

# **HLA antigeny, imunologie transplantací**

Imunologie – cvičení  
3. ročník všeobecného lékařství LF MU

# Major histocompatibility complex (MHC)

- ▶ Hlavní histokompatibilní komplex (MHC) je souborem genů umístěných na 6. chromozomu
- ▶ MHC glykoproteiny (či antigeny) jsou exprimovány na příslušných buňkách lidského těla a jejich hlavní funkcí je **prezentace antigenů T-lymfocytům**
- ▶ MHC u člověka je nazýván **HLA (Human Leukocyte Antigen)**
- ▶ **Rozlišujeme antigeny HLA I. třídy a HLA II. třídy (= MHC I. třídy a MHC II. třídy)**
- ▶ Název „histokompatibilní“ vyjadřuje význam MHC při provádění transplantací (MHC jsou hlavním faktorem odpovídajícím za přihojení či odvržení transplantovaného orgánu)

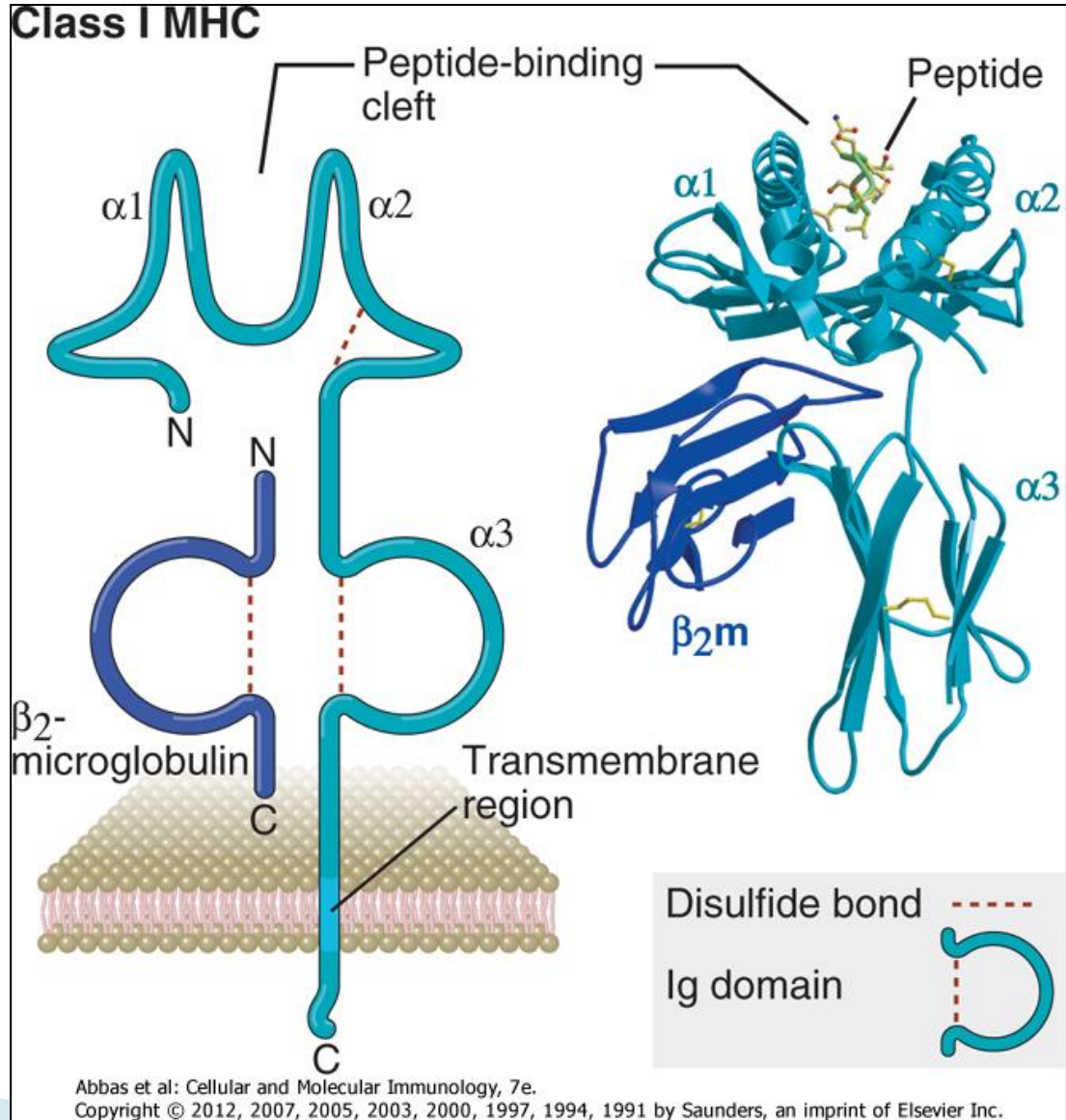
# Struktura molekul MHC

- ▶ MHC I. třídy
  - těžký **řetězec  $\alpha$**  nekovalentně spojen s  **$\beta$ 2-mikroglobulinem** (kódovaným mimo MHC oblast)
  - řetězec  $\alpha$  tvořen doménami pro vazbu peptidu ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2), doménou podobnou imunoglobulinové doméně ( $\alpha$ 3), transmembránovou a cytoplazmatickou částí
- ▶ MHC II. třídy
  - heterodimery 2 těžkých **řetězců  $\alpha$  a  $\beta$**  spojených nekovalentní vazbou
  - řetězce tvořeny doménami pro vazbu peptidu ( $\alpha$ 1,  $\beta$ 1), doménami podobnými imunoglobulinové doméně ( $\alpha$ 2,  $\beta$ 2), transmembránovými a cytoplazmatickými částmi

# MHC I. třídy

- ▶ MHC I. třídy jsou přítomny na všech jaderných buňkách organismu
- ▶ MHC I. třídy předkládají (prezentují) peptidové fragmenty lymfocytům CD8+, jedná se převážně o peptidy produkované buňkou
- ▶ Rozlišujeme 3 izotypy lidských klasických MHC glykoproteinů I. třídy (HLA-A, HLA-B, HLA-C)
- ▶ Existují rovněž tzv. neklasické MHC glykoproteiny I. třídy (HLA-E, HLA-F, HLA-G), dále CD1 (nejedná se o produkty MHC genů, ale mají strukturální a funkční podobnost)

# Schéma MHC I.třídy

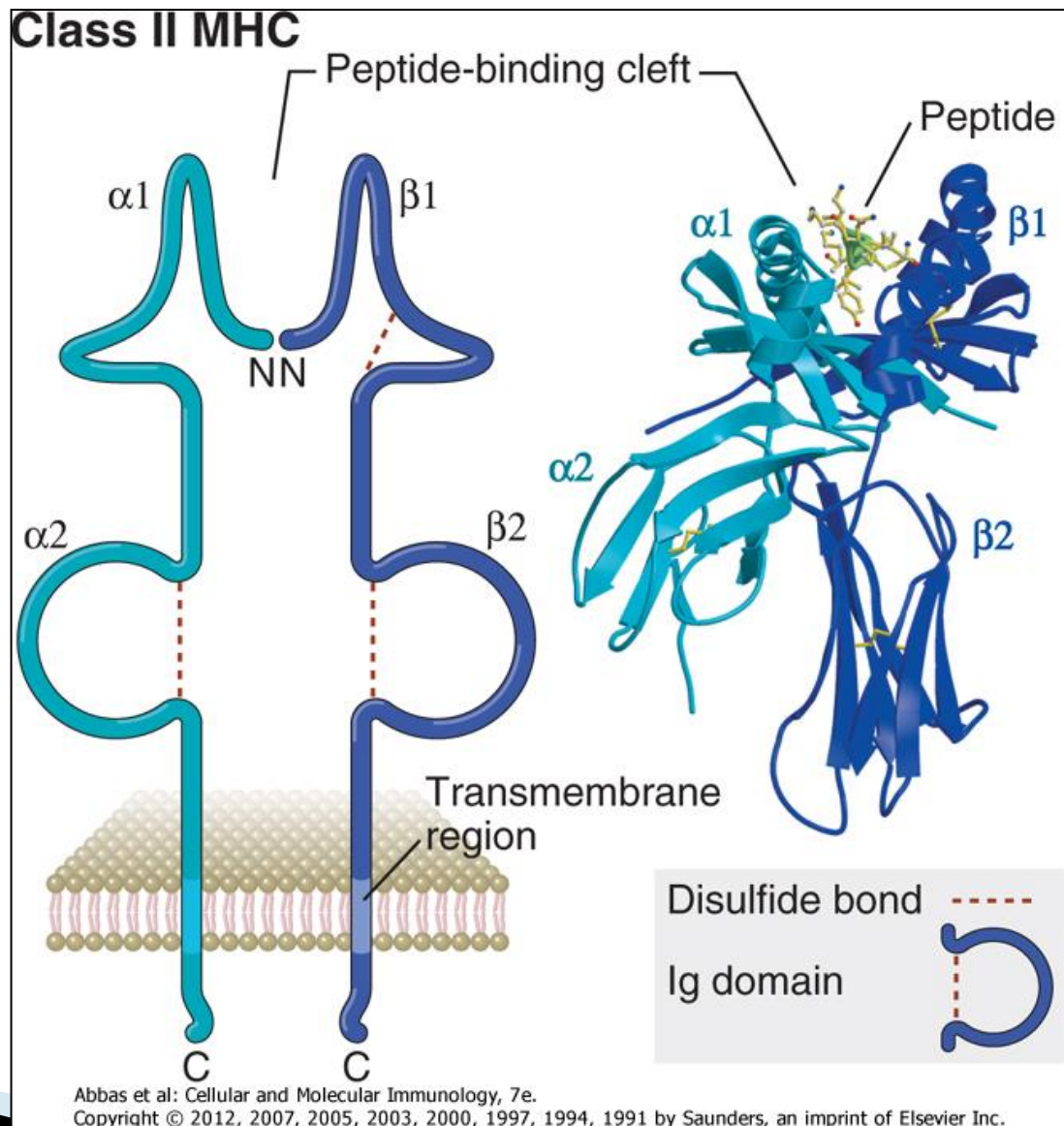


Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.  
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

# MHC II. třídy

- ▶ MHC II. třídy jsou na rozdíl od MHC I. třídy přítomny za fyziologických podmínek pouze na antigen prezentujících buňkách (APC)
- ▶ MHC II. třídy prezentují peptidové fragmenty lymfocytům CD4+; jedná se převážně o peptidy pohlčené buňkou
- ▶ Rozlišujeme 3 izotypy MHC glykoproteinů II.třídy (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP)

# Schéma MHC II. třídy



Geny:  
lokus A  
kóduje  
řetězec  $\alpha$   
lokus B  
kóduje  
řetězec  $\beta$



# Exprese molekul MHC na buňkách

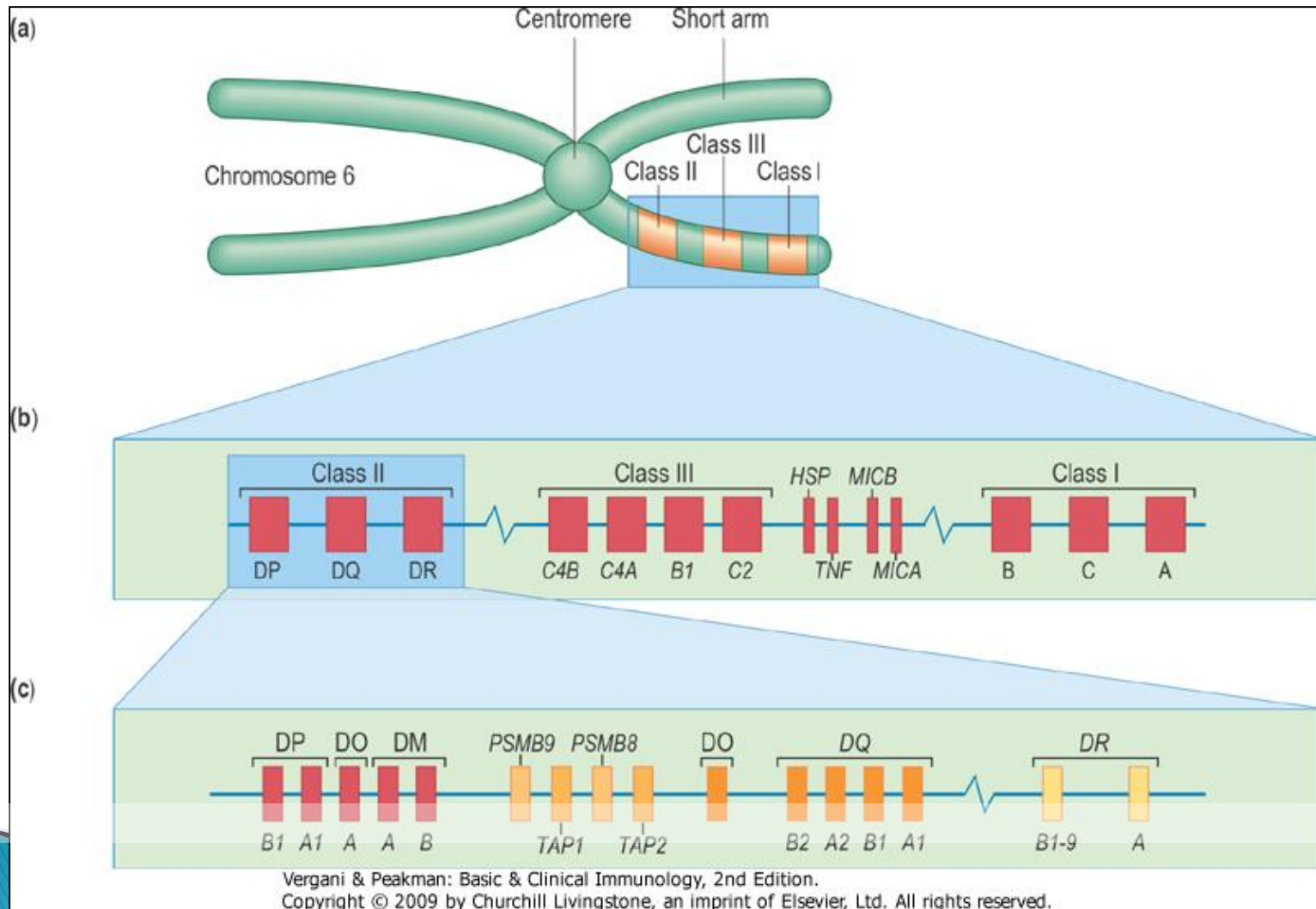
- ▶ MHC **I. třídy** jsou přítomny **na všech jaderných buňkách** (tedy ne na erytrocytech!)
  - Exprese MHC I je na většině buněk zvýšena působením IFN $\gamma$ , TNF (tedy při vrozených imunitních reakcích)
- ▶ MHC **II. třídy** jsou konstitučně přítomny **na buňkách imunitního systému** (buňky předkládající antigen – dendritické buňky, makrofágy, B-lymfocyty), dále na buňkách **endotelových** a na **epitelu thymu**
  - Expresi MHC II na buňkách prezentujících antigen zvyšuje IFN $\gamma$



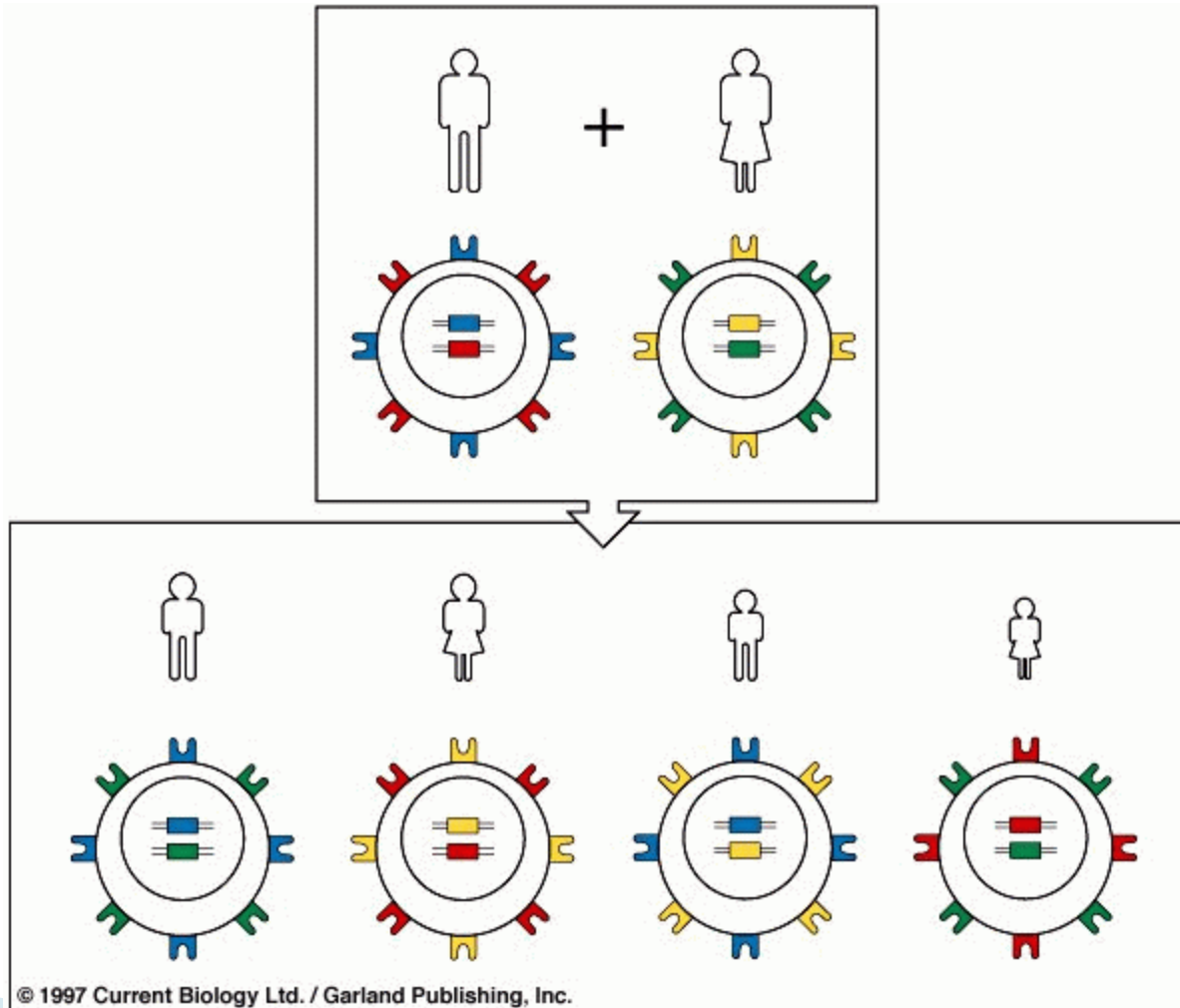
# Charakteristika genů MHC

- ▶ Lokalizované na krátkém raménku 6. chromozomu
- ▶ Soubor MHC genů na 1 chromosomu se nazývá **haplotyp**
- ▶ **Kodominantní exprese:** každý jedinec má dvě alely (od obou rodičů) a obě jsou exprimovány; na jedné buňce je tedy exprimováno zpravidla 6 různých molekul HLA I. třídy (HLA-A, -B, -C)
- ▶ Jedná se o **nejpolymorfnější geny v genomu**, nyní je známo více než 20 000 různých alel HLA; je obtížné najít 2 jedince s plnou shodou MHC Genů
- ▶ Polymorfismus MHC má **ochranný význam** jak pro jedince tak pro populaci avšak přináší komplikace při orgánových transplantacích

# Geny pro HLA jsou lokalizována na 6. chromozomu



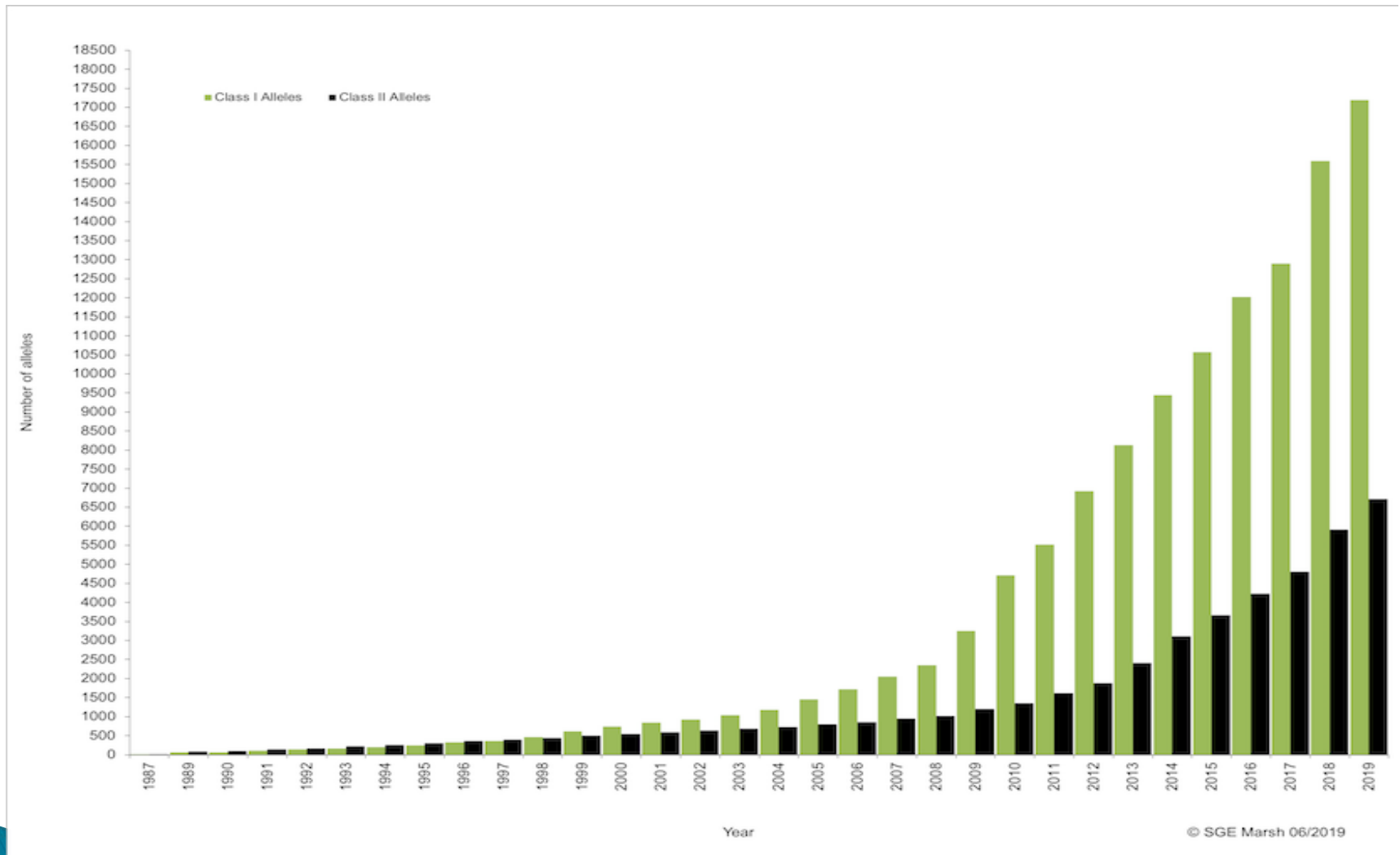
# Dědičnost - kodominantní exprese



# Dědičnost HLA

- ▶ Každý člověk nese 1 mateřský a 1 otcovský haplotyp
- ▶ Sourozenci mohou navzájem:
  - HLA identičtí (25% sourozenců zdědí stejný haplotyp od matky i otce)
  - Haploidentičtí (50% sourozenců)
  - Zcela rozdílní (25% sourozenců)
- ▶ Významné v transplantologii – optimální dárce je HLA identický

# Počet známých alel HLA systému od 1987 do 6/2019



1987

2019

[www.hla.alleles.org](http://www.hla.alleles.org)

# HLA typizace

- ▶ stanovení HLA výbavy konkrétního jedince
- ▶ **serologické** techniky – stanovení antigenu (HLA-A2, HLA-B27) pomocí reakce antigenu s protilátkou
  - Lymfocytotoxický test – reakce protilátek s antigenními strukturami na povrchu lymfocytů
  - Historicky starší metody, v současnosti postupně nahrazeno molekulárně–genetickými metodami
- ▶ **molekulárně genetické** metody –určení alely (HLA-A\*02:01)
  - Sekvenování (Sangerova metoda, NGS – next generation sequencing)
  - vyšší přesnost a spolehlivost typizace
    - nízké (HLA-DR\*03) nebo vysoké (HLA-DR\*03:02) rozlišení
  - vyšší náklady

# Klinické využití HLA typizace

**Asociace HLA s chorobami**

**Transplantologie**





# Asociace HLA s chorobami

- ▶ Některé alely se vyskytují častěji u pacientů s daným postižením než v obecné populaci
- ▶ Jedná se o choroby s imunologickou patogenezí (např. autoimunitní choroby – ankylozující spondylitida (M. Bechtěrev), celiakie, revmatoidní artritida, juvenilní diabetes)
- ▶ Může se však jednat i o choroby, u nichž se imunopatogenetický mechanismus neuplatňuje (narkolepsie, idiopatická hemochromatóza, adrenogenitální syndrom)
- ▶ Dosud nebyla popsána situace, kdy by se nemoc rozvinula u všech jedinců s daným HLA antigenem ⇒ **specifický HLA antigen je důležitou predispozicí, avšak pro vznik choroby je nutný ještě jiný spouštěč**

# Vztah antigenů HLA k chorobám

(pacienti v %, kontroly v %, relativní riziko)

*M. Buc, 1997*

- ▶ **Narkolepsie:** HLA-DQ6 (100 – 25 – 297,0)
- ▶ **M. Bechtěrev:** HLA-B27 (96 – 9 – 87,4)
- ▶ **Celiakie:** HLA-DQ2 (100 – 72 – 38,5), HLA-DQ8

# Ankylozující spondylitida (M. Bechtěrev)

- ▶ Chronické zánětlivé onemocnění postihující převážně sakroiliakální klouby a páteř
- ▶ Postižení častěji muži než ženy (poměr asi 3:1)
- ▶ Dochází k fibrotizaci až osifikaci intervertebrálních kloubů a ligament
- ▶ Mimokloubní příznaky: uveitida, idiopatické střevní záněty, psoriáza, aortitida
- ▶ Většina pacientů (95%) je **HLA-B27 pozitivních** (x 3–10% zdravých; vysoká negativní prediktivní hodnota vyšetření!)
- ▶ Jen asi u 2% HLA-B27 pozitivních se vyvine AS
- ▶ Laboratorně: hypergamaglobulinémie, zvýšené zánětlivé reaktanty

# Celiakie (glutenová enteropatie)

- ▶ Chronické autoimunitní onemocnění postihující střevní sliznici vyvolané u vnímavých jedinců lepkem přítomným ve stravě
- ▶ Různorodý klinický obraz, může být i asymptomatická
- ▶ Klasické příznaky – dítě ve věku 4–24 měsíců: zvracení, steatorhea, objemné stolice 1 – 3x denně, neprospívání, porucha růstu, anémie z deficitu železa
- ▶ V současnosti stále větší počet pacientů diagnostikován ve vyšším věku s nevýraznými nespecifickými příznaky – průjemy, úbytek na váze, abdominální dyskomfort, únava, periferní neuropatie, nutriční deficiencie, anémie, osteoporóza, psychické poruchy, infertilita
- ▶ Neléčená celiakie je asociována se vznikem střevního lymfomu!
- ▶ Léčbou je celoživotní striktní bezlepková dieta

# Faktory důležité v patogenezi celiakie

- expozice lepku=glutenu (obsahuje různé prolaminy, zejm. gliadin)
- genetická predispozice
  - výskyt v rodinách: u 10–20% příbuzných 1. stupně, 40% HLA identických sourozenců, 75% jednovaječných dvojčat
  - 95% pacientů jsou nositelé HLA–DQ2 a/nebo HLA–DQ8 (také 20% zdravé populace; **vysoká negativní prediktivní hodnota vyšetření HLA**)
- Prolaminy – směs polypeptidů (30–70kD) s vysokým obsahem prolinu a glutaminu (získá se alkoholickou extrakcí glutenu)
  - pšenice – gliadiny; žito – sekaliny; ječmen – hordeiny; (oves – aveniny – je nejméně toxický)

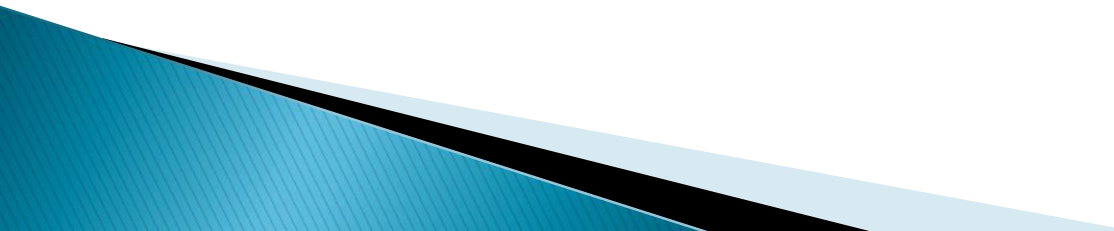
# Celiakie – výskyt autoprotilátek

- ▶ Lze prokázat autoprotilátky proti řadě antigenů:
  - gliadinu
  - endomysiu hladkého svalstva
  - tkáňové transglutamináze
- ▶ Za nejspecifičtější je v současné době považováno vyšetření protilátek **proti tkáňové transglutamináze (TTG) ve třídě IgA**
- ▶ Zároveň je však nutné vyšetřit hladinu celkových imunoglobulinů třídy IgA (CAVE pacienti se selektivním deficitem IgA!)

# IMUNOLOGICKÉ ASPEKTY TRANSFUZE KRVE



# Transfúze krve = transplantace krve

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

# Polysacharidové antigeny krevních skupin

- ▶ Mezi polysacharidové antigeny na povrchu erytrocytů patří systémy ABO, Lewis, P, Ii
- ▶ Nejdůležitější je systém **ABO**
- ▶ Antigeny mohou být přítomny i v sekretech a na mnoha epiteliálních a endoteliálních buňkách
- ▶ „Základní strukturou“ ABO antigenů je substance H; velmi řídko se vyskytuje „bombajský fenotyp“, tj. nepřítomnost H-substance (riziko hemolytické reakce po krevní transfuzi jiného než bombajského fenotypu)
- ▶ **Protilátky** proti polysacharidovým antigenům jsou **IgM izotypu**, vyskytují se přirozeně



# Bílkovinné antigeny krevních skupin

- ▶ Mezi glykoproteinové systémy krevních skupiny patří Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNSs, a další
- ▶ Nejdůležitější je systém Rh (pozitivní u 85% populace)
- ▶ Protilátky jsou IgG isotypu, objevují se pouze po antigenním stimulu

# Inkompatibilita v Rh systému mezi matkou a plodem

- ▶ Senzitivace Rh- matek plodem Rh+
- ▶ V následné graviditě mohou protilátky proti Rh (IgG) přestupovat přes placentu
- ▶ **hemolytický účinek** (komplementový systém, fagocyty) ⇒ erythroblastosis fetalis
  
- ▶ Dg: Coombsův antiglobulinový test (přímý, nepřímý)
  
- ▶ Profylaxe: podání anti-Rh séra do 72 hod. po porodu (abortu...) ⇒ zábrana Rh imunizace

# Transfúze krve – komplikace

Po převodu krve neslučitelné v systému ABO dochází k **akutní hemolytické potransfuzní reakci**, která je způsobena intravaskulární destrukcí červených krvinek protilátkami příjemce

**Příznaky:** Bolesti na hrudi, v zádech, dušnost, neklid, horečka s třesavkou, zvracení, hypotenze, šokový stav. Přežije-li nemocný šokový stav, objeví se do 24 hod. žloutenka, selhání ledvin, krvácení při diseminované intravaskulární koagulaci, trombocytopenii a fibrinolýze

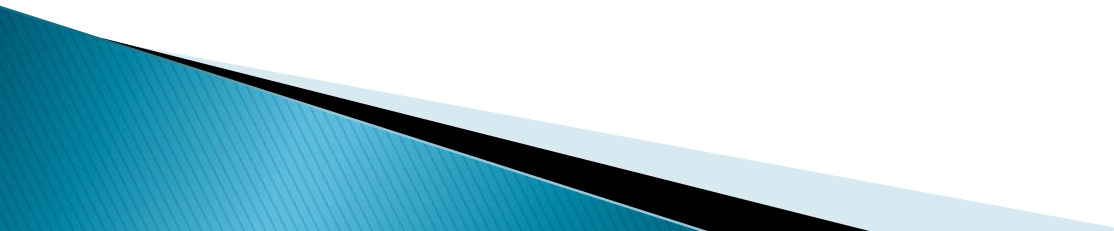
**Terapie:** okamžité zastavení krevní transfuze, léčba komplikací, hypotenze, udržování adekvátní renální perfúze, dostatečné diurézy, atd.

# Transfúze krve – komplikace

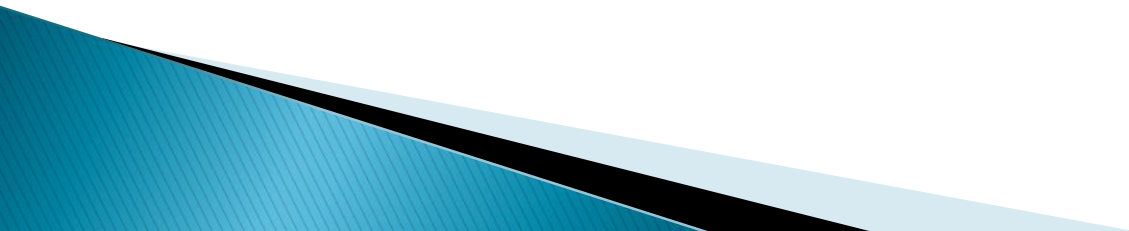
- ▶ Časné komplikace z imunitních příčin:
  - Akutní hemolytická reakce (při ABO inkompabilitě)
  - Febrilní nemeholytická reakce – reakce vyvolaná protilátkami proti leukocytům a trombocytům, příznaky: horečka, třesavka, zimnice, bolesti hlavy, urtika
  - Alergická či anafylaktoidní reakce (anti-IgA protilátky)
- ▶ Časné komplikace z neimunitních příčin:
  - Oběhové přetížení při rychle aplikované transfuzi, citrátová toxicita s projevy hypokalcémie a srdeční arytmie; hyperkalémie
- ▶ Pozdní komplikace z imunitních příčin:
  - Aloimunizace (např. proti antigenům HLA ⇒ komplikace u případné transplantace)
  - Pozdní hemolytická potransfuzní reakce (zrychlená destrukce transfundovaných erytrocytů)
- ▶ Pozdní komplikace z neimunitních příčin:
  - Přetížení železem
  - Potransfuzní infekce



# Transfúzí indukovaná GvHR

- ▶ Může být způsobena podáním neozářené krve imunodeficitnímu pacientovi (T–buněčné primární imunodeficiency, leukémie....)
  - ▶ Je terapeuticky prakticky nezvládnutelná
  - ▶ Prevencí je podání ozářené krve těžce imunodeficitním pacientům
- 

# IMUNOLOGIE TRANSPLANTACÍ



# Transplantace

- ▶ přenosy tkání nebo orgánů (štěpu)
- ▶ nahrazují nefunkční tkáň nebo orgán příjemce zdravým ekvivalentem od dárce
- ▶ **typy transplantací**
  - dle příjemce – autogenní, izogenní, alogenní, xenogenní
  - dle štěpu – orgánové/tkáňové
- ▶ zásadní úloha imunitních pochodů

# Transplantace orgánů, tkání, buněk

## *Dárce a příjemce:*

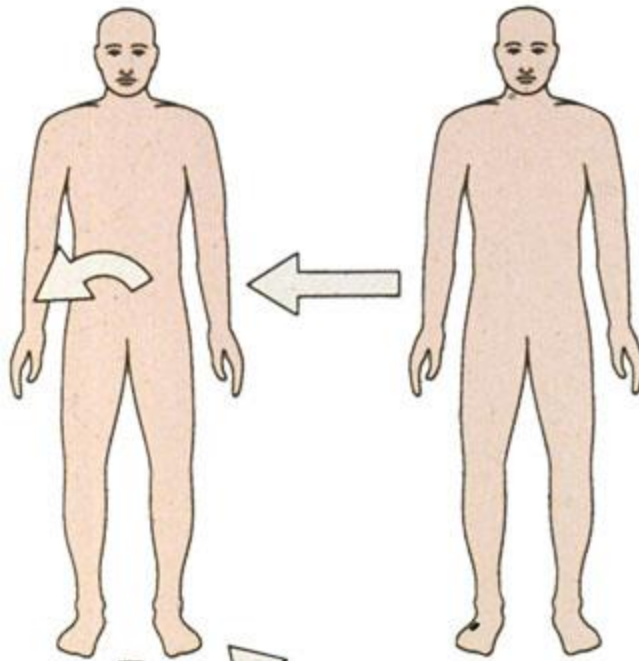
- ▶ Autogenní transplantace (autograft)
- ▶ Izogenní transplantace (izograft)
- ▶ Alogenní transplantace (allograft)
- ▶ Xenogenní transplantace (xenograft)

## *Význam MHC:*

- ▶ Rejekce (odvržení, odhojení) štěpu
- ▶ Reakce štěpu proti hostiteli (graft vs. host reaction)

**autograft**

from one part  
of the body  
to another  
e.g. trunk  
to arm

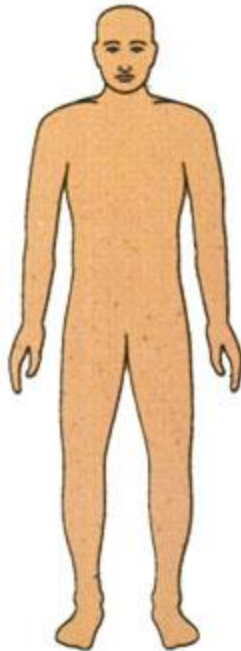


**isograft**

between  
genetically  
identical  
individuals  
e.g.  
monozygotic  
twins, or  
within an  
inbred strain

**allograft**

between  
different  
members  
of the same  
species  
e.g. Mr Smith  
to Mr Jones



**xenograft**

between  
members of  
different  
species  
e.g. monkey  
to man

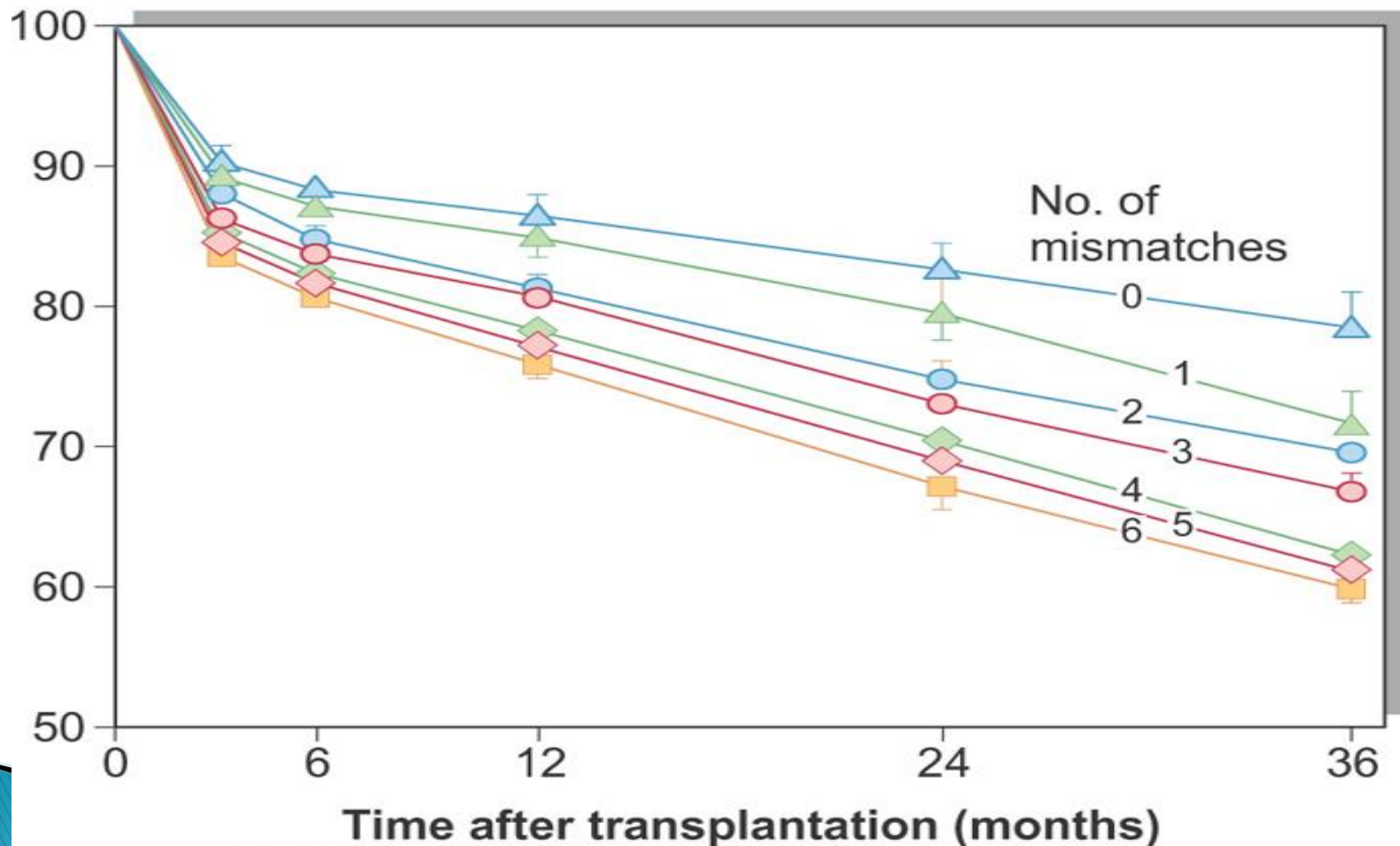


# HLA a transplantace

- 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 - hlavní problém u transplantací solidních orgánů**
  - **reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) – hlavní problém u transplantací hematopoetických buněk**

# Vliv počtu neshod v HLA systému mezi dárce a příjemcem na přežití ledvinného štěpu

Graft-survival rate  
(% total grafts)



# Transplantace – vyšetření příjemce štěpu

- ▶ Určení krevní skupiny ABO
  - 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)
- ▶ Preformované aloproutilátky (panel reactive antibody)
- ▶ „Crossmatching“ – přítomnost preformovaných protilátek specifických pro potenciálního donora



# TRANSPLANTACE

## \*ledvin

shoda v krevní skupině

HLA typizace s nízkým rozlišením v lokusech

HLA-A, HLA-B, HLA-DR

# TRANSPLANTACE

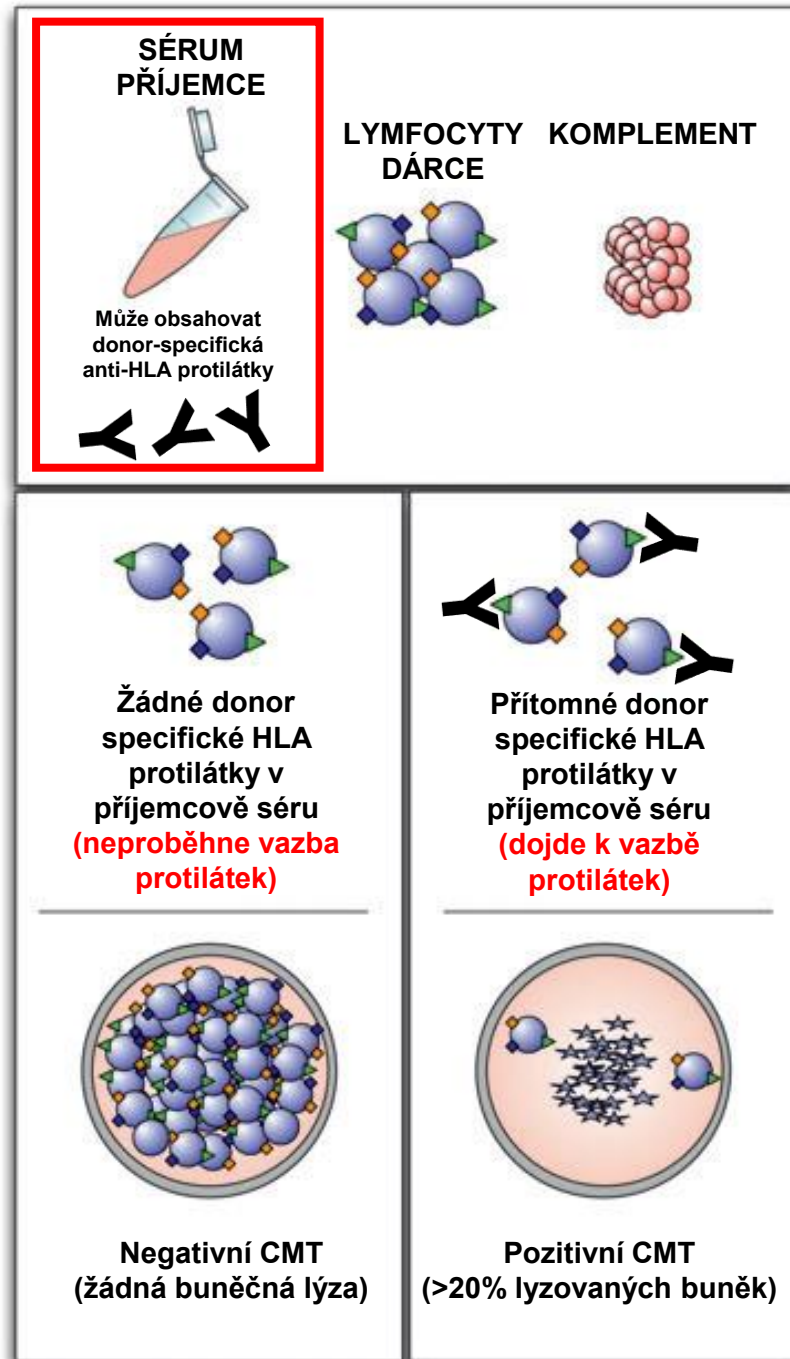
## \*srdce, plic, pankreatu, střeva

## \*jater, rohovky

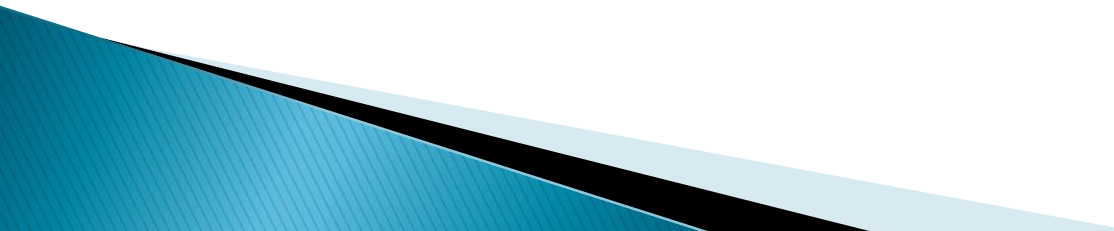
- shoda v krevní skupině
- HLA typizace se neprovádí

# CROSS MATCH TEST

- ▶ po nalezení vhodného dárce testuje, zda pacient nemá protilátky specificky reagující s buňkami dárce
- ▶ Sérum příjemce versus lymfocyty dárce
  - cytotoxický test či průtoková cytometrie



# Transplantace – rejekce štěpu

- ▶ Rejekce **hyperakutní**
  - ▶ Rejekce **akutní**
  - ▶ Rejekce **chronická**
- 

# Hyperakutní rejekce

- ▶ Způsobena preformovanými protilátkami proti systému ABO nebo proti HLA antigenům
- ▶ Dochází k aktivaci komplementu, koagulační kaskády, vzniku trombů, akumulaci neutrofilů, vše vede k poškození štěpu
- ▶ Probíhá řádově během minut až hodin
- ▶ Prevencí je screening preformovaných protilátek a cross-match test

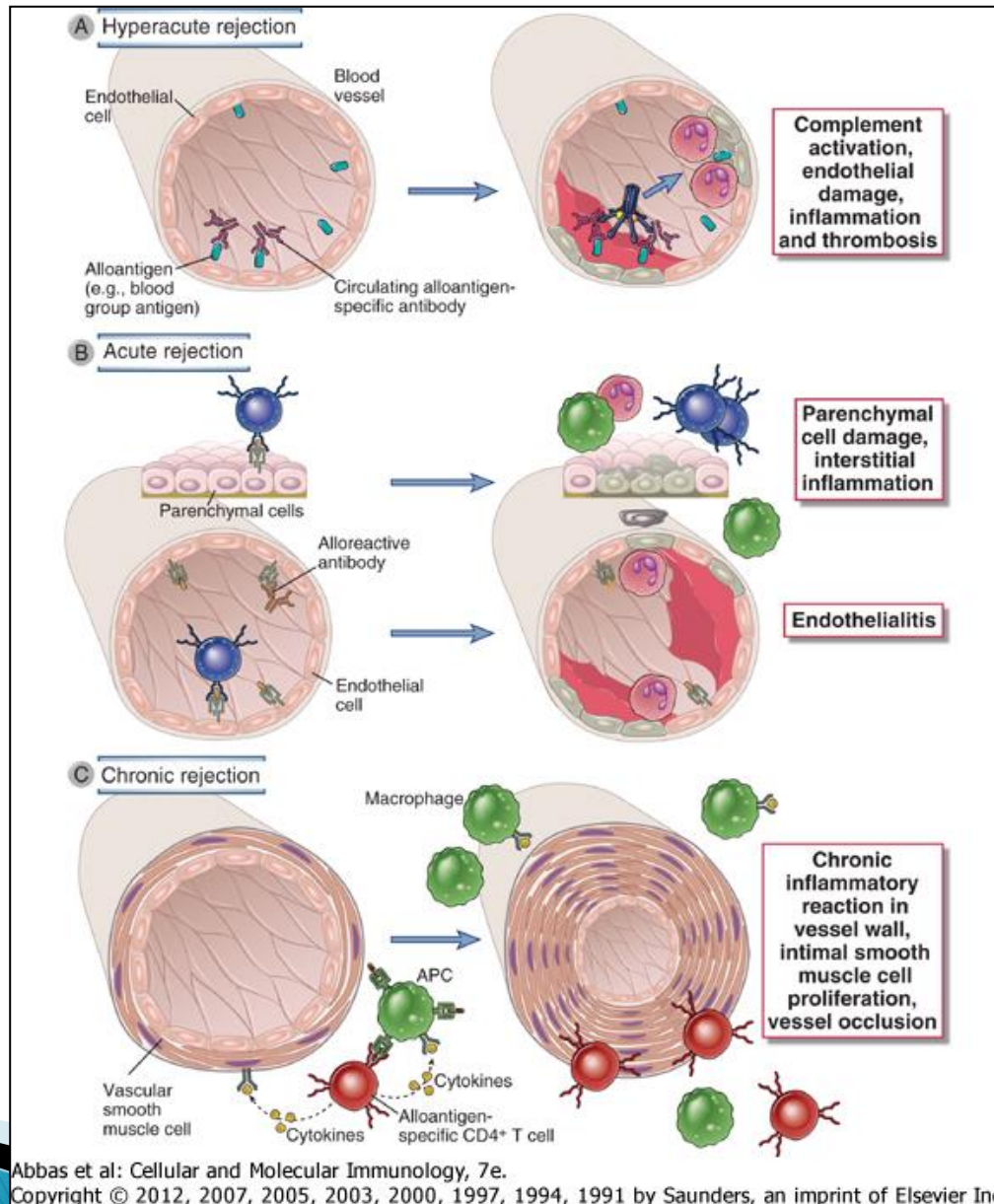
# Akutní rejekce

- ▶ Způsobena rozvíjející se imunitní reakcí příjemce proti HLA antigenům dárce
- ▶ Patogeneticky zapojeny převážně efektorové T-lymfocyty, případně protilátky příjemce
- ▶ Probíhá v rámci dnů až týdnů po transplantaci

# Chronická rejekce

- ▶ Reakce pozdní přecitlivělosti vedoucí k fibrotizaci, poškození cév a postupné ztrátě funkce štěpu
- ▶ Patogeneticky se uplatňují protilátky, T-lymfocyty, důležitou roli hrají rovněž různé cytokiny a růstové faktory
- ▶ Rozvíjí se většinou v řádu měsíců po transplantaci

# Mechanizmy rejekce štěpu





# Transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT)

- ▶ Cílem je osídlit dřeň příjemce kmenovými buňkami dárce s následnou obnovou krvetvorby
- ▶ Užívá se buď kostní dřeň nebo izolované periferní CD34+ kmenové buňky
- ▶ Nutnost HLA typizace s vysokým rozlišením – požadována co největší shoda v HLA systému
- ▶ Indikace:
  - Maligní nádory (leukémie, lymfomy, vybrané solidní tumory – neuroblastom...)
  - Selhání kostní dřeně (aplastická anémie)
  - Závažné primární imunodeficity



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

## ▶ *Transplantace kmenových buněk*

- T lymfocyty ve štěpu dřeně rozeznávají tkáňové antigeny příjemce jako cizorodé

## ▶ *Transplantace solidních orgánů*

- T lymfocyty v transplantátu (např. játra) není možné dobře vymýt – cílovým orgánem GvHD je kostní dřeň

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

- ▶ Akutní GvHR – několik dní až týdnů po transplantaci, dochází k poškození jater, kůže, střevní sliznice
- ▶ Chronická GvHR – řada měsíců až let po transplantaci, charakterizována infiltrací tkání a orgánů Th2 lymfocyty, produkce aloprotilátek, cytokinů, vede k fibrotizaci tkání

# Reakce štěpu proti leukémii (graft versus leukemia, GvL)

- ▶ Reaktivita dárcovských T lymfocytů přenesených společně s kmenovými buňkami vůči zbytkovým leukemickým buňkám příjemce – příjemce je v imunosupresi – spojeno vždy i s GvHD
- ▶ Zatímco GvL je reakcí žádoucí, GvHD je reakcí nežádoucí, snahou je oddělit tyto 2 reakce:
  - Suspenze kmenových buněk bez T-lymfocytů (TL vzniklé z nové kostní dřeně prochází thymovou výchovou) + injekce malého množství TL dárce

**Waiting list**

Krevní skupina  
HLA typizace s nízkým rozlišením

Každé 3 měsíce PRA

Serologické markery infekce  
Infekce HBV, HCV, CMV

**Výběr 50 příjemců**  
Dle ABO, HLA, urgentnost,  
doba čekání

**SPÁDOVÉ HLA LABORATOŘE**

Cross match test

**NÁRODNÍ CENTRUM koordinující  
transplantace ledvin**

Výběr 2 příjemců s negativním  
CMT dle vzdálenosti odběru  
ledviny a centra a jeho bilance

HLA typizace s nízkým rozlišením

**Kadaverózní dárce**

# Imunosupresivní léčba

- ▶ 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

# Dělení imunosupresiv

Mechanismus účinku		Imunosupresivum
Ovlivnění genové exprese		Kortikoidy
Ovlivnění metabolismu DNA	Alkylační agens	Cyclofosfamid
	Inhibice syntézy purinů	Azatioprin, Mykofenolát
	Inhibice syntézy pyrimidinů	Leflunomid
	Antifolika	Metotrexát
Vazba na imunofiliny	Kalcineurinové inhibitory	Cyklosporin, Takrolimus
	Inhibitory mTOR	Sirolimus, Everolimus

# Dělení imunosupresiv – pokračování

Mechanismus účinku		Imunosupresivum
Kinázové inhibitory		Tofaticinib
Imunoglobuliny	Polyklonální	IVIG
	Monoklonální	Rituximab, Infliximab, Adalimumab, etc.
Fúzní proteiny		Etanercept, Abatacept
Analoga cytokinů		Anakinra
Další		Fingolimod, Apremilast, Pirfenidon

# Glukokortikoidy jako imunosupresiva

- ▶ Imunosupresivně působí především dávky 0,5–1 mg Prednisonu/kg/den, udržovací dávka bývá u dospělých 5–10 mg Prednisonu/den
- ▶ Mechanismy účinku:
  - Snížená produkce cytokinů (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2)
  - Snížení exprese adhezivních molekul
  - Inhibice exprese HLA 2.třídy
  - 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

- ▶ Zasahují do metabolismu DNA
- ▶ Antagonisté kyseliny listové – metotrexát (Methotrexat)
- ▶ Alkylační látky – cyklofosfamid (Cyclophosphamide), chlorambucil (Leukeran)
- ▶ Purinové analogy – azathioprin (Azamun, Imuran)
- ▶ Inhibitory inosinmonofosfát dehydrogenázy – mykofenolát mofetil (Cell sept)

# Imunosupresiva zasahující do metabolismu IL-2

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

NFAT: Nuclear Factor of Activated T cells    FKBT: FK- Binding Protein

# Cyklosporin–A (Consupren, Sandimmun, Equoral)

- ▶ Snižuje produkci IL–2 i odpověď T–lymfocytů na tento cytokin
- ▶ Ovlivněny především Th lymfocyty
- ▶ Nežádoucí účinky: nefrotoxicita, hirsutismus, hypertrofie gingiv, neurotoxicita
- ▶ Používán v transplantologii a u závažných autoimunitních chorob

# Přehled monoklonálních protilátek užívaných k potlačení funkce imunitního systému

Cílová struktura	Charakteristika	Název léčiva	Léčebné využití
TNF- $\alpha$	Prozánětlivý cytokin	Infliximab, Adalimumab	RA, JIA, AS, psoriáza, CD, UC
IL-1 $\beta$	Prozánětlivý cytokin	Kanakinumab	Autoinflamatorní choroby
IL-6	Prozánětlivý cytokin	Tocilizumab	RA, JIA
IL-17	Prozánětlivý cytokin (Th17 dráha)	Secukinumab	Psoriáza, AS
CD20	Povrchový znak B-lymfocytů	Rituximab (Okrelizumab)	RA, GPA, B-buněčné malignity, (RS)
CD25	Receptor pro IL-2 na povrchu T-lymfocytů	Basiliximab	Akutní rejekce
CD52	Povrchový znak lymfocytů (T i B)	Alemtuzumab	RS
BLyS	Stimulační faktor pro B-lymfocytů	Belimumab	SLE
$\alpha$ 4 $\beta$ 1 integrin	Adhezivní molekuly	Natalizumab	RS

**Děkuji za pozornost!**

