

# Terapie imunopatologických stavů

Jiří Litzman

# Nejdůležitější léky využívané k tlumení zánětlivých procesů

- Nesteroidní antiflogistika (antirevmatika): kyselina acetylosalicylová, paracetamol...
- Glukokortikoidy
- Antimalarika
- Monoklonální protilátky proti prozánětlivým cytokinům a adhezivním molekulám.

# Imunosupresivní léčba

- Antigen-nespecifické snížení imunitní odpovědi.
- Indikována především u autoimunitních chorob, vaskulitid a u pacientů po transplantacích.
- Výjimečně používána u těžkých alergických chorob nebo u onemocnění způsobených nadměrnou aktivací T-lymfocytů (psoriáza).
- Léčba vždy vede k sekundárnímu imunodeficitu - náchylnosti k infekcím a častějšímu výskytu malignit, zejména lymfatického systému.
- Ke snížení výskytu vedlejších reakcí se obvykle používá kombinovaná léčba.

# Glukokortikoidy jako imunosupresiva

- Imunosupresivně působí především vysoké dávky (0,5-1 mg Prednisonu/kg/den). Nižší dávky mají pouze protizánětlivý efekt.
- Mechanismy účinky:
  - Snížená produkce cytokinů (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2)
  - Snížení exprese adhezivních molekul
  - Inhibice exprese HLA-II
  - Inhibice fosfolipázy A2 v granulocytech - blok tvorby metabolitů kyseliny arachidonové.
- Vedlejší činky: redistribuce tuku, vznik vředové choroby, steroidní diabetes, hypertenze, poruchy růstu dětí, hypokalémie, osteoporóza, katarakta, psychózy....

# Antiproliferativní imunosupresiva

- Antagonisté kyseliny listové - metotrexat
- Alkylační látky - cyklofosfamid
- Purinové analogy- azathioprin
- Inhibitory inosinmonofosfát dehydrogenázy  
- mykofenolát mofetil

# Imunosupresiva zasahující do metabolismu IL-2

- Kalcineurinové inhibitory: Blokují funkci  $\text{Ca}^{2+}$ -dependentního kalcineurinu, tím blokují aktivaci NF-AT. Nedojde k derepresi genu pro IL-2.
  - Cyklosporin A- vazba na cyklofilin
  - Tacrolimus vazba na FK 506 BF
- Sirolimus (Rapamycin) - blokuje přenos signálu z IL-2, též se váže na FK 506 BF.

# Využití monoklonálních protilátek v léčbě autoimunitních a zánětlivých chorob

- Imnosupresivní léčba:
  - Anti-CD20
  - Anti-CD52
- Protizánětlivá léčba
  - Blokáda prozánětlivých cytokinů:
    - Anti –TNF– $\alpha$ , IL-6, IL-1
  - Blokáda adhezivních molekul:
    - Anti-integrin  $\alpha 4\beta 1$  (léčba roztroušené mozkomíšní sklerózy)
    - Anti-CD11a (léčba psoriázy)
- Protialergická léčba
  - anti-IgE

# Imunopotenciační léky

Onkologická léčba:

- Imunostimulací cytokiny – hlavně IL-2, IFN- $\alpha$ , $\gamma$
- Blokáda imunosupresivně působících T-lymfocytárních check-pointů – nyní zejména blokáda PD-1 a CTLA-4 .

Léčba pacientů s různými klinickými příznaky imunodeficitu (časté, závažné infekce), obvykle u pacientů bez průkazu jasného laboratorního imunodeficitu

- Syntetické imunomodulátory: inosiplex
- Thymové hormony
- Dialyzát lidských leukocytů („transfer faktor“)
- Bakteriální „imunomodulátory“: Ribomunyl, Broncho-vaxom...
- Mnoho dalších „potravinových doplňků“, kterým ale chybí klinický průkaz účinnosti



# Terapie alergie

- Eliminace alergenů
- Farmakoterapie úlevová/profylaktická terapie
- Imunoterapie alergenem = jediná kauzální léčba alergie



# Terapie alergie

## Farmakoterapie zaměřená na alergický zánět

- Antihistaminika (blokátory H1 receptorů)
- Kortikosteroidy – lokálně nebo celkově (největší protizánětlivý účinek), jsou základem současné terapie alergií
- Antileukotrieny (inhibitory 5-lipooxygenazy, antagonisté cysteinylových leukotrienových receptorů)
- Kromony (stabilizace membrány ŽB)
- Monoklonální protilátka anti-IgE, anti IL-4, IL-5, IL-3 – zejména u těžkých forem astmatu.

# Terapie alergie

## Farmakoterapie klinických příznaků alergie

- Anticholinergika (inhibice působení acetylcholinu na muskarinové receptory, tlumí takto vyvolanou bronchokonstrikci a snižují vagový tonus)
- Metylxantiny (inhibice fosfodiesterázy → zvýšení koncentrace cyklického adenosinmonofosfátu → bronchodilatace, stimulace bránice i dechového centra, snížení cévní plicní rezistence, zvýšení perfuze myokardu)
- Sympatomimetika (zejména,  $\beta_2$  mimetika) při terapii atmatu
- Alfamimetika – při alergické rýmě

**Terapie alergie: chorobu modifikující léky**  
alergenová imunoterapie, desenzibilizace,  
hyposenzibilizace AIT: formy AIT

- SCIT (s.c injekce)
- SLIT (kapky)

# Současná terapie primárních imunodeficitů

- Nejtěžší stavy (SCID, LAD syndrom, Wiskottův-Aldrichův syndrom) - transplantace hematopoetických buněk.
- Protilátkové imunodeficity: substituční imunoglobulinová léčba + v případě nutnosti antibiotická profylaxe
- Ve většině ostatních případů je možná pouze antibiotická profylaxe.
- Vždy je nutné se vyhnout očkování živými vakcínami.
- U nemocných s T- buněčnými a kombinovanými imunodeficity je možno podávat pouze ozářené krevní deriváty - nebezpečí vzniku transfúzí indukované GVHR.

# Genová léčba imunodeficitních stavů

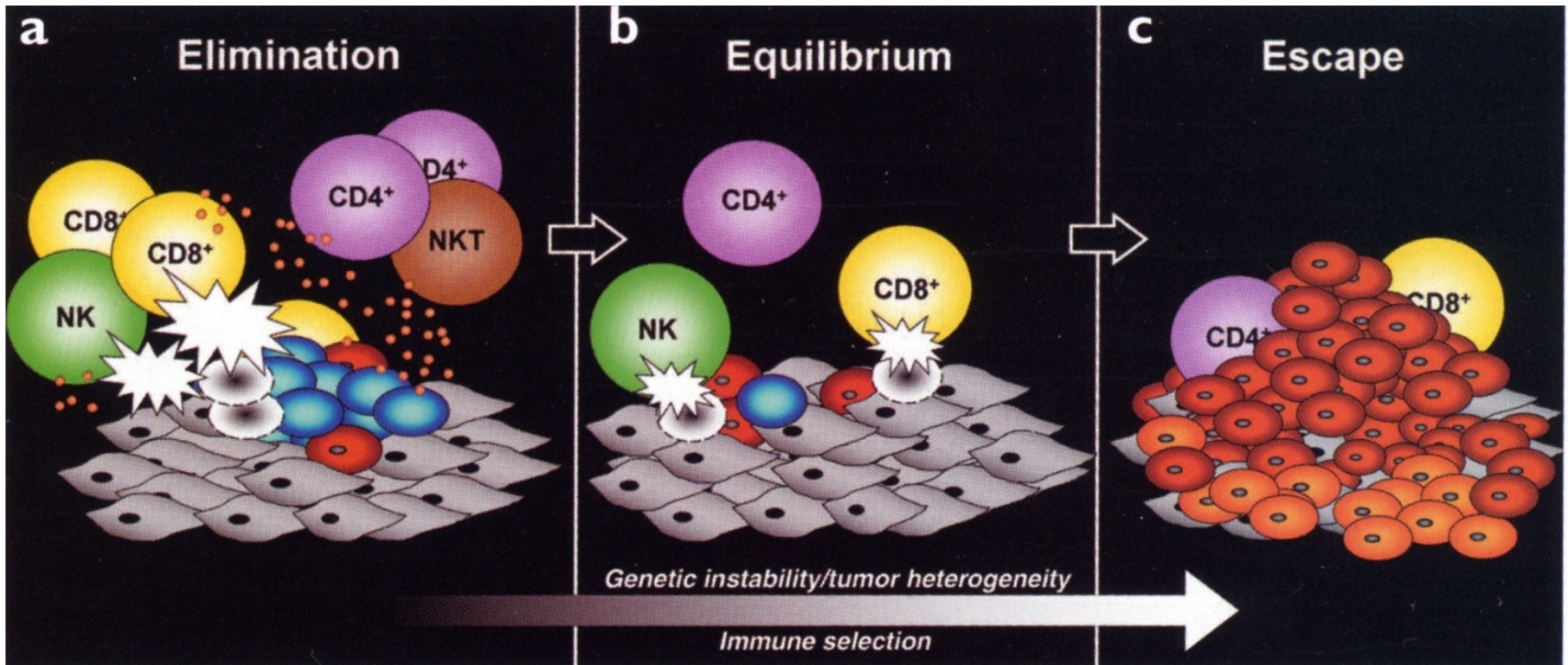
- Principem je transdukce chybějícího genu do cílových (u primárních imunodeficiencí nejlépe CD34+) buněk.
- Používány jsou retrovirové vektory, u nichž byly geny *gag*, *env*, *pol* nahrazeny požadovaným genem. Ponechány jsou sekvence LTR umožňující inzerci DNA do genomu buňky.
- Součástí vektoru je i reverzní transkriptáza umožňující přepis z RNA na c-DNA.

# **Imunologické aspekty nádorového bujení**

# Nádorové antigeny

- TSA (Tumor-specific antigens) - není je možno prokázat na maligně netransformovaných buňkách
  - produkty mutovaných genů
  - součásti onkovirů
  - produkty abnormální glykosylace proteinů
  - idiotypy myelomu a lymfomů
- TAA (tumor-associated antigens): je možno je za určitých okolností nalézt i na normálních buňkách
  - onkofetální antigeny
  - melanomový antigen MAGE-1
  - receptor HER2/neu
  - diferenciační antigeny malignit lymfatického systému





## Cancer immunoediting

(Dunn GV, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD:  
Nature Immunology 2002; 3:991-998)

# Nejdůležitější mechanismy imunitního systému v obraně proti nádorům

- Tc lymfocyty
- NK buňky
- ADCC
- Aktivované makrofágy

# Nejdůležitější obranné mechanismy nádorů proti útoku imunitního systému

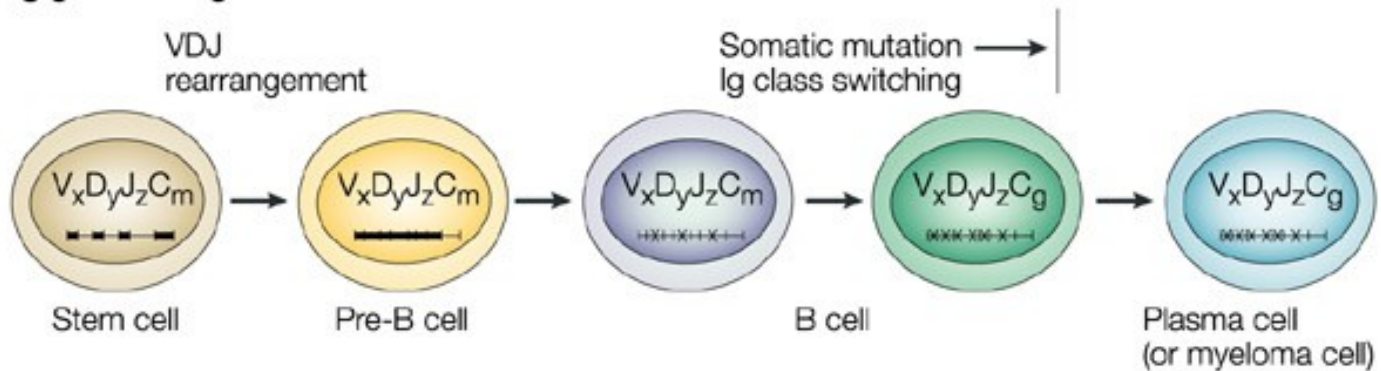
- Antigenní variabilita nádorů
- Selektce nízké antigenních variant
- Malá exprese HLA-I antigenů
- Tlumení funkce T-lymfocytů (TGF- $\beta$ , IL-10)
- Exprese FasL - indukce apoptózy Tc buněk
- Inhibice funkce dendritických buněk
- “Enhancement” efekt protinádorových protilátek

# Imunologická diagnostika nádorů

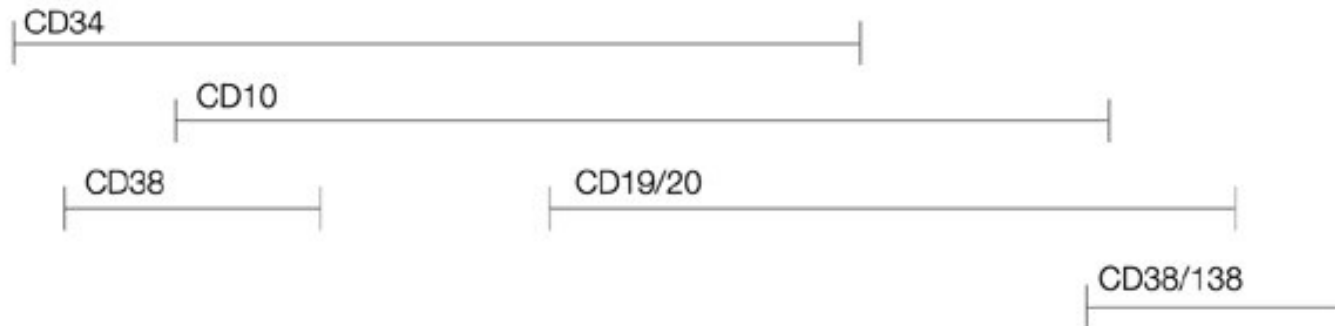
- „Onkomarkery“
  - Alfa-feto protein (Ca jater)
  - CEA (Ca colon)
  - SPA (Ca prostaty)
- Paraprotein
- Diferenciační antigeny na buňkách malignit lymfatického systému
- Průkaz klonality
- (Nález senzibilizovaných T-lymfocytů)

# Vývoj B-lymfocytů

## Ig gene changes



## Cell-surface markers



# Imunologická léčba maligního bujení

- Imunostimulační a imunomodulační cytokiny (IFN- $\alpha$ , IL-2)
- Indukce zánětu se stimulací Th1 buněk - BCG vakcína.
- Léčba monoklonální protilátkami (anti-CD20, anti-HER2).
- GVLR po alogenní transplantaci kostní dřeně.
- Imunizace nádorovým antigenem na dendritických buňkách.
- LAK a TIL buňky.
- CAR buňky

# Monoklonální protilátky v onkologii

- Rituxan; rituximab: IgG1 chimer. antiCD20, non-Hodgkinské lymfomy
- Campath; alemtuzumab: IgG1 humanis. Anti-CD52, B-CLL
- Herceptin; trastuzumab: IgG1 humanis. anti ERBB2, metastasující mamární karcinom
- Erbitux; cetuximab: IgG1 chimer., anti-EGFR, kolorektální ca
- Avastin; bevacizumab: IgG1 humanis., anti VEGF, kolorektální ca

# Transplantační imunologie



# Transplantace

- přenosy tkání nebo orgánů
- nahrazují nefunkční tkáň nebo orgán příjemce zdravým ekvivalentem
- zásadní úloha imunitních pochodů

# Typy transplantací

- Dle vztahu a dárce a příjemce
  - autologní
  - alogenní
    - syngenní
  - xenogenní

Dle charakteru transplantátu (štěpu)

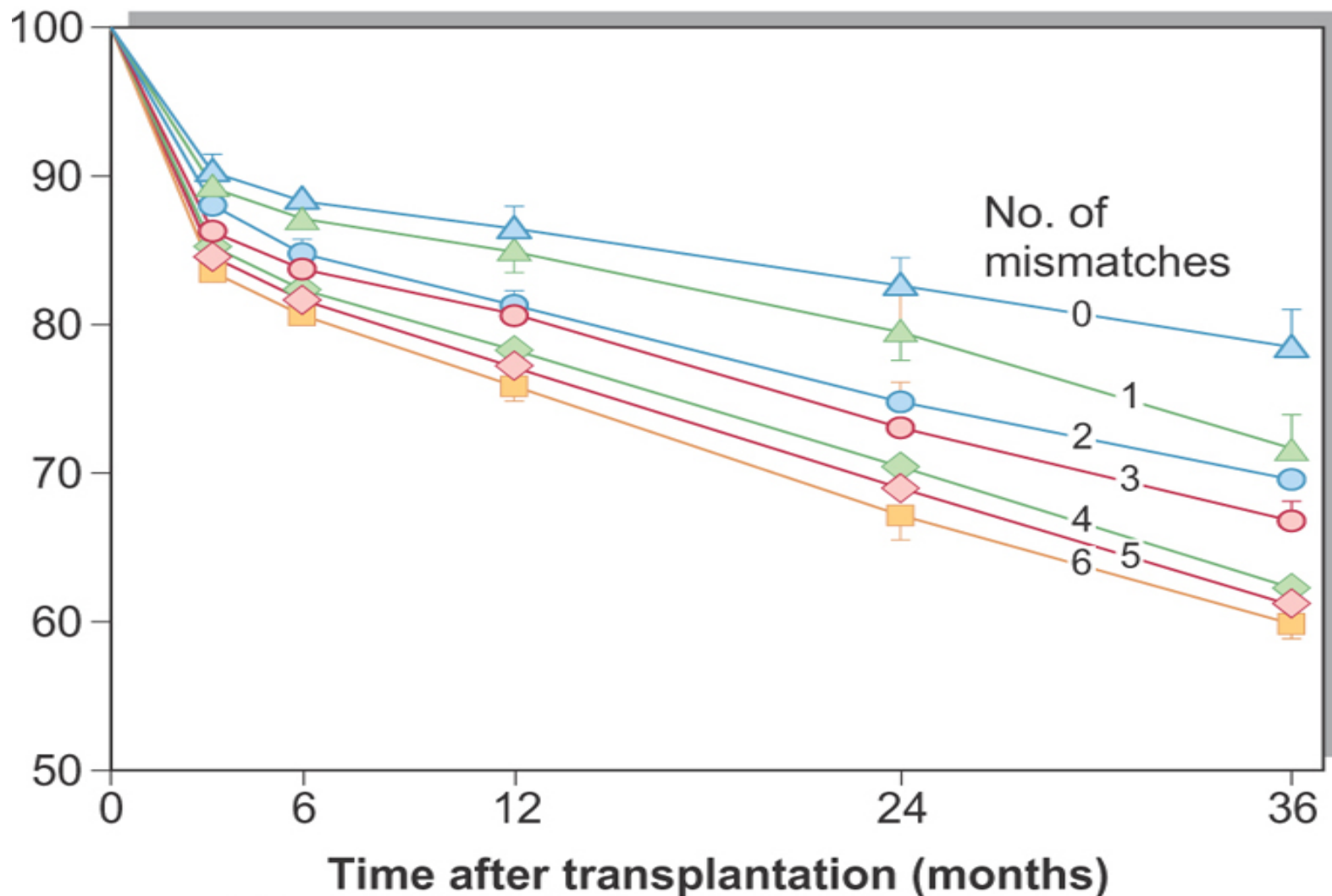
- orgánové - ledvina, srdce, plíce, pankreas, játra, - rohovka
- tkáňové - kostní dřeň (kmenové buňky krvetvorby), kožní štěpy

# HLA a transplantace

- Shoda mezi dárce a příjemcem štěpu v HLA znacích
  - snížení výskytu komplikací
  - vyšší úspěšnost transplantací
  - delší přežívání pacientů i transplantátů
  - zvýšení kvality života pacientů po transplantaci
- Imunitně zprostředkované komplikace transplantace
  - rejekce štěpu
  - reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

# Vliv počtu neshod v HLA systému mezi dárce

Graft-survival rate  
(% total grafts)



# Transplantace – vyšetření příjemce štěpu

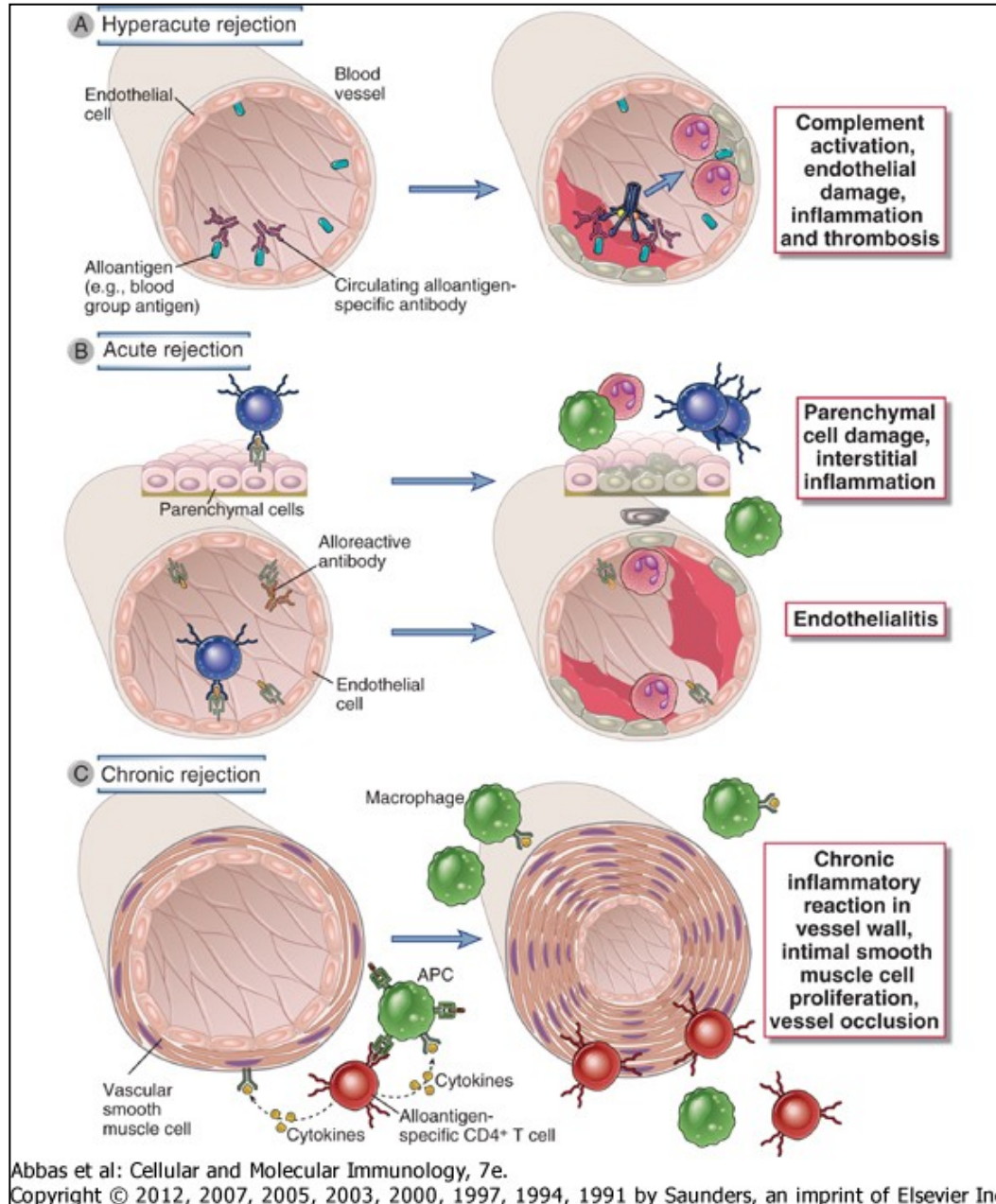
- Určení krevní skupiny AB0
  - transplantace orgánů
- Typizace HLA I (A, B, C), HLA II (DR, DQ)
  - Tx ledvin (A, B, DR – nízké rozlišení)
  - HSCT (A, B, C, DR, DQ – vysoké rozlišení)
- Přítomnost autoprotilátek
- Preformované aloprotilátky (panel reactive antibody)
- „Crossmatching“ – přítomnost preformovaných protilátek specifických pro potenciálního donora
- Kultivace směsi lymfocytů (mixed lymphocyte culture assay) – shoda v oblasti D.

# Transplantace – rejekce štěpu

- Rejekce **hyperakutní** - během minut- protilátky proti ABO nebo preformované protilátky proti HLA antigenům
- Rejekce **akutní** – po prvním týdnu - je způsobena efektorovými lymfocyty T příjemce, odpovídajícími na HLA dárce, a protilátkami
- Rejekce **chronická** – asi po půl roce- reakce pozdní přecitlivělosti, vedoucí k fibróze, poškození cév a ztrátě funkce štěpu

Imunosupresivní léčba

# Mechanizmy rejekce štěpu



# Transplantace hematopoetických buněk

- Užívá se buď kostní dřeň nebo izolované periferní CD34+ kmenové buňky
- Indikace:
  - Maligní nádory (leukémie, lymfomy neuroblastom...)
  - Selhání kostní dřeně
  - Primární imunodeficiency



# Reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host reaction, GvHR)

- Makulopapulární exantém, generalizovaná erythrodermie, puchýře, deskvamace
- Hepatopatie, zvýšení koncentrace bilirubinu v séru
- Průjem, velké bolesti břicha, ileus

Imunosupresivní léčba

# Transfúze krve = transplantace krve

- Transfúze krve – nejčastější druh transplantace v klinické praxi
- Krevní skupiny
  - polysacharidové a peptidové antigeny
  - protilátky
- Inkompatibilita krve v těhotenství
- Komplikace transfúze