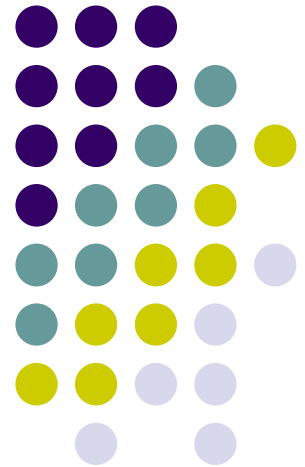


IMUNOFARMAKOLÓGIA

Imunomodulátory

Ladislav Mirossay

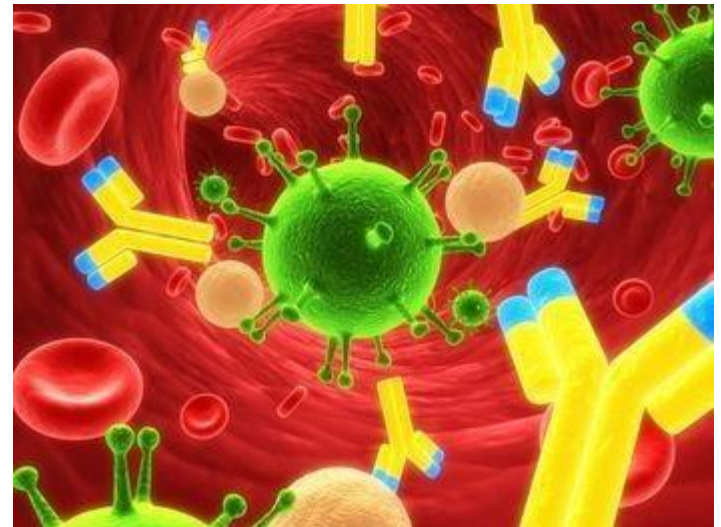
Univerzita P. J. Šafárika
 Lekárska fakulta
 Ústav farmakológie
 Košice



Imunitný systém

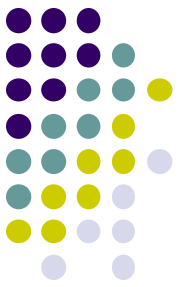


- **Pozitívny efekt** - obrana proti patogénom, nádorom
- **Poškodzujúce účinky** – tkanivové deštruktívne mechanizmy:
 - hypersenzitívne reakcie
 - autoimunitné poruchy
 - rejekčné reakcie



Imunomodulátory

Princíp účinku



- ***Imunomodulátor:***

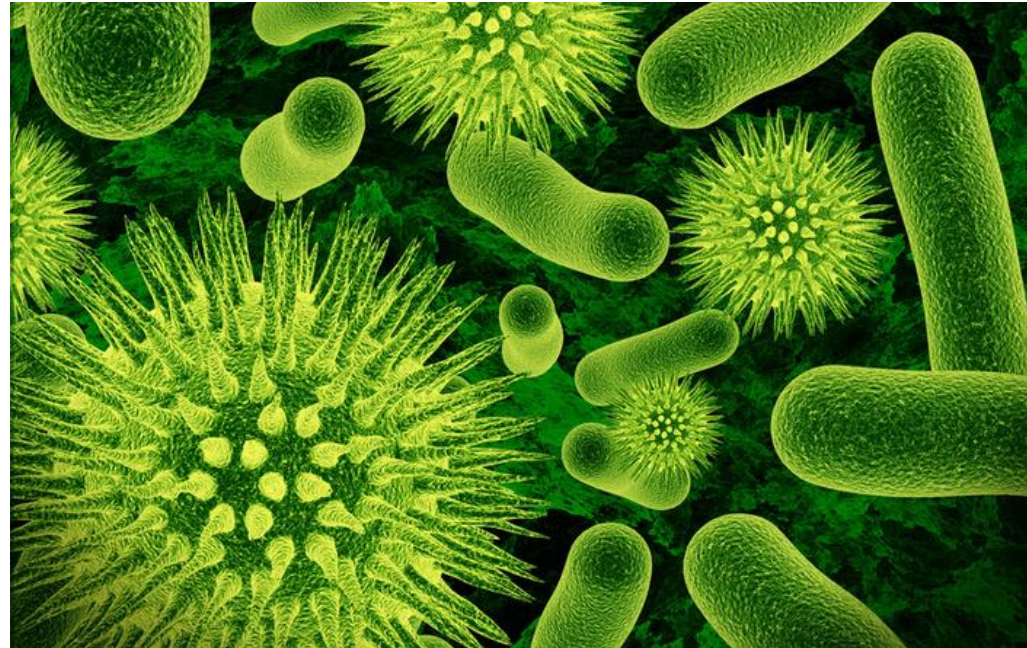
- akákoľvek látka, ktorá napomáha regulácii imunitného systému
- napomáha **optimalizácii** imunitnej odpovede:
 - ✚ pri **nízkej** imunitnej reaktivite – napomáha \uparrow imunity
 - ✚ pri **normálne** fungujúcom imunitnom systéme – nepatrné účinky
 - ✚ pri **hyperaktivite** – môže napomáhať normalizácii (\downarrow) imunitnej reakcie

Imunomodulátory

Reprezentanti



- *Izoprinozín*
- *Broncho-vaxom*
- *Uro-vaxom*
- *Luivac*
- *Ribomunyl*
- *BCG – vakcína*
- *Interferóny*



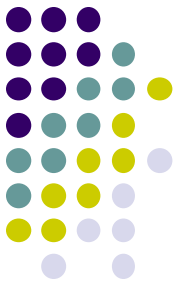
IZOPRINOZÍN



- **Syntetický purínový** derivát s imunomodulačnými a protivírusovými účinkami pre p. o. aplikácie
- Moduluje cytotoxicitu T-lymfocytov a NK buniek (a ďalšie funkcie imunitného systému)
- Je indikovaný v prípadoch ↓ alebo **nefunkčnej bunkovej imunity** pri viacerých ochoreniach:
 - vírusové respiračné infekcie
 - herpetické infekcie
 - genitálne kondylómy
 - mukokutánne, vulvovaginálne alebo HPV (**H**uman **P**apillomavirus) infekcie
 - vírusové hepatitídy a iné vírusové ochorenia

Broncho-vaxom

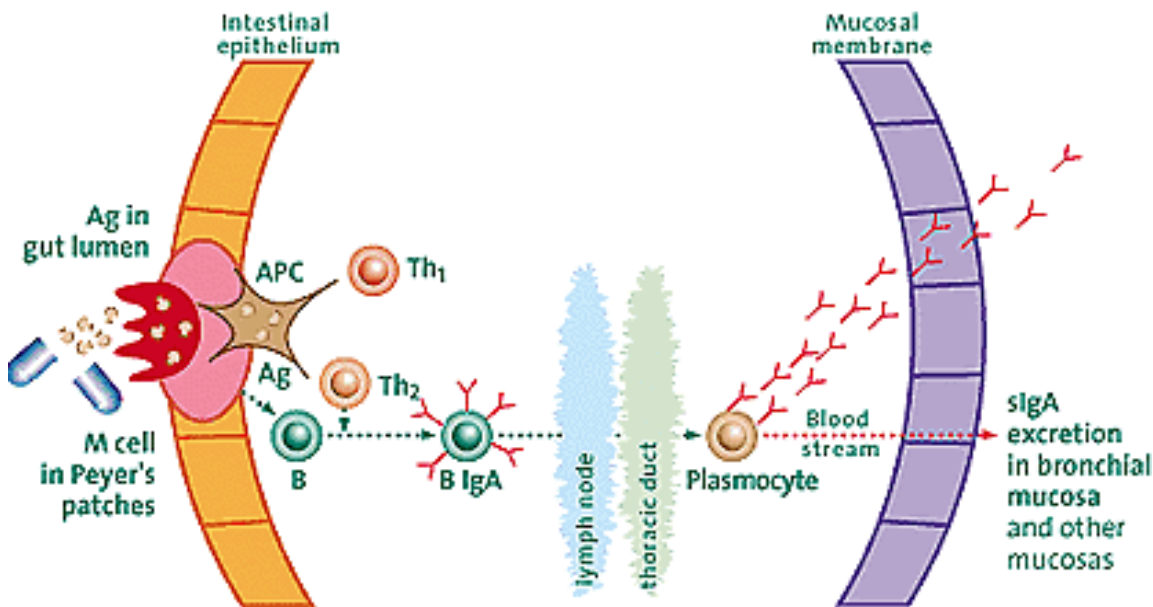
Popis



- Extrakt rôznych bakteriálnych kmeňov najčastejšie zodpovedných za **respiračné infekcie**
- 1 cps. = 7 mg (3.5 mg pre deti) lyofilizovaných bakteriálnych lyzátov:

(Haemophilus influenzae, Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae and ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes and viridans, Neisseria catarrhalis)

Broncho-vaxom MÚ







- Peyerove plaky
- Antigén prezentujúce bb
- Th lymfocyty
- Aktivácia B bb
- Plazmocyty produkujúce IgA
- Exkrécia IgA bronchiálnou sliznicou

Broncho-vaxom

Farmakologické účinky



-  množstva cirkulujúcich T lymfocytov
-  IgA v slinách
-  nešpecifickej odpovede na polyklonálne mitogény
-  zmiešaných lymfocytových reakcií

Broncho-vaxom

Terapeutické indikácie a NÚ



- Prevencia alebo redukcia závažnosti akútnych epizód chronickej bronchitídy & rekurentných infekcií respiračného traktu (u dospelých & detí):
 - sinusitídy
 - rinofaryngitídy
 - otitídy
- Celkový výskyt NÚ medzi 3 - 4%
 - gastrointestinálne potiaže (nausea, bolesti brucha, vracanie)
 - dermatologické reakcie (rash, urtica)
 - respiračné poruchy (kašeľ, dyspnea, astma)
 - generalizované problémy (horúčka, únava, alergia)

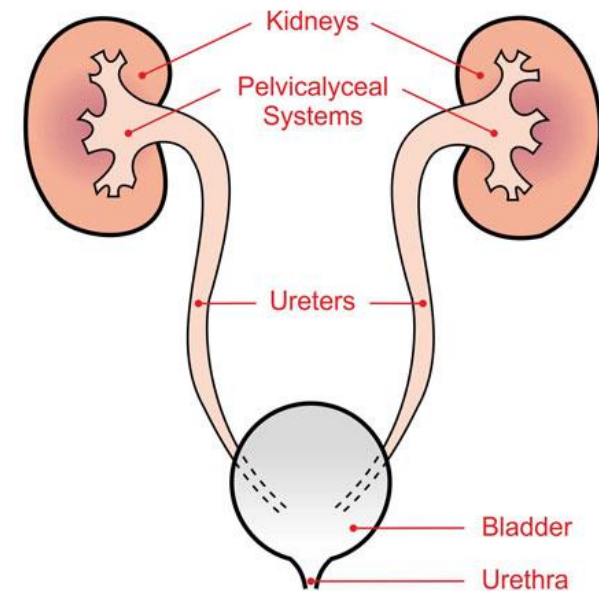
Uro-vaxom

Popis

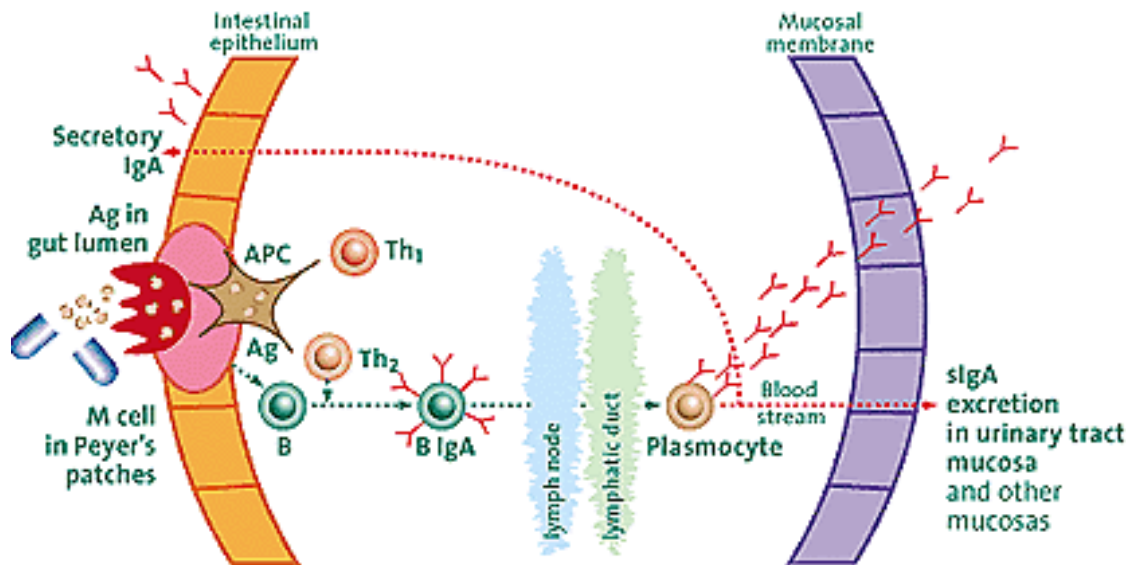


- Extrakt *Escherichia coli*, najčastejšie zodpovedný kmeň väčšiny **močových infekcií**
- 1 cps. = 6 mg lyofilizovaného bakteriálneho lyzátu *Escherichia coli*

The Urinary Tract



Uro-vaxom MÚ





- Peyerove plaky
- Antigén prezentujúce bb
- Th lymfocyty
- Aktivácia B bb
- Plazmocyty produkujúce IgA
- Exkrécia IgA sliznicou močového traktu

Uro-vaxom

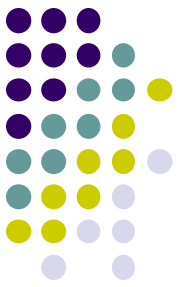
Farmakologické účinky



- Stimuluje T-lymfocyty
- Indukuje tvorbu endogénneho interferónu
-  hladiny IgA v moči
-  hladiny IgA črevných sekrétoch (u zvierat)

Uro-vaxom

Terapeutické indikácie a NÚ



- **Prevencia** rekurentných **infekcií močového traktu**, najmä pri cystitíde
- **V kombinácii** pri terapii **akútnych infekcií močového traktu**
- Celkový výskyt NÚ v klinických skúšaníach - okolo **4%**
- Najčastejšie **NÚ**:
 - GI problémy (nausea, bolesť brucha, hnačka)
 - dermatologické reakcie (pruritus, exantém)
 - generalizované problémy (teplota, alergické reakcie)

Luivac



- Zmes bakteriálnych lyzátov s imunostimulačným účinkom: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*
- Účinok:
 - aktivácia makrofágov
 - zvýšenie tvorby IL-1 a CSF
 - stimulácia funkcie PMNL
 - stimulácia maturácie B-Ly
 - stimulácia sekrécie Ig
- Indikácie:
 - ❖ adjuvantná a profylaktická terapia chronických a recidivujúcich infekcií najmä resp. systému, ale aj iných (otitídy, uroinfekty, koža..)

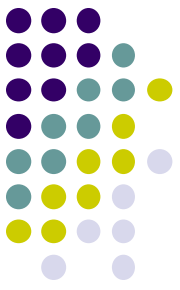
Ribomunyl



- Kombinácia membránových **proteoglykánov** a **ribozómov** izolovaných z bakteriálnych kmeňov (*Klebsiella pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*)
- Stimulácia lymfocytov v bronchiálnom a črevnom lymfatickom systéme ⇒ ovplyvnenie aktivity celého lymfatického systému
- Stimulovaná fagocytárna aktivita makrofágov a účinky T- a B-lymfocytov a NK buniek
- Stúpa zároveň hladina imunoglobulínov všetkých tried ⇒ zvýšená obranyschopnosť voči infekciám

BCG vakcína

Bacil Calmette-Guérin



- Oslabený kmeň *Mycobacterium bovis*
- Nešpecifická stimulácia retikuloendotelového systému:
 - aktivuje NK-bb a ↑ produkciu hemopoetických kmeňových bb
 - MAC aktivované BCG - účinnejší zabíjači - rýchlejšie očisťujú organizmus od antigénov a imunitných komplexov

Indikácie: indukcia imunity voči **TBC**; niekedy ako nešpecifický stimulátor imunitného systému pacientov s rakovinou **močového mechúra**

NÚ: bolesť a jazvy v mieste aplikácie; miernejšie prejavy iritácie močového mechúra (takmer u všetkých pacientov)

Z dôvodov možnej diseminácie infekcie sa vakcína nesmie podávať pacientom s imunosupresiou a imunodeficienciou

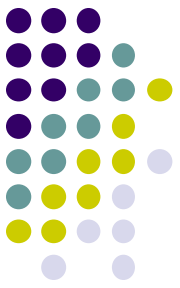
GM - CSF, G - CSF



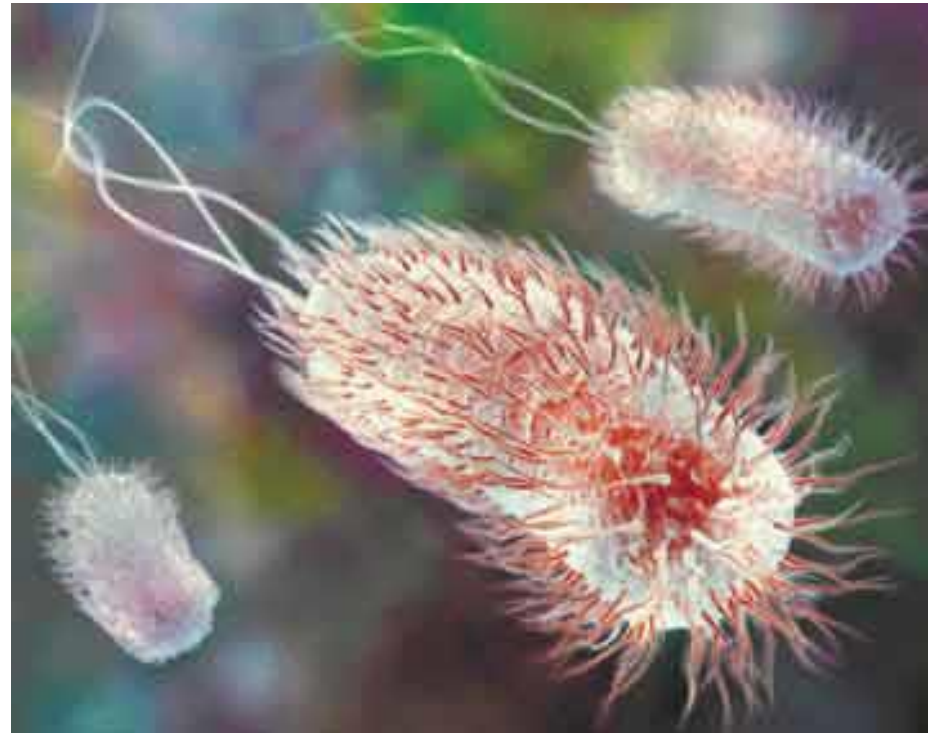
- GM-CSF je hematopoetický rastový faktor \Rightarrow rast a diferenciácia kmeňových buniek na granulocyty a makrofágy (rekombinantný preparát – *molgramostin*)
- Granulocytárne kolónie stimulujúci faktor (G-CSF) sa rekombinantnou technikou vyrába pod názvom *filgrastim*
- **Indikácie:** pacienti s AIDS, onkologickí pacienti po chemoterapiou indukovanej myelosupresii; po celotelovom ožiarení a po nukleárnych haváriách

Interferón- α -2a

Popis



- **Interferón α** –
vyrába sa
rekombinantnou
DNA technológiou
- Veľmi podobný
interferónu
sekretovanému
leukocytmi



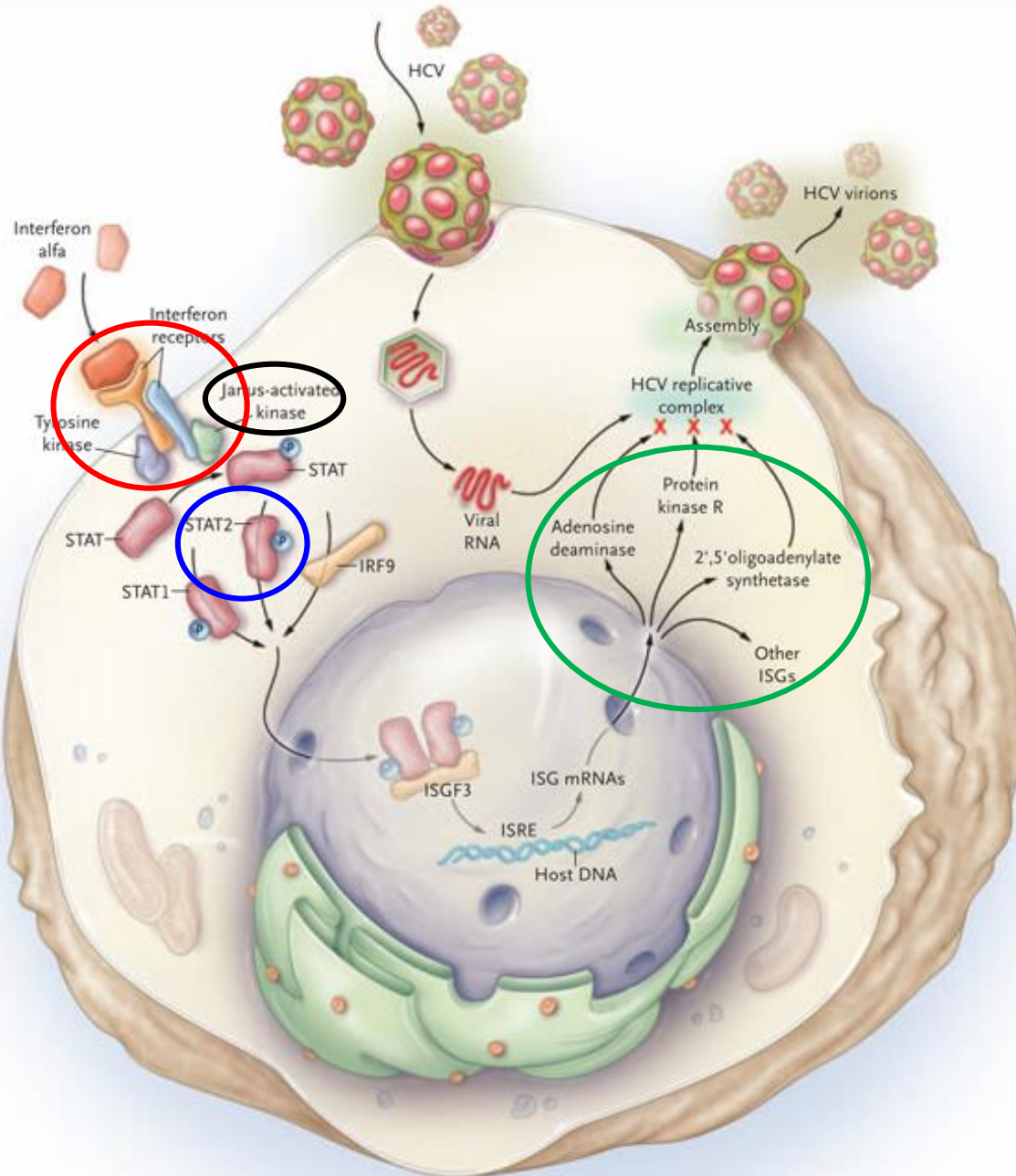
Interferón- α -2a

MÚ



- Viaže sa na interferónové receptory typu I (IFNAR1 & IFNAR2c)
- Po dimerizácii aktivujú dve Jak (Janus kinase) TK (Jak1 & Tyk2)
- Tieto transfosforylujú samé seba & fosforylujú receptory
- Fosforylované INF α R receptory sa potom viažu na Stat1 & Stat2 (signal transducers & activators of transcription)
- Tie dimerizujú & **aktivujú viaceré (~100) imunomodulačné & antivírusové proteíny**

Interferón- α -2a



IFN α R



Jak TK



Stat



imuno-
modulačné
& antivírusové
proteíny
(aktivácia)

Interferón- α -2a

Farmakologické účinky

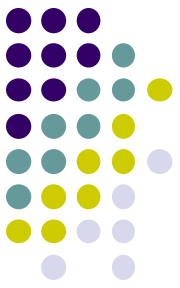


- $\uparrow\uparrow$ expresiu MHC I proteínov
- To umožňuje $\uparrow\uparrow$ prezentáciu peptidov vírusových antigénov
- To $\uparrow\uparrow$ aktiváciu CD8+ T buniek, ktoré sú prekurzormi cytotoxických T lymfocytov (CTL) &
- Z makrofágov formujú lepšiu cieľ pre CTL-sprotredkované usmrcovanie
- Indukuje tiež syntézu viacerých kľúčových antivírusových mediátorov

(vrátane 2'-5' oligoadenylátsyntetázy & proteínkinázy R)

Interferón- α -2a

FK



- *α -interferóny* sú kompletne filtrované cez glomerulárny systém
- Podliehajú rýchlej proteolytickej degradácii počas tubulárnej reabsorpcie
- V systémovej cirkulácii sa objavuje zanedbateľné množstvo intaktného *α -interferónu*
- Biologický polčas: 6 až 8 h (i. m.) alebo 3 až 8 h (i. v.)

Interferón- α -2a

Terapeutické použitie



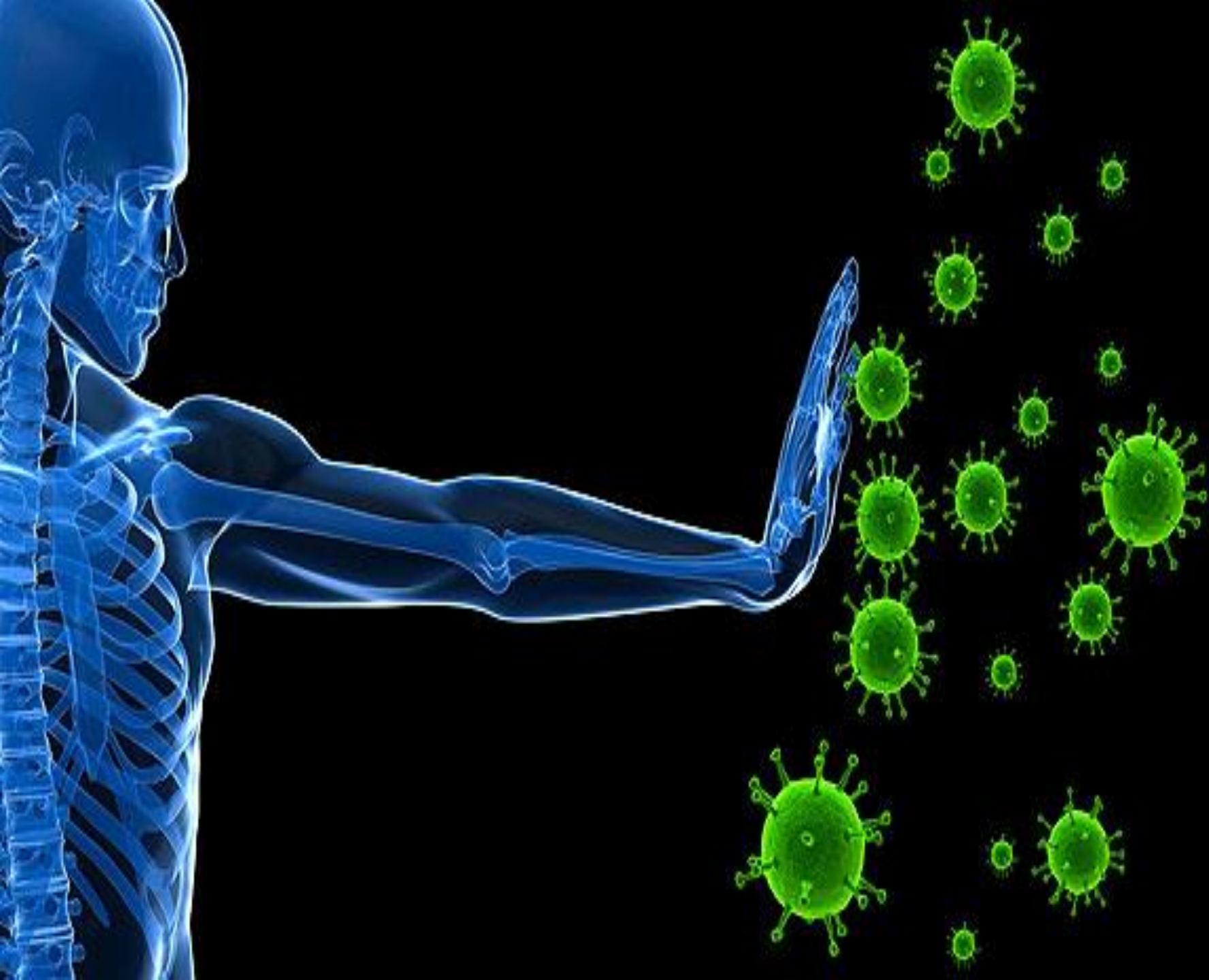
- **Indikácie:**
 - liečba chronickej HCV
 - leukémia vlasatých buniek
 - AIDS - Kaposiho sarkóm
 - chronická myeloidná leukémia
 - liečba orálnych afekcií počas HIV infekcie
- *interferón* $\uparrow\uparrow$ účinok & toxicitu *teofylínu* (nepodávať súčasne)

Interferón- α -2a

NÚ



- **Anémia, leukopénia, trombocytopenia**
- **Autoimúnne ochorenia** (vasculitis, arthritis, hemolytická anémia, erytematózny syndróm)
- **Tkanivová toxicita** (kardiotoxicita, hepatotoxicita, hyper- alebo hypotyroidizmus, neurotoxicita, periférna neuropatia)
- **Prechodné ischemické ataky**
- Niektoré menej závažné NÚ, ktoré nevyžadujú **lekársku pozornosť** (porucha videnia, zmeny chuti alebo kovová chuť, opar alebo stomatitída, hnačka, závrat, sucho v ústach, suchá koža alebo svrbenie, flu-like syndróm, potenie, kŕče v nohách, strata apetítu, nausea, vracanie, kožná vyrážka, únava, strata hmotnosti, čiastočná strata vlasov)



IMUNOFARMAKOLÓGIA

Imunosupresíva

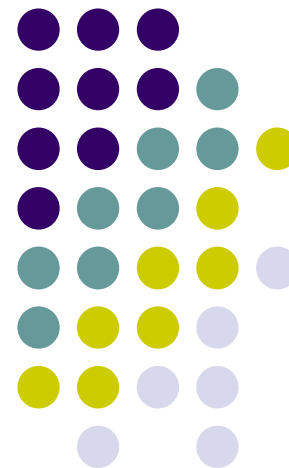
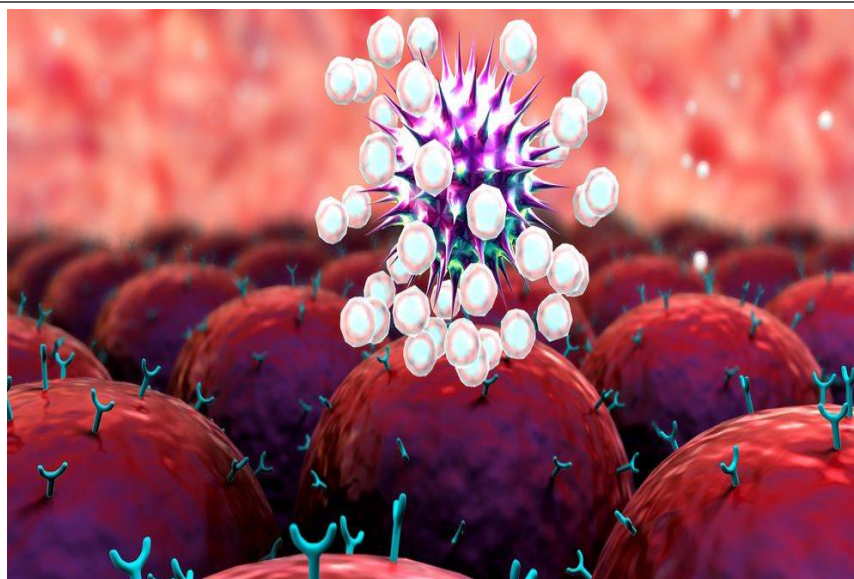
Ladislav Mirossay

Univerzita P. J. Šafárika

Lekárska fakulta

Ústav farmakológie

Košice



IMUNOSUPRESÍVA



Látky suprimujúce T-lymfocyty	<i>cyklosporín A, takrolimus, everolimus, sirolimus</i>
Protilátky	<i>muromonab-CD3, basiliximab, daklizumab</i>
Glukokortikoidy	<i>prednizón, prednizolón</i>
Antimetabolity	<i>azatioprín, chlorambucil, cyklofosfamid, metotrexát, mykofenolát mofetil</i>

Molekulárne mechanizmy imunosupresívnych látok



Mechanisms for T cell Immunosuppression

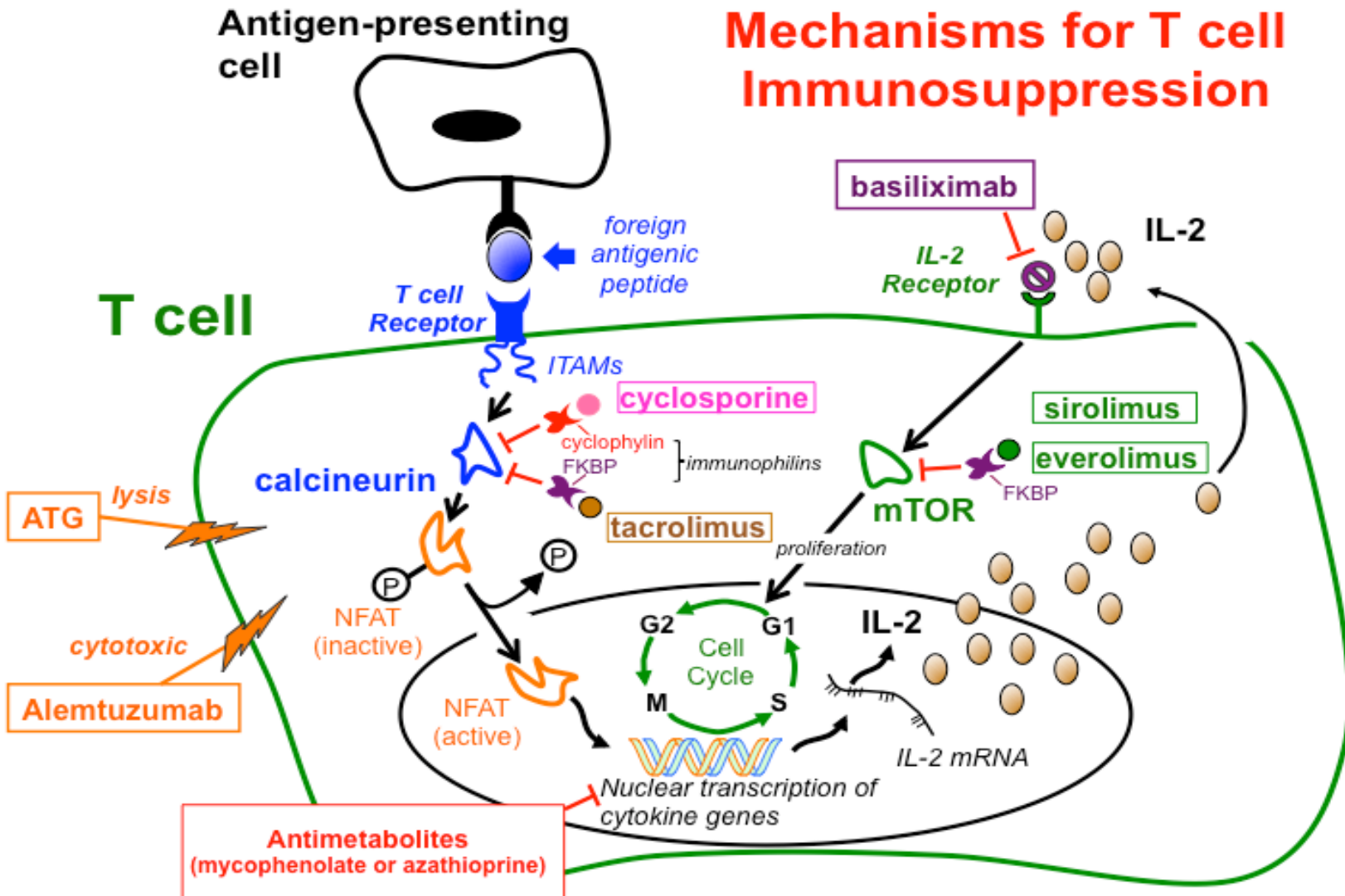


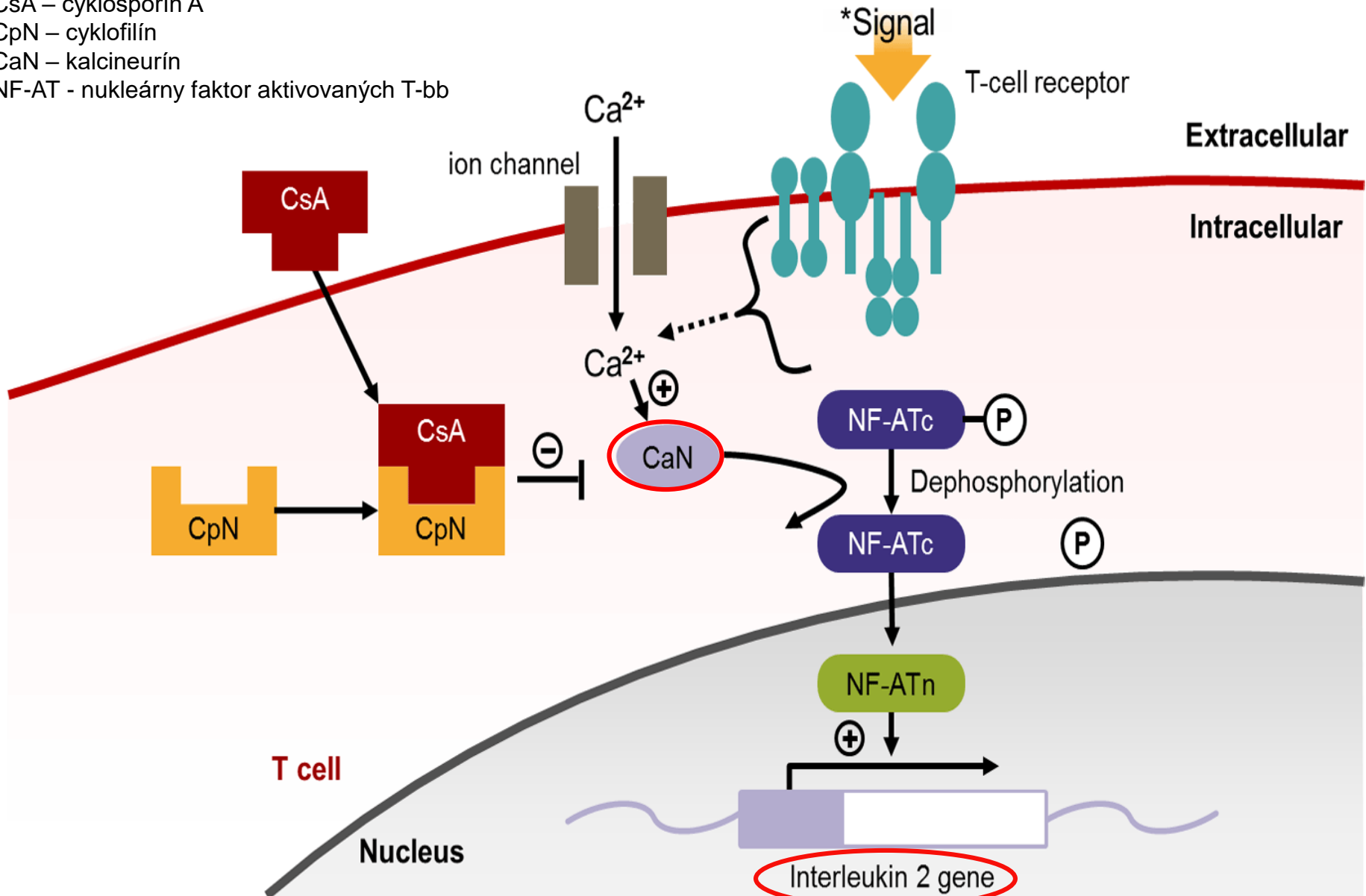
Figure 2. Mechanism of Action of Cyclosporine

CsA – cyklosporín A

CpN – cyklofilín

CaN – kalcineurín

NF-AT - nukleární faktor aktivovaných T-bb



Cyklosporín A

Indikácie



- ↓ **bunkami sprostredkovanej imunitnej reakcie:**
 - ❖ odvrhnutie alotransplantátu
 - ❖ reakcia štepu voči hostiteľovi
 - ❖ alergická encefalomyelitída
 - ❖ autoimunitné ochorenia
 - ❖ ulceratívna kolitída (refrakterná na GC)
 - ❖ psoriáza
 - ❖ atopická dermatitída
 - ❖ adjuvantná artritída
 - ❖ nefrotický syndróm (GC-dependentný aj rezistentný)
 - ❖ opozdená hypersenzitivita

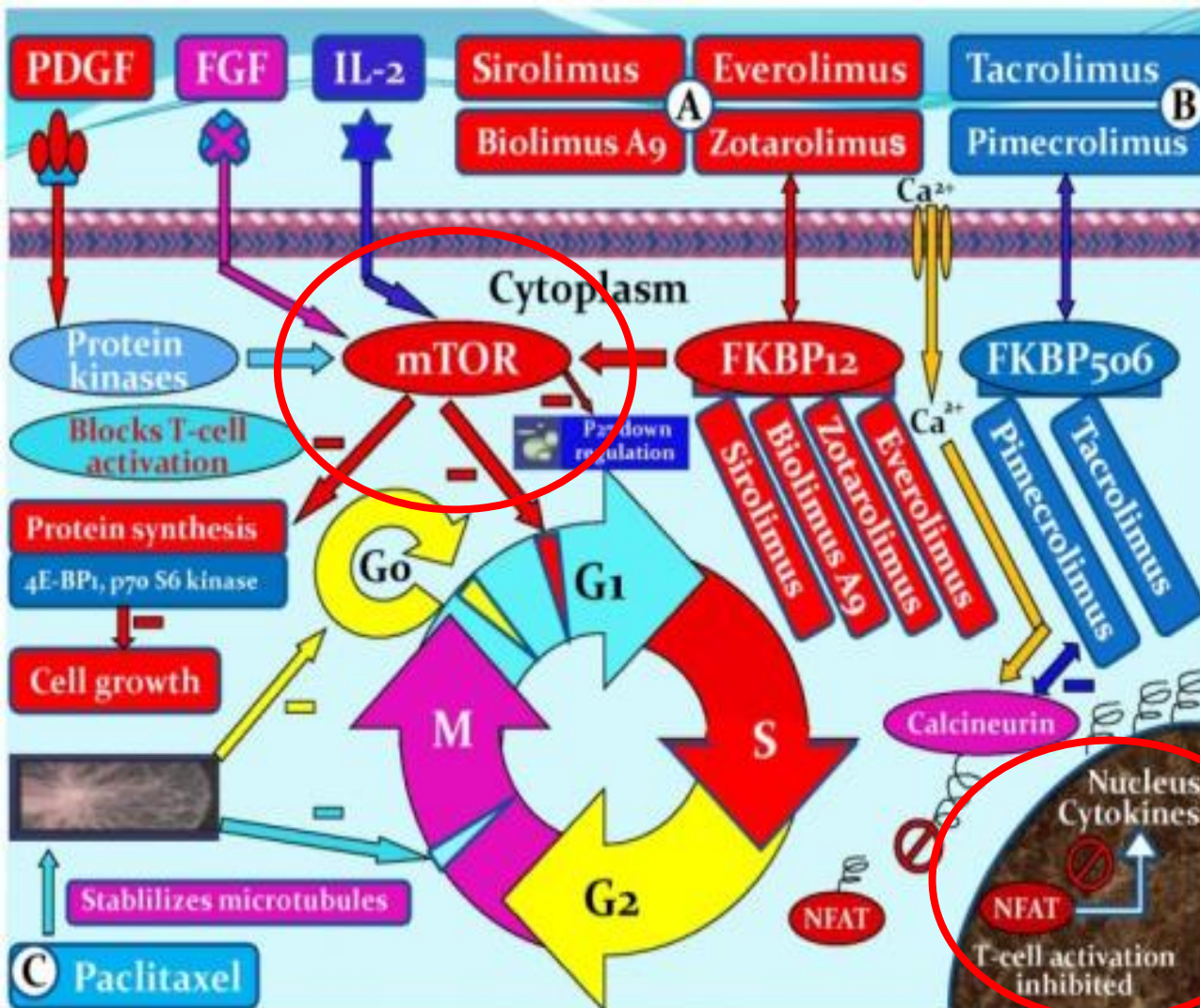


Cyklosporín A NÚ



- **Renálna toxicita** ⇒ najčastejšie (limituje jeho použitie po transplantácii obličky)
- **Neurotoxické účinky** ⇒ halucinácie, generalizované epileptické záchvaty a kŕče (časť súvisí s výraznou hypomagneziémiou)
- **Hypertenzia** ⇒ vplyv CsA na vstup Ca^{2+} do hladkých svalových vlákien (je v korelácii aj s nefrotoxicitou)
- Relatívne časté sú **nausea, anorexia, hyperplázia gingívy a hirsutizmus**
- Menej často pozorovaná hepatotoxicita, infekcie alebo lymfoproliferatívne choroby súvisiace s imunosupresiou

MÚ látok skupiny „limus“



- **A** – ↓ **mTOR**
(mammalian target of rapamycin)
- **B** - ↓
transkripcie & tvorby IL-2

Everolimus



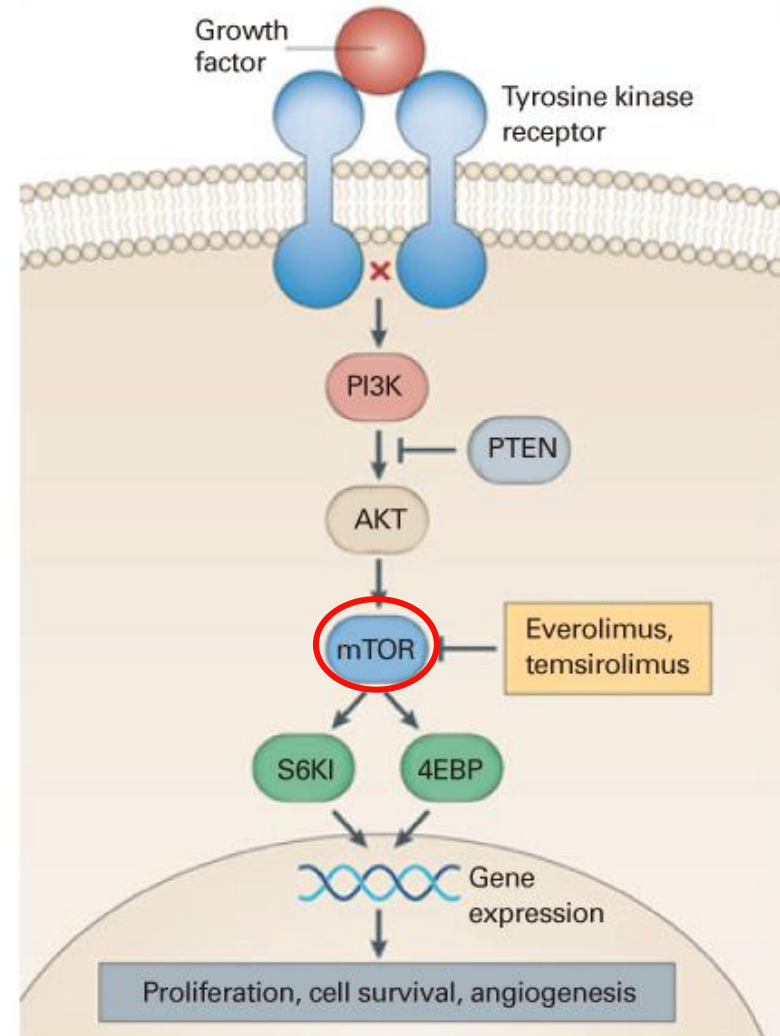
- Derivát *rapamycínu*

MÚ

- rastový faktor (IGF-1...)
- aktivácia signálnej dráhy **PI3K/AKT/mTOR**
- tvorba proteínov (proliferácia...)



- ↓↓ mTOR: **everolimus**



Everolimus

Indikácie & NÚ



Indikácie

- **Profylaxia rejekcie transplantátov obličiek & pečene**

(v kombinácii s redukovanými dávkami *cyklosporínu A*, ako aj s *basiliximabom* & *kortikosteroidmi*)

- **Viaceré onkologické indikácie** (HER2- spolu s *exemestanom*, pankreatické neuroendokrinné nádory, renálny karcinóm, astrocytóm)

NÚ

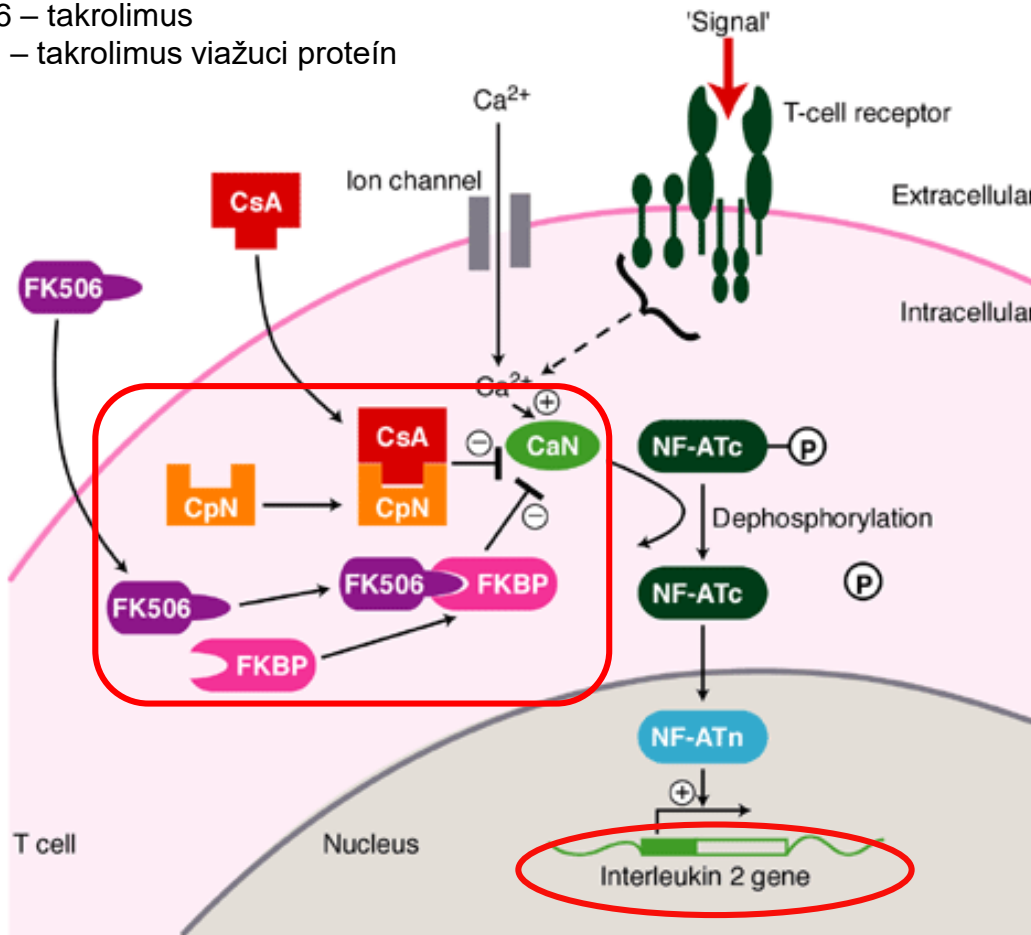
- hyperlipidémia
- predĺženie alebo zlé hojenie rán po transplantácii
- nefrotoxicita (najmä s *cyklosporínom A* – vysoké dávky)
- angioedém...

Takrolimus

MÚ



FK506 – takrolimus
FKPB – takrolimus viažuci proteín



- 100x účinnejší ako CsA
- ↓ tvorby IL-2, IL-3, IL-4 & INF- γ
- Komplexy FKBP-takrolimus & CsA-CpN
↓ fosfatázu CaN
(↓ transdukcie signálu v T-bb)

Mechanism of action of cyclosporine or tacrolimus (FK506)

Takrolimus

Indikácie



- **Transplantácie orgánov** (pečeň, srdce, obličky a pľúca)
 - aj pri transplantáciach buniek endokrinného pankreasu, kostnej drene a pri reakcii štepú proti hostiteľovi
- **U nefrotického syndrómu** je možný pozitívny efekt pri rezistencii na kortikoidy (rovnako v prípadoch rezistentnej formy psoriázy)

Takrolimus

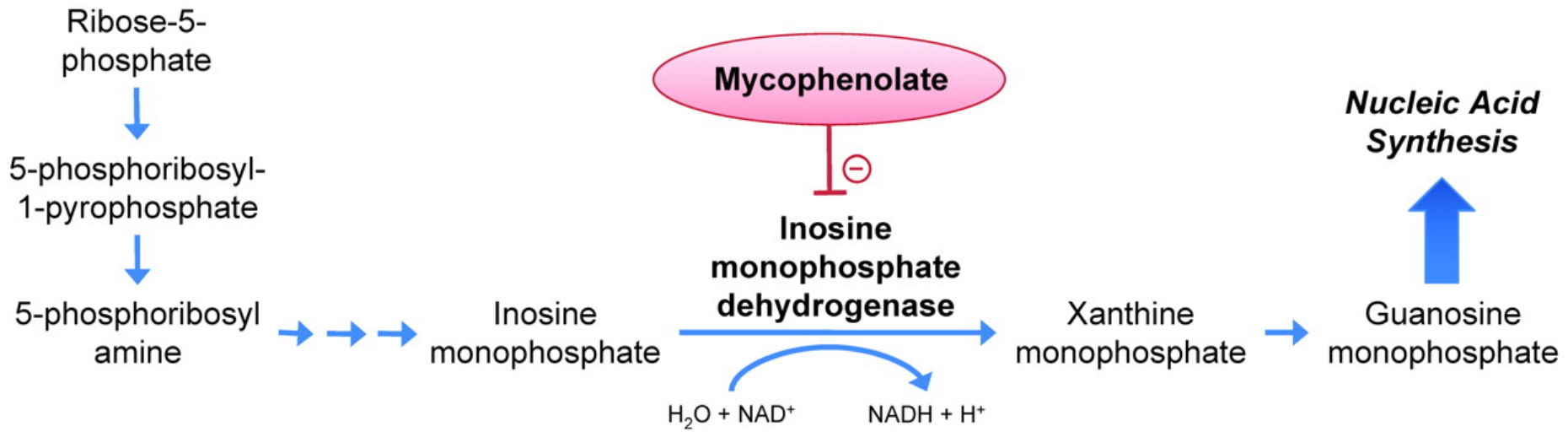
NÚ



- **Renálna insuficiencia** (vyplývajúca z renálnej toxicity) ⇒ dôvod dysfunkcie transplantátu v 17% prípadov
- **Neurologické toxické prejavy** - po transplantáciach pečene (asi u 1/3 pacientov)
- **Neurotoxicita** (parestézie, anxiózne stavy, insomnie)
- U niektorých pacientov tiež ↑↑ glykémiu a cholesterolémiu; pravdepodobne častá, ale asymptomatická je kardiomyopatia

Mykofenolát mofetil

MÚ



- ↓↓ **proliferáciu T & B lymfocytov** (inhibícia inozínmonofosfát dehydrogenázy potrebnej k syntéze guanozínových nukleotidov)
- ↓↓ tiež tvorbu viacerých cytokínov a adhézných molekúl

Mykofenolát mofetil

Indikácie



- **Prevenca rejekcie transplantovaných orgánov**, primárne pri transplantácii obličky
- **Transplantácia hematopoetických bb** (refraktérnosť na GC)
- **Možné ostatné indikácie** (podobne ako u iných imunosupresív):
 - ❖ reumatoidná artritída
 - ❖ dermatologické ochorenia
 - ❖ **očné** (očný cikatrizujúci pemfigoid, skleritída, uveitída, orbitálny pseudotumor)
 - ❖ **kombinácia s prednizónom** (ako alternatíva CsA alebo takrolimu)

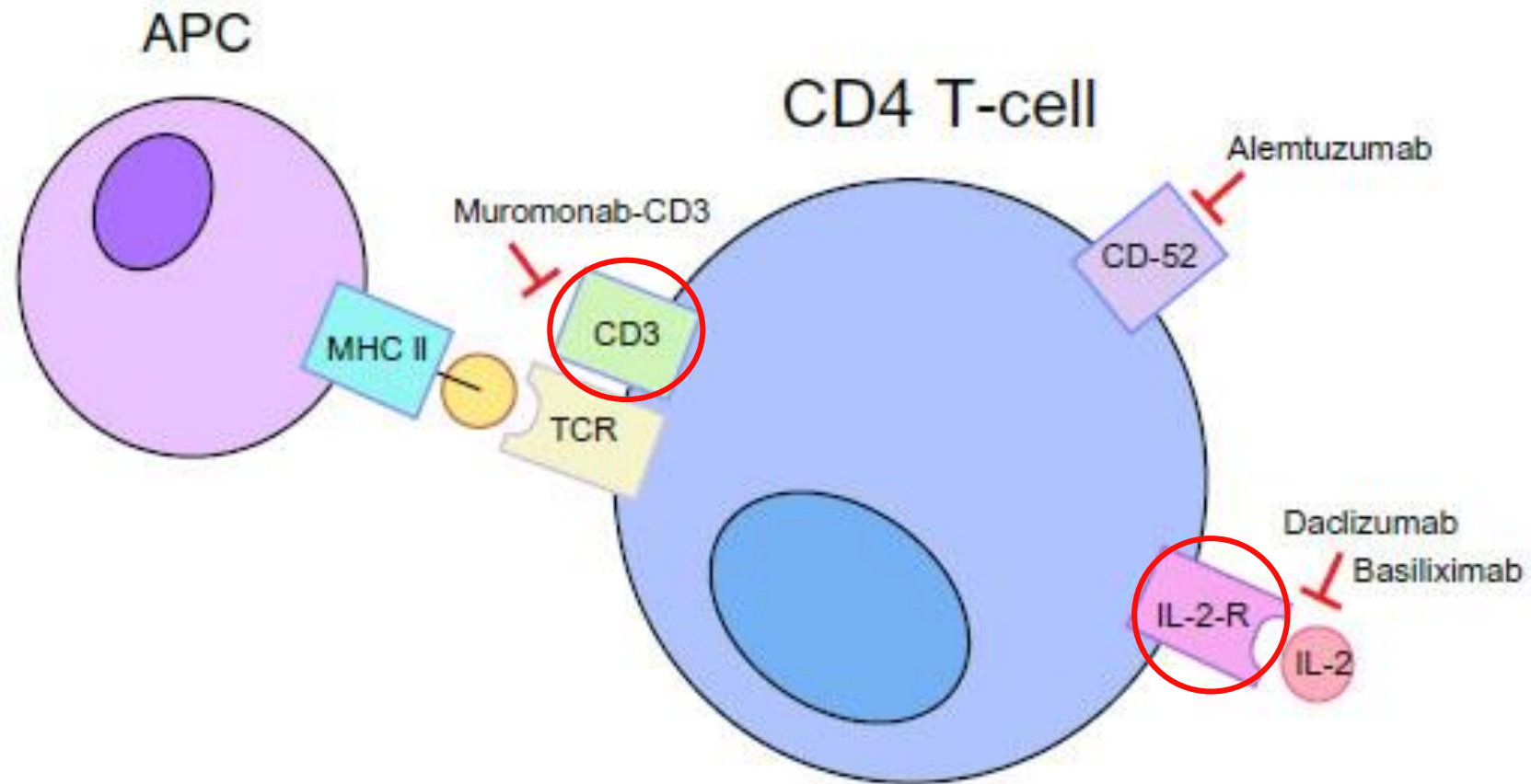
Mykofenolát mofetil

NÚ



- **↑ náchylnosť k infekciám**
- Relatívne častou je horúčka, bolesti v hrudníku a chrbte, bolesti hlavy
- Anémie, leukopénie, trombocytopénie alebo leukocytózy
- Nefrotoxicita ⇒ hematúria, proteínúria, akútna tubulárna nekróza alebo intersticiálna nefropatia
- Neurologická toxicita ⇒ vertigo, nespavosť, tras
- GIT ⇒ relatívne časté bolesti brucha, hnačka, nausea, vracanie, zápcha, výskyt bukálnej kandidózy

Miesta účinku MoAb



Muromonab-CD3



- **MoAb proti CD3 receptoru ľudských T- lymfocytov**
- **Zvrátenie akútnej rejeckie transplantátu blokádou funkcie a tvorby cytotoxických T-lymfocytov:**
 - cirkulujúce T-lymfocyty exprimujúce CD3 vymiznú z cirkulácie niekoľko minút po i.v. aplikácii

NÚ

- **Uvoľnenie cytokínov z T-lymfocytov** (kožné reakcie, únavnosť, horúčka, svrbenie, bolesti hlavy)
- Môže sa objaviť **apnoe, zástava srdca, pľúcny edém** – aplikujú sa **GC pred imunosupresiou**

Alemtuzumab

MÚ



- Viaže sa na CD52 (výskyt prevažne na T- a B-lymfocytoch, monocytoch, makrofágoch a granulocytoch, **nie erytrocytoch a hematologických kmeňových bb**):

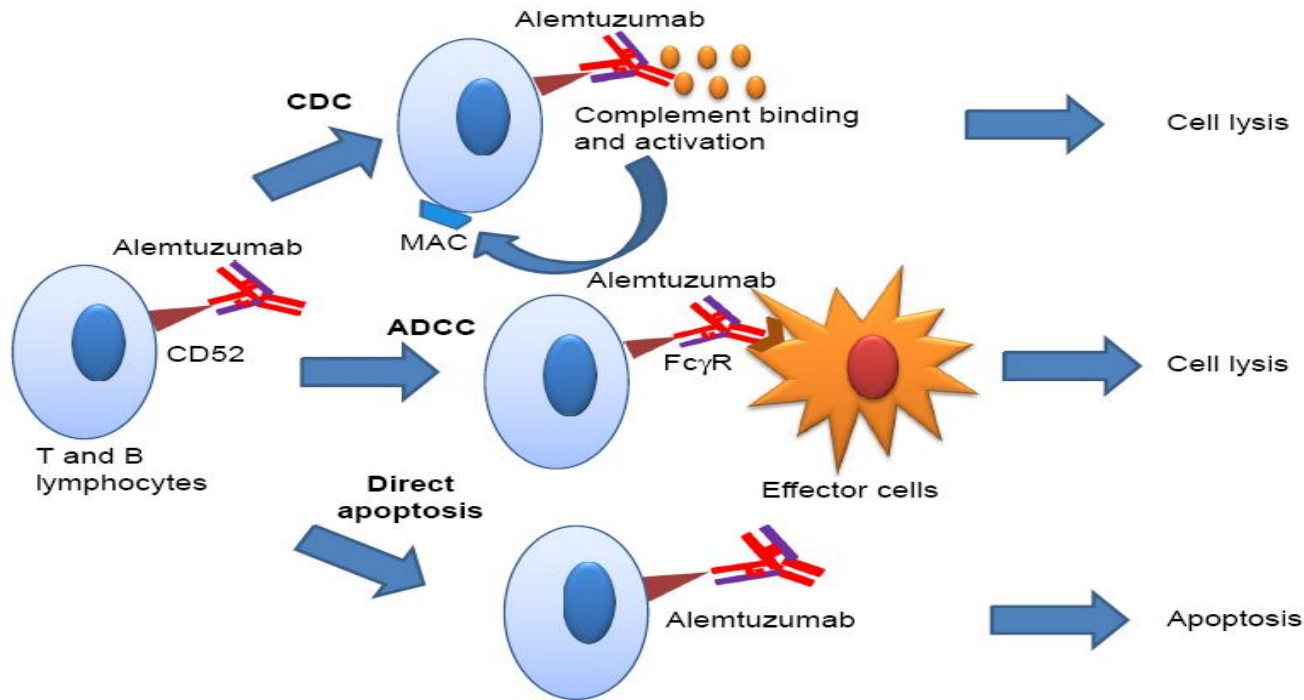


Figure 1 Alemtuzumab-mediated cytotoxicity and apoptosis of T- and B-lymphocytes.

Abbreviations: ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; CDC, complement-dependent cytotoxicity; MAC, membrane attack complex; Fc γ R, Fc-gamma receptor.

- Na protilátkach závislá lýza leukemických bb

Alemtuzumab

Indikácie a NÚ



Indikácie

- CLL, kutánnny T-cell lymfóm (CTCL) a T-bb lymfóm
- Liečba sclerosis multiplex
- Tiež ako anti-rejekčná látka pri niektorých režimoch transplantácie kostnej drene, obličiek a bb Langerhansových ostrovčekov

NÚ

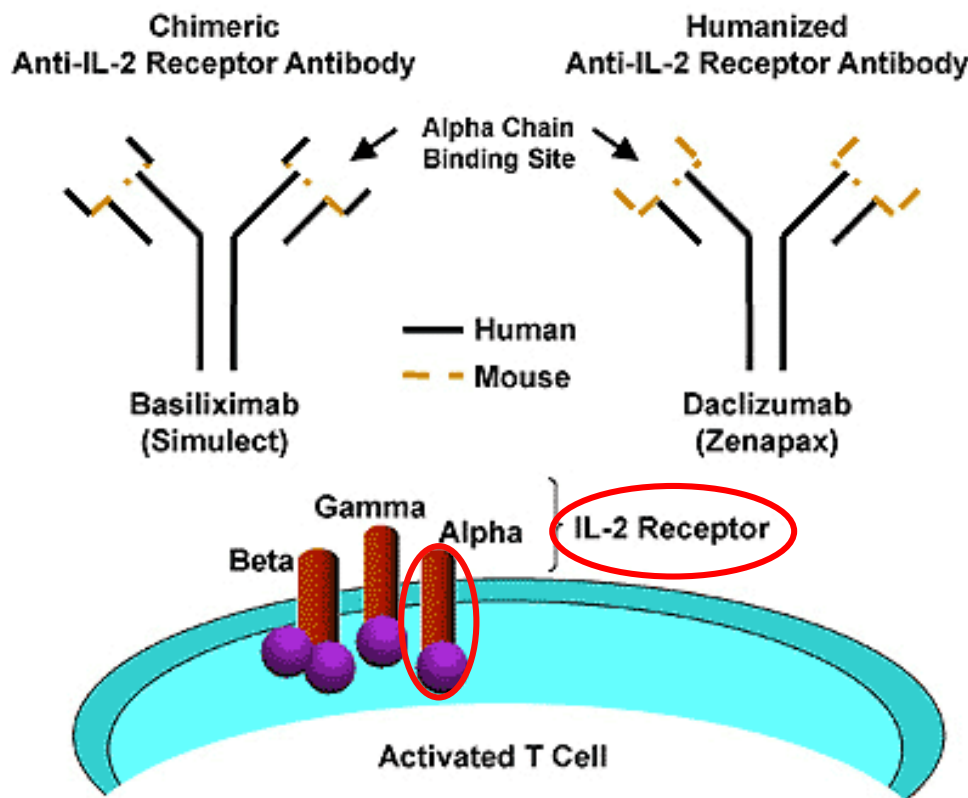
- S infúziou spojené NÚ (hypotenzia, zimnica, teplota, dýchavičnosť, bronchospazmus, triaška, rash)
- Precipitácia autoimunity (supresiou supresorových T-bb)

Basiliximab, daklizumab

MÚ



Medscape® www.medscape.com



- **Chimérická (B) alebo humanizovaná (D) MoAb:**
 - ↓ **väzby IL-2 na T-lymfocyty** (blokádou α -podjednotky **CD25** IL receptora)
 - ↓ **proliferatívnu odpoveď**

Figure 3. The IL-2 receptor antagonists.

Basiliximab, daklizumab



Indikácie

- **Prevenca akútnej rejekcie obličkových transplantátov** (v kombinácii so zaužívanou imunosupresívnou terapiou)

NÚ

- Nausea, abdominálna bolesť, obstipácia

