

Immunomodulacja

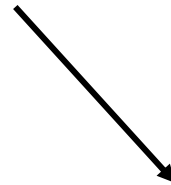
Grażyna Korczak-Kowalska
Zakład Immunologii
Instytut Biologii Funkcjonalnej i Ekologii
Wydział Biologii UW

**Immunomodulacja jest metodą terapeutyczną
polegającą na interwencji w procesy autoregulacji
układu odpornościowego**

Immunomodulacja



Immunosupresja



Immunostymulacja

IMMUNOSUPRESJA

Stan zmniejszonej lub zahamowanej odpowiedzi immunologicznej:

- eliminacja limfocytów
- zablokowanie krążenia limfocytów
- zablokowanie szlaku przekazywania sygnału.

Ze względu na sposób jej wywoływania immunosupresję możemy podzielić:

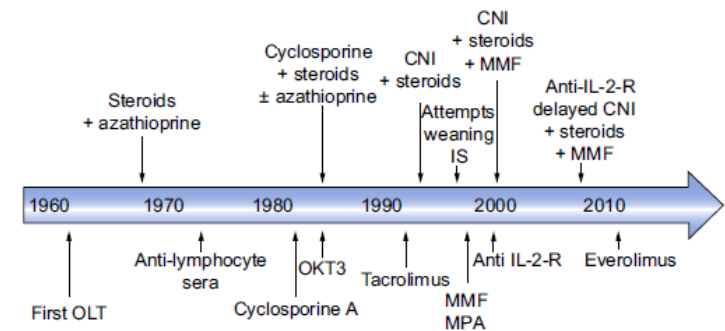
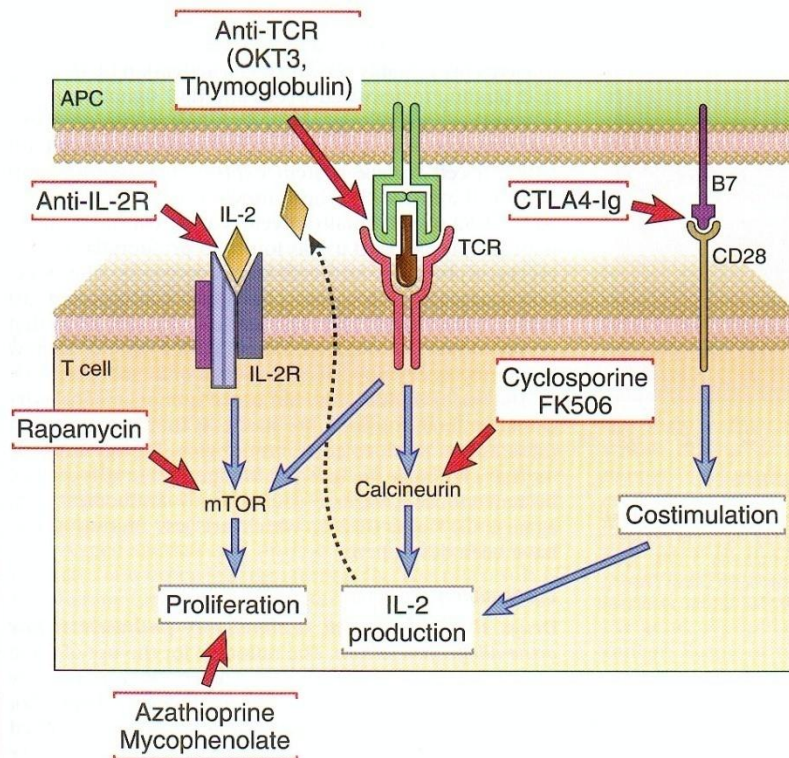
- fizyczną
- farmakologiczną (skuteczność jest większa, gdy leki zastosowane są przed lub łącznie z antygenem)

Immunosupresja fizyczna

- operacyjne usunięcie niektórych narządów limfatycznych
- napromieniowanie całego biorcy lub jego tkanki limfatycznej promieniami jonizującymi
- drenaż przewodu piersiowego.

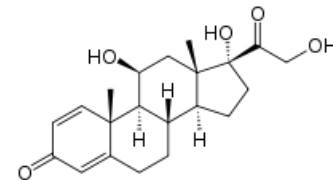
Immunosupresja farmakologiczna

- Glikokortykosteroidy
- Inhibitory małowcząstkowe
- Przeciwciała monoklonalne, poliklonalne, białka fuzyjne



Adams D.H. et al. (2015) Journal of Hepatology, 62:S170-S185.

Glikokortykosteroidy



Najdłużej stosowane leki w transplantologii.

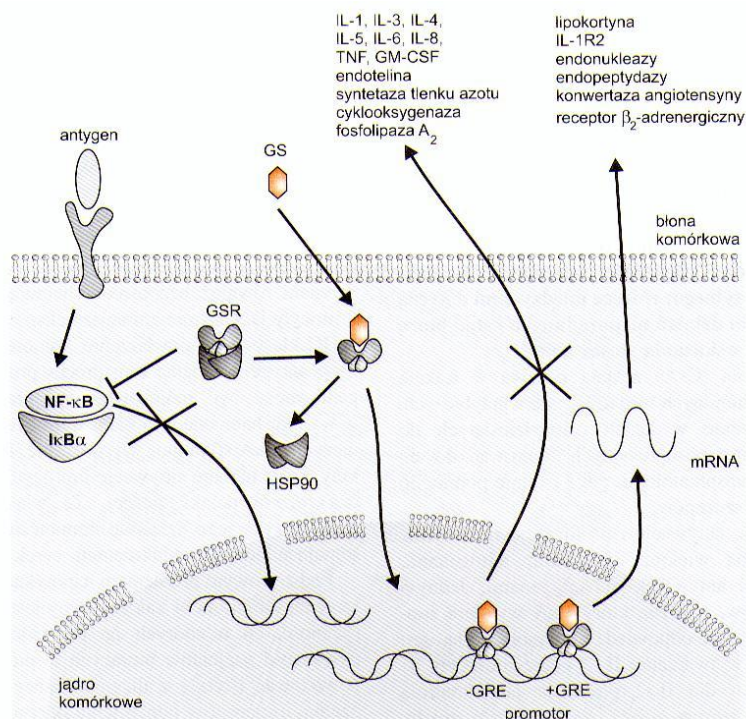
Stosowane w klinice (w dawkach przekraczających kilka-kilkaset razy dobową syntezę przez korę nadnerczy):

- prednizon (w wątrobie przekształcany jest do formy farmakologicznie aktywnej-prednizolonu)
- prednizolon
- metyloprednizolon.

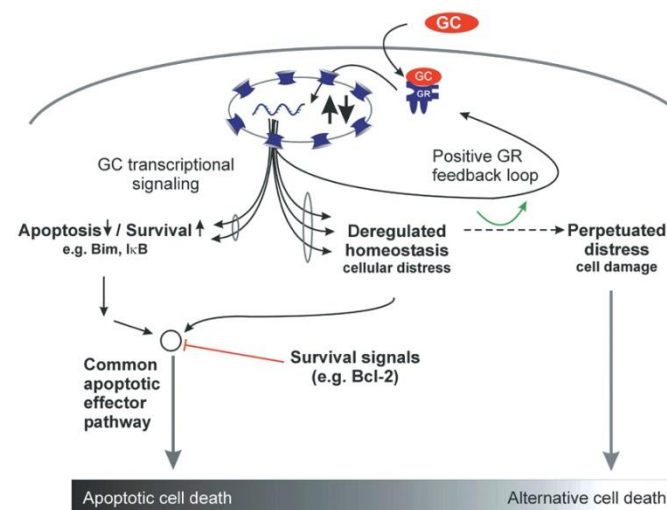
Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy działają:

- poprzez wiązanie się z receptorem w cytoplazmie (obecny w prawie wszystkich komórkach organizmu). Receptor po związaniu z GS wędruje do jądra komórkowego, gdzie działa jak czynnik transkrypcyjny. Aktywny receptor łączy się z sekwencjami GRE, obecnymi w obrębie regionu promotorowego wielu genów.



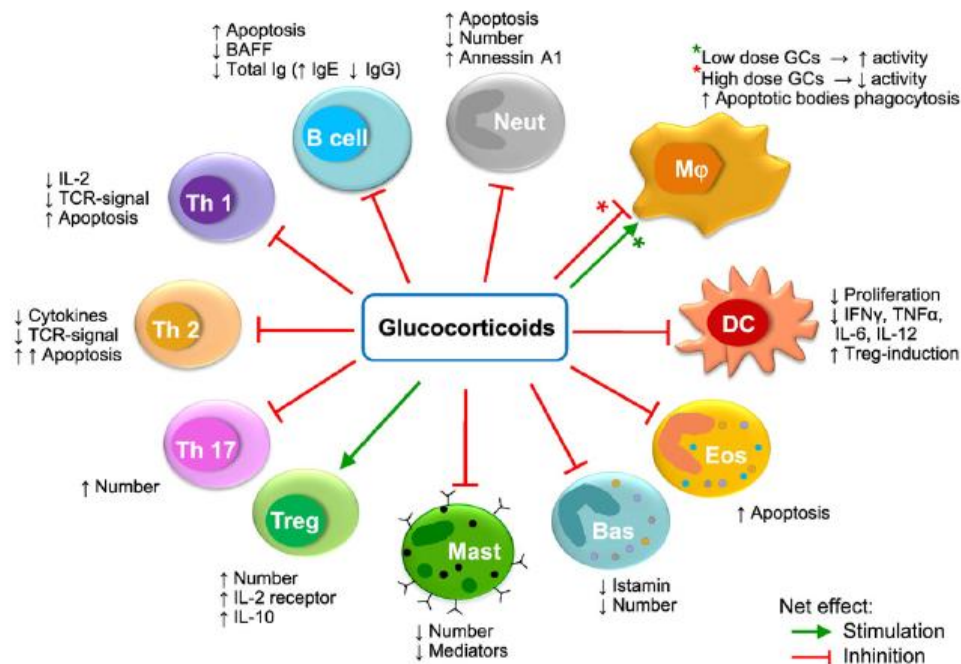
- indukując apoptozę.



Glikokortykosteroidy

Efekty działania glikokortykoidów:

- hamują syntezę licznych cytokin i chemokin (np. IL-6)
- blokują efekty działania niektórych cytokin (np. IL-2, TNF- α)
- hamują indukowaną formę syntazy tlenku azotu (iNOS)
- hamują cyklooksygenazę 2
- zmniejszają ekspresję cząsteczek MHC i adhezyjnych (ICAM, selektywny E)
- pobudzają syntezę lipokortyn
- regulują ekspresję genów dla szeregu białek enzymatycznych



Inhibitory małowcząsteczkowe

- Inhibitory kalcyneuryny
- Inhibitory kinazy mTOR
- Inhibitory syntezy DNA
- Inne inhibitory małowcząsteczkowe

Działają zwykle poprzez blokowanie przekazywania sygnału aktywacji w limfocytach.

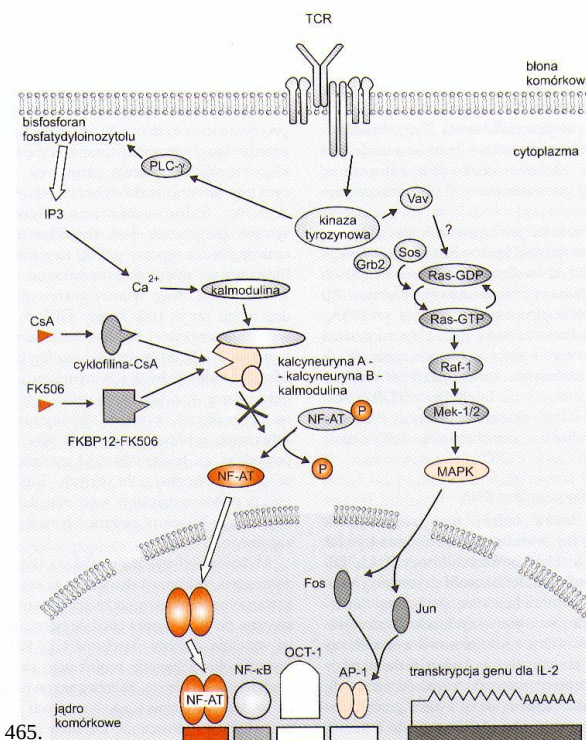
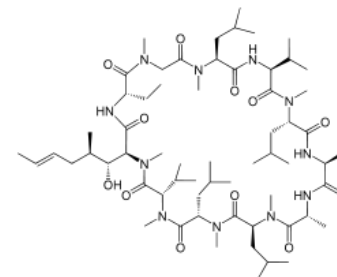
Inhibitory małowcząsteczkowe

Inhibitory kalcyneuryny:

- **cyklosporyna** (CsA, wyizolowano z grzybów *Tolypocladium inflatum*), wiąże się z receptorem o charakterze immunofilin (cyklofilina). Do kliniki została wprowadzona w latach 80-tych.

Działanie:

- hamuje aktywację i proliferację limfocytów T
- hamuje ekspresję genu dla IL-2 (głównie poprzez czynnik transkrypcyjny NF-AT)
- hamuje syntezę IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , CXCL8
- hamuje aktywację limfocytów B
- hamuje syntezę przeciwciał (poprzez działanie na limfocyty Th)
- hamuje aktywację makrofagów (poprzez działanie na limfocyty Th)
- stymuluje syntezę TGF- β
- zmniejsza aktywność limfocytów Treg
- działania uboczne (nefrotoksyczność)



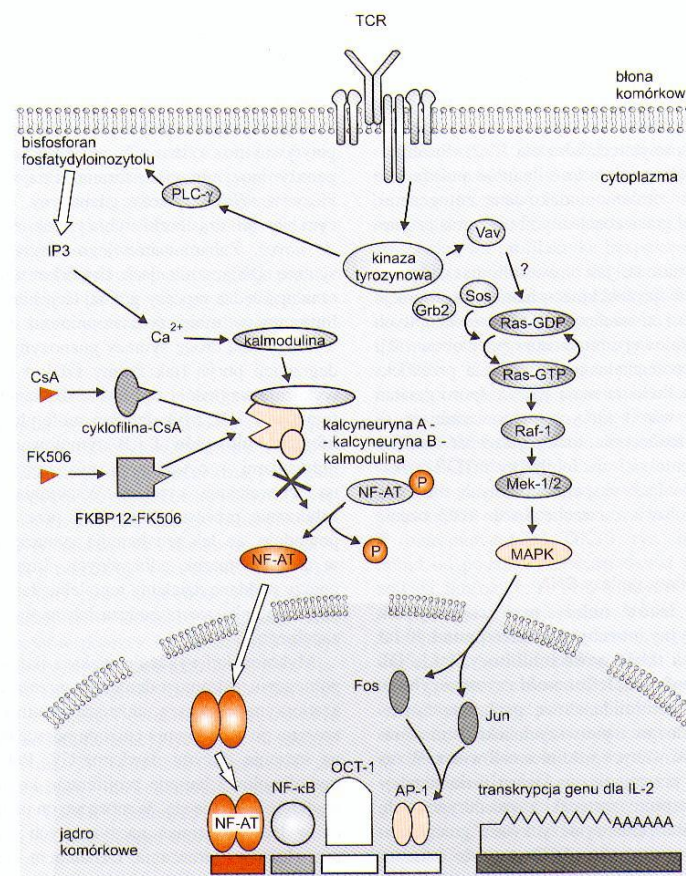
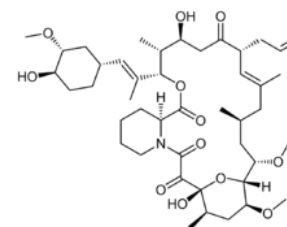
Inhibitory małowcząsteczkowe

Inhibitory kalcyneuryny:

- **takrolimus** (FK-506, o budowie antybiotyku makrolidowego, wyizolowano z bakterii *Streptomyces tsukubaensis*), wiąże się z receptorami z grupy immunofilin (FKBP12).

Działanie:

- hamuje ekspresję genu dla IL-2
- zaburza przewodzenie sygnału w szlaku, w którym uczestniczy Jnk i p38
- wywiera większy wpływ na aktywację limfocytów B niż CsA
- wykazuje mniejsze działanie cytotoksyczne niż CsA

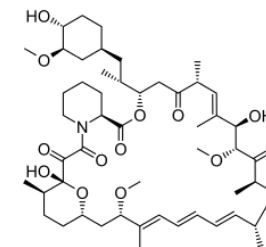


Inhibitory małowcząsteczkowe

Inhibitory kinazy mTOR:

-sirolimus (rapamycyna, uzyskano z hodowli promieniowca *Streptomyces hygroscopicus* z Wyspy Wielkanocnej)

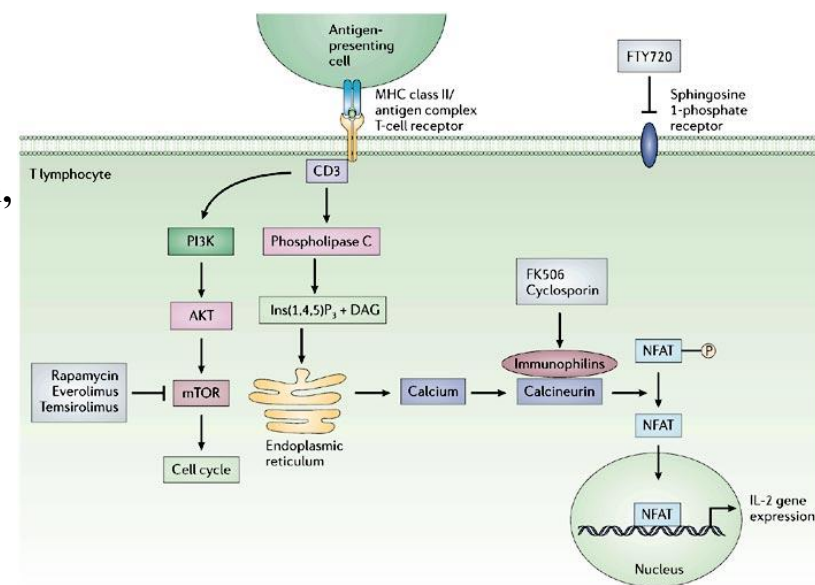
Sirolimus należy do antybiotyków makrolidowych o budowie podobnej do FK-506.



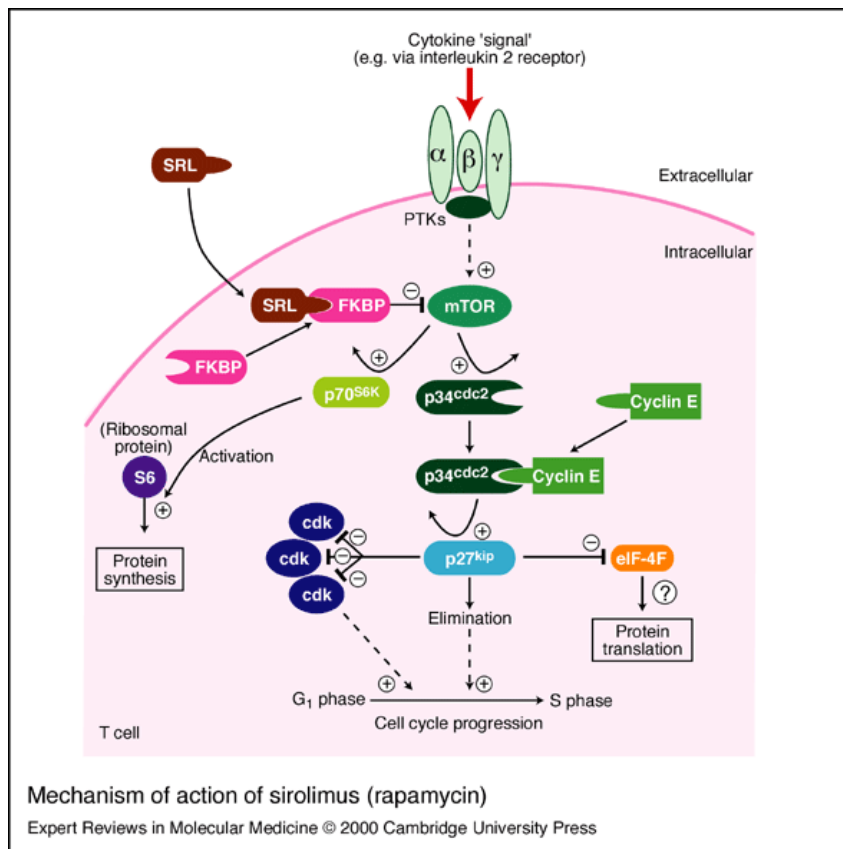
Sirolimus wiąże się z tym samym wewnątrzkomórkowym receptorem FKBP12 co takrolimus, ale nie hamuje kalcyneuryny, tylko białko mTOR (o charakterze kinazy serynowo-treoninowej należące do rodziny kinaz 3-fosfatydyloinozytolu).

Kinaza mTOR jest niezbędna w proliferacji komórek. Przez mTOR przechodzą sygnały ze szlaków proliferacyjnych, jak i antyapoptotycznych.

Zahamowanie mTOR prowadzi do bloku w cyklu komórkowym w fazie G1.



sirolimus



Działanie:

- hamuje proliferację limfocytów T blokując przekazywanie sygnału przez cytokiny
- nie wpływa na wydzielanie IL-2, ani ekspresję receptora dla IL-2
- stymuluje powstawanie limfocytów Treg
- hamuje proliferację limfocytów B
- wykazuje działanie naczynioprotekcyjne (hamuje proliferację mięśni gładkich)
- działania niepożądane (hiperlipidemia, leukopenia, małopłytkowość, zaburzenia w gojeniu się ran)
- w badaniach eksperymentalnych wykazuje działanie przeciwnowotworowe

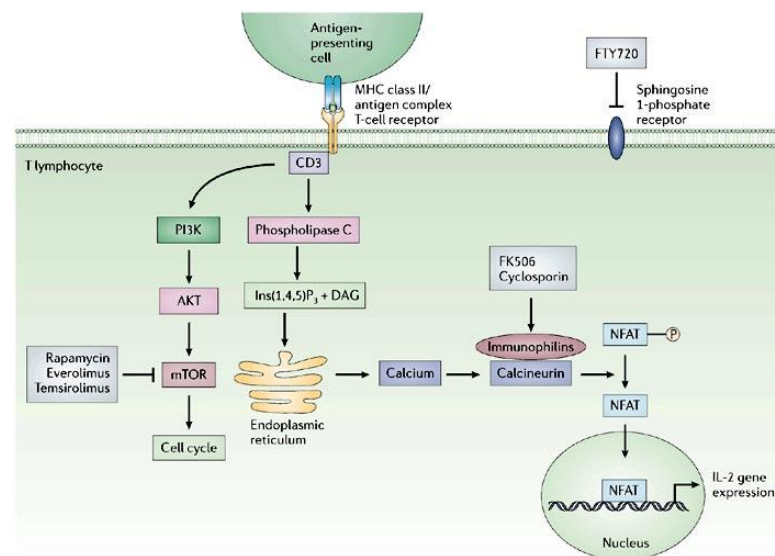
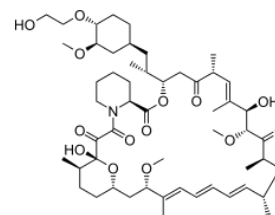
Inhibitory małowcząsteczkowe

Inhibitory kinazy mTOR:

- **ewerolimus** (pochodna rapamycyny)

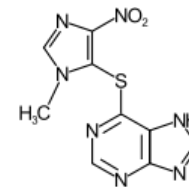
Działanie:

- mechanizm opiera się na hamowaniu kinazy mTOR
- wykazuje działanie naczynioprotekcyjne (hamuje proliferację mięśni gładkich)
- działania niepożądane (hiperlipidemia, leukopenia, małopłytkowość, zaburzenia w gojeniu się ran)
- w badaniach eksperymentalnych wykazują działanie przeciwnowotworowe.



Inhibitory małowcząsteczkowe

Inhibitory syntezy DNA:



-azatiopryna (imidazolowa pochodna 6-merkaptopuryny, z grupy tiopuryn)

W organizmie ulega przemianie do kwasu 6-tioinozynowego, który zastępuje cząsteczki zasad purynowych i w efekcie hamuje syntezę kwasów nukleinowych w limfocytach.

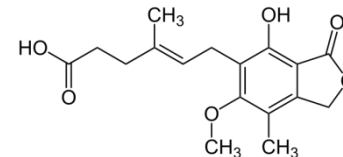
Jeden z pierwszych leków immunosupresyjnych w klinice.

Działanie:

- działa głównie na komórki dzielące się
- hamuje czynność limfocytów T
- hamuje czynność limfocytów B
- wywiera słabe działanie przeciwzapalne
- interferuje z mechanizmami naprawy uszkodzeń DNA po działaniu UV (tzw. naprawa przez wycinanie uszkodzonych nukleotydów, NER)
- działania uboczne (hamowanie funkcji szpiku, hepatotoksyczność)

Inhibitory małowcząsteczkowe

Inhibitory syntezy DNA:



- **mykofenolan mofetylu/ MMF** (w wątrobie jest metabolizowany do aktywnej formy kwasu mykofenolowego- MPA)

Jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, enzymu uczestniczącego w szlaku syntezy guanozyny.

Zahamowanie jego aktywności blokuje syntezę DNA, zmniejsza zapasy GTP i upośledza procesy glikozylacji białek.

Działanie:

- wykazuje względnie wybiórcze działanie wobec limfocytów T i B
- hamuje proliferację limfocytów T i B
- nie wpływa na wytwarzanie cytokin
- hamuje syntezę glikoprotein, w tym cząsteczek adhezyjnych
- hamuje proliferację komórek mięśni gładkich
- działania niepożądane (uszkadza komórki układu krwiotwórczego, zaburza czynności przewodu pokarmowego)

Inhibitory małowcząsteczkowe

Inhibitory syntezy DNA:

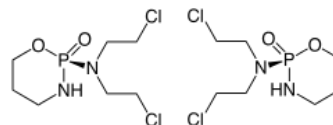
- **mizorybina** (inhibitor syntezy puryn)

Właściwości podobne do azatiopryny, ale wykazuje mniejszą toksyczność wobec komórek szpiku i wątroby.

- **cyklofosfamid** (cytotoksyczny lek alkilujący DNA), stosowany jest często w leczeniu nowotworów.

Działanie:

- hamuje proliferację limfocytów
- hamuje wytwarzanie przeciwciał
- w pewnym zakresie dawek może stymulować odpowiedź immunologiczną



leflunomid (inhibitor syntezy pirymidyn)

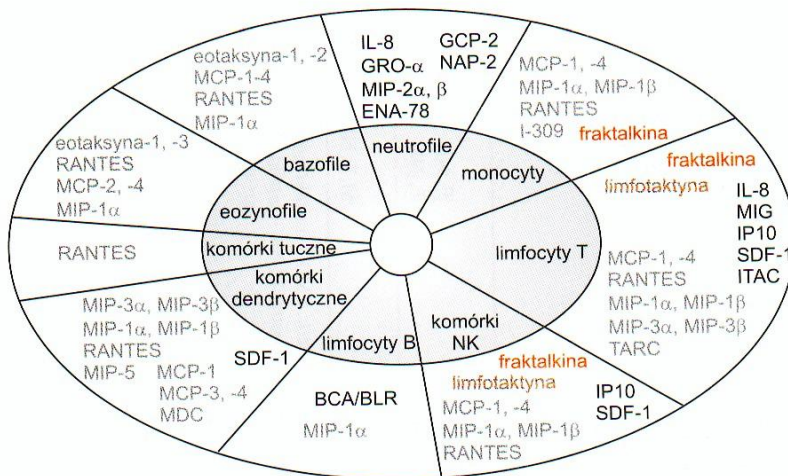
Inhibitory małowcząsteczkowe

Inne inhibitory małowcząsteczkowe:

-fingolimod

Jest to chemiczna pochodna myriocyny, produktu grzyba *Isaria sinclairii*). Po dostaniu się do krążenia fingolimod jest fosforylowany i oddziałuje z receptorami dla S1P, powodując endocytozę i spadek ekspresji tych receptorów, dochodzi do zablokowania krążenia limfocytów.

- antagoniści receptorów dla chemokin (CXCR3, CCR1 i CCR5)



chemokiny CXC
chemokiny CC
chemokina C
chemokiny CX3C

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko składnikom surowicy

Czynnik 5 dopełniacza:

- Eculizumab (wiąże się z czynnikiem 5 dopełniacza i zapobiega rozkładowi C5 przez konwertazę C5)

TNF

- Infliximab (wiąże się z TNF- α)
- Adalimumab (wiąże się z TNF- α)
- Certolizumab pogol (wiąże się z TNF- α)
- Afelimomab (wiąże się z TNF- α)
- Golimumab (wiąże się z TNF- α)
- Nerelimomab (wiąże się z TNF- α)

IL-5

- Mepolizumab (wiąże się z IL-5)

IL-6

- Elsilimomab (wiąże się z IL-6)

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko składnikom surowicy

IgE

- **Omalizumab** (wiąże się z IgE)

IL-12 i IL-23

- **Lebrikizumab** (wiąże się z IL-13)
- **Ustekinumab** (wiąże się z IL-12 i IL-23)

Interferon

- **Faralimomab** (wiąże receptory cytokinowe typu II)

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorom komórkowym

CD3

- Muromonab-CD3 (wiąże się z cząsteczką CD3)
- Otelixizumab (wiąże się z cząsteczką CD3)
- Teplizumab (wiąże się z cząsteczką CD3)
- Visilizumab (wiąże się z receptorem dla CD3)

CD4

- Clenoliximab (wiąże się z cząsteczką CD4)
- Keliximab (wiąże się z cząsteczką CD4)
- Zanolimumab (wiąże się z cząsteczką CD4)

Limfocyty T

- Zolimomab aritox (wiąże się z cząsteczką CD5)

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorom komórkowym

CD20

- Afutuzumab (wiąże się z cząsteczką CD20)
- Rytuxymab (wiąże się z cząsteczką CD20)
- Ocrelizumab (wiąże się z cząsteczką CD20)
- Pascolizumab (wiąże się z IL-4)

CD23

- Gomiliximab (wiąże się z cząsteczką CD23)
- Lumiliximab (wiąże się z cząsteczką CD23)

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorom komórkowym

CD11a

- Efalizumab (wiąże się z cząsteczką CD11a)

CD18

- Erlizumab (wiąże się z cząsteczką CD18)

CD62L/ L-selektyna

- Aselizumab (wiąże się z cząsteczką CD62L)

CD147/ Basigin (Extracellular matrix metalloproteinase inducer)

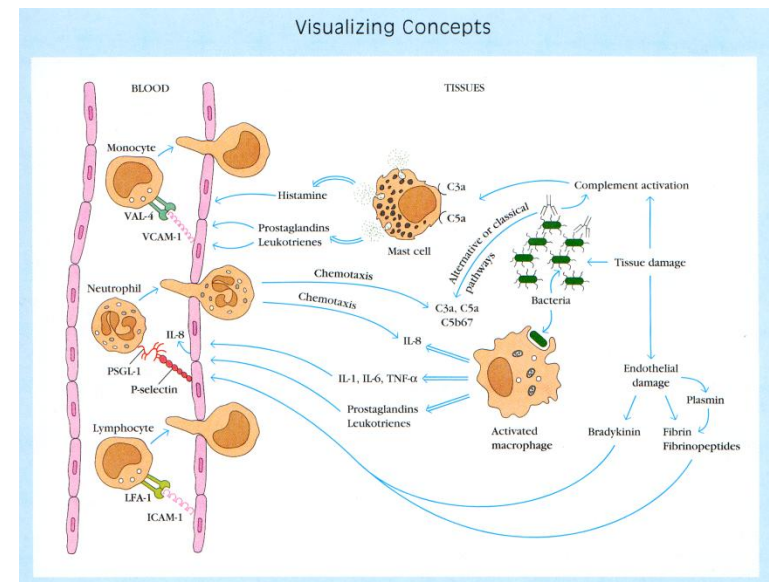
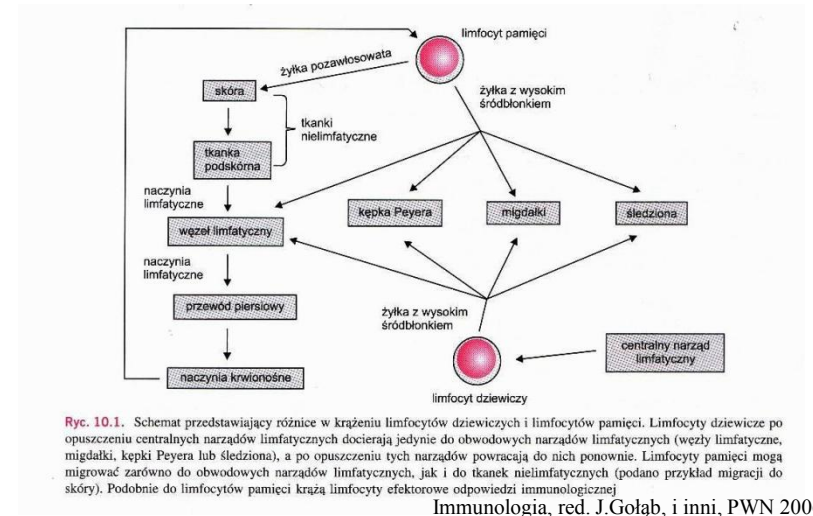
- Gavilimomab (wiąże się z cząsteczką CD147)

Integryny

- Natalizumab (wiąże się z fragmentem α -4 integryn)

LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen 1)

- Odulimomab (wiąże się z cząsteczką CD11a)



Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorom komórkowym

CD40

- Teneliximab (wiąże się z cząsteczką CD40)
- Toralizumab (wiąże się z cząsteczką CD40L)

CD154 (CD40L)

- Ruplizumab (wiąże się z cząsteczką CD154)

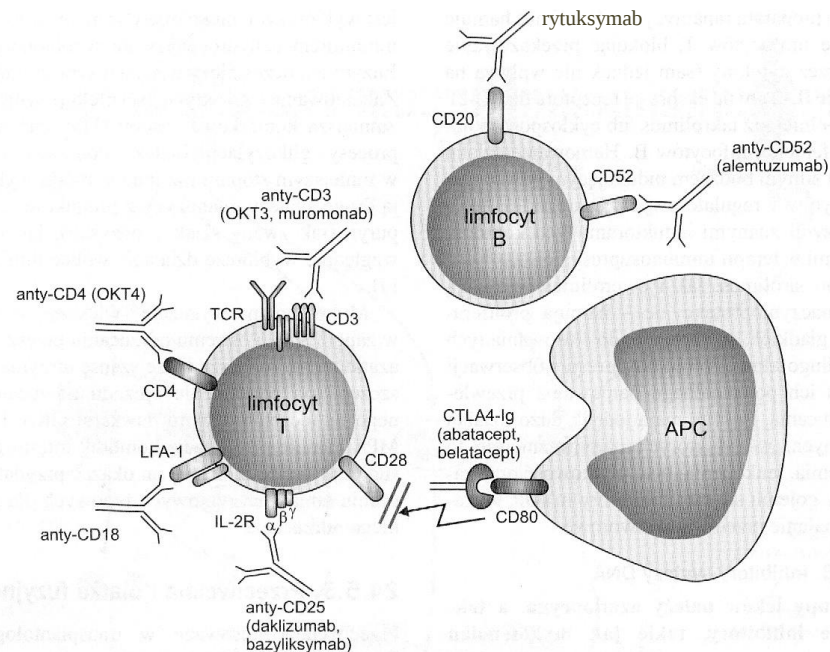
CD80/ CD86

anti-CD80 (B7-1)

anti-CD86 (B7-2)

CTLA-4

- Ipilimumab (wiąże się z cząsteczką CTLA-4)
- Tremelimumab (wiąże się z cząsteczką CTLA-4)



Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorom komórkowym

IL-2R/ CD25

- Basylximab (wiąże się z cząsteczką CD25)
- Daclizumab (wiąże się z cząsteczką CD25)
- Inolimomab (wiąże się z cząsteczką CD25)

IL-6R

- Tocilizumab (wiąże się z cząsteczką IL-6R)

CAT (Chloramphenicol acetyltransferase)

- Bertilimumab (wiąże się z CCL11/ eotaxin-1)
- Lerdelimumab (wiąże się z TGF beta 2)
- Metelimumab (wiąże się z TGF beta 1)

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorom komórkowym

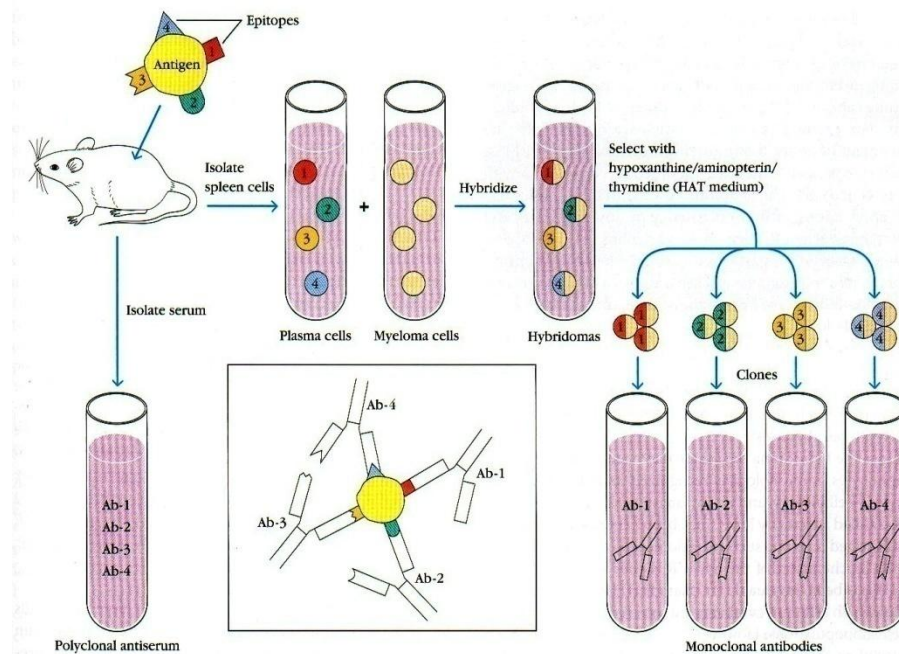
- Atorolimumab (wiąże się z RhD)
- Cedelizumab (wiąże się z CD4)
- Fontolizumab (wiąże się z IFN- γ)
- Maslimomab (wiąże się z TCR)
- Morolimumab (wiąże się z RhD)
- Pexelizumab (wiąże się z czynnikiem 5 dopełniacza)
- Reslizumab (wiąże się z IL-5)
- Rovelizumab (wiąże się z CD11, CD18)
- Siplizumab (wiąże się z CD2)
- Talizumab (wiąże się z fragmentem Fc IgE)
- Telimomab aritox (wiąże się z łańcuchem A białka ricin)
- Vapaliximab (wiąże się z VAP-1)
- Vepalimomab (wiąże się z VAP-1)

Przeciwciała poliklonalne

- globulina anty-tymocytarna (ATG)

- globulina anty-limfocytarna (ALG)

Przeciwciała te są cytotoksyczne i skierowane przeciwko wielu antygenom (CD2, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD40, CD54 i innym)



Białka fuzyjne

CTLA-4

- Abatacept (wiąże się z cząsteczką B7)
- Belatacept (wiąże się z cząsteczką B7)

Inhibitor TNF

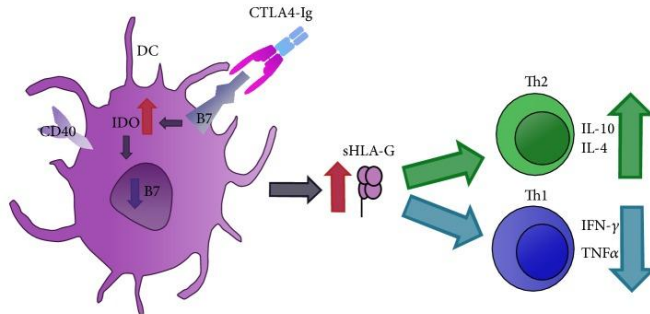
- Etanercept (rozpuszczalny TNFR)
- Pegsunercept (rozpuszczalny TNFR)

- Aflibercept (wiąże się z VEGF-A, VEGF-B i PIGF)

- Bewacizumab/ Avastin (Wiąże się z VEGF/ naczyniowo- śródbłonkowy czynnik wzrostu).
Hamuje wzrost naczyń krwionośnych.

- Alefacept (interferuje z CD2)

- Rilonacept (wiąże się z IL-1)



IMMUNOSTYMULACJA

- Immunostymulatory bakteryjne i preparaty naśladujące ich działanie
- Immunostymulatory izolowane z grzybów
- Immunostymulatory roślinne
- Probiotyki
- Immunomodulatory syntetyczne o małej masie cząsteczkowej
- Endogenne stymulatory odpowiedzi immunologicznej

Immunostymulatory bakteryjne i preparaty naśladujące ich działanie

BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*)

- Atenuowany szczep prątka bydłęcego gruźlicy, szczepionka przeciwko gruźlicy
- Właściwości immunostymulujące: aktywuje mechanizmy odpowiedzi komórkowej (monocyty i makrofagi) za pośrednictwem TLR, m.in. TLR2
- Stosowany w leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego, próby wykorzystania w onkologii – adjuwant w terapii „szczepionkami” nowotworowymi.
- Inne preparaty oparte na bakteriach: *Propionibacterium acne* (*Corynebacterium parvum*), *Propionibacterium* (*Corynebacterium*) *granulosum*, *Bordetella pertussis*, *Listeria monocytogenes*.

Immunostymulatory bakteryjne i preparaty naśladujące ich działanie

MDP (muramylodopeptide) – Dwupeptyd muramylowy

- Składnik ściany bakterii z rodzaju *Mycobacterium*
- Posiada właściwości adjuwantowe, właściwości immunostymulujące
- Zwiększa nieswoiste odporność na zakażenia bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze
- Pochodne: murabutyd, MDP-GDP i MTP-PE
- Działanie: działają głównie na makrofagi przez receptor NOD2) – stymulują ich chemotaksję, właściwości fagocytarne, aktywność przeciwnowotworową oraz zdolność do wydzielania cytokin: IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF, GM-CSF, G-CSF.
- Podejmowane są próby wykorzystania w produkcji szczepionek

Immunostymulatory bakteryjne i preparaty naśladujące ich działanie

Oligodeoksynukleotydy zawierające niemetylowane sekwencje CpG

DNA bakterii, owadów i pasożytów wielokomórkowych zawierają częste niemetylowane sekwencje dwunukleotydowe-CpG

- **Sekwencje CpG rozpoznawane są przez receptory TLR 9 (komórki żerne, komórki dendrytyczne, limfocyty B)**
- **CpG-ODN - syntetyzowane oligodeoksynukleotydy, oddziałują immunostymulująco na większość komórek układu odpornościowego.**
- **Zastosowanie: w alergologii (komórki DC i makrofagi wydzielają cytokiny promujące odpowiedź Th1), próby stosowania w leczenie nowotworów, składnik szczepionek przeciwko chorobom zakaźnym**

Immunostymulatory bakteryjne i preparaty naśladujące ich działanie

Polinukleotydy

- Syntetyczne związki zbudowane z 2 nici nukleotydów (imitują dwuniciowy RNA wirusów)
- Stymulują wydzielanie interferonów, aktywują komórki NK , wiążą się z TLR3

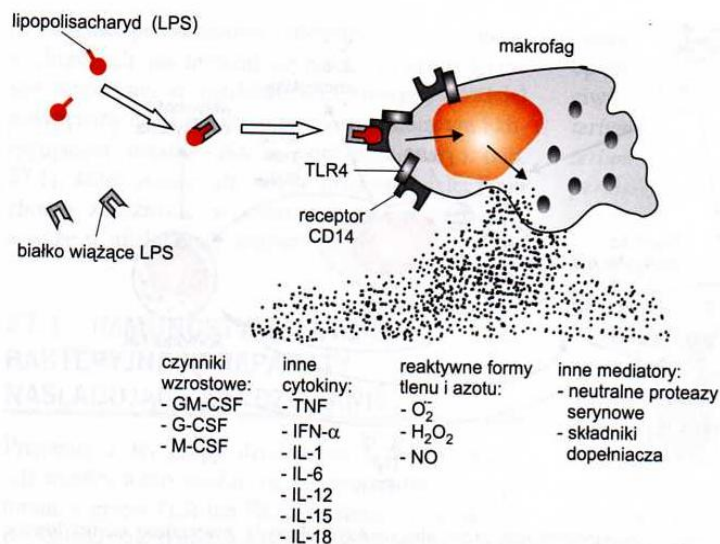
Najbardziej znane:

- poli I:C (zawiera inozynę i cytydynę)
- poli A:U (zawiera adenozyne i urydynę)
- Wykazują dużą toksyczność. Wariant poli I:C (co dwunasta cytozyna zastąpiona jest uracylem), zmodyfikowana forma o mniejszej toksyczności.
- Potencjalne zastosowanie w leczeniu chorób wirusowych

Immunostymulatory bakteryjne i preparaty naśladujące ich działanie

Lipopolisachardy (LPS, endotoksyny)

- **Najważniejszy immunologicznie czynny składnik strukturalny ściany komórkowej bakterii gramujemnych**
- **Nieswoiście aktywuje limfocyty B (jako poliklonalny mitogen), makrofagi i słabo limfocyty T**
- **Po zastosowaniu *in vivo* wywołuje często objawy toksyczne (IL-1, TNF, IL-12), podobne do objawów wstrząsu septycznego)**



Immunostymulatory bakteryjne i preparaty naśladujące ich działanie

Inne immunostymulatory bakteryjne (preparaty zawierające zabite bakterie, ich lizaty lub elementy bakteryjne:

Broncho-Vaxom

Buccalin

IRS 19

Luivac

Polyvaccinum

Posterisan

Ribomunyl

Uro-Vaxom

Picibanil

Immunostymulatory izolowane z grzybów

Lentinan – β -D- glukan (wyizolowany z grzyba *Lentinus edodes*)

- Indukuje aktywność przeciwnowotworową makrofagów i zdolność do wydzielania przez nie cytokin (IL-1), zwiększa *in vivo* aktywność komórek NK.

Inne pokrewne preparaty:

Schizofylan - β -D- glukan (wyizolowany z *Schizophyllum commune*)

Krestin (PSK) – peptydoglikan (wyizolowany z *Coriolus versicolor*)

Immunostymulatory roślinne

Ekstrakty z jemioli (*Viscum album*)

- Zawierają białka o charakterze lektyn. Próby stosowania w uzupełniającym leczeniu nowotworów, w nawracających zakażeniach dróg oddechowych i w zakażeniach WZW typu C

Jeżówka (*Echinacea*)

- Aktywacja makrofagów
- Profilaktyka i terapia wspomagająca infekcji górnych dróg oddechowych

Aloes (*Aloe*)

- Stosowane wspomagająco w terapii przewlekłych zakażeń bakteryjnych w dermatologii i laryngologii

Probiotyki

- **Żywe mikroorganizmy, kiedy są spożywane w odpowiedniej ilości mogą wywierać korzystny wpływ na organizm (zwłaszcza poprawa równowagi mikroflory jelitowej).**
- **Najczęściej stosowane są pałeczki kwasu mlekowego: *Lactobacilli* i *Bifidobacteria*.
Podawane są doustnie w postaci preparatów lub w przetworach mlecznych.**
- **Działanie: konkurują z bakteriami patogennymi o receptory na komórkach nabłonkowych, wytwarzają związki o działaniu przeciwbakteryjnym, współzawodniczą z innymi mikroorganizmami o składniki odżywcze, zakwaszanie treści jelitowej.**
- **Leczenie i zapobieganie biegunkom infekcyjnym (o etiologii rotawirusowej),
zapobieganie biegunkom po terapii antybiotykami, prewencja alergii.**

Immunomodulatory syntetyczne o małej masie cząsteczkowej

Imikwimod

- Syntetyczna pochodna imidazochinoliny, wykazuje działanie immunostymulujące i przeciwnowotworowe.
- Wiąże się z receptorem TLR7 na komórkach DC, monocytach i makrofagach, silnie stymuluje wytwarzanie IFN typu I i innych cytokin, aktywacja komórek NK.
- Stosowany jest w dermatologii w leczeniu kłykcin kończystych, raka podstawnokomórkowego, zmian przednowotworowych o typie rogowacenia słonecznego.

Lewamizol

- Lek przeciwpasożytniczy z grupy pochodnych imidazolu.
- Działanie: aktywuje mechanizmy odpowiedzi komórkowej: wzmacnia chemotaksję, przyleganie makrofagów i neutrofilów, aktywuje ich zdolność do fagocytozy i mechanizmy cytotoksyczne
Nasila zdolność limfocytów T do reakcji na antygeny i mitogeny.
- Stosowany (w połączeniu z 5-fluorouracylem) u pacjentów po resekcji raka okrężnicy.
- Inne pokrewne preparaty: Imutiol, NPT 16416, benzimidazol.

Immunomodulatory syntetyczne o małej masie cząsteczkowej

Inozyna pranobeks [kompleks inozyny i 4-(acetyloamino)benzoesanu-1-(dimetyloamino-2-propanolu)]

- Wykazuje słabe działanie immunostymulujące, indukuje różnicowanie i aktywację limfocytów T, stymuluje makrofagi i komórki NK, działa przeciwwirusowo
- Stosowany w leczeniu niektórych infekcji wirusowych: opryszczka, WZW typu B, odra, zapalenie mózgu.

Retinoidy (związki pochodne witaminy A)

- Zwiększają wytwarzanie przeciwciał, nasilają cytotoksyczność limfocytów T oraz działają przeciwzapalnie, indukują różnicowanie oraz hamują bezpośrednio wzrost komórek różnych linii nowotworowych, działają antyangiogennie.
- Stosowane są w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej.

Immunomodulatory syntetyczne o małej masie cząsteczkowej

Salbutamol (agonista receptorów β_2)

- **Hamuje wytwarzanie IL-12 i TNF przez makrofagi, łagodzi stan zapalny, działający rozkurczająco na oskrzela.**
- **Stosowany w astmie, w leczeniu niektórych chorób autoimmunizacyjnych.**

Cyklofosfamid (lek o działaniu immunosupresyjnym i cytostatycznym)

- **Podany w mniejszych dawkach przed podaniem antygeny działa stymulująco.**
- **Zastosowanie przed podaniem szczepionki przeciwnowotworowej wzmacnia reakcje immunologiczne w stosunku do antygenów nowotworowych**
- **Stosowanie w eksperymentalnej immunoterapii niektórych nowotworów.**

Talidomid

- **Posiada właściwości immunomodulujące: hamuje wytwarzanie cytokin: IL-1, IL-6, IL-12, TNF, wzmacnia aktywność komórek NK, działa na limfocyty Th: aktywuje Th2 hamuje Th1, hamuje powstawanie nowych naczyń krwionośnych.**
- **Stosowany jest w leczeniu szpiczaka, przyspiesza gojenie aftowych owrzodzeń w jamie ustnej i przełyku, łagodzi przebieg choroby GVH.**

Immunomodulatory syntetyczne o małej masie cząsteczkowej

Cymetydyna (bloker receptorów H_2 dla histaminy)

- Wzmaga wydzielanie cytokin: IL-2, TNF, IFN- γ , IL-15, IL-18, może działać na limfocyty Treg.
- Stosowana jest w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Kwas acetylosalicylowy

- Zmniejsza wydzielanie IL-4 przez limfocyty T CD4+, bez wpływu na wytwarzanie IL-2, IL-13 i IFN- γ .
- Lek przeciwzapalny i przeciwgorączkowy.

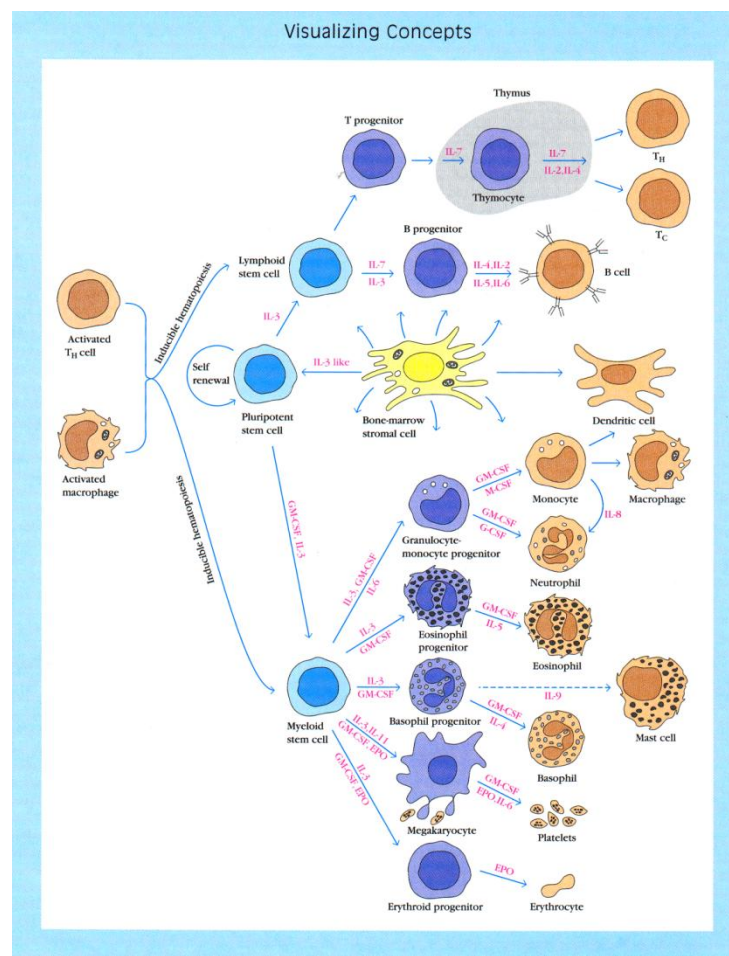
Leki z grupy statyn np. lowastatyna

- Obniża stężenie cholesterolu we krwi, zmniejsza indukowaną przez IFN- γ ekspresję cząsteczek MHC klasy II na komórkach śródbłonna i makrofagach, obniża stan zapalny w obrębie naczyń krwionośnych i zwalnia progresję zmian miażdżycowych w tętnicach.

Endogenne stymulatory odpowiedzi immunologicznej

Cytokiny

- Interferony, IL-2, inhibitory TNF, GM-CSF, G-CSF, IL-11, erytropoetyna, trombopoetyna, inne.
- Onkologia, choroby zakaźne i choroby autoimmunizacyjne, leczenie objawów ubocznych po chemioterapii i radioterapii, odnowa szpiku.



Goldsby A., Kindt T.J., Osborne B.A., Kuby J., *Immunology*, 2007.

Potencjalne zastosowanie IL-2 w terapii

- Korekcja niedoborów odpornościowych
- Stymulacja reakcji przeszczepu przeciw białaczce (graft versus leukemia) po przeszczepieniu alogenicznych komórek krwiotwórczych
- Niszczenia resztkowych komórek nowotworowych po wcześniejszym uzyskaniu remisji za pomocą chemioterapii (ostra białaczka szpikowa, niektóre chłoniaki)
- Stosowanie koniugatów IL-2 z toksynami komórkowymi lub przeciwciałami monoklinalnymi w leczeniu nowotworów posiadających receptory dla IL-2
- Terapia genowa- umieszczenie genów dla IL-2 w komórkach białaczkowych lub chłoniakowych.

Kliniczne zastosowanie G-CSF i GM-CSF

- Stymulacja granulopoezy we wrodzonych i nabytych neutropeniach
- Leczenie niedokrwistości plastycznej i zespołów mielodysplastycznych
- Łagodzenie neutropenii wywołanej chemioterapią lub radioterapią
- Stymulacja mielopoezy po przeszczepieniu szpiku
- Zwiększenie liczby komórek hematopoetycznych we krwi przed ich pobraniem do autoprzeszczepu.

Inhibitor	Nazwa	Mechanizm działania	Zastosowanie
Przeciwciała monoklonalne anti-TNF	inflixymab	blokowanie TNF	RZS
	adalimumab		choroba Crohna niewydolność krążenia
TNFR2:Fc	etanercept	blokowanie TNF i LT- α	RZS
TNFR1:Fc	lanercept	blokowanie TNF i LT- α	choroba Crohna niewydolność krążenia
Talidomid		blokowanie wytwarzania TNF	AIDS

Endogenne stymulatory odpowiedzi immunologicznej

Preparaty immunoglobulinowe

IVIG (intravenous immunoglobulins)

- **Blokują receptory FcγR na komórkach efektorowych: monocyty, makrofagi.**
- **Hamują aktywację limfocytów B autoreaktywnych, blokują przeciwciała patogenne.**
- **Neutralizują składniki C3b i C4b dopełniacza i zapobiegają tworzeniu się kompleksów atakujących błonę.**
- **Podawane leczniczo: w małopłytkowości na tle autoimmunizacyjnym, stwardnieniu rozsianym i zespole Guillaina-Barrégo, zapobiegają zakażeniom w przewlekłej białaczce szpikowej, infekcji HIV, we wczesnym okresie po przeszczepieniu szpiku.**

Endogenne stymulatory odpowiedzi immunologicznej

Hormony grasicy

- Współuczestniczą w dojrzewaniu limfocytów T
- Część uzyskano w formie rekombinowanej bądź syntetyzowano chemicznie: tymozyna $\alpha 1$, tymulina, tymopoetyna, okapeptyd THF- $\gamma 2$
- Próby leczenia chorób: AIDS, RZS, atopowe zapalenie skóry, przewlekłe zapalenie wątroby typu B, niedobory odporności.

Tuftsyna (tetrapeptyd Thr-Lys-Pro-Arg)

- Wzmaga fagocytozę i aktywuje monocyty, makrofagi, granulocyty, komórki NK.
- Próby w leczeniu przewlekłych infekcji bakteryjnych oraz jako adiuwant.

INNE MOŻLIWOŚCI ODDZIAŁYWANIA NA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY:

- przetoczenia krwi**
- plazmafereza**
- cytafereza**
- inżynieria tkankowa**
- terapia biohybrydowa**
- bioreaktory**
- terapia genowa**

Przetoczenia krwi

- **Działanie swoiste (mogą powodować rozwój swoistej tolerancji i przedłużenie przeżycia przeszczepu)**
- **Działanie nieswoiste (osłabienie reakcji immunologicznych).**

Efekt immunosupresyjny:

- **delecja swoistych klonów limfocytów**
- **indukcja mechanizmów supresorowych**
- **wytwarzanie przeciwciał**
- **tworzenie przeciwciał antyidiotypowych.**

Plazmafereza

Polega na pobraniu od pacjenta krwi i po przefiltrowaniu osocza podaniu mu krwinek z płynami zastępczymi (fizjologiczny roztwór soli, roztwór albuminy) lub oczyszczonym osoczem.

Zabieg ten wykonywany jest w celu:

- usunięcia przeciwciał obecnych w osoczu w nadmiernych ilościach**
- usunięcia krążących we krwi przeciwciał o charakterze patogennym**
- usunięcia kompleksów immunologicznych**
- usunięcia rozpuszczalnych czynników supresyjnych.**

Cytafereza

Zabieg polegający na usunięciu jednego z elementów morfotycznych krwi:

- erytrocytafereza
- granulocytafereza
- limfocytafereza
- trombocytafereza
- separacja komórek macierzystych

Fotofereza : rodzaj cytaferezy, polegający na wyizolowaniu limfocytów i ich pozaustrojowym naświetleniu promieniami UV po uprzednim „uwrażliwieniu” środkami zwiększającymi wrażliwość na nadfiolet (psoralenami).

Inżynieria tkankowa

Celem inżynierii tkankowej jest stworzenie *in vitro* komórek lub tkanek, które otrzymają pacjenci w celu naprawy uszkodzeń powstałych w ich organizmach.

Możliwości zastąpienia zniszczonych tkanek nowymi:

- umieszczenie substancji będącej czynnikiem wzrostu w ranie czy narządzie wymagającym regeneracji (stymulacja angiogenezy, rozwój tkanki kostnej)
- hodowla tkanek i narządów z komórek pobranych od pacjenta lub innego dawcy
Komórki takie umieszcza się na trójwymiarowym zrębie zbudowanym z syntetycznych polimerów ulegających biodegradacji lub z kolagenu. Kompleks taki przeszczepia się w miejsce uszkodzenia, gdzie komórki mogą się namnażać i grupować tworząc tkankę. Skóra, chrząstka, kość.
- Próby hodowania narządów *in vitro*.

Terapia biohybrydowa

Terapia biohybrydowa lub terapia komórkami „opakowanymi” pozwala na wszczepienie w wybrane miejsce organizmu komórek, które mogą przejąć funkcję zniszczonych lub utraconych komórek chorego.

Komórki takie nie są narażone na atak układu odpornościowego dzięki ich „opakowaniu” sztucznymi błonami, które posiadają pory pozwalające na przepuszczanie substancji odżywczych, tlenu i innych (np. wyspy trzustkowe).

Bioreaktory

Bioreaktory BAL (bioartificial liver) są to urządzenia, w których znalazły zastosowanie wyizolowane hepatocyty, które będą mogły być pomocne w podtrzymaniu lub zastąpieniu właściwej czynności wątroby do momentu transplantacji lub regeneracji wątroby własnej pacjenta.

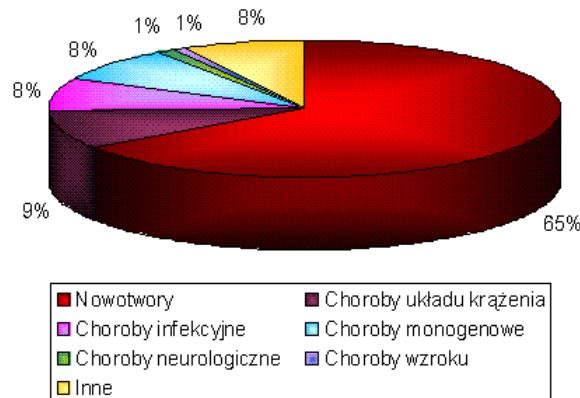
Budowa: kolumna wypełniona włóknami porowatych kapilar, wyizolowane hepatocyty umiejscowione w przestrzeni poza kapilarami i urządzenia pomocnicze typu segregator osocza czy wymiennik ciepła.

Terapia genowa

Leczenie polegające na wprowadzeniu preparatu genowego zawierającego prawidłową kopię genu (najczęściej w postaci cDNA) lub oligonukleotydów (krótkie fragmenty kwasów nukleinowych) do komórek.

Mechanizmy działania:

- zmuszenie komórki do produkcji białka kodowanego przez wprowadzony gen:
 - produkcja białek, których w organizmie brakuje,
 - produkcja białek prowadzących do śmierci komórki (apoptozy)
- hamowanie lub modulacja ekspresji genów przez wprowadzenie:
 - dominujących alleli genów kodujących nieaktywne lub uszkodzone białko,
 - antysensowych kwasów nukleinowych wchodzących w interakcję z mRNA,
 - pułapek (wabików) oligonukleotydowych, wychwytyjących czynniki transkrypcyjne,
 - małych interferujących RNA (siRNA) służących wyciszeniu ekspresji genu,
 - Rybozymów (lub DNAzymów) chemicznie modyfikujących materiał genetyczny.



Dziękuję za uwagę