

## **Výzkum, vývoj a výroba somatobuněčných léčivých přípravků pro vzácná onemocnění.**

*Doc. RNDr. Lenka Zdražilová Dubská, Ph.D. (Farmakologický ústav a Katedra laboratorních metod LF MU; Ústav laboratorní medicíny FN Brno)*

Vzácná onemocnění jsou život ohrožující nebo závažná chronická onemocnění, jejichž prevalence je nižší než 5 osob z 10 000. Vědecký pokrok přináší i do této oblasti nové léčivé přípravky na základě principů genové nebo somatobuněčné terapie či tkáňového inženýrství, tzv. léčivé přípravky moderní terapie (LPMT). LPMT pro vzácná onemocnění nicméně zůstávají na okraji hlavního zájmu farmaceutického průmyslu, a proto zde na významu nabývá role akademického prostředí.

Epidermolysis bullosa (EB) congenita je vzácné genetické onemocnění, při kterém na kůži a sliznicích vznikají defekty/puchýře spontánně nebo drobným tlakem či třením. Mezenchymální kmenové/stromální buňky (MSC) jsou nediferencované, multipotentní buňky přítomné v řadě tkání dospělého organismu vč. tkáně tukové. MSC mají schopnost regenerovat postiženou tkáň a mírnit extenzivní zánětlivou reakci v bulózní lézi. V roce 2021 jsme dokončili vývoj allogenního léčivého přípravku na bázi MSC získaných z tukové tkáně zdravých dárců určeného pro klinický výzkum s názvem „Bezpečnost a účinnost alogenních mezenchymálních stromálních buněk odvozených z tukové tkáně u pacientů s epidermolysis bullosa: klinické hodnocení fáze I/II „ (č. EudraCT 2020-002936-55). Studie byla zahájena na podzim 2022 kohortou dospělých pacientů s EB, která byla úspěšně naplněna, a připravuje se aplikace léčivého přípravku z MSC kohortě dětských pacientů s EB.

Navzdory celkově výrazně lepším léčebným výsledkům u pediatrických malignit zůstává přežití pacientů s vysoce rizikovými a recidivujícími/refrakterními solidními nádory v posledních desetiletích bez zlepšení. Protinádorová vakcína z dendritických buněk (DC) je jednou ze slibných a dobře tolerovaných možností imunoterapie malignit, byť v pediatrické oblasti zatím příliš nestudovaných. V roce 2015 jsme zahájili výrobu plně autologní protinádorové imunoterapie z DC pro fázi I KH s názvem „Kombinovaná protinádorová terapie s *ex vivo* manipulovanými dendritickými buňkami produkujícími interleukin-12 u dětských, adolescentních a mladých dospělých pacientů s progredujícími, relabujícími nebo primárně metastatickými malignitami vysokého rizika“ (č. EudraCT 2014-003388-39). Do KH bylo zařazeno 51 pacientů, nábor byl ukončen a nyní probíhá sledování/follow-up. Části pacientů v KH nemohla být vyrobená vakcína podána z důvodu nedostatečné kvality DC, což jsme podrobně studovali a popsali vliv podávané protinádorové chemoterapie na imunostimulační vlastnosti DC (Hlavackova et al. 2019). Součástí sledování vakcinovaných pacientů je také detailní deskriptivní a funkční imunomonitoring, jehož součástí je kvantifikace hladin cirkulujících subpopulací efektorových a supresorových buněk imunitního systému (Pilatova et al. 2018; Fedorova et al. 2019) a stanovení *ex vivo* imunostimulačních vlastností DC směrem T-lymfocytům daného pacienta, kde jsme prokázali, že protinádorová vakcína z DC stimuluje již existující imunitní odpověď proti nádorovým antigenům daného pacienta (Fedorova et al. 2019).

Vývoj, výroba a výzkum somatobuněčných LPMT na akademické půdě rozšiřuje možnosti moderní terapie, přináší nové vědecké poznatky v této oblasti a zvyšuje přístup pacientů s vzácnými onemocněními k těmto léčebným modalitám.

- Hlavackova E, ... Zdrazilova-Dubská L. (2019) Dendritic Cell-Based Immunotherapy in Advanced Sarcoma and Neuroblastoma Pediatric Patients: Anti-cancer Treatment Preceding Monocyte Harvest Impairs the Immunostimulatory and Antigen-Presenting Behavior of DCs and Manufacturing Process Outcome. *Front Oncol.* 9:1034. *Původní vědecká práce.* IF 4,8, Q2, 11 citací dle WOS.
- Pilatova K, ... Zdrazilova-Dubská L. (2018) Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in patients with solid tumors: considerations for granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Cancer Immunol Immunother.* 67(12):1919-1929. *Vyzvané review.* IF 4,4, Q1, 12 citací dle WOS.
- Fedorova L, ... Zdrazilova-Dubská L. (2019) Assessment of Immune Response Following Dendritic Cell-Based Immunotherapy in Pediatric Patients With Relapsing Sarcoma. *Front Oncol.* 9:1169. *Původní vědecká práce.* IF 4,8, Q2, 8 citací dle WOS.