

Imunosupresivní léky

Imunitní systém lze ovlivňovat jak ve smyslu potenciace, tak suprese. Jako příklad imunostimulačních zásahů lze uvést celou problematiku cílené imunizace – očkování. Ovšem jiné možnosti, jak posílit deficitní imunitní systém, zatím nejsou průkazné a „imunostimulancia“ jsou pouze v kategorii doplňků stravy.

Mnohem významnější úlohu v klinické praxi má imunosuprese a to hlavně v:

- **udržovacích režimech po orgánových transplantacích.** Zde nejde o korekci poruchy, ale záměrně navozený útlum jinak zdravého a normálně fungujícího IS, musí se používat vysoké dávky imunosupresiv, často v kombinacích.
- **léčbě závažných autoimunitních poruch.** Cílem je korekce chybné, nadměrné reaktivity vůči vlastním vnitřním antigenům
- **léčbě alergických stavů.** Cílem je korekce nadměrné patologické reaktivity na vnější antigeny. V této indikaci se imunosupresivní léčba používá spíš výjimečně, a to pouze u závažných stavů, které nelze korigovat jinými léky, např. ze skupiny antihistaminik.

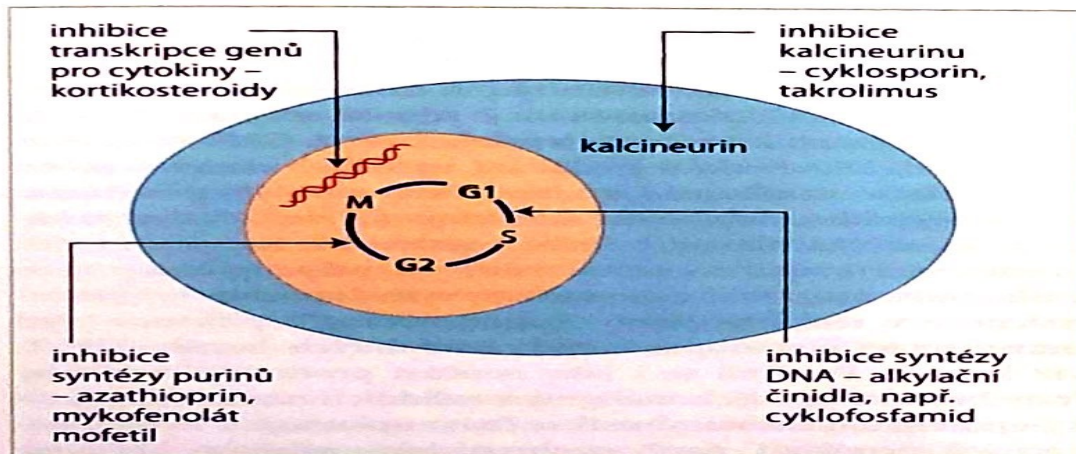
Mezi **nespecifické imunosupresivní postupy** můžeme řadit:

thymektomii, splenektomii nebo ozařování. Tyto postupy tlumí abnormálně reagující složky imunitního systému, ale postihují i ty normálně reagující, což není žádoucí. Proto je snaha zúžit záběr terapeutického působení, tedy usilovat o **specifickou imunoterapii**. Pojem specifická však tady nelze chápat ve smyslu nějakého konkrétního antigenu, ale ve smyslu např. určité skupiny buněk, určitých receptorů, cytokinů apod.

Obecně imunosupresiva mohou působit:

- **antiproliferačně** - tímto působením je více zasažena nespecifická imunita, může to vést až k tzv. dřevnému útlumu (postižení kostní dřevě, jakožto intenzivně se dělicí tkáň)
- **proti T lymfocytům** – více je zasažena buněčná imunita, hrozí vyšší riziko oportunních infekcí a maligních transformací. V dlouhodobém působení je zasažena také spolupráce Th a B lymfocytů a to může mimo jiné vést ke snížené protilátkové odpovědi na nové antigeny, tudíž horší zvládnutí nových infekcí, se kterými se daný jedinec dosud nesetkal.

Imunosupresiva mohou v buňkách imunitního systému působit různým způsobem na různých místech, viz obrázek:



Obr. 7.1 Schematické zobrazení hlavních míst účinku nepoužívanějších imunosupresiv na buněčné úrovni

Zdroj: Chapel H., Haeney M., Misbah S., Snowden N.: Základy klinické imunologie, 6. vydání, John Wiley & Sons, 2014

Rozdělení imunosupresiv podle cíle a mechanismu působení:

1. Kortikoidy

Jsou to látky, které napodobují účinky přirozených hormonů kůry nadledvin-glukokortikoidů. Správně by se měl termín kortikoidy používat pro uměle vytvořené analogy těchto hormonů a termín kortikosteroidy pro přirozené hormony. Ne vždy se ale tato terminologie dodržuje. U syntetických analogů je cílem, aby látka měla silné glukokortikoidní a co možná nejnižší mineralokortikoidní účinky. Příklad používaných léčiv: prednison a prednisolon, což jsou deriváty kortizolu a kortisonu.

Kortikoidy se vážou na intracelulární receptory (jedná se o lipofilní látky) a mohou ovlivňovat transkripci celé řady genů v různých typech buněk.

Nejdůležitější efekty: obecně protizánětlivé působení, konkrétně např.:

- tlumí aktivitu fosfolipázy A2, která uvolňuje z buněčných membrán kyselinu arachidonovou. Ta je dále metabolizována za vzniku na prostaglandinů a leukotrienů, což jsou mediátory zánětu. Kortikoidy tedy tlumí vznik těchto mediátorů.
- snižují expresi adhezivních molekul na imunitních buňkách
- snižují tvorbu prozánětlivých cytokinů v makrofázích a lymfocytech (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, GM-CSF, IL-4, IL-5).
- snižují aktivitu NO syntázy v makrofázích a snižují nich expresi MHCII molekul
- stabilizují membrány bazofilů a snižují tak uvolňování jejich hlavního mediátoru – histaminu
- zvyšují produkci endonukleáz a tím navozují apoptózu lymfocytů.

Závěr: nejdůležitější vliv kortikoidů je snížení tvorby IL-1 v makrofázích a stabilizace membrán imunitních buněk.

Nežádoucí účinky:

Kortikoidy mají celou řadu nežádoucích účinků, z imunologického hlediska je nejdůležitější zvýšení náchylnosti k infekcím, za které je zodpovědné snížení funkce makrofágů a omezení migrace neutrofilů.

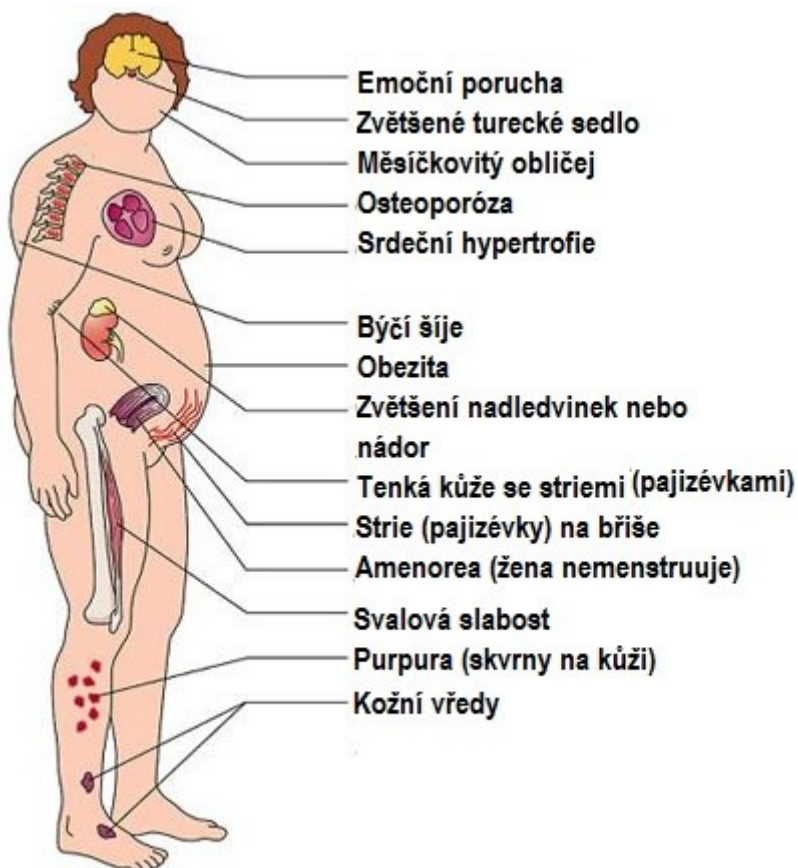
Další nežádoucí efekty: metabolické poruchy plynoucí ze změněného energetického metabolismu tuků a cukrů, hypokalcémie, redistribuce tělesného tuku, osteoporóza, akné, hirsutismus (nežádoucí ochlupení), strie, zpomalení hojení ran, hypertenze, glaukom (zelený zákal-poškození očního nervu v důsledku zvýšeného nitroočního tlaku), katarakta (šedý zákal-zákal čočky), psychické poruchy např. aktivace latentních psychóz.

Některým nežádoucím účinkům lze předcházet: vhodnou dietou lze ovlivnit hospodaření s tuky a cukry, nebo suplementací vápníkem a vitamínem D lze předcházet vzniku osteoporózy.

Pro snížení nežádoucích účinků se zkoušejí různé režimy podávání, např. dávkování co druhý den, nebo podávání vyšších dávek po kratší dobu.

Pozn.: při dlouhodobém užívání se potlačuje syntéza vlastních hormonů, proto je nutné pozvolné vysazování.

Takhle to pak dopadne s kortikoidy...



2. Látky zasahující do metabolismu DNA. Inhibují dělicí se buňky, hlavně jde o lymfocyty. Negativně však mohou ovlivňovat i další dělicí se populace buněk (mají nežádoucí efekty na krvetvorbu a obnovu sliznic). Ve vyšších dávkách se používají také jako cytostatika v onkologii, protože inhibují dělení nádorových buněk.

Patří sem několik skupin látek:

- Antagonisté nukleotidů-azathioprin, mykofenolát
- Alkylační látky-cyklofosfamid
- Antimetabolity-metotrexát

Azathioprin: začal se používat v 60. letech minulého století, hlavně při transplantacích ledvin. Po chemické stránce se jedná o thiopurin, tedy analog purinu, ale s vázaným atomem síry. Jeho přítomnost inhibuje syntézu DNA, působí tedy na dělicí se buňky. Metabolizuje se v játrech a účinné jsou až vzniklé metabolity. Působí hlavně snížení počtu NK buněk a T lymfocytů, méně ovlivňuje B lymfocyty. Při dlouhodobém podávání hrozí kromě poškození jater také útlum kostní dřeně, což může vést k neutropenii a trombocytopenii. Tyto cytopenie mohou do určité míry přispívat k imunosupresivnímu účinku, častěji je ale tento útlum až příliš silný, a tudíž se projevuje jako nežádoucí účinek.

Mykofenolát: inhibuje klíčový enzym pro syntézu purinových nukleotidů – inosinmonofosfát dehydrogenázu-IMP. Blokuje tak buněčný cyklus v G1 fázi. Více citlivé jsou k jeho působení lymfoidní buňky než myeloidní, protože lymfoidní jsou více závislé na syntéze purinů de novo. Enzym se nachází i v jiných tělních buňkách, ale je méně citlivý k působení mykofenolátu než u lymfocytů. Mykofenolát se používá jako náhrada při selhání léčby azathioprinem a je součástí léčebných protokolů po orgánových transplantacích.

Cyklofosfamid: způsobuje alkylaci DNA a tím interferuje s jejím zdvojováním v premitotické fázi. Různé tkáně mají různou schopnost reparace těchto poškození DNA, odtud pramení různá citlivost buněk a tkání vůči tomuto léčivu. Inhibuje buněčnou (Tc lymfocyty) ale i protilátkovou imunitu (přes útlum Th lymfocytů). Potlačení protilátkové odpovědi je dosti významné ve srovnání s jinými léčivy z této skupiny. Stejně jako azathioprin se i cyklofosfamid metabolizuje na aktivní formu v játrech a jako hlavní nežádoucí účinky se uvádí riziko aktivace latentních virových infekcí (cytomegalovirus) a urotoxicita, která může vést k nádorům močového měchýře (metabolit akrolein, který se tvoří, je kancerogenní)

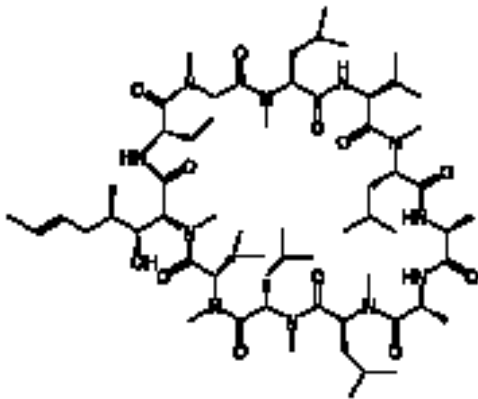
Metotrexát: blokuje vznik kyseliny listové, která je nutná jako koenzym při vzniku thimidinu. Nedostatečná tvorba thimidinu je limitující pro syntézu DNA. Metotrexát se hlavně využívá při léčbě revmatoidní artritidy.

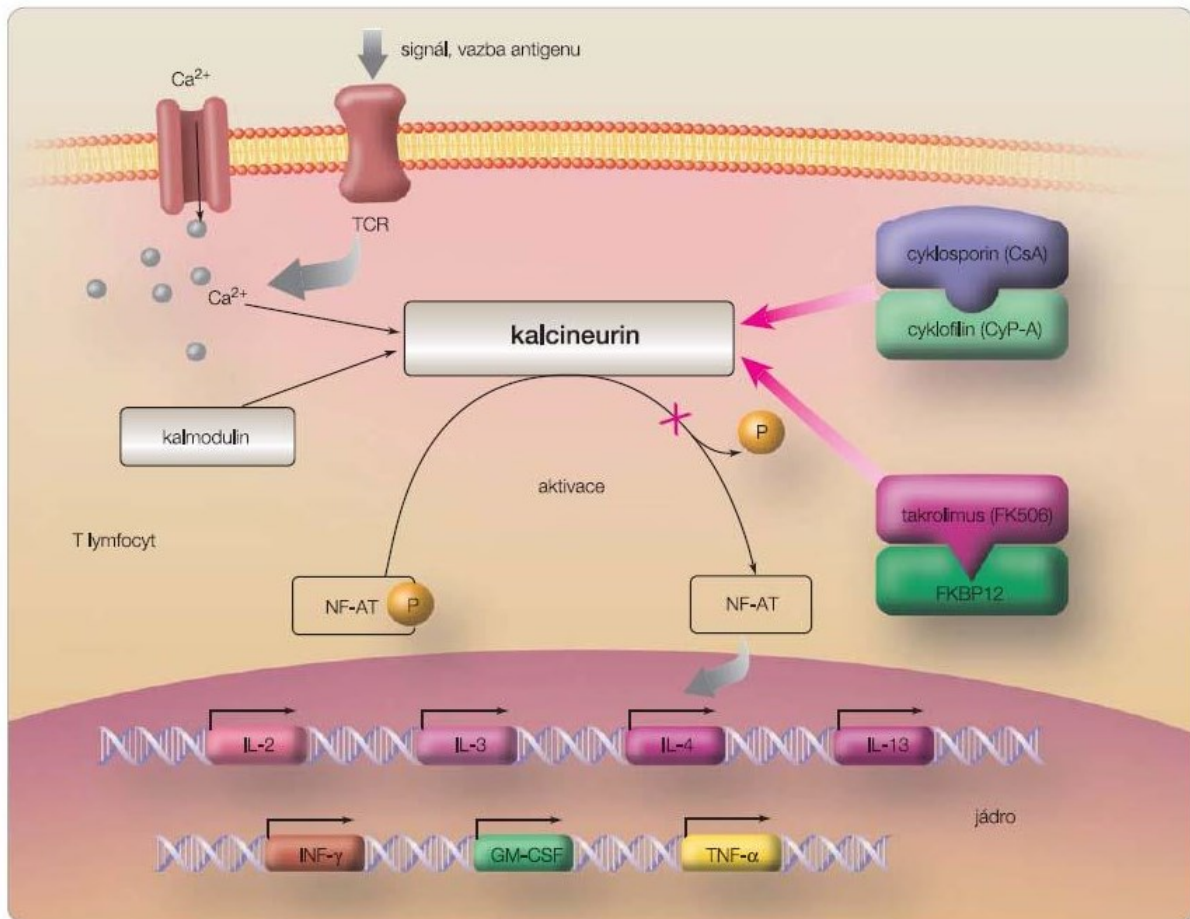
3. Látky inhibující preferenčně buněčné složky imunity:

Cyklosporin: je asi nejvýznamnější imunosupresivum, začal se používat v posttransplantační léčbě v letech 1976-8 a přinesl skokový posun v rozvoji transplantologie. Je to přírodní látka – metabolit z plísně *Tolypocladium inflatum*, po chemické stránce je to cyklický peptid z 11 aminokyselin, je hydrofobní, rozpustný v oleji, pasivní difúzí může procházet buněčnou membránou. Jeho hlavní imunologický účinek spočívá v inhibici syntézy IL-2 a tím tlumí proliferaci Th lymfocytů. IL-2 je klíčový cytokin pro proliferaci a vyžívání Th lymfocytů a ty jsou zase nutné pro tvorbu protilátek v B lymfocytech.

Cyklosporin ovlivňuje na úrovni genové exprese syntézu i jiných cytokinů, ale IL-2 má největší význam. V buňce se cyklosporin váže na cyklofilin – to je specifický vazebný protein a vzniklý komplex pak inhibuje kalcineurin. Kalcineurin je fosfatáza, která defosforyluje mnoho proteinů včetně specifického faktoru aktivovaných lymfocytů (NFAT). Tento faktor pak vstupuje do jádra a aktivuje transkripci genů pro cytokiny. Cyklosporin způsobí hned na začátku inhibici kalcineurinu, což celý popsany proces utlumí a přepis genů pro cytokiny nenastane, tudíž cytokiny nevzniknou. Viz obrázky.

Cyklosporin působí, jak už bylo řečeno hlavně na T lymfocyty a B lymfocyty. Na APC buňky přímý vliv nemá, může ale působit na fagocyty, u nichž inhibuje fúzi fagosomu a lyzozomu. Má bohužel i vedlejší účinky: je nefrotoxický díky působení na mesangiální buňky v ledvinách a způsobuje renální fibrózu. Dále je také hepatotoxický, zvyšuje krevní tlak, způsobuje hyperlipidémii, podporuje osteoporózu, vznik lymfomů, růst nežádoucího ochlupení. Vzorec cyklosporinu (jen pro info):

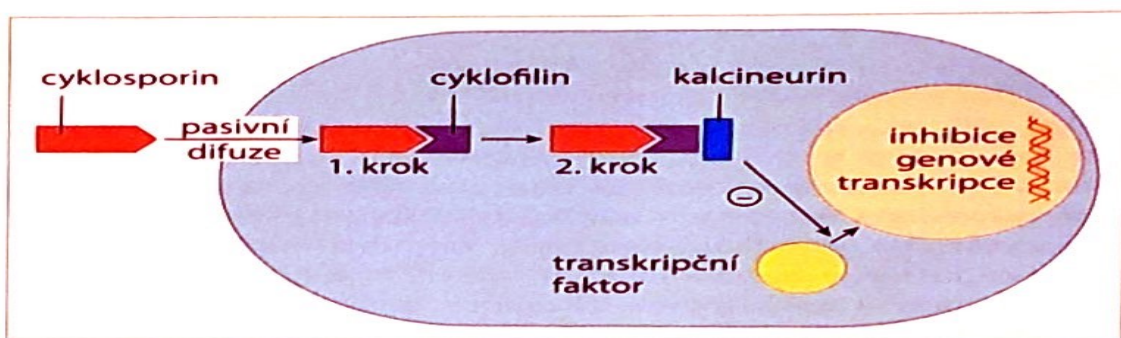




Obr. 1 Vliv inhibitorů kalcineurinu na buněčnou signalizaci T lymfocytu.

Po stimulaci T lymfocytu prostřednictvím jeho receptoru pro antigen (TCR – T-Cell Receptor) vede buněčná signalizace k aktivaci proteinkinázy C a ke zvýšení intracelulární koncentrace kalcia. Kalcium a kalmodulin aktivují kalcineurin (fosfatázu důležitou pro aktivaci řady transkripčních faktorů). Dochází zejména k defosforylaci (a tím k aktivaci) nukleárního faktoru aktivovaných T buněk (NFAT – Nuclear Factor of Activated T-cells). Ten se pak translokuje do jádra a reguluje expresi řady genů (např. geny pro IL-2, IL-4, INF- γ , GM-CSF, IL-3, IL-13 a TNF- α). Imunosupresiva ze skupiny inhibitorů kalcineurinu ve vazbě na příslušné komponenty (komplex takrolimus-FKBP12 a komplex cyclosporin-cyklofilin) tyto pochody inhibují.

Zdroj: Sobotková, Bartůňková: Antibiotická imunosupresiva. Remedia: 18, 3 2008



Obr. 7.3 Mechanismy imunosupresivního účinku cyclosporinu. Ve druhém kroku se cyclosporin-cyklofilinový komplex váže na kalcineurin a inhibuje ho. Kalcineurin je klíčový enzym zodpovědný za translokaci transkripčních faktorů z cytoplazmy do jádra. Přerušení tohoto kroku brání genové transkripci IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a INF- γ .

Zdroj: Chapel H., Haeney M., Misbah S., Snowden N.: Základy klinické imunologie, 6. vydání, John Wiley & Sons, 2014

Takrolimus označovaný též FK506 je také houbový metabolit, působí podobně jako cyklosporin, ale má odlišnou strukturu a váže se na jiný cytoplasmatický protein (imunofilin). Inhibuje syntézu většího počtu cytokinů a je až 100x silnější ve svém účinku než cyklosporin. Působí selektivněji na T h lymfocyty. Způsobuje však bohužel neurologické poruchy jako závratě, třes, bolesti hlavy.

Rapamycin je také houbového původu, má ale odlišný mechanismus působení – neinhibuje kalcineurin, ale tlumí proliferaci T lymfocytů indukovanou IL-2.

4. Monoklonální protilátky: existuje celá řada monoklonálních protilátek, které na různých místech zasahují do interakcí mezi APC buňkami a T a B lymfocyty. Využívají se jednak v transplantologii, ale větší uplatnění nacházejí v léčbě autoimunitních chorob.

Příklad protilátek používaných v transplantologii:

OKT-3 protilátka proti CD3 receptoru, který je na všech T lymfocytech, používá se už dlouho při léčbě rejekce ledvin a srdce. Nežádoucí účinky mohou být horečka způsobená neřízeným vyplavováním cytokinů po vazbě protilátky na receptory, hypotenze při první infúzi a dlouhodobě zvýšená incidence malignit (asi kvůli snížení imunitních funkcí lymfocytů)

Protilátka proti CD25, což je receptor pro IL-2 na T lymfocytech – také se používá jako prevence rejekcí, hlavně u ledvin

Protilátka proti CD4 spíše se používá při léčbě autoimunit, např. revmatoidní artritidy.

Pozn. často se používají tzv. humanizované protilátky, kde myšího původu jsou pouze antigen vázající hypervariabilní oblasti a zbytek molekuly je lidského původu. Takové protilátky nevyvolávají u pacienta tvorbu anti-myších protilátek, jako by tomu bylo v případě použití myší monoklonální protilátky.

Zásady péče o pacienty na imunosupresi:

Musí být pravidelně sledováni ve smyslu kontroly základního onemocnění a kontroly nežádoucích účinků. Sleduje se pravidelně krevní obraz, nejdříve týdně, později jednou za dva měsíce, po několika měsících se má kontrolovat humorální imunita a z buněčné imunity hlavně CD4 lymfocyty. Při delším užívání imunosuprese hrozí u pacientů riziko vzniku malignit. Příčinou je útlum protinádorové imunity imunosupresivou a jejich možné mutagenní působení.