

Терапия с полипептидни продукти като модификатори на биологичния отговор при онкологични и инфекциозни заболявания

Д. Дамянов

СБАЛО - София

В клиничната онкология при лечението на рака, успоредно с конвенционалната терапия, много често се прилагат и препарати, притежаващи характеристиката на т. нар. модулатори на биологичния отговор. Тази група препарати включва бактериални продукти, цитокини, тимусни и/или далачни пептиди. Всички те оказват пряко въздействие върху имунната система на болния и водят до активиране на хуморалната и клетъчната имунореактивност (имунитет). Свое-то място сред тях имат и нискомолекулярните олигопептиди, които вече над 40 години се прилагат в комплексното лечение на онкоболни пациенти (1, 2).

Какво представлява Polymax

Polymax е смес от гликопептиди с ниско молекулярно тяло, получена от свински далак чрез хидролиза при колонна хроматография. Това са белтъци с ниско молекулярно тегло - до 1500DA. Притежават верига от максимално сто последователни белтъчни молекули, или т.нар. олигопептиди. Това е белтък от групата на растежните фактори, което го прави универсален регулатор на физиологичните процеси.

Механизъм на действие

Този нискомолекуларен гликопептид при внасяне в организма на пациента води до засилване на имунитета

чрез активиране на макрофагите и лимфоцитите и увеличава броя на естествените клетки убийци (17). Препаратът води до повишаване на нивата на гама-интерферон и отключване на каскаден ефект в имунната система. В лабораторни условия е доказано, че лимфоцитната стимулация е изключително зависима от концентрацията на олигопептида с отчетен ясен дозозависим ефект. Оптималните дози за перорално приложение са били установени на 5 mg/kg/d и 500 mg/kg/d при приложение на ампуларната форма. Тези дози кореспондират с дозите, предписани за приложение при хора (Jurin 1995, Jurin 1996, Vargoric 1998).

Отново при експеримент е установено, че препаратът стимулира продукцията на цитокини и активира действието на Т-цитотоксичните лимфоцити (17).

Изследванията показват също, че препаратът изисква кофактор, наречен конковалин (ConA), за да упражни своето въздействие (14).

Предклинични проучвания

При мишки препаратът увеличава броя на Е-розетките и стимулира увеличаване на количеството на антитела продуциращите клетки (10). Аналогични са данните на група испански изследователи. В експеримент след 14 последователни дни лечение с i.p приложение на олиго-

пептида е установено, че секрецията на лимфокини – AL-2, IL -3, INF γ , и броят на цитостатичните Т-лимфоцити са значителни увеличени в сравнение с контролите. Предполага се, че препаратът ще е ефективен и при вирусна инфекция. Основният извод от това проучване отново е, че Polymax е модификатор на биологичния отговор (13).

За препарата Polymax се приема и предполагаем противотуморен ефект. В проучване с мишки с експериментални белодробни метастази от карцином на гърда е прилаган в комбинация с циклофосфамид. Установено е, че при третирани с комбинацията животни над четири пъти по-малко от тях развиват белодробните метастази спрямо контролите, третирани само с циклофосфамид. Тези резултати дават основание на авторите да твърдят, че препаратът има място в биотерапията на рака, включително и в комбинация с цитостатици (8, 9, 10).

Второ подобно проучване в експериментални условия потвърждава тези изводи. Мишки с имплантиран В16 меланом тип А и третирани с препарата са показали значително редуциране на броя на метастазите в сравнение с контролната група, третирани с плацебо. В този експеримент е доказано, че и in vitro инжектирането на меланомните клетки В16 F10 с доза от 150 mg от препарата значително намалява

броя на туморите колонии в сравнение с контролите (9).

Интерес представлява и проведеният експеримент с този олигопептид при мишки, инжектирани с вирус на грипа тип А. Третирането с препаратата води до увеличаване на преживяемостта на животните. Това се свързва със стимулиране на имунната система на заразените животни. Може да се направи извод, че Polymax има и определено противовирусно действие (5).

Клинични проучвания

Проведеното клинично проучване към медицинската клиника на Ruhr - University Bochum, изследва здрави доброволци с последващо приложение при болни от рак (с онкологично заболяване) с цел потвърждение на факта, че препаратът е модификатор на биологичния отговор. Проучени са ефектите на три различни препарата - тимопептин, фактор AF2 и полипептиди (GP-1). Доказано е влиянието на полипептидите върху Т-лимфоцитната диференциация и възстановяване на нивата на INF γ (17), който е основен цитокин за взаимодействието на Т-клетките с макрофагите. Подобни са резултатите на друга група изследователи (13). Проведените клинични проучвания на препарата са главно в онкологията. Изследван е прекият противотуморен ефект, както и ефектът върху имунния статус на болните. Това има пряко отношение към подобряване на общото състояние на болните, борбата със страничните явления от цитостатичното лечение, като е отчетена и ролята на препарата в симптоматичното лечение на тези болни. Препаратът е приложен при 158 болни с карцином на млечната жлеза след проведено цитостатично лечение. Болните са разделени на две групи – третирани с полипептиди и с плацебо. Проследени са левкоцитният брой, кожна реактивност, измерена чрез теста на Merieux, общото състояние по Karnofski, промяната в апетита и теглото на болните. Изследвано е и нивото на освободения

INF γ . В групата на третирани с олигопептиди болни е установено засилване на имунната активност, както и подобрене на всички групи проследени параметри в сравнение с контролните групи (3).

В клинично проучване при 40 болни с карцином на глава и шия, препаратът е изследван в ролята му на поддържащо лечение. Всички болни са третирани с химиотерапия. Приложението на олигопептида е в ролята му на поддържащо лечение. Болните са разделени в две групи – с приложение на олигопептид и на плацебо. Отчетено е, че в групата на олигопептидите има стабилизиране на левкоцитния брой на гранулоцитите, като разликата е сигнификантна спрямо групата на плацебо. Установено е запазване на телесното тегло по време на цитостатичното лечение в групата на третирани с олигопептиди. Авторите правят извода, че препаратът е добра алтернатива за поддържащо лечение в хода на стандартната цитостатична терапия (7).

В друго проучване са изследвани 28 болни с различни локализации след проведено лечение, с увредена имунна система (хипогамаглобулинемия, лимфопения <20%, имуноглобулинов дефицит, редуциран индекс на Merieux skin test). Започнато е лечение с препарата - 3 пъти седмично по 1ml in. При 24 (86%) от болните е установено подобрене в най-малко два от имунологичните параметри. Общото състояние по Karnofski е подобро при 27 (96%) от болните, а повлияване има при 20 от тях. (4)

Интерес представлява и мащабното изследване на препарата, проведено в Китай. Публикувани са 28 клинични проучвания с общо включени 1471 болни. Едно от тях включва болни с рак на белия дроб, разделени в 2 групи. Всички болни са третирани с химиотерапия, като в едната към лечението е включен олигопептид. В групата на комбинирано лечение е отчетен ефект по отношение по-добра поносимост към химиотера-

пията, поява на по-малко странични явления и ограничаване загубата на тегло. Авторите правят извод, че препаратът значително елиминира страничните явления от химиотерапията и води до подобряване на качеството на живот.

Подобни са изводите и от клинично проучване за лъчетерапия при рак на белия дроб. В групата, третирана с препаратата, отново е наблюдавана по-добра поносимост и ограничаване на страничните явления от основното лечение.

У нас е проведено клинично проучване от колектив на МУ - Варна. Изследвани са клетъчно-медирианият и хуморалният имунитет при болни с карцином на храносмилателния тракт. Включени са 20 болни (11 с рак на дебело черво, 7 с рак на стомаха и 2 с рак на панкреаса) в III клиничен стадий. При всички е проведено комбинирано лечение – оперативно с последваща комбинирана химиотерапия от три курса. Олигопептиди са прилагани в доза 3 таблетки дневно и 3 ампули подкожно седмично в продължение на 3 месеца. За контролна група са използвани 9 болни със същите диагнози, лекувани оперативно и с химиотерапия. В групата на олигопептидите, след тримесечно лечение, не са установени промени в проследяваните имунологични параметри с изключение на незначително понижаване на Т-лимфоцитите. В контролната група е отчетено намаление на Т-лимфоцитите, Тх-лимфоцитите и функционалната им активност. В групата на олигопептидите е установена тенденция към подобряване на качеството на живот. Авторите правят заключението, че препаратът има имуносъхраняващ ефект на фона на химиотерапия, но без да оказва отчетлив ефект по отношение на туморната регресия (15). Polymax е изпитван и при пациенти с карцином на стомаха след проведено оперативно лечение. Болните са разделени в 2 групи, като основната е третирана с олигопептида. Контролната група е получавала

екстракт от черен дроб. Проследена е 5-годишната преживяемост. За групата, третирана с изследвания препарат, тя е 44% спрямо 11% в контролата. При проследяване само на болните в T3 и T4 клиничен стадий преживяемостта е 38% спрямо 9% в контролната група. Основният извод е, че приложението на препарата оказва влияние върху общата преживяемост на болните (19).

Клинична полза при вирусни инфекции

Олигопептидът е изследван и при болни с хепатит В в МУ - София, болница „Св. Иван Рилски“. В клиниката по гастроентерология е проведено клинично проучване с включени 10 болни с биопсично доказан хроничен хепатит В (HBV). Всички са лекувани с препарата под формата на таблетки - 3 таблетки дневно, и i.m. приложения на ампуларна форма три пъти седмично по 1 ампула за 24 седмици. Изводът от това проучване е, че терапията с полипептиди води до увеличение на секрецията на лимфокини и активиране на цитотоксичните Т-лимфоцити, последвани от намаление на вирусната репликация и стойностите на ALT чрез измерване на HBV-DNA (11).

Токсикология

Данните за остра токсичност от еднократен прием на дози повече от 20 mg/kg телесно тегло от препарата не показват летална доза, както и предизвикана смъртност в нито един от изследваните животински модели. От данните за хронична токсичност – дози от 0,2 ml/kg, прилагани в терапевтичен режим в продължение на 3 месеца, не предизвикват промени в смъртността, теглото и храненето на изследваните животински модели. Не се отчитат промени в реакцията за утаяване на еритроцитите, нито в биохимичните изследвания на кръвта и урината. Не са установени промени в органното тегло и хистологията. В експеримент in vitro и in vivo е установена доза LD 50 в пльове

на 3,76 ml/kg iv, без токсичност при многократно приложение в доза 2ml/kg в m/d. Не е установен мутагенен потенциал (тератогенен ефект). Полиерга* дава широка граница на безопасност в прилаганите терапевтично дозови режими (18).

В обобщение на представените данни от предклинични и клинични проучвания на Polyтах може да се направят следните изводи за ефекта от приложението на този гликопептид:

- нормализира действието на имунната система при онкологично болни, така също и при състояние на вироза чрез стимулиране на лимфоцитната пролиферация, т.е. има имуностабилзиращ ефект;
- води до засилване на лимфоцитния отговор;
- подобрява качеството на живот и общата преживяемост при онкоболни в комбинация с химиотерапия и в самостоятелно приложение;

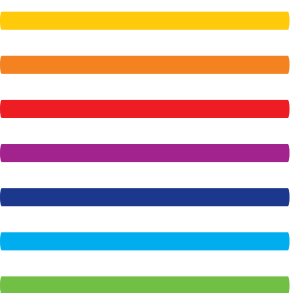
- води до подобрена поносимост на болните към провежданата лъче- и химиотерапия чрез запазване функцията на имунната система;
- приема се, че има действие и на супресор на туморния растеж – според експериментални данни.

Препаратът представлява един добър модулатор на биологичния отговор и чрез физиологични механизми осъществява своя ефект цялостно в организма на болния (човешкия организъм) – алтернатива за поддържащата и симптоматична терапия при всички състояния на имуноен дефицит.

* В списъка с литературата, в клиничните и експериментални проучвания се споменават олигопептиди под името Polyerга. В момента полипептидният препарат е представен на българския пазар с търговското име Polyтах. Съществува експертна за идентичност на двата препарата.

Библиография:

1. Sporn, M.D and Roberts A.B. Peptide growth factors and inflammation, tissue repair and cancer. *Jornal of Clinical Investigation* 78, 329-332, 1986.
2. Sporn, M.D and Roberts A.B. Peptide growth factors are multifunctional *Nature* 332, 217-219.
3. Berressem, P, Frech, S, Nartleb, M. Additional therapy with Polyerга improves immune reactivity and quality of life in breast cancer patients during rehabilitation. *Tumor Diagnosis and Therapy* 16, 45-48, 1995.
4. Berressem P. Application of glycopeptides fractions in the treatment of tumor patients suffering from immunodeficiency. *Die Medicinische Welt*, 18/28,1989, 40, 565-568.
5. Vant Veen, A., de Ruyter, H., Mouton, J.W., Hartleb, M., Iachnann B. Pretreatment with Spleen Peptides Can Enhance Survival in Influenza A Infected Mice. *Forsch Komplemetarmed* 1996; 3:218–221.
6. Vassilev, M., Zacharieva, E., Antonov, K., Krastev, T. Treatment of clinic hepatitis B patients with Polyerга. *Journal of Hepatology* 23 (supplement1) 197, 1995.
7. Borghardt, J.E., Rosien, B., Frech, S., Hartleb, M. Polyerга as a supportive therapy could improve quality of life in head and neck cancer patients during chemotherapy. *Supportive Care in Cancer* Vol. 3 (5) 96, Sept.1995 (360?).
8. Jurin M, Zarković N, Ilić Z, Borović S, Hartleb M. Porcine splenic peptides (Polyerга) decrease the number of experimental lung metastases in mice. *Clinical and Experimental Metastasis* 14, 55-60, 1996.
9. Jurin M, Zarković N, Borović S, Hartleb M. Chemotherapy and Spleen Peptides Preparation, SP-1, (Polyerга) in the treatment of experimental lung metastases of mammary carcinoma in mice. *Croatian Medical Journal* 38(4) 317 – 321, 1997.
10. Zarkovic N, Hartleb M, Zarkovic K, Borovic S, Golubic J, Kalisnik T, Frech S, Klingmüller M, Loncaric I, Bosnjak B, Jurin M, Kuhlmeij J. Spleen peptides (Polyerга) inhibit development of artificial lung metastases of murine mammary carcinoma and increase efficiency of chemotherapy in mice. *Cancer Biother Radiopharmaceuticals*. 13(1) 25-32, 1998.
11. Vassilev M, Antonov K, Theocharov P, Krastev Z. The effects of low molecular weight glycoproteins in chronic hepatitis B. *Hepato - Gastroenterology*. 43, 882-886, 1996.
12. Cliarotto, J, Thirmall, M., Trudeau, M., Skelton, J, Boos, G., Vallet, J. Pleas I-II trial of an unconventional adent Polyerга, in patients with advanced cancer. *Weekly Cancer Researcher*, March 7, 1994.
13. de Ojeda, G., Diez, H., Portoles, P., Ronda, M., Del Pozo. M.L., Felto, M.J, Hartleb M, Rojo, J.M. Polyerга, a biological response modifier enhancing T- lumplocyte – dependent responses. *Rerearch and Experimental Medicine* 194, 261-276, 1994.
14. Dollinger, M., Rosenbaum, R.H. Greg Cable. *Everyone’s Guide to Cancer Therapy: How Cancer Is Diagnosed, Treated and Day to Day*. Revised Third Edition (cansas City, cansas, USA, Andrews Mc Mael Publishing 1997) pp70-73.
15. Хр. Цеков, Кр. Ненова, М. Кожухарова, Д. Маждракова, С. Балеv, М. Трифонова – Повлияване на клетъчномедирания и хуморалния имунитет при болни с карцином на храносмилателния тракт при лечение. *Онкология* 30, 1993, 162-164.
16. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 5, 11-12 1998.
17. Baier, J.E., Neumann, H.A., Tanfight – Chirazi, T., Gallati, H Ricken D. Tumorentin, Factor AF2, and Polyerга improve impaired nitrogen induced interferon – g, release of peripheral blood monocytes cell derived from tumor patients. *Tumor Diagnostik α Therapie* 1 (15)21-26 February 1994.
18. Hartleb M, Leuschner J. Toxicological profile of a low molecular weight spleen peptide formulation used in supportive cancer therapy. *Arzneim – Forsch/Drug Research* 1997, 47(11):1047-1051, 1997.
19. Klose, G., Mertens, J. Long term results of post-operative treatment of carcinoma of the stomach with Polyerга (R). *Therapie Woche* 27, 5359-5361, 1977.



ПОЛИМАКС™

ПОЛИМАКС ПЛЮС™

ПОЛИМАКС ЕКСТРА ПЛЮС™

ИМУНОТЕРАПИЯ

с полипептиди ПОЛИМАКС
при онкологични
заболявания



Вносител и дистрибутор: Рекс Фармасютъкълс ООД; София 1700, Симеоновско шосе 110
тел: +359 878 870 555; info@rexpharma.com