutný na proliferáciu efektorových T-lymfocytov. Hlavnou úlohou iTreg-lymfocytov je tolerancia embrya v postimplantačnom období pokiaľ sa nevyvinie definitívna placenta. Neskôr iTreg-lymfocyty negatívne vplyvajú na interakcie medzi Th1-lymfocytmi, dendritovými bunkami, makrofágmi a uterinnými NK-bunkami, aby zabránili zvýšenej produkcii Th1-cytokínov – TNF a IFN- $\gamma$ , ktoré dokážu aktivovať koagulačnú kaskádu s priamym pôsobením na protrombinázu a tvorbu trombínu. Samotný trombín pôsobí na endotel kapilár v endometriu, čo spôsobí nahromadenie a aktiváciu neutrofilov. Tieto procesy vedú k poškodeniu ciev matky s následnou nedostatočnou výživou plodu.

Do nášho súboru sme zaradili 64 pacientiek. V prvej skupine bolo 39 pacientiek, ktorým sa podávala sa im predkoncepčná imunologická liečba. Táto bola nasledovná: 33 % žien dostávalo kortikosteroidy v dávke 0,13 mg/kg, 48% žien sme liečili intravenóznymi alebo intramuskulárnymi imunoglobulínmi, 15% pacientiek dostávalo intralipidové emulzie a napokon necelých 13% žien sa liečili kombináciou Anopyrinu s nízko-molekulovým heparínom (LMWH) v profylaktickej dávke. Všetky pacientky otehotneli pomocou asistovanej reprodukcie, t. j. po embryotransfere alebo intrauterinnej inseminácii. V druhej skupine bolo zaradených 25 žien, ktorým sme imunomodulačnú liečbu bola aplikovali pred plánovaným otehotnením. Kortikosteroidy v dávke 0,13mg/kg boli aplikované 48 % žien, intravenózne imunoglobulíny 20 % žien, intralipidové emulzie 16 % pacientiek a kombináciu Anopyrinu s LMWH v profylaktickej dávke dostávalo 44 % žien. Všetky takto liečené ženy otehotneli spontánne.

**STRATIFIKÁCIA RIZIKA VZNIKU PROGRESÍVNEJ MULTIFOKÁLNEJ  
LEUKOENCEFALOPATIE V BEŽNEJ KLINICKEJ PRAXI U PACIENTOV  
SO SCLEROSIS MULTIPLEX LIEČENÝCH NATALIZUMABOM**

**Klímová E.<sup>1</sup>, Cvengrošová A.<sup>1</sup>, Smiešková A.<sup>2</sup>, Daňová M.<sup>3</sup>, Gaško R.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Klinika neurológie FZO PU a FNŠP J.A. Reimana,

<sup>2</sup>AdLa s.r.o., Analyticko-diagnostické laboratórium a ambulancie,

<sup>3</sup>ProMagnet s.r.o., Magnetická rezonancia, pracovisko FNŠP J.A. Reimana, Prešov,

<sup>4</sup>Klinická epidemiológia a bioštatistika EduStat s.r.o., Košice

Natalizumab (NTZ) – Tysabri®, je veľmi účinný liek pri liečbe vysoko aktívnej relapsujúco-remitujúcej *sclerosis multiplex* (RRSM), ktorý však môže vyvolať vážne nežiaduce účinky, predovšetkým progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML). Prítomnosť protilátok proti John Cunninghamovmu vírusu (JCV) toto riziko značne zvyšuje.

Pri liečbe NTZ postupujeme v monitoringu pacientov podľa odporúčaní výrobcu, ktorý okrem klinického sledovania zahŕňa pravidelné retestovanie anti-JCV protilátok v sére a skrátený program MR-vyšetrenia mozgu každých 3 – 6 mesiacov. Anti-JCV protilátky nám stanovujú v laboratóriu UNILABS (Dánsko). Lekári dostávajú kvantitatívne výsledky vyjadrené ako hodnota indexu. Cieľom monitorovania liečených pacientov je zachytiť PML v predklinickej fáze, čo má pre ich prognózu značný význam.

K 30.4.2017 malo vyšetrené protilátky proti JCV 85,4 % (n = 175) pacientov liečených rôznym typom DMD (disease modifying drugs). Prevalencia pozitivity anti-JCV protilátok stúpala s vekom (od 54,3 % v skupine 18 – 29 ročných až po 68,3 % u 50 – 60 ročných); častejší výskyt bol u mužov ako u žien (64 % vs. 59 %). V skupine chorých liečených DMD 1. línie (n = 161) malo anti-JCV protilátky vyšetrené 131 pacientov. Z nich je 86 (65,7 %) JCV-pozitívnych, z toho 41 (47,7 %) s hodnotou indexu protilátok  $\geq 1,5$ . Z 24 pacientov, ktorí boli pred liečbou NTZ JCV-séronegatívni, sme sérokonverziu zaznamenali u 4; priemerné trvanie liečby NTZ bolo 28,5 mesiacov. V tejto skupine chorých sú aj dve pacientky s pretrvávajúcou séronegativitou po 84 a 96 mesiacoch liečby NTZ. Indexy JCV-protilátok u pacientov so známou JCV-séropozitivitou od zahájenia NTZ (n= 15) mali v priebehu liečby menlivé hodnoty v zmysle  $\geq 1.5$ . U väčšiny z nich bola liečba NTZ ukončená po 24 – 30 mesiacoch trvania, len v jedinom prípade, pri nízkom indexe protilátok, v liečbe pacienta pokračujeme už 54 mesiacov. Mimo uvedených skupín je 5 pacientov s prvovýšetrením JCV-protilátok a ich pozitivitou v priemere po 17 mesiacoch (rozpätie 13 – 22 mesiacov) užívania NTZ v máji 2011.

Liečba NTZ prispela všetkým pacientom k stabilizácii ich SM a dosiahnutiu lepšej kvality života, ktorej sa ťažko pri plánovanom ukončení liečby vzdávajú. Priemerné Kurtzkeho EDSS počas trvania liečby nebolo u nich vyššie než 3,5. U 5 pacientoch (všetci JCV-pozitívni, traja z nich sérokonvertori) bolo pre klinický priebeh a progresiu MR nálezu mozgu vyslovené podozrenie na možnú PML – vyšetrenie CSL/JCV-PCR negatívne.

Manažment liečby natalizumbom v bežnej klinickej praxi vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu. Zhodnotenie rizika vs. benefitu liečby NTZ v trvaní viac ako dva roky, najmä u JCV-positívnych pacientov s remisiou SM, nie je pre ošetrojúceho lekára jednoduché. Nadpolovičná väčšina vyšetrených pacientov, v súčasnosti liečených DMD 1. línie, je JCV-positívna. Pri stále sa rozširujúcom terapeutickom spektre SM-monoklonových protilátok s porovnateľným účinkom, ktorých bezpečnostný profil nie je doteraz zaťažený rizikom vzniku PML, je viac ako pravdepodobné, že natalizumab sa bude indikovať len JCV-negatívnym pacientom.

## LIEČBA INTRAVENÓZNYMI IMUNOGLOBULÍNMI U ŽIEN SO *SCLEROSIS MULTIPLEX* POČAS GRAVIDITY A LAKTÁCIE – AKTUALIZÁCIA

Hochmuth L.<sup>1</sup>, Smiešková A.<sup>2</sup>, Donáth V.<sup>3</sup>, Klímová E.<sup>4</sup>, Hlinka I.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>II. Interná klinika, KIA, FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica,

<sup>2</sup>AdLa s.r.o Prešov,

<sup>3</sup>II. Neurologická klinika, FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica,

<sup>4</sup>Neurologická klinika, FNsP J. A. Reimana, Prešov,

<sup>5</sup>Alergologmuno centrum s.r.o., Kežmarok

**Moderná liečba *sclerosis multiplex* (SM) sa rozširuje o nové skupiny liekov a nové preparáty a výrazne zlepšuje priebeh tejto závažnej choroby. Liečba však nie je bez rizík spojených s nežiaducimi účinkami liekov, čo je obzvlášť kritické v prípade gravidity pacientok so SM. Jednou z možností je použitie intravenózných imunoglobulínov (IVIG), ktoré majú potenciál znížiť riziko recidív a relapsov SM pri vysadenej liečbe modifikujúcej priebeh ochorenia (DMT) počas gravidity a laktácie. Táto liečba však nie je všeobecne akceptovaná hlavne z hľadiska jej efektivity a vyšších nákladov.**

Autori referujú o svojich skúsenostiach, pokračujú vo viacročnom sledovaní efektivity a bezpečnosti liečby IVIG v gravidite a počas laktácie u pacientok so SM. Mierne sa rozširuje súbor pacientok liečených IVIG na našich pracoviskách a autori referujú o svojich skúsenostiach s odstupom niekoľkých rokov.

Práca porovnáva vlastné skúsenosti s literárnymi údajmi s osobitným zameraním na negatívne a skeptické referencie a venuje sa ich analýze a zhodnoteniu dát.

## LIEČBA CYTOPÉNIE U PACIENTOV S PRIMÁRNYM T LYMFOCYTOVÝM DEFICITOM

Čižnár P.<sup>1</sup>, Lencséssová A.<sup>1</sup>, Grešíková M.<sup>2</sup>,  
Jajcaiová-Zedníčková N.<sup>2</sup>, Libai-Véghová L.<sup>2</sup>, Urdová N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Detská klinika LFUK a DFNSP Bratislava,

<sup>2</sup>Klinika detskej hematológie a onkológie DFNSP Bratislava

Primárne T-lymfocytové imunodeficiencie sa vo väčšine prípadov prejavujú ako kombinované T- aj B-lymfocytové deficiencie. Pacienti sú náchylní na infekcie ohrozujúce život a súčasne sa u nich môžu manifestovať neinfekčné komplikácie ako sú lymfoproliferatívne choroby a autoimunita. K najčastejším takýmto komplikáciám patria imúnna trombocytopenická purpura (ITP) a autoimunitná hemolytická anémia (AIHA). Kombinácia deštrukcie dvoch línii krvných buniek sa označuje ako Evansov syndróm (ES). Mechanizmus, ktorý podmieňuje dysreguláciu imunity u primárnych T-lymfocytové deficity spočíva v poruche vývoja prirodzených regulačných T-lymfocytov (nTreg), pochádzajúcich z týmusu, alebo indukovateľných Treg (iTreg) periférnej imunity. Detailné mechanizmy v prípade individuálnych primárnych imunodeficiencií nie sú vždy známe. ES je zriedkavá porucha, ktorá sa dlho považovala za idiopatickú. V posledných rokoch sa stále častejšie u týchto pacientov odhaľujú v pozadí primárne poruchy imunity.

Pre liečbu cytopénií u pacientov s primárnymi imunodeficienciami neexistujú špecifické usmernenia. Štandardné postupy pre liečbu autoimunitných cytopénií vo všeobecnosti zahŕňujú rôzne formy a rôznu intenzitu imunosupresie. Pre farmakorezistentné formy sa odporúča splenektómia alebo transplantácia krvotvorných buniek. Rituximab (monoklonová protilátka anti-CD20) je podľa SPC indikovaný výlučne na liečbu non-Hodkinovho lymfómu, chronickej lymfocytovej leukémie, reumatoidnej artritídy a polyangiitídy. V našej praxi pre liečbu cytopénií je nutná indikačná výnimka, ktorá sa navyše povoľuje len pri farmakorezistentných formách. Efekt rituximabu pri cytopéniách sa zakladá na eradikácii autoreaktívnych CD20 exprimujúcich B-lymfocytové klonov a skúsenosti s liečbou cytopénií sa objavujú už niekoľko rokov. V klinickom skúšaní sú navyše ďalšie, na B-lymfocyty zamerané monoklonové protilátky ako anti-CD22 (epratuzumab), anti-APRIL a anti-BAFF. Imunosupresia T-lymfocytovej imunity, napr. kortikosteroidmi, môže byť v prípadoch T-deficitov kontraproduktívna, nakoľko zvyšuje riziko infekčných komplikácií intracelulárnymi patogénmi. Podobne je to v prípade splenektómie. Cielená biologická liečba, personalizovaná podľa typu defektu u pacienta s primárnou imunodeficienciou umožňuje eliminovať tieto riziká.

V prednáške opisujeme prípady dvoch pacientov s rôznymi primárnymi kombinovanými imunodeficienciami, ataxiou-telangiektáziou (AT) a DiGeorgeovým syndrómom (DGS), ktorí boli liečení pre ES. V oboch prípadoch sa popri T-lymfocytovom defekte potvrdil deficit IgA a porucha tvorby špecifických IgG-protilátok. U pacientky s AT sa iníciaľne manifestovala porucha izotypovej rekombinácie so zvýšenou koncentráciou IgM a potvrdenou anti-erytrocytovou protilátkou v triede IgM. U pacienta

s DGS sa iniciálne manifestovala závažná hemolytická anémia s fyziologickými koncentráciami IgG a IgM. Pomocou Coombsovho testu a imunoradiometrickej analýzou sa potvrdila IgG-protilátka viazaná na erytrocyty. U obidvoch pacientov bol veľmi nízky počet naivných T-lymfocytov (CD3+CD4+CD45RA+) (0,8% a 5,5% z CD4+ T lymfocytov) v periférnej krvi. Použitie rituximabu bolo indikované po zlyhaní štandardnej liečbe bolusom kortikosteroidov. Laboratórny a klinický efekt sa zaznamenal po 2 – 4 dávkach a pretrval niekoľko mesiacov. Hromadiace sa klinické skúsenosti podporujú využitie cielej B-lymfocytovej imunosupresie – rituximabu v prvej línii liečby u pacientov s autoimunitne podmienenými cytopéniami v kombinácii so substituálnou liečbou intravenóznymi imunoglobulínmi.

## BIOLOGICKÁ LIEČBA V MANAŽMENTE AUTOINFLAMAČNÝCH CHORÔB

Jeseňák M.<sup>1,2</sup>, Hrubíšková K.<sup>3</sup>, Bánovčín P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre diagnostiku a liečbu primárnych imunodeficientných stavov,  
Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin,

<sup>2</sup>Klinika pneumológie a ftizeológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,  
Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin,

<sup>3</sup>V. interná klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave,  
Univerzitná nemocnica Bratislava – pracovisko Ružinov

Monoklonové protilátky alebo fúzne proteíny proti rôznym zápalovým mediátorom našli postupne uplatnenie v manažmente rôznych foriem refraktérnych a ťažkých zápalových chorôb. Jednou skupinou sú molekuly namierené proti kľúčovému zápalovému mediátoru – interleukínu 1 $\beta$ . Okrem liečby reumatických či iných zápalových chorôb sa tieto lieky dostali do manažmentu chorôb sprevádzaných recidivujúcim vzplanutím neregulovaného zápalu bez známk autoimunity, ktoré dnes označujeme ako autoinflamačné choroby. Autoinflamačné (autozápalové) choroby (AID) predstavujú postupne sa rozširujúcu skupinu stavov zapríčinených dysreguláciou v oblasti mechanizmov zápalu. Typickým (hoci nie nevyhnutne prítomným) spoločným klinickým príznakom je recidivujúca horúčka rôzneho trvania. Niektoré z týchto chorôb sú polygénne a okrem perzistujúceho zápalu vykazujú aj črty autoimunity (Crohnova choroba, sarkoidóza, dna, psoriáza, systémová juvenilná idiopatická artritída). Samostatné postavenie má PFAPA syndróm typický pre detský vek, ktorý má typické známky autoinflamácie, bez prejavov autoimunity, obvykle som spontánnym odznením, bez objasnenej genetickej príčiny. Samostatnú skupinu predstavujú monogénovo podmienené autoinflamačné choroby sprevádzané nadmernou aktiváciou (spontánnou, príp. indukovanou) vrodenej imunity, pričom kľúčové postavenie pri väčšine z týchto chorôb má inflamazóm a nadmerná nekontrolovaná produkcia hlavného prozápalového cytokínu – interleukínu 1 $\beta$ . Najdlhšie známou je familiárna stredomorská horúčka (FMF – mutácia v géne *MEFV* pre pyrín), neskôr boli opísané kryopyrinopatie (familiárna chladová urtikária, Muckle-Wellsov syndróm, syndrómy CINCA/NOMID – mutácie v géne *NLRP3* pre kryopyrín), TNF $\alpha$ -receptorový periodický syndróm (mutácia v géne *TNFRSF1*), deficiencia mevalonátkinázy (MKD, pôvodne známa ako hyper-IgD syndróm – mutácia v géne *MVK* pre mevalonátkinázu) či iné raritnejšie syndrómy.

Liečba sa líši pri jednotlivých chorobách, pričom pre najčastejšiu z nich – FMF – je liekom voľby kolchicín, ktorý sa podáva celoživotne pri jeho dobrej tolerancii. Okrem kolchicínu sa používajú aj kortikoidy (dlhodobo prípadne epizodicky) alebo nesteroidné antiflogistiká. Moderné spôsoby liečby zahŕňajú predovšetkým blokátory IL-1 $\beta$  (anakinra, kanakinumab, rilonacept), prípadne blokátory TNF- $\alpha$ . Cieľom liečby je zmiernenie klinických ťažkostí, dosiahnutie kontroly nad atakmi zápalu a prevencie



rozvoja orgánovej amyloidózy. Spomedzi biologík sa najdlhšie používa monoklonová protilátka proti IL-1 $\beta$  – anakinra (Kineret®), ktorá je podľa SPC určená pre liečbu kryopyrinopatií. Aplikuje sa subkutánne 1x denne, v a to buď v režime *on demand* počas vzplanutia záchvatu zápalu alebo dlhodobo denne. Okrem kryopyrinopatií sú s použitím anakinry dobré skúsenosti aj pri liečbe FMF (pri intolerancii kolchicínu alebo pri jeho nedostatočnom efekte) či deficiencie mevalonátkinázy. Použitie anakinry nemá vekové limitácie. Depotnou formou monoklonovej protilátky proti IL-1 $\beta$  je kanakinumab (Ilaris®), určený pre liečbu kryopyrinopatií, FMF, MKD či syndrómu TRAPS. Aplikuje sa raz za mesiac v základnej dávke 2 mg/kg, pričom dávkovacie schémy sa líšia podľa konkrétnej formy AID. V USA je pre liečbu kryopyrinopatií dostupný aj riloncept – fúzny proteín zameraný proti IL-1 $\beta$ . Z iných biologík sa v liečbe rôznych foriem AID požíva aj etanercept (fúzny proteín proti TNF- $\alpha$  – najmä liečba TRAPS, ev. FMF a MKD), adalimumab (humánna monoklonová protilátka proti TNF- $\alpha$  – liečba MKD) a tocilizumab (monoklonová protilátka proti IL-6 – v liečbe FMF, MKD).

Biologická liečba, a to najmä namierená proti IL-1 $\beta$ , patrí dnes do štandardného manažmentu rôznych foriem autoinflamačných chorôb, pričom na základe štúdií sa jednoznačne dokázala jej účinnosť ako aj bezpečnosť. Používa sa buď ako monoterapia, príp. sa pridáva k iným terapeutickým modalitám (napr. ku kolchicínu pri FMF). U väčšiny pacientov dokáže táto liečba významne zmierniť priebeh choroby a dosiahnuť kontrolu nad neregulovanými vzplanutiami zápalu, ako aj znížiť riziko rozvoja orgánovej amyloidózy.

## MALÉ MOLEKULY V DERMATOLÓGII

**Šimaljaková M.**

*Dermatovenerologická klinika LFUK a UN, Bratislava*

Na terapiu psoriázy a psoriatickej artritídy bol schválený nový prípravok apremilast, čo je malá molekula inhibítora fosfodiesterázy 4 (PDE4); podáva sa perorálne. Apremilast pôsobí intracelulárne a moduluje imunitnú odpoveď zvýšenou produkciou protizápalových a zníženou produkciou prozápalových cytokínov. Inhibícia PDE4 zvyšuje intracelulárne hladiny cAMP, čo vedie k obmedzeniu zápalovej odpovede pre zníženú expresiu TNF, IL-23, IL-17 a ďalších cytokínov, ktoré majú významnú úlohu pri vzniku psoriatických ložísk. V klinických štúdiách sa po 40 týždňoch liečby apremilastom zistil výrazný pokles hladiny IL-17 a IL-23 v plazme, zvýšenie hladiny IL-10, znížila sa hrúbka epidermových lézií, infiltrácia ložísk zápalovými bunkami a expresia prozápalových génov. Apremilast je indikovaný na stredne ťažkú až ťažkú chronickú ložiskovú psoriázu u dospelých pacientov, bez odpovede na terapiu, s kontraindikáciou alebo intoleranciou systémovej terapie cyklosporínom A, metotrexátom, acitretínom a PUVA-terapiou s PASI nad 12 alebo s DLQI nad 12. Vyššia hodnota indexu kvality života sa uplatňuje pri nižšej hodnote PASI, napr. pri psoriáze kapilícia, palmo-plantárnej psoriáze resp. pri psoriáze nechtov. V štúdií ESTEEM, v liečbe psoriázy apremilastom, bolo 80 % pacientov s postihnutím kapilícia zhojených, alebo skoro zhojených, signifikantné zlepšenie palmoplantárnej psoriázy dosiahlo 65 % pacientov v 16. týždni. Pretrvávajúce zlepšenie nechtovej psoriázy so 60 % znížením NAPSI-skóre sa dokázalo v 52. týždni. Signifikantné zlepšenie pruritu o 50 % od začatia terapie, sa zistilo už v 2. týždni liečby. V predklinickom výskume sa nedokázala genotoxicita, kancerogenita, imunotoxicita ani fototoxicita prípravku. Z nežiaducich účinkov sa veľmi často vyskytuje nevoľnosť a hnačky, ale ťažkosti obvykle ustupujú v prvých 2-4 týždňoch liečby.

**BIOLOGICKÁ LIEČBA GRANULOMA ANNULARE PERFORANS****Gulánová B., Šimaljaková M.***Dermatovenerologická klinika LFUK a UN Bratislava*

*Granuloma annulare* je zriedkavá diagnóza s neznámou incidenciou; perforujúca forma sa vyskytuje asi u 5% populácie. Etiológia choroby je zvyčajne neznáma, vyskytuje sa u inak zdravých pacientov. Boli hypotézy o asociácii s tuberkulózu, traumou, UV-expozíciou, tyroiditídou, očkovaním a vírusovými infekciami (HIV, EBV, HCV, HbSAg, VZV), ale žiadny z týchto možných etiologických faktorov nebol spoľahlivo dokázaný. Familiárne prípady pozorované u dvojčiat a súrodencov dokázali zvýšenú frekvenciu HLA-B8 pri lokalizovanej a HLA-A29 a HLA-B35 pri generalizovanej forme *granuloma annulare*. Niektoré prípady boli vyvolané liekmi ako sú allopurinol, diclofenac, chinín, kalcinonín, amlodipin, ACE inhibítory a Ca-blokátory. *Granuloma annulare* býva primárne asociovaný s diabetes mellitus I. typu. Opisuje sa aj asociácia s malignitami, najmä lymfómami non-Hodgkinovho typu.

V našej práci uvádzame prípad 57ročného pacienta, ktorý sa od r. 1985 liečil na histologicky verifikovaný *granuloma annulare perforans*. Choroba sa začala na horných končatinách a postupne prechádzala aj na chrbát, tvorili sa ulcerácie aj na predkoleniach. Pacient je u nás sledovaný od r. 2009, dovtedy bol liečený dapsonom, cyclosporínom opakovane v dávke 200 mg denne intermitentne viac rokov (2009 – 2014), ale napriek liečbe sa stav zhoršoval a musel byť preto opakovane hospitalizovaný. Absolvoval postupne tri kúry po 10 aplikácii polyoxidónia i.m. s prechodným miernym zlepšením. V marci 2015 sme mu nasadili infliximab v dávke 5 mg na kg hmotnosti. Po tretej infúzii sa ulcerované ložiská zmenšili o polovicu, po piatej infúzii sa zhojili jazvovitým fibróznym tkanivom. Pacient pokračuje v liečbe a je ďalej sledovaný.

V literatúre sa uvádzajú príležitostné správy o dobrom efekte TNF-alfa blokátorov v liečbe tejto zriedkavej choroby, čo naše výsledky tiež potvrdzujú.

## **IXEKIZUMAB – NOVÉ BIOLOGIKUM NA LIEČBU PSORIÁZY**

**Šimaljaková M.**

*Dermatovenerologická klinika LFUK a UN, Bratislava*

Ixekizumab je humanizovaná IgG4 monoklonová protilátka proti IL-17A, ktorá neutralizuje IL-17A homodiméry a IL-17A/IL-17F heterodiméry. Ixekizumab je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy. Súčasný poznatky ukazujú, že v patogenéze psoriázy hrá hlavnú úlohu dysfunkcia osi Th17 – IL17. Aktivované dendritové bunky prostredníctvom IL-23 podmieňujú uvoľňovanie IL-17 a ďalších prozápalových cytokínov z Th17-lymfocytov. Tieto následne pôsobia na keratinocyty a na cievy. Odpoveďou keratinocytov je produkcia chemokínov a cytokínov s následným influxom neutrofilov. Anti-IL-17 A protilátky tento influx do psoriatického ložiska prerušujú a tým aj stimuláciu epidermových buniek do produkcie chemokínov. Pôsobenie anti-IL17A protilátok vedie ku zníženej infiltrácii psoriatických ložísk dendritovými bunkami a T-lymfocytmi, k zníženej produkcii prozápalových molekúl a k úprave keratinizácie epidermy. Účinky ixekizumabu sa v klinickej štúdii UNCOVER porovnávali s tými pri podávaní placebo a etanerceptu. Ixekizumab v 12. týždni dosiahol skóre PASI 75 u 78 – 90 % pacientov. PASI 100 dosiaholo 31 – 41 % pacientov liečených ixekizumabom v porovnaní s etanerceptom v 5–7 %. Cielenejšia terapia zápalu u pacientov so psoriázou, vedie ku výraznejšiemu potlačeniu klinických prejavov choroby a tým podstatne zlepšuje kvalitu života pacienta.

## MÁ BIOLOGICKÁ LIEČBA MIESTO V MANAŽMENTE AUTOIMUNITNÝCH BULÓZNYCH DERMATÓZ?

Švecová D.

*Dermatovenerologická klinika LFUK a UNB Staré mesto, Bratislava*

Bulózne autoimunitné dermatózy tvoria skupinu kožných chorôb, ktoré sa klinicky prejavujú tvorbou pľuzgierov v rôznych úrovniach kože a sú sprostredkované autoproti-  
látkami namierenými na jednotlivé komponenty epidermy, príp. dermy. Autoproti-  
látky sa dajú detegovať v sére a v tkanive kože alebo sliznice a sú špecifické pre jednot-  
livé choroby. Liečba je namierená na potlačenie tvorby protilátok, príp. ich elimináciu  
z organizmu, ako aj potlačenie autoimunitného zápalu. Liečbou prvej voľby sú cel-  
kové kortikosteroidy, ktoré možno doplniť adjuvantnými liekmi, umožňujúcimi znížiť  
účinnú dávku kortikosteroidov nakoľko majú imunosupresívny účinok. a znižujú tak  
riziko vývinu vedľajších a nežiaducich účinkov navodených celkovými kortikosteroid-  
mi. Ťažké refraktérne choroby slabo odpovedajú na liečbu kortikosteroidmi a adju-  
vantnými imunosupresívami, a preto je potrebné hľadať ďalšie liečebné možnosti.  
Jednou z terapeutických možností tretej voľby je plazmaferéza, ktorá priamo znižuje  
hladinu cirkulujúcich autoprotilátok. Jej moderným ekvivalentom je imunoadsorpcia,  
pomocou ktorej dochádza k selektívnemu vyviazaniu a odstráneniu nežiaducich kom-  
ponentov plazmy. Nevýhodou posledných spomínaných metód je „rebound“ fenomén  
a postupná strata účinnosti. Ďalšou možnosťou liekov tretej voľby je biologická  
liečba. Monoklonové protilátky (rituximab) sú namierené na bunkový povrchový an-  
tigén CD20 B-lymfocytov, ktorý je dôležitý pre ich aktiváciu a proliferáciu vo všetkých  
štádiách dozrievania. Rituximab spôsobuje depléciu B-lymfocytov viacerými mecha-  
nizmami a tým postupne navodzuje pokles tvorby autoprotilátok. Ďalšou možnosťou  
sú intravenózne imunoglobulíny. Mechanizmus účinku je komplexný a dochádza  
k poklesu hladín autoprotilátok s rýchlym terapeutickým účinkom. Pri rituximabe aj  
pri intravenózných imunoglobulínoch sa potvrdil ich kortikosteroidy šetriaci účinok.  
V liečbe refraktérneho pemfigu sa ukázal aj dobrý účinok kombinovanej liečby ritux-  
imabu a intravenózných imunoglobulínov. Okrem týchto dvoch základných biologick-  
ých liečebných metód môžu sa použiť aj monoklonové protilátky namierené proti  
TNF-alfa, a to infliximab a adalimumab.

Biologická liečba ukázala dobrý terapeutický a bezpečnostný profil v liečbe au-  
toimunitných bulózných dermatóz a to predovšetkým pri liečbe pemfigu a pemfigo-  
idu a tiež iných autoimunitných bulózných dermatóz vrátane *dermatitis herpetiformis*  
a *pemphigoides cicatricans*. Používa sa v manažmente refraktérnych prípadov, ktoré  
neodpovedajú na bežnú liečbu, alebo ak sú prítomné kontraindikácie, príp. nežiaduce  
účinky celkových kortikosteroidov alebo adjuvantných imunosupresív.

## IMUNOTERAPIA ALZHEIMEROVEJ CHOROBY – STAV V ROKU 2017

**Kontseková E., Fialová Ľ., Novák M.**

*Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava*

Alzheimerova choroba je najčastejšia forma demencie. Celosvetovo ňou trpí viac ako 35 miliónov ľudí starších ako 65 rokov. So zvyšujúcim sa priemerným vekom populácie narastá počet ľudí s týmto fatálnym neurodegeneratívnym ochorením. Klinicky sa prejavuje progresívnou stratou pamäte a kognitívnych funkcií a histopatologicky prítomnosťou neurofibrilárnych kĺbiek a senilných plakov. Napriek závažnosti ochorenia stále neexistuje liek. Dostupná terapia v súčasnosti potláča iba symptómy ochorenia, nerieši však príčinu ochorenia. Od roku 2003 nebol agentúrou na kontrolu liečiv (FDA, Food and Drug Administration) schválený žiaden nový účinný liek. Výskum v oblasti Alzheimerovej choroby sa preto posledné roky intenzívne sústreďuje na vývoj nových terapeutických prístupov. Jedným z nádejných trendov pri vývoji efektívnych liekov je imunoterapia, využívajúca v boji s týmto ochorením imunitný systém jedinca. Imunoterapia Alzheimerovej choroby je zameraná na beta amyloid ako hlavnú zložku senilných plakov a tau proteín ako hlavnú zložku neurofibrilárnych kĺbiek. V súčasnosti je v klinickom skúšaní viacero aktívnych vakcín a humanizovaných monoklonových protilátok. Aktívna vakcína zameraná na patologickú formu tau proteínu, vyvinutá na našom pracovisku, prešla úspešne predklinickým skúšaním, prvou fázou klinického skúšania a v súčasnosti je v druhej fáze klinického skúšania.

**DETAILNÁ CHARAKTERIZÁCIA TERAPEUTICKÉHO CIEĽA PRE LIEČBU PROTILÁTKAMI****Škrabana R.**

*Neuroimunologický ústav SAV, Dúbravská cesta 9, 845 10 Bratislava  
AXON Neuroscience R&D Services SE, Dvořákovo nábrežie 10, 811 02 Bratislava*

Vývoj efektívnej a bezpečnej liečby založenej na podávaní monoklónových protilátok vyžaduje dôkladné poznanie cieľového epitopu terapeutической protilátky a porozumenie mechanizmu vzniku imúnneho komplexu. Počas predklinického a klinického vývoja protilátky ako nového biologiká je preto potrebné okrem kvantifikácie účinnosti vykonať aj imunochemickú, biofyzikálnu, štruktúrnu a bioinformatickú analýzu protilátky a terapeutického epitopu, ako samostatne, tak aj v komplexe. Medzi dôležité parametre patrí stanovenie minimálneho rozsahu epitopu protilátky, určenie sily interakcie, identifikácia aminokyselinových zvyškov antigénu a protilátky zodpovedných za väzobné kontakty a testovanie prítomnosti podobných epitopov na iných bielkovinách pre čo najskoršie vylúčenie nežiaducej skříženej reaktivity terapeutической protilátky. Keďže niektoré potenciálne terapeutické protilátky bývajú získané po imunizácii s krátkymi peptidmi odvodenými z patologických epitopov, je dôležité overiť, či je konkrétna, protilátkou rozpoznávaná konformácia epitopu v dostatočnej miere prítomná aj na bielkovine v cieľovom tkanive.

Pre naplnenie týchto cieľov býva využívaná celá škála biochemických, biofyzikálnych a štruktúrnych metód. V prednáške bude problematika ilustrovaná na príkladoch vývoja terapeutických humanizovaných monoklónových protilátok, rozpoznávajúcich dva hlavné terapeutické ciele pri Alzheimerovej chorobe: amyloid-beta peptid a tau proteín.

## MIKROGLIA A TAU PROTEÍN V NEURODEGENERÁCII

**Monika Žilková<sup>1,2</sup>, Michal Prčina<sup>1,2</sup>, Petra Majerová<sup>1,2</sup>, Branislav Kováčech<sup>1,2</sup>,  
Gabika Paulíková Roľková<sup>1,2</sup>, Ľubica Fialová<sup>1,2</sup>, Petronela Weisová<sup>1,2</sup>,  
Eva Kontseková<sup>1,2</sup> a Michal Novák<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Axon Neuroscience R&D Services SE, Bratislava, Slovak Republic*

<sup>2</sup>*Institute of Neuroimmunology SAS, Bratislava, Slovak Republic*

Mikroglie, rezidentné imunitné bunky mozgu, hrajú kľúčovú úlohu pri udržiavaní homeostázy CNS. Ich funkcia je prísne regulovaná mikroprostredím. V prípade neurodegeneračných ochorení je homeostatické fungovanie mikroglíí narušené a dochádza k vytvoreniu chronického pro-zápalového prostredia v mozgu. Avšak presný mechanizmus zmeny vlastností mikroglíí pri rôznych ochoreniach zostáva nejasný. Jednou z doposiaľ nezodpovedaných otázok zostáva, či mikroglia primárne reaguje na vonkajšie podnety fagocytózou a odstraňuje proteínové agregáty alebo naopak, či hrá aktívnu úlohu vo vývoji a progresii patológie proteínového agregátu?

V našej porovnávacej štúdií sme ukázali, že mikrogliové bunky majú len obmedzenú schopnosť fagocytovať oligomérny tau proteín v porovnaní s periférnymi makrofágmi. Avšak fagocytárna aktivita mikroglíí môže byť zvýšená aktiváciou. V našej štúdií sme ďalej skúmali mechanizmus, ktorým môže anti-tau protilátka potencovať vychytávanie patologických tau agregátov mikrogliou. Naše experimenty ukázali, že terapeutická protilátka DC8E8 akceleruje fagocytózu tau oligomérov do primárnych mikrogliových buniek. Toto protilátkou sprostredkované pohlcovanie tau oligomérov vyžaduje prítomnosť FcyR receptorov a je blokovateľné anti-FcyR protilátkou. Tento výsledok naznačil, že mikroglia môže byť účastná čistiaceho mechnizmu patologických tau oligomérov sprostredkovaného terapeutickou protilátkou DC8E8 podobne ako je to v prípade protilátok proti alfa-synukleínu alebo proti A $\beta$ -agregátov.

Táto práca bola podporená grantami VEGA 2/0167/17 a APVV 0200/11.



**IMUNOLOGICKÁ KONTROLA PO TRAUMATICKOM POŠKODENÍ MIECHY**

Čížková D.<sup>1</sup>, Smolek T.<sup>1</sup>, Cubínková D.<sup>1</sup>, Murgoci A.<sup>1</sup>, Petrovová E.<sup>2</sup>,  
Vdoviaková K.<sup>2</sup>, Krešáková L.<sup>2</sup>, Maloveská M.<sup>2</sup>, Čížek M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava

<sup>2</sup>Univerzita Veterinárského lekárstva a farmácie v Košiciach

Poranenie miechy (SCI) patrí medzi nevyliciteľné traumy CNS. Primárne poškodenie a narušenie axónov je nasledované progresívnou kaskádou škodlivých sekundárnych dejov. Aj keď je spočiatku iniciovaná regenerácia axónov, tak následne dochádza k jej potlačeniu v dôsledku výrazného zápalu, nedostatku výživy a dominancie inhibičného prostredia. Balónikom indukovaná kompresia bola použitá na simuláciu poranenia segmentov hrudnej miechy na úrovni Th8-9 u potkana. Sekretómy získané z lézie a príľahlých segmentov 3 dni po SCI boli analyzované za účelom stanovenia molekulárneho profilu v oblasti lézie. Prvé výsledky odhalili regionalizáciu zápalových a neurotrofických procesov medzi rostrálnymi a kaudálnymi segmentami. Tieto výsledky boli doplnené údajmi z priestorovo-časovej štúdie SCI. Rostrálne a kaudálne segmenty preukázali schopnosť regenerácie v dôsledku prítomnosti imunitných buniek (mikroglia, makrofágy, T bunky-regulátory) s protizápalovým a neurotrofickým fenotypom. Avšak, medzi skúmanými segmentami došlo k časovému oneskoreniu, kedy v kaudálnom segmente v blízkosti lézie dominovali zápalové a apoptotické procesy. Tento segment sa zdá byť potenciálnou cieľovou štruktúrou pre nové liečebné postupy. V skutočnosti obsahuje proteíny lektínu (aggrecan, brevican, neurocan) a proteíny RhoA aktívnej dráhy (apoptotická dráha), ale aj prtilátky, ktoré boli kolokalizované v neurónoch. Terapeutické stratégie sme zamerali na inhibíciu týchto faktorov s použitím biomateriálov. Algináty vyplnili dutiny a vytvorili sieťovité štruktúry, ktoré uľahčili prerastanie axónov a mali schopnosť uvoľniť faktory, ktoré ovplyvnili zápal a stimulovali regeneráciu. Tieto dáta, ktoré sa opierajú o časovo-priestorovú štúdiu naznačujú, že môže dôjsť k spusteniu regeneračných procesov v oddelenom kaudálnom segmente, ak sú do biomateriálového premostenia medzi oboma segmentami dodané trofické a protizápalové molekuly.

**Kľúčové slová:** poranenia miechy, proteomika, regenerácia, bunky mikroglie, imunitné modulátory, imunoglobulíny, neurotrofické faktory, kmeňové bunky.

Práca bola podporená: APVV 15-0613 (DC), Stefanik (MS), SK-FR-2015-0018 (DC), ERANET- AxonRepair (DC), VEGA 2/0125/15 (MC). VEGA 1/0571/17

## ÚČINNOSŤ GÉNOVEJ TERAPIE POMOCOU GENETICKY MODIFIKOVANÝCH MEZENCHÝMOVÝCH STROMÁLNYCH BUNIEK KONVERTUJÚCICH PREDLIEČIVO NA CHEMOREZISTENTNÉ NÁDOROVÉ BUNKY

**Matúšková M., Ďuriníková E.**

*Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava  
miroslava.matuskova@savba.sk*

Chemorezistencia je častou prekážkou úspešnej protinádorovej liečby a jej prekonanie by znamenalo výrazný pokrok v onkológii. Hľadanie inovatívnych prístupov, ktoré by viedli k eliminácii chemorezistentných buniek je jednou z výziev súčasného biomedicínskeho výskumu.

Mezenchýmové stromálne bunky (MSC) sú vďaka svojej afinite k nádorovému tkanivu vhodným nástrojom pre dopravu terapeutických molekúl priamo do nádoru. Génová terapia založená na aktivácii „predliečiva“ pomocou enzýmu (gene-directed enzyme/prodrug therapy, GDEPT) spočíva v genetickej modifikácii buniek a následnej expresii génov, ktoré kódujú enzýmy katalyzujúce konverziu v cicavčích bunkách neaktívnej látky na chemoterapeutikum. V súčasnosti je známych viacero systémov enzým/predliečivo, jedným z nich je fúzny kvasinkový gén cytozíndeamináza::uracil fosforibozyltransferáza (CD::UPRT) konvertujúca 5-Fluorocytosín (5-FC) na 5-Fluorouracil (5-FU). Bolo uverejnených množstvo prác dokazujúcich účinnosť tohto terapeutického systému na predklinických modeloch, v USA aj v Európe prebiehajú prvé klinické štúdie s využitím génovej terapie sprostredkovanej bunkovými nosičmi. Doteraz však nebola publikovaná štúdia, ktorá by preukázala účinnosť tohto terapeutického systému na chemorezistentné subpopulácie nádorových buniek.

Naším cieľom bolo pripraviť chemorezistentný derivát bunkovej línie HT-29/EGFP derivovanej z kolorektálneho karcinómu a na tomto modeli overiť účinnosť terapie pomocou geneticky modifikovaných mezenchýmových stromálnych buniek izolovaných z tukového tkaniva (adipose tissue-derived MSC, AT-MSC) exprimujúcich CD::UPRT, prípadne odhaliť mechanizmy, ktoré znižujú účinnosť tohto systému.

Nukleotidový analóg 5-Fluorouracil je aj po vyše 20-tich rokoch jeho používania v klinickej praxi nezastupiteľným chemoterapeutikom v liečbe gastrointestinálnych nádorov, avšak u väčšiny pacientov sa počas liečby pokročilého ochorenia vyvinie rezistencia. Kultiváciou nádorových buniek v postupne sa zvyšujúcej koncentrácii 5-FU sme pripravili chemorezistentný derivát HT-29/EGFP/FUR, ktorý sa v mnohých vlastnostiach odlišoval od parentálnej bunkovej línie. Okrem odolnosti voči viacerým chemoterapeutikám s rozdielnym mechanizmom účinku sa chemorezistentné bunky vyznačovali zníženou odpoveďou na génovú terapiu pomocou geneticky modifikovaných AT-MSC.

Zistili sme, že bunky si aj po niekoľkomesačnej kultivácii bez selekčného tlaku 5-FU

zachovali rezistenciu. Nakoľko GDEPT sprostredkovaná bunkovými nosičmi je závislá na „bystander efekte“ – uvoľňovaní aktivovaného liečiva (resp. jeho metabolitov) z terapeutických MSC a jeho následným prijatím nádorovými bunkami, predpokladali sme, že rezistencia môže byť spôsobená neschopnosťou AT-MAC sprostredkovať „bystander efekt“. Tento predpoklad sa však nepotvrdil, nakoľko ani priama expresia CD::UPRT v bunkách HT-29/EFGP/FUR nespôsobila zvýšenú apoptózu oproti kontrole. Účinnosť terapie bola prekvapivo ešte menšia. Analýza pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie a hmotnostnej spektrometrie odhalila v kultivačnom médiu prítomnosť 5-fluoro-deoxyuridín-monofosfátu (5-FdUMP) – aktívneho metabolitu 5-FU, ktorý sa viaže na tymidylát syntázu a inhibuje jej aktivitu. Molekulárnou analýzou sme zistili zvýšenú expresiu ABC transportérov ABCC1 a ABCC4. Predpokladáme, že prostredníctvom menovaných efluxných púmp, u ktorých je známa súvislosť s účinnosťou liečby pomocou nukleotidových analógov sa bunka zbavuje toxických metabolitov a je schopná odolávať terapii.

Génová terapia pomocou bunkových nosičov je nepochybne veľmi sľubným terapeutickým prístupom, je však dôležité poznať jej limity a hľadať kombinácie s inými liečebnými modalitami ako aj presne charakterizovať vlastnosti nádoru, aby bola liečba účinná aj na agresívne populácie nádorových buniek.

Podporené grantmi APVV-0052-12 a VEGA 2/0087/15, Nadáciou Výskum rakoviny a Ligou proti rakovine.

## **POROVNANIE FUNKČNÝCH VLASTNOSTÍ MEZENCHÝMOVÝCH STROMÁLNÝCH BUNIEK IZOLOVANÝCH Z TUKOVÉHO TKANIVA PRSNÍKA OD ZDRAVÝCH DARCOV A ONKOLOGICKÝCH PACIENTOK**

**Miklíková S., Boháč M., Plavá J., Kučerová L.**

*Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava*

Karcinóm prsníka je jedným z najčastejšie diagnostikovaných nádorov u žien, pričom množstvo diagnostikovaných prsníkových nádorov v rozvojových krajinách stúpa. Ide o nádorové ochorenie, ktoré vzniká v bunkách prsníka, ale dôležitú úlohu pri ňom zohráva aj mikroprostredie nádoru (stróma). Bunky nádorového mikroprostredia predstavujú dôležitý určovateľ biológie nádoru a samotná nádorová stróma je zložená z viacerých typov nemalígnych buniek, vrátane napríklad mezenchýmových stromálnych buniek (MSB). Okolité nemalígne bunky môžu regulovať odpoveď nádorových buniek na terapiu prostredníctvom parakrinne sekretovaných faktorov, ale aj priamou interakciou s nádorovými bunkami.

Analýzou komplexnej úlohy MSB v nádorovej stróme sme sa snažili objasniť ich úlohu v progresii nádoru a ich vplyvy na správanie nádorových buniek. Identifikovali sme signálne dráhy zúčastňujúce sa na MSB-sprostredkovanej migrácii nádorových buniek a prostredníctvom ich inhibície sme boli schopní zabrániť zvýšenej migrácii a tvorbe mamosfér. U prsníkových nádorových buniek s epiteliálnou morfológiou sme pozorovali epiteliálno-mezenchymálny prechod spôsobený MSB sekretovanými faktormi, ktorý bude pravdepodobne asociovaný aj so zvýšenou migráciou nádorových buniek. V ďalšom kroku sme sa zamerali na odpoveď samotných mezenchýmových buniek na terapiu, keďže vieme, že sú počas liečby pacientov tiež vystavené účinkom chemoterapie. Ukázali sme, že MSB, ktoré boli vystavené cisplatine, majú na rozdiel od neovplyvnených MSB zmenený sekrečný fenotyp a správanie. V rámci nášho súčasného projektu sa zameriavame na analýzu zmien u MSB buniek izolovaných zo štyroch skupín pacientských vzoriek. Prvú skupinu tvoria vzorky pochádzajúce od žien, ktoré podstúpili redukčnú mamoplastiku, čiže MSB bunky od zdravých darcov. Tieto porovnáваме s MSB bunkami izolovanými z mikroprostredia benígneho alebo malígneho nádoru, prípadne nádoru od BRCA pozitívnych pacientiek.

Funkčná a expresná charakterizácia zmien v mikroprostredí nádoru môže pomôcť pri identifikácii kľúčových transkripčných zmien a procesov, ku ktorým dochádza v skorých štádiách nádorového bujnenia a ktoré by mohli slúžiť na skorú detekciu, aj ako prognostický marker. Identifikácia kľúčových zmien v populácii MSB nachádzajúcich sa v nádorovom mikroprostredí, a pochopenie podmienok pri ktorých MSB podporujú rast a metastázovanie nádorových buniek, predstavujú cestu ako možno „normalizovať“ nádorové mikroprostredie a regulovať postup ochorenia.

## NEURONÁLNE OKRUHY AKO CESTA K POROZUMENIU ALZHEIMEROVEJ CHOROBE

Gréta Vargová<sup>1</sup>, Thomas Vogels<sup>2</sup>, Ivana Uhrínová<sup>1,2</sup>, Tomáš Hromádka<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava

<sup>2</sup>Axon Neuroscience R&D Services SE, Bratislava

Alzheimerova choroba je najčastejšie neurodegeneratívne ochorenia súčasnosti, predstavuje najčastejšiu príčinu demencie a postihuje približne 44 miliónov ľudí na celom svete. Alzheimerova choroba je systémové ochorenie s charakteristickými progresívnymi kognitívnymi zmenami, ako sú poruchy pamäti, reči, rozhodovania a zmyslového spracovania. Záverečnému symptomatickému štádiu ochorenia však predchádza variabilné dlhodobé klinicky presymptomatické štádium, ktoré predstavuje značný problém pre diagnostické a liečebné postupy zamerané na detekciu, prevenciu a liečbu Alzheimerovej choroby.

Neurofibrilárne kľbká a neuritické plaky sú dve základné histopatologické črty Alzheimerovej choroby, ktoré vedú k postupnému úbytku neurónov v kôrových a podkôrových mozgových štruktúrach. Kľbká a plaky ovplyvňujú okrem synaptickej aktivity aj neuronálnu aktivitu väčších neurónových sietí. Mechanizmy kontrolujúce aktivitu kôrových neuronálnych sietí počas postupujúcej neurodegenerácie sú neznáme napriek tomu, že sú mimoriadne dôležité pre pochopenie vplyvu neurodegenerácie na funkciu mozgu a pre prípadné objavenie účinnej liečby a diagnostických postupov v presymptomatických štádiách choroby. Práve porozumenie vzťahom medzi patologickými zmenami na úrovni molekúl, synáps, neurónov, obvodov, sietí a kognitívnych procesov predstavuje veľkú aktuálnu úlohu pre výskum a pochopenie procesu neurodegenerácie.

Úplné porozumenie patogenéze Alzheimerovej choroby vyžaduje komplexnú experimentálnu nadstavbu, ktorá je schopná spojiť molekulové zmeny s kognitívnymi. Systematický výskum molekulárnych zmien môže priniesť mechanistický náhľad do patogenézy ochorenia, avšak iba pochopenie vzťahu medzi takýmito zmenami a aktivitou neuronálnych obvodov môže prepojiť proteínové zmeny s kognitívnymi deficitmi charakteristickými pre Alzheimerovu chorobu. Až nedávne pokroky v zobrazovacích metódach a optogenetike, spolu so stále častejším používaním molekulárno-biologických techník v neurofyziológii, nám umožňujú omnoho podrobnejší a presnejší pohľad na štruktúru a dynamiku kôrových neuronálnych okruhov in-vivo.

Na konkrétnych príkladoch ukážeme, ako je možné odhaliť zmeny aktivity a funkcie konkrétnych typov neurónov a presne definovaných kôrových spojov in-vivo u zvierat v priebehu behaviorálneho testovania. Synaptická aktivita kôrových inhibičných interneurónov a spätné (feedback) projekcie v čuchovom systéme myši nám slúžia ako základné experimentálne modely. Demonštrované experimentálne postu-

py nám umožňujú uchopiť molekulárne, štrukturálne a funkčné stránky neurodegenerácie zároveň a taktiež ukazujú nevyhnutnosť komplexného prístupu na mnohých časových a priestorových škálach organizácie mozgu pre porozumenie procesu neurodegenerácie.

Práve funkčná organizácia kôrových okruhov priamo spojí podrobnú štruktúru neuronálnych okruhov s kognitívnymi zmenami pri mozgových poruchách. Detailné porozumenie patologickému spracovaniu informácií v mozgu vytvorí ďalší priestor pre hľadanie nových terapeutických a diagnostických stratégií aj pre počiatkové presymptomatické štádiá Alzheimerovej choroby.

**NEUROPSYCHOLOGICKÝ PROFIL PACIENTOV SO SCLEROSIS MULTIPLEX****Brandoburová P.<sup>1,2</sup>, Hajdúk M.<sup>3,4</sup>, Petrleňičová D.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>*Centrum Memory n.o. brandoburova@centrummemory.sk,*<sup>2</sup>*2. neurologická klinika LF UK a UNB v Bratislave,*<sup>3</sup>*Katedra psychológie, Filozofická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave,*<sup>4</sup>*Psychiatrická klinika LF UK a UNB,**Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave*

*Sclerosis multiplex* (SM) je chronické autoimunitné a neurodegeneratívne ochorenie CNS. Je najčastejším netraumatickým neurologickým ochorením, ktoré invalidizuje pacientov v mladšom, produktívnom veku. Typické sypťomy SM predstavujú postihnutie hybnosti, citlivosti, či poškodenie zraku, ťažkosti s rovnováhou. SM je však komplexné ochorenie, kde sa prelínajú fyzické a psychiatrické syndrómy. Práve psychiatrické problémy asociované s SM predstavujú závažný psychosociálny faktor limitujúci priebeh tohto ochorenia. Takmer 50% pacientov s SM trpí depresiou a poruchami pamäti, nemenej často sa u nich vyskytuje únava a spánkové poruchy. Kognitívne poruchy sa vyskytujú už u pacientov s prvou manifestáciou ochorenia (Klinicky izolovaný syndróm), i u pacientov s tzv. benígnym priebehom SM. Ich rozvoj býva zväčša pomalý a často tak zostávajú dlho nerozpoznané. Prejavy kognitívnej dysfunkcie sú asociované so stupňom fyzickej dizability, ktorá spolu s vekom a progresívnym priebehom predstavuje prediktory miery zhoršenia kognície. Najčastejšími zasiahnutými kognitívnymi doménami je epizodická pamäť, rýchlosť spracovania informácií a pracovná pamäť. Demencia je zriedkavá. Príčina kognitívneho deficitu je daná ako fokálnou zápalovou patológiou, tak aj difúznou stratou objemu šedej hmoty. Vysoká nálož kortikálnych lézií je typická pre pacientov so závažnou atrofiou a horším fyzickým a kognitívnym postihnutím. Pacienti s horšou prognózou by tak mohli byť identifikovaní cieľeným vyšetrovaním kortikálneho postihnutia (neuropsychologické testy a nekonvenčné MRI techniky). Cieľom príspevku je analyzovať kognitívnu výkonnosť v skupine pacientov s SM. Skúmanými premennými je predpokladaný odlišný neuropsychologický profil u pacientov s progredujúcim a relaps-remitujúcim priebehom ochorenia, vo vzťahu ku klinickým a demografickým charakteristikám. U 30 pacientov s SM a 30 kontrol bolo realizované komplexné neuropsychologické testovanie. Rozpoznanie deficitov v oblasti kognície je dôležité pre diagnostiku SM, ako aj pre ich dopad v spoločenskom a pracovnom živote pacienta.

Tento príspevok bol podporený Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-15-0686.

## **VYSOKO CITLIVÉ IMUNOLOGICKÉ METÓDY NA STANOVENIE BIOMARKEROV V KRVI**

**Hanes J., Stevens E., Kováč A.**

*Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava*

Imunologické metódy, hlavne ELISA testy, sa používajú na detekciu biomarkerov viac ako štyri dekády. Počas tohto obdobia bolo urobených mnoho zmien v ELISA procedúrach za cieľom zvýšenia ich citlivosti a účinnosti, avšak základný setup ostal podobný tomu pôvodnému. Nedávno boli zavedené nové formáty imunologických testov, ktoré umožňujú zvýšenie citlivosti klasických ELISA testov o niekoľko poriadkov. V súčasnosti je k dispozícii niekoľko vysoko citlivých systémov. Medzi najsľubnejšie patria v súčasnosti štyri technológie, ktoré budú prezentované. Budú predstavené nasledovne technológie:

- Mesoscale (electrochemiluminiscent detection)
- Quanterix digital ELISA (Simoa)
- Singulex SMC (single molecule counting)
- MagQu immunomagnetic reduction

Na záver bude porovnaná citlivosť týchto systémov a budú uvedené príklady z oblasti neurodegeneračných ochorení.

Tento projekt je podporovaný grantami: VEGA 2/0159/15, APVV-14-0547, APVV-16-0531, štrukturálne fondy 26240220008 a 26240220046



## **MOZGOVO-CIEVNA BARIÉRA HLAVNÝ PROBLÉM BIOLOGICKEJ LIEČBY CHORÔB CENTRÁLNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU**

**Petra Majerová, Alena Michalicová, Andrej Kováč**

*Institute of Neuroimmunology, Slovak Academy of Sciences,  
Dubravská cesta 9, 84510, Bratislava, Slovak Republic*

Hematoencefalická bariéra je selektívne priepustná bariéra medzi stenou mikrokapilár a nervovým tkanivom mozgu. Jej hlavnou úlohou je udržiavanie iónovej homeostázy, ktorá je potrebná pre správne fungovanie neurónov. Plní tiež dôležitú funkciu v ochrane centrálneho nervového systému pred xenobiotikami, zabezpečuje transport živín a reguluje prestup buniek imunitného systému. V oblasti vývoja nových terapeutík CNS predstavuje hematoencefalická bariéra veľkú prekážku a je jedným z najvýznamnejších limitujúcich faktorov. Až 100% biologických liečiv ako napríklad peptidy, rekombinantné proteíny, monoklonálne protilátky, liečivá na báze RNAi, ako i liečivá génovej terapie a takmer 98% nízkomolekulových liečiv nie je schopných prechádzať cez HEB.

V tejto prednáške predstavíme moderné prístupy ako sa „vyhnúť“ HEB a dopraviť bioliečivá priamo do mozgu, a uvedieme niekoľko príkladov údajov získaných v našom laboratóriu.

Prednáška s podporou VEGA 2/0159/15 and APVV-14-0547

**Konferencia Slovenskej imunologickej spoločnosti  
a Neuroimunologického ústavu Slovenskej akadémie vied**

## **BIOLOGICKÁ LIEČBA V TEÓRII A PRAXI III**

Bratislava, Dúbravská cesta 9

26. september 2017

Konferencia bola zorganizovaná v nadväznosti na ideu projektu (APVV-0677-12) grantovej agentúry APVV ako aktivita formálneho a neformálneho vzdelávania.

*V zmysle zákona NR SR č. 578/2004 Z. z. o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti, zdravotníckych pracovníkoch, stavovských organizáciách v zdravotníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov, nariadenia vlády Slovenskej republiky č. 322/2006 Z. z. o spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností bolo Slovenskou komorou iných zdravotníckych pracovníkov konferencii pridelených 6 kreditov.*

Vydalo vydavateľstvo AH05, Dunajská Lužná,  
v septembri 2017 ako svoju 5. publikáciu.

Spoluvydavateľ:  
Neuroimunologický ústav SAV

Editor: Peter Filipčík, Milan Buc  
Sadzba: Peter Blaho