

Z meče pluh

Aneb od toxinu manipulujícího imunitní
odpovědí k nástroji pro imunology

P. Šebo
MBÚ AV ČR
sebo@biomed.cas.cz

Sebolab

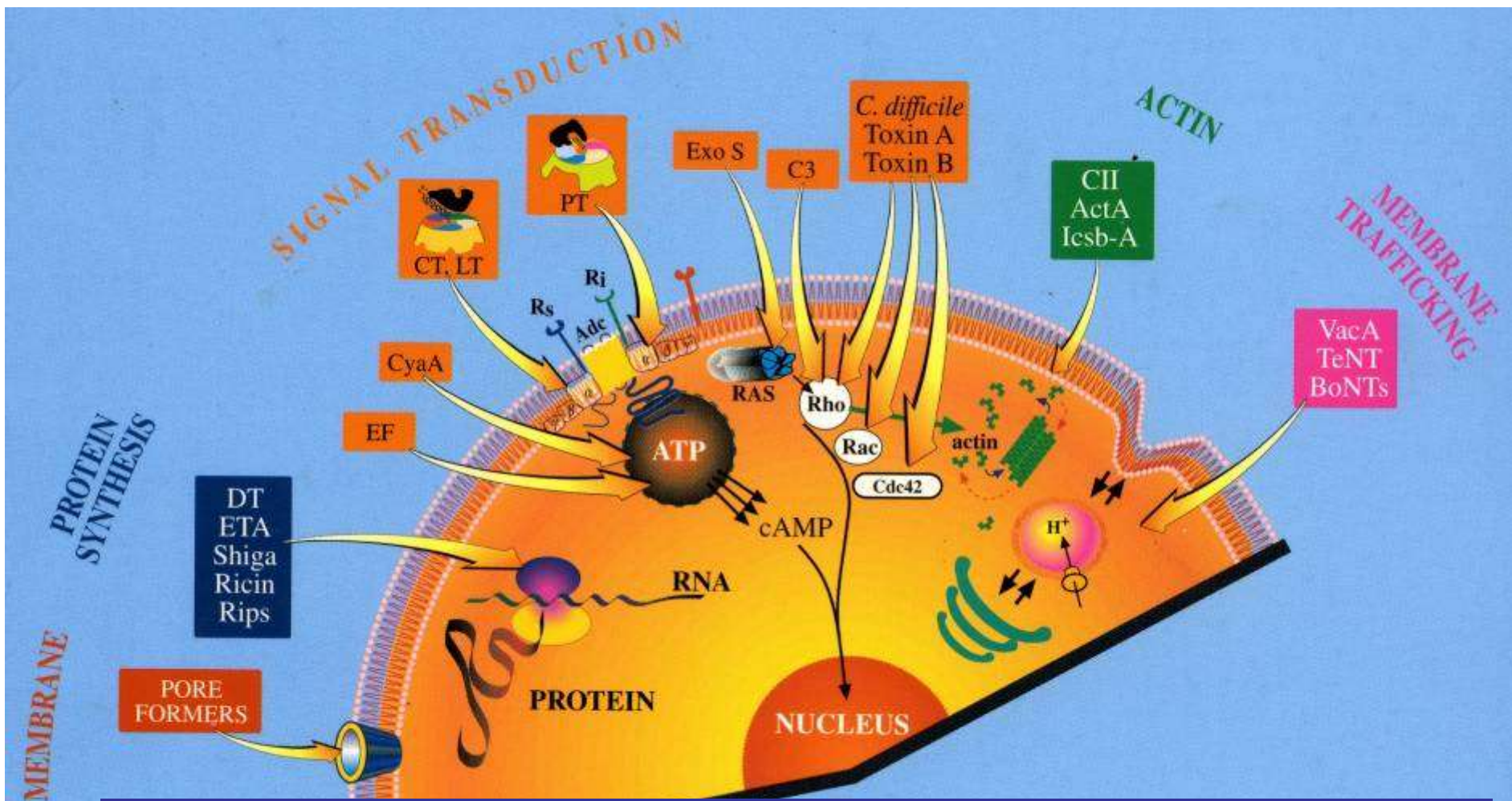
<http://l125lsx.mbu.cas.cz/Lab125/>



OBEČNĚ:

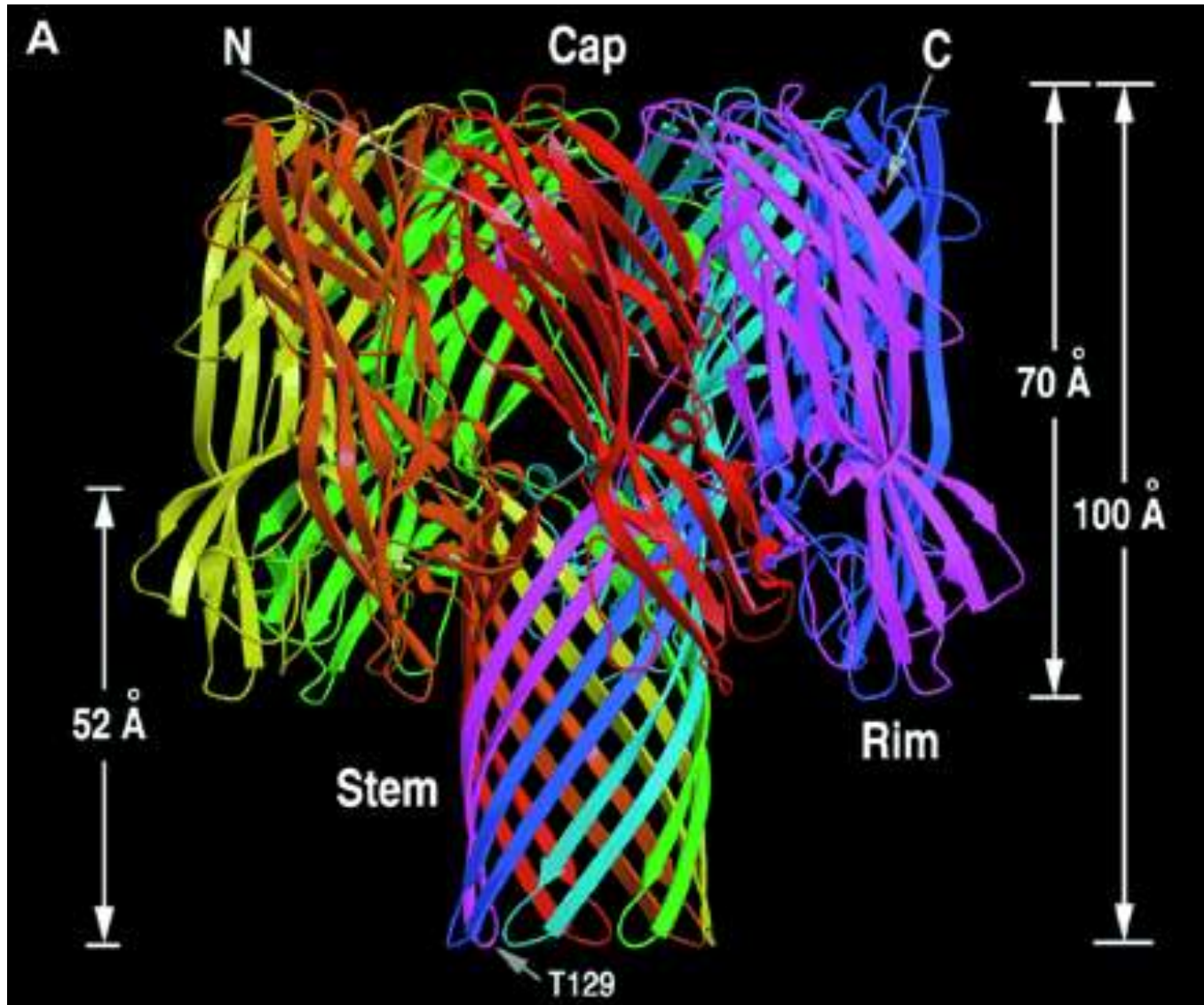
Bakterie se v kontaktu s hostiteli vyvíjely stovky miliónů let a vyvinuly si úžasné nářadí k manipulaci hostitele

Bakteriální toxiny jsou “chytré, krásné a užitečné”



Snad není buněčný proces který by nezmanipulovaly...

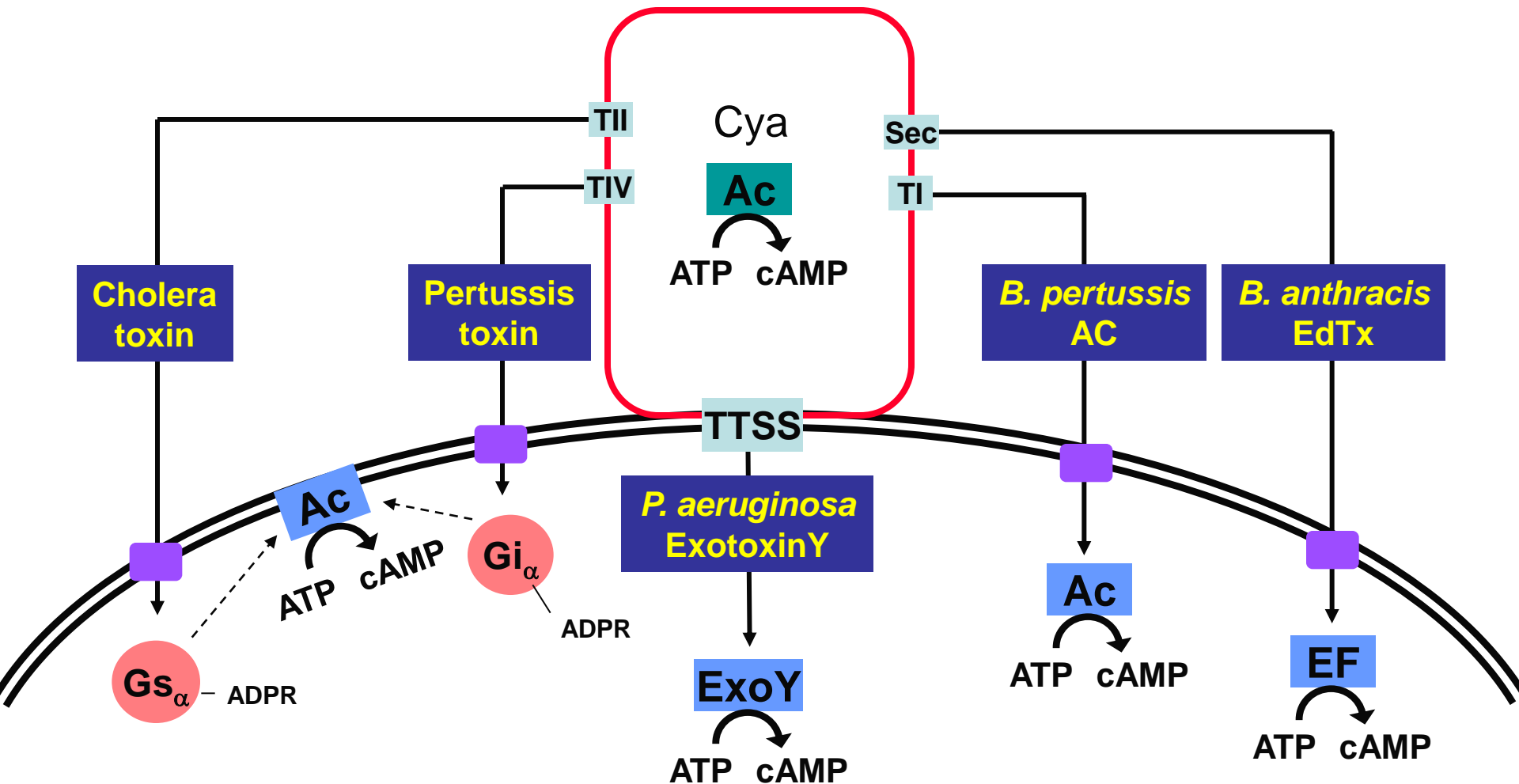
Bakteriální toxiny jsou krásné...



heptamer alfa-toxinu *Staphylococcus aureus*

Toxiny jsou mazané ...

Manipulují například hladinou cAMP – buněčnou signalizací

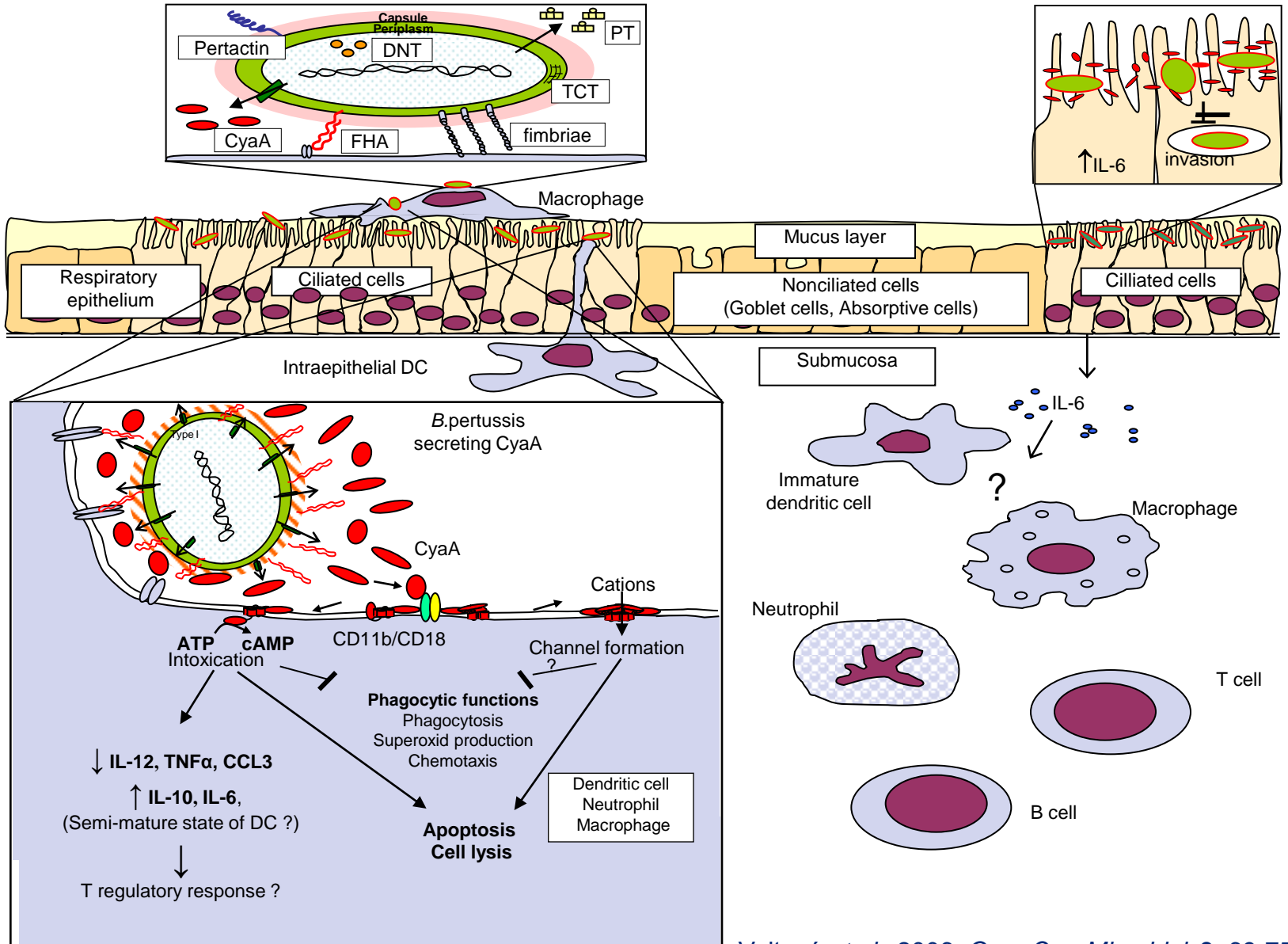


**bez Adenylyl cyklázového toxinu
Je *Bordetella pertussis* avirulentní**



Colonisation of respiratory epithelium by *B. pertussis*
www.textbookofbacteriology.net

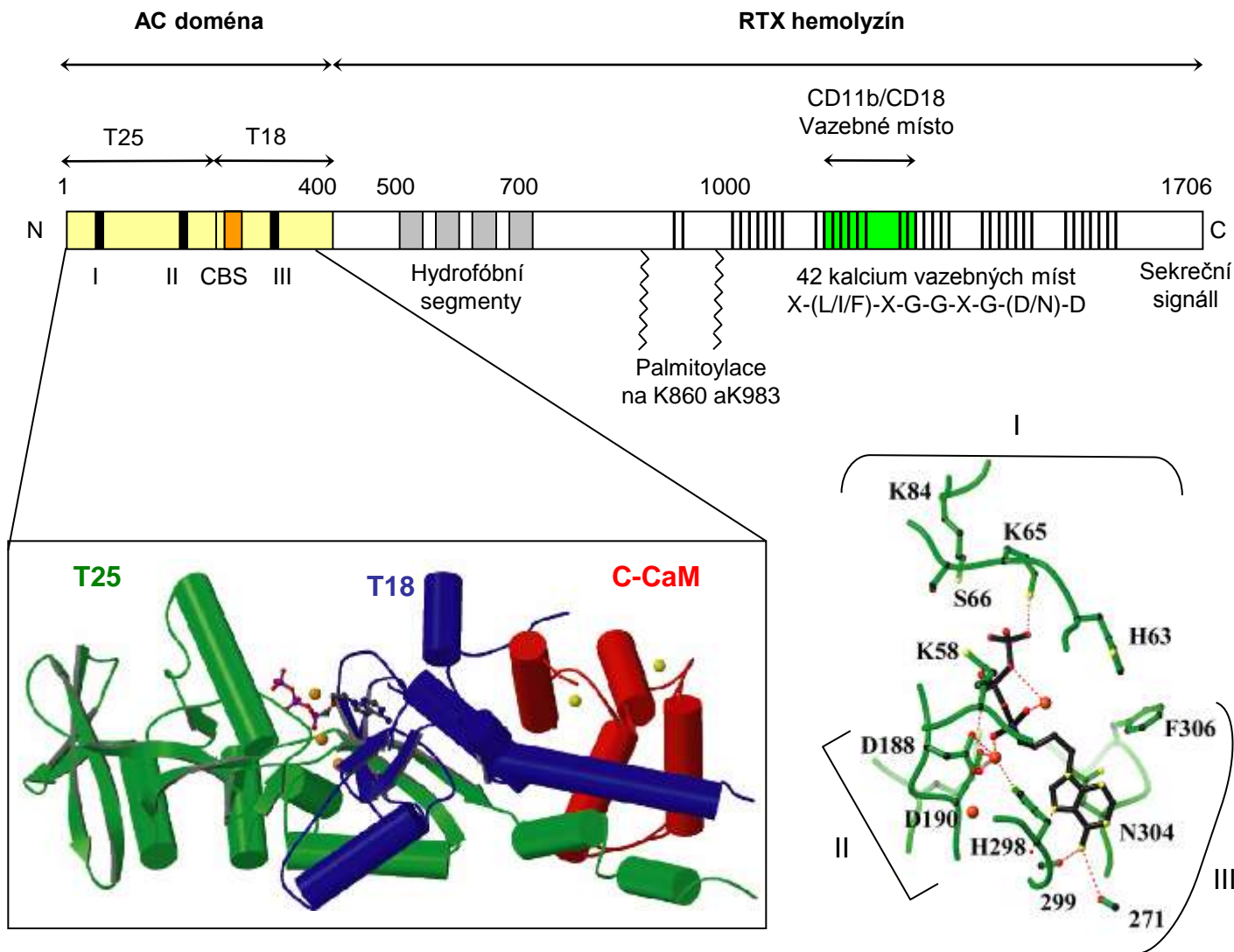
Aktivita ACT na sliznici průdušnice

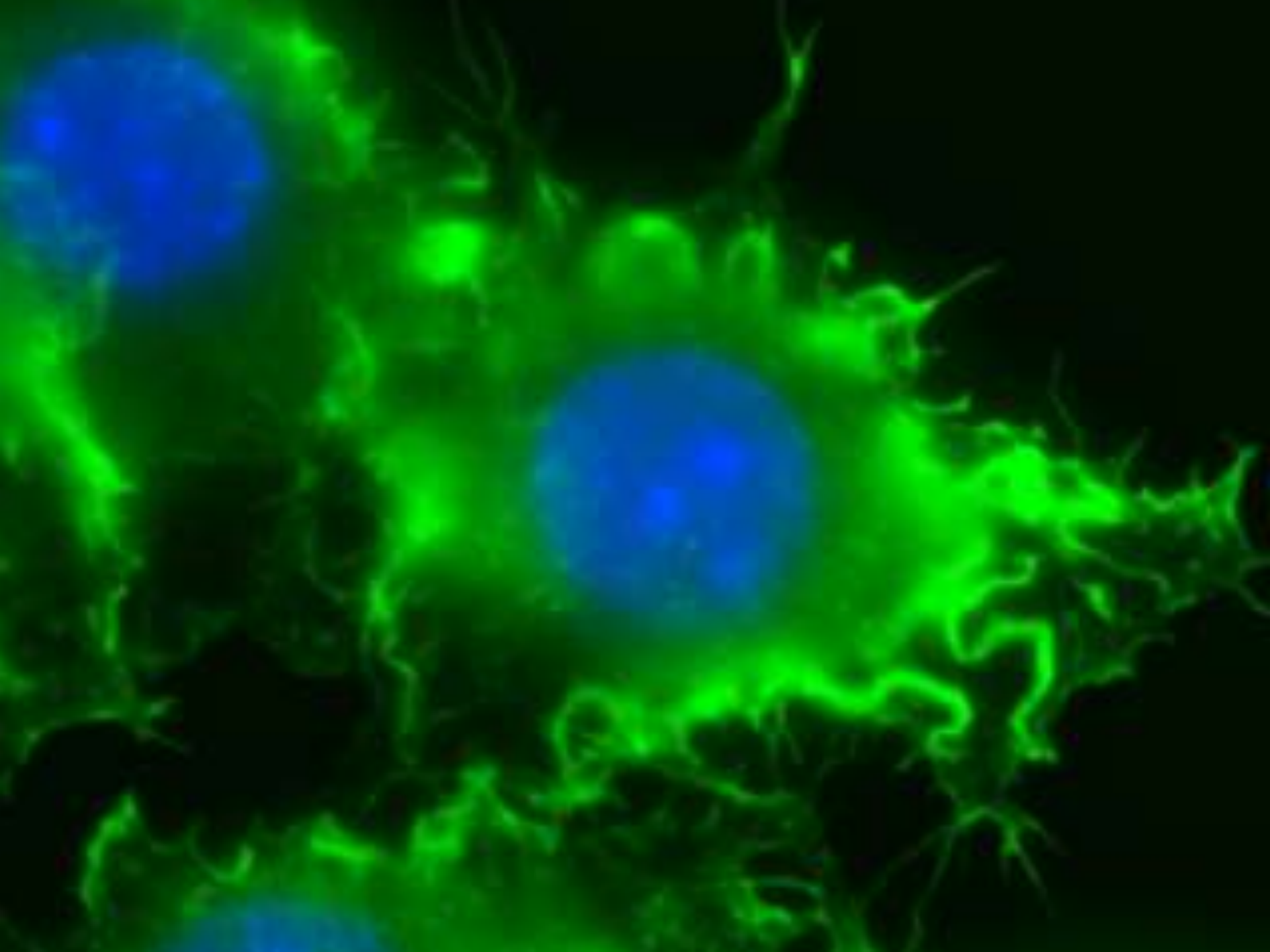


Osičková *et al.*, (1999) *J. Biol. Chem.* **274**, 37644)

Vojtová *et al.*, 2006, *Curr. Op.. Microbiol.* **9**, 69-75

Nedávno byla určena struktura AC domény



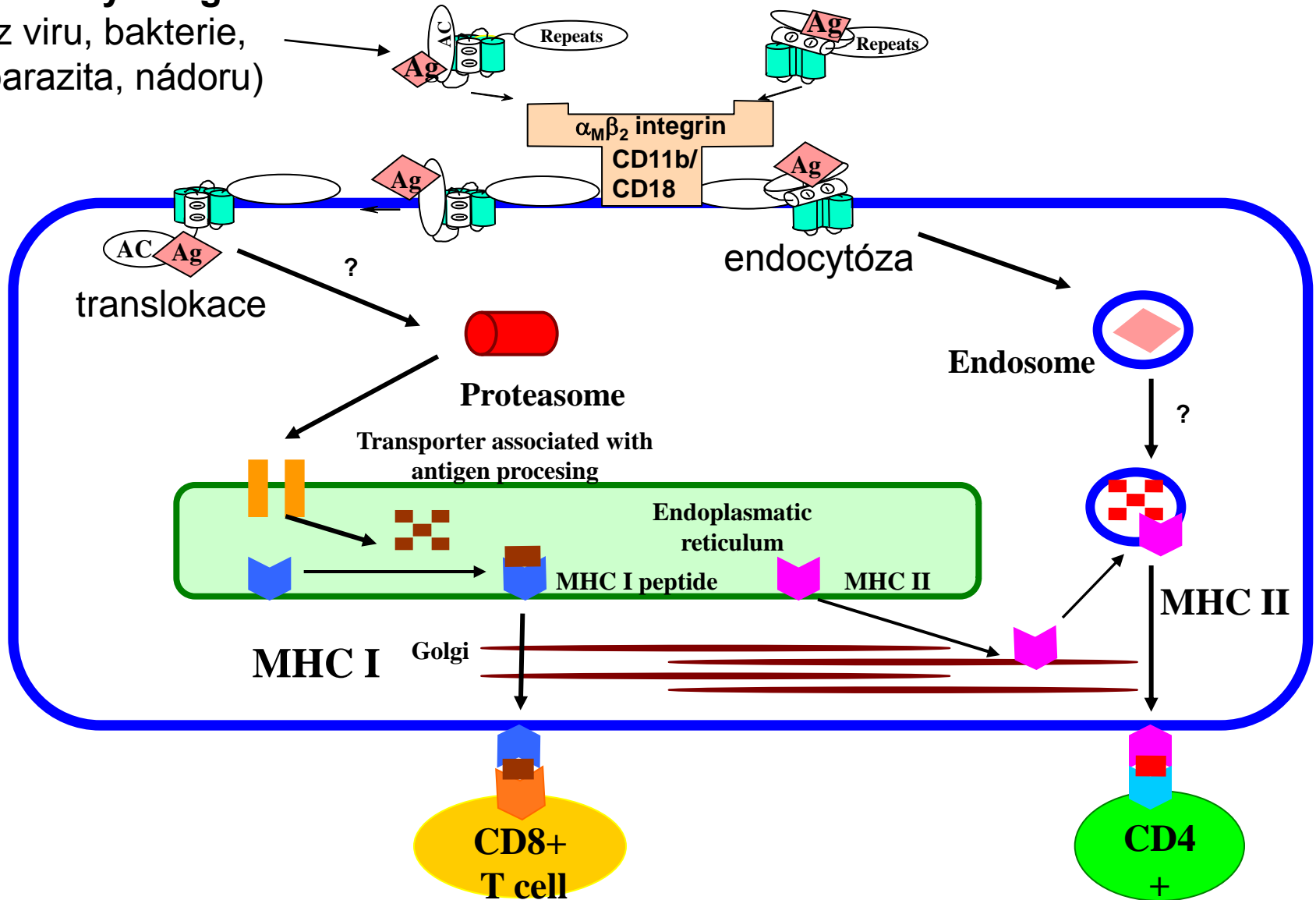


III.

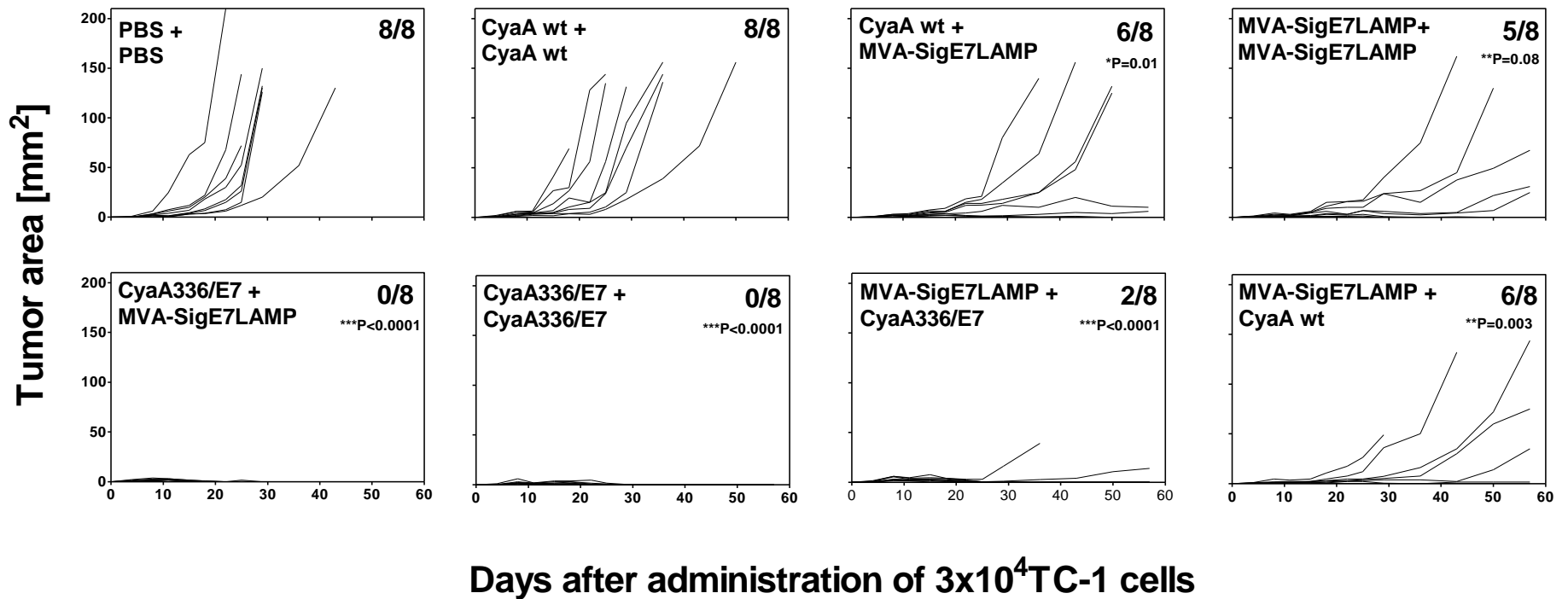
Detoxifikovaný ACT jako užitečný
nástroj pro imunology

dACT jako dopravce antigenů

Vložený antigen
(z viru, bakterie,
parazita, nádoru)



Prime/Boost immunoterapie nádorů vyvolaných E7 onkoproteinem HPV16



Stav 'technologie' po 18-ti letech práce

- 'Proof of concept in mice'
 - **specifické CTL CD8⁺ and CD4⁺ T buněčné odpovědi**
- Ochranná imunita proti virům (LCMV)
 - Ochranná imunita proti *Plasmodium berghei* (myší malárie)
 - Imunoterapie experimentálních nádorů vyvolaných HPV16
 - polyvalentní buněčná imunitní odpověď - několik antigenů v různých místech

(US Patent No. 5,503,829, No. 5,679,784, No. 5,935,580

EU Patent application No. 03291486.3, US Prov 03495, 6094 (2003))

- **Mnoho preklinických dat z *in vitro* a *in vivo* modelů**
- **Připravená toxikologická studie**
- Běží phase I&II klinické testy na pacientech s:
 - melanomy – the 6th EU FP consortium THERAVAC (Ludwig Institute)
 - S nádory děložního čípku (HPV16) - BT Pharma S.A. Toulouse France
- **Vylepšení detekce latentní infekce *Mycobacterium tuberculosis* u lidí a skotu**
- **Další diagnostické možnosti u jiných infekcí a rakoviny**