

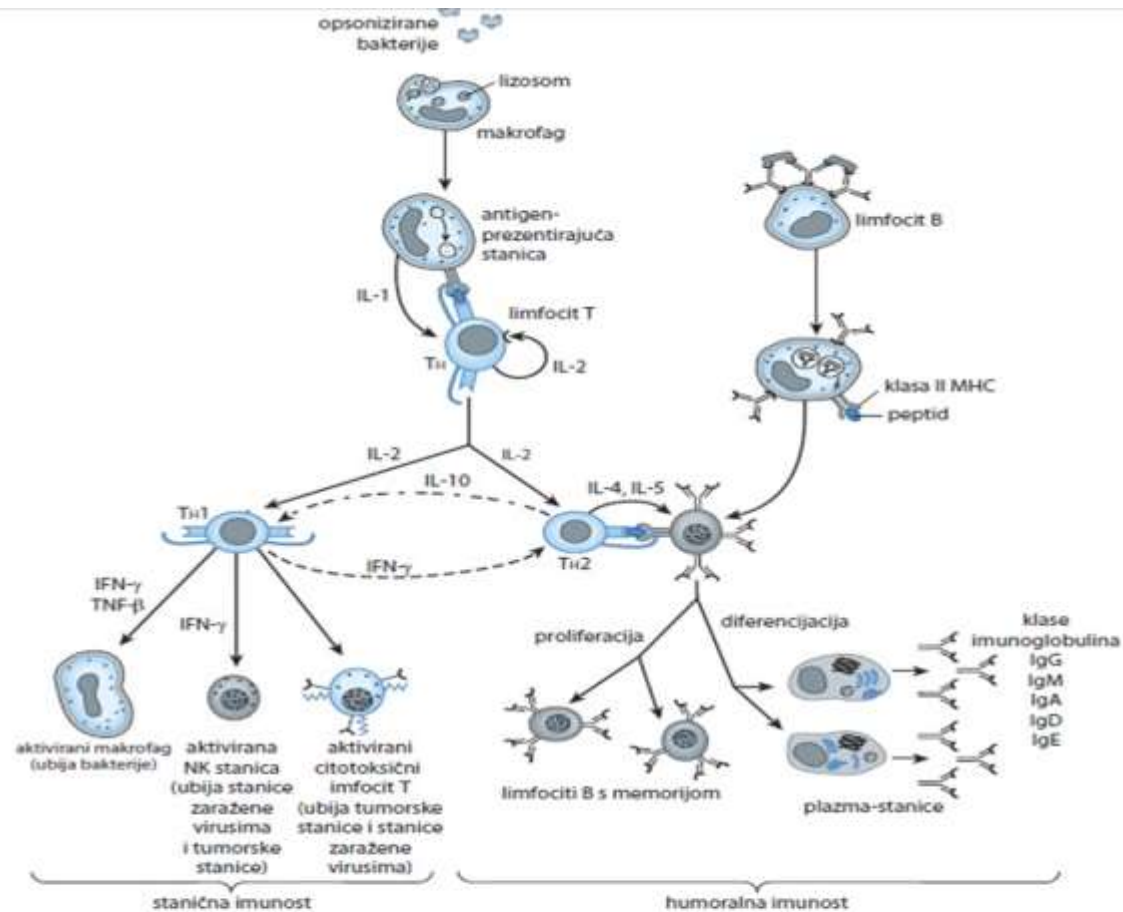
# IMUNOFARMAKOLOGIJA



# Imunofarmakologija

- Imunološki sustav reagira na patogene i prepoznaje vlastite antigene
- Normalni imunosni odgovor:
- Sustav urođene imunosti:
  - ▣ Prva linija obrane
  - ▣ Uključuje fizičke (npr, koža), biokemijske (npr, komplement, lizozime), i stanične (makrofagi, neutrofili) komponente
- Sustav stečene imunosti:
  - ▣ Humoralna imunost – B-limfociti: protutijela
  - ▣ Stanično posredovana imunost – T-limfocit

# Imunofarmakologija



**Slika 55-3.** Shematski prikaz staničnih interakcija tijekom generiranja staničnog i humoralnog imunskog odgovora (v. tekst). Stanični imunski odgovor uključuje ingestiju i probavljanje antigena od antigen-prezentirajućih stanica poput makrofaga. Aktivirane T<sub>H</sub> stanice izlučuju IL-2 koji stimulira proliferaciju i aktivaciju citotoksičnih limfocita T i podskupina pomoćničkih stanica T<sub>H</sub>1 i T<sub>H</sub>2. T<sub>H</sub>1 stanice proizvode IFN- $\gamma$  i TNF- $\beta$  koji mogu izravno aktivirati makrofage i NK stanice. Humoralni odgovor počinje kada limfociti B vežu antigen na svoje površinske imunoglobuline. Nakon toga IL-4 i IL-5 iz T<sub>H</sub>2 stanica potiču njihovu proliferaciju i diferencijaciju u stanice s memorijom i plazma-stanice koje proizvode protutijela. Regulacijski citokini poput IFN- $\gamma$  i IL-10 suprimiraju T<sub>H</sub>2 i T<sub>H</sub>1 odgovor.

# Imunofarmakologija

- Poremećaji imunskih reakcija
- Preosjetljivost: senzitivizacije i efektorska faza
- Neposredna (posredovana protutijelima):
  - Tip I : povezivanje membranskih IgE na bazofilima ili mastocitima uzrokovano antigenima oslobadja histamin, leukotrijene
  - Tip II : stvaranje kompleksa antigen-protutijelo između stranog antigena i IgM i IgG imunoglobulina, npr, transfuzija krvi i hemoliticka bolest novorođjenčadi, penicilini
  - Tip III: prisutnost povišenih razina kompleksa antigen-protutijelo uzrokuje oštećenje tkiva zbog odlaganja u bazalne membrani i aktiviranje komplementa – glomerulonefritis, artritis
- Odgodjena (posredovana stanicama):
  - uključuje lokalne upalne promjene i uzrokuje oštećenje tkiva zbog aktiviranih upalnih stanica od kojih su najaktivniji makrofagi

# Imunofarmakologija

- Autoimunost:
  - ▣ imunosna reakcija protiv vlastitih stanica zbog nemogućnosti razlikovanja vlastitih od stranih (reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, multipla skleroza, inzulin-ovisni dijabetes melitus)
  
- Imunodeficijencije: neadekvatna funkcija imunskog sustava i posljedično tome povećana podložnost oportunističkim infekcijama
  - ▣ stečene (bakterijske ili virusne infekcija (HIV), lijekovi)
  - ▣ nasljedne (Di George-ov sindrom, X-vezana agamaglobulinemija i SCID)

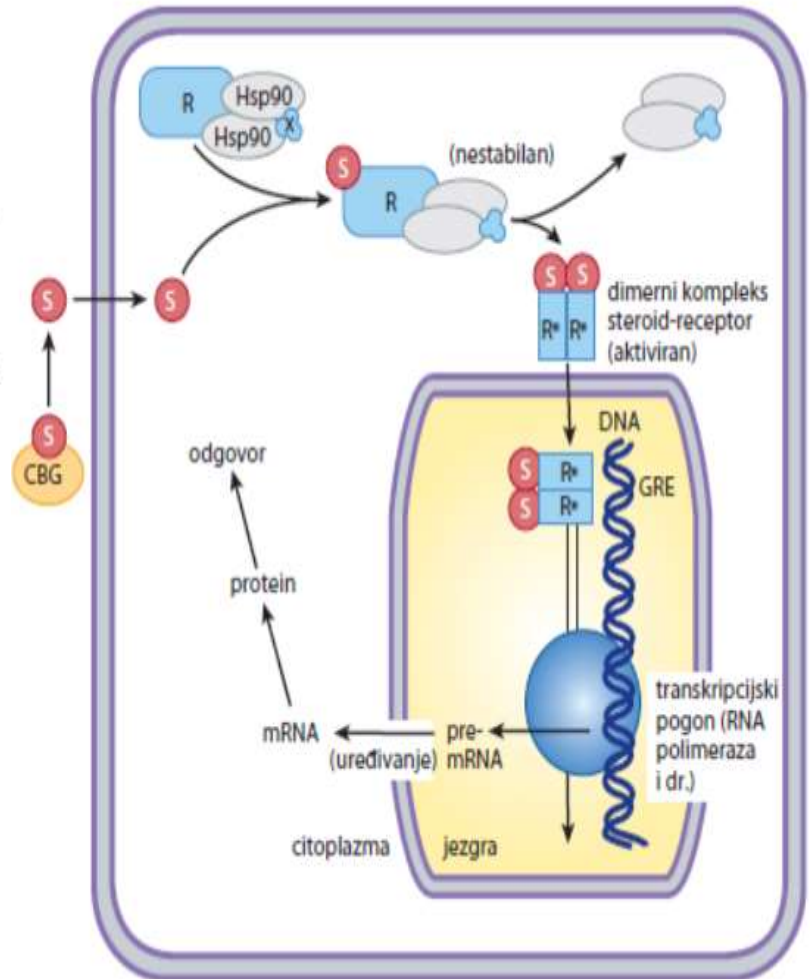
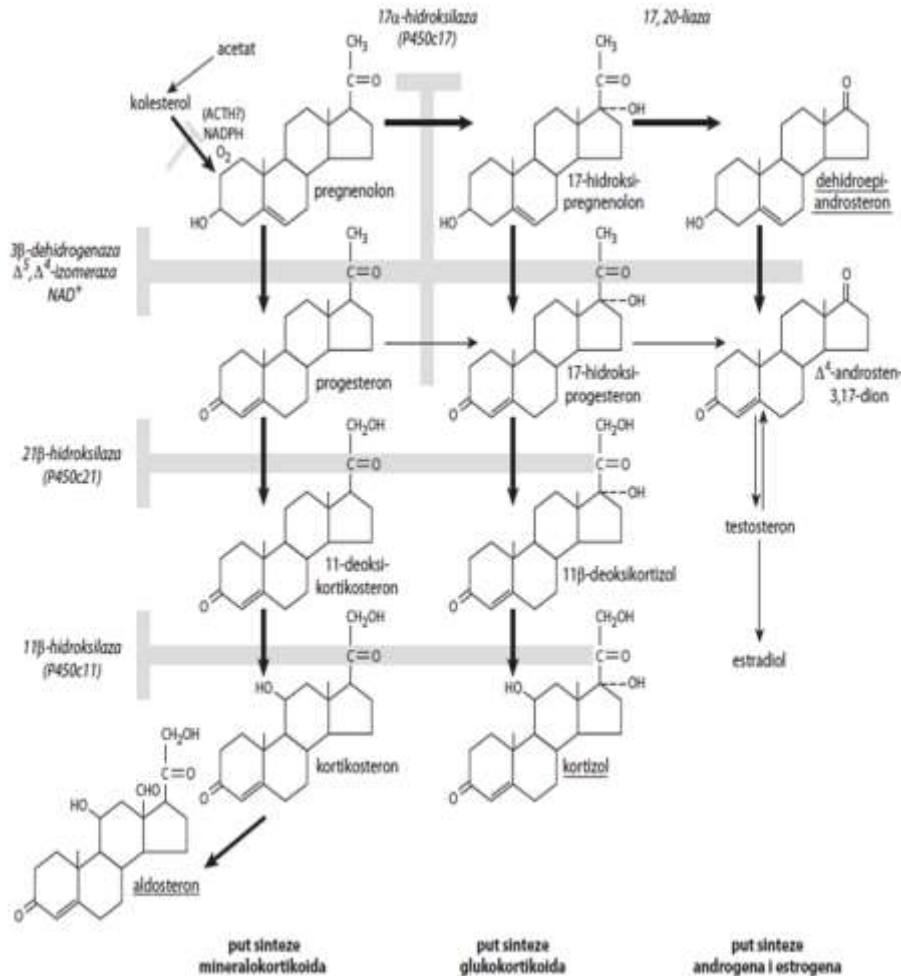
# Imunofarmakologija

- **Tvari koje suprimiraju aktivnost imunološkog sustava** imaju važnu ulogu u prevenciji odbacivanja transplantata organa ili tkiva, liječenju nekih bolesti koje su posljedica poremećene regulacije imunog odgovora
- **Lijekovi koji pojačavaju imuni odgovor** ili mijenjaju ravnotežu različitih dijelova imunološkog sustava koriste se u liječenju tumora, hepatitisa, MS, AIDS, autoimunih i upalnih bolesti

# Imunosupresivni lijekovi

- **Zajedničke karakteristike:**
  - Korisni u sprječavanju neprimjerenog imunosnog odgovora
  - Učinkovitiji u suzbijanju prvog imunosnog odgovora nego ponovnog
  - Nespecifično protuupalno djelovanje
  - Istodobno imaju potencijal uzrokovati razvoj zaraznih i zloćudnih bolesti

# GLUKOKORTIKOIDI (KORTIKOSTEROIDI)





# GLUKOKORTIKOIDI (KORTIKOSTEROIDI)

Lijek	Aktivnost <sup>1</sup>			Ekvivalentna oralna doza (mg)	Farmaceutski oblici
	Protuupalna	Topička (lokalna)	Retencija soli		
<b>Glukokortikoidi kratkog do srednjedugog djelovanja nakon oralne primjene</b>					
hidrokortizon (kortizol)	1	1	1	20	oralni, topički, injekcije
kortizon	0,8	0	0,8	25	oralni
prednizon	4	0	0,3	5	oralni
prednizolon	5	4	0,3	5	oralni, injekcije
metilprednizolon	5	5	0,25	4	oralni, injekcije
meprednizon	5	—	0	4	oralni, injekcije
<b>Glukokortikoidi srednjedugog djelovanja nakon oralne primjene</b>					
trimacinolon	5	5 <sup>2</sup>	0	4	oralni, topički, injekcije
parametazon	10	—	0	2	oralni, injekcije
fluprednizolon	15	7	0	1,5	oralni
<b>Glukokortikoidi dugog djelovanja nakon oralne primjene</b>					
betametazon	25–40	10	0	0,6	oralni, topički, injekcije
deksametazon	30	10	0	0,75	oralni, topički, injekcije
<b>Mineralokortikoidi</b>					
fludrokortizon	10	0	250	2	oralni
dezoksikortikosteron acetat	0	0	20	—	oralni, injekcije

# GLUKOKORTIKOIDI (KORTIKOSTEROIDI)

- Inhibicija rane i kasne faze upale
- Djelovanje na upalne stanice
- Smanjena aktivacija neutrofila i makrofaga
- Smanjenje T pomagačkih limfocita i proliferacije T stanica
- Smanjeno stvaranje prostaglanina – COX2 inhibicija
- Smanjena proizvodnja citokina
- Smanjenje koncentracije komponenti komplementa
- Smanjeno otpuštanje histamina
- Smanjena IgG produkcija

# GLUKOKORTIKOIDI - NUSPOJAVE

euforija  
(premda katkad depresija ili  
psihotični simptomi,  
emocionalna labilnost)

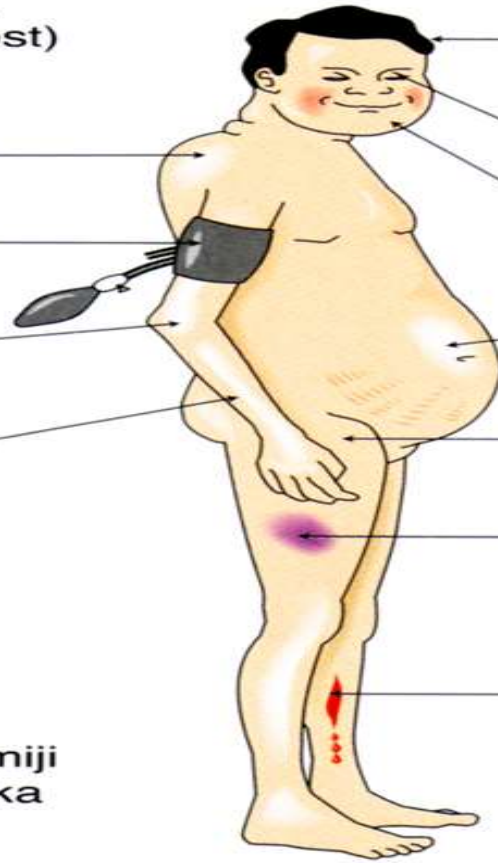
bufalo-grba

(hipertenzija)

istanjena  
koža

tanke  
ruke i noge:  
propadanje  
mišića

isto tako:  
osteoporoza  
tedencija hiperglikemiji  
negativna nitrogenska  
ravnoteža  
povećani apetit  
*povećana osjetljivost na infekcije*  
pretilost



(benigna intrakra-  
nijalna hipertenzija)

(katarakta)

lice poput mjeseca, s  
crvenim pletoričnim  
obrazima

povećana  
abdominalna mast

(avaskularna nekroza  
glave femura)

lako stvaranje  
modrica

slabo cijeljenje  
rana

# INHIBITORI KALCINEURINA

- **Ciklosporin**
- Peptidni antibiotik
- **Farmakokinetika**
  - ▣ Spora i nepotpuna apsorpcija nakon oralne primjene
  - ▣ Metabolizira se u potpunosti i izlučuje putem žuči
- **Mehanizam djelovanja**
  - ▣ ciklosporin + ciklofilin → kompleks → kalcineurin↓ → defosforilacija nukleinskih faktora aktiviranih T-limfocita↓ → transkripcija gena↓ → IL-2,3,4↓, TNF-α↓, IFN-γ↓

# INHIBITORI KALCINEURINA

- **Ciklosporin**
- **Farmakološki učinci:**
  - ▣ Djeluje na ranu fazu antigen-receptor inducirane diferencijacije T-limfocita te koči njihovu aktivaciju
  - ▣ Inhibira transkripciju gena za IL-2, IL-3, IFN- $\gamma$ , i druge faktore sintetizirane aktiviranim T-limfocitima
  - ▣ Nema učinka na već senzibilizirane T-limfocite niti na interakciju T-limfocita sa antigenom
- **Klinička primjena**
  - ▣ Transplantacija organa
  - ▣ Autoimune bolesti
  - ▣ Često u kombinaciji sa drugim imunosupresivima, najčešće kortikosteroidima

# INHIBITORI KALCINEURINA

## □ **Ciklosporin**

### □ **Neželjeni i štetni učinci**

- Nefrotoksičnost
- Oštećenje jetrene funkcije
- Sekundarne infekcije: virusne
- Limfomi i drugi tumori (Kaposijev sarkom, karcinomi kože)

# INHIBITORI KALCINEURINA

## □ **Takrolimus**

- Makrolidni antibiotik
- Mehanizam djelovanja sličan ciklosporinu, veže se za imunofilin (FKBP) te inhibira kalcineurin
- 10-100 puta potentniji od ciklosporina u supresiji imunosne reakcije
- Koristi se kod transplatacije jetre, bubrega, srca, gušterače i koštane srži
- Nefrotoksičnost, neurotoksičnost, hiperglikemija (zahtijeva terapiju inzulinom), gastrointestinalne tegobe
- Veća incidencija toksičnih učinaka u usporedbi sa ciklosporinom kod transplatacije jetre

# INHIBITORI PROLIFERACIJSKIH SIGNALA

- **Sirolimus (rapamicin), everolimus**
- Veže se za cirkulirajući imunofilin i blokira mTOR molekule ključne za unutarstaničnu signalizaciju u procesima rasta, proliferacije, angiogeneze i metabolizma
- Inhibicija T i B limfocita zbog smanjene sekrecije interleukina (IL2)
- Široka primjena među ostalim je presvačenje koronarnih stentova sirolimusom
- **Neželjeni učinci:** teska mijelosupresija, hepatotoksičnost



# MIKOFENOLAT MOFETIL

- Derivat mikofenolne kiseline izolirane iz plijesni  
Hidrolizira se u mikofenoličnu kiselinu koja je aktivni  
imunosupresiv
- Inhibira sintezu purina u limfocitima T i B
- Koristi se kod tranplatacije solidnih organa kao  
zamjena za ciklosporin i takrolimus, kod SLE i  
Wegenerove granulomatoze
- Štetni učinci: poremećaji probavnog sustava,  
glavobolja, hipertenzija i reverzibilna  
mijelosupresija

# TALIDOMID

- Sedativ koji je povučen s tržišta zbog teratogenih učinaka
- **Mehanizam djelovanja:**
  - ▣ inhibira angiogenezu i ima protuupalne i imunomodulatorne učinke
  - ▣ Inhibira čimbenik nekroze tumora alfa (TNF-alfa), smanjuje fagocitnu aktivnost neutrofila, stimulira produkciju IL-10, mijenja ekspresiju adhezijskih molekula i pojačava staničnu imunost putem interakcija s T stanicama
- Liječenju multiplog mijeloma, lepre
- **Nuspojave:** teratogenost, periferna neuropatija, opstipacija, osip, umor, hipotireoza, duboka venska tromboza

# CITOTOKSIČNI LIJEKOVI

- **Azatioprin**
- Metabolizira se u merkaptopurin
- Inaktivacija pomoću ksantin oksidaze
- Interferencija sa sintezom purina - inhibira sintezu DNA
- Inhibira staničnu i humoralnu imunost (Limfociti T, B, IG i IL2)
- **Liječenje** akutnog glomerulonefritisa, sistemskog lupusa, reumatoidnog artritisa, Chronove bolesti i multiple skleroze, ITP, liječenje odbacivanja organa
- **Nuspojave:** depresija koštane srži, mučnina, hepatotoksičnost, TPMT – oprez, alopurinol!

# CITOTOKSIČNI LIJEKOVI

- **Leflunomid**
- Per os – dugi poluvijek
- Inhibira dihidroorotat dehidrogenazu i nastanak pirimidina
- Inhibira aktivirane T limfocite
- Liječenje RA, različitih autoimunih i upalnih bolesti kože, očuvanje alotransplantata solidnih organa
- **Nuspojave:** proljev, povraćanje, alopecija, oštećenje jetre i bubrega, opasnost od kumulacije (enterohepatičko kruženje), teratogenst

# CITOTOKSIČNI LIJEKOVI

- **Ciklofosamid**
- **Hidroksiklorokin**
- **Vinkristin**
- **Metotreksat**
- **Citarabin**
- **Pentostatin**

# IMUNOSUPRESIVNA PROTUTIJELA

- **Antilimfocitna i antitimocitna protutijela**
  - Dobijaju se imunizacijom životinja
  - Nuspojave - preosjetljivost tipa III, bol na mjestu primjene, eritem, anafilaktične reakcije i serumska bolest, limfomi
- **Muromonab**
  - Mišje monoklonsko protutijelo - usmjereno je protiv CD3 molekule na površini humanih limfocita i zrelih T stanica
  - Odbacivanje transplantata bubrega

# IMUNOSUPRESIVNA PROTUTIJELA

- **Imunoglobulin za intravensku primjenu**
- Pripravak humanih poliklonskih imunoglobulina
- Spravlja iz *poola* krvnih stanica prikupljenih od zdravih davatelja
- Uzrokuje smanjenje broja/aktivnosti pomoćničkih T stanica, porast broja/aktivnosti supresorskih T stanica, smanjenje produkcije imunoglobulina, blokadu Fc receptora, pojačanu razgradnju
- **Indikacije** - manjak imunoglobulina, autoimune bolesti, HIV infekcije, transplantacije koštane srži, Kawasaki bolesti, lupus eritematodes, ITP

# IMUNOSUPRESIVNA PROTUTIJELA

## □ Rho(D) imunoglobulin

- ▣ prevencija hemolitičke bolesti novorođenčadi

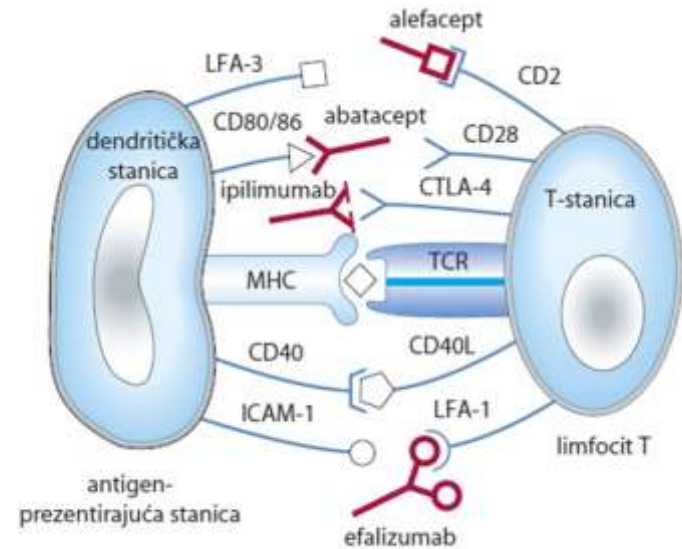
## □ Hiperimuni imunoglobulini

- ▣ spravljeni iz *poolova* plazme probranih davatelja, ljudi ili životinja, s visokim titrom protutijela protiv određenog antigena, prvenstveno virusa ili otrova
- ▣ Liječenje infekcija uzrokovanih respiratornim sincicijskim virusom, citomegalovirusom, humanim herpes virusom 3, virusom hepatitisa B, odnosno za liječenje bjesnoće, tetanusa, herpes zostera, predoziranja digoksinom, ugrizi zmije



# MONOKLONSKA PROTUTIJELA

- Protutijela sumjerena protiv točno određenih antigena
- Sufiksi generičkih naziva
  - ▣ *umab* – humanizirana protutijela
  - ▣ *imab* – kimerična protutijela



**Slika 55-7.** Učinci nekih monoklonskih protutijela (prikazano crvenom bojom). CTLA-4-IgFc fuzijski protein (CTLA-4-Ig, abatacept) veže se za CD80/CD86 na dendritičkoj stanici i inhibira kostimulaciju T-stanica. Efalizumab blokira vezivanje CD11a (LFA-1) za ICAM-1 i tako inhibira adheziju, migraciju i aktivaciju limfocita T. Alefacept inhibira aktivaciju T-stanica blokirajući interakciju LFA3 i CD2. Aktivacija limfocita T može se održati ili obnoviti ako se spriječi interakcija CTLA-4 i CD80/86 uporabom anti-CTLA-4 protutijela (ipilimumab, trenutačno u II. i III. fazi kliničkih ispitivanja); to protutijelo inhibira CTLA-4 signalizaciju.

# MONOKLONSKA PROTUTIJELA

- **Bevacizumab**
- Veže se na čimbenik rasta vaskularnog endotela (VEGF)
- Antiangiogeni lijek koji inhibira rast krvnih žila u tumoru
- Metastatski tumor kolona ili rektuma
- **Rituksimab**
- Monoklonsko protutijelo koje se veže za CD20
- Liječenje non-Hodgkin limfoma
- **Trastuzumab**
- Veže se na receptora za humani epidermalni čimbenik rasta, tzv. HER-2/*neu*
- Tumor dojke

# Monoklonska protutijela protiv TNF- $\alpha$

- **Adalimumab**
  - Blokira interakciju TNF- $\alpha$  i TNF receptora
  - Smanjuje razinu CRP-a, IL-6 i metaloproteinaza MMP-1 i MMP-3, usporava sedimentaciju eritrocita
  - Liječene reumatoidnog artritisa
- **Infliksimumab**
  - Liječenje Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa, reumatoidnog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa i psorijatičnog artritisa

# Ostala monoklonska protutijela

- **Etarnecept** - fuzijski protein – liječenje RA
- **Abatacept** – fuzijski protein – liječenje RA
- **Omalizumab** – IgE – astma
- **Abciksimumab** - GPIIb/IIIa – PCI
- **Palivizumab** - RSV

# IMUNOMODULACIJA

- Interferoni (INF):  $\text{INF-}\alpha, \beta, \gamma$ 
  - ▣ Antivirusni učinci :  $\text{INF-}\alpha, \beta > \text{INF-}\gamma$
  - ▣ Imunomodulirajući učinci:  $\text{INF-}\gamma$
- Neželjeni učinci: flu-like simptomi, umor, malaksalost
- Faktori stimulacija kolonija (CSF)
- Interleukini (IL)
  - ▣ Prvenstveno IL2 – proliferacija T-limfocita, aktivacija TH, NK, LAK stanica
  - ▣ U liječenju malignog melanoma, karcinoma bubrega i Hodgkinove bolesti
  - ▣ Neželjeni učinci : vrućica, anoreksija

**Table 56-2.** The cytokines.

<b>Cytokine</b>	<b>Properties</b>
Interferon- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )	Antiviral, oncostatic, activates NK cells
Interferon- $\beta$ (IFN- $\beta$ )	Antiviral, oncostatic, activates NK cells
Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	Antiviral, oncostatic, secreted by and activates or upregulates TH1 cells, NK cells, CTLs, macrophages
Interleukin-1 (IL-1)	T cell activation, B cell proliferation and differentiation, HCF <sup>1</sup>
Interleukin-2 (IL-2)	T cell proliferation, TH1, NK, and LAK cell activation
Interleukin-3 (IL-3)	Hematopoietic precursor proliferation and differentiation
Interleukin-4 (IL-4)	TH2 and CTL activation, B cell proliferation
Interleukin-5 (IL-5)	Eosinophil proliferation, B cell proliferation and differentiation
Interleukin-6 (IL-6)	HCF, TH2, CTL, and B cell proliferation
Interleukin-7 (IL-7)	CTL, NK, LAK, and B cell proliferation, thymic precursor stimulation
Interleukin-8 (IL-8)	Neutrophil chemotaxis, proinflammatory
Interleukin-9 (IL-9)	T cell proliferation
Interleukin-10 (IL-10)	TH2 suppression, CTL activation, B cell proliferation
Interleukin-11 (IL-11)	Megakaryocyte proliferation, B cell differentiation
Interleukin-12 (IL-12)	TH1 and CTL proliferation and activation
Interleukin-13 (IL-13)	Macrophage function modulation, B cell proliferation
Interleukin-14 (IL-14)	B cell proliferation and differentiation
Interleukin-15 (IL-15)	TH1, CTL, and NK/LAK activation
Interleukin-16 (IL-16)	T lymphocyte chemotaxis, suppresses HIV replication
Interleukin-17 (IL-17)	Stromal cell cytokine production
Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	Oncostatic, macrophage activation, proinflammatory
Tumor necrosis factor- $\beta$ (TNF- $\beta$ )	Oncostatic, proinflammatory, chemotactic
Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)	Granulocyte production
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)	Granulocyte, monocyte, eosinophil production
Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)	Monocyte production, macrophage activation
Erythropoietin (epoetin, EPO)	Red cell production
Thymopoietin (TPO)	Platelet production

<sup>1</sup>Hematopoietic cofactor (HCF): Plays some role, but not the central role, in growth and differentiation of bone marrow cells.