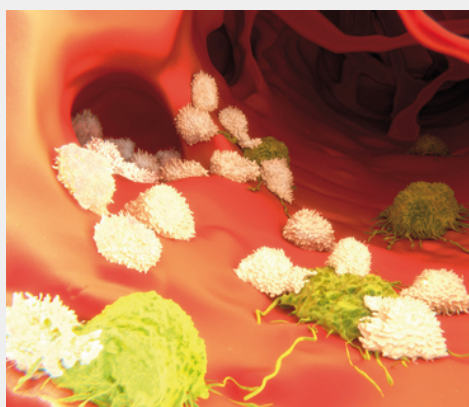
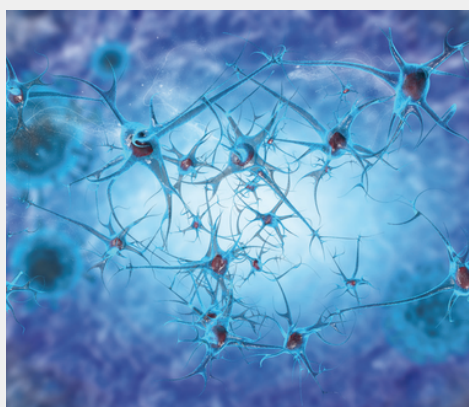


IDK® AKTYWNOŚĆ IDO

ENZYM ENDOGENNY REGULUJĄCY IMMUNOSUPRESJĘ I AKTYWNOŚĆ NEURONALNĄ



- IDO stanowi nowy cel terapeutyczny w onkologii.
- Obniżenie aktywności IDO przez nowe leki, znacząco zwiększa szansę przeżycia pacjentów.



- Aktywność IDO kojarzona jest z zaburzeniami neurologicznymi w trakcie terapii onkologicznej.
- Ćwiczenia fizyczne mogą przeciwdziałać aktywności IDO.

Wyznacza współczynnik
L-kynurenina/ L-tryptofan

**W JAKI SPOSÓB?
DOWIEDZ SIĘ WIĘCEJ!**

KONTAKT

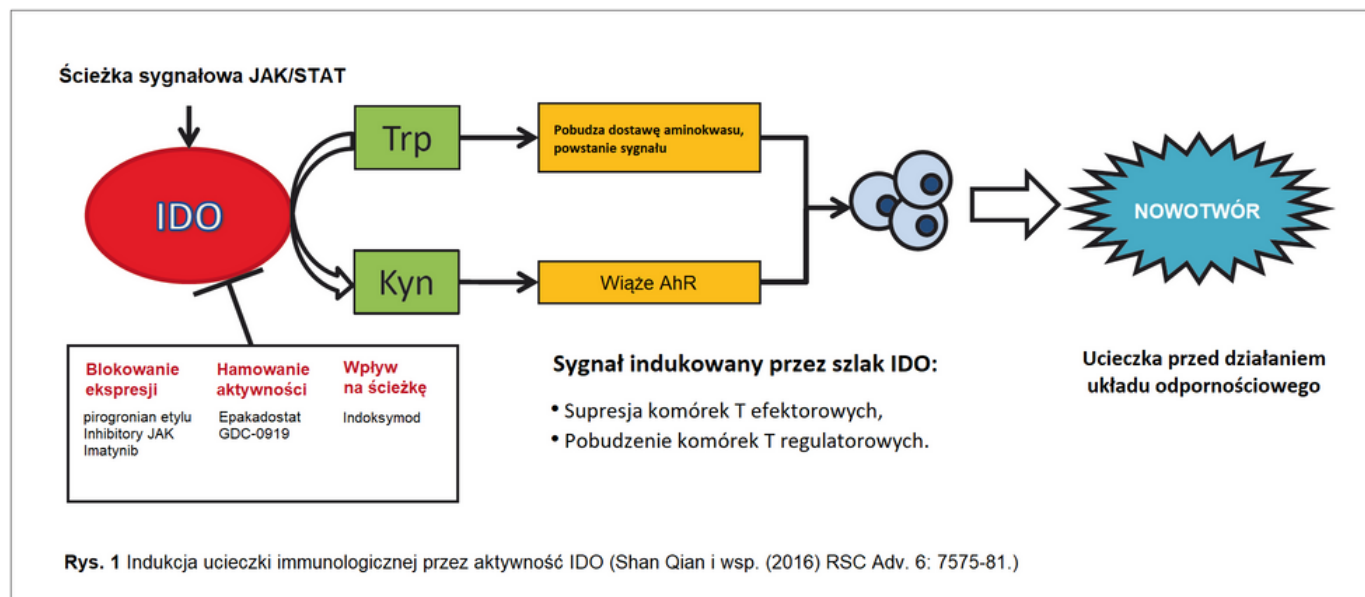
IDK® AKTYWNOŚĆ IDO

PODSTAWY TEORETYCZNE

2,3-dioksygenaza indoloaminy 1 (IDO-1) jest pierwszym enzymem w szlaku przemian metabolicznych od **tryptofanu do kinureny**. **Aktywność IDO** w badanym materiale, definiowana jest jako proporcja kinureny do tryptofanu.

Przyjmuje się, iż szlak metaboliczny przemian **tryptofanu do kinureny**, stanowi główny regulator odporności wrodzonej i nabytej. Liczne badania przedkliniczne wskazują na aktywność tego szlaku tolerancji immunologicznej w oporności nowotworów.¹ Dodatkowo obserwuje się wyższą aktywność IDO-1 w większości zmienionych nowotworowo tkanek i wskazuje na znaczącą rolę w oporności nowotworów wobec układu immunologicznego.² Wysoką aktywność IDO-1 oraz wysokie stężenie kinureny (Kyn) stwierdzono w różnych typach nowotworów o niskiej skuteczności terapii, np. raku okrężnicy,³ raku płuc,⁴ białaczce,⁵ chorobie Hodgkin'a⁶ oraz raku szyjki macicy.⁷

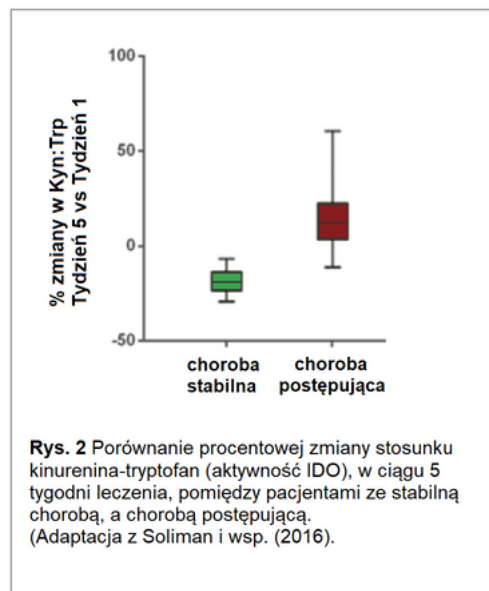
Według koncepcji klasycznej podaje się, że tkanka nowotworowa wytwarza wysoki poziom IDO-1. Takiej aktywności enzymatycznej w mikrośrodkowisku guza towarzyszy obniżenie poziomu tryptofanu (Trp) i wzrost poziomu kinureny Kyn. Wiązanie Kyn z receptorem dla węglowodorów aromatycznych (AhR), który jest rozpuszczalnym receptorem wewnątrzkomórkowym komórek układu odpornościowego, prowadzi do generowania limfocytów T regulatorowych (T reg). W konsekwencji limfocyty T regulatorowe hamują aktywację, różnicowanie i przeżycie efektorowych limfocytów T, poprzez aktywację IDO-1 w komórkach prezentujących antygen (APC).⁸ W rezultacie tego nowotwory stają się odporne i przeżywają ataki ze strony układu immunologicznego (patrz Rysunek 1).



MOŻLIWOŚCI LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO

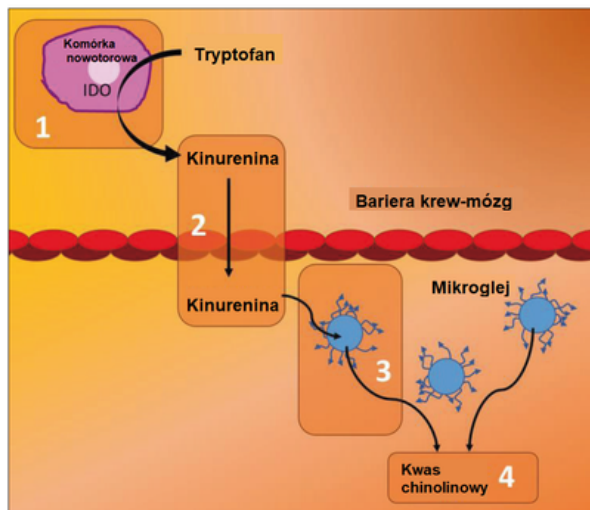
Obecnie wiele firm farmaceutycznych pracuje nad inhibitorami IDO, takimi jak Epacadostat (INCYTE / MSD) oraz Indoximod (NewLinkGenetics / Genentech). Epacadostat znajduje się w III fazie badań klinicznych, a Indoximod pomyślnie przeszedł fazę 1b.

Obecnie, opublikowane dane z fazy 1b badań klinicznych Indoximodu ujawniły, że u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, postęp choroby został zatrzymany, gdy stosunek tryptofanu do kinureny był stabilny⁹ (patrz Rysunek 2).



IDK® AKTYWNOŚĆ IDO

IMPLIKACJE NEUROLOGICZNE



Drugą ważną cechą fizjologiczną jest **implikacja neuroimmunologiczna wywołana przez aktywność IDO**.

Wraz z obecnością nowotworu oraz indukowaną aktywnością makrofagów, dochodzi do wzrostu obwodowego poziomu kinureniny (1).

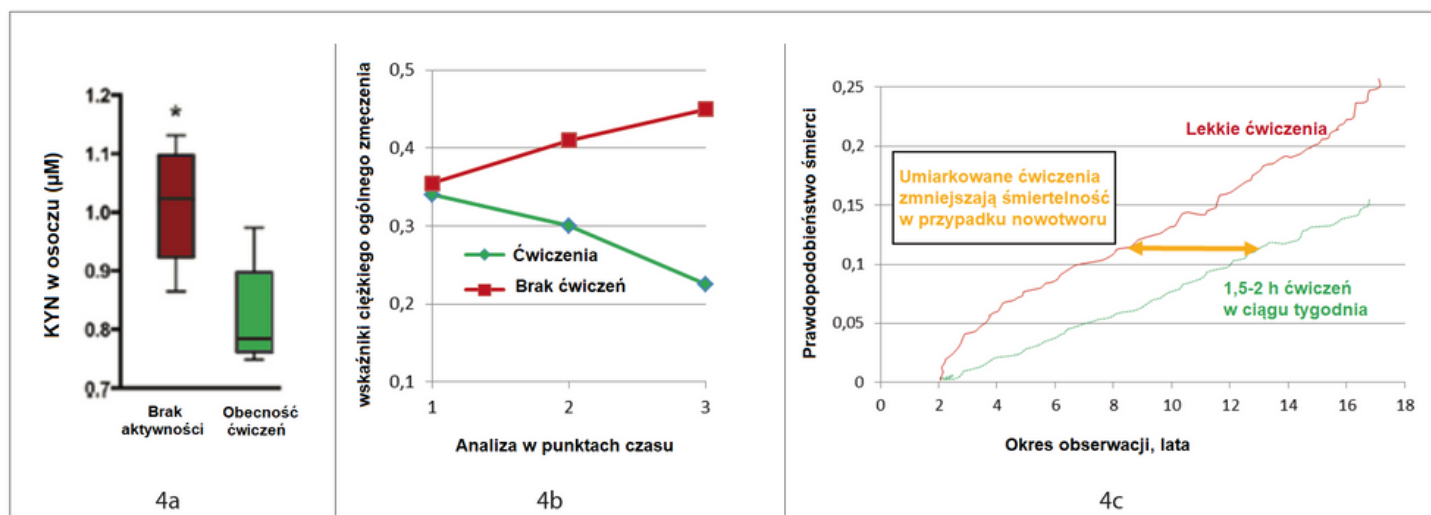
Kinurenina posiada zdolność pokonywania bariery krew-mózg i wywołania stanu neuro zapalnego w komórkach mikrogleju (3), prowadząc do wytworzenia neurotoksycznego kwasu chinolinowego (4), który jest agonistą receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) oraz acetylocholinergicznego receptora nikotynowego ($\alpha 7$ -nACh).¹⁰

Wysoka aktywność IDO kojarzona jest ze słabymi rokowaniami podczas terapii antynowotworowej, jak również z zaburzeniami neurologicznymi, takimi jak zmęczenie.¹¹

Rys. 3 Neuroimmunologiczne implikacje wywołane przez aktywność IDO (Schwarcz i wsp. 2012).

WALKA Z NOWOTWOREM POPRZECZ ĆWICZENIA FIZYCZNE

Niezależnie od nowych możliwości terapeutycznych, pacjenci cierpiący z powodu nowotworu oraz pacjenci w stanie remisji, mogą walczyć z chorobą poprzez wykonywanie ćwiczeń fizycznych, ponieważ: (i) wiadomo, iż ćwiczenia obniżają poziomy kinureniny,¹² (ii) ćwiczenia zmniejszają objawy zmęczenia u pacjentów z nowotworem¹³ oraz (iii) ćwiczenia przedłużają okres remisji u pacjentów z nowotworem nawet 2-krotnie.¹⁴ Ta współzależność wspiera ideę łagodzenia neurologicznych skutków ubocznych podczas leczenia nowotworu oraz poprawy czasu remisji, poprzez wykonywanie ćwiczeń fizycznych, co pokazano na poniższym rysunku (patrz Rysunek 4).



Rys. 4: **4a:** ćwiczenia zmniejszają produkcję kinureniny / **4b:** częstość wykonywania ćwiczeń zmniejsza objawy zmęczenia / **4c:** ćwiczenia wydłużają czas do nawrotu nowotworu.

IDK[®] AKTYWNOŚĆ IDO

PODSUMOWANIE

- ➔ Wskaźnik przeżycia pacjentów z nowotworami, zależy od aktywności IDO i poziomu kinurenyiny.
- ➔ Wysoka aktywność IDO i wysoki poziom kinurenyiny, są przyczyną gorszych prognoz oraz wysokiego ryzyka wystąpienia zaburzeń neurologicznych podczas leczenia nowotworu.
- ➔ IDO stanowi nowy cel farmakoterapii.
- ➔ Uzupełniające ćwiczenia fizyczne, będą pomagały pacjentom obniżyć poziom kinurenyiny, walczyć z nowotworem i złagodzić zaburzenia neurologiczne.

PRODUKTY

- IDK[®] IDO activity ELISA (K 7726)
- IDK[®] Kynurenine ELISA (K 7728)
- IDK[®] Kynurenine high sensitive ELISA (K 3728) (RUO)
- IDK[®] Tryptophan ELISA (K 7730)
- IDK[®] Tryptophan high sensitive ELISA (K 3730) (RUO)
- IDK[®] IDO ELISA (K 7727) (RUO)

LITERATURA:

- 1 Platten M et al. (2015) Cancer Immunotherapy by Targeting IDO1/TDO and Their Downstream Effectors. *Frontiers in Immunology* 5 (January), 1-7
- 2 Van Baren N, Van den Eynde BJ (2015). Tryptophan-Degrading Enzymes in Tumoral Immune Resistance. *Frontiers in Immunology* 6 (February).
- 3 Cavia-Saiz M et al. (2014). The role of plasma IDO activity as a diagnostic marker of patients with colorectal cancer. *Molecular Biology Reports* 41:2275-2279.
- 4 Creelan BC et al. (2013). Indoleamine 2,3-dioxygenase activity and clinical outcome following induction chemotherapy and concurrent chemoradiation in Stage III non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2 (March)
- 5 Masaki A et al. (2015) Prognostic significance of tryptophan catabolism in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clinical Cancer Research* 21(12):2830-2839.
- 6 Choe J et al. (2014). Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) is frequently expressed in stromal cells of Hodgkin lymphoma and is associated with adverse clinical features : a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 14(1): 1-9.
- 7 Ferns DM et al. (2015) Indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) metabolic activity is detrimental for cervical cancer patient survival. *Oncoimmunology* Feb 25:4(2)
- 8 Orabona C, Pallotta M (2012) Different Partners, Opposite Outcomes: A New Perspective of the Immunobiology of Indoleamine 2,3-Dioxygenase. *Molecular Medicine* 18(5):1.
- 9 Soliman HH et al. (2016) A phase I study of indoximod in patients with advanced malignancies. *Oncotarget* 7(16): 22928-22938.
- 10 Schwarcz R et al. (2012) Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci*. doi: 10.1038/nrn3257.30.
- 11 Kurz K et al. (2012) Fatigue in patients with lung cancer is related with accelerated tryptophan breakdown. *PLoS ONE* 7(5): 1-9.
- 12 Agudelo LZ et al. (2014) Skeletal muscle PGC-1α1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell Sep* 25;159(1):33-45.
- 13 Schuler MK et al. (2016) Impact of different exercise programs on severe fatigue in patients undergoing anticancer treatment – a randomized controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management*. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.08.014
- 14 Holmes MD et al. (2005) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 293(20):2479-2486. doi:10.1001/jama.293.20.2479

KONTAKT