

Immunfarmakológia

“from molecular to clinical”

Az immunfarmakológia tárgya

- az immunrendszerre ható farmakonok
 - **célzottan** immunrendszeri hatásra tervezve/alkalmazva
 - immunszuppresszív
 - immun- **stimulátor** / **modulátor**
 - **aspecifikus** ↔ **specifikus**
 - DE más gyógyszerek is kiválthatnak immunreakciókat / befolyásolhatják az immunrendszert
 - nem kívánt immunológiai reakciók (hiperszenzitivitás = allergia)
 - immunreakciók következményeit befolyásolják: pl. antihisztaminok / NSAIDs / kortikoszteroidok
- tágabb értelemben: *immunológiai eszközök* más szervek betegségeinek kezelésére
 - pl. DAGANATOK
 - Id. biológiai terápia

Az immunszuppresszív gyógyszerek fő indikációi

- **transzplantáció**

- az átültetett szerv rejekciójának megelőzése és kezelése

- *graft versus host* betegség

- **autoimmun betegségek**

Transzplantáció

autograft: donor és recipiens azonos

syngraft (isograft): donor és recipiens különböző, de genetikailag egyforma

egypetűjű ikrek

beltenyésztett egértörzs tagjai

két (azonos) beltenyésztett egértörzs keresztezéséből származó F1 hibridek

allograft (homograft): donor és recipiens azonos fajhoz tartozó, de genetikailag különböző

xenograft (heterograft): donor és recipiens nem azonos fajhoz tartozik

Néhány immunszuppresszív szerrel kezelt autoimmun kórkép

- rheumatoid arthritis
- juvenilis arthritis
- Sjögren szindróma
- psoriasis
- SLE
- sclerosis multiplex

Immunszuppresszív szerek

- Citotoxikus szerek
- Kortikoszteroidok - glükokortikoidok
- A citokin-gének expresszióját gátló szerek
 - cyclosporin, tacrolimus
- A limfociták sejtfelszíni molekuláihoz kötődő szerek
- Anticitokinek
- Egyéb immunszuppresszív szerek
 - sirolimus, glatiramer, omalizumab

Immunszuppresszív szerek

- **Citotoxikus szerek**
- Kortikoszteroidok - glükokortikoidok
- A citokin-gének expresszióját gátló szerek
 - cyclosporin, tacrolimus
- A limfociták sejtfelszíni molekuláihoz kötődő szerek
- Anticitokinek
- Egyéb immunszuppresszív szerek
 - sirolimus, glatiramer, omalizumab

Citotoxikus szerek

daganatkemoterápiás szerekkel: **azonosak** / **hasonlóak** / **különbözők**

- **Antimetabolitok**

- purin

- **azathioprin** → **6-merkaptopurin**

- **mikofenolát mofetil**

- pirimidin

- **leflunomid**

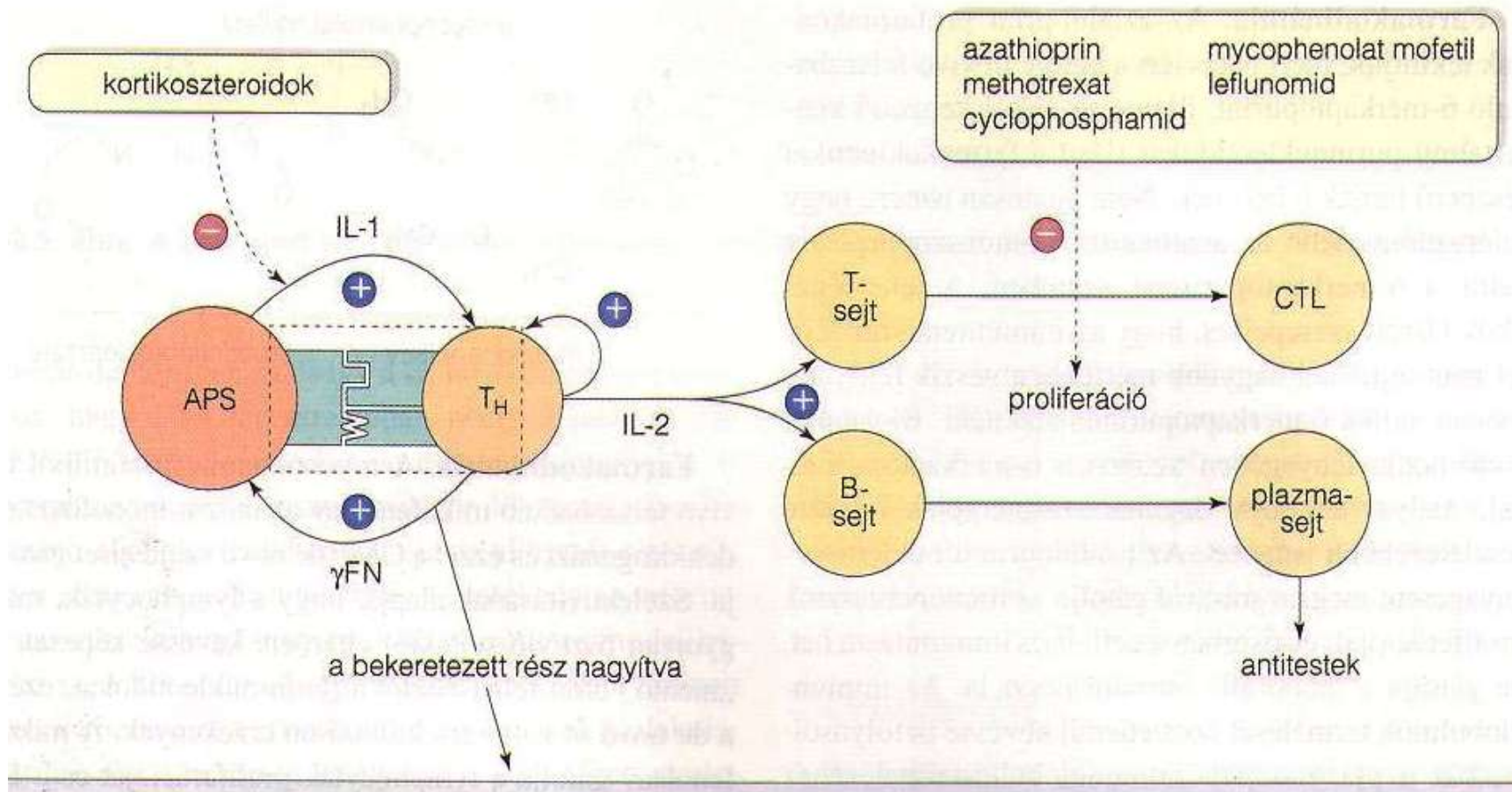
- folsav-antagonisták

- **methotrexat**

- **Alkiláló szerek**

- **ciklofoszfamid**

Hatásmechanizmus

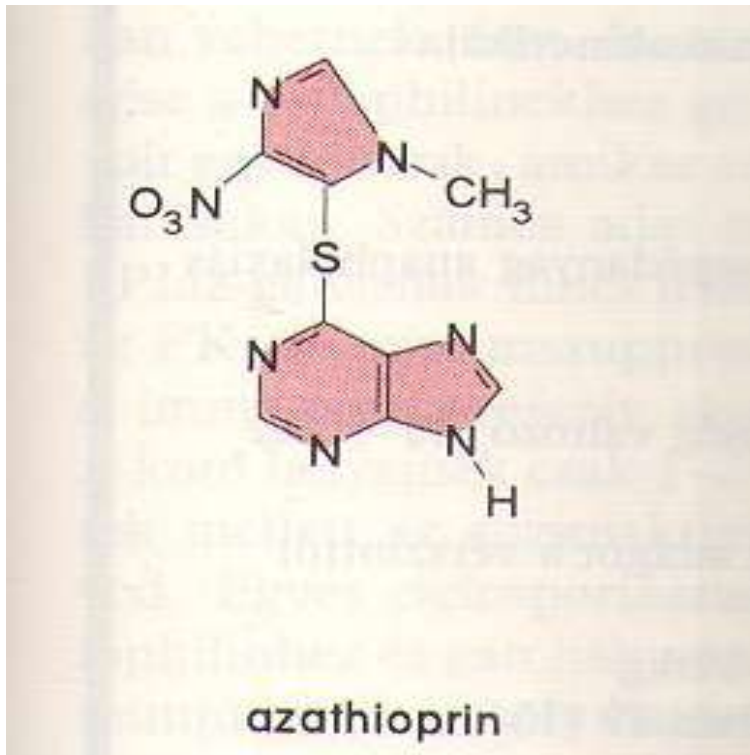


szelektivitás ← a primer immunválasz kialakulása során alkalmazva

Citotoxikus szerek

- **Antimetabolitok**
 - purin
 - **azathioprin**
 - mikofenolát mofetil
 - pirimidin
 - leflunomid
 - folsav-antagonisták
 - methotrexat
- **Alkiláló szerek**
 - ciklofoszfamid

purin-antimetabolit: azathioprin



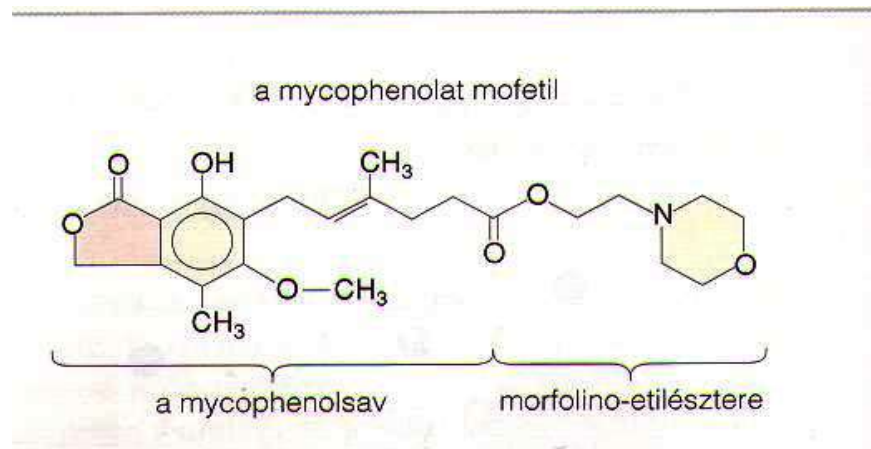
- **profarmakon**
 - azathioprin → 6-merkaptopurin (6-MP)
 - intracellulárisan tovább alakul
 - HGPRT: 6MP → tioinozinsav
 - merkaptopurin-tartalmú nukleotidok (hatás ≈ szöveti koncentrációval)
- **daganatkemoterápiában: 6-MP**
- **6-MP lebontás**
 - máj: xantin-oxidáz
 - 6-tio-húgysav
 - **allopurinol interakció**
- **indikáció**
 - **allogén transzplantáció**
 - **rheumatoid arthritis, Crohn, SLE ...**

Miért jobb immunszuppresszióra?
immunsejtekbe
több jut (megoszlás) / jobban átalakul

- ✓ hematológiai toxicitás
- ✓ mutagén potenciál
- ✓ malignus daganatok fokozott rizikója

Citotoxikus szerek

- **Antimetabolitok**
 - purin
 - azathioprin
 - **mikofenolát mofetil**
 - pirimidin
 - leflunomid
 - folsav-antagonisták
 - methotrexat
- **Alkiláló szerek**
 - ciklofoszfamid

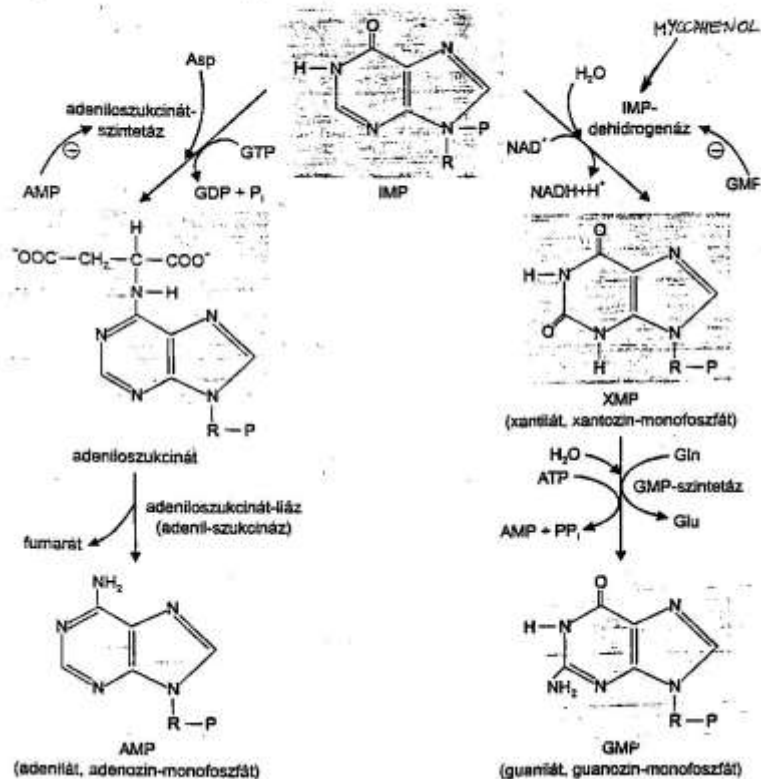


- mikofenolát-mofetil: **farmakokinetika**
 - **profarmakon**
 - máj: hidrolízis → aktív metabolit
 - mikofenolát-mofetil → első passzázs → mikofenolsav
 - elimináció
 - **glükuronsavas konjugáció**
 - kiválasztás vizeletben (90%)

A mikofenolát gátolja a *de novo* GMP-szintézist

Hatásmechanizmus

az inozin-monofoszfát-dehidrogenázt gátolja → GMP-pool kimerül
a "salvage" út nem elég az aktivált lymphocyták proliferációjához
antiproliferatív T- és B-lymphocytákban

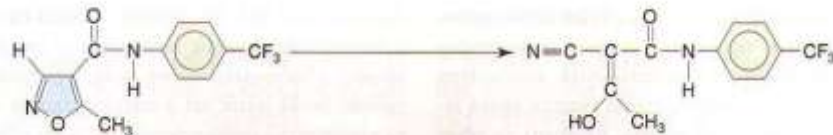


- gátolja az inozin-monofoszfát-dehidrogenázt → *de novo* GMP szintézis gátolt
- a GMP-pool kimerül
- a „mentő útvonal” nem elég az aktivált limfociták proliferációjához
- a sejtszaporodás gátlása aktivált B- és T-limfocitákban
- **indikáció**
 - allogén transzplantátum rejekciójának megelőzése

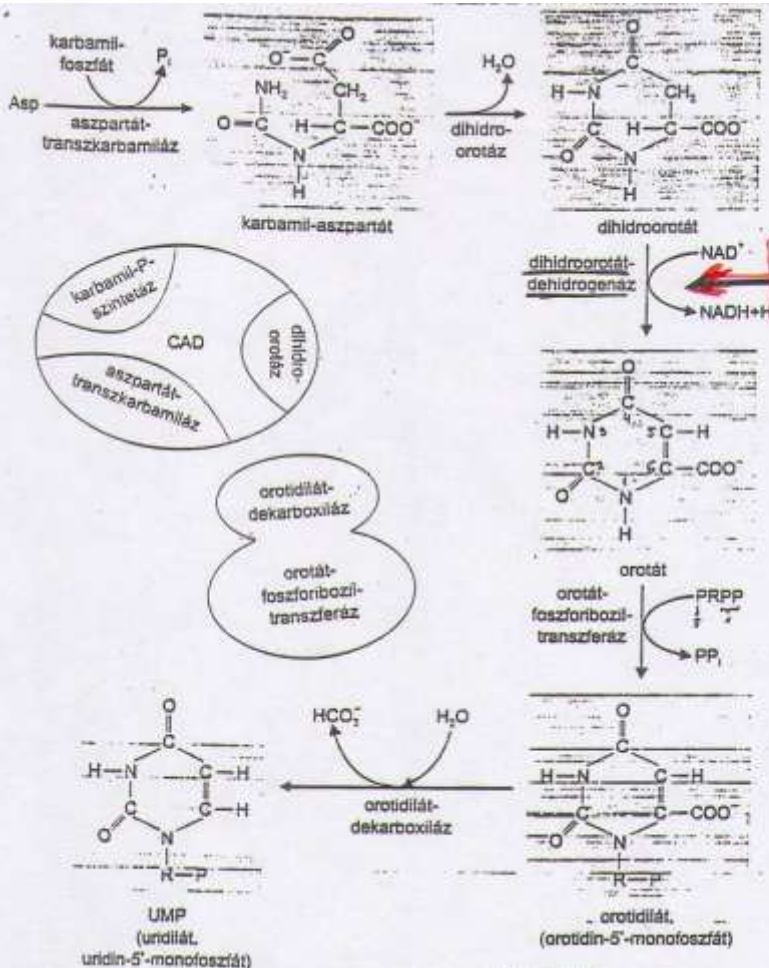
- ✓ cyclosporinnal és glükokortikoidokkal együtt
- ✓ főként gasztrointesztinális mellékhatások
- ✓ vesetoxicitása NEM jelentős

Citotoxikus szerek

- **Antimetabolitok**
 - purin
 - azathioprin
 - mikofenolát mofetil
 - pirimidin
 - **leflunomid**
 - folsav-antagonisták
 - methotrexat
- **Alkiláló szerek**
 - ciklofoszfamid



59.2. ábra. A leflunomid és a belőle az izoxazolgyűrű felnyílásával kialakuló aktív metabolit(A77.1726) szerkezete



- a leflunomid aktív metabolitja
 - gátolja a dihidro-orotát-dehidrogenázt
 - ezzel **gátolja a *de novo* pirimidin-szintézist**
- $t_{1/2} \sim 14$ nap
 - telítő adag, majd fenntartó adag
 - **enterohepatikus cirkuláció**
- **indikáció**
 - **rheumatoid arthritis**
 - *disease-modifying (DMARD)*
- **teratogén, terhességi kat.: X**
- **májkárosodást okozhat**

Citotoxikus szerek

- **Antimetabolitok**
 - purin
 - azathioprin
 - mikofenolát mofetil
 - pirimidin
 - leflunomid
 - folsav-antagonisták
 - **methotrexat**
- **Alkiláló szerek**
 - ciklofoszfamid

Methotrexat: hatásmechanizmus

proliferáció ↓

additional immuno ↓

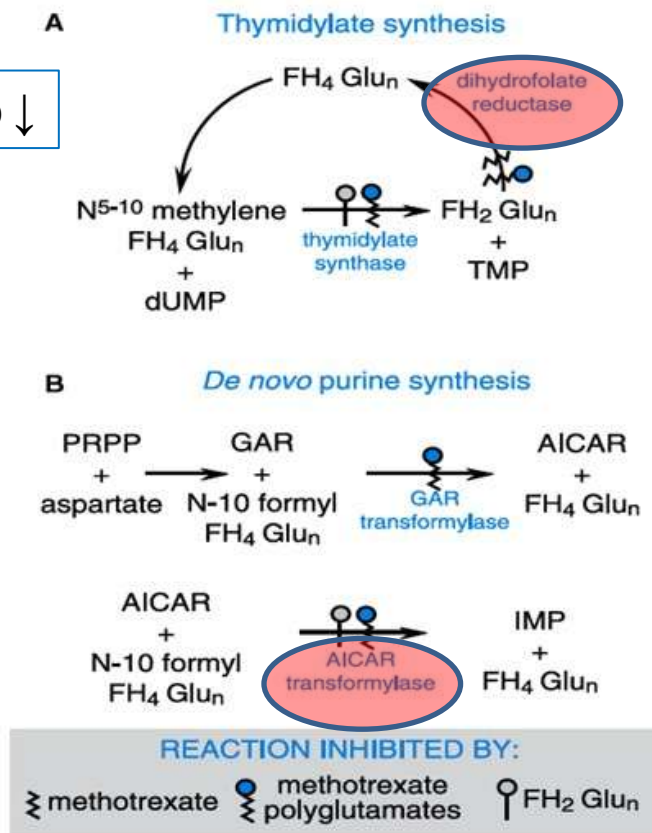


FIGURE 51-4 Sites of action of methotrexate and its polyglutamates. AICAR, aminoimidazole carboxamide; TMP, thymidine monophosphate; dUMP, deoxyuridine monophosphate; FH₂ Glu_n, dihydrofolate polyglutamate; FH₂ Glu₄, tetrahydrofolate polyglutamate; GAR, glycylamide ribonucleotide; IMP, inosine monophosphate; PRPP, 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate.

- dihidrofolsav-reduktáz
 - timidilát-szintáz → DNS szintézis
- AICAR-transzformiláz
 - AICAR↑ → adenzin-dezamináz gátlás → adenzin↑ → RR↓ → immunszuppresszió

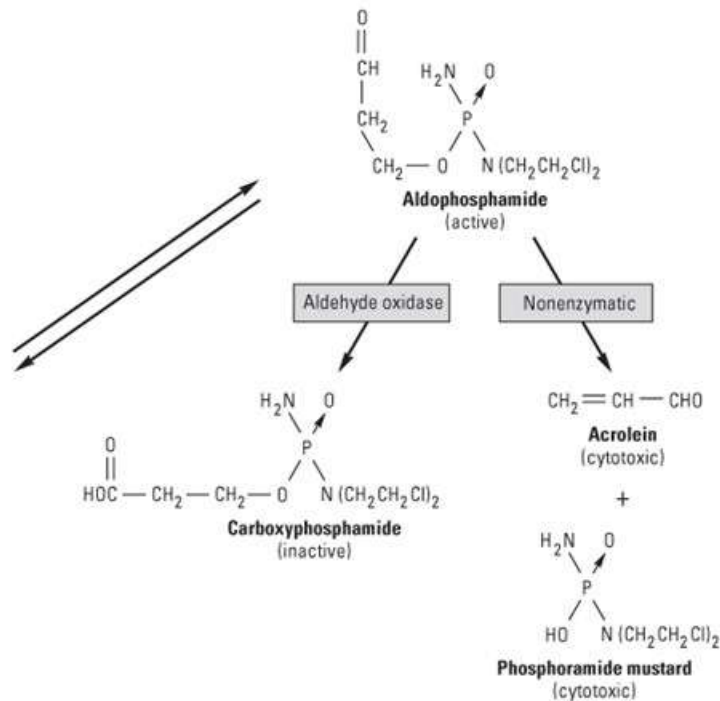
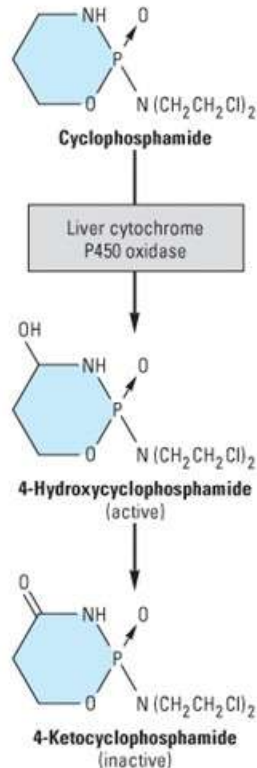
- ✓ immunszuppresszív adag kisebb
- ✓ rheumatoid arthritis / psoriasis

Citotoxikus szerek

- **Antimetabolitok és enzimgátló**
 - purin
 - azathioprin
 - mikofenolát mofetil
 - pirimidin
 - leflunomid
 - folsav-antagonisták
 - methotrexat
- **Alkiláló szerek**
 - **ciklofoszfamid**

Ciklofoszfamid

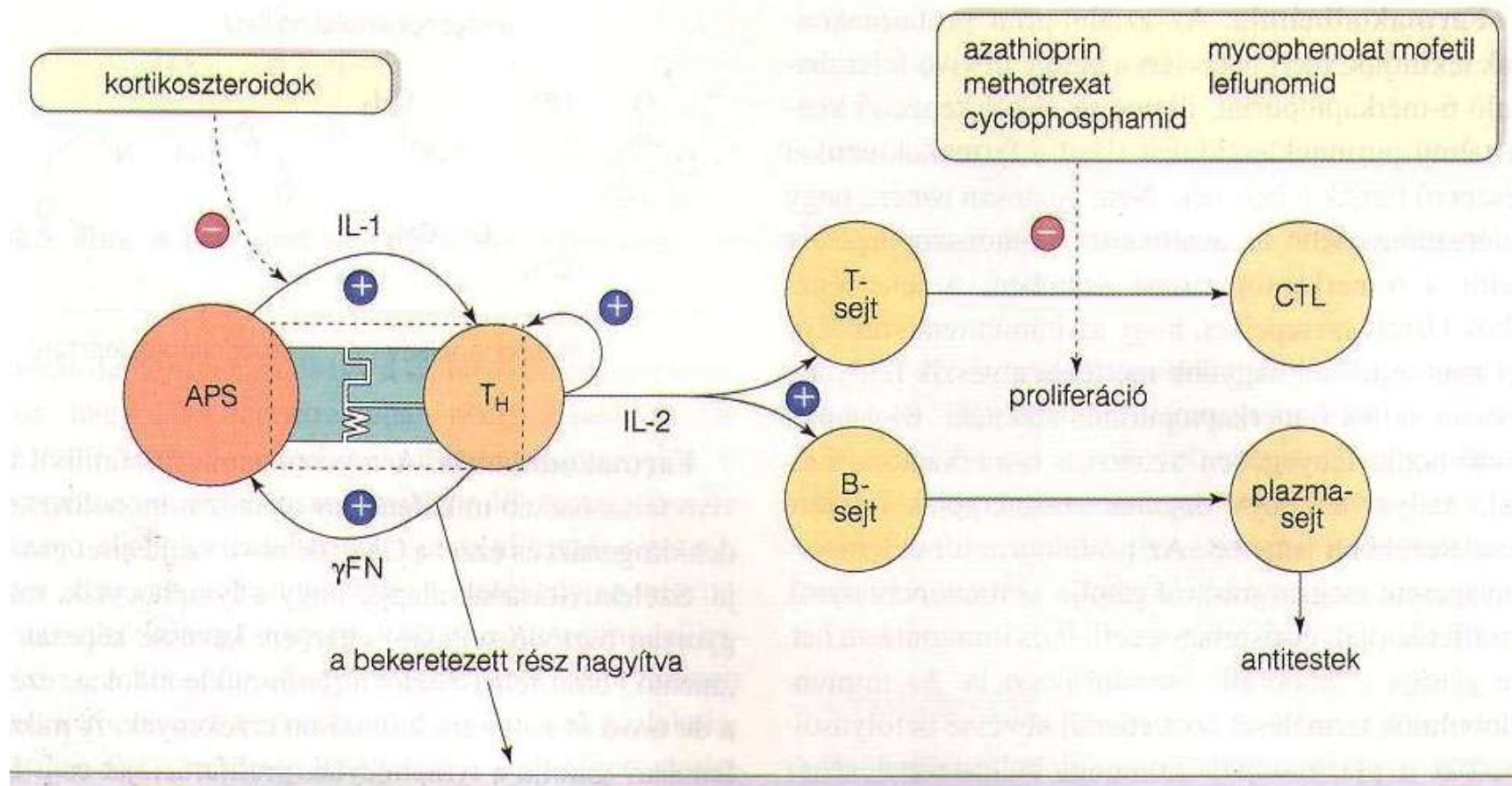
- profarmakon
- daganatkemoterápiában nagyobb adag
- immunszuppresszióra: pl. SLE / lupus nephritis



Immunszuppresszív szerek

- Citotoxikus szerek
- **Kortikoszteroidok - glükokortikoidok**
- A citokin-gének expresszióját gátló szerek
 - cyclosporin, tacrolimus
- A limfociták sejtfelszíni molekuláihoz kötődő szerek
- Anticitokinek
- Egyéb immunszuppresszív szerek
 - sirolimus, glatiramer, omalizumab

Kortikoszteroidok - glükokortikoidok



Kortikoszteroidok - glükokortikoidok

hatásmechanizmus:

- **intracelluláris receptor** → citokin géntranszkripció ↓ (IL-1, IL-2, IL-6, IFN α , TNF α)
- sejtek közötti kommunikáció ↓
- a **celluláris immunitást** erősebben gátolják, mint a humorális immunválaszt

+ csökkentik:

- a gyulladásos mediátorok termelését
- a fagociták kemotaxisát
- a gyulladásos sejteknek a keringésből a szövetekbe való vándorlását
- a fagociták baktericid és fungicid aktivitását

indikáció:

- allogén transzplantáció
- autoimmun betegségek

immunszuppresszióra többnyire használt a:

- prednisolon / prednison
- metilprednisolon

mellékhatások !

tartós alkalmazás után !

Euphoria
(though sometimes
depression or psychotic
symptoms, and emotional
lability)

Buffalo hump

(Hypertension)

Thinning
of skin

Thin arms
and legs:
muscle wasting

Also:

Osteoporosis

Tendency to hyperglycaemia

Negative nitrogen balance

Increased appetite

Increased susceptibility to infection

Obesity

(Benign intracranial
hypertension)

(Cataracts)

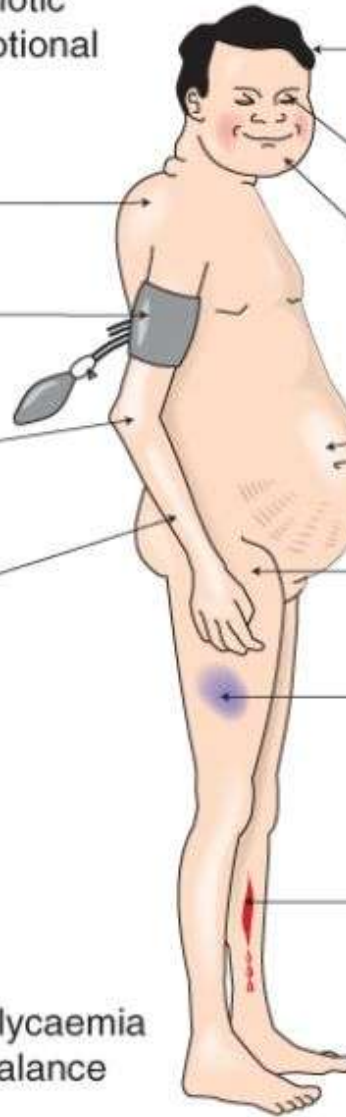
Moon face, with red
(plethoric) cheeks

Increased
abdominal fat

(Avascular necrosis
of femoral head)

Easy bruising

Poor wound
healing



Immunszuppresszív szerek

- Citotoxikus szerek
- Kortikoszteroidok - glükokortikoidok
- **A citokin-gének expresszióját gátló szerek**
 - cyclosporin, tacrolimus
- A limfociták sejtfelszíni molekuláihoz kötődő szerek
- Anticitokinek
- Egyéb immunszuppresszív szerek
 - sirolimus, glatiramer, omalizumab

biológiai terápiás eszközök

A citokin-gének expresszióját gátló szerek: calcineurin-gátlók

- cyclosporin
- tacrolimus (FK506)
- pimecrolimus (lokális használat)

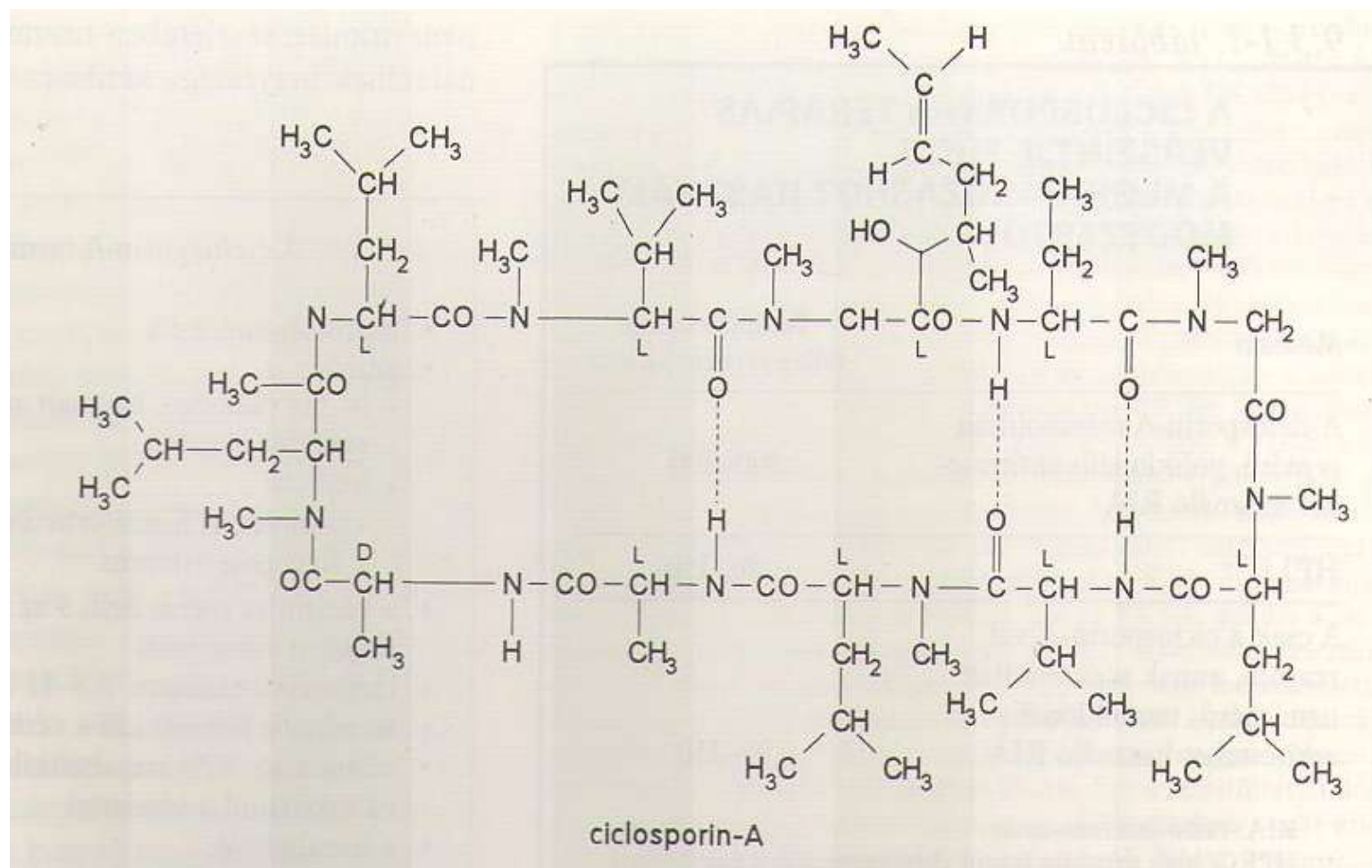
Cyclosporin

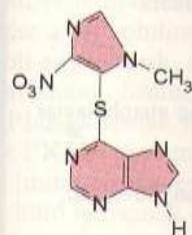
- talajban élő gomba termeli
 - *Tolypocladium inflatum* (*Hypocladium inflatum* gams, *Beauveria nivea*)
- bevezetése: 1983
- az **allogén szervtranszplantáció** legfontosabb gyógyszeres előmozdítója
- elsősorban a celluláris immunitást gátolja
- **csontvelőkárosító hatása nincs**
- **a vesét károsíthatja**



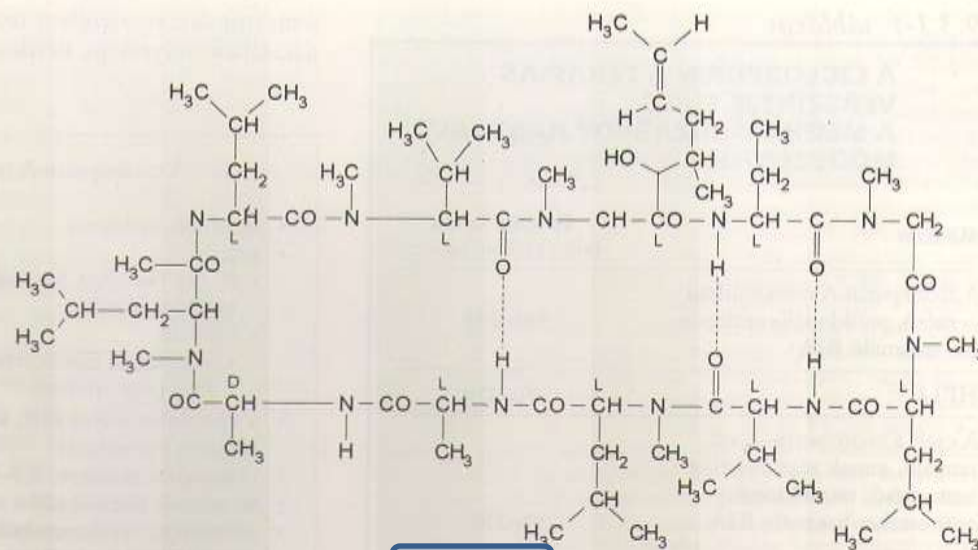
Cyclosporin

ciklikus peptid, 11 aminosav, közülük 7 N-metilált
móltömeg: 1203 dalton; **lipofil, hidrofób**

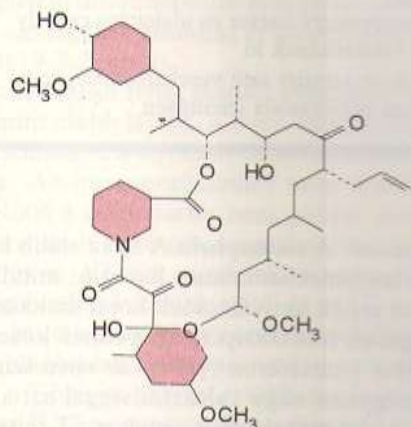




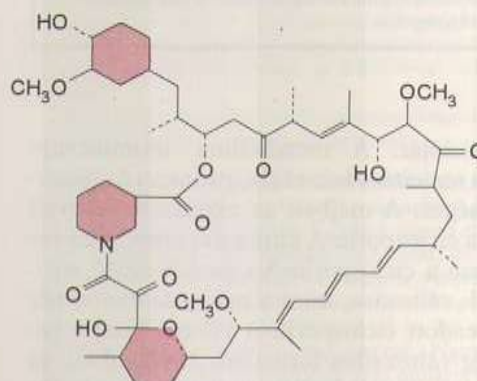
azathioprin



ciclosporin-A

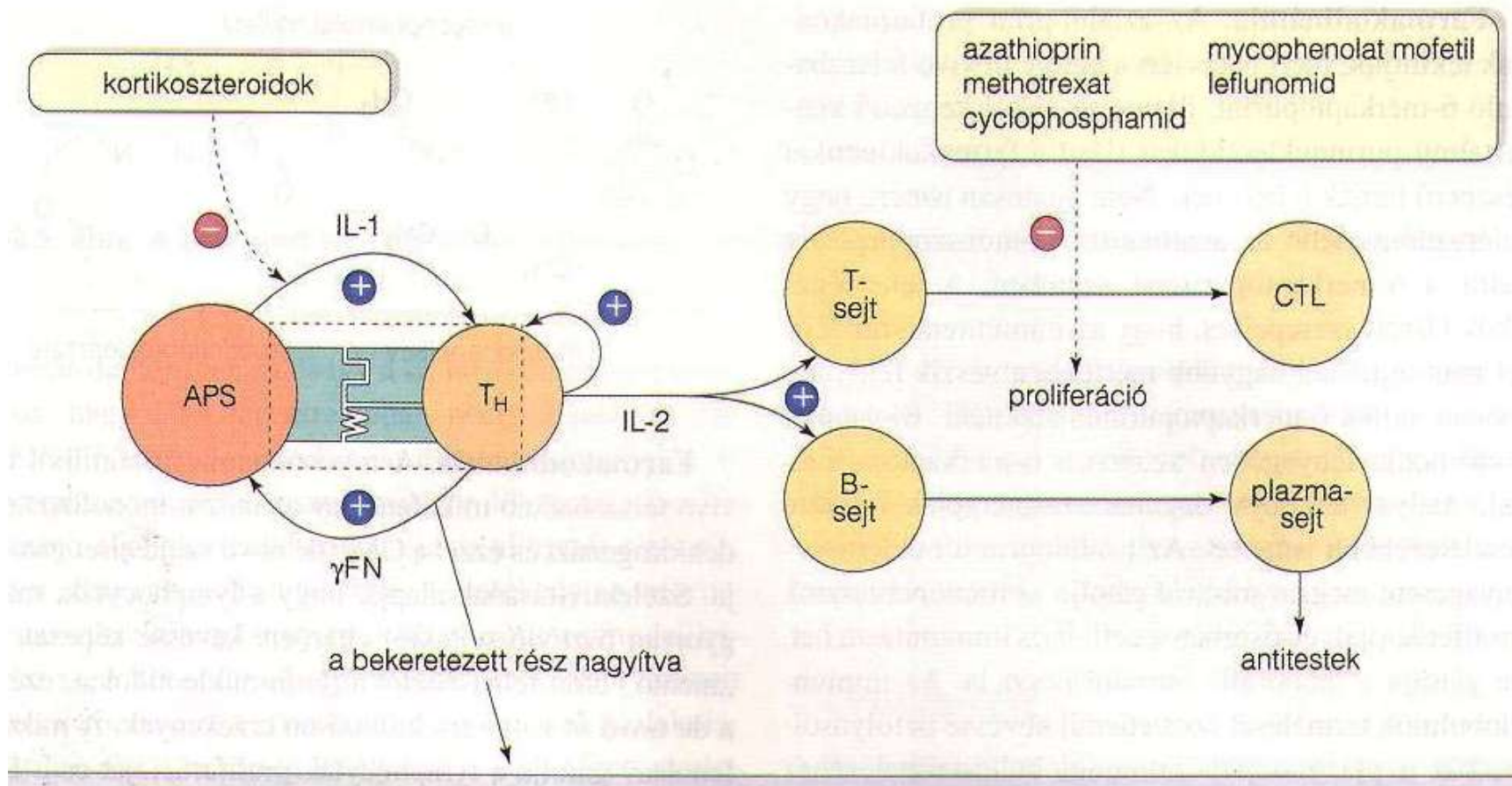


FK-506 (tacrolimus)

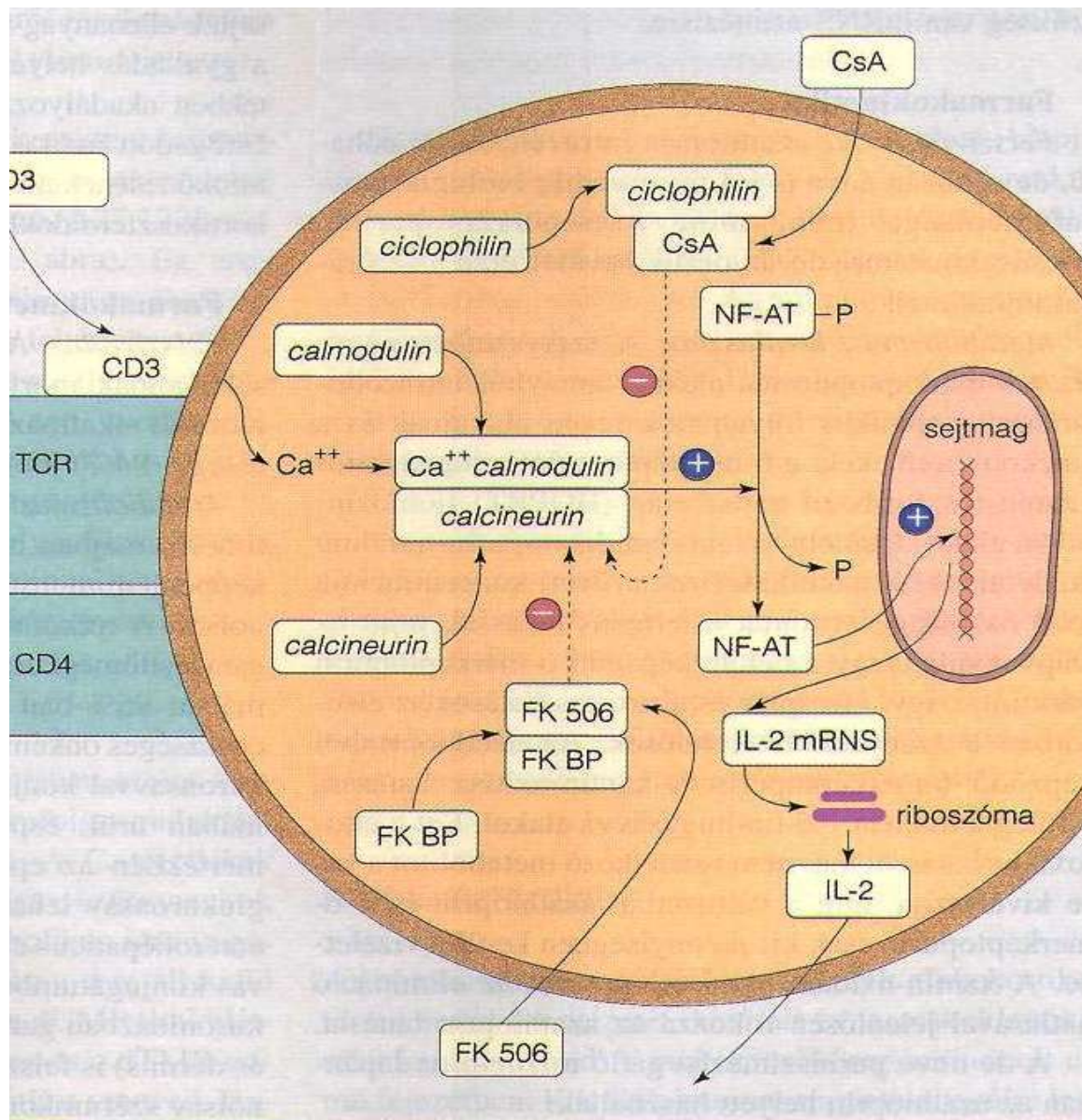


rapamycin

9.3.1-1. ábra. Néhány immunszuppresszív gyógyszer szerkezeti képlete: az azathioprin purinanalóg, a ciclosporin-A ciklikus peptid, az FK506 és a rapamycin pedig makrolid



A cyclosporin és a tacrolimus gátolja a calcineurin foszfatáz-aktivitását



CsA = ciklosporin

FK506 = tacrolimus

FKBP = FK-binding protein

TCR = T-cell receptor

NF-AT = *Nuclear Factor of Activated T-cells*

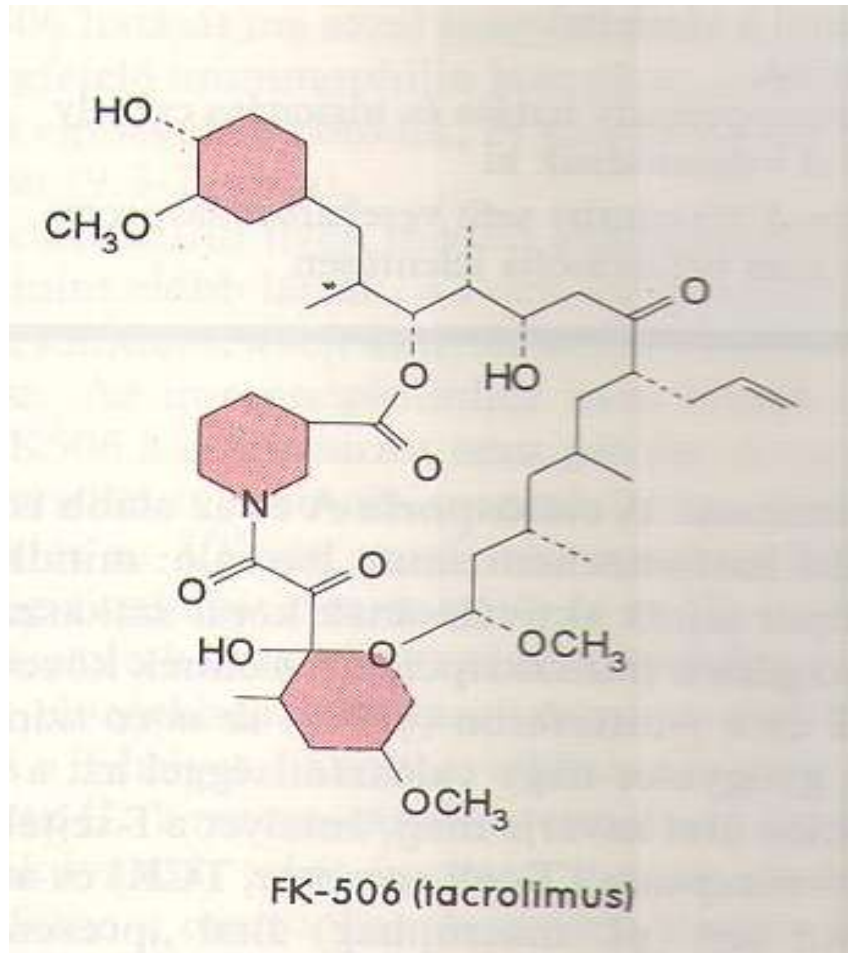
A cyclosporin farmakokinetikája

- **hidrofób** molekula
- adható:
 - iv.: az oldáshoz használt segédanyag, a *Cremophor EL* (polioxietilénezett ricinusolaj) anaphylaxiás reakciót okozhat
 - orálisan
- az orális biológiai hozzáférhetőség változó (20-50%)
- a „**first pass**” **effektus jelentős és változó mértékű**
- a **vér**szintet mérni kell, s az adagot a vérszinttől függően változtatni
- megoszlási térfogat: 3,5-13 liter/ttkg
- terminális felezési idő a vérben 19 (10-27) óra
- elimináció: **99% metabolizálódik (CYP3A)**, <1% ürül változatlanul a vizelettel
- a metabolitok
 - immunszuppresszív hatása és toxicitása csekély
 - az **epével** választódnak ki
- a cyclosporin vérszintjét sem vesekárosodás, sem dialízis nem befolyásolja jelentősen (fehérjéhez kötött)
- metabolikus **interakciók**, pl.:
 - phenobarbital, phenytoin, rifampicin – vérszintet csökkent
 - erythromycin, ketoconazol – vérszintet növel

A cyclosporin klinikai alkalmazása

- allogén *szervtranszplantáció*
 - pl. vese, máj, szív
- *rheumatoid arthritis*
- *psoriasis*
- általában **kombinációban**
 - **glukokortikoidok +**
 - azathioprin vagy mikofenolát vagy sirolimus

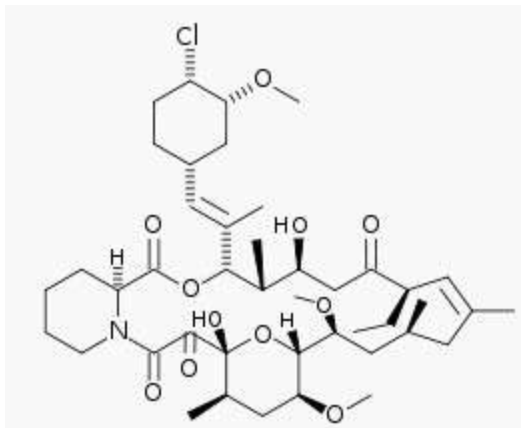
tacrolimus (FK506)



- talajban élő gomba termeli
 - *Streptomyces tsukubaensis*
- **makrolid** antibiotikum
- móltömege 804 dalton
- **erősen lipofil**
- **oralis / iv.**
 - vérszint monitorozás
- újabban preferált
 - minimálisan hatékonyabb
 - monitorizálás egyszerűbb
- **indikáció**
 - allogén transzplantáció

pimecrolimus

- atopiás dermatitis **lokális** kezelése
- macrolactam szerkezet
- hatásmód: hasonló cyclosporin/tacrolimus-hoz
 - macrophilin-12 kötődés
- carcinogenitas gyanúja ?
 - a lokálisan alkalmazott tacrolimus esetén is ?



Immunszuppresszív szerek

- Citotoxikus szerek
- Kortikoszteroidok - glukokortikoidok
- A citokin-gének expresszióját gátló szerek
 - ciklosporin, tacrolimus
- **A limfociták sejtfelszíni molekuláihoz kötődő szerek**
- **Anticitokinek**
- Egyéb immunszuppresszív szerek
 - sirolimus, glatiramer, omalizumab

biológiai terápiás eszközök

A limfociták sejtfelszíni molekuláihoz kötődő szerek

- **antitestek**
 - poliklonális
 - antithymocytoglobulin (ATG)
 - monoklonális
 - murin (teljesen egér): muromonab-CD3
 - kiméra (xi) / humanizált (zu) / humán
 - basiliximab (célmolekula: IL-2-receptor α -lánc)
 - daclizumab (célmolekula: IL-2-receptor α -lánc)
 - alemtuzumab (célmolekula: CD52)
 - natalizumab (célmolekula: integrin α 4)
- **fúziós molekula**
 - abatacept
- **immuntoxinok**
 - zolimomab aritox (célmolekula: CD5)
 - denileukin diftitox (célmolekula: IL2R α -lánc)
 - brentuximab vedotin (célmolekula: CD30)
- **fúziós molekulák és antitestek psoriasis kezelésére**
 - alefacept (célmolekula: CD2)
 - efalizumab (célmolekula: CD11a)

Anticitokinek

- IL-1R-antagonista
 - anakinra
- **IL-2R α -lánc elleni antitestek** (immunszuppresszívek)
 - basiliximab
 - daclizumab
- **TNF α -gátlók** (immunszuppresszívek)
 - infliximab (kiméra)
 - adalimumab (humán)
 - etanercept (fúziós molekula)
 - certolizumab pegol (humanizált Fab + PEG)

Biológiai gyógyszerek

- biológiai eredet
- nagy molekulatömeg
- biotechnológiai előállítás
- szerkezet nem mindig pontosan definiált
- biohasonlóság ("biosimilarity")

- különleges szabályok szükségesek
 - az innovatív és
 - a generikus (itt helyesen: **biosimilar**) készítmények fejlesztésénél.
- Főbb okok:
 - a hatóanyag kémiailag NEM pontosan definiálható
 - némelyik rendkívüli mértékben humán-specifikus (pl. TGN1412)
- Nevek
 - biológiai gyógyszer, termék, hatóanyag, terápia
 - biological therapy
 - biological response modifier
 - biological product: FDA

Antitestek

antigénspecifikus kötődés

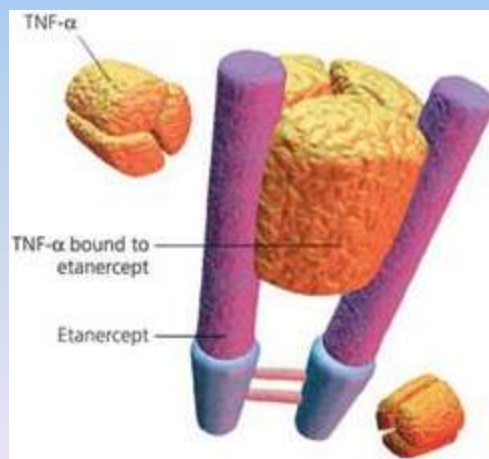
sokféle mechanizmusú hatás

- **„naked” antitestek**
 - poliklonális
 - monoklonális
 - kiméra
 - humanizált
 - humán
- **antitest-konjugátumok**
 - toxinokkal
 - radioaktív anyagokkal

Fúziós fehérjék

a specifikus kötődés alapja lehet:

- receptor, vagy annak fragmentuma
pl. TNF α -receptor fragmentuma (etanercept)
- adhéziós molekula



Poliklonális ellenanyagok

- nem egyetlen felszíni antigénnel reagálnak
 - ALG: antilymphocyta globulin
 - ATG: antithymocyta globulin
- indikáció: allogén transzplantatum rejekciója ellen

Egér monoklonális ellenanyag

- hybridoma-technika: 1975
- muromonab-CD3 (OKT3)
 - a keringő T-sejt szám percek alatt csökken
- allogén transzplantátum rejekciója ellen hatásos
- citokin-felszabadulási szindrómát okoz
- immunogén: antiegér ellenanyagok képződése

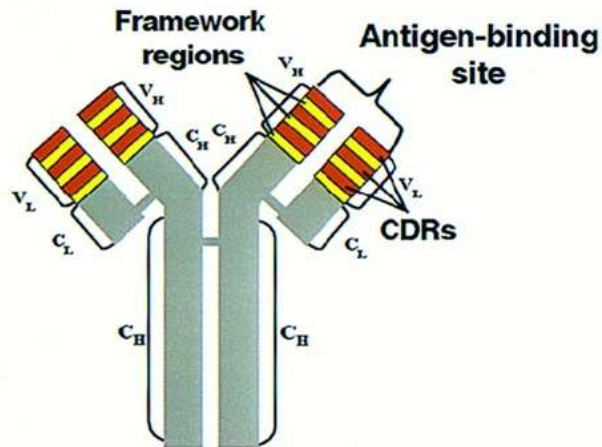
Az antitestek humanizálása

- humán aminosavszekvenciák
 - kiméra: Fc rész
 - humanizált: Fab rész is, a *complementarity determining region* (CDR) kivételével
 - teljesen humán

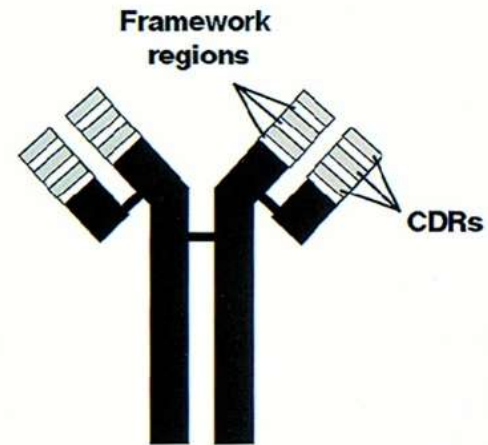
A humanizálás előnyei

- hosszabb felezési idő
- csökkent immunogenitás
- a humán immunológiai effektor-mechanizmusok hatásosabb aktiválása
 - ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity)
 - komplement

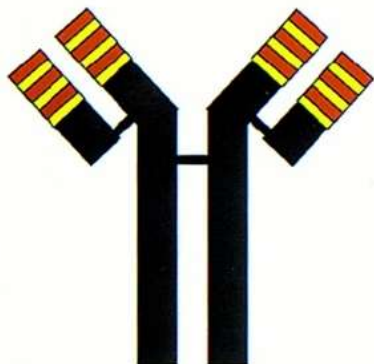
Mouse Antibody



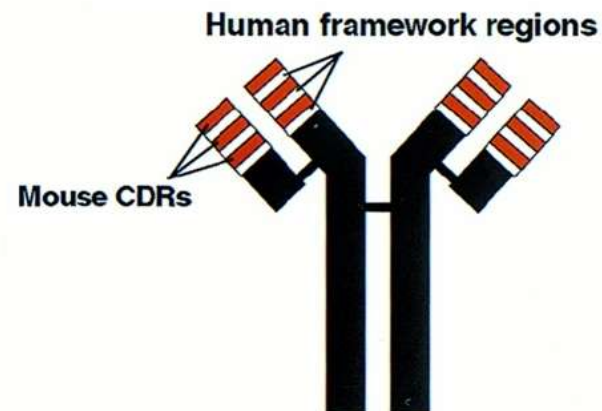
Human Antibody



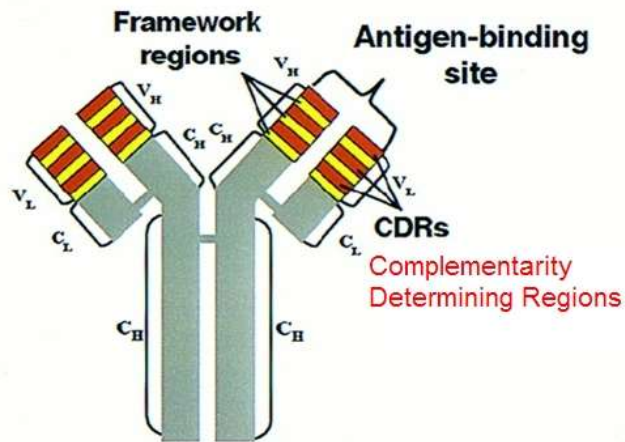
Chimeric Antibody



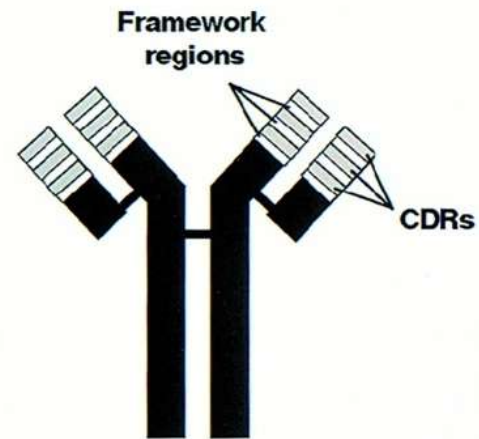
Humanized Antibody



Mouse Antibody



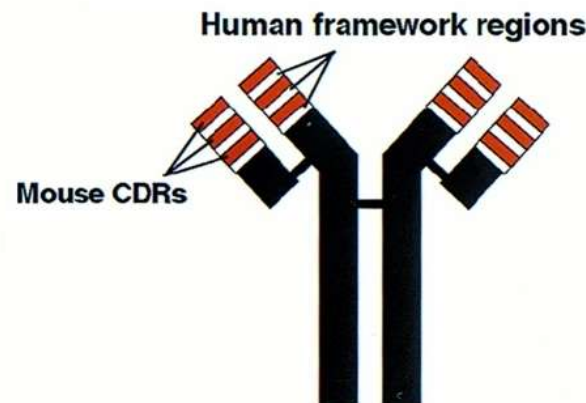
Human Antibody



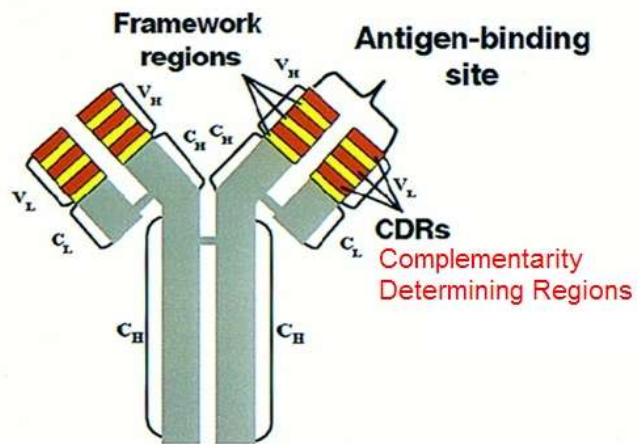
Chimeric Antibody



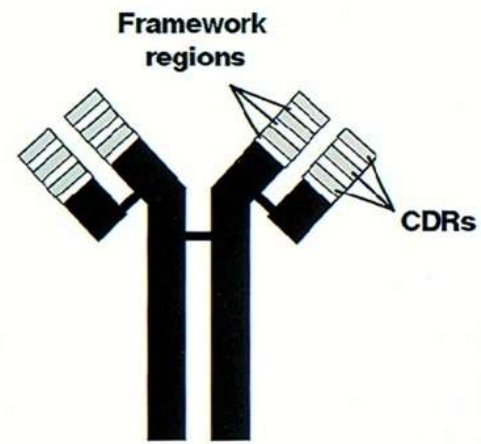
Humanized Antibody



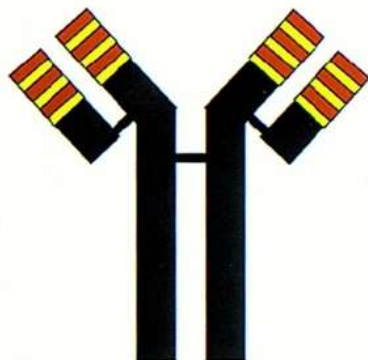
Mouse Antibody



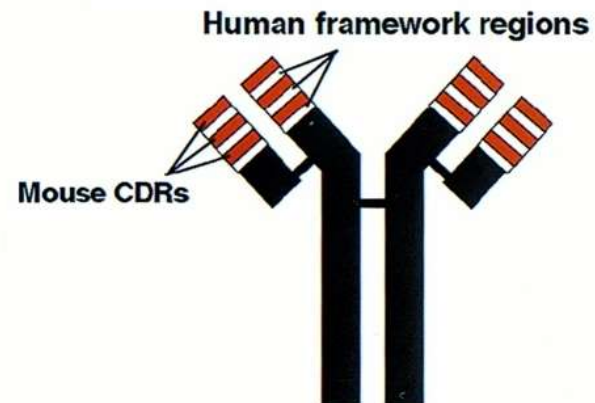
Human Antibody



ximab Chimeric Antibody



zumab Humanized Antibody



The nomenclature of mABs is based on the following convention:

Prefix – disease/target class – animal source – suffix

Prefix	Disease/target class	Animal source	Suffix
To create a unique name, a distinct syllable is selected as the starting prefix	Viral – <i>vir</i> - Bacterial – <i>bac</i> - Immune – <i>lim</i> - Infectious lesions – <i>les</i> - Cardiovascular – <i>cir</i> - Tumours: Colon – <i>col</i> - Melanoma – <i>mel</i> - Mammary – <i>mar</i> - Testis – <i>got</i> - Ovary – <i>gov</i> - Prostate – <i>pr(o)</i> - Miscellaneous – <i>tum</i> -	The following letters identify the animal source: <i>u</i> – human <i>o</i> – mouse <i>a</i> – rat <i>e</i> – hamster <i>i</i> – primate <i>xi</i> – chimaeric <i>zu</i> – humanised	<i>-mab</i> is used both for mABs and fragments

When combining the target or disease infix with the source stem for chimaeric monoclonals, the last consonant of the target disease syllable is dropped:

eg abciximab

target = *cir*, source = *xi*, *-mab* stem

daclizumab

target = *lim*, source = *zu*, *-mab* stem

If the product is radiolabelled or conjugated to another chemical such as a toxin, identification of the conjugate involves use of a separate second word or other chemical designation. If a toxin is used, the *-tox* stem must be included in the name selected for the toxin.

Fusion protein nomenclature includes the suffix – *cept*

Nomenclature of monoclonal antibodies

			prefix	infix		suffix: monoclonal antibodies and fragments mab
		name	unique name, distinct syllable	therapeutic use	biological origin murine, human	
immune	murine	muromonab-CD3	a name coined before the acceptance of the present rules of nomenclature			
	chimeric	infliximab	inf	lim	xi	mab
		basiliximab	basi	lim	xi	mab
	humanized	daclizumab	dacli	lim	zu	mab
		omalizumab	oma	lim	zu	mab
		efalizumab	efa	lim	zu	mab
		natalizumab	nata	lim	zu	mab
	fully human	adalimumab	ada	lim	u	mab
						mab

Daganatkemoterápiában használt „MAB” trastuzumab (Herceptin®)

humanizált mab → *humán Fc* → humán effektor-mechanizmusok aktivációja :
ADCC (antbody-dependent cellular **cytotoxicity**)
complement

- támadáspont: Her2 (az EGFR-receptor család tagja)
- Her2 aktivációja
 - elősegíti a metastasis képződést
 - gátolja az apoptosist
- trastuzumab hatásai
 - gátolja a proliferációt
 - apoptosist indukál
 - Fcγ-receptor mediált ADCC

indikáció: Her2 „overexpresszáló” emlőrák

Antitestek/biol. ter. - farmakokinetika

- Felszívódás, beviteli út
 - a molekulatömeg nagy
 - többnyire fehérje
 - orálisan NEM → **PARENTERÁLISAN**
- Megoszlás
 - a specifikus kötődés is befolyásolja
 - plazma-szintek jelentősége több ide tartozó farmakonnál: egyes hatások
 - lassan alakulnak ki
 - az elimináció befejeződése után is tarthatnak
- Elimináció
 - kiválasztás változatlan formában: a nagy móltömeg miatt általában csekély
 - metabolizmus
 - a szokásos „gyógyszermetabolizáló” enzimek kevésbé járulnak hozzá
 - a proteolízis lehetséges, de lassú
 - az esetleg **képződő ellenanyagok** megköthetik a gyógyszerként használt makromolekulát
 - ennek esélyét csökkenti: az ellenanyagok **humanizálása** / a **pegilezés**
 - receptor-mediált elimináció, pl.
 - CSF
 - erythropoietin

A pegilezés haszna 1.

Pegademase bovine szarvasmarhák béltraktusából előállított adenzin-dezamináz, + kovalens kötással 5000 dalton móltömegű mono-metoxi-**polietilénlikol** (PEG)

A PEG

- a felezési időt percekről napokra növeli, mert
 - fehérjemolekulát védi a bontó enzimektől és
 - megakadályozza az esetleges ellenanyagoknak a pegademase-hoz való kötődését (emberben a felezési idő 2-3 nap);
- csökkenti a molekula immunogenitását, mert védi azt az antigént feldolgozó és prezentáló sejtektől

A pegilezés haszna 2.

- a peginterferon α 2b felezési ideje és AUC-je tízszer nagyobb, mint a nem pegilezett készítményé: ritkább adagolás
- a pegfilgrastim egyetlen adagja ugyanolyan jó hatású, mint a 2 héten át naponta adott nem pegilezett filgrastimé

„mellékhatások” nem mindig mellékesek

A biológiai eredetű farmakonok jelentős része molekulárisan célzott, de ez NEM biztosítja a mellékhatás-mentességet

- J Clin Pharmacol. 2007 May;47(5):550-2. **Biologics in the pipeline: large molecules with high hopes or bigger risks?** Zhou H
- Mellékhatások
 - az ismert alaphatással összefüggő
 - váratlan (pl. a trastuzumab kardiotoxicitása)

citokin-felszabadulási szindróma

muromonab-CD3

- influenzaszerű tünetek
 - hidegrázás,
 - láz,
 - fejfájás,
 - hasi és mozgásszervi fájdalmak,
 - hányinger stb.
- néhány óráig tart,
- ritkábban súlyos, shockszerű képet mutat
- általában az első adag után a legsúlyosabb

Citokin-vihar

a TGN1412 CD28-humanizált „szuper-antigén”

1. fázisú vizsgálatakor: 2006.03.13. London

- 6 kezelt → intenzív-osztály, multiorgan-failure
- néhány tanulság:
 - az erősen humán-specifikus anyagoknál az állatkísérletes biztonsági vizsgálatok félrevezetőek lehetnek;
 - különös óvatosság szükséges, ha az anyag olyan célmolekulán hat, amelyen ható anyagot emberen még soha nem alkalmaztak
 - az anyag egyes személyeknek való beadása között kellő ideig várni kell

Néhány más mellékhatás

- **IL-2**: nagy remények, de súlyos mellékhatások, „**capillary leak**” szindróma
- immunszuppresszív hatású farmakonoknál fokozott **fertőzési veszély**
 - tuberkulózis
 - szisztémás gombás fertőzések
- **rosszindulatú daganatok** gyakorisága nő?

IL-2-receptor elleni antitestek basiliximab / daclizumab

- célmolekula: IL-2 receptorának α -lánc (CD25)
– **anticitokin is**
- gátolja: az IL-2 receptorához kötődését → lymphocyta aktivációt
- transzplantátum rejekció megelőzésére
– cyclosporinnal és kortikoszteroidokkal együtt

Egyéb immunszuppresszív antitestek

- **alemtuzumab**

- célmolekula: CD52
- indikáció: CLL (jelenleg)

- **natalizumab**

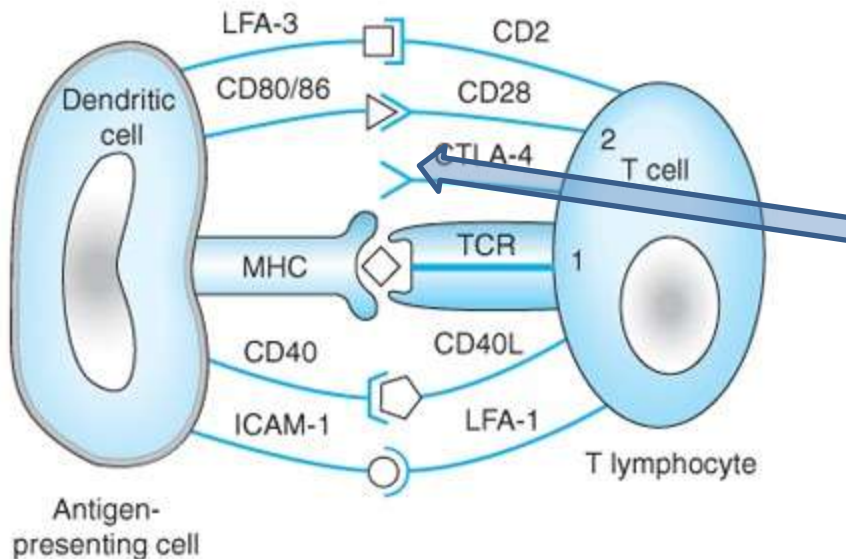
- célmolekula: integrin $\alpha 4$ alegysége
- gyulladásos sejtek penetrációját gátolja
- indikáció: sclerosis multiplex / Crohn betegség
- progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) ??

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

- JC virus + immunosuppression
- 70-90% of population is infected
- progressive damage of the white matter of the brain at multiple locations
 - fast progression / lethality
- associated drugs (current FDA black-box warnings)
 - rituximab
 - natalizumab
 - efalizumab
 - brentuximab vedotin

Fúziós molekulák

- **abatacept =**
 - CTLA-4 extracellularis része: abataceptet köti az antigén prezentáló sejt felszínén levő CD80/86-hoz +
 - humán IgG1 Fc
- CD80/86 kötődés – co-stimulátor funkció gátlása
- **indikáció: rheumatoid arthritis** (ha anti-TNF nem hat)



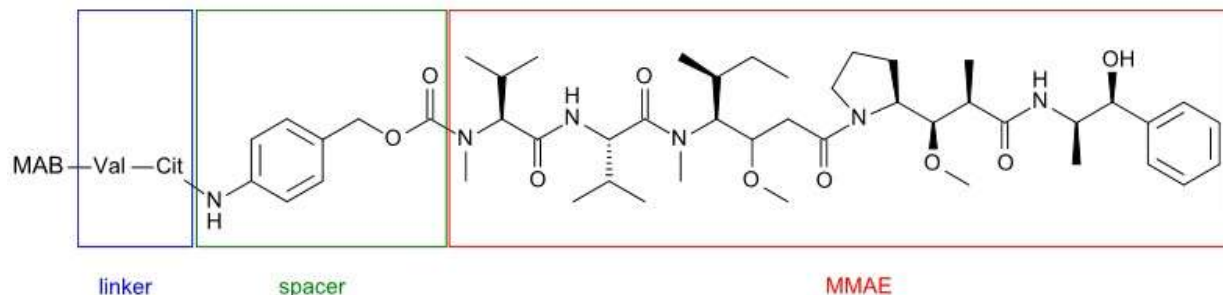
T-cell activation is regulated by T-cell-derived CTLA-4

Immuntoxinok 1.

- **denileukin diftitox** (célmolekula: IL-2R)
 - IL-2 receptor kötő része + diftéria toxin katalitikusan aktív fragmentuma
 - IL2R-t expresszáló sejteket pusztítja el
 - indikáció: rekurrens/refrakter CD25 pozitív cutan T-sejtes lymphomák
- **zolimomab aritox** (célmolekula: CD5)
 - anti-CD5 egér IgG + ricin A lánc
 - kötődés – internalizáció – fehérje szintézis gátlás
 - indikáció: *ex vivo* T-sejt depléción (GvHD)
 - jelenleg nem ajánlott

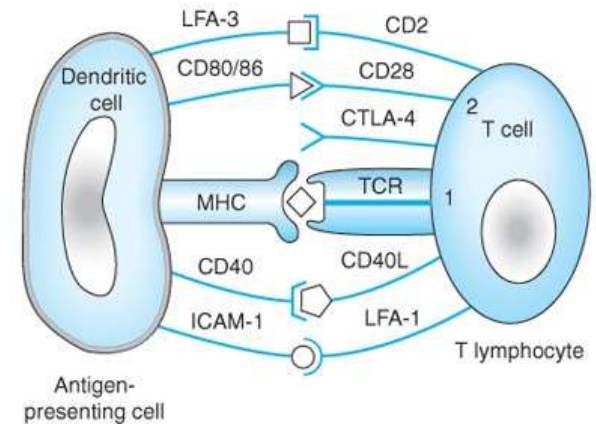
Immuntoxinok 2.

- **brentuximab vedotin** (célmolekula: CD30)
 - anti-CD30 kiméra IgG1 + monomethyl auristatin E (MMAE)
 - kötődés – internalizáció – MMAE felszab. – tubulin polimerizáció gátlás
 - indikáció **(de csak egyéb terápiák sikertelensége esetén)**
 - anaplasztikus nagy sejtes lymphoma
 - Hodgkin kór
 - progresszív multifocalis leukoencephalopathia (PML) előfordult



Fúziós molekulák és antitestek psoriasis kezelésére

- psoriasis
 - memória effektor T-sejtek
 - CD2 expresszió – ligand LFA-3
- **alefacept**
 - LFA-3 + human IgG1 Fc része
 - memória effektor sejt aktivációt gátolja
 - NK sejt kötődés - apoptózis
- **efalizumab** (célmolekula: CD11a – LFA-1)
 - LFA-1 ICAM-1-hez kötődését gátolja → gátolja a T-sejt penetrációt a psoriasisos lézióba



Anticitokinek

- IL-1R-antagonista
 - anakinra
- **IL-2R α -lánc elleni antitestek** (immunszuppresszívek)
 - basiliximab
 - daclizumab
- **TNF α -gátlók** (immunszuppresszívek)
 - infliximab (kiméra)
 - adalimumab (humán)
 - etanercept (fúziós molekula)
 - certolizumab pegol (humanizált Fab + PEG)

TNF α -gátlók

- **infliximab** (célmolekula: TNF α)
 - indikáció: rheumatoid arthritis / spondylitis ankylopoetica / Crohn-betegség / colitis ulcerosa / psoriasis
- **adalimumab** (célmolekula: TNF α)
 - indikáció: rheumatoid arthritis / arthritis psoriatica / spondylitis ankylopoetica
- **etanercept**
 - 2 db TNF α receptor + humán IgG1 Fc-része
 - indikáció: rheumatoid arthritis / spondylitis ankylopoetica / psoriasis
- **certolizumab pegol** (célmolekula: TNF α)
 - indikáció: rheumatoid arthritis (alternatív)
 - pegilált Fab (TNF- α ellen)

Egyéb immunszuppresszív szerek

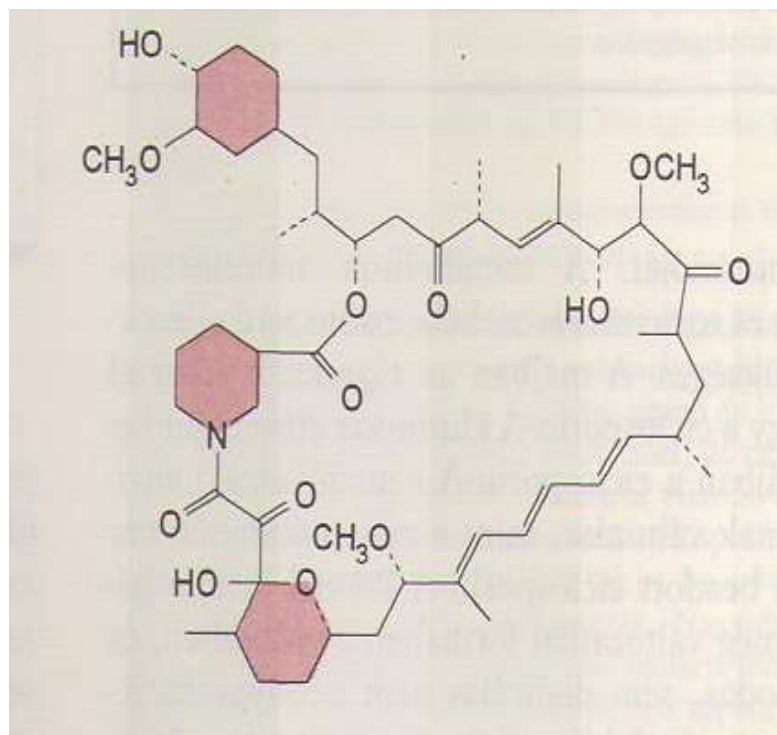
- **sirolimus (rapamycin)**
- **glatiramer (copolymer-1)**
- **omalizumab (célmolekula: IgE)**

Egyéb immunszuppresszív szerek

sirolimus = rapamycin

makrolid antibiotikum (mint a tacrolimus)

”proliferation signal inhibitor (PSI)”



- FKBP-hez kötődik
- a rapamycin-FKBP komplex gátolja az mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) kináz-aktivitását
- gátolja a **T- és B-sejtek** citokinek (pl. IL-2) hatására meginduló **proliferációját** és a B-sejtek ellenanyag-termelő sejtekké való differenciálódását
- farmakokinetika cyclosp./tacrolimus-hoz hasonló
- **indikációk**
 - vese-allograft rejekciójának megelőzése
 - GvHD
 - coronaria stent
- **everolimus**
 - Rövidebb $t_{1/2}$ (43 vs. 60 óra)

Egyéb immunszuppresszív szerek

Glatiramer (Copolymer-1).

négyféle aminosavat tartalmazó, 4700-13 000 dalton móltömegű szintetikus polipeptidek keveréke

indikáció: a sclerosis multiplex váltakozó relapszusokkal és remissziókkal jelentkező formája

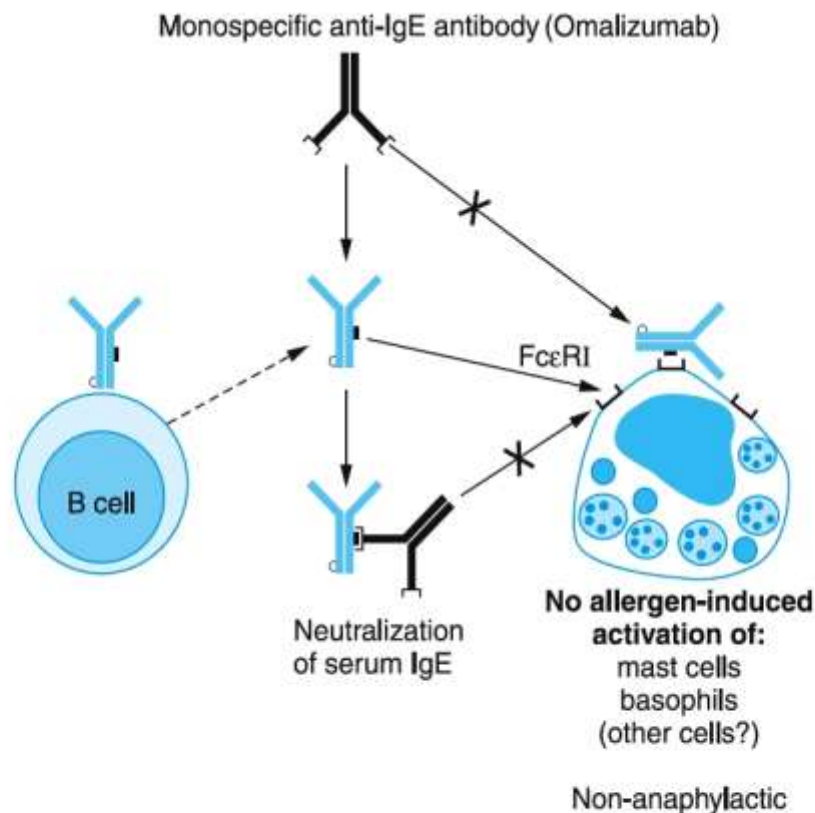
valószínűleg a myelin bázikus fehérje elleni immunreakciót gátolva

Egyéb immunszuppresszív szerek

omalizumab (célmolekula: IgE Fc-része)

anti-antibody antibody

indikáció: asthma bronchiale



csak súlyos esetben

anaphylaxia
daganatok?

FIGURE 27-3 Mechanism of Action of Omalizumab. *Omalizumab is a monospecific anti-IgE antibody.* Specific B lymphocytes produce IgE antibodies. The Fc region of IgE heavy chains binds with high affinity to receptors (FcεRI) in the plasma membranes of mast cells and basophils (and other cells). Allergen interacts with the antigen-binding site of cell-bound IgE, causing FcεRI cross-linking and cell activation. Omalizumab neutralizes the free IgE in the serum by binding to the Fc regions of the heavy chains to form high-affinity IgE-anti-IgE complexes. This prevents the IgE from binding to FcεRI, thereby blocking allergen-induced cell activation.

Az immunszuppresszív kezelés fő veszélyei

- a **fertőzésekkel** szembeni fogékonyság fokozódik, oportunista kórokozókkal (pl. Candida) szemben is
- a citotoxikus szerek a **csontvelőt** és a nyálkahártyákat károsíthatják
- a **ciklosporin** **vesekárosodást** okozhat
- késői következmény: a **malignus betegségek** gyakoribbak

Anti Rh(0)-D immunoglobulin

- *morbus haemolyticus neonatorum*
megelőzésére
- az Rh-negatív anyának (**NEM** az újszülöttnek!) Rh0(D) immunoglobulint a szülés után 24-72 órán belül **im.**
- a bejutó antigén gyors eliminálása megelőzi az anya szenzibilizálódását
- vetélés, abortus és méhen kívüli terhesség!

Immunszuppresszív szerek

- Citotoxikus szerek
- Kortikoszteroidok - glükokortikoidok
- A citokin-gének expresszióját gátló szerek
 - cyclosporin, tacrolimus
- A limfociták sejtfelszíni molekuláihoz kötődő szerek
- Anticitokinek
- Egyéb immunszuppresszív szerek
 - sirolimus, glatiramer, omalizumab

Immunmoduláns szerek

- **Természetes eredetűek**
 - Endogén regulátorok és származékaik
 - Citokinek
 - Interferonok
 - Kolónia-stimuláló faktorok
 - Egyéb citokinek (TNF α)
 - (Anticitokinek)
 - Mikrobiális eredetűek (BCG)
 - Egyéb természetes eredetűek (pegademase)
- **Szintetikusak**
 - levamisol / inosiplex / imiquimod / thalidomid

Citokinek

- **Interferonok**
 - IFN α
 - IFN β
 - IFN γ
- **Kolónia-stimuláló faktorok**
 - G-CSF
 - filgrastim, PEGfilgrastim
 - lenograstim (glikozilált)
 - GM-CSF
 - molgramostim
 - sargramostim
- **Interleukinek**
 - IL2 (aldesleukin)
 - IL11 (oprelvekin)
- **Egyéb** citokinek: TNF α

Interferonok

- IFN α
 - antivirális (pl. hepatitis C és B)
 - daganagátló (pl. melanoma)
- IFN β
 - sclerosis multiplex
- IFN γ
 - fokozza az IL1 termelését → a T-helper sejtek aktiválása,
 - macrophagokat aktiválja
 - indikáció: krónikus granulomás betegség

KOLÓNIA-STIMULÁLÓ FAKTOROK

(Colony Simulating Factor = **CSF**)

- A név eredete: csontvelősejtek kolóniaképzését serkentik *in vitro*
 - G-CSF: granulocyta
 - GM-CSF: granulocyta-macrophag
 - M-CSF: monocyta-macrophag
 - multi-CSF: = interleukin-3

Kolónia-stimuláló faktorok

- **Élettani szerep és hatás:**
 - gátolják az apoptosist
 - serkentik a vérképzés egyes sejtvonalaainak
 - szaporodását,
 - differenciálódását
 - az érett sejtek funkcióját
- **Kémiai tulajdonság:**
 - glikoproteinek
 - móltömegük néhányszor 10 kilodalton
- **Előállítás: biotechnológiai úton**
 - 1991 február: G-CSF filgrastim gyógyszerként engedélyezve
 - Metcalf (Stockholm, 1993): hagyományos eszközökkel egyetlen beteg 1 heti adagja 150 év alatt készült volna el

KOLÓNIA-STIMULÁLÓ FAKTOROK

Készítmények

- **G-CSF**
 - nem-glikozilált: Neupogen (filgrastim)
 - pegilezett: Neulasta (**pegfilgrastim**)
 - glikozilált: Granocyte (lenograstim)
- **GM-CSF**
 - nem-glikozilált: Leucomax (molgramostim)
 - glikozilált: Leukine, Prokine (sargramostim)

KOLÓNIA-STIMULÁLÓ FAKTOROK

Indikáció

- **citotoxikus kezelés okozta neutropenia**
 - dózis-optimalizálás és intenzifikáció
 - **sajnos, a túlélést NEM sikerült növelni**
- **csontvelőtranszplantáció utáni regeneráció elősegítése**
- **perifériás őssejtek transzplantációjához őssejt-mobilizációra**
- congenitalis és ciklikus neutropenia
- myelodysplasias szindróma
- AIDS

- **Interleukinek**

- **IL-2 aldesleukin**

- indikáció
 - metasztatizáló vesedaganatok
 - melanoma malignum

- **IL-11 oprelvekin**

- indikáció
 - daganat-kemoterápia által okozott thrombocytopenia

- **Egyéb citokinek: TNF α**

- indikáció: intraarteriálisan a végtagok
 - malignus melanomája és
 - lágyrész-szarkómája

Anticitokinek

- IL-1R-antagonista
 - anakinra
- **IL-2R α -lánc elleni antitestek** (immunszuppresszívek)
 - basiliximab
 - daclizumab
- **TNF α -gátlók** (immunszuppresszívek)
 - infliximab (kiméra)
 - adalimumab (humán)
 - etanercept (fúziós molekula)
 - certolizumab pegol (humanizált Fab + PEG)

Mikrobiális eredetű szer

- **BCG (Bacillus Calmette-Guerin):**
 - Mycobacterium bovis élő attenuált törzse
 - a húgyhólyag daganatainak helyi kezelésére

Egyéb természetes eredetű

Pegademase-bovine = pegilezett adenzin-dezamináz

- **indikáció:** az adenzindezamináz veleszületett hiányán alapuló SCID (*Severe Combined Immune Deficiency*)
- **pegilezés:** 5000 dalton móltömegű mono-metoxi-polietilénlikolt (PEG) kovalens kötéssel kapcsolva az enzimhez
- **a pegilezés előnyei:**
 - **a felezési időt percekről napokra növeli**, mert a fehérjemolekulát megvédi a bontó enzimektől és megakadályozza az esetleges ellenanyagoknak a pegademase-hoz való kötődését (emberben a felezési idő 2-3 nap);
 - **csökkenti a molekula immunogenitását**, mert védi azt az antigént feldolgozó és prezentáló sejtektől

Immunmodulátorok: szintetikusak

- **levamisol** (Decaris, féregűző)
 - Dukes-féle C-stádiumú (nyirokcsomókba is metasztatizált) colondaganatok potenciálisan kuratív sebészi eltávolítása után az 5-fluorouracillal kombinált alkalmazása a betegek daganatmentes túlélését növeli
 - rheumatoid arthritis (agranulocytosis veszélye)
- **inosiplex:**
 - a celluláris immunitás serkentése, az antivirális immunválasz elősegítése
- **imiquimod**
 - condyloma acuminatum és basalioma lokális kezelése
 - imidazokinolinamin-származék
 - hatása valószínűleg az IFN α és a TNF α indukcióján alapszik