

# Immunoloogia

## HIV-POSITIIVSETE ISIKUTE RAVI UUT TÜÜPI NEUTRALISEERIVATE ANTIKEHADEGA

Auväärse teadusajakirja Nature aprillinumbris avaldati USA ja Saksa teadlaste koostööna valminud uurimus HIV-infektsiooni ravi kohta uut tüüpi monoklonaalsete antikehadega, preparaadiga, mille kood on praegu 3BNC117 (1). Tegemist on ravimeetodiga, mida tänapäeval tuntakse bioloogilise ravina, vanemad kolleegid aga mäletavad seda lihtsalt kui passiivsete immuniseerimist.

HIV-infektsiooni ravi, mis toimib immuunsüsteemi kaudu, arendatakse põhiliselt kahes suunas: efektiivse vaktsiini loomine, mis kuulub nn aktiivse immuniseerimise alla, ja viirust neutraliseerivate antikehapreparaatide tootmine (passiivne immuniseerimine). Kahjuks pole kummagi suuna arendajatel ette näidata erilisi edulugusid, kuigi raha ja aega on kulutatud märkimisväärselt. HIV passiivset immuunteraapiat on katsetatud ka varem, kuid esimese põlvkonna monoklonaalsed antikehad osutasid kliinilistes katsetustes väheefektiivseks ja need uuringud katkestati.

Sedakorda on tegemist uue generatsiooni antikehadega, mis on loodud, kasutades nn ühel rakul rajanevat antikehade kloonimist. Selleks sobilikud immuunrakud on isoleeritud spetsiaalselt valitud HIV-positiivsete isikute organismist, kelle immuunsüsteem kontrollib efektiivselt viiruse paljunemist. Teadupärast on antikehi tootvate B-rakkude areng organismis keeruline ja aeganõudev protsess. Esmalt pannakse raku genoomis eraldi asetsevatest geeniklastritest rekombinatsiooni teel kokku antikehaahelate geenid, mis on igale arenevale B-rakule unikaalsed. Edasise somaatilise mutatsiooni kaudu n-ö lihvitakse antikehade seos-

tumise tugevus (afiinsus) antigeeniga võimalikult heaks. HIV antigeenidega kokku puutunud isikud – nakatunud või vaksineeritud – saavad selle protsessiga erinevalt hakkama. Ka kõige edukamatel, keda on üldrahvastikus 10–30%, võtab efektiivsete neutraliseerivate antikehade tootmine mitu aastat aega. Uus meetod võimaldabki valida looduslikust mitmekesisusest kõige sobivamad (efektiivsemad) antikehad ja neid suures koguses ravi eesmärgiks toota.

Millega on siis tegemist? Preparaadi 3BNC117 tootmiseks vajalikud geenid on eraldatud nelja HIV-positiivse isiku mälu-B-rakkudest (2). Nende geenide kodeeritud antikehad seostuvad HIV pinnal nn CD4 siduvate struktuuridega. Sel moel blokeerivad ehk neutraliseerivad need antikehad CD4 molekuli kaudse virioni kinnitumise immuunrakkudele, mistõttu viirus ei suuda nendes rakkudes siseneda ja neid nakatada.

Kuigi tegemist oli esmakordse, s.t I faasi katsetusega preparaadi nelja doosiga (1, 3, 10 ja 30 mg/kg<sup>-1</sup>), osutasid tulemused üle ootuste paljulubavaks. Preparaat neutraliseeris 237 uuritud HIV-tüvest 195 ehk 82%. Katsealusteks valiti 29 vabatahtlikku vanuses 18–65 aastat: 17 HIV-positiivset ja 12 HIV-negatiivset isikut. Nakatunute veres tsirkuleeris enne uue preparaadi manustamist väga erinev viirusehulk (2000 – 100 000 viiruskoopiat ml<sup>-1</sup> kohta retroviirusravita isikutel ja >20 viiruskoopiat ml<sup>-1</sup> kohta retroviirusravi HAARTiga isikutel) ja ükski HIV-positiivsetest polnud jõudnud veel AIDSi staadiumisse (T<sub>h</sub> hulk ületas 300 rakku µl<sup>-1</sup>). Terved, HIV-negatiivsed isikud olid uuringusse haaratud peamiselt preparaadi taluvuse ja biosaadavuse uurimiseks.

Uue preparaadi suurt efektiivsust näitab seegi, et ühekordne 3BNC117 intravenoosne infusioon doosis 30 mg/kg<sup>-1</sup> vähendas HIV-1 viiruse

hulka veres 8 kuni 250 korda (olenevalt nakatunu staatusest ja viirustüvest) ning see efekt püsis vähemalt 4 nädalat. Preparaat oli hästi talutav ja mingeid raskeid kõrvaltoimeid või vererakkude hulga muutust ei täheldatud ei nakatunutel ega tervetel isikutel. 3BNC117 farmakokineetika on sarnane teiste IgG1-preparaatidega ja sõltub mõningal määral HIV hulgast veres – tervetel väheneb antikehade kontsentratsioon aeglasemalt kui HIV-positiivsetel (poolväärtusaeg t<sub>1/2</sub> vastavalt 17 ja 9 päeva). Sarnast antigeenist sõltuvat antikehade kiiremat elimineerumist organismist on täheldatud ka kasvajakasvaste antikehapreparaatidega. Huvitav on märkida, et esimesel ravipäeval vireemia lühiaegselt suureneb, kuid hakkab siis kiirelt vähenema.

Siiski on veel pikk tee käia, kuni uus ravipreparaat jõuab igapäevasesse kliinilisse kasutusse. Peamiseks lahendamist vajavaks probleemiks on ravimiresistentsuse teke. Oodatavalt kohanes viirus väga kiiresti 3BNC117 monoterapiaga ja ühe kuu möödudes olid kuni 80% uutest, muteerunud viirustüvedest selle ravimi suhtes resistentsed. Publikatsiooni autorid jäävad siiski optimistlikuks, sest ka tänapäeval kasutusel olevad retroviirusvastased ravimid muutuvad monoterapiana kasutades üpris kiiresti kasutuks, mistõttu HAARTi keskseks ideeks ongi erinevate preparaate kombineerimine. Sama lahendust loodetakse ka 3BNC117 kasutamisel ehk siis plaanis on uurida manustamist kombinatsioonis teiste viirusevastaste preparaatidega.

Loomulikult vajab selgitamist, kellel on uus bioloogiline ravim kõige efektiivsem ja milline skeem otstarbekaim – tegemist on ju ikkagi väga kalli ravimiga, nagu teisedki bioloogilise ravi preparaadid kipuvad olema. Artikli aruteluosas pakutakse välja, et bioloogilise ravi kasutamine võiks olla kõige efektiivsem HIV-nakkuse

võimalikult varajases faasis, kui viirus pole veel jõudnud immuunsüsteemi märkimisväärselt laastata. Seega ei ole tegemist mingi imevahendiga, mis HIVsse nakatumise maailmast kiiresti likvideeriks, kuid siiski märkimisväärselt versta postiga – bioloogiline ravi on murdmas HIV käsitluste, seekord siis uude geenitehnoloogia abil toodetud antikehade kaudu.

## KIRJANDUS

1. Caskey M, Klein F, Lorenzi JCC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature* 2015;522:487–91.
2. Scheid JF, Mouquet H, Ueberheide B, et al. Sequence and structural convergence of broad and potent HIV antibodies that mimic CD4 binding. *Science* 2011;333:1633–7.

## B-HEPATIIDI VAKTSIINI VÄHENE EFEKTIIVSUS REUMATOIDARTRIIDI HAIGETEL

Reumatoidartriidi (RA) kui ebaselge etioloogiaga kroonilise liigesehaiguse patogeneesis on olulisel kohal immuunsüsteemi tolerantsuse häired. Selle tulemuseks on autoimmuunne rünne organismi oma kudede vastu, mis viib kroonilise põletiku käivitamise ja koekahjustuse tekkeni eeskätt liigestes, aga ka mitmetes siseelundites nagu süda, kopsud, neerud. Teada on, et RA vähendab organismi kaitsevõimet infektsioonide vastu. Sarnane toime on ka RA korral tarvitatavatel ravimitel, eeskätt haigust modifitseerival ravis ja glükokortikoididel. RA-haigetel esineb sagedamini infektsioonhaigusi. Selle põhjuseks peetakse eeskätt haiguse patogeneesiga seotud immuunsüsteemi häireid, aga ka RA ravi, mis mõjutab organismi kaitsetaset.

Vaktsineerimine on üks tõhusaimaid võimalusi vältida infektsioone. Üldised soovitusel RA-haigete vaktsineerimist ei piira, erandiks on bioloogiline ravi, mille ajal peetakse vajalikuks hoiduda elusvaktsiinidest. Seega, RA-haigete vaktsineerimist pigem soovitatakse lootuses parandada haigusega halvenenud immuunkaitset potentsiaalselt ohtlike infektsioonide vastu (nt gripi-, pneumokokk- ja *haemophilus*-

infektsioon, läkaköha, difteeria, riskirühmadel ka viirushepatiitid).

2015. aasta Euroopa Reumaliiga (EULAR) kongressil kanti ette huvitavad ja mõnes mõttes ka ehmatavad uurimistulemused B-hepatiidi vaktsineerimise efektiivsuse kohta RA-haigetel (1). Uuringus, mis viidi läbi Radboudi Ülikooli meditsiinikeskuses Hollandis, kasutati rekombinantset HBV-vaktsiini HBVAXPRO-10 (Sanofi Pasteur MSD, Suurbritannia) ja standardset kolmedoosilist vaktsineerimisskeemi (kordusdoosid 1 kuu ja 6 kuu pärast). Vaktsiini efektiivsust hinnati B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni (HBsAg) ja selle vastaste antikehade kontsentratsiooni kaudu veres 28 nädalat pärast vaktsineerimist.

Tulemuste analüüsil selgus, et RA-haigetel on suhteline risk mitte reageerida küllaldase immuunsusega B-hepatiidi vaktsiinile 44 korda suurem kui kontrollpopulatsioonil. Selgus, et RA-põdejal on B-hepatiidi vaktsineerimise efektiivsus väga vähene – vaid 11%-l uuritutest tekkis verre küllaldases hulgas kaitsvaid antikehi (vastav näitaja üldrahvastikus on 83%).

Uuringus analüüsiti ka RA ravi võimalikku mõju. Selgus, et patsiendid, kes said erinevaid haigust modifitseerivaid ja bioloogilise ravi preparaate, ei erinenud oluliselt üksteisest ja neil esines sarnaselt vaktsiini vähene efektiivsus.

Vaktsineerimiste efektiivsus RA-haigetel on uuritud ka varem. Huvi selle probleemi vastu on kasvanud eriti viimasel 5–6 aastal seoses uude bioloogilise ravi preparaatide laiemas kasutuselevõetuga. Nii leidsid Kapetanovic jt, et seitsmevalentse konjugeeritud pneumokokkvaktsiini efektiivsus, mida hinnatakse nn antikehavastuse suhte kaudu (*ARR – antibody response ratio: ratio of post-to prevaccination antibody levels*), väheneb märgatavalt metotreksaadiga (MTX) ravitutel, eriti vanemaalastel patsientidel, kuid mitte eriti tuumorinekroosifaktori inhibiitorite ja glükokortikoidide kasutamisel (2). Sarnased tulemused said teised autorid ka gripivaktsiini kasutamisel (3).

Samas on uuemates uuringutes leitud vastupidine tulemus: MTXil on vähene, aga glükokortikoididel märgatav vaktsiini toimet vähendav efekt (4).

Ühes on uurijad enamasti ühel meelel – oluliselt vähendab vaktsineerimiste efektiivsust rituksimaab (2, 4). See on ka oodatav tulemus, sest CD20-vastased antikehad vähendavad B-rakkude hulka ja võimekust areneda küpseteks plasmarakkudeks, mis toodavad antikehi.

Kokkuvõtvalt võib öelda, et ühest vastust probleemile, kas ja kuidas RA kulgu mõjutab vaktsineerimist, on raske anda. Vaktsineerimise efektiivsus näib sõltuvat sellest, millist vaktsiini ja millist ravipreparaati kasutatakse. Probleemi keerukusele ja teiste tegurite mõjule (raviskeemid ja -doosid, haiguse aktiivsus) vihjavad kirjanduses on leitavad ja sageli teineteisele vastukäivad tulemused. Samas on selge, et uute tõhusate, aga samas immuunsüsteemi tugevalt mõjutavate ravimite turuletulekuga tuleb arvestada nende mõjuga vaktsineerimiste tõhususele ja võimaluse korral töötada välja strateegia, kuidas seda mõju minimeerida.

## KIRJANDUS

1. Tilanus M. Protection by hepatitis B vaccination of rheumatoid arthritis patients using biologicals. EULAR 2015. Rome: EULAR Press; 2015.
2. Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011;63:3723–32.
3. Hua C, Barneche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2014;66:1016–26.
4. Nagel J, Geborek P, Saxne T, et al. The association between antibody levels before and after 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization and subsequent pneumococcal infection in chronic arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2015;17:124.



**Kalle Kisand –**  
TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituut