

OVLIVŇOVÁNÍ IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Tomáš Freiberger

IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- Antigen nespecifické postupy
 - imunorestaurace
 - imunosuprese
 - imunopotenciace (imunostimulace)
- Antigen specifické postupy
 - vakcinace
 - indukce tolerance
- Immunodeviace
- Specifické aplikace

IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- Antigen nespecifické postupy
 - imunorestaurace
 - imunosuprese
 - imunopotenciace (imunostimulace)
- Antigen specifické postupy
 - **vakcinace**
 - indukce tolerance
- Imunodeviace
- Specifické aplikace



IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- **Antigen nespecifické postupy**
 - **imunorestaurace**
 - imunosuprese
 - imunopotenciace (imunostimulace)
- Antigen specifické postupy
 - vakcinace
 - indukce tolerance
- Imunodeviace
- Specifické aplikace

IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- Antigen nespecifické postupy
 - **imunorestaurace** = obnovení snížené funkce imunitního systému
 - substituce
 - transplantace kmenových buněk
 - genová terapie

IMUNORESTAUURACE

- **substituce**

- **IVIG (SCIG)**

- **PID**

- indikace jednoznačná - XLA, AR agamaglobulinemie, CVID, HIGM, SCID, WAS
 - indikace doporučená – XLP, poruchy tvorby spec. protilátek, def. podtříd IgG
 - indikace sporná – transientní hypogamaglobulinemie, AT, LBW

- **SID**

- lymfoidní malignity, HIV u dětí, střevní lymfangiektázie
 - (sepsis (+ imunoregulace))

Léčba intravenózními (subkutánními) imunoglobuliny

- V současné době „zlatý standard“ léčby poruch tvorby protilátek.
- Doporučované dávky okolo 400 mg/kg/3-4 týdny.
- Vysoká cena léčby - průměrně 25-30 000Kč/měsíc.
- Dříve opakované přenosy HCV.
- Přes tuto léčbu obvykle přetrvává určitý stupeň imunodeficitu.
- Nejsou zcela jasné imunoregulační efekty léčby.

IMUNORESTAUURACE

- **substituce**

- **C1 INH (plazma)**

- HAE

- **složky komplementu (plazma)**

- def. složek komplementu

- **pegylovaná bovinní ADA**

- ADA deficit (SCID)

- **cytokiny**

- G-CSF (agranulocytóza)

IMUNORESTAUURACE

- **1968 – 1. úspěšná BMT – X-SCID**
- **HSCT dnes**
 - **Kauzální léčba PID**
 - 1 leté přežívání u SCID - HLA ident. dárce - 97%
 - HLA MM – 77%
 - MUD – 60 vs. 93%

co je nového?

použití pupečnickové krve

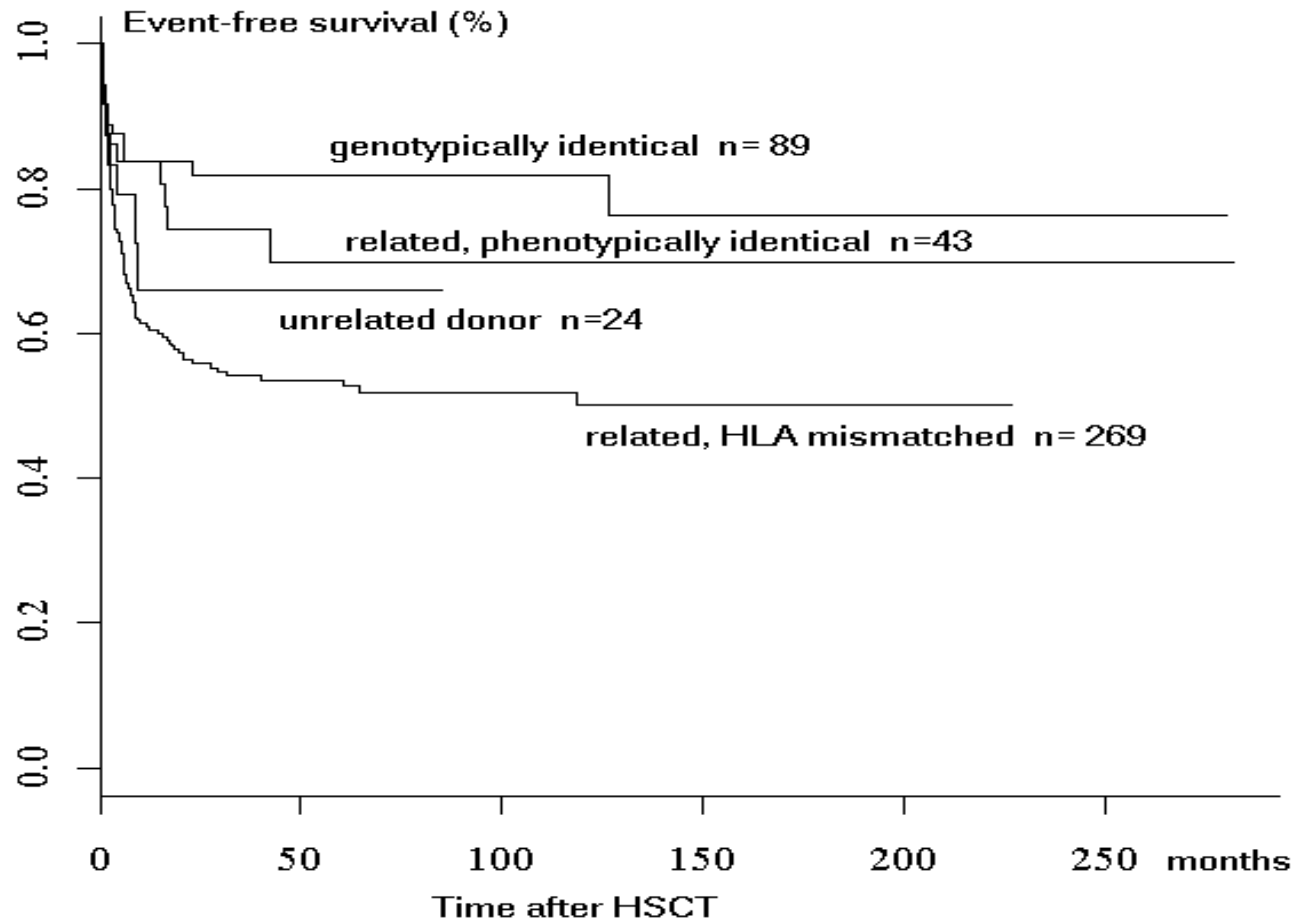
nemyeloablativní režimy přípravy

lepší dg a léčba virových infekcí

efektivnější selekce SC



Cumulative probability of survival in SCID pts after HSCT according to donor-recipient compatibility



**3-year
survival rate**

81.8 %

74.4 %

66 %

54.1 %

**P = 0.001
(Wilcoxon test)**

Současná terapie primárních imunodeficitů

- Nejtěžší stavy (SCID, jiné CID)
 - antimikrobiální profylaxe (Cotrimoxazol, antimykotika)
 - substituce IgG
 - agresivní léčba infekcí, nutriční podpora
 - **transplantace hematopoetických buněk.**
- Protilátkové imunodeficity
 - substituční imunoglobulinová léčba
 - v případě nutnosti antimikrobiální profylaxe

Současná terapie primárních imunodeficitů

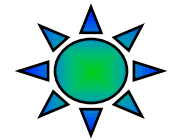
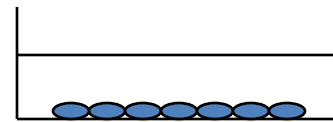
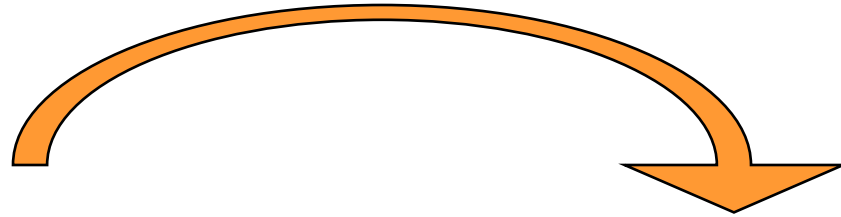
- Ve většině ostatních případů je možná pouze antibiotická profylaxe.
- Vždy je nutné se **vyhnout očkování živými vakcínami.**
- U nemocných s T- buněčnými a kombinovanými imunodeficity je možno podávat pouze ozářené krevní deriváty - nebezpečí vzniku transfúzí indukované GVHR, přenosu infekcí (CMV).

Genová terapie PID

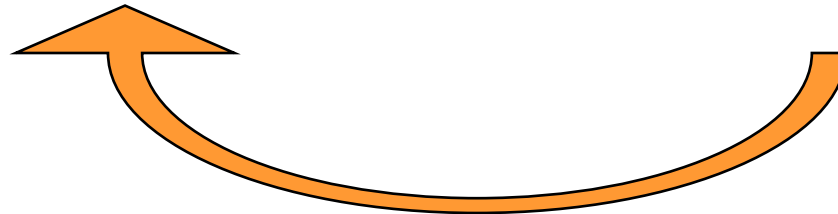
- Principem je transdukce chybějícího genu do cílových (u primárních imunodeficiencí nejlépe CD34+) buněk.
- Používány jsou retrovirové vektory, u nichž byly geny *gag*, *env*, *pol* nahrazeny požadovaným genem. Ponechány jsou sekvence LTR umožňující inzerci DNA do genomu buňky.
- Součástí vektoru je i reverzní transkriptáza umožňující přepis z RNA do c-DNA.

Genová terapie PID

Hematopoetické
kmenové buňky
odebrány
pacientovi



Kultivovány s retrovirem,
promyty a vráceny pacientovi



GENOVÁ TERAPIE PID

- spontánní in vivo reverze mutací (ADA, X-SCID, WAS, NEMO)
- 1991 – 1. pokus genové terapie (ADA)
- 2000 – 1. „úspěšný“ pokus genové terapie (X-SCID)
 - retrovirový vektor – cDNA kódující γ řetězec společný receptorům pro IL-2, 4, 7, 9, 15, 21
 - in vitro přenos do CD34+ buněk pacienta
 - vpravení korigovaných CD34+ buněk zpět pacientovi

IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- **Antigen nespecifické postupy**
 - imunorestaurace
 - **imunosuprese**
 - imunopotenciace (imunostimulace)
- Antigen specifické postupy
 - vakcinace
 - indukce tolerance
- Immunodeviace
- Specifické aplikace

IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- Antigen nespecifické postupy
 - **imunoprese** = snížení imunitní reaktivity
 - klasická imunopresiva
 - IVIG, polyklonální protilátky, monoklonální protilátky
 - imunoprese (+ imunoregulace)

Imunosupresivní léčba

- Indikována především u autoimunitních chorob, vaskulitid, a u pacientů po transplantacích.
- Vyjíměčně 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.

IMUNOSUPRESIVA

- antiproliferativní
- zasahující do metabolismu IL-2
- glukokortikoidy

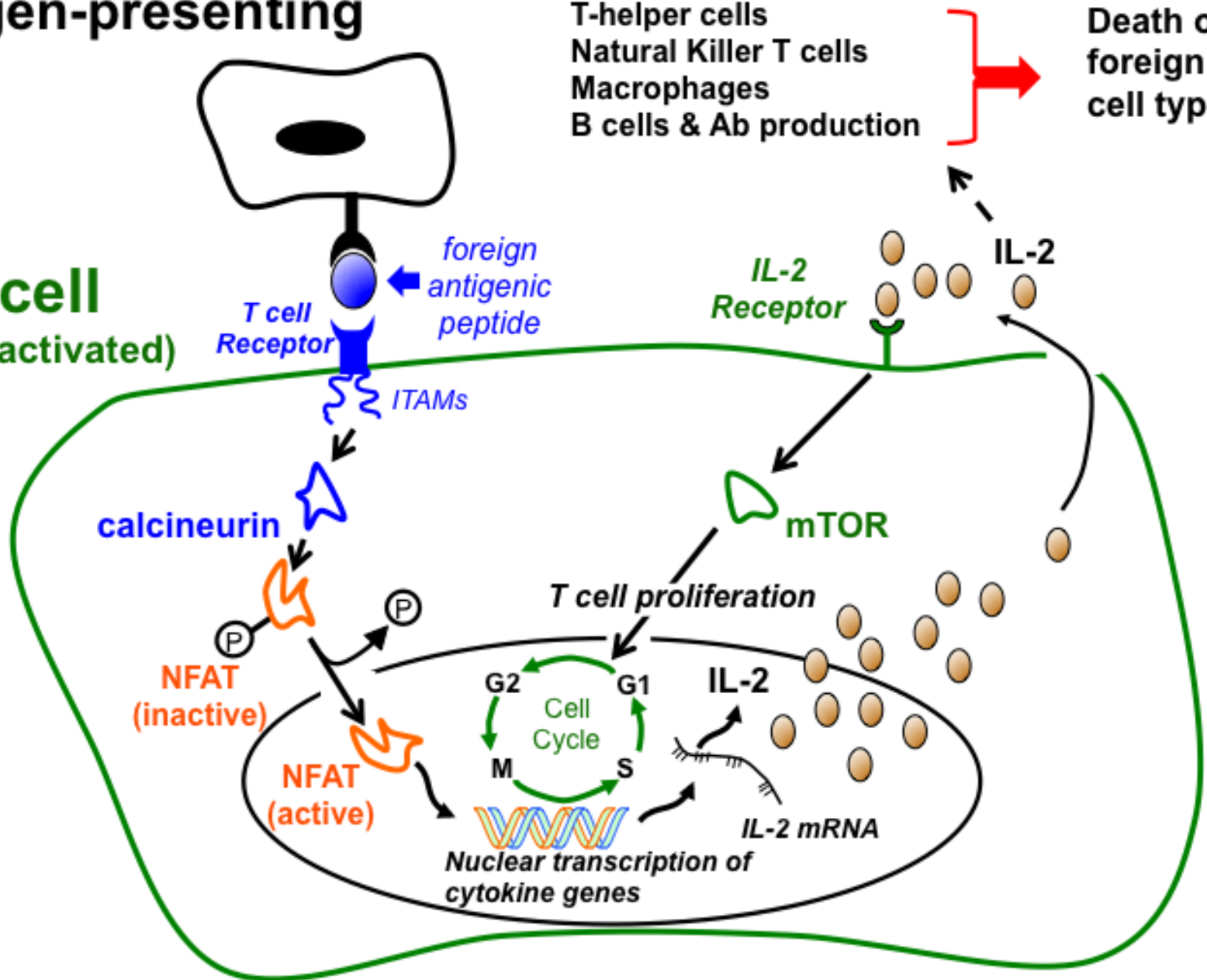
Antigen-presenting cell

T cell (being activated)

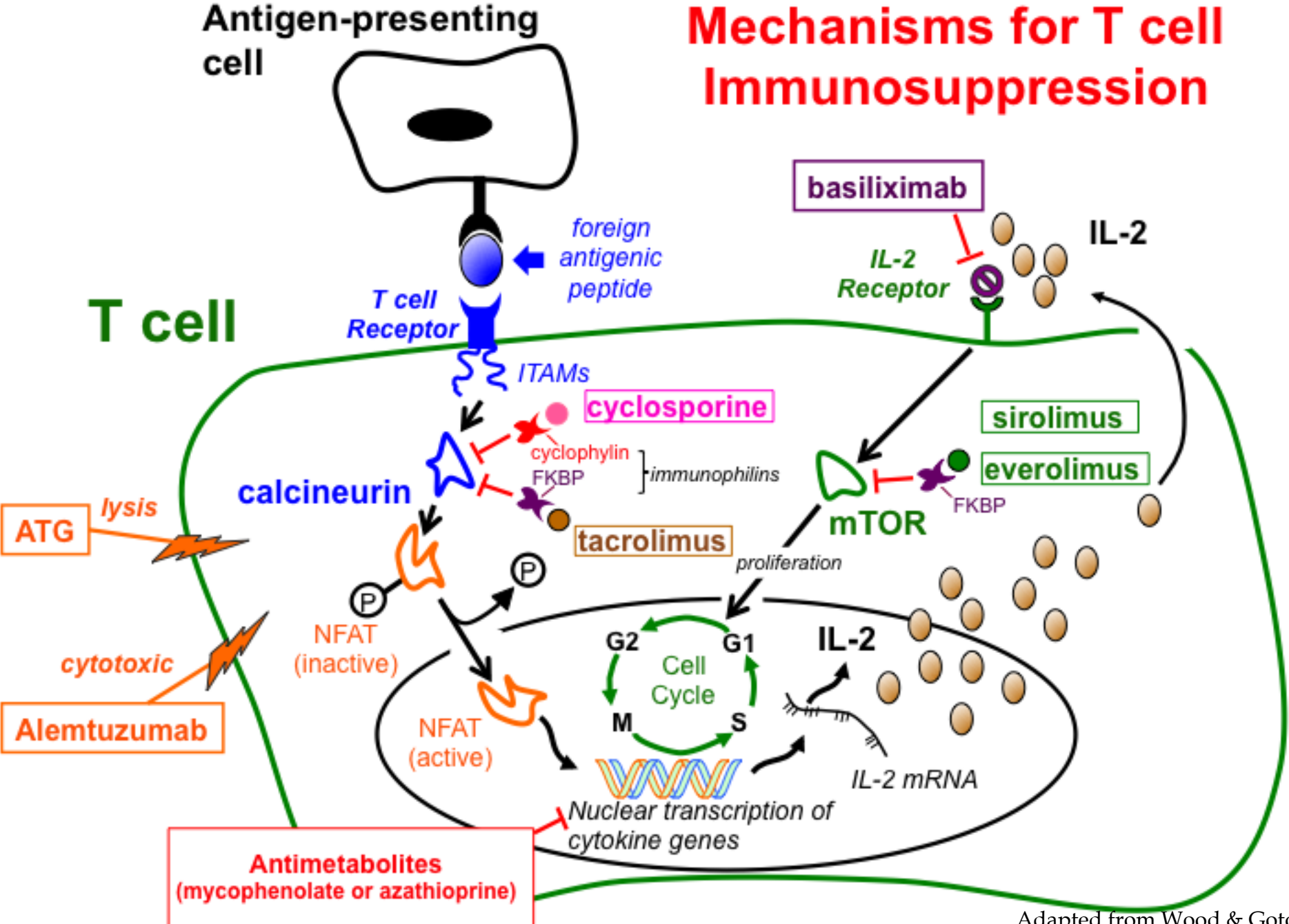
“Cascade” of events activating:

- T-helper cells
- Natural Killer T cells
- Macrophages
- B cells & Ab production

Death of foreign cell type



Mechanisms for T cell Immunosuppression



Adapted from Wood & Goto, 2012

IMUNOSUPRESIVA

- antiproliferativní
- zasahující do metabolismu IL-2
- glukokortikoidy

Antiproliferativní imunosupresiva

- Alkylační látky - cyklofosfamid (Cyclophosphamide), chlorambucil (Leukeran)
- Antagonisté kyseliny listové - metotrexat (Methotrexat)
- Purinové analogy- azathioprin (Azamun, Imuran)
- Inhibitory inosinmonofosfát dehydrogenázy - mykofenolát mofetil (Cellsept)

Antiproliferativní imunosupresiva

- Alkylační látky - cyklofosfamid (Cyclophosphamide), chlorambucil (Leukeran)
- Antagonisté kyseliny listové - metotrexat (Methotrexat)
- Purinové analogy- azathioprin (Azamun, Imuran)
- Inhibitory inosinmonofosfát dehydrogenázy - mykofenolát mofetil (Cellsept)

Cyklofosfamid

- Patří mezi alkylační látky. Váže se na DNA, čímž brání její replikaci.
- Působí více na **B**- než na T-lymfocyty.
- Vedlejší účinky: myelotoxicita, vznik hemoragické cystitidy. Je potenciálně teratogenní a kancerogenní.
- Používán v léčbě autoimunitních chorob.

Antiproliferativní imunosupresiva

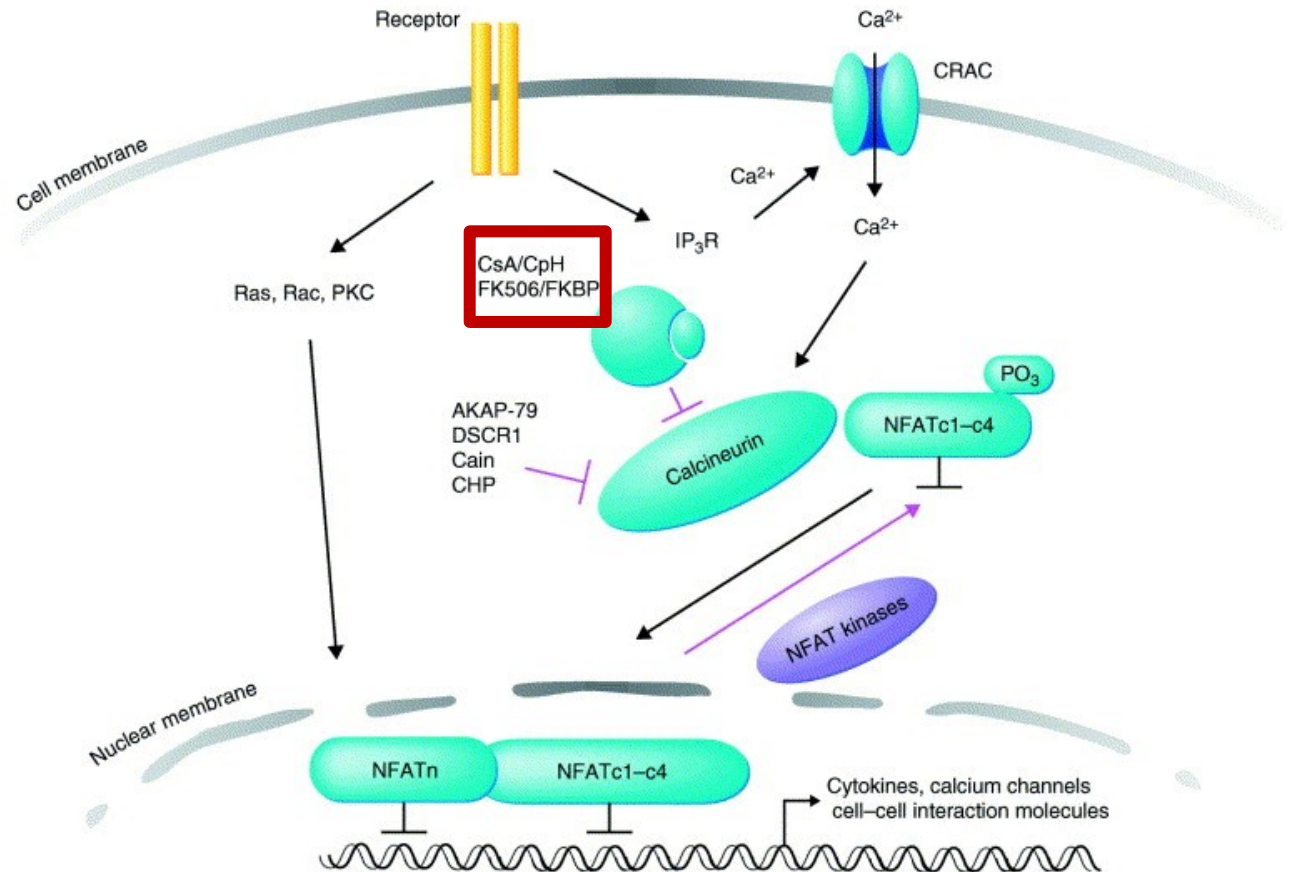
- Alkylační látky - cyklofosfamid (Cyclophosphamide), chlorambucil (Leukeran)
- Antagonisté kyseliny listové - metotrexat (Methotrexat)
- Purinové analogy- azathioprin (Azamun, Imuran)
- Inhibitory inosinmonofosfát dehydrogenázy - mykofenolát mofetil (Cellsept)

Azathioprin (Azamun, Imuran)

- Analogy hypoxantinu, inhibuje syntézu purinových bází.
- Inhibuje především T-lymfocyty (proliferující).
- Obvykle podáván v kombinaci s glukokortikoidy.
- Nežádoucí účinky - leukopenie, hepatotoxicita. Mohou se objevit alergické reakce.
- Používán v léčbě autoimunitních chorob i u pacientů po transplantacích.

IMUNOSUPRESIVA

- antiproliferativní
- zasahující do metabolismu IL-2
- glukokortikoidy

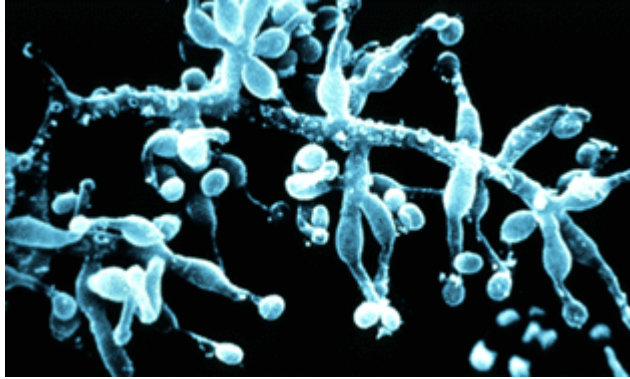


Imunosupresiva zasahující do metabolismu IL-2

- **Kalcineurinové inhibitory: Blokují funkci Ca^{2+} -dependentního kalcineurinu, tím blokují aktivaci NF-AT. Nedojde k derepresi genu pro IL-2.**
 - [Cyklosporin A](#) - vazba na cyklofilin (Consupren, Sandimun)
 - [Tacrolimus](#) (FK 506) (Prograf)
- **Blokátory přenos signálu IL-2 (mTOR).**
 - [Sirolimus](#) (Rapamycin)

synergický efekt

Cyklosporin-A (Consupren, Sandimun)



Tolypocladium inflatum

- 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.

IMUNOSUPRESIVA

- antiproliferativní
- zasahující do metabolismu IL-2
- glukokortikoidy

Glukokortikoidy jako imunosupresiva

- Imunosupresivně - dávky **0,5-1 mg Prednisonu/kg/den**; udržovací dávka - u dospělých 5-10 mg Prednisonu/den; pulzy - 500-1000 mg/den až do 3-5g
- Mechanismy účinku:
 - Snížená produkce cytokinů (IL-1, TNF- α , IL-2)
 - Snížení exprese adhezivních molekul
 - Inhibice exprese HLA-II
 - Inhibice fosfolipázy A2 v granulocytech - blok tvorby metabolitů kyseliny arachidonové.
- Vedlejší účinky: redistribuce tuku, vznik vředové choroby, steroidní diabetes, hypertenze, poruchy růstu dětí, hypokalémie, osteoporóza, katarakta, psychózy....

IMUNOSUPRESE + IMUNOREGULACE

- IVIG u autoimunitních chorob a vaskulitid
 - Léčba je někdy vysoce účinná, nelze však predikovat u kterého konkrétního pacienta.
 - Vysoké náklady na léčbu; dávka 2g/kg 1-5 dní.
- Možné mechanismy:
 - Blokáda Fc receptorů na fagocytujících buňkách
 - Inhibice aktivace komplementového systému, inhib. tvorby cytokinů
 - Inhibice tvorby protilátek včetně autoprotilátek
 - Přítomnost anti-idiotypových protilátek

IMUNOSUPRESE + IMUNOREGULACE

- IVIG u autoimunitních chorob a vaskulitid
- Indikace:
 - m. Kawasaki (prevence koronárních aneurysmat)
 - event. polymyositis/dermatomyositis, SLE s těžkou nefritidou, JCA
 - v neurologii: GB, MG
 - v hematologii: akutní ITP

IMUNOSUPRESE

- **Akutní rejekce po transplantacích solidních orgánů**
 - monoklonální protilátky
 - anti-CD3 (Ortoclone OKT3)
 - anti-CD25: daclizumab (Zenapax), basiliximab (Simulect)
 - polyklonální protilátky
 - ALG
 - ATG (Thymoglobuline)

Transplantace krvetvorných buněk v terapii autoimunitních chorob

- Principem je zničení zralých lymfocytů (včetně autoreaktivních) myeloablativní dávkou cyklofosfamidu a celotělovým ozářením a následné vytvoření normálního imunitního repertoáru z autologních kmenových buněk odebraných před myeloablací.

IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- **Antigen nespecifické postupy**
 - imunorestaurace
 - imunosuprese
 - **imunopotenciace (imunostimulace)**
- Antigen specifické postupy
 - vakcinace
 - indukce tolerance
- Immunodeviace
- Specifické aplikace

IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- Antigen nespecifické postupy
 - **imunopotenciace** = zvýšení reaktivity imunitního systému

Imunopotenciační léky

- Syntetické imunomodulátory
 - levamisol (Decaris) /NÚ – agranulocytóza/
 - methisoprinol (Isoprinosin) – antivirové účinky
- Cytokiny
 - IL-2 (renální adenokarcinom, melanom), interferony
- Thymové hormony (thymostimulin)
- Dialyzát lidských/prasečích leukocytů („transfer faktor“)
 - Immodin (inj.), Imunor (p.o.)
- ?Cimetidin, ?Lithium....

Imunopotenciační léky

- Bakteriální „imunomodulátory“
 - lokální
 - IRS-19, Imudon, Stava-nasal, Stafal
 - systémové
 - Ribomunyl, Bronchovaxom, Luivac, Biostim

Léčba lidí s častými infekcemi tzv. „bakteriálními imunomodulátory“

- Jsou připraveny z různého počtu bakteriálních patogenů respiračního traktu.
- Podávají se u osob s častějšími infekcemi jejichž příčinu nemůžeme odstranit jinými zásahy.
- Nejsou indikovány u osob se závažnými imunodeficity.
- Není dostatek studií jednoznačně prokazujících účinnost.
- Při krátkodobém podávání téměř nevyvolávají žádné komplikace, nejsou však dostupné žádné údaje o možných pozdních následcích, zejména opakované, léčby.

IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- Antigen nespecifické postupy
 - imunorestaurace
 - imunosuprese
 - imunopotenciace (imunostimulace)
- Antigen specifické postupy
 - vakcinace
 - **indukce tolerance**
- Immunodeviace
- Specifické aplikace

IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- Antigen specifické postupy
 - **indukce tolerance = vyvolání antigen-specifické neodpovídavosti**

Indukce imunitní tolerance perorálním podáváním antigenu

- Podání řady antigenů orální cestou indukuje fyziologicky imunitní neodpovídavost.
- Mechanismem může být indukce klonální anergie nebo delece CD4+ lymfocytů.
- Důležitou roli zřejmě hraje Th3 lymfocyty produkující TGFβ.
- Možné využití v léčbě autoimunitních a alergických chorob.

Indukce imunitní tolerance vakcinací T-buněčným receptorem (TCR)

- Vakcinace specifickými T-buněčnými peptidy charakteristickými pro autoagresivní T-lymfocyty spolu s adjuvans.
- Využití autoreaktivních T-lymfocytů pomnožených *in vitro* stimulací IL-2.

IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- Antigen nespecifické postupy
 - imunorestaurace
 - imunosuprese
 - imunopotenciace (imunostimulace)
- Antigen specifické postupy
 - vakcinace
 - indukce tolerance
- **Imunodeviace**
- Specifické aplikace

IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- Immunodeviace = ovlivnění funkce Th1 a Th2 lymfocytů

Imunodeviační terapie

- Řada autoimunitních a alergických chorob je způsobena nepoměrem ve funkci Th1/Th2 lymfocytů.
- Th1 choroby: SM, Crohnova choroba, akutní rejekce štěpu, DM-I.
- Th2 choroby: atopická přecitlivělost, některé autoimunitní choroby způsobené autoprotiilátkami, pokročilá stadia HIV infekce.
- Možnosti ovlivnění podáním nebo indukcí cytokinů:
IL-10, IL-4 (tlumí Th1 ly); IL-12, IFN γ (tlumí Th2 ly).
Je možno využít např. podání bakteriálních vakcín stimulujících Th1 lymfocyty...

IMUNOTERAPIE (IMUNOMODULACE)

základní postupy

- Antigen nespecifické postupy
 - imunorestaurace
 - imunosuprese
 - imunopotenciace (imunostimulace)
- Antigen specifické postupy
 - vakcinace
 - indukce tolerance
- Immunodeviace
- Specifické aplikace

Současné terapeutické využití monoklonálních protilátek

- Protizánětlivá léčba
 - Anti TNF α : infliximab (Remicade) – RA, Crohn, ((seps))
- Protinádorová léčba:
 - Anti-CD20: rituximab (Mabthera) + kombinace s ^{90}Y nebo ^{131}I - NHL
 - Anti-CD52: altuzumab (Campath) - CLL
 - Anti-epidermal growth factor-R: trastuzumab (Herceptin) – Ca prsu
 - Anti-CD33 konjugovaná s ozogamycinem (Mylotarg) - AML
- Inhibice agregace destiček
 - antagonist glykoproteinu IIb/IIIb: abciximab (Reopro)
- Protiinfekční
 - Anti -RSC virus: palivizumab (Synagis)

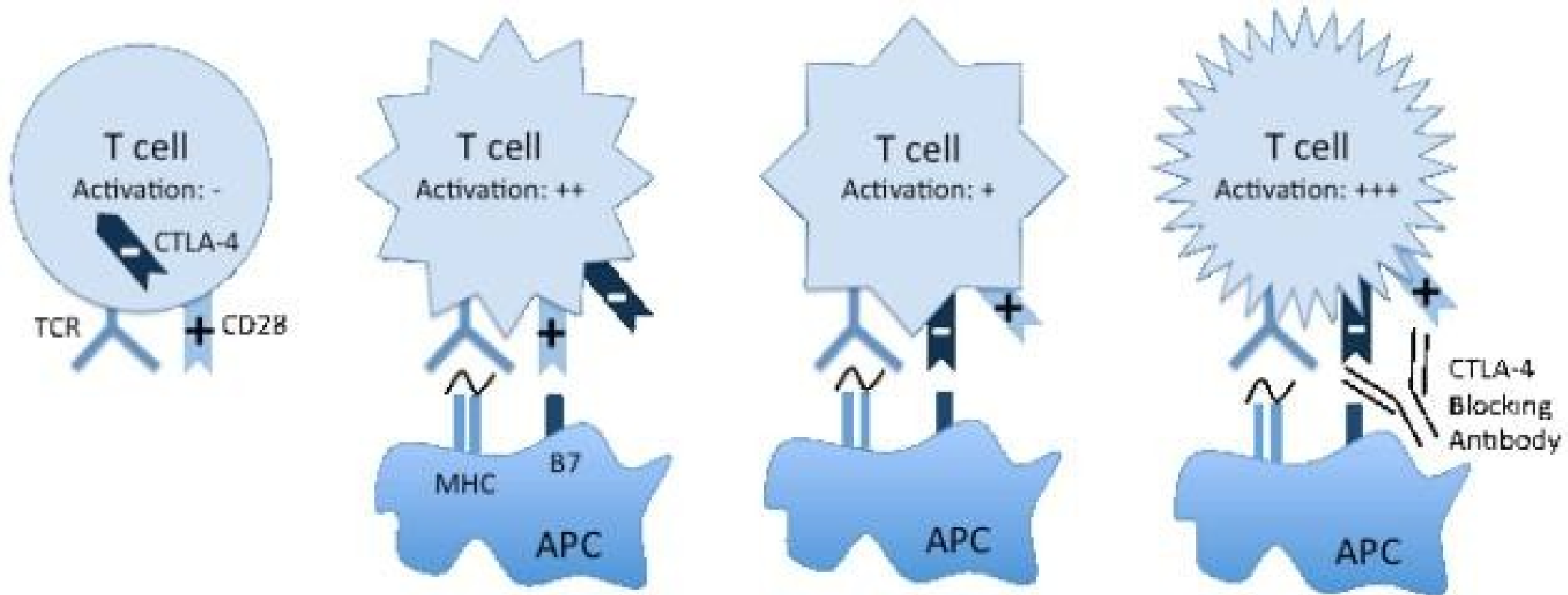
Imunosupresivně a protizánětlivě působící monoklonální protilátky v klinickém zkoušení

- Zábrana vazby TCR/MHC: anti-CD4
- Inhibice kostimulačních signálů T-lymfocytů: CTLA4-Ig (vazba na molekulu B7), anti-CD 154
- Inhibice adheze : anti-LFA 1, anti-ICAM-1
- Inhibice akcesorních molekul: anti-CD2, anti-LFA3, anti-CD45

Imunosupresivně a protizánětlivě působící monoklonální protilátky v klinickém zkoušení

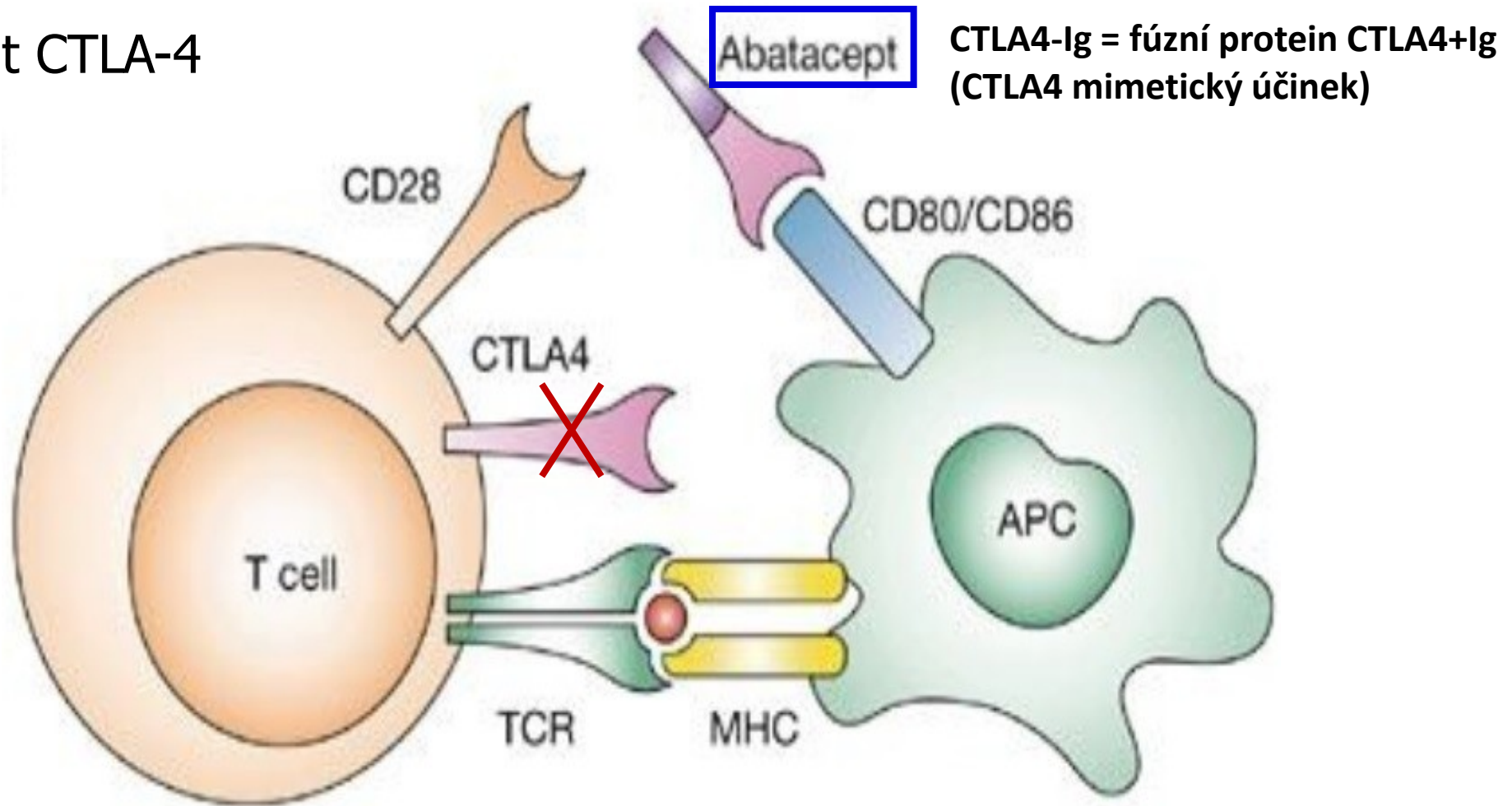
- Zábrana vazby TCR/MHC: anti-CD4
- Inhibice kostimulačních signálů T-lymfocytů: CTLA4-Ig (vazba na molekulu B7), anti-CD 154
- Inhibice adheze : anti-LFA 1, anti-ICAM-1
- Inhibice akcesorních molekul: anti-CD2, anti-LFA3, anti-CD45

Protilátka proti CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab)



Znalost genetického defektu umožní cílenou léčbu

Deficit CTLA-4



Ruderman EM & Pope RM. Nat Clin Pract Rev 2006