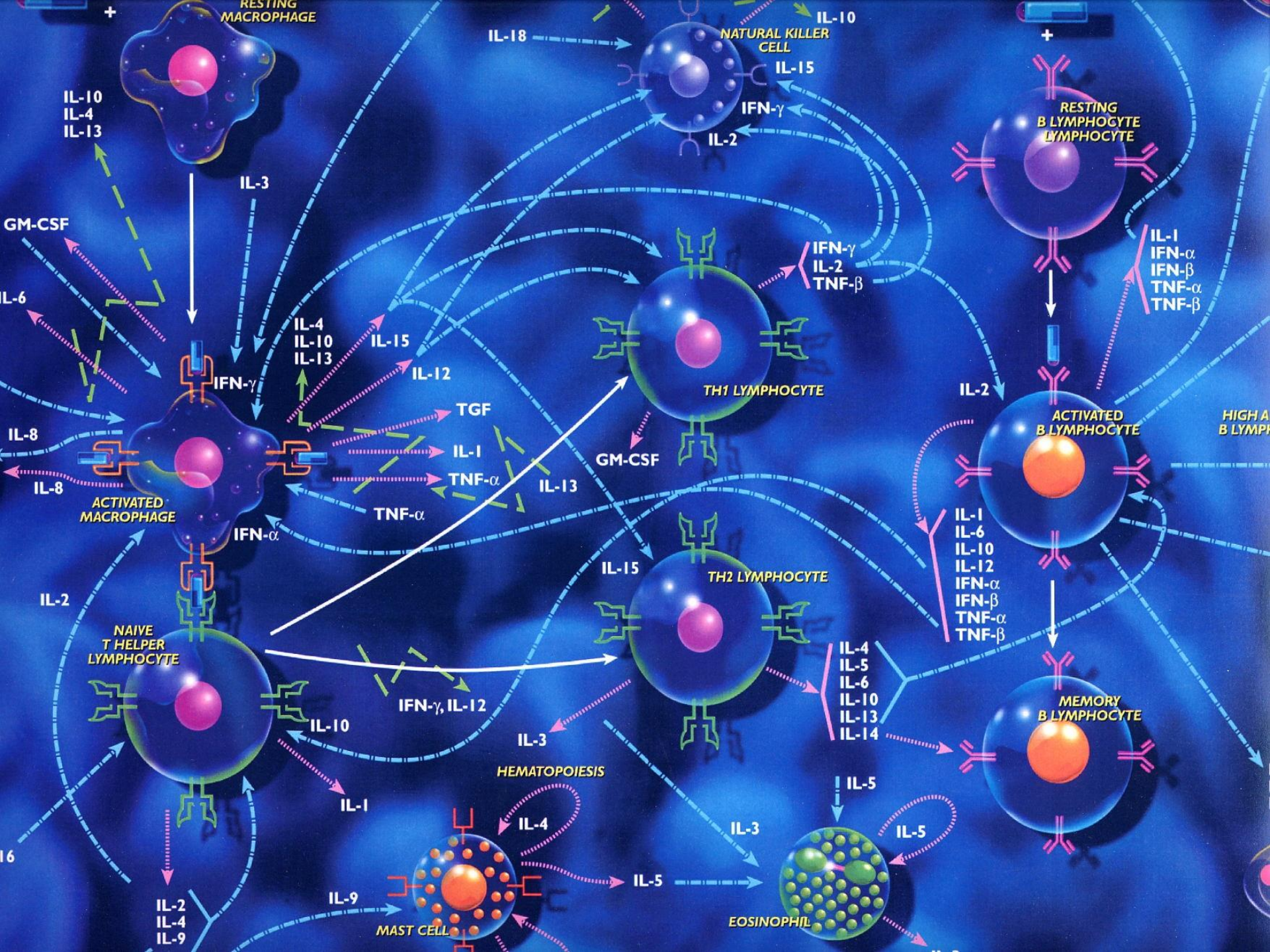


# Regulace v imunitním systému



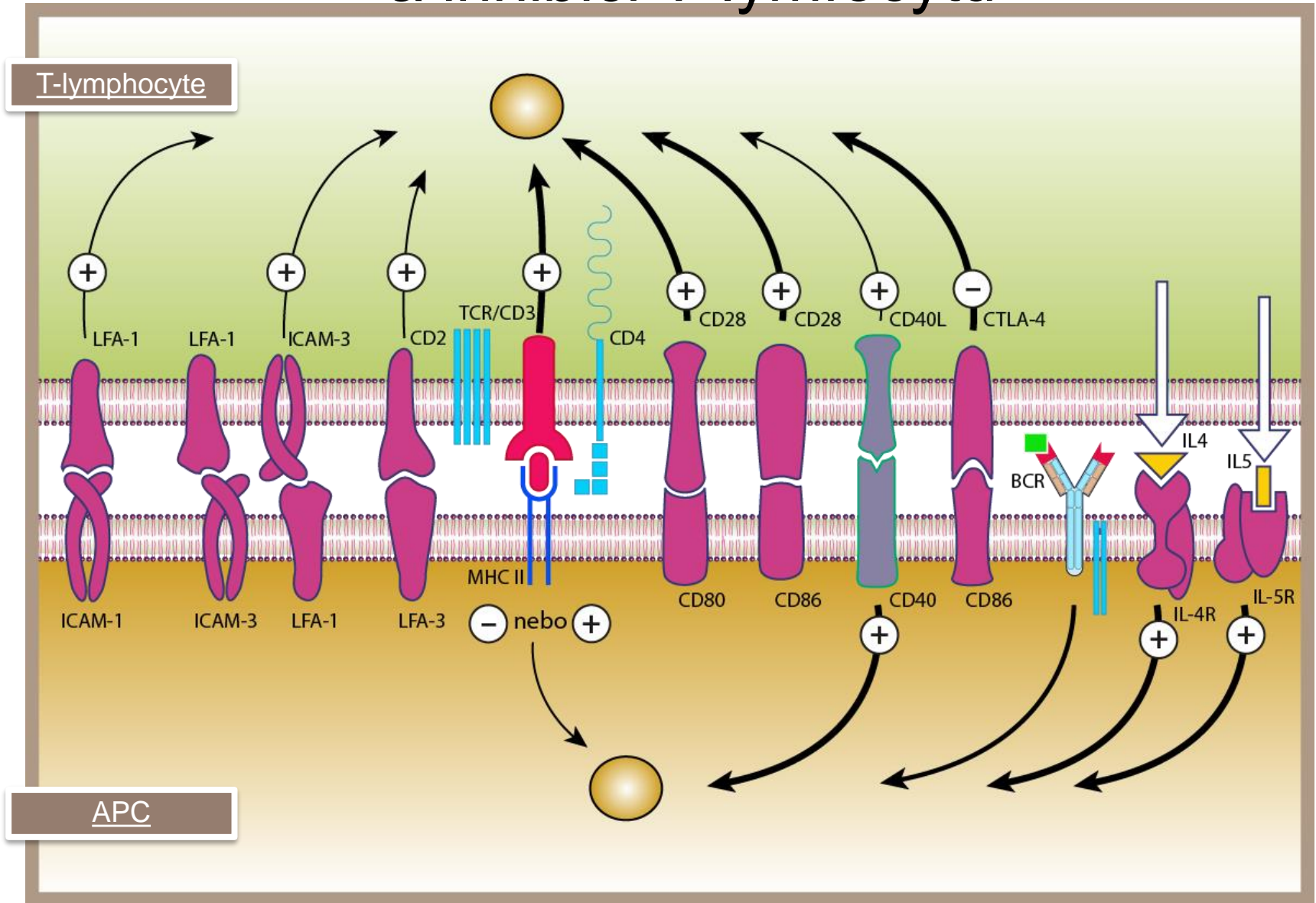
# Regulace imunitní odpovědi

- Uskutečňuje se:
  - Interakcí složek imunitního systému.
  - Vlastnostmi a kvantitou antigenu a dalších vnějších aktivačních signálů (PAMP).
  - Prostřednictvím neuroendokrinních vlivů: inervace orgánů imunitního systému, vlivem hormonů na funkci imunitního systému.

# Regulace uvnitř imunitního systému

- Uskutečňuje se především
  - Fyzikálními mezibuněčnými interakcemi – účastní se řada aktivačních povrchových molekul přenášejících pozitivní nebo negativní signál.
  - Prostřednictvím produkce řady cytokinů.

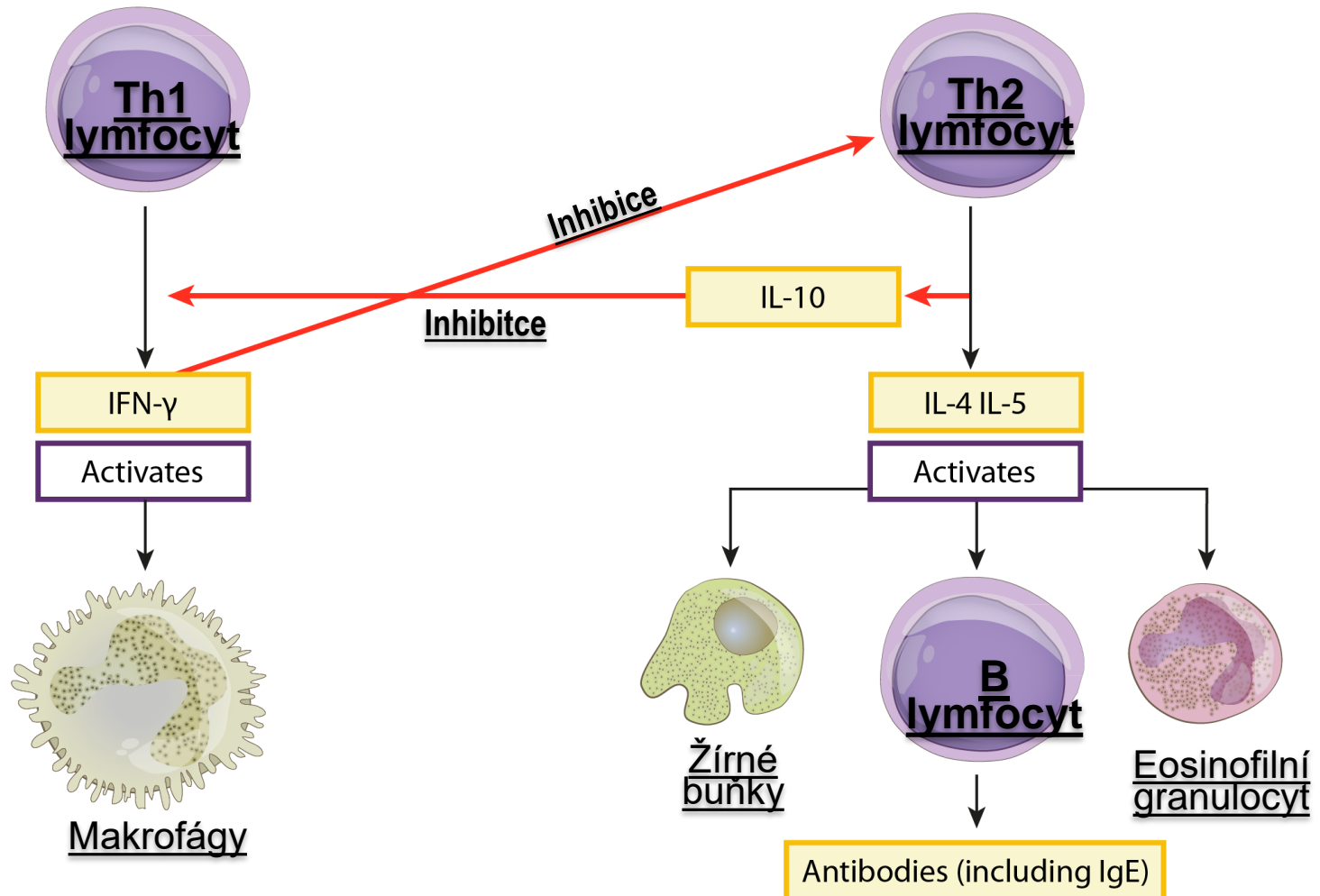
# Kostimulační molekuly při aktivaci a inhibici T-lymfocytů



# Regulace T-lymfocyty

- Antagonistický vztah Th1 a Th2 lymfocytů
- Různé typy regulačních T-lymfocytů inhibují imunitní reakci, jsou zodpovědné za vrozenou i získanou toleranci.

# Funkce Th1 and Th2 lymfocytů



# T-lymphocyte checkpoints

- **Stimulační**

- CD27 (ligand CD70 na APC),
- CD28 (Ligand CD80, 86 na APC),
- CD40 – exprese na APC, B-ly (ligand CD154 = CD40L na T-ly) ,
- OX40 – aktivované a paměťové T-ly (ligand OX49L),
- GITR - Treg (ligand GITRL – především na APC)

- **Inhibiční**

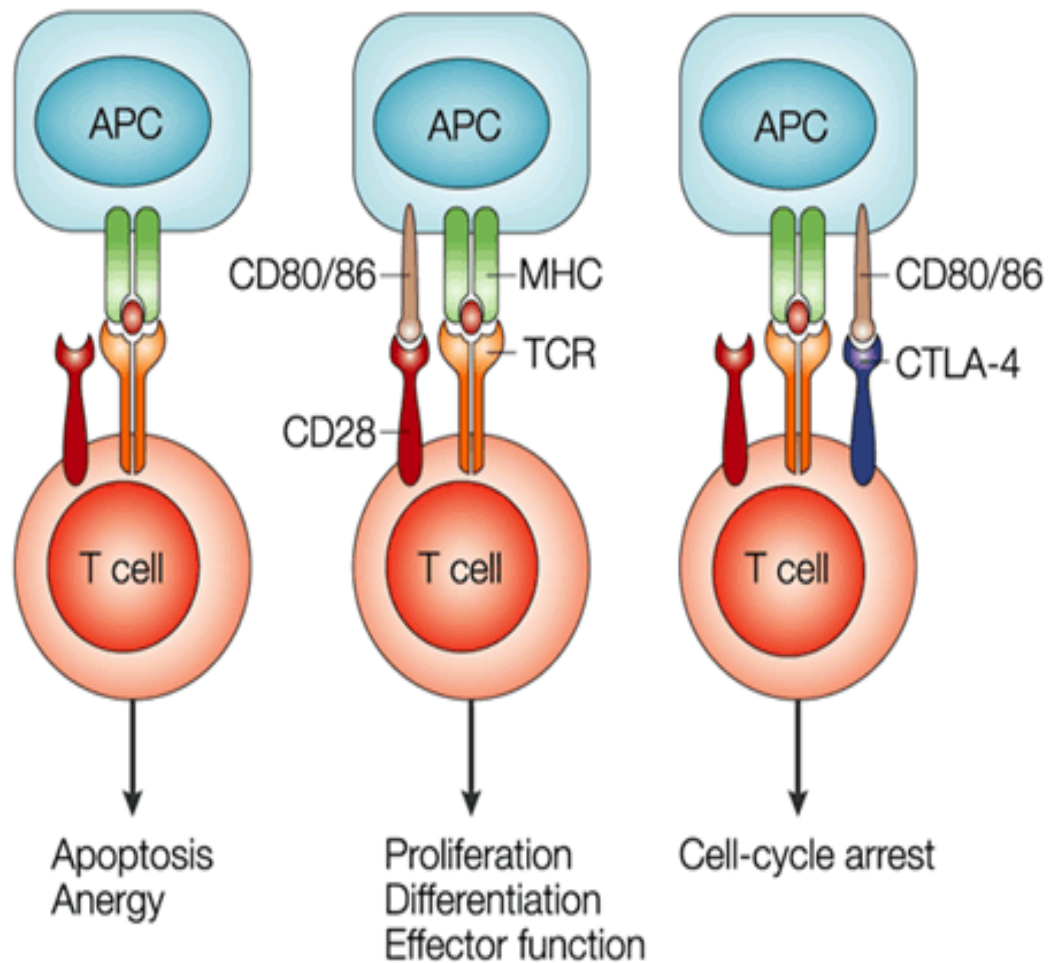
- CTLA-4 exprese na aktivovaných T-ly (ligand CD80,86) ,
- PD-1 exprese na aktivovaných T-ly (ligand PDL1, PDL2, aktivované makrofágy, granulocyty )



# CTLA-4

- Exprimován hlavně na povrchu aktivovaných Th buněk.
- Přenáší inhibiční signál na Th buňky.
- Obdobně jako ko-stimulační molekula CD28 se váže na CD80 and CD86, (B7-1 and B7-2)
- CTLA-4 je možno nalézt i na Treg lymfocytech, může být důležitý pro jejich funkci.
- Monoklonální protilátka blokuje funkci CTLA-4 – je používání ke „stimulaci“ imunitní odpovědi při imunoterapii některých nádorů.

## Vazba CTLA-4 na CD80/86 vede k inhibici funkce T-lymfocytů



# PD-1

## (Programmed cell death protein-1)

- Exprimován na aktivovaných T-lymfocytech ( též B-lymfocytech, makrofázích)
- Vazba na ligandy (PD-L1, PD-L2, exprimovány např. na aktivovaných makrofázích, granulocytech, dendritických buňkách) vede k apoptóze antigen-specifických T-lymfocytů.
- Jedná se důležitý check-point v regulaci funkce T-lymfocytů
- PD-L1 je exprimován na řadě nádorových buněk.
- Monoklonální protilátky proti PD-1 jsou využívány v imunoterapii nádorů.

THE NOBEL PRIZE  
IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2018

Illustrations: Niklas Elmehed



James P. Allison • Tasuku Honjo

“for their discovery of cancer therapy by inhibition  
of negative immune regulation”

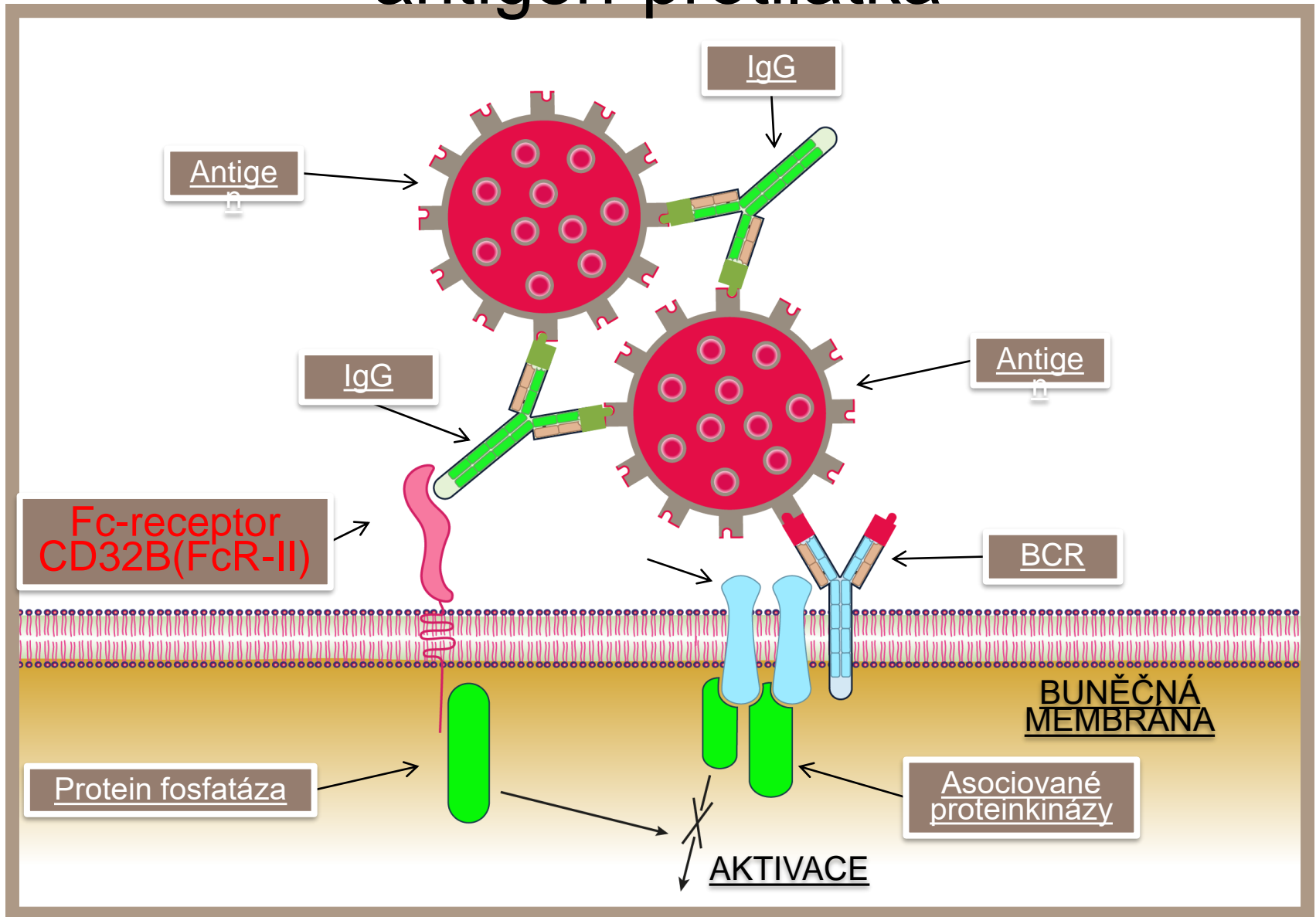
THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTET

Za výzkum check-pointů imunitní odpovědi a jejich využití v protinádorové imunoterapii  
James p Allison – výzkum CTLA4, příprava ipilimumabu, Tasaku Honjo – objev a výzkum PD-1

# Regulace protilátkami

- Negativní regulace po vazbě protilátky na  $Fc\gamma RII$ .
- C3dg (štěpný produkt C3) vázaný na antigen vazbou na receptor CD21 má pozitivní stimulační efekt na B-lymfocyty.

# Inhibice B-lymfocytů komplexy antigen-protilátka



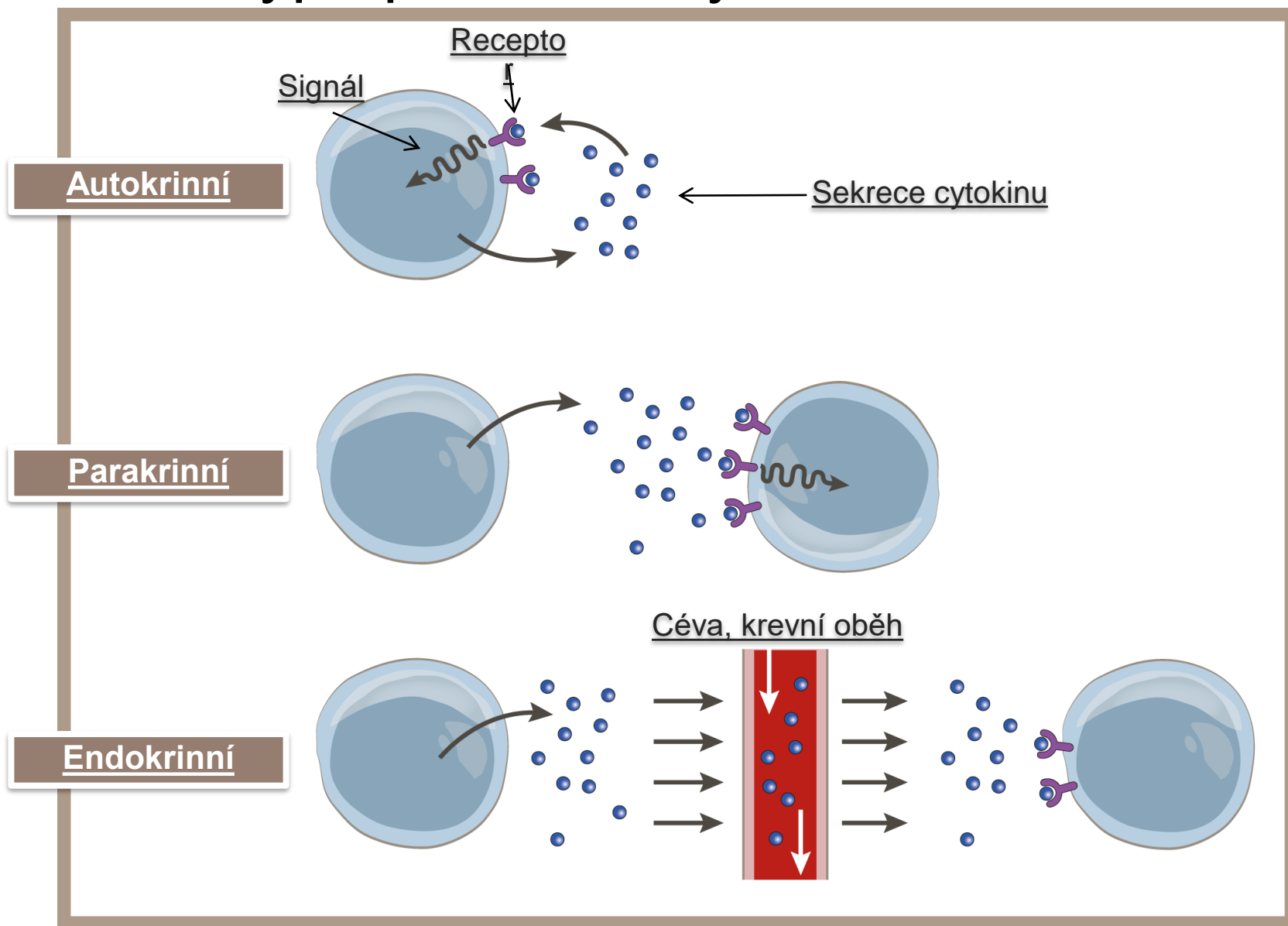
Cytokiny

# Cytokiny

- Působky, „tkáňové hormony“, hlavní regulátory buněk imunitního systému.
- Produkty buněk imunitního systému působící hlavně opět v imunitním systému.
- Působí prostřednictvím specifických receptorů.
- Účinek autokrinní, parakrinní, endokrinní.
- Obvykle krátký biologický poločas
- Názvosloví:
  - IL-1 - IL-38 (?)
  - Historické názvy: interferony, TNF, CSF..



# Schéma typů působení cytokinů na druhé buňky



# Cytokiny

- Obvykle produkovány různými skupinami buněk, ale často je určitá skupina „hlavním producentem“.
- Pleiotropní efekt.
- Vytvářejí funkční cytokinovou síť.
- Jeden cytokin má často jak stimulační, tak tlumivý efekt.

# Funkce cytokinů

- Prozánětlivé cytokiny: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-18
- Stimulace makrofágů: IFN- $\gamma$
- Stimulace granulocytů: chemokiny (včetně IL-8)
- Stimulace T-lymfocytů: IL-2
- Stimulace B-lymfocytů, produkce protilátek: IL-4, IL-5, IL-10, BAFF
- Proliferace progenitorových buněk: IL-3, GM-CSF, M-CSF
- Negativní regulátory: IL-10, TGF $\beta$

# Interferony (IFN)

- Typ I: IFN  $\alpha$ , IFN  $\beta$  : jsou produkovány některými buňkami infikovanými viry (hlavně fibroblasty, makrofágy). V cílové buňce inhibují virovou replikaci.
- Typ II „Imunní“: IFN  $\gamma$ : produkován aktivovanými  $T_H1$  buňkami, způsobuje aktivaci makrofágů.

# Cytokiny v patogenezi chorob

- Atopické choroby: tvorbu IgE stimuluje IL-4, IL-13; tvorbu eozinofilů IL-5.
- Zánětlivé choroby (revmatické, Crohnova choroba), systémová zánětlivá odpověď při sepsi – patogeneticky nejvýznamnějším prozánětlivým cytokinem je zřejmě TNF- $\alpha$ .
- Jsou známy primární imunodeficity v jejichž patogenezi hraje důležitou roli defekt produkce některých cytokinů (IFN $\gamma$ , IL-12).

# Terapeutické využití cytokinů

- IFN- $\alpha$ : protinádorová léčba (malignity lymfatického systému, ca ledvin), léčba hepatitidy B a C
- IL-2- protinádorová léčba
- GM-CSF- léčba granulocytopenií
- IFN- $\beta$ : léčba sclerosis multiplex
- IFN- $\gamma$ : léčba některých imunodeficitů

# Anticytokinová léčba

- Blokáda funkce cytokinů různými mechanismy:
  - Přímá vazba a blokáda funkce cytokinů.
  - Látky blokující receptory pro cytokiny.
  - Solubilní arteficiální receptory vážící cytokiny.
- Nejčastěji se jedná o monoklonální protilátky, dále fúzní proteiny, ale může se jednat i o jiné metody přípravy.
- Využití: protizánětlivá léčba: namířená proti TNF- $\alpha$ , dále i IL-1, IL-6, IL-17, IL-23..
- Protinádorová léčba – například blokáda receptorů růstových faktorů (např. EGF)

# Regionalizace imunitního systému

## Slizniční imunita



# Regionalizace imunitního systému

- Periferní oblasti imunitního systému je možno rozdělit do několika funkčních oblastí jejichž imunitní odpověď má určité odlišné charakteristiky.
- Nejtypičtějsími kompartmenty imunitního systému jsou:
  - Lymfatické uzliny a slezina
  - Imunitní systém sliznic (MALT)
  - Kožní imunitní systém

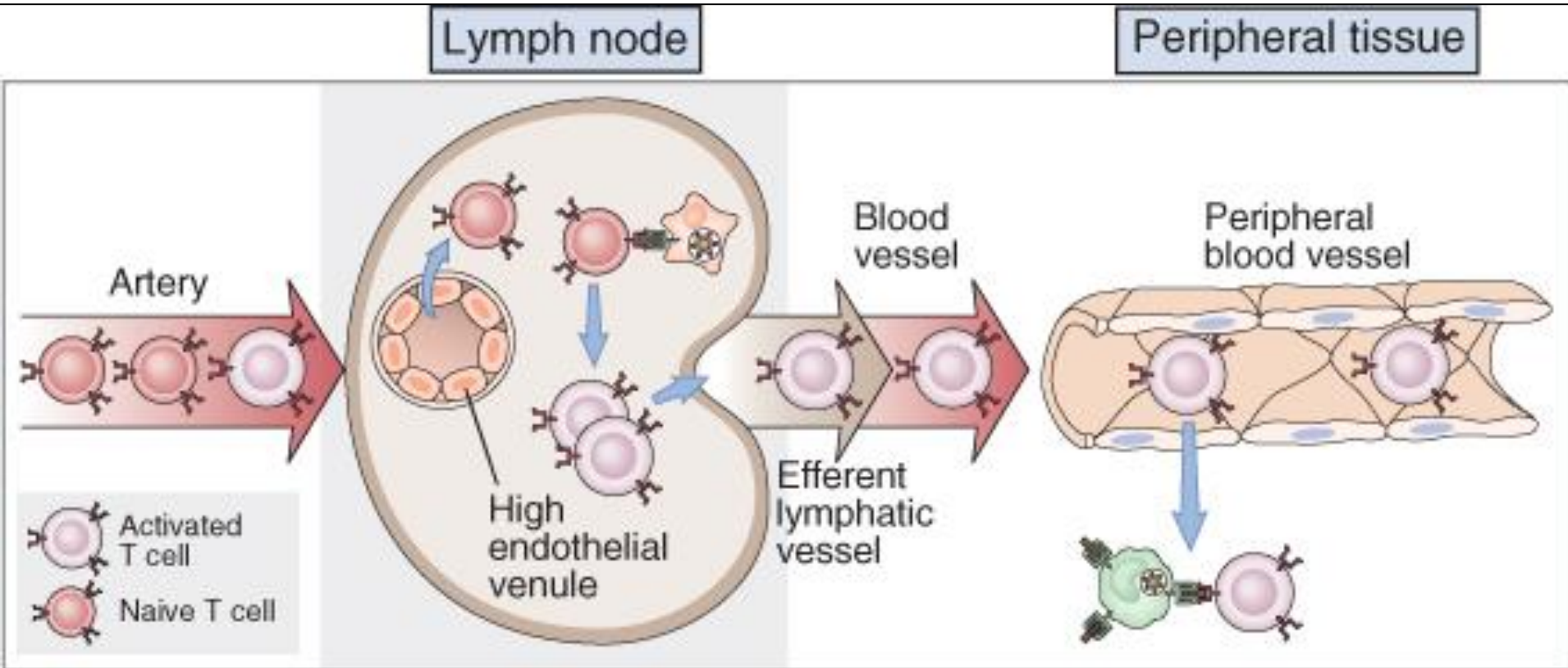
# Homing lymfocytů

- Řízená migrace a usazování se lymfocytů u určitých tkáních imunitního systému.
- Je závislá na expresi adhezivních molekul označovaných jako **homingové receptory** na lymfocytech.
- Na endoteliích cílových tkání jsou exprimovány příslušné ligandy pro tyto receptory, označované jako **adresiny**.

# High endothelial venules

- Specializované venuly, jsou místem kde lymfocyty pronikají z krevního oběhu do stromatu lymfatických uzlin nebo do slizničního imunitního systému.
- Jsou na nich adhezivní molekuly umožňující vazbu zejména „naivních“ (panenských) T- lymfocytů.

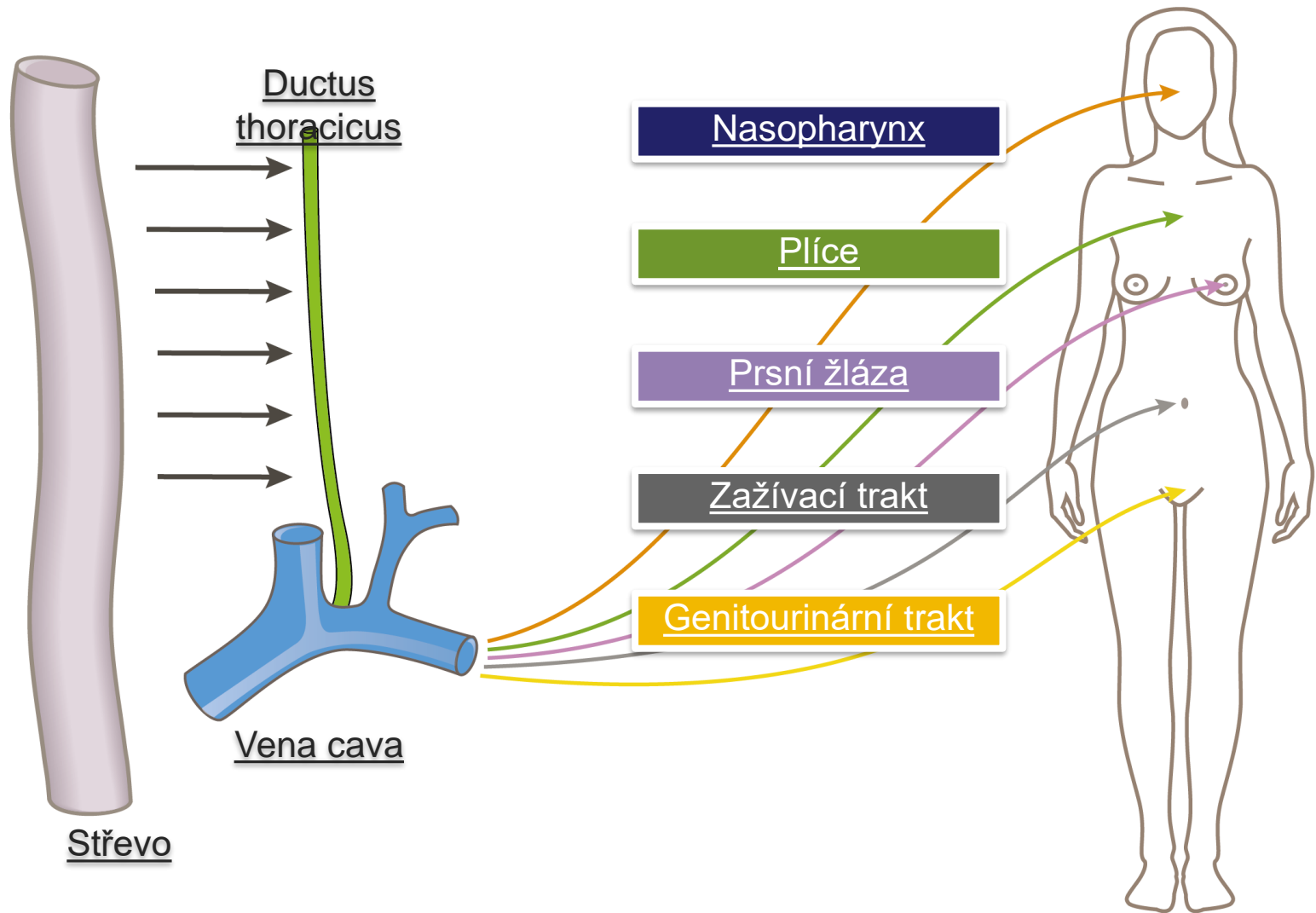
# Cirkulace lymfocytů



# MALT (Mucous Associated Lymphoid Tissue)

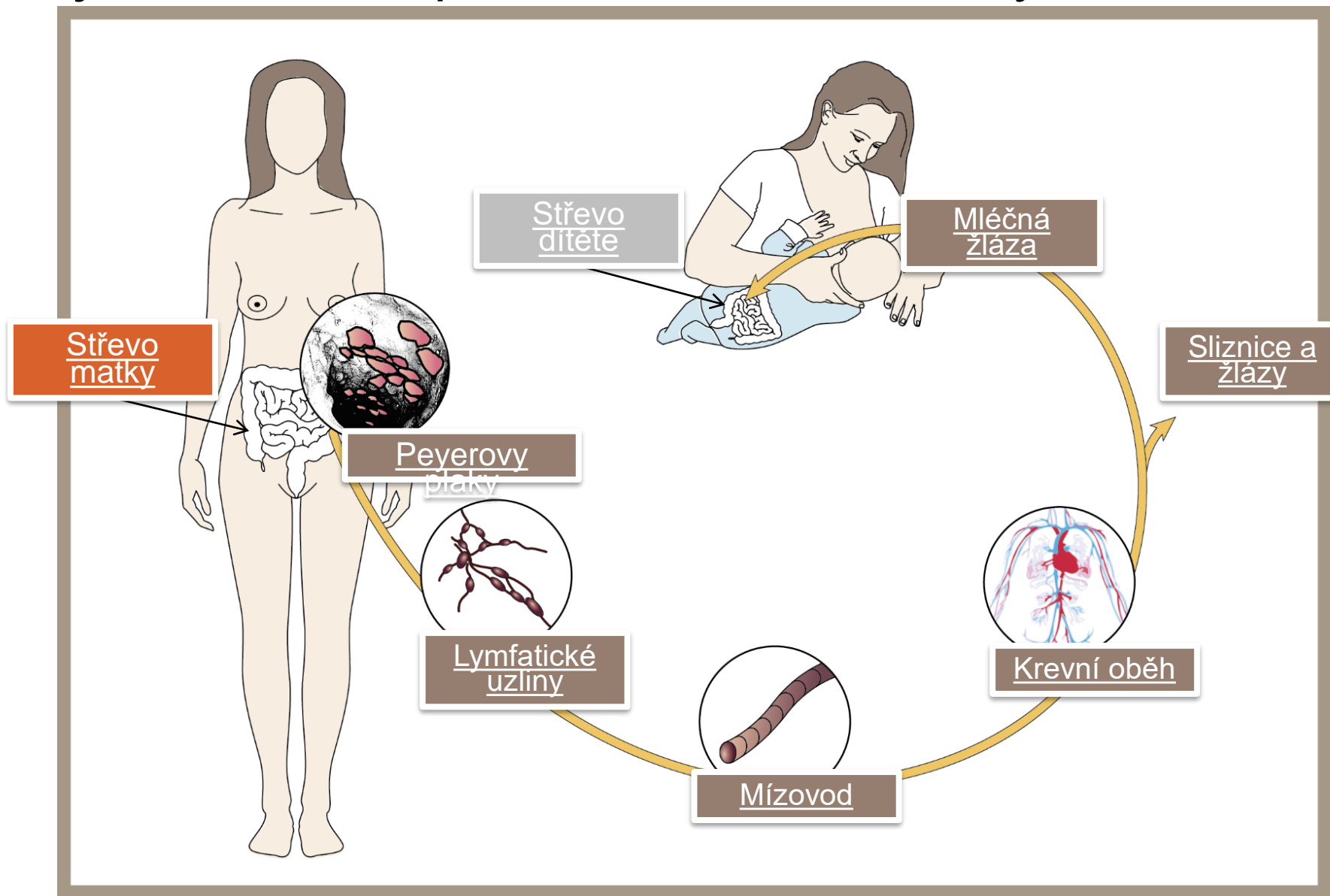
- GALT (Gut Associated Lymphoid tissue)
- BALT (Bronchi Associated Lymphoid Tissue)
- Imunitní tkáně systému močového, genitálního, spojivky, středního ucha....
- Prsní žláza

# SPOLEČNÝ IMUNITNÍ SYSTÉM SLIZNIC



# Mléčná žláza

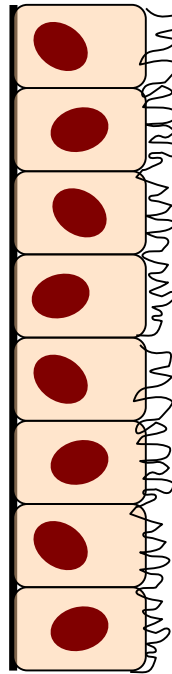
jako součást společného imunitního systému sliznic



# Epitelové buňky jako integrální součást vrozené imunity na sliznicích

## EXPRESE

- enzymy
- transplantační antigeny
- adhezivní molekuly
- receptory pro:
  - mikroby
  - cytokiny
  - polymerní Ig



## PRODUKCE

- cytokiny
  - prozánětlivé
  - růstové faktory
  - chemotaktické
- antibiotické peptidy
- mediátory

## INTERAKCE SE SLOŽKAMI ADAPTIVNÍ IMUNITY

Epitelové buňky regulují pohyb a funkční zapojení imunitních buněk



# Antimikrobní mechanismy na sliznicích

<b>Faktor</b>	<b>Mechanismus</b>
<b>komensální bakterie</b>	<b>kompetice s exogenními mikroby, produkce protizánětlivých látek</b>
<b>těsné spoje epitelu</b>	<b>brání průniku bakterií</b>
<b>řasinky</b>	<b>zachytávají mikroby</b>
<b>mucin</b>	<b>zachytává bakterie</b>
<b>lysozym</b>	<b>zabíjí G+ bakterie (stěny)</b>
<b>laktoferin</b>	<b>váže železo (inhibice růstu mikrobů)</b>
<b>antibiot. peptidy (hlavně <math>\beta</math> defensiny)</b>	<b>usmrcují bakterie</b>
<b>sekreční Ig</b>	<b>blokuje adhezenci bakterií k epitelu</b>

# **STŘEVNÍ LYMFATICKÁ TKÁŇ**

## **(GALT - Gut Associated Lymphatic Tissue)**

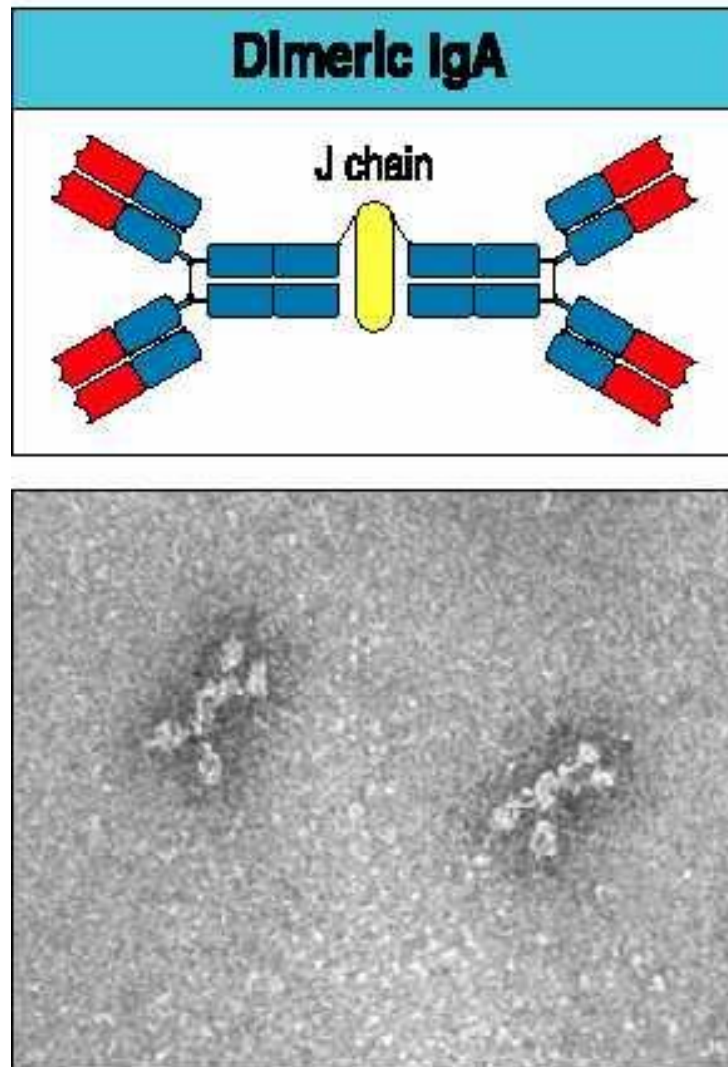
**Organizovaná - Peyerské pláty**  
**izolované lymfatické folikuly**

**Dispersní** - **intraepitelové lymfocyty (IEL)**  
**lymfocyty v lamina propria**  
**(LPL)**

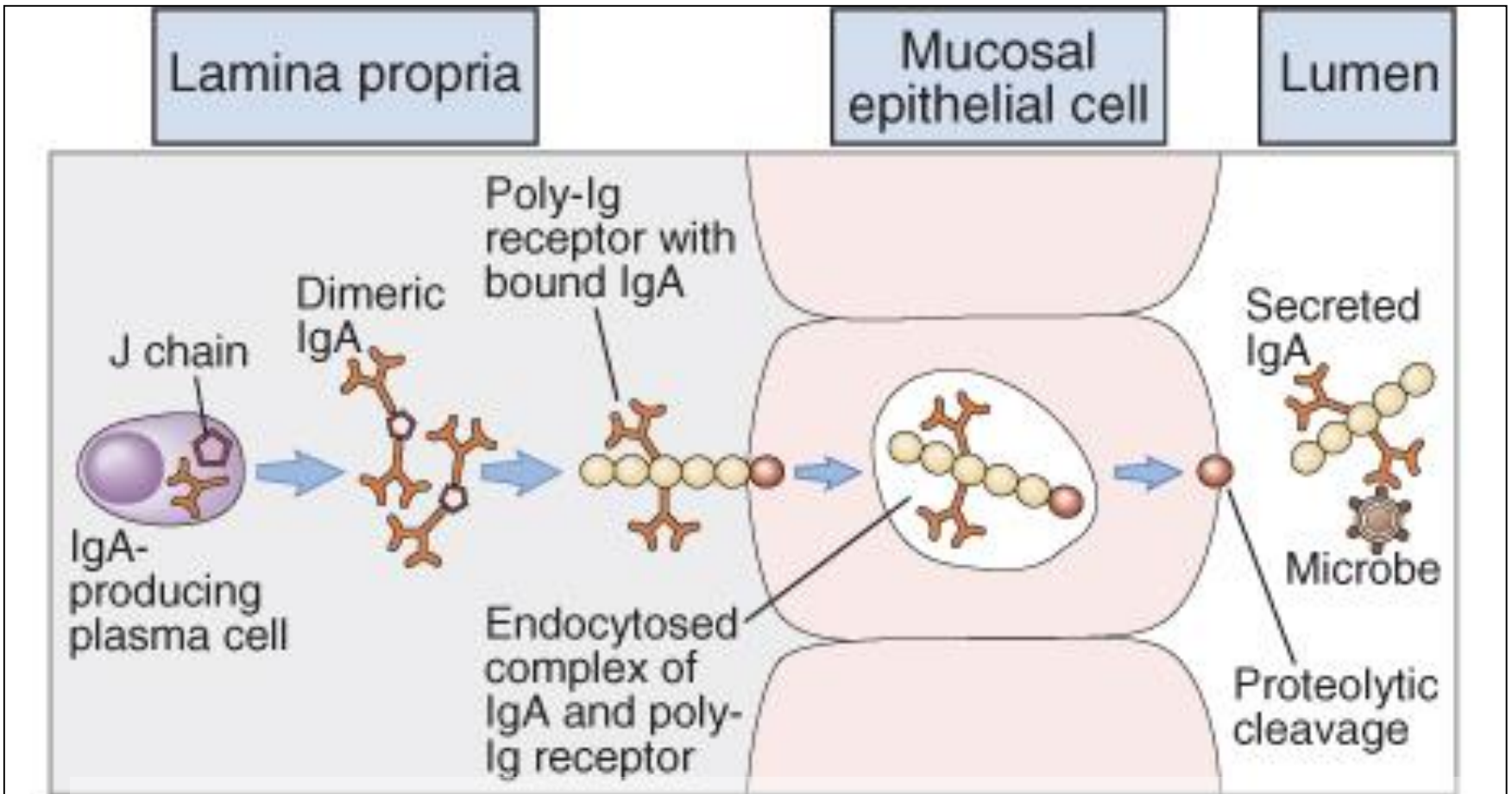
# Charakteristické rysy GALT

- Hlavním imunoglobulinem imunitní odpovědi je IgA.
- Existence zvláštních forem lymfocytů, zejména tzv. intraepiteliálních lymfocytů.
- Podání antigenu orální cestou vede často k indukci imunitní tolerance.

Figure 2.29



# Tvorba sekrečního IgA



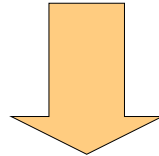
# Vlastnosti a funkce sekrečního IgA

- **1. Odolnost vůči proteolytickým enzymům**
- **2. Neutralizace toxinů, virů a enzymů**
- **3. Inhibice adherence mikroorganismů k epitelům**
- **4. Zábрана průniku antigenu a mikrobů**
- **5. Protizánětlivá aktivita kompetitivní vazbou na antigen (blokace IgG a IgE mediováných reakcí)**
- **6. Intracelulární neutralizace virů v epitelových buňkách při transportu slgA (fúze vesiklů obsahujících slgA s endosomy obsahujícími antigen)**

# Buněčné složky specifické imunity v MALT

- T-a B- lymfocyty tonsil, Payerských plaků, appendixu.
- Plazmatické buňky, zejména v submukóze, jsou zodpovědné za tvorbu IgA.
- T-lymfocyty v lamina propria – obvykle CD4+. Jedná se zřejmě o lymfocyty původně aktivované v Payerských plátech které recirkulovaly do lamina propria sliznic.
- Intraepiteliální lymfocyty

# ORÁLNÍ TOLERANCE



**inhibice systémové imunity následující po perorálním podání antigenu (proteinu)**

**Ustavení tolerance: 5-7 dní po orální aplikaci**

**Trvání: několik měsíců**

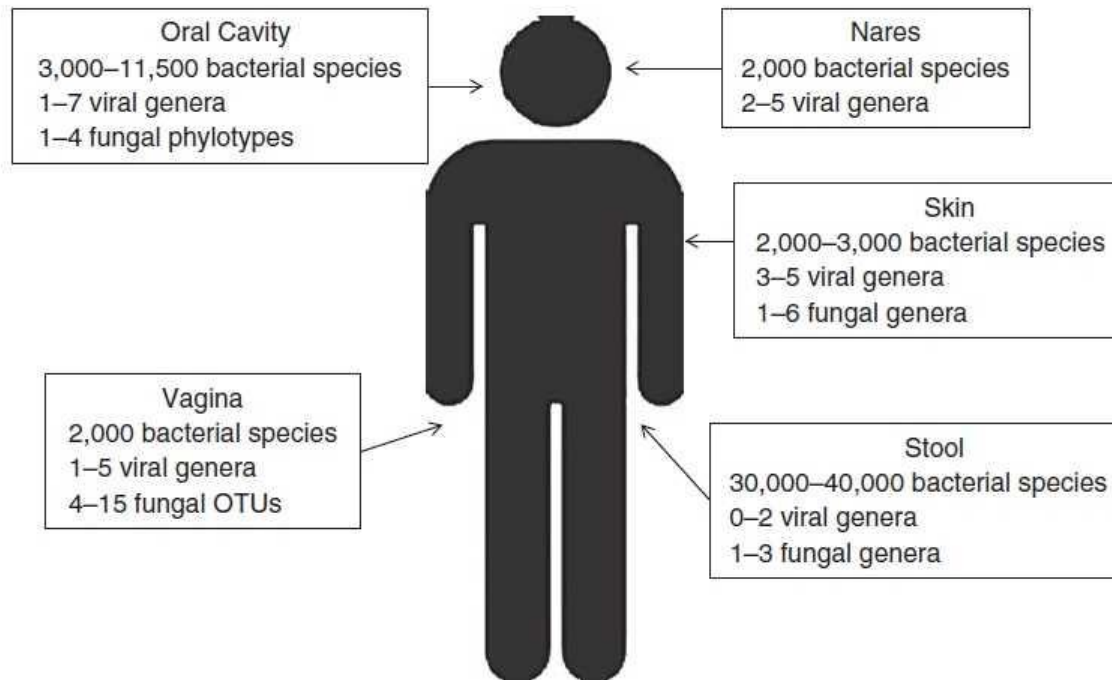
**Fyziologicky: tolerance k antigenům potravy**



# Komensální (normální) mikroflora

- ~  $10^{14}$  bakterií, ~ 1000 druhů
  - ~ 50% nekultivovatelných
- složitý ekosystém
- součást přirozené imunity sliznic a kůže
- vzájemné interakce mikroorganismů
  - kompetice-kolonizační resistance, produkce bakteriocinů ...
- interakce s makroorganismem: symbiosa, komensalismus, patogenita, účast v metabolismu hostitele (fysiologické funkce)
- modulace imunity

# Rozmanitost mikroorganismů v lidském těle



# Význam střevní mikrobioty

- Zábřana usídlování patogenních mikrobů.
- Lokální produkce antimikrobiálních působků.
- Stimulace tvorby Treg (*Bacteroides fragilis*)
- Tvorba vitaminů B<sub>12</sub>, K
- Degradace komplexních polysacharidů (*Bacteroides*  
*thetaiotaomicron*)
- Tvorba a sekrece imunoglobulinů
- Regulace hematopoézy
- Rozvoj „MALT“
- Maturace imunitního systému
- Regulace hematopoézy
- Ovlivňování neurohormonálních procesů

# IMUNITA V ÚSTNÍ DUTINĚ

Ústní dutina jako součást slizničního imunitního systému  
Indukční (imunizace , tolerance) i efektorové schopnosti

Sliny: obsahují produkty lokální i systémové imunitní reakce

slinné žlázy

štěrbínová tekutina

*Etiopatogenéze chorob ústní dutiny je vázána na lokální systémovou imunitu, na lokální i systémové choroby, na vrozenou i adaptivní imunitu, na buněčné i humorální faktory.*

# SLINY

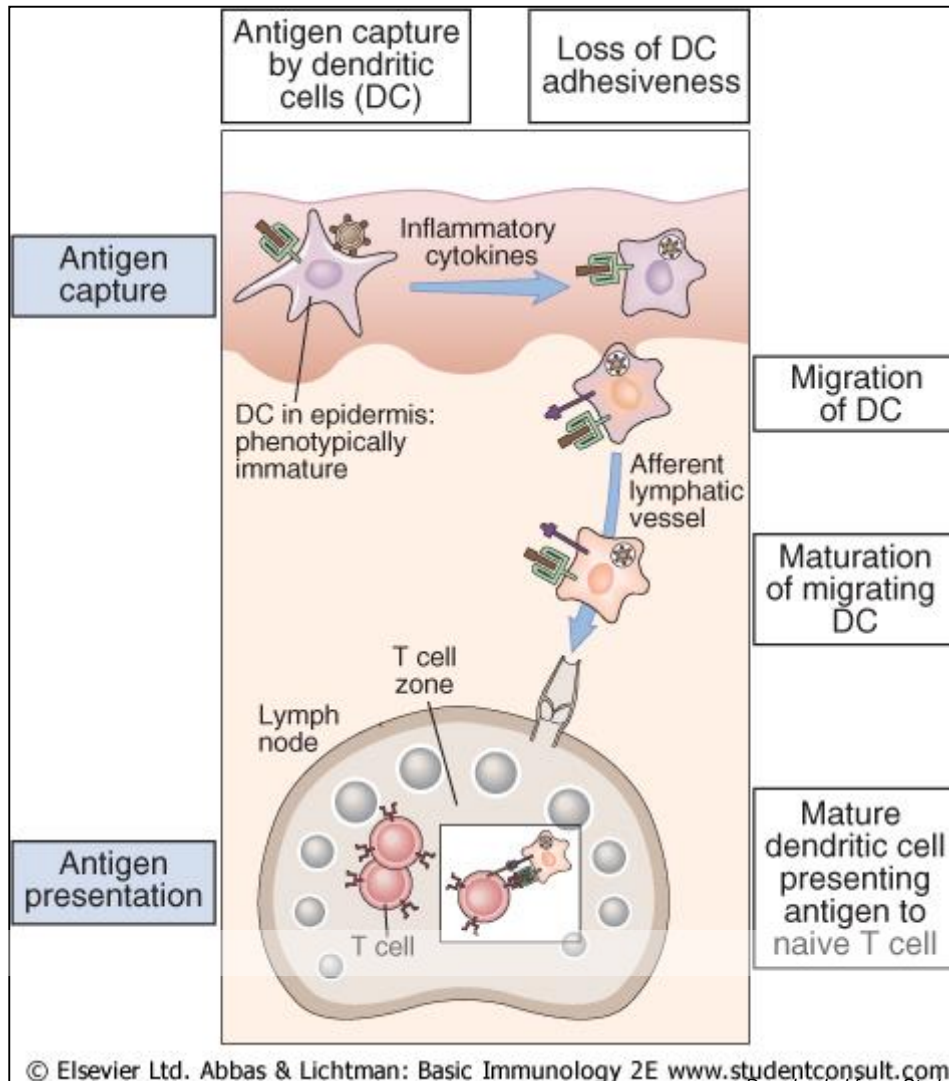
- 750 – 1000 ml/den: parotická žláza 40%, submandibulární 40%, sublinguální 10%, malé slinné žlázy 10%.
- Většina IgA dimer, 5-10% monomer.  $IgA_1 : IgA_2 = 55 : 45$
- sIgA : IgG : IgM: = 200 : 2 : 1
- Řada dalších antimikrobiálních složek: lysozym, laktoferin, defensiny a jiné antimikrobiální peptidy, inhibitory proteáz, muciny.
- Štěrbínová tekutina (*gingival crevicular fluid*) se dostává do slin v množství cca 1-2 ml/den, v nichž je naředěna 1:500 – 1:1000. Protilátky zde obsažené pocházejí především z krve.
- Proud slin má významný mechanický efekt v odstraňování mikrobů z povrchu sliznice dutiny ústní.
- Sliny mohou obsahovat některé viry – EBV, CMV.

- Přítomnost specifických protilátek ve slinách je možno použít k diagnostickým účelům – nejznámější je detekce protilátek proti viru HIV.

# Imunologicky aktivní buňky v ústní dutině

- Epitelové buňky (exprese PRR, produkce cytokinů, produkce defensinů). Jsou významnou mechanickou bariérou. Odlučování epitel buněk brání uchycení mikrobů na sliznicích. Podílejí se na transdukcii IgA na sliznici.
- Lymfocyty T, B, diferencované plasmocyty,
- Dendritické buňky (důležité jsou Langerhansovy buňky), makrofágy, neutrofilní, eosinofilní, basofilní leukocyty, mastocyty, buňky NK

# Funkce Langerhansových buněk





- Sublinguální imunizace indukuje tvorbu protilátek, které jsou prokazatelné ve slinách i v genitálním traktu (orgány MALT) stejně jako k systémové tvorbě protilátek.

# Imunologie suclus gingivalis

- Štěrbínová tekutina (*gingival crevicular fluid*) se dostává do slin v množství cca 1-2 ml/den, v nichž je naředěna 1:500 – 1:1000. Protilátky zde obsažené pocházejí především z krve.
- Důležitou složkou jsou leukocyty přestupující z krve, tyto buňky mají zachovalou schopnost fagocytózy – deficity v počtu a funkci granulocytů vedou k poruše parodontu a těžkým parodontitidám.

# Waldeyerův okruh

- Složen z tonsilla pharyngea, tonsilly tubariae (Gerlachi), tonsilly palatinae, tonsilla lingualis, lymfatická tkáň ve stěně faryngu.
- Jsou místem intenzivní imunitní reakce.
- Při infekcích se vyvíjí výrazná zánětlivá aktivita.
- V dětství často tendence k hypertrofii.

# ZUBNÍ KAZ

- Je považován za nejrozšířenější (infekční) chorobu
- Lokalizovaná destrukce zubní tkáně bakteriemi
- Etiologie: především *Streptococcus mutans* (*glucosyl transferasa (GTF)*, *surface protein streptococcal antigen I/II (SAI/II)*)
- Možnosti aktivní i pasivní imunizace

# Možnosti ovlivnění imunitní reaktivity

# Základní imunomodulační přístupy

- Imunosuprese: antigen-nespecifické snížení imunitní reaktivity
- Imunopotenciace, imunostimulace: antigen-nespecifické zvýšení imunitní reaktivity
- Indukce imunitní tolerance: vyvolání antigen-specifické neodpovídavosti
- Vakcinace (umělá aktivní imunizace): indukce antigen-specifické imunitní odpovědi a paměti
- (Umělá) pasívní imunizace: přenesení chybějících protektivních protilátek

# Imunizace

Aktivní nebo pasivní

Přirozená nebo arteficiální (umělá)

# Umělá imunizace

## Aktivní imunizace = vakcinace

## Pasivní imunizace

**Rychlost nástupu**

**Opožděná**

**Okamžitá**

**Délka účinnosti**

**Dlouhodobá**

**Krátkodobá  
(maximálně týdny)**

**Použití**

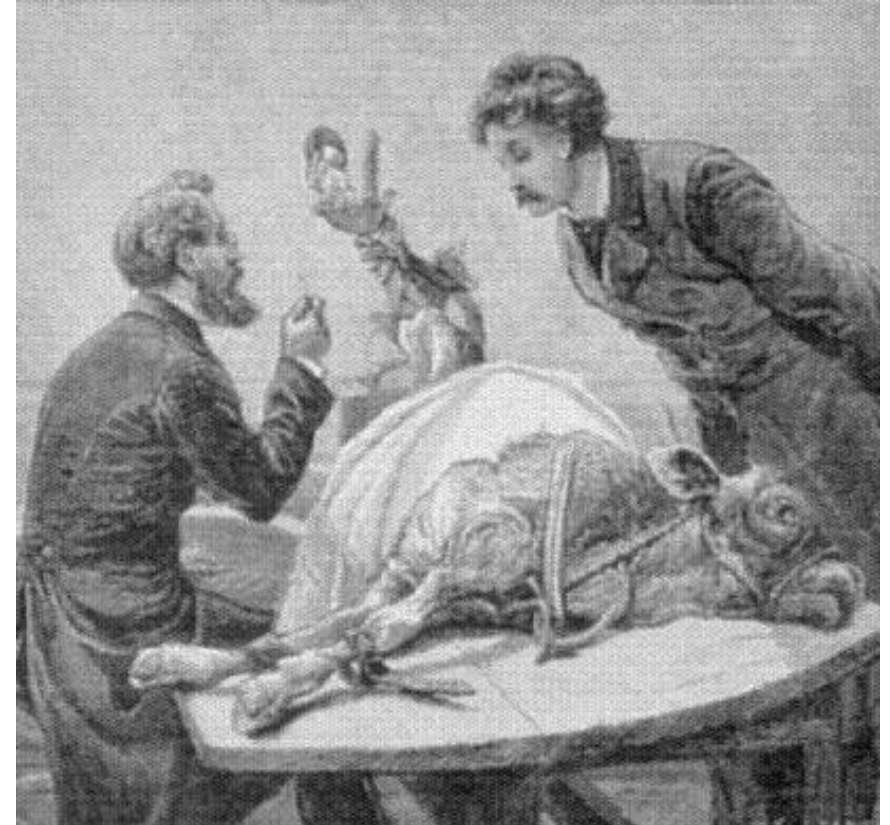
**Dlouhodobá  
profylaxe**

**Terapie, krátkodobá  
profylaxe**



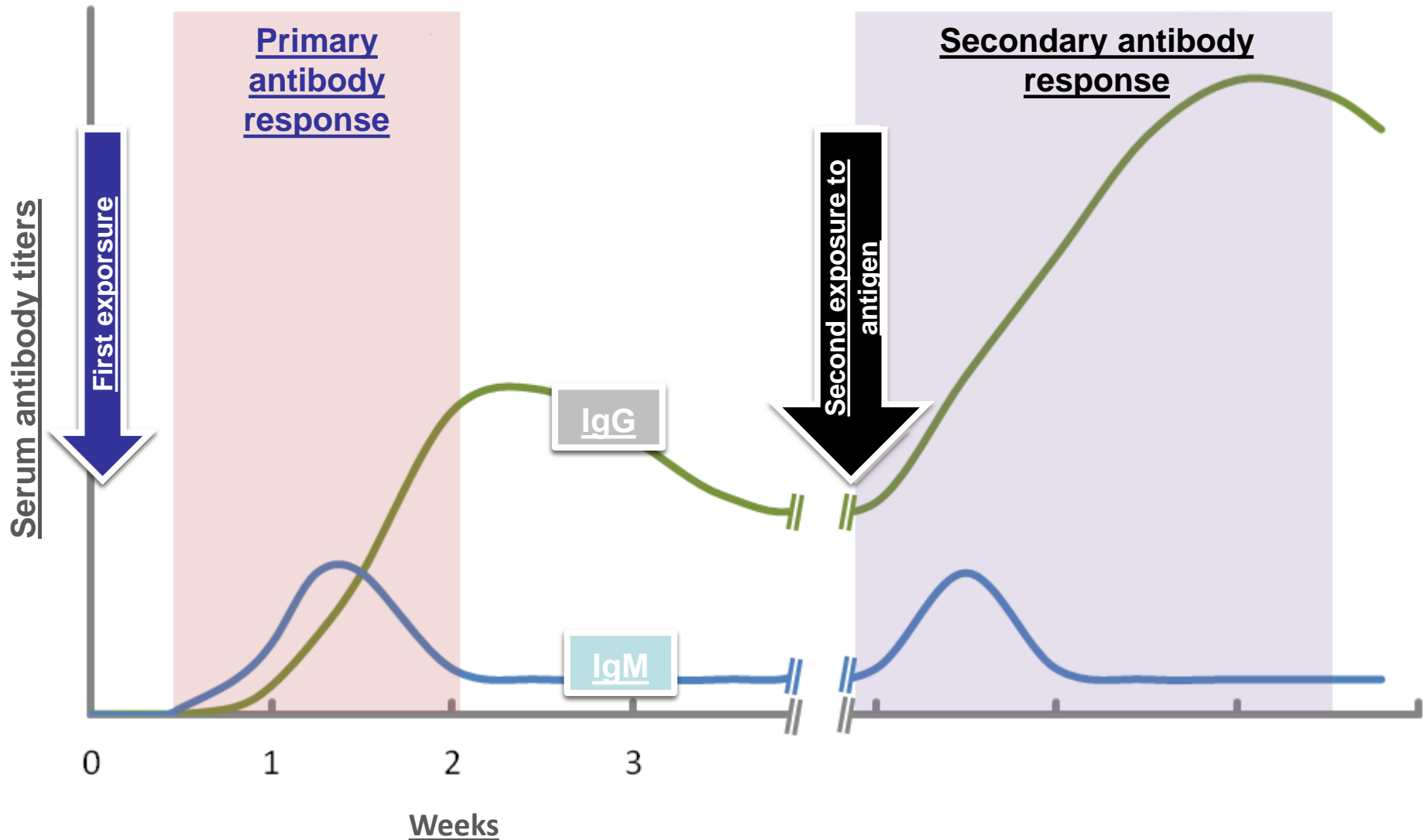
Aktivní umělá imunizace  
= vakcinace

# Edward Jenner



Discovery of small pox vaccine

# Protilátková odpověď po první a opakované imunizaci

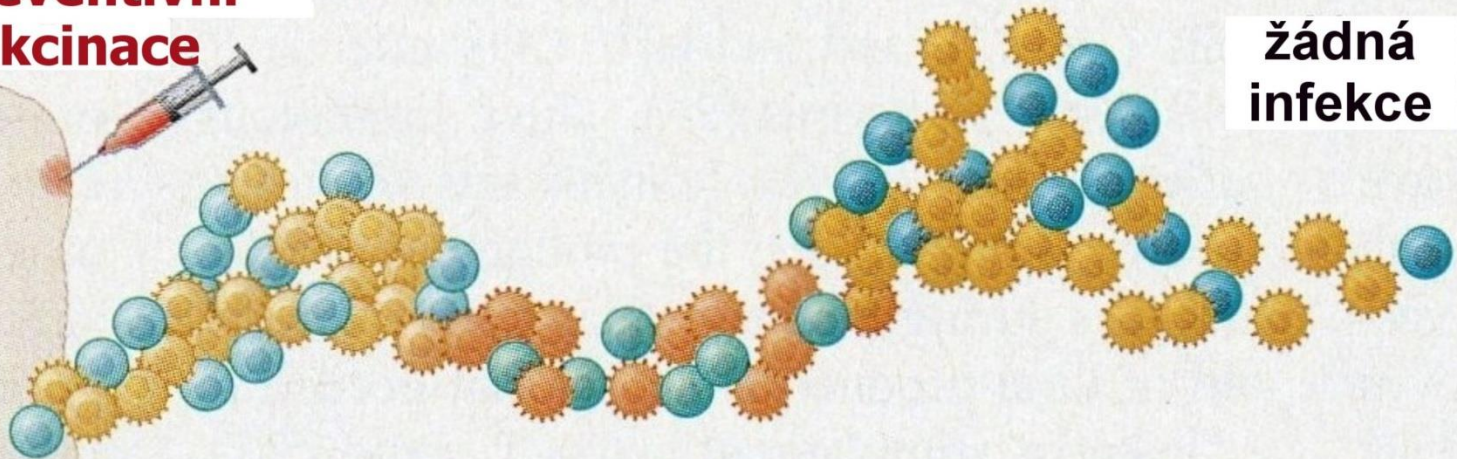


**A**

**preventivní  
vakcinace**



**žádná  
infekce**



**patogen**

Expanze  
T/B efektorových  
buněk

Vytvoření  
T/B paměťových  
buněk

Další expanze  
T/B efektorových  
buněk

# Adjuvantia

- Pokud jsou podány s antigenem nespecificky zvyšují odpověď na podaný antigen.
- $AL(OH)_3$  (alum) – je nejčastěji používaným adjuvans v lidské medicíně, při přípravě některých vakcín.
- Mechanismy účinku – zabránění rychlému rozkladu, zlepšení prezentace antigenu...



(From World Health Organization.)

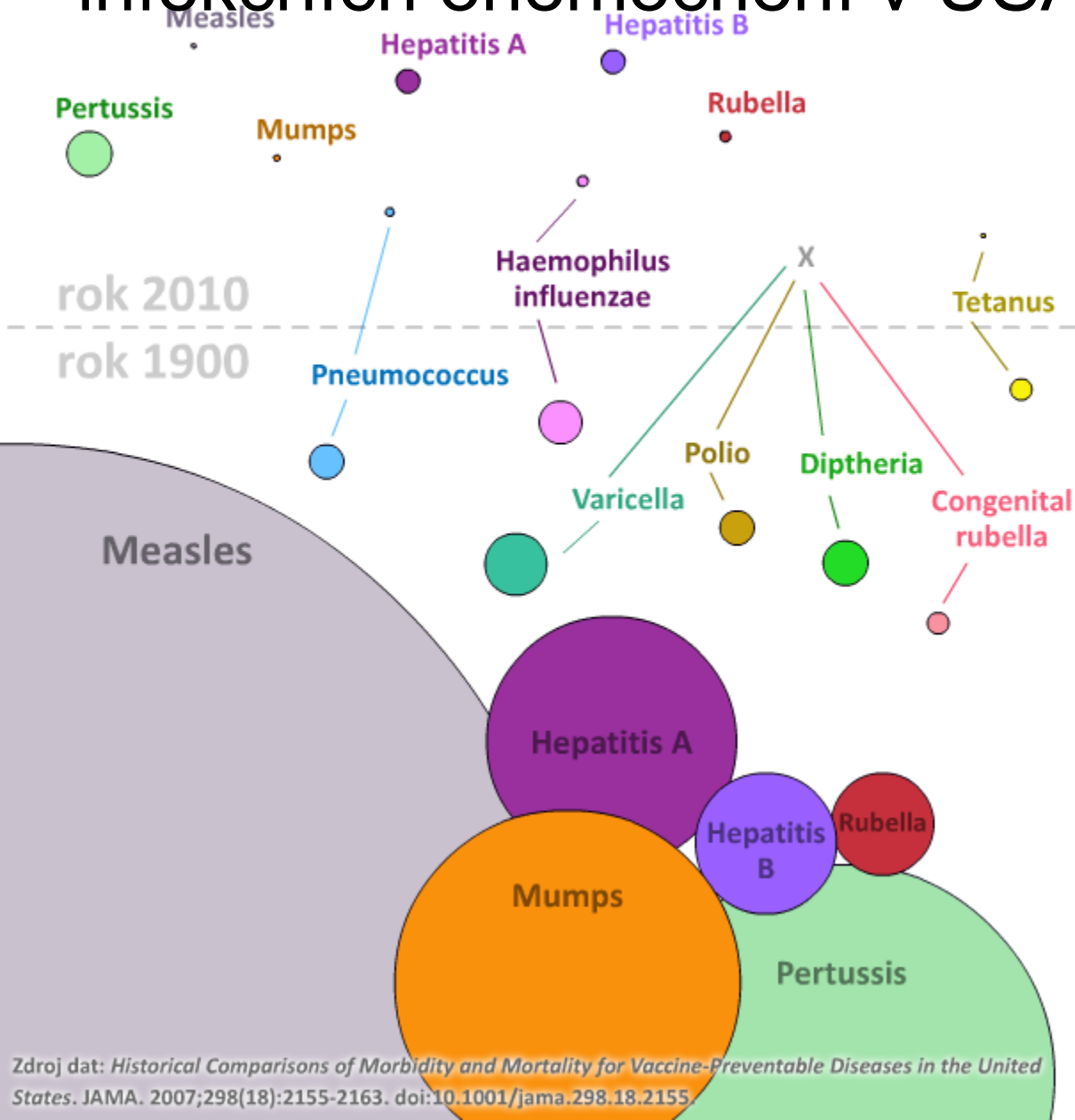
Následky dětské poliomyelitidy



(From the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.)

Novorozenecký tetanus

# Vliv očkování na výskyt infekčních onemocnění v USA



1900:	29 005		Varicella
2010:	0	100%	
1900:	21 053		Diphtheria
2010:	0	100%	
1900:	16 316		Polio (paralytic)
2010:	0	100%	
1900:	152		Congenital rubella
2010:	0	100%	
1900:	580		Tetanus
2010:	8	99%	
1900:	530 217		Measles
2010:	61	99%	
1900:	47 745		Rubella
2010:	6	99%	
1900:	20 000		Haemophilus influenzae
2010:	270	99%	
1900:	162 344		Mumps
2010:	2 528	98%	
1900:	117 333		Hepatitis A
2010:	11 049	91%	
1900:	200 752		Pertussis
2010:	21 291	89%	
1900:	66 232		Hepatitis B (acute)
2010:	11 269	83%	
1900:	16 069		Pneumococcus
2010:	4 167	74%	<5 years of age

# Typy očkování

- **Pravidelné očkování** – celá populace, pokud není kontraindikace;
- **Zvláštní očkování** – pro osoby se zvýšeným rizikem infekce, např. hepatitida B (zdravotníci !), vzteklna.
- **Mimořádné očkování** – v mimořádných situacích, jakými jsou např. epidemie, pandemie,
- Očkování při **úrazech a poraněních**, při **cestách do zahraničí** nebo na **žádost pacienta (rodiče pacienta)**



# Pravidelné očkování v ČR

povinné plošné očkování proti

záškrtu, tetanu, černému kašli, hemofilové invazivní infekci, virové hepatitidě B, dětské obrně, spalničkám, zarděnkám, Příušnicím

doporučená očkování

u rizikových dětí proti tbc (BCG)

proti pneumokokovým a meningokokovým onemocněním, klíšťové encefalitidě, virové hepatitidě A, planým neštovicím, rotavirům  
infekci lidskými papilomaviry,  
chřipce

# Hexavakcína

Záškrt, tetanus, pertuse, virová hepatitida B, dětská obrna, infekce způsobené H. influenzae b.

*Od 9 týdne, přeočkování za 2 měsíce , třetí dávka do 13 měsíců.*

## Virová trojvakcína (MMR)

Spalničky, zarděnky, příušnice

*Od 15. měsíce, přeočkování za v 5-6 letech*

# „Klasické“ vakcíny

- **Atenuované mikroby:** spalničky, zarděnky, příušnice, rotaviry, varicella, BCG (proti TBC), poliomyelitis (Sabinova), cholera, žlutá zimnice
- **Inaktivované mikroorganismy:** poliomyelitis (Salkova), vzteklna, hepatitis A, klíšťová encefalitida, cholera, mor, dříve pertusse,
- **Toxoidy:** tetanus, záškrt

# „Moderní“ vakcíny

- **Podjednotkové** : chřipková, pertusse
- **Polysacharidové**: Haemophilus influenzae B (konjugovaná), Meningococcus (konjugované i nekonjugované ), Pneumococcus (konjugovaná)
- **Rekombinantní**: hepatitis B
- **Virus-like particles** (neobsahují DNA): papilomaviry

# Další potenciální využití vakuinačního přístupu

- **Protinádorová vakcinace** – již používána, řada přístupů preventivních (očkování proti onkogenním virům) i terapeutických
- **Prevence a léčba Alzheimerovy choroby** – reakce proti  $\beta$ -amyloidu příp.  $\tau$ -proteinu
- **Antikoncepce** – nejčastěji anti-HCG
- **Léčba vysokého tlaku** - Vakcinace proti enzymům angiotensin-renin-aldosteronového systému
- **Očkování proti autoimunitním chorobám** – např. autoimunitnímu specifickému TCR.
- **Očkování proti drogám (kokain), nikotinismu..**

# Pasivní umělá imunizace

- Principem je dodání specifických protilátek chránících proti rozvoji onemocnění nebo léčících onemocnění.
- Je používána zejména u infekčních chorob nebo onemocnění způsobených toxiny.
- Účinek je „okamžitý“ ale krátkodobý.
- Nedochozí ke vzniku specifické imunitní paměti.

# Antiséra používaná v lidské medicíně

- Antibakteriální: tetanus (lidské), botulismus (koňské), antigangrenózní (koňské), záškrť (koňské)
- Protivirová: hepatitida B (lidské), vzteklina (koňské), varicella-zoster (lidské), CMV (lidské), klíšťová encefalitida (lidské), hepatitida A, spalničky a jiné virózy (nespecifický lidský imunoglobulin)
- Proti hadím a pavoučím jedům (koňská)
- Anti Rh (lidské)

# Aktivní a pasivní imunizace proti zubnímu kazu

- Pokusy již od konce 60-let XX století
- Řada přístupů, aktivní imunizace zejména proti *Streptococcus mutans*, jednotlivým složkám bakterie.
- Snahy i o využití pasivní imunizace, zejména monoklonálních protilátek.
- Pokusy s využitím bakteriofágů.
- Přes mnoho „nadějných výsledků“ není doposud dostatečně účinná vakcína k dispozici.



# 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.

# 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.

# 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....

# Využití monoklonálních protilátek v léčbě autoimunitních a zánětlivých chorob

- Imnosupresivní léčba:
  - Anti-CD3 (dnes už vyjímečně)
  - Anti-CD20
  - Anti-CD52
- Protizánětlivá léčba
  - Blokáda prozánětlivých cytokinů:
    - Anti-TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1
  - Blokáda adhezivních molekul:
    - Anti-integrin  $\alpha4\beta1$  (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 imunopresivně působících T-lymfocytárních checkpointů – 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

- Bakteriální „imunomodulátory“: Broncho-vaxom, Luivac
- Thymové hormony
- Dialyzát lidských leukocytů („transfer faktor“)
- Syntetické imunomodulátory: inosiplex
- Mnoho dalších „potravinových doplňků“, kterým ale chybí klinický průkaz účinnosti (stejně jako některým látkám výše uvedeným)