

## Új translációs perspektívák a kardiovaszkuláris orvoslásban

Tóth Attila  
Klinikai Fiziológiai Tanszék

---

---

---

---

---

---

---

---

### Mit tanulunk ma?



A Beriberi viszonylag gyakori betegség Ázsiában, tengerészek és foglyok körében.

1873: Egy holland haditengerészeti orvos megfigyelte, hogy az európai legénység tagjai körében lényegesen kevesebb beriberi esetet tapasztaltak, mint a Kelet-Indiából toborzott tengerészek között. Amikor a kelet-indiai tengerészek étrendjében csökkent a fehér rizs mennyisége, a beriberi aránya csökkent.

Úgy gondolták, hogy a Beriberi-t valamilyen toxin vagy fertőző ágens okozta a fehér rizsben. Kanehiro Takaki, egy japán haditengerészeti orvos volt az első, aki táplálkozási hiányként számolt be a beriberiről. Jelentései azon a tényen alapultak, hogy a beriberi előfordulása csökkent a japán tengerészeknél, amikor további húst, tejet és zöldséget kaptak.

---

---

---

---

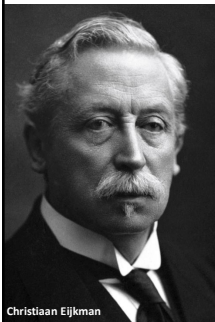
---

---

---

---

### Mit tanulunk ma?



1875-ben, miután letette az előzetes vizsgákat, Eijkman az Amszterdami Egyetem Katonai Orvostudományi Karának hallgatója lett, ahol a Holland Indiai Hadsereg orvostisztjének képeztek ki, és minden vizsgáját kitüntetéssel tette le.

Christiaan Eijkman 1888-ban nevezték ki a "Dokter Djawa School" (jávai orvosi iskola) igazgatójává. Eijkman 1888. január 15-től 1896. március 4-ig a "Geneeskundig Laboratorium" (Orvosi Laboratórium) igazgatója is volt, és ez idő alatt legfontosabb kutatásait végezte itt. Ezek elsősorban a trópusi régiókban élő emberek fiziológiájával foglalkoztak. Be tudta bizonyítani, hogy számos elméletnek nincs ténybeli alapja.

Eijkman rájött, hogy a beriberi valódi oka a bennszülöttek alapvető élelmiszerében lévő létfontosságú anyag hiánya, amely a rizs úgynevezett "ezüsthéjában" (pericarpium) található. Ez a felfedezés a vitaminok fogalmához vezetett.

Eijkman észrevette, hogy amikor a szárnyasokat kizárólag polírozott fehér rizsből álló étrenddel etették, a beriberihez hasonló tünetek alakultak ki náluk. A takarmányhoz használt rizs polírozása során, az egész rizsből eltávolított anyag visszaadásával Eijkman képes volt gyógyítani a beriberitől szenvedő szárnyasait.

1926-ban a tiszta tiamint, az igazi beriberi elleni vitamint két holland tudós, Barend Jansen és W. F. Donath izolálta Jáván.

Christiaan Eijkman

[www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Transzlációs medicina

A transzlációs medicina kifejezést az 1990-es években vezették be, de csak a 2000-es évek elején terjedt el széles körben. Meghatározása az érdekelte felektől függően változik. A betegek, orvosok és más szakemberek hajlamosak ezt a kifejezést arra használni, hogy fel kell gyorsítani a kutatás előnyeinek a klinikai orvoslásba való beépítését, és meg kell szüntetni a szakadékot az "amit tudunk" és "amit gyakorolunk" között. Az akadémikusok hajlamosak úgy értelmezni a transzlációs medicinát, mint az alaputatásból származó új koncepciók klinikai helyzetekben történő tesztelését, ami viszont lehetőséget nyújt új fogalmak azonosítására. Az iparban olyan folyamatra utal, amelynek célja az ismert terápiák fejlesztésének és kereskedelmi forgalomba hozatalának felgyorsítása. Bár ezek az értelmezések különböznek, nem zárják ki egymást. Inkább a közös cél elérésének különböző prioritásait tükrözik.  
www.britannica.com

1. fázis (P1): az alapvető felfedezés áthelyezése a klinikai alkalmazásba
2. fázis (P2): a klinikai alkalmazás értékének vizsgálata terápiás irányelvek kidolgozása céljából
3. fázis (P3): bizonyítékokon alapuló iránymutatások átültetése az egészségügyi gyakorlatba
4. fázis (P4): értékelje a valós egészségügyi eredményeket.

---

---

---

---

---

---

---

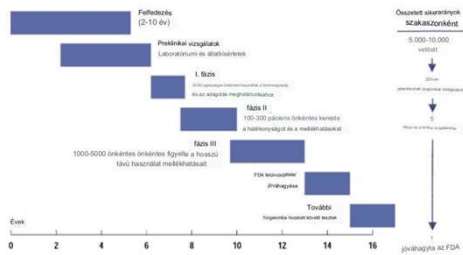
---

---

---

## Gyógyszer-fejlesztés

ÖSSZETETT SIKERARÁNYOK SZAKASZOK SZERINT




---

---

---

---

---

---

---

---

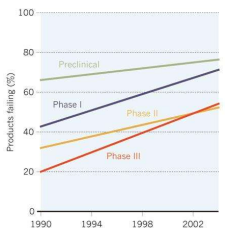
---

---

## THE CLINICAL-TRIAL CLIFF

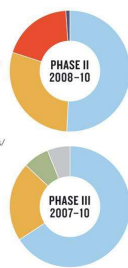
Drug companies are removing more compounds from the pipeline at all levels of testing than ever before.

For projects started between 1990 and 2004, the United States, Europe and Japan have seen sharp rises in the attrition of drugs tested in trials.



Most of the product failures in phase II and III trials are because researchers are unable to demonstrate efficacy or sufficient safety.

- Efficacy
- Safety
- Strategic
- Pharmacokinetics/ bioavailability
- Commercial/ financial
- Not disclosed



Nature 477, 526-528 (2011)

---

---

---

---

---

---

---

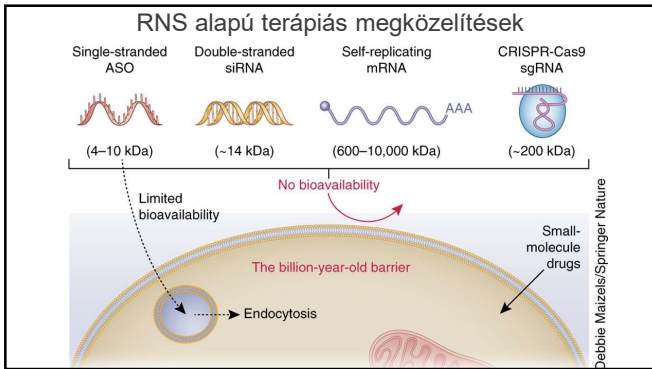
---

---

---








---

---

---

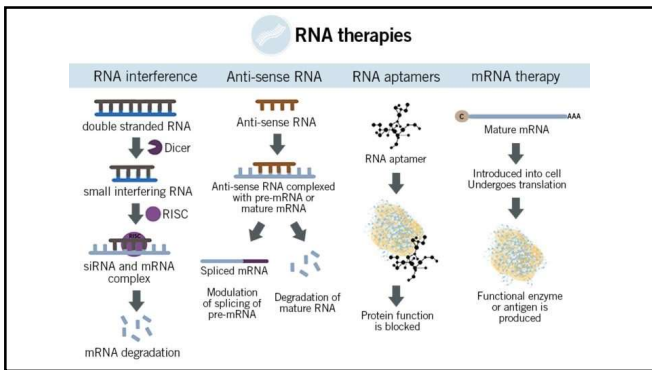
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Rövid terápiai RNS típusok

	siRNS	miRNS
Diver felépítése	Kétzetes RNS, amely 30-100 nukleotidot tartalmaz	Prekursor miRNS (pre-miRNS), amely 70-100 nukleotidot tartalmaz, amelyek között nem lesznek ki a hajlószerkezet
Szerkezet	21-23 nukleotidos RNS duplex 2 nukleotid 3' túlnyúlással	19-25 nukleotidos élős RNS duplex 2 nukleotid 3' túlnyúlással
Kiegészítő	Teljesen komplementer az mRNA-vel	Részben komplementer az mRNA-vel, jellemzően az mRNA 3' nem transzlatálódó régióját célozza meg
miRNS célpont	5'	Több (egyszerre több mint 100 lehet)
A géncsökkentés mechanizmusa	Az mRNA endonukleolitikus hasítása	Transzlatációs represszió Az mRNA degradációja Az mRNA endonukleolitikus hasítása (ritka, csak akkor, ha a miRNS és az mRNA között magas a komplementer szint)
Klinikai alkalmazások	Terápiás szer	Gyógyszercél Terápiás szer Diagnostikai és biomarker eszköz

---

---

---

---

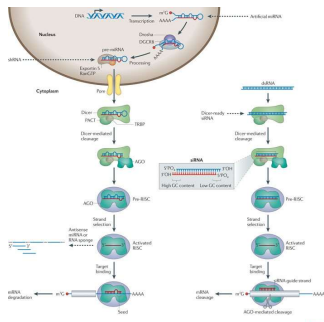
---

---

---

---

Kis interferáló RNS (siRNS; 21-23, **21** nukleotid)




---

---

---

---

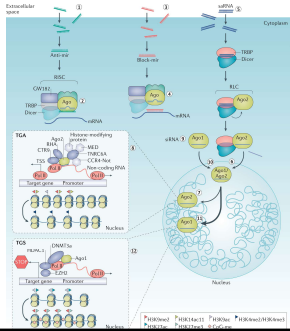
---

---

---

---

mikroRNS (miRNS; 19-25 mer)



Nature Reviews  
Genetics volume 12, pages 329–340

---

---

---

---

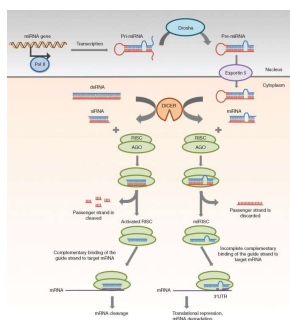
---

---

---

---

Terápiás rövid RNS – egyszerűsített mechanizmus




---

---

---

---

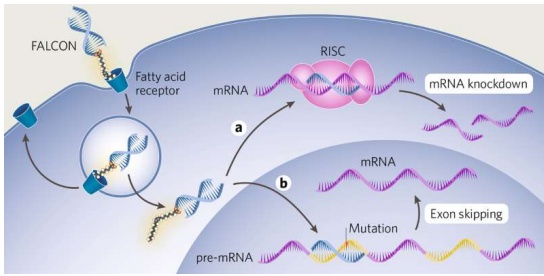
---

---

---

---

### Terápiás RNS alkalmazás – exon átugrás




---

---

---

---

---

---

---

---

### RNS terápiák – formuláció és farmakokinetika

Fajlathozó	Chemical species	Abolució és szorpció
		Free water
Adenovirus	Adenovirus (10 <sup>12</sup> v. 10 <sup>13</sup> )	Adenovirus vector nagy szorpciói kapacitással, alacsony expresszióval, erősen immunogén
Adenovirus-like virus (ALV)	~10 <sup>12</sup>	Adenovirus vector nagy szorpciói kapacitással, alacsony expresszióval, erősen immunogén, alacsony szorpciói kapacitással, alacsony immunogénitással
Lentivírus	~10 <sup>12</sup> v. 10 <sup>13</sup> v. 10 <sup>14</sup>	RNS vektor, integráció, hosszú távú expresszió, alacsony immunogénitás, alacsony szorpciói kapacitással, alacsony immunogénitással, alacsony szorpciói kapacitással, alacsony immunogénitással
Herpes simplex vírus	~10 <sup>12</sup>	RNS vektor, alacsony szorpció, alacsony immunogénitás
		Bacteriális vektor (BTV)
Epstein-Barr vírus (EBV)	~10 <sup>12</sup> v. 10 <sup>13</sup>	Alacsony szorpció, alacsony immunogénitás, alacsony szorpciói kapacitással, alacsony immunogénitással
Poliovírus	~10 <sup>12</sup>	Alacsony szorpció, alacsony immunogénitás, alacsony szorpciói kapacitással, alacsony immunogénitással
Staphylococcus aureus (SA)	~10 <sup>12</sup>	Alacsony szorpció, alacsony immunogénitás, alacsony szorpciói kapacitással, alacsony immunogénitással
Algátok	~10 <sup>12</sup>	Alacsony szorpció, alacsony immunogénitás, alacsony szorpciói kapacitással, alacsony immunogénitással
Kórokozók	~10 <sup>12</sup>	Alacsony szorpció, alacsony immunogénitás, alacsony szorpciói kapacitással, alacsony immunogénitással

Nature Reviews  
Genetics volume 12, pages 329–340

---

---

---

---

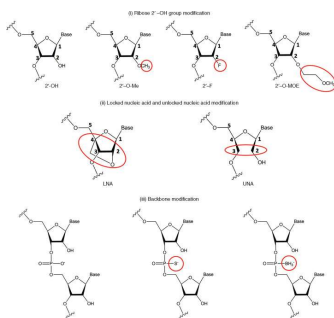
---

---

---

---

### RNS terápiák – formuláció és farmakokinetika




---

---

---

---

---

---

---

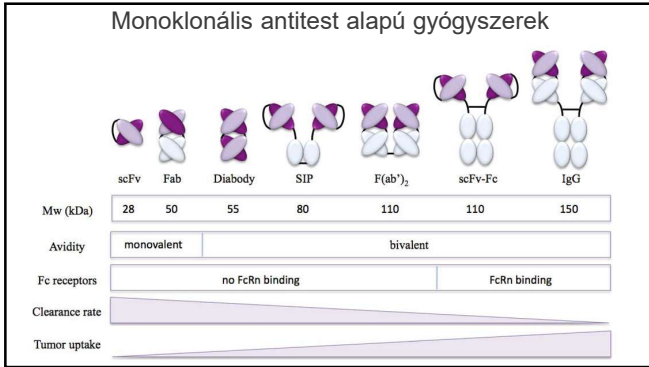
---







### Monoklonális antitest alapú gyógyszerek




---

---

---

---

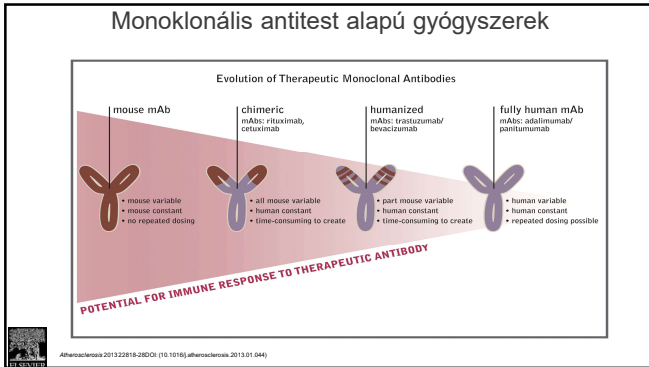
---

---

---

---

### Monoklonális antitest alapú gyógyszerek




---

---

---

---

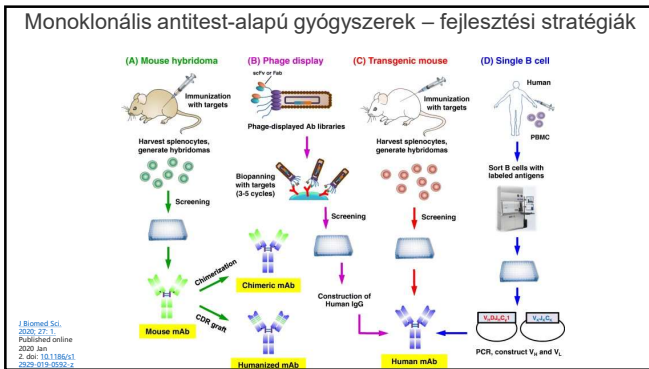
---

---

---

---

### Monoklonális antitest-alapú gyógyszerek – fejlesztési stratégiák




---

---

---

---

---

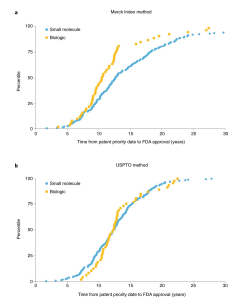
---

---

---

J. Biomed. Sci.  
2020, 27, 1  
Published online  
2020 Jan  
© 400–103, 105/01  
2020, 019, 05/20

### Monoklonális antitest alapú gyógyszerek – fejlesztési idő



*Jahromc*  
*Biotechnology* volume 37, pages708–711  
 October

---

---

---

---

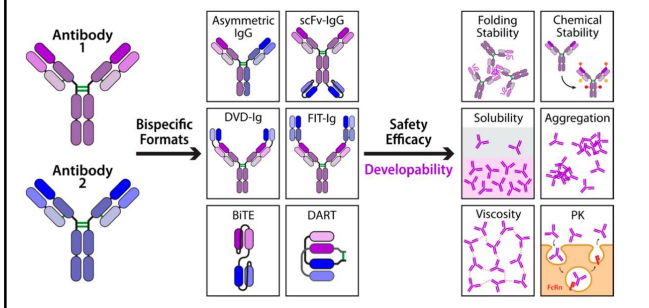
---

---

---

---

### Monoklonális antitest-alapú gyógyszerek – farmakokinetika




---

---

---

---

---

---

---

---

### Monoklonális antitest alapú gyógyszerek – kockázatok

B. Föhren et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences 128 (2019) 73–80

	<b>KS</b> Molekulájú orvosanyag	<b>BIOLOGIA</b>	<b>mAb</b>
<b>Molekuláris tömeg</b>	Alacsony (<500)	Magas (5-900 kDa)	
<b>Szerkezet</b>	Egyszerű, jól meghatározott	Összetett, heterogén, a gyártási folyamat határozza meg	
<b>Módosítások</b>	Jól meghatározott	Sok lehetőség	
<b>Gyártás</b>	Kémiai szintézis	Eő fejletlen vagy szennyezésben keletkezik	Genetikus technológiák (rekombináns a technológiákkal is)
<b>Stabilitás</b>	Stabil	Általában instabil, érzékeny a külső körülményekre	
<b>Immunogenitás</b>	Többnyire nem immunogén	Többnyire immunogén	Az immunogenitás változó
<b>Második generációs</b>	Azonos módosítások kizárhatók <b>máské</b>	Lehetőleg azonos módosítás változókat kizárhat	

---

---

---

---

---

---

---

---



## Monoklonális antitest-alapú terápiák CVD-ben a ChatGPT összefoglalója szerint

- Az alirokumb és az evolocumab monoklonális antitestek, amelyek kötődnek a PCSK9-hez, és megakadályozzák annak kölcsönhatását az alacsony sűrűségű lipoprotein receptorral (LDLR), ezáltal növelve az LDLR expressziót és csökkentve az alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin (LDL-C) szintjét. Ezeket az antitesteket az FDA jóváhagyta a hiperkoleszterinémia kezelésére olyan betegeknél, akiket a statinok nem szabályoznak megfelelően, vagy akiknek családi hiperkoleszterinémia van. Azt is kimutatták, hogy csökkentik a kardiovaszkuláris események kockázatát a klinikai vizsgálatokban.

- A kanakinumab egy monoklonális antitest, amely gátolja az interleukin-1 béta-t (IL-1 $\beta$ ), egy gyulladáskeltő citokint, amely szerepet játszik az érlemezésedésben és a plakkkazakadásban. A kanakinumabot ritka autoinflammatorikus szindrómák kezelésére engedélyezték, és egy nagy randomizált vizsgálatban (CANTOS) tesztelték a visszatérő kardiovaszkuláris események megelőzésére olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében myocardialis infarctus szerepel, és emelkedett C-reaktív fehérjeszintjük van. A vizsgálat a kardiovaszkuláris halálozás és a nem halálos kimenetelű miokardialis infarctus jelentős csökkenését, valamint a halálos fertőzések fokozott kockázatát mutatta.

- Az Inclisiran egy monoklonális antitest, amely az apolipoprotein B 4 (apoB), az LDL-C és más atherogén lipoproteinek fő fehérjekomponensét célozza meg. Az Inclisiran gátolja az apoB szintézisét azáltal, hogy kötődik az mRNK-hez és indukálja annak lebomlását. Az Inclisiran a 2. fázisú vizsgálatokban akár 50%-kal is csökkentheti az LDL-C szintet, és jelenleg a 3. fázisú vizsgálatokban értékelik a kardiovaszkuláris kimenetelüket.

- A gyulladáscsökkentő hatású egyéb monoklonális antitesteket, például a tumor nekrotikus faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), az interleukin-6 (IL-6), az interleukin-17 (IL-17) és az interleukin-12/23 (IL-12/23) antitesteket autoimmun betegségekre, például rheumatoid arthritis, pikkelysömör és Crohn-betegség kezelésére használták. Ezen antitestek némelyike jótékony hatással lehet a szív- és érrendszeri betegségekre is, mivel a gyulladás az érlemezésedés és szövődésének egyik fő mozgatórugója. A kardiovaszkuláris környezetben való hatékonyságukra és biztonságosságukra vonatkozó bizonyítékok azonban korlátozottak és következtetleneek, és további vizsgálatokra van szükség az ezen a területen betöltött szerepük meghatározásához.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---