

## 115 Vakcinace pacientů s mnohočetným myelomem dendritickými buňkami loadovanými monoklonálním imunoglobulinem:preklinické a první klinické výsledky klinické studie fáze II.

Očadlíková D.<sup>1</sup>, Zahradová L.<sup>1,2</sup>, Kovářová L.<sup>1</sup>, Smejkalová J.<sup>1</sup>, Vidláková P.<sup>1</sup>, Kyjovská D.<sup>1</sup>, Novotná H.<sup>3</sup>, Jelínková I.<sup>4</sup>, Penka M.<sup>1</sup>, Michálek J.<sup>1</sup>, Hájek R.<sup>1,2</sup>

1) Laboratoř experimentální hematologie a buněčné imunoterapie, Oddělení klinické hematologie, FN Brno - Bohunice

2) Interní hematatoonkologická klinika, FN Brno, pracoviště Bohunice

3) Oddělení klinické biochemie, FN Brno, pracoviště Bohunice

4) Firma Genex CZ s.r.o., Brno

V roce 2004 proběhla v našem centru první klinická studie fáze II, kde byl pacientům s mnohočetným myelomem (MM) podáván monoklonální imunoglobulin (Id-protein) po konjugaci s imunogenním nosičem keyhole limpet hemocyanin (KLH). Vakcína byla použita ve skupině 12 nemocných se stabilním nebo mírně aktivním onemocněním. Výsledky naznačily, že imunitní systém nemocných je schopen reakce na podaný antigen, který však není natolik imunogenní, aby vyvolal klinickou odpověď. Proto byla v našich laboratořích připravena vakcína nové generace s využitím dendritických buněk (DB), které jsou považovány za nejúčinnější antigen-prezentující buňky. DB byly získány z periferní krve pacientů s MM a kultivovány po dobu 9 dnů za přítomnosti cytokinů IL-4 a GM-CSF. Pátý den kultivace byl přidán autologní Id-protein vyzolovaný z plazmy pacientů metodou afinitní chromatografie. Úplné dozrání DB bylo dokončeno přidáním TNF-alfa.

Devátý den kultivace jsou pacientům splňujícím kritéria pro zařazení do studie (po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací kmenových buněk se stabilním nebo mírně aktivním onemocněním, u kterých nebyla indikovaná standardní terapie) podávány plně zralé DB aktivované Id-proteinem v množství vyšším než  $1 \times 10^6$  (průměr  $9,52 \times 10^6$  DB). Kontrola připravené vakcíny byla prováděna z hlediska kvality (bezpečnostní testy na přítomnost endotoxinu, mykoplazmat a mikrobiologické vyšetření, flowcytometrický panel) a kvantity (dostatečný počet vitálních, zralých a funkčních buněk).

Od června 2006 do ledna 2007 bylo aplikováno celkem 24 vakcín 4 pacientům. Každý pacient obdržel 6 vakcín s odstupem 1 měsíce. Zralé DB loadované Id-proteinem splňovaly kritéria pro klinickou aplikaci: vitalita a počet buněk, morfologie a funkční charakteristika DB: více než 40% HLADR+CD80/CD86 pozitivních DB (50,10-99,30%, průměr 87,08% pro HLADR/CD86+ DB), vyšší exprese CD80, CD83 a CD86 povrchových antigenů po naložování Id-proteinem a in vitro dozrání DB z 5,18% to 94,83% (průměr) pro CD86+ DB. Všechny vakcíny byly velmi dobře tolerovány bez jakýchkoliv vedlejších účinků a projevů toxicity. Klinická studie bude dále pokračovat po zařazení dalších vybraných pacientů s MM.