

# Imunosupresivní léky

Kdy: posttransplantační léčba, autoimunity, hypersenzitivity

**Nespecifické postupy:** ozařování, thymektomie, splenektomie, plasmaferéza

**Specifické postupy:**

**Rozdělení imunosupresiv podle cíle a mechanismu působení:**

- **Kortikoidy**

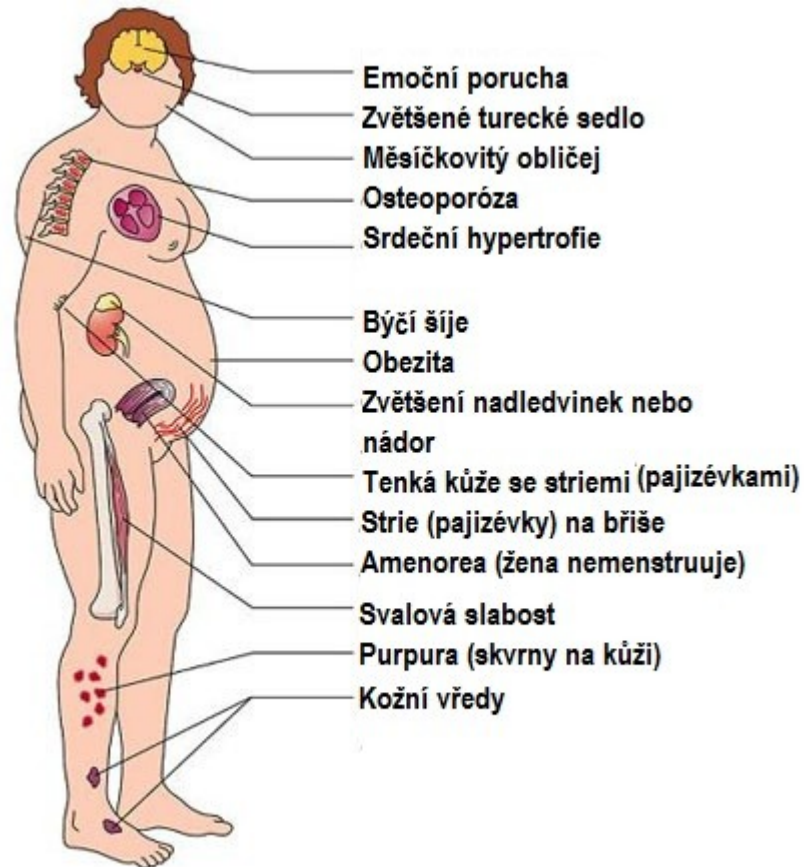
Kortikosteroidy – přirozené, kortikoidy umělé. Intracelulární receptory, ovlivnění transkripce genů

Protizánětlivý účinek:

tlumí metabolismus kyseliny arachidonové, snižuje expresi adhezivních molekul, uvolňování histaminu, tvorbu cytokinů ( IL – 1,4,5,8, TNF, GM-CSF), snižuje sekreci histaminu, zvyšuje produkci endonukleáz

Nežádoucí účinky

# Nežádoucí účinky kortikoidů



# Imunosupresivní léky

- **Látky zasahující do metabolismu DNA**

Inhibují syntézu DNA – dělící se buňky

- Antagonisté nukleotidů - azathioprin, kyselina mykofenolová
- Alkylační látky - cyklofosfamid
- Antimetabolity – metotrexát

- **Látky inhibující buněčné složky imunity**

- Antibiotika – cyklosporin CsA, rapamycin, FK506

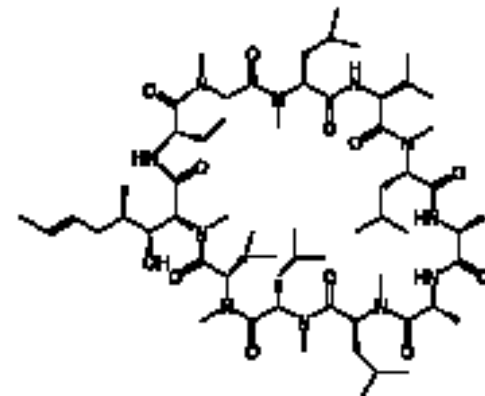
Cyklosporin – (Sandimmune), 1978, vazba na cyklofilin A a inhibice kalcineurinu.  
Tlumí syntézu IL-2!

- Protilátky proti T lymfocytům

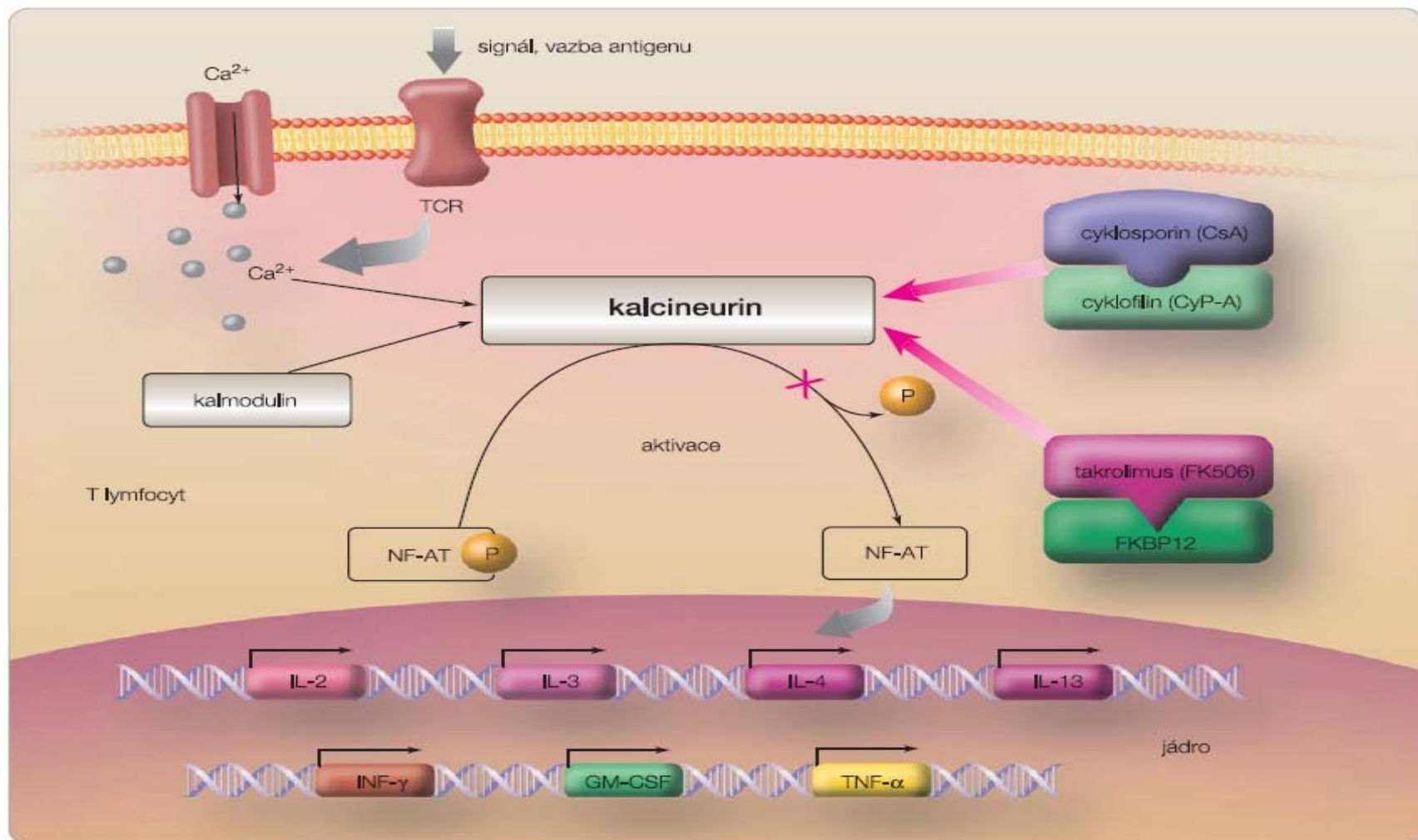
protilátky polyklonální a monoklonální (chimerické nebo humanizované)

Muronomab – OKT3, proti CD 25, CD 20 a další

Vzorec cyklosporinu A



# Vliv cyklosporinu na T lymfocyty



**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- $\gamma$ , GM-CSF, IL-3, IL-13 a TNF- $\alpha$ ). Imunosupresiva ze skupiny inhibitorů kalcineurinu ve vazbě na příslušné komponenty (komplex takrolimus-FKBP12 a komplex cyklosporin-cyklofilin) tyto pochody inhibují.

# Léčba pomocí imunosupresivních léků

- Dispenzarizace
- Kontrola základního onemocnění a kontrola nežádoucích účinků
- Hrozí: neutropenie, poruchy humorální i buněčné imunity
- Monitorování hladin IgG, CD4 T lymfocytů (pokles pod 400/mikrolitr !), krevní obraz
- Při dlouhodobé terapii roste riziko sekundárních malignit