

ANTIGEENISPETSIIFILISE IMMUNTERAAPIA VÕIMALUSED SCLEROSIS MULTIPLEX'I RAVIS

Sclerosis multiplex (SM) on kesknärvisüsteemi autoimmuunne demüeliniseeriv haigus, kus organismi immuunsüsteem hakkab ründama kesknärvisüsteemi neurooneid ümbritseva müeliini komponente. Haiguse kulu muutmiseks on praegu kasutusel erinevad immunosupressiivsed ja tsütostaatilised ravimid, mis pärsivad mittespetsiifiliselt kogu immuunsüsteemi aktiivsust. Autoimmuunhaiguste, sh SMi uurimisel tegeletakse aktiivselt põhjusliku ravi arendamisega, mille eesmärk on erinevalt praegu kasutatavast ravist mõjuda immuunsüsteemile spetsiifiliselt ja taastada immuuntolerantsus kehaomaste müeliinikomponentide vastu. Kirjatüki eesmärk on tutvustada viimaseid edusamme mainitud valdkonnas.

Walczak ja kolleegid (1) korraldasid II faasi kliinilise uuringu, millega näitasid kolme müeliini koosseisus oleva peptiidi transdermaalse manustamise ohutust ja tõhusust SMi ravis. Uuringus osalejatele manustati läbi nahaplaastri kolme müeliini peamise valgu – müeliini aluselise valgu (MBP), müeliini oligodendrotsüüdi glükoproteiini (MOG) ja proteolipiidi valgu (PLP) – lühikesi valgufragmente ehk peptiide (MBP85-99, MOG35-55 ja PLP139-155). Valiti need peptiidid, sest varasemad uuringud olid näidanud, et just nende epitopide (valgu osade) vastu tekib SMi puhul immuunvastus (2). Tegu oli aastapikkuse topeltpeetud platseeboga kontrollitud kohortuuringuga, millesse kaasati 30 patsienti, kellel oli diagnoositud ägenemiste ja remissioonidega kulgev SM. Plaastreid vahetati esimese kuu jooksul ühe nädala tagant ja seejärel kord kuus.

Uuringus osalejatel hinnati relapside aastamäära ja puude raskusastet ning iga kolme kuu tagant MRT abil haiguskollete hulka ajus. Leiti, et müeliini peptiide saanud patsientide rühmas oli kumulatiivne gadoliiniumiga kontrasteerivate kollete hulk oluliselt väiksem kui platseeborühmas ($p = 0,02$). Samuti vähenes neil patsientidel nii T1- kui T2-kaalutud sekvenssidel määratavate kollete maht ($p = 0,01$). Kliinilistes tulemusnäitajates leiti samuti positiivsed muutused: ravirühmas oli platseeborühmaga võrreldes oluliselt väiksem relapside aastamäär (0,43 vs. 1,4; $p = 0,007$), relapsivabu patsiente oluliselt rohkem (63% vs. 10%; $p = 0,049$) ning EDSSi skoori suurenemine aasta jooksul väiksem, kuigi statistiliselt mitteoluline (0,08 vs. 0,75; $p = 0,09$). Müeliini peptiide sisaldavat nahaplaastrit talusid patsiendid hästi ja ühtegi rasket kõrvaltoimet uuringu jooksul ei täheldatud.

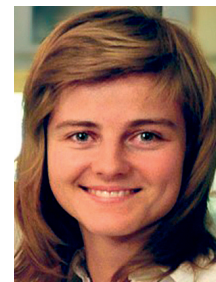
Antigeenispetiifiline immuunteraapia arvatakse toimivat antigeeni kandvate rakkude mõjutamise kaudu. Olulisimateks antigeeni esitlevateks rakkudeks on dendriittrakud, mille pinnal on teatud molekulidega seotult antigeene, millega nad on kokku puutunud. T-rakkudega vastastikku toimides annavad dendriittrakud edasi infot selle kohta, kas antigeen on ohtlik või mitte. Esimesel juhul on koos antigeeniga dendriitraku pinnal erinevad nn kostimulatoorsed molekulid, teisel juhul need puuduvad või on ekspresseeritud pidurdavad molekulid. Lähtudes saadud infost antigeeni ohtlikkuse kohta, algatavad T-rakud antigeeni suhtes immuunvastuse või tekitavad immuuntolerantsust. Antigeenispetiifilise immuunteraapia aluseks arvatakse olevat seni ohtlikuna käsitletud antigeeni esitlemine immuunsüsteemile ohutuna ja seeläbi immuuntolerantsuse tekitamine (3). Leiti, et müeliini peptiide sisaldanud plaastrit kandnud patsientide T-rakud prolifererusid müeliini juuresolekul aeglasemalt kui platseeborühma patsientide T-rakud ning see on kooskõlas mainitud teooriaga (4).

Lisaks kirjeldatud meetodile arendatakse praegu veel vähemalt kolme võimalust antigeenispetiifilise immuuntolerantsuse tekitamiseks SM-patsientidel. Uuritakse võimalust manustada MBP DNAd lihasesisesi (6) ja nelja MBP peptiidi nahasisesi (7). Kolmanda meetodina eraldatakse patsientide verest leukofereesiga mononukleaarsed rakud, nendega seotakse keemiliselt seitse erinevat müeliini peptiidi ja autoloogsed rakud viiakse tagasi patsiendi organismi (3).

Antigeenispetiifiline ravi on kiiresti arenev valdkond ning annab lootust, et SMi ravi võimalused täienevad tõhusate ja elegantsete ravimeetoditega.

KIRJANDUS

- Walczak A, Siger M, Ciach A, et al. Transdermal application of myelin peptides in multiple sclerosis treatment. *JAMA Neurol* 2013;70:1105–9.
- Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005;23:683–747.
- Lutterotti A, Yousef S, Sputtek A, et al. Antigen-specific tolerance by autologous myelin peptide-coupled cells: a phase 1 trial in multiple sclerosis. *Sci Transl Med*. 2013;5:1–12.
- Juryńczyk M, Walczak A, Jurewicz A, et al. Immune regulation of multiple sclerosis by transdermally applied myelin peptides. *Ann Neurol* 2010;68:593–601.
- Garber K. A tolerant approach. *Nature* 2014;507:418–20.
- Garren H, Robinson WH, Krasulová E, et al. Phase 2 trial of a DNA vaccine encoding myelin basic protein for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008;63:611–20.
- Wraith DC. Therapeutic peptide vaccines for treatment of autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2009;122:134–6.



Teele Palumaa – TÜ arstiteaduskond