

# Az immunfarmakológia alapjai és immuntoxikológia

Dr. Vereckei Edit

Reumatológiai és Immunológiai Klinika



SEMMELWEIS  
EGYETEM 1769

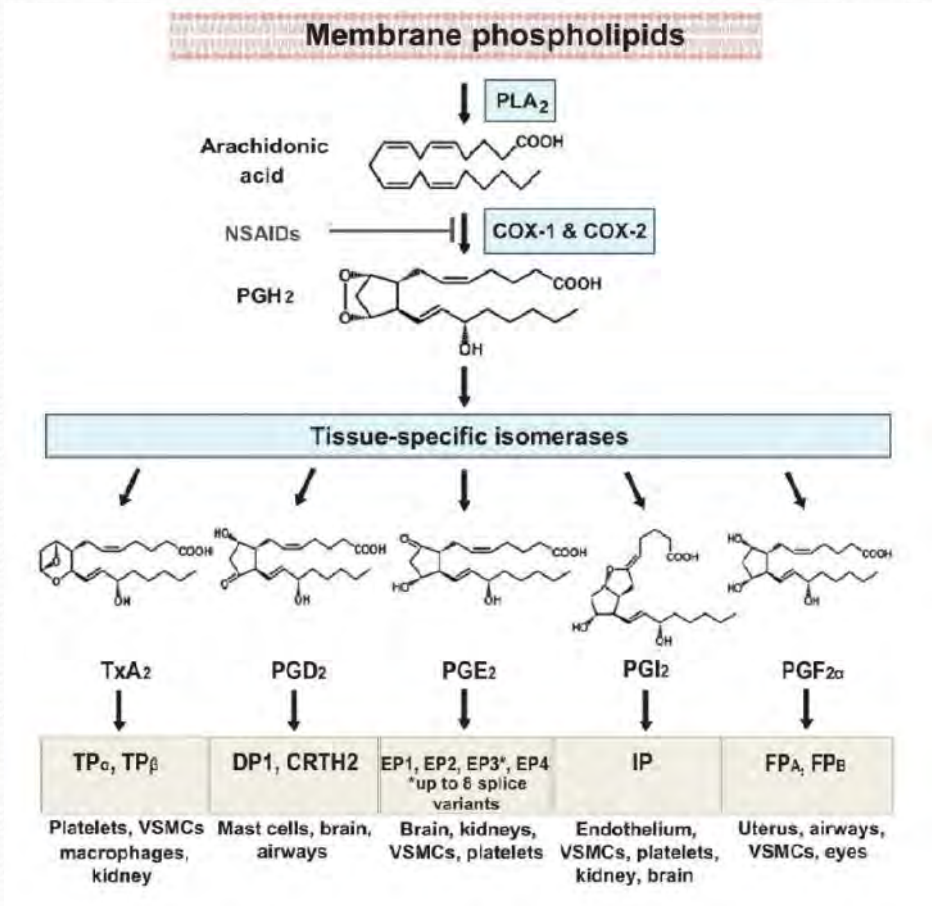
# Az immunreakciókat az alábbi szituációkban kell, illetve lehet módosítanunk:

- 1) Immunizálás alkalmával - a védetség előidézésére
- 2) Ha csökkent a védekezés: immunitáshiányban (immundefektusokban), mely lehet: veleszületett vagy szerzett, pl. HIV betegségben, daganatokban és érintheti az immunrendszer egészét, vagy csak bizonyos részét.
- 3) Ha normális, de orvosi szempontból nem kívánatos, mint pl. szervátültetések esetén.
- 4) Immunpatológiai (autoimmun és allergiás) betegségekben: amelyekben az immunreakció károsíthat bizonyos szerveket.

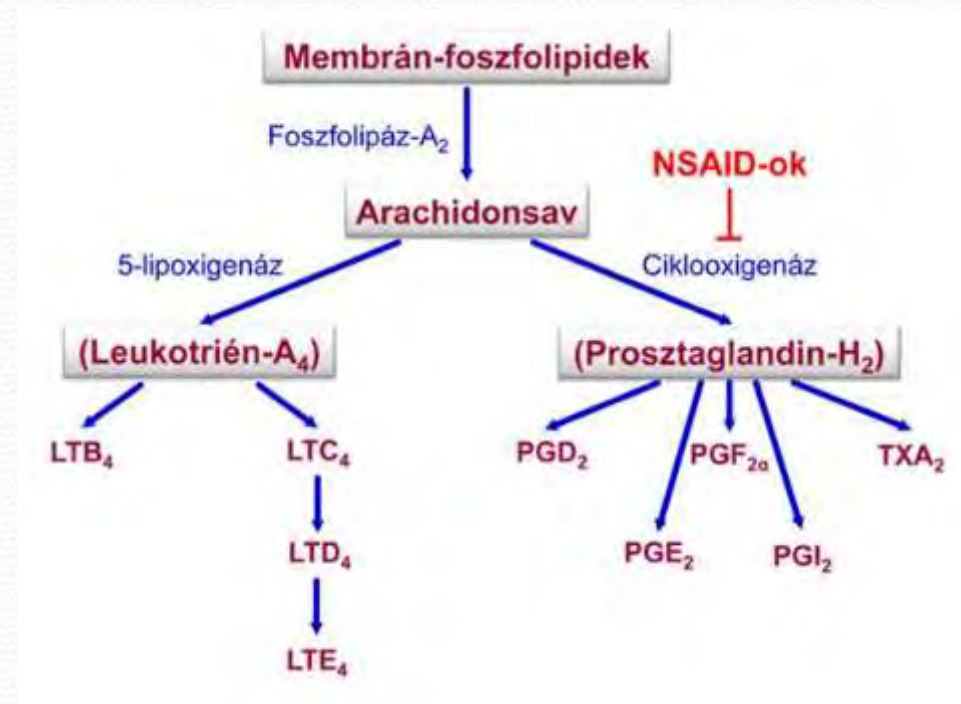
# Immunmodulációs eljárások

- **Nem-szteroid gyulladásgátlók (nonsteroidal anti-inflammatory drugs-NSAID)**
- **Kortikoszteroidok**
- **Allergia-elleni szerek (antiallergikumok)**
- **Sejtoszlás-gátlók (citosztatikumok)**
- **Nem citosztatikus hatású immunszuppresszív szerek**
- **Egyéb gyulladásgátlók és immunmoduláns szerek**
- **Biológiai terápia - célzott terápia**

# NSAID-ok



Az arachidonsav anyagcsere és a gyulladás, a NSAID-ok támadáspontja



# A COX-1 és COX-2 enzimek, gátlásukból eredő mellékhatások

A **COX-1 enzim** valamennyi humán sejt típusban konstitutívan expresszálódik, és számos fiziológias folyamat szabályozásában fontos szerepet játszik.

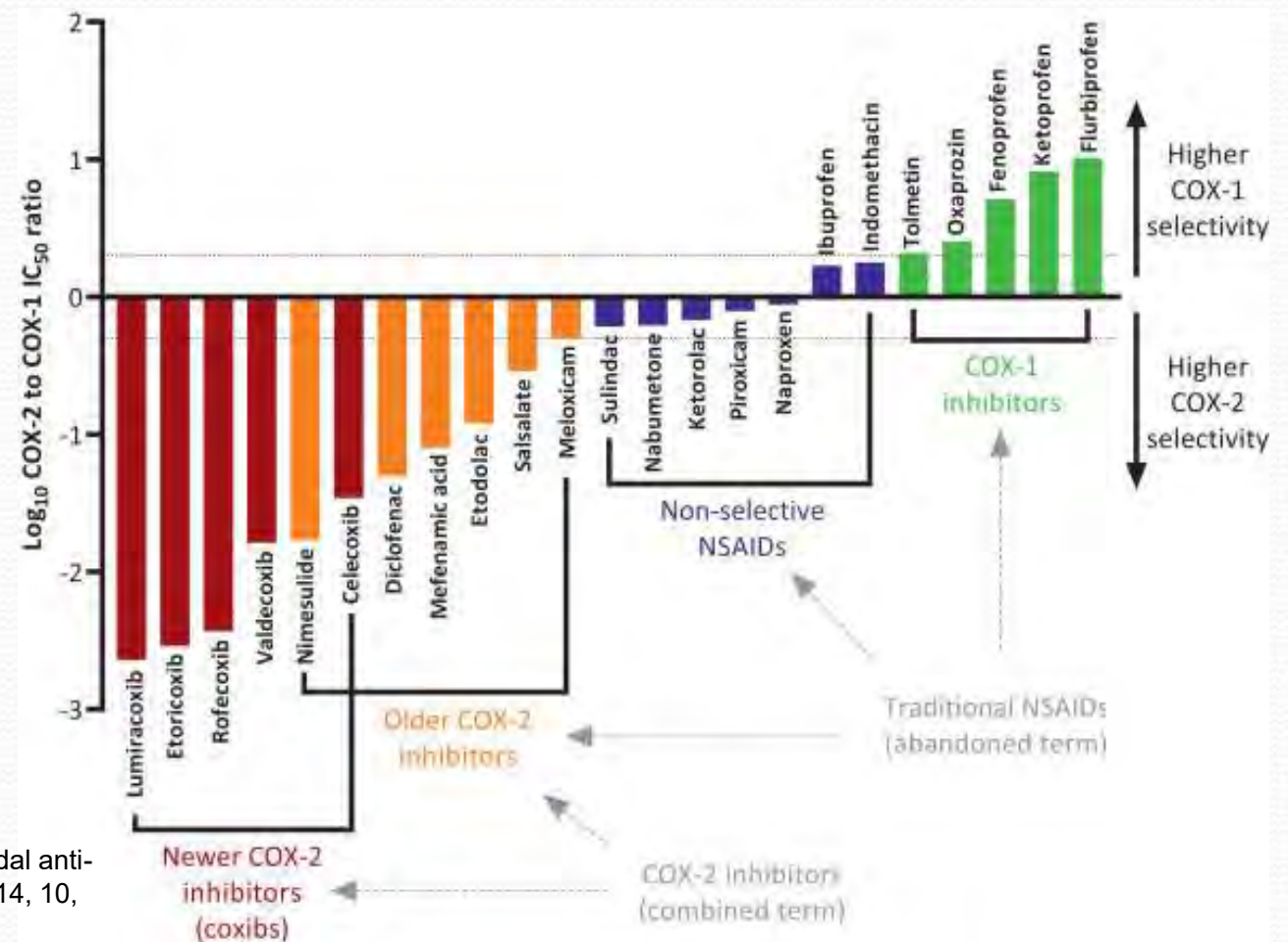
A **COX-2 enzim** bizonyos **stimulusok** hatására a **gyulladásos sejtben** expresszálódik és bár a COX-1 enzimmel megegyező produktumok termelődését szabályozza, de azt csak a **gyulladás helyén** végzi, ennek gátlása felelős a NSAID-készítmények gyulladáscsökkentő hatásaiért.

A **COX-2/ COX-1 hányados** minden NSAID-re jellemző érték, amely meghatározza, hogy az adott szer ugyanazon mennyisége mekkora mértékben gátolja a COX-1, illetve COX-2-enzimet.

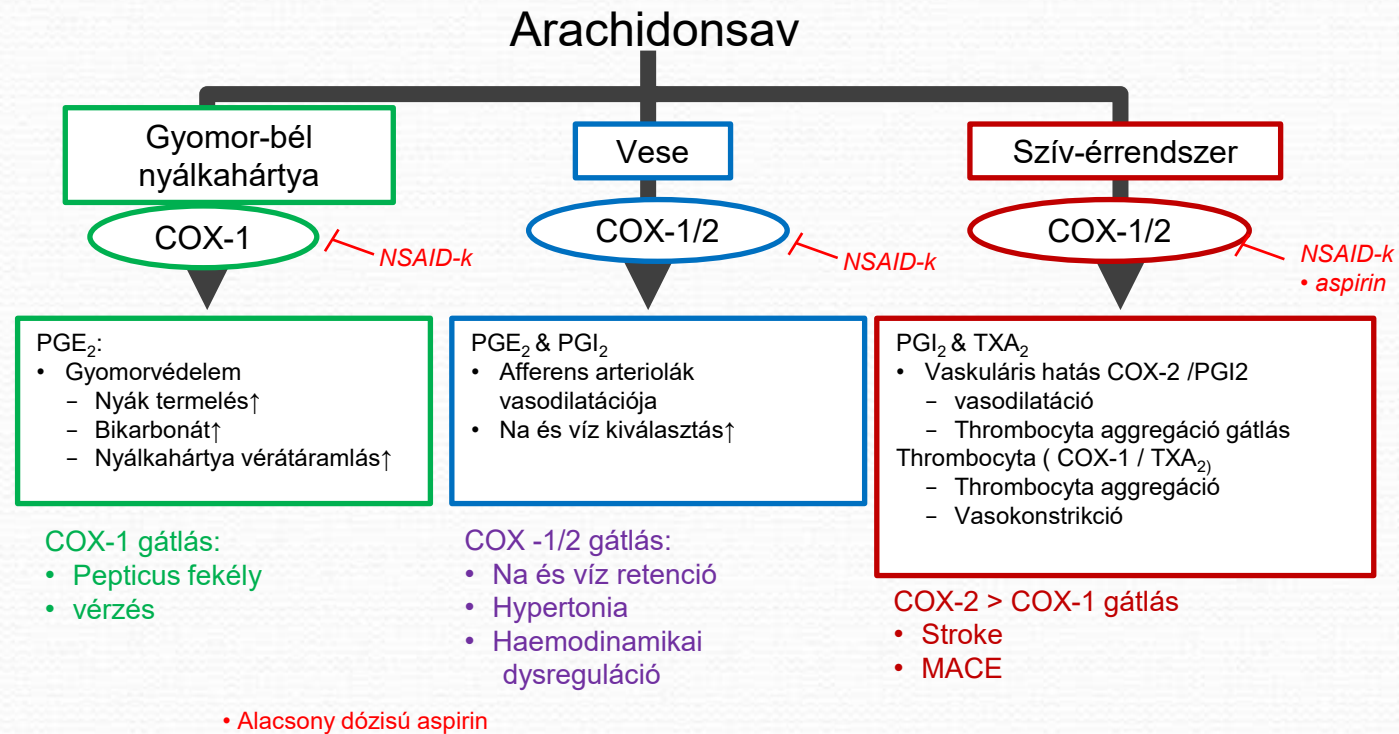
Ki Park Anthony, Bavy Risk: of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vascular Health and Risk Management*, 2014, 10, 25-32.

Antman, E. M. et al. *Circulation* 2007;115:1634- 1642

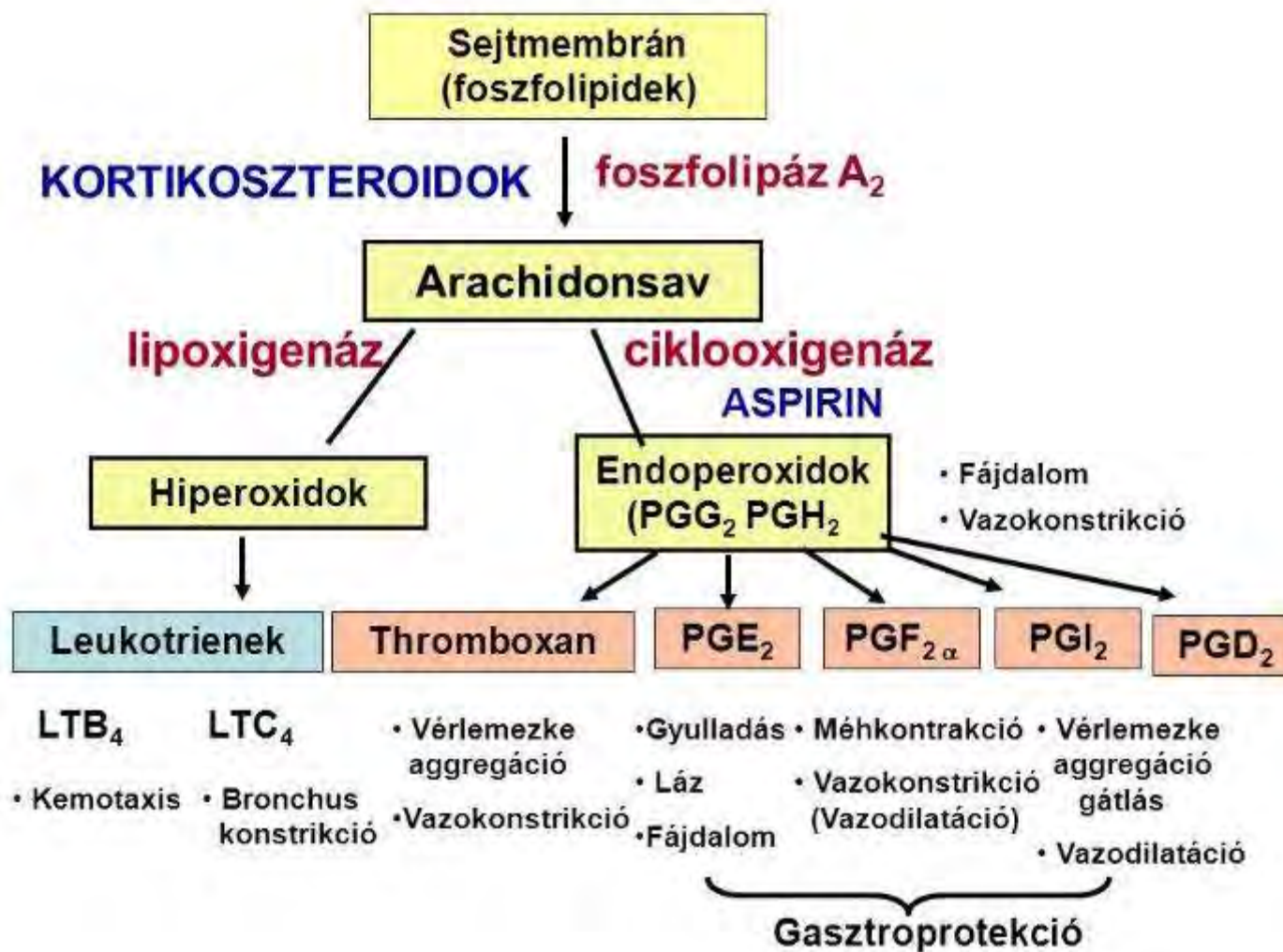
T.Grosser, S. Fries, G. A. FitzGerald. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest.* 2006; 116(1): 4–15.



# NSAID mellékhatások pathomechanizmusa

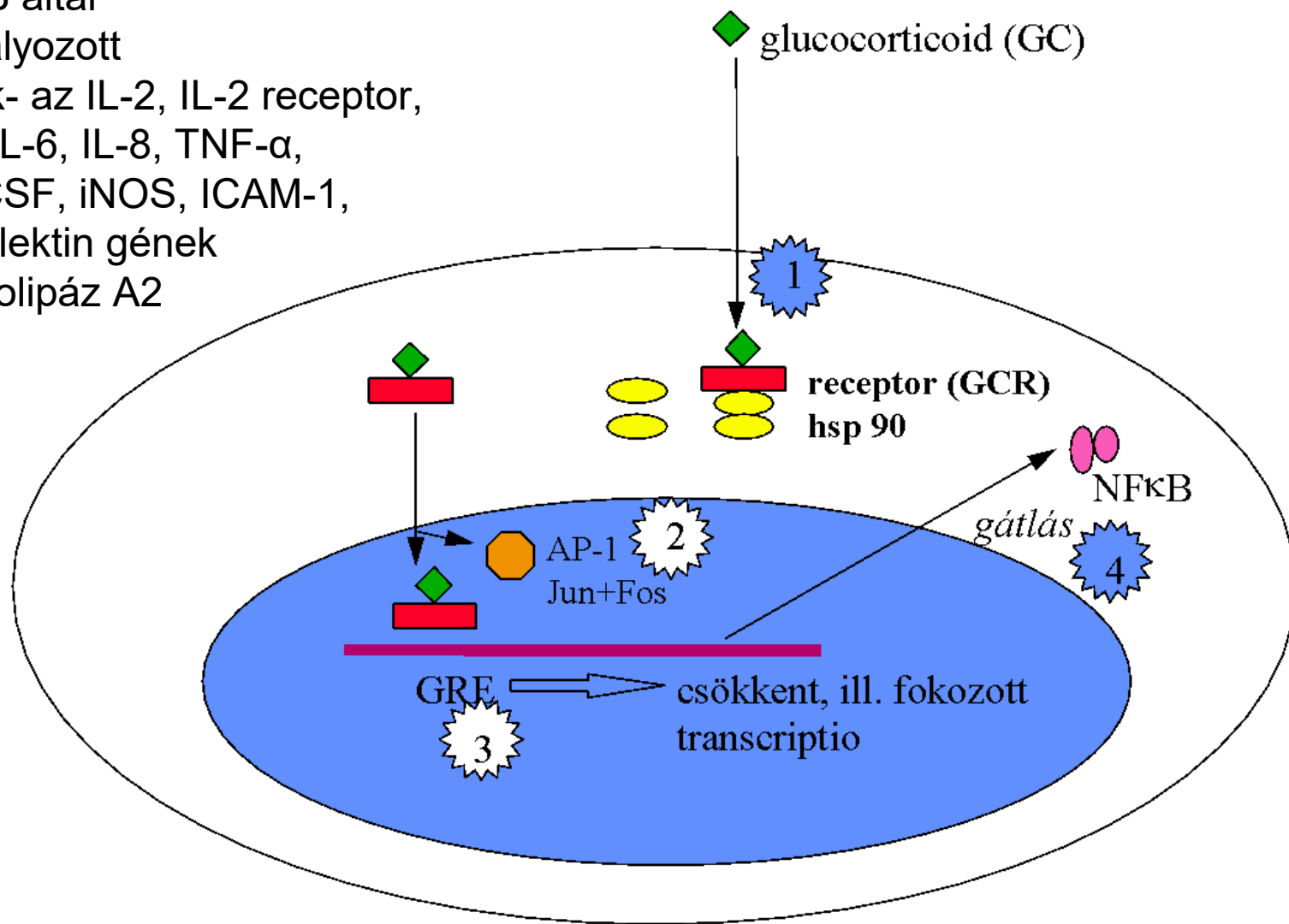


# Kortikoszteroidok



# A kortikoszteroidok hatásmechanizmusa

NF- $\kappa$ B által szabályozott gének- az IL-2, IL-2 receptor, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, iNOS, ICAM-1, E-szelektin gének Foszfolipáz A2





# A kortikoszteroidok celluláris hatásai

## Célsejt

T lymphocyta:

## Hatás

lymhocytopenia (kis adagokban redistributio révén, nagyobb adagban lympholytikus);  
citokin termelés gátlás

B lymphocyta: csak minimális hatása van az immunglobulin termelésre

Macrophagok:

MHC II expresszió-gátlás, citokin felszabadulás-gátlás, prosztaglandin termelés és felszabadulás-gátlás

Neutrophilok:

adhézió-gátlás

Eosinophil-, basophil-  
és hízósejtek:

eosinopenia, degranulatio-gátlás

Endotél sejtek: adhéziós molekula expresszió-gátlás,

PGE termelés és felszabadulás-gátlás

Fibroblastok:

kollagén szintézis gátlás (csak nagy adagban),  
PGE termelés-gátlás

# Kortikoszteroidok ekvivalens dózisa

<u>Kortikoszteroid</u>	<u>Ekvivalens dózis (mg)</u>
hydrocortison	25
prednison/prednisolon	5
triamcinolon	4
metilprednisolon	4
dexamethason	0.5-1
betamethason	0.5-0.75

# A kortikoszteroidok legfontosabb mellékhatásai

iatrogén Cushing szindróma

hypothalamus-hypophysis-mellékvese szabályozás zavara

növekedés visszamaradása gyermekekben

elektrolit eltérések

glukóz tolerancia romlása

zsíryanycsere zavara

lassult sebgyógyulás

osteoporosis (osteopenia)

avascularis (combfej) necrosis

ulcerogén hatás

cataracta és glaucoma képződés

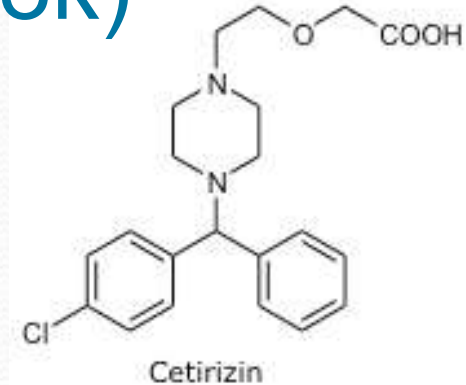
szteroid-myopathia

psychés zavarok

# Allergia-elleni szerek (antiallergikumok)

## Antihisztaminok

Az antihisztaminok (hisztamin-receptor antagonisták) - allergiás tünetek enyhítésére.



Első generációs antihisztaminok a  $H_1$  receptor kompetitív antagonistái, és strukturálisan eléggé különbözőek (O-etanolaminok, C-alkilaminok, fenotiazinok, stb: lipofil molekulák, átmennek a liquorbarrieren, emiatt kifejezettek a szedatív mellékhatások.

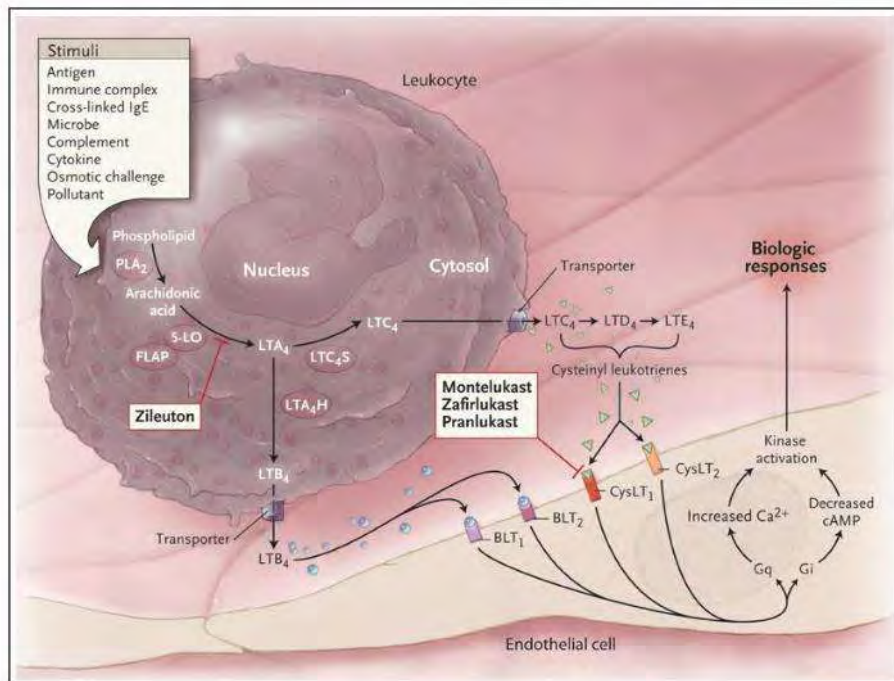
Kompetitív antagonista hatás - amint csökken a gyógyszer plazma szintje, a receptorok telítődése is csökken és a hisztamin újra kötődik a receptorokhoz (vagyis az allergiás tünetek újra jelentkezhetnek).

Második generációs antihisztaminok (pl. fexofenadin, loratadin, cetirizin, dezloratadon, levocetirizin)

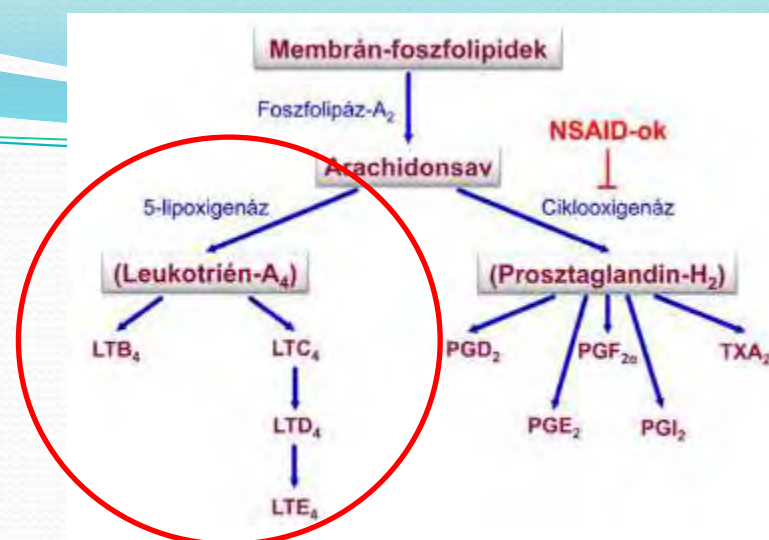
Struktúra más, nem lipofil molekulák – nem hatolnak be a liquorba - emiatt minimális a szedatív mellékhatásuk.

Farmakodinámiás hatásuk is eltérő: a  $H_1$  receptorokhoz nem kompetitív módon kötődnek; a hisztamin molekulák a kötésből nem tudják kiszorítani, a receptorokról lassan leválva szűnik meg a hatásuk.

# Leukotrién receptor gátlók



Klinikai vizsgálatok szerint az antileukotriének csökkentik az asztmás légúti gyulladást, javítják a tüdőfunkciót, mérséklék az asztma tüneteket és csökkentik az exacerbációk számát. Enyhe krónikus felnőttkori asztmában a kis adagú ICS terápia alternatívái lehetnek



A különböző leukotriének (LTB<sub>4</sub> kemoattraktáns LTC<sub>4</sub> és LTD<sub>4</sub>) arachidonsav származékok, a légutak gyulladós sejtjei (eozinofil és bazofil granulociták, hízósejtek, makrofágok) termelik, megnövelik a hörgők érzékenységét, összehúzódnak, nyálkahártya-duzzanatot és nyáktermelést váltanak ki.

Zileuton: 5-lipoxygenáz inhibitor

Zafirlukast, Montelukast: LTD<sub>4</sub> receptor antagonisták

Pranlukast: leukotrien receptor-1 antagonist

# Nomenklatúra, definíciók

Hagyományos betegségmódosítók - conventional synthetic, **csDMARD**

Célzott terápia/molekuláris célzott terápia - olyan kezelési mód, amely a kóros folyamatban szerepet játszó molekula semlegesítésére irányul.  
Biológiai választ módosító készítmények-biológiai terápiák.

- szintetikus készítmények/ enzimgátlók, targeted synthetic, **tsDMARD**
- vagy fehérje célmolekulák esetében biotechnológiai eljárással gyártott bioproteinek. Eredeti biológiai készítmények - biological originator, **b(o)DMARD**, biológiailag hasonló, az eredetivel egyenértékű változataikat - biosimilar, **bsDMARD**

# CITOSZTATIKUMOK

## **Alkiláló szerek:**

**ciklofoszfamid DNS megkettőződést gátolja a sejtben**

klorambucil - haemat. indikáció

## **Folát antagonisták: methotrexat**

## **Purin antagonisták:**

**azatioprin - 6-merkaptopurin gátolja purinok  
szintézisét főleg a leukocytákban**

**mikofenolsav**

**és mikofenolát mofetil MMF**

## **Pirimidin antagonisták:**

**leflunomid**

**teriflunomid** (relapszáló remittáló sclerosis multiplexben)

## **Vinca alkaloidák**

**vincristin- onkológiai indikáció**

# A metotrexát elsődleges és újabban feltárt hatásmechanizmusai

A metotrexát (MTX) sejtproliferációt gátló antimetabolit.

A MTX immunszuppresszív hatású szer.

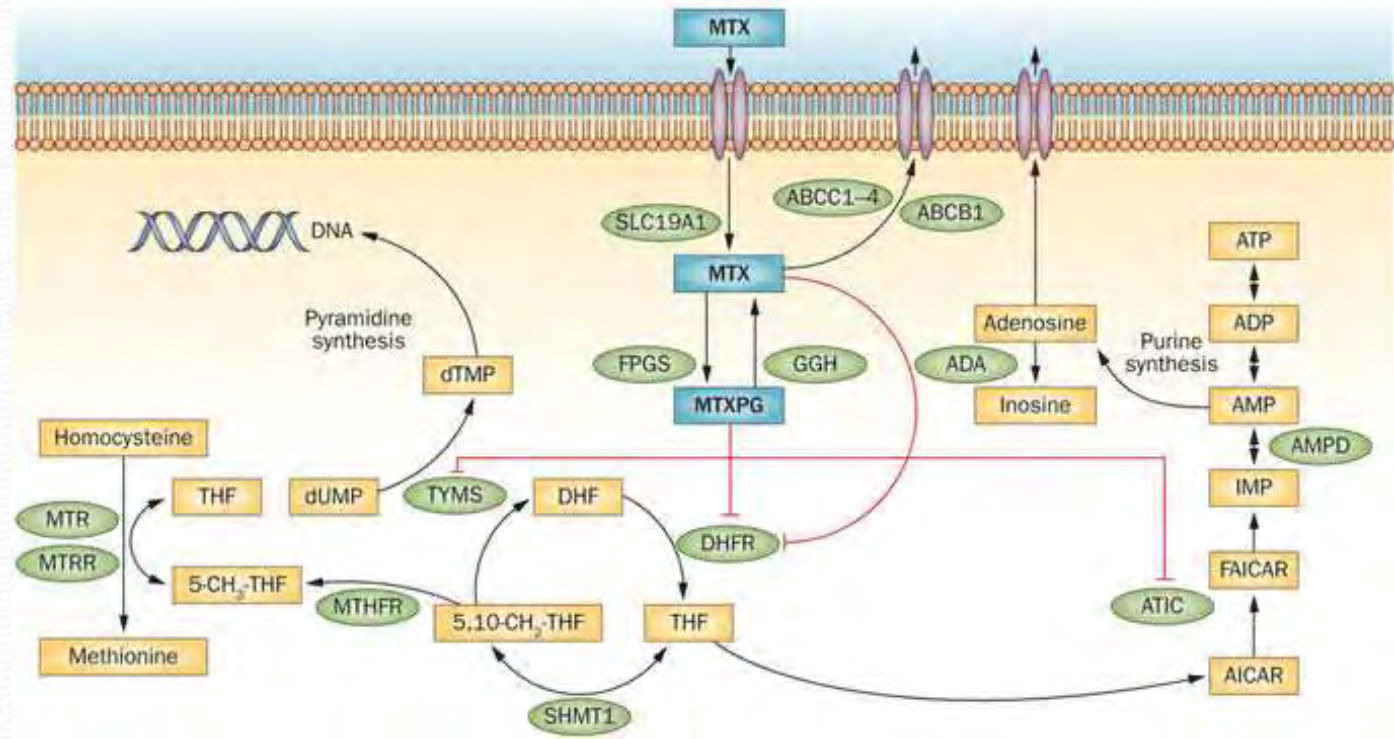
Hatásmechanizmus: a folsav redukciójának gátlása a **dihidrofolát-reduktáz (DHFR)** révén.

A MTX-ot a redukált folátok aktív transzport rendszere juttatja be a sejtekbe. Intracellulárisan a MTX-ot a folilpolyglutamilát enzim polyglutamilálja, ez prolongálja a gyógyszer enyhe citosztikus hatását a sejtben.

A MTX adherencia monitorozására:

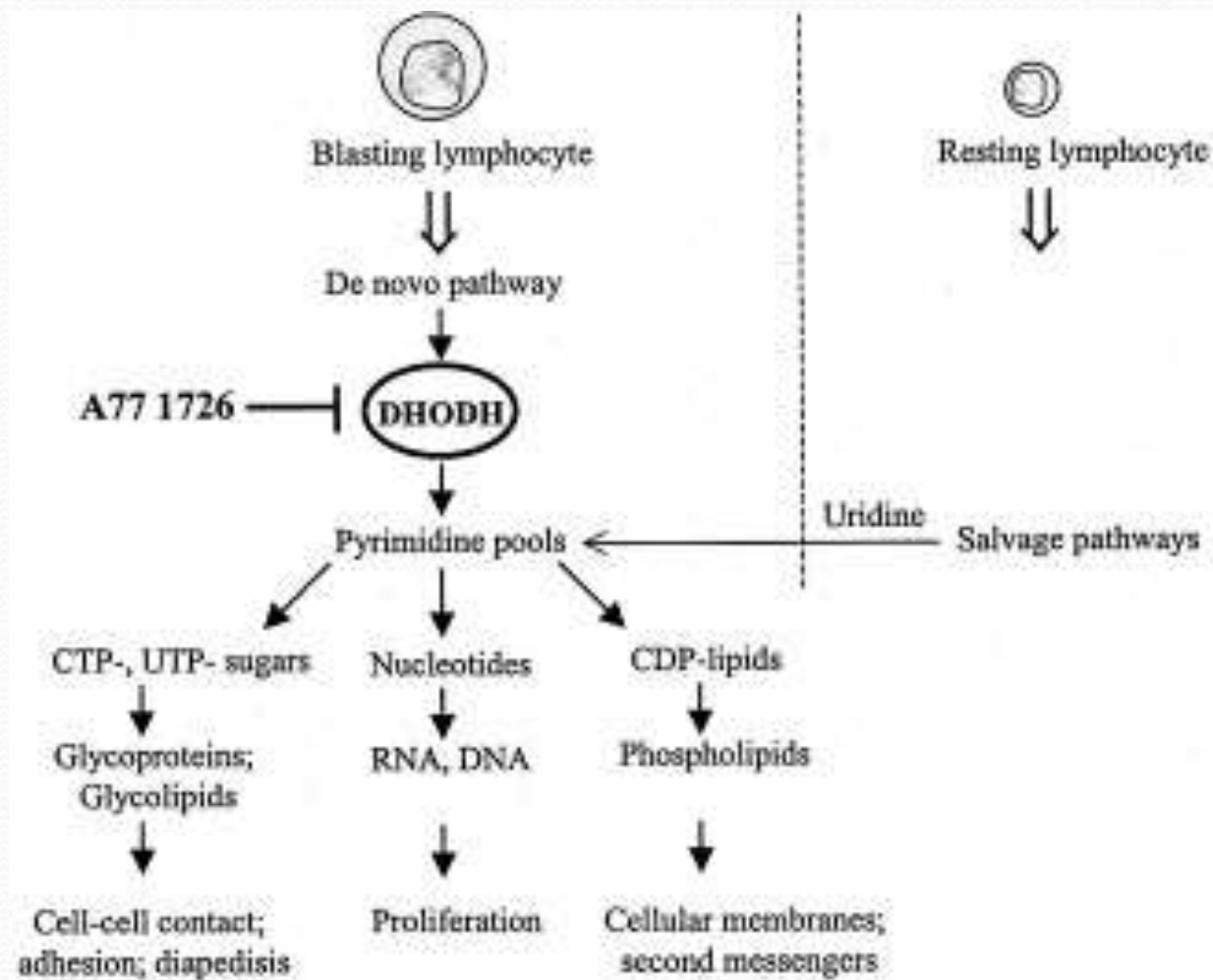
- a vörösvérsejt térfogat (MCV) követése
- a plasma metotrexát polyglutamát szintjének (MTX-PG) meghatározása magas nyomású folyadék kromatográfia HPLC (High Performance Liquid Chromatography) segítségével.

Fázis-specifikus anyag, melynek fő hatása a sejtoszlás S-fázisára irányul. Megakadályozza a sejtek DNS szintézisét azáltal, hogy a timidin, illetve egyéb purinbázisok szintéziséhez szükséges folsavciklus révén.



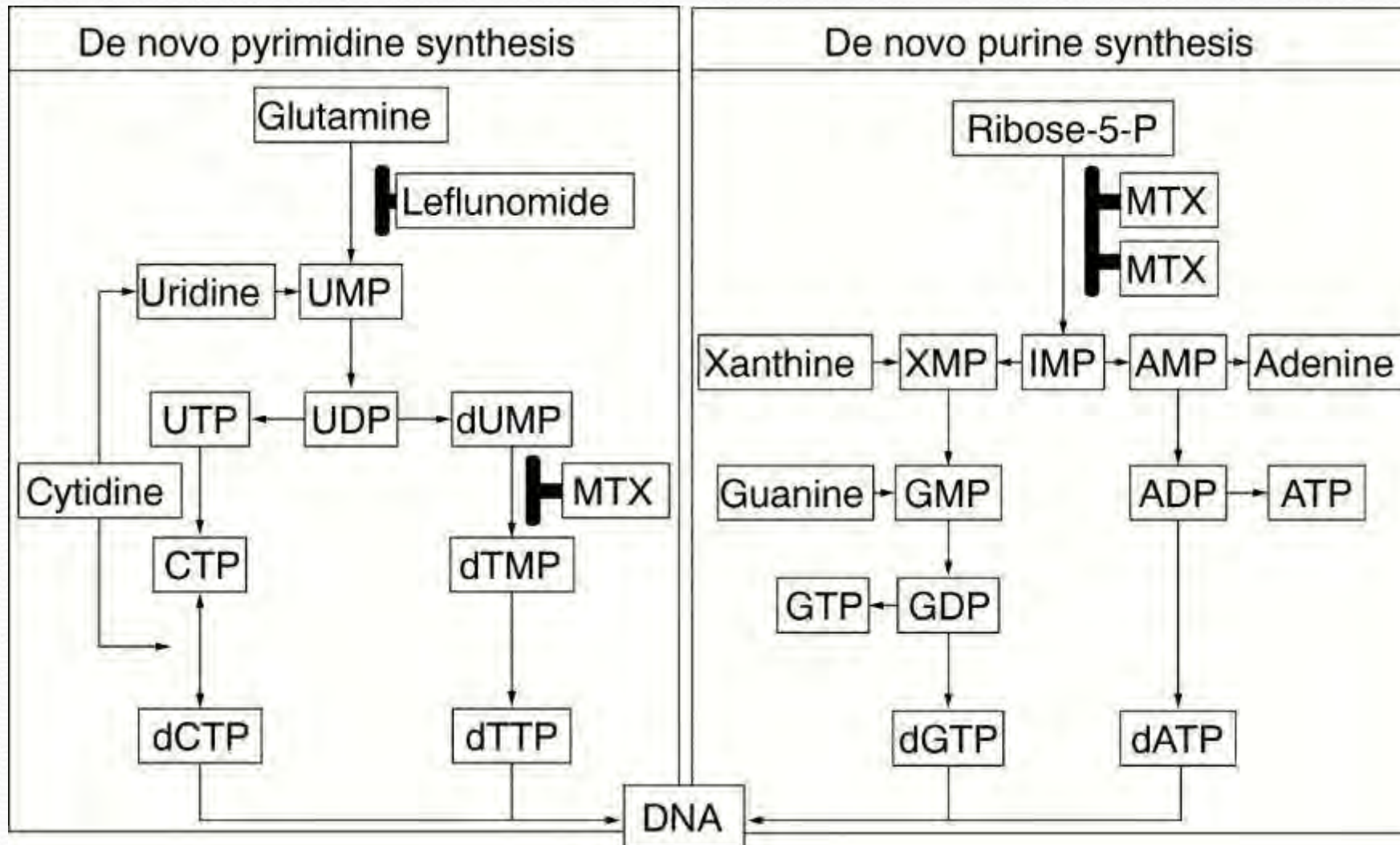


# A leflunomid hatásmechanizmusa

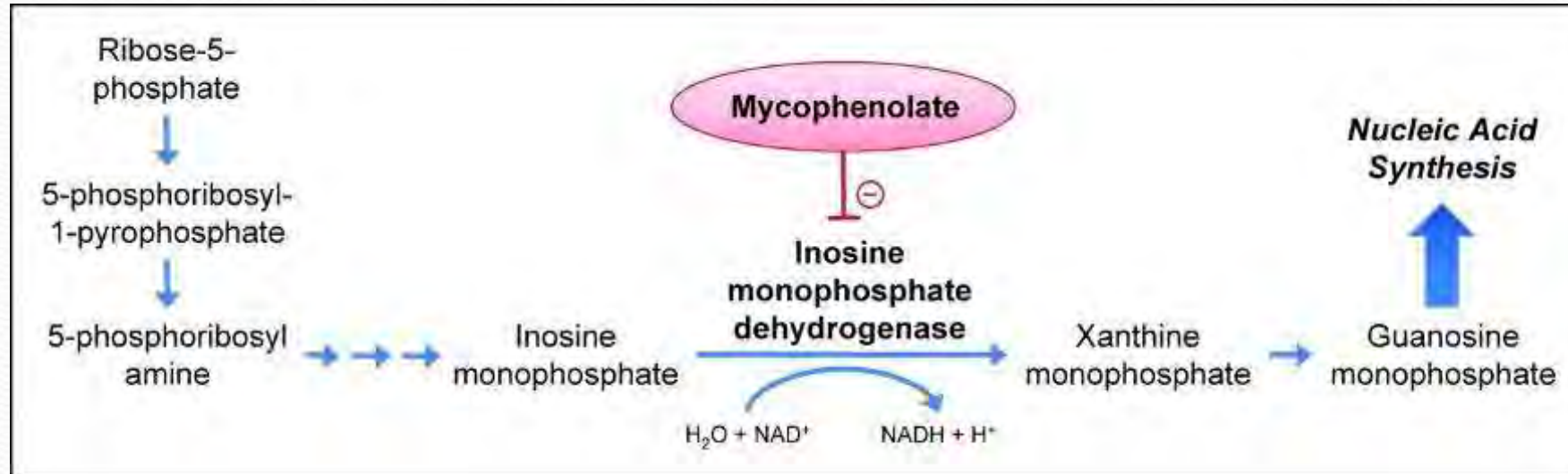


A leflunomid aktív metabolitja – gátolja az emberi dihidro-rotát-dehidrogenáz enzimet (DHODH), és antiproliferatív hatást fejt ki.

# A leflunomid és a MTX hatásmechanizmusa



# A mikofenolsav hatásmechanizmusa



A mikofenolát mofetil, immunszuppresszív hatású.

A szervezetben mikofenolsavvá alakul át, gátolja az inozin monofoszfát dehidrogenáz enzim működését. Ez az enzim fontos szerepet játszik a sejtek, különösen a limfociták DNS-nek képződésében.

Az új DNS termelődésének gátlásával a mikofenolát mofetil csökkenti a limfociták szaporodási sebességét.

# NEM CITOSZTATIKUS IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK

## Kalcineurin gátlók:

ciklosporin

tacrolimus és

pimecrolimus (atopiás dermatitis, ekzema - topikális)

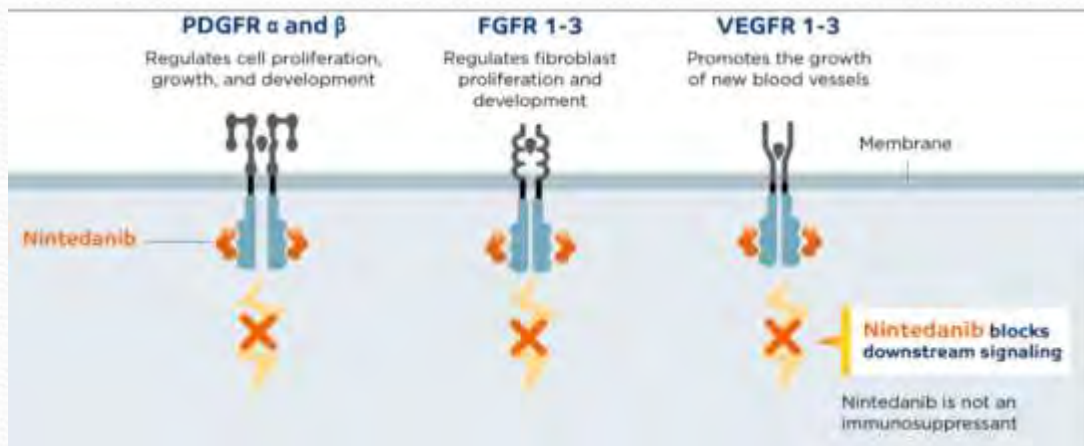
## mTOR-gátlók: sirolimus/ rapamycin,

everolimus - HER 2 poz. (human epidermális növekedési

faktor receptor 2-es típusa) ) emlőtu. kezelés

**Egyéb: gusperimus** - (polyangiitisszel járó granulomatózis ( **GPA** ), más néven **Wegener-granulomatosis ( WG )** súlyos formáiban regisztrált)

**Újabb gátlók: imatinib és rokonvegyületek** (leukaemiák, myeloprolif. betegségek)



## tirozinkináz-gátlók

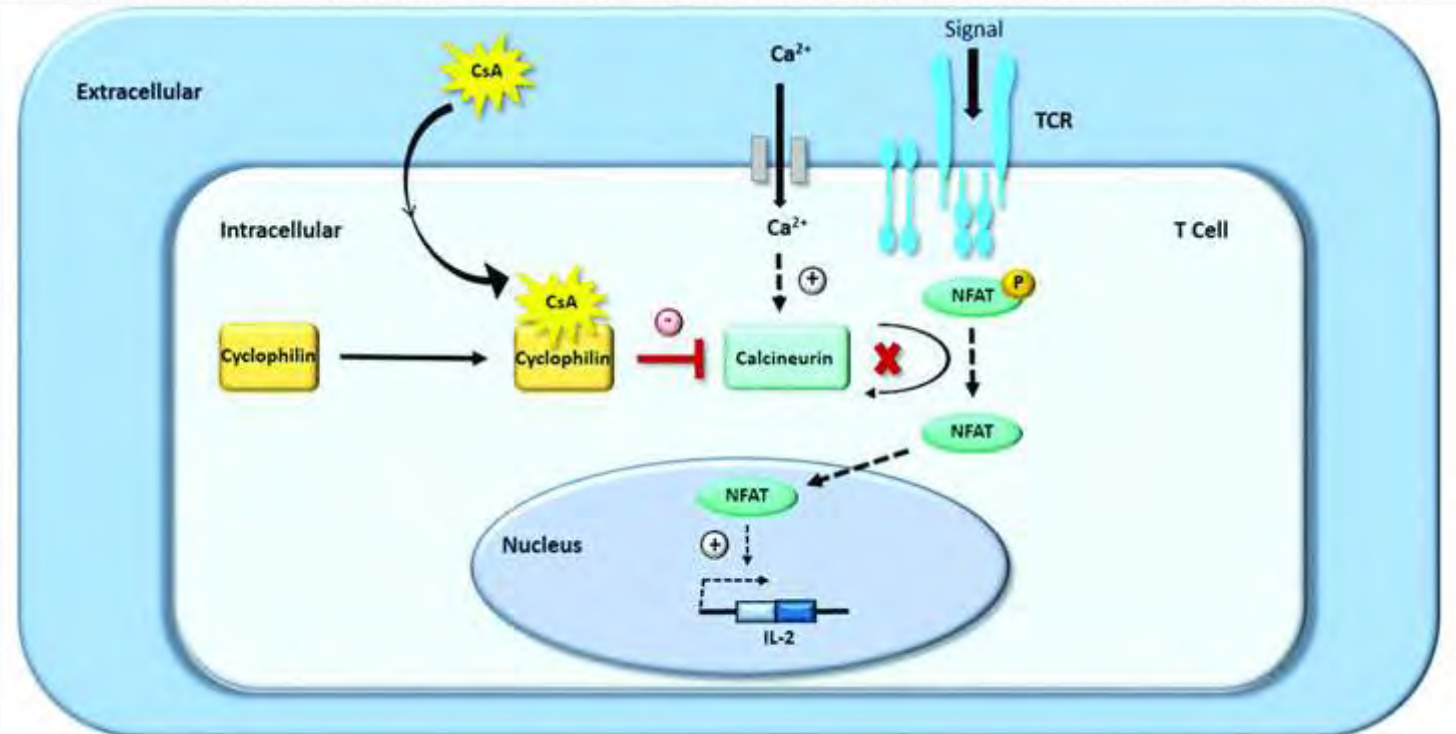
A tirozin-kináz-inhibitorokat ma már széles körben alkalmazzák szolid tumorok és haematológiai betegségek terápiájában. Előnyük: a hagyományos kemoterápiák mellékhatásaival nem rendelkeznek.

# A ciklosporin hatásmechanizmusa

Ciklosporin A: 11 aminosavból álló ciklikus peptid, mely a ciklofillin (PP1A) nevű citoszolikus fehérjéhez kötődik.

A komplex meggátolja a kalcineurin aktiválódását, mely az IL-2 transzkripció faktorát, az NF-AT-ot (Nuclear factor of activated T-cells) aktiválná.

T lymphocytá eredetű cytokinek gátlása  
T lymphocytá aktiválódás/osztódás gátlás



# **Ciklosporin kezelés (szerv-csontvelőtranszplantáció)**

## **Ciklosporin kezelés indikációi immunpatológiai betegségekben**

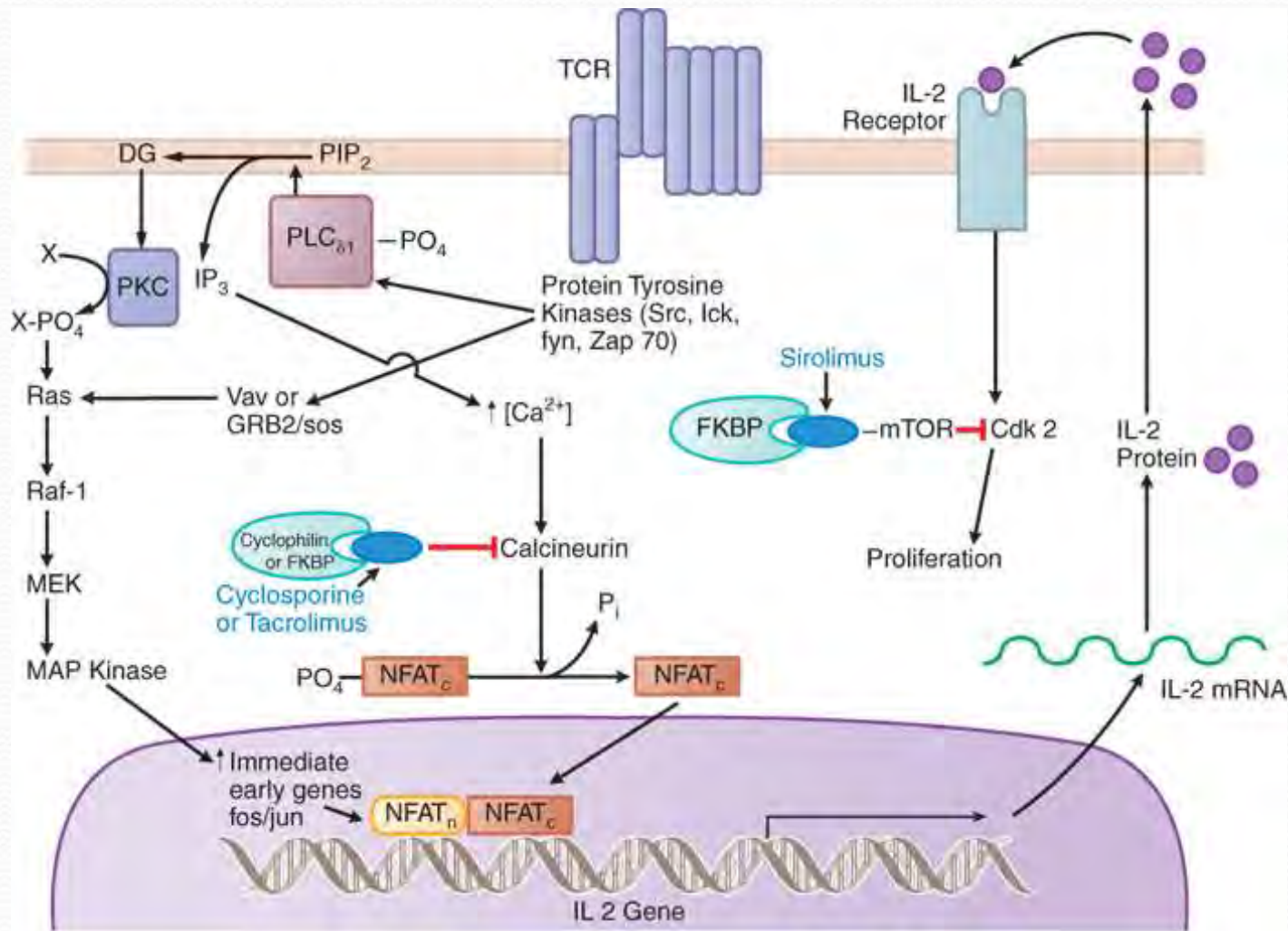
### **I. Fő (elfogadott) indikációk:**

- 1. Súlyos, terápia-rezisztens psoriasis**
- 2. Súlyos, intermedier/posterior uveitis**
- 3. Behçet szindrómában**
- 4. Nephrosis syndroma**
- 5. RA ( terápia-rezisztens formák)**
- 6. Súlyos, terápia-rezisztens atopiás dermatitis**

### **II. Feltételes indikációk**

- 1. Pyoderma gangraenosum**
- 2. Súlyos aplasticus anaemia**
- 3. SLE**
- 4. Rekurráló ("relapsing") polychondritis**
- 5. Crohn betegség**
- 5. Polymyositis/dermatomyositis**
- 6. Endokrin ophthalmopathia**

# A sirolimus (rapamycin) támadáspontja az mTOR



Source: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 2nd Edition, www.accesspharmacy.com Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Sirolimus (rapamycin): az FKBP-12-höz kötődik, de ez a komplex egy másik szerin/treonin foszfatázon hat (mammalian target of rapamycin "mTOR" = PP2A), nem a calcineurinon (PP2B).

Sirolimus macrolid vegyület

mTOR a sejtproliferációban és sejthomeosztázisban játszik szerepet, elsősorban a mRNS-ről történő fehérjeátírást szabályozza

# Egyéb gyulladáscsökkentők- immunmoduláns vegyületek

-aranyvegyületek

-penicillamin

**-sulfasalazin - a bélben 5 - aminosalicilsavra és sulphapiridinre bomlik  
/ antibakteriális és gyulladáscsökkentő, ok. immunmoduláns hatás?/- csDMARD**

**-dapson (diamino-difenil-sulfon)- Dermatitis herpetiformis Duhring**

**-talidomid /TNF alpha szintézis, angiogenezis gátlás – Myeloma multiplex/**

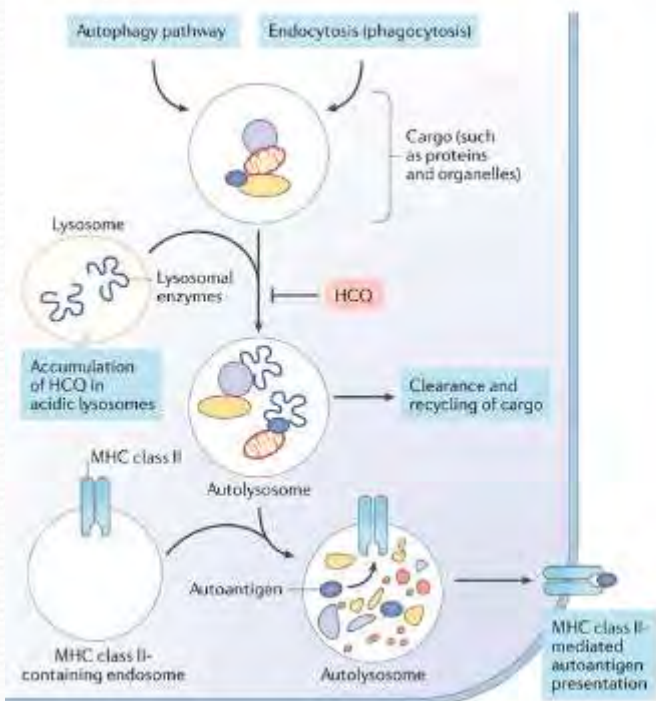


# Egyéb gyulladáscsökkentők- immunmoduláns vegyületek

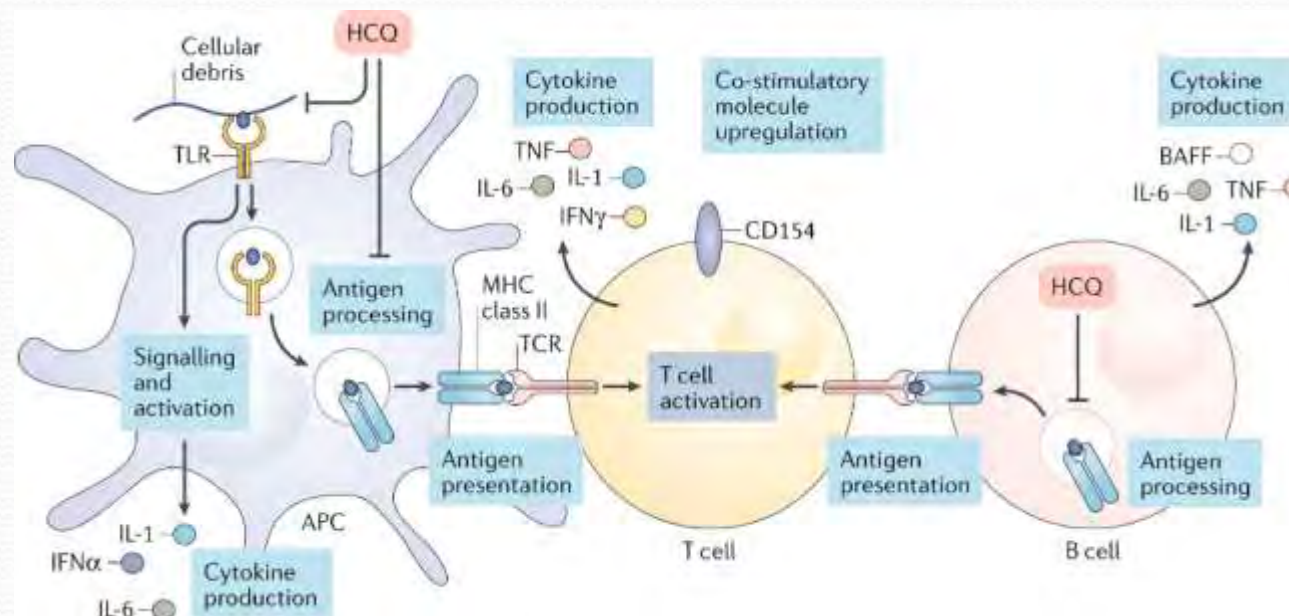
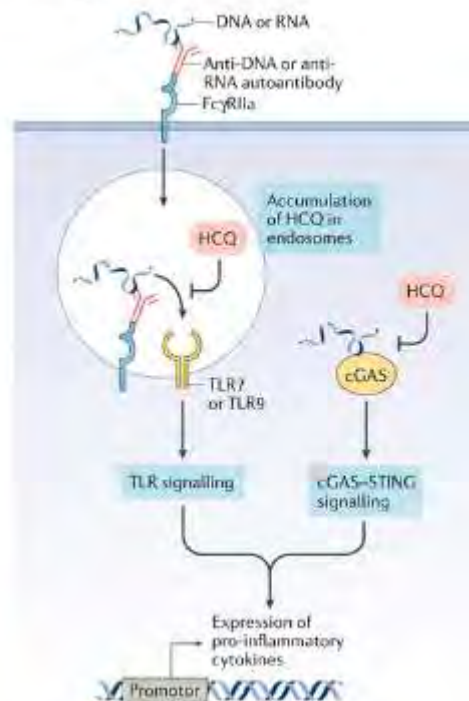
-antimaláriás szerek (4 amino kinolin származékok - chloroquin és hydroxichloroquin – csDMARD

/ mh.:corneában gyógyszerkristályok,retinopathia, ventr.- supraventr. ritmuszavar /

a Autoantigen presentation



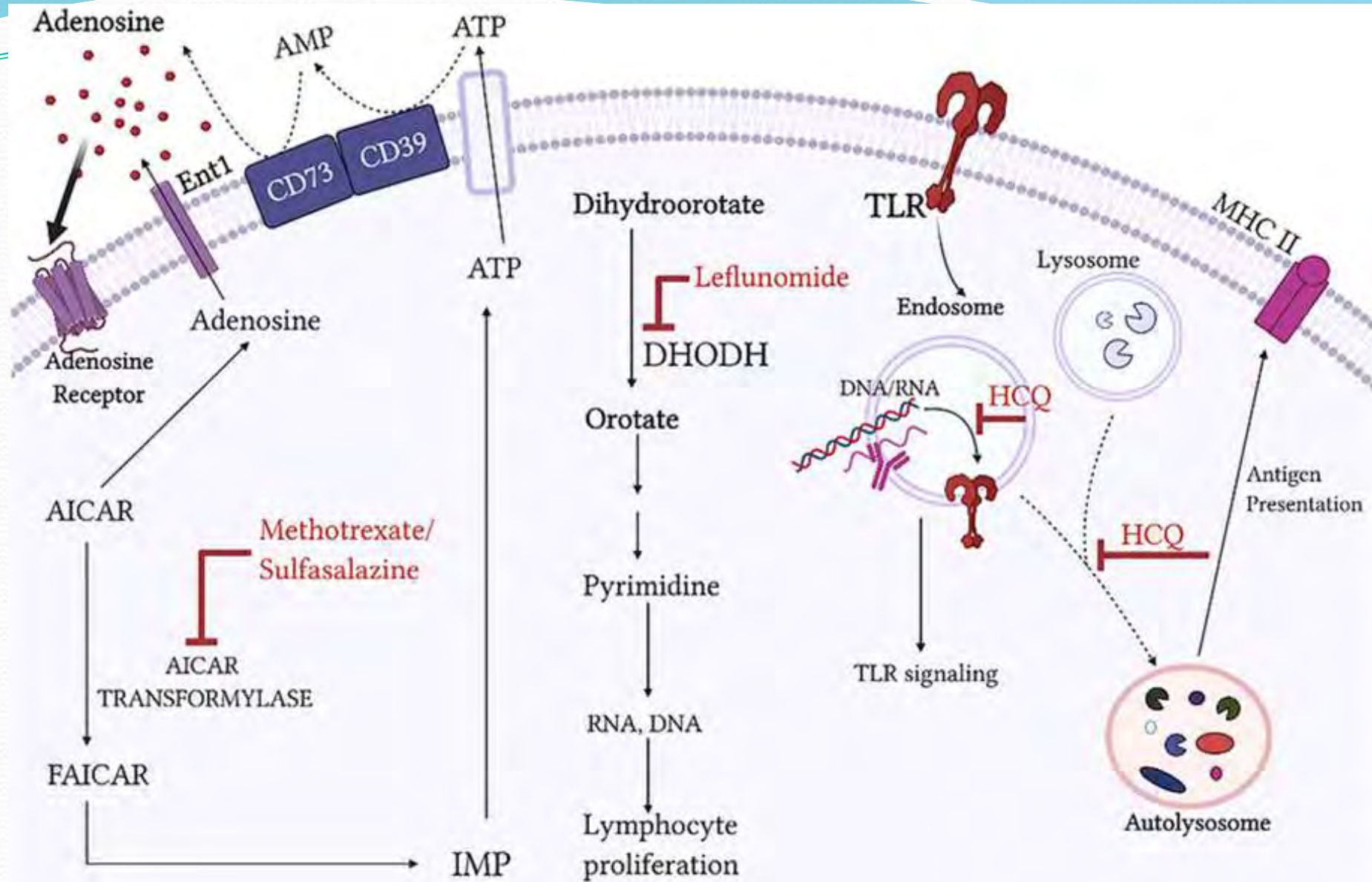
b TLR signalling



Lizoszómális aktivitás gátlásával gátolja az MHC II. közvetített autoantigén prezentációt.

Az endoszómákban is felhalmozódhat, és a kettős szálú DNS -hez kötődhet. Gátolhatja a TLR jelátvitelt az endoszómák pH-értékének megváltoztatásával. Gátolhatja cGAMP szintáz aktivitását is azáltal, hogy zavarja a citoszolikus DNS-hez való kötődését.

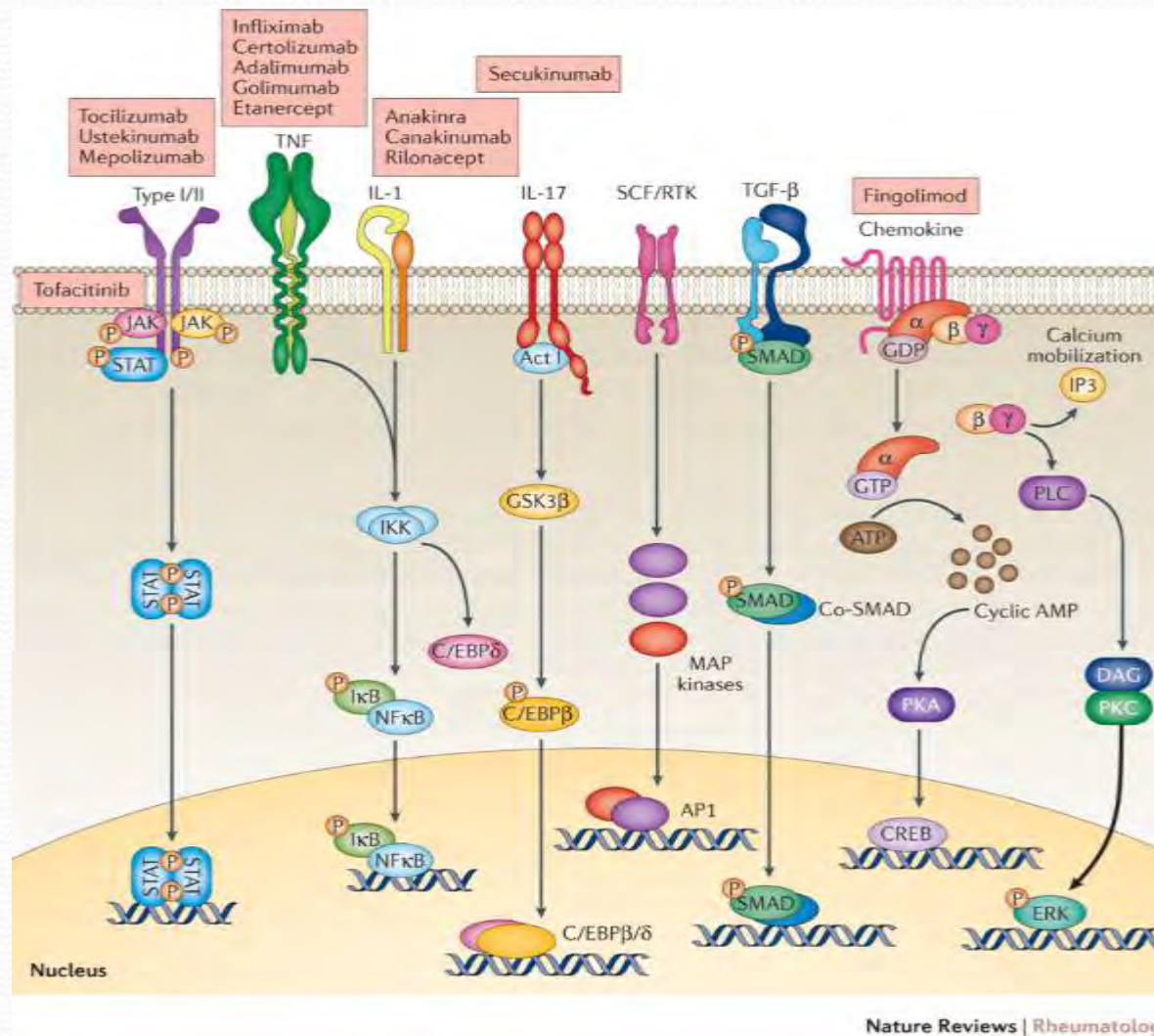
Mindezzel csökkentheti a pro-inflammatorikus citokinek és az I. típusú interferonok termelődését.



5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR)

# Célzott terápiák

A különböző citokin családok jelátvittele



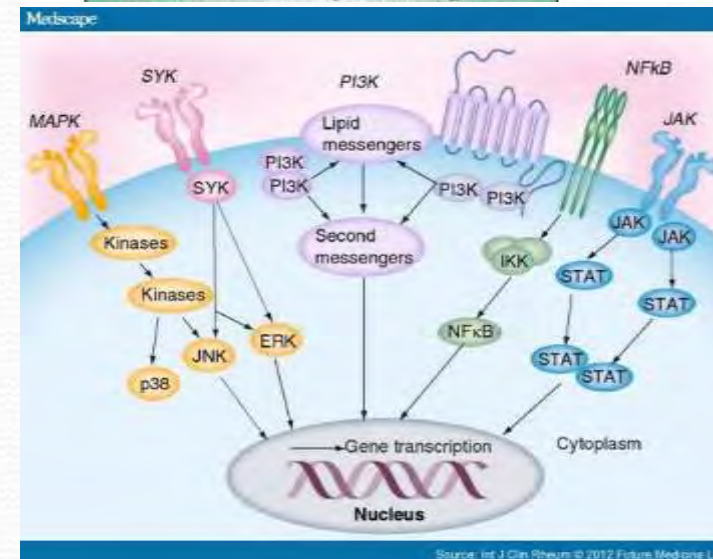
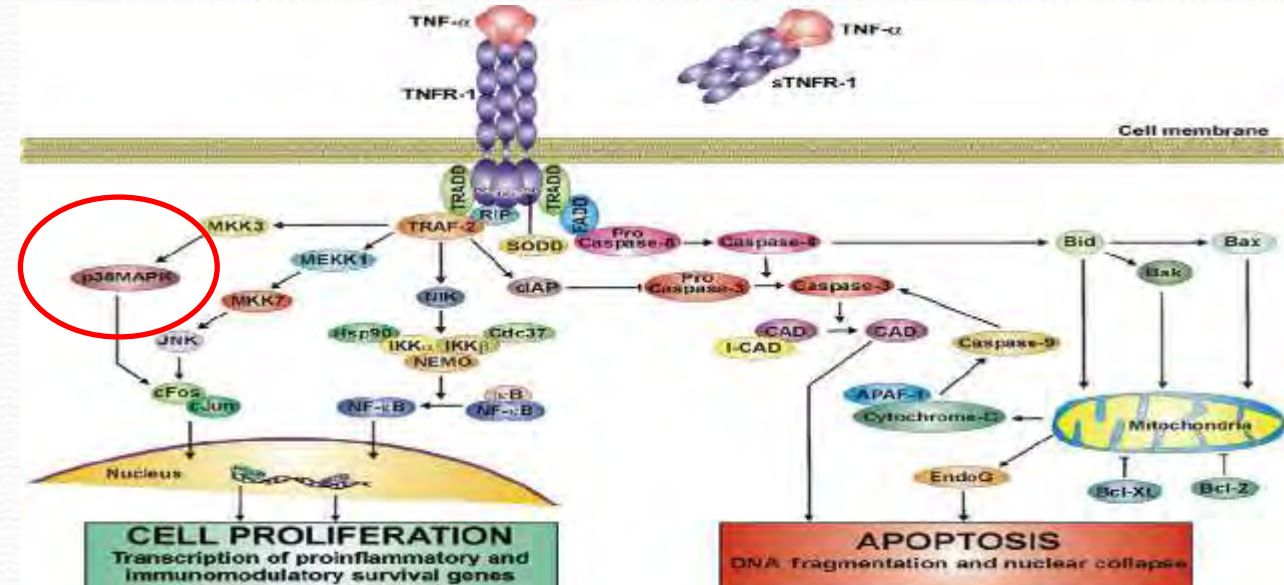
# Immunomoduláns/immunszuppresszív (kis) molekulák

Célzott szintetikus betegségmódosító gyógyszerek (targeted synthetic /ts/DMARD)

Jelátvitelt gátlók:

a) MAP kináz-gátlók: p38 mitogén-aktivált protein kináz – a TNF-alfa jelátvitelében az egyik kulcsmolekula (A mitogén-aktivált protein-kináz ( MAPK vagy MAP-kináz ) egy olyan protein-kináz, amely specifikus a szerin és treonin aminosavakra, eukarióta sejtekben található).

Protein kinázok sejtszintű folyamatokat szabályoznak. Celluláris fehérjék foszforilációja révén szabályozzák az enzimműködést, meghibásodás esetén gyulladás illetve daganat alakulhat ki.



## b) MEK (MAP kináz kináz)gátlók mitogén aktivált/extracellularis szignál-regulált kináz kináz

Szignáltranszdukciós utak

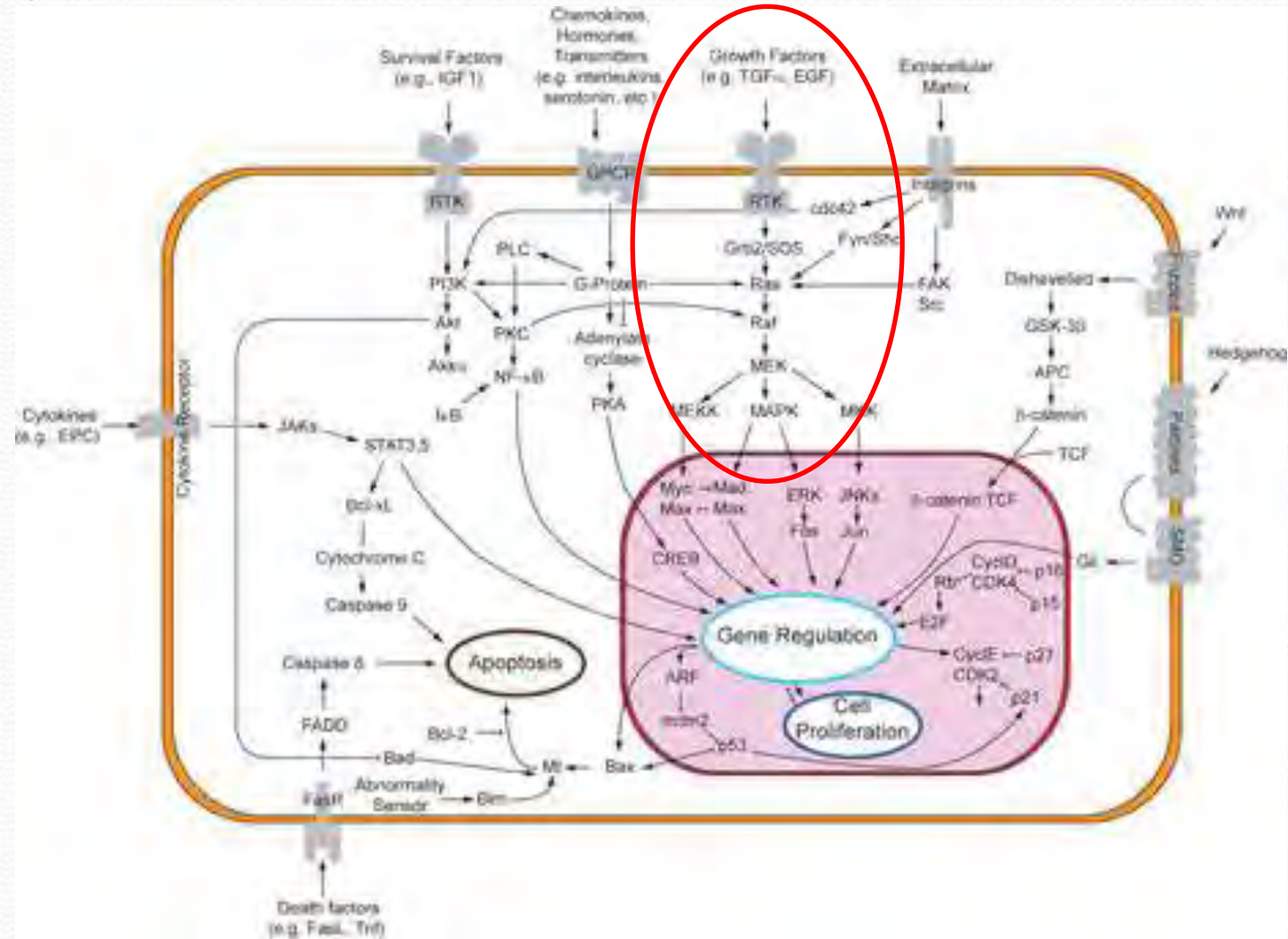
A fehérjék között számos kináz látható, beleértve a proteinkinázokat (pl. MAPK és JAK) és a lipidkinázok (pl. PI3K) is.

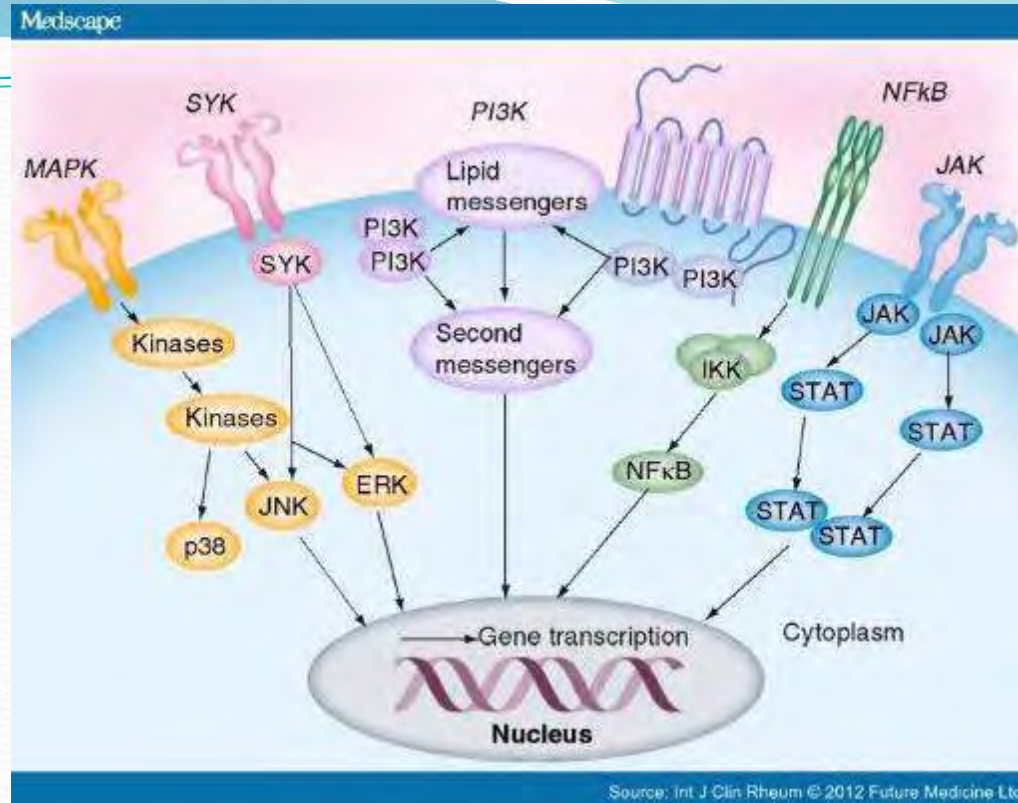
Szignáltranszdukció a sejtnél az a tulajdonsága, hogy egy receptor-ligand kölcsönhatás következményeként megváltoztatja a viselkedését.

A ligandot tekintjük az elsődleges hírvivőnek.

A másodlagos hírvivők a ligand hatására aktiválódott reakciók termékei, amelyek a célsejtben alakulnak ki.

MEK kináz -szerin/treonin protein-kináz, amely citoplazmatikus és membránasszociált fehérjét is foszforilál, illetve transzlokálódik a sejtmagba.





c) JAK- (Janus kináz) -gátlók melyek számos citokin jelátvitelét gátolják: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, stb.

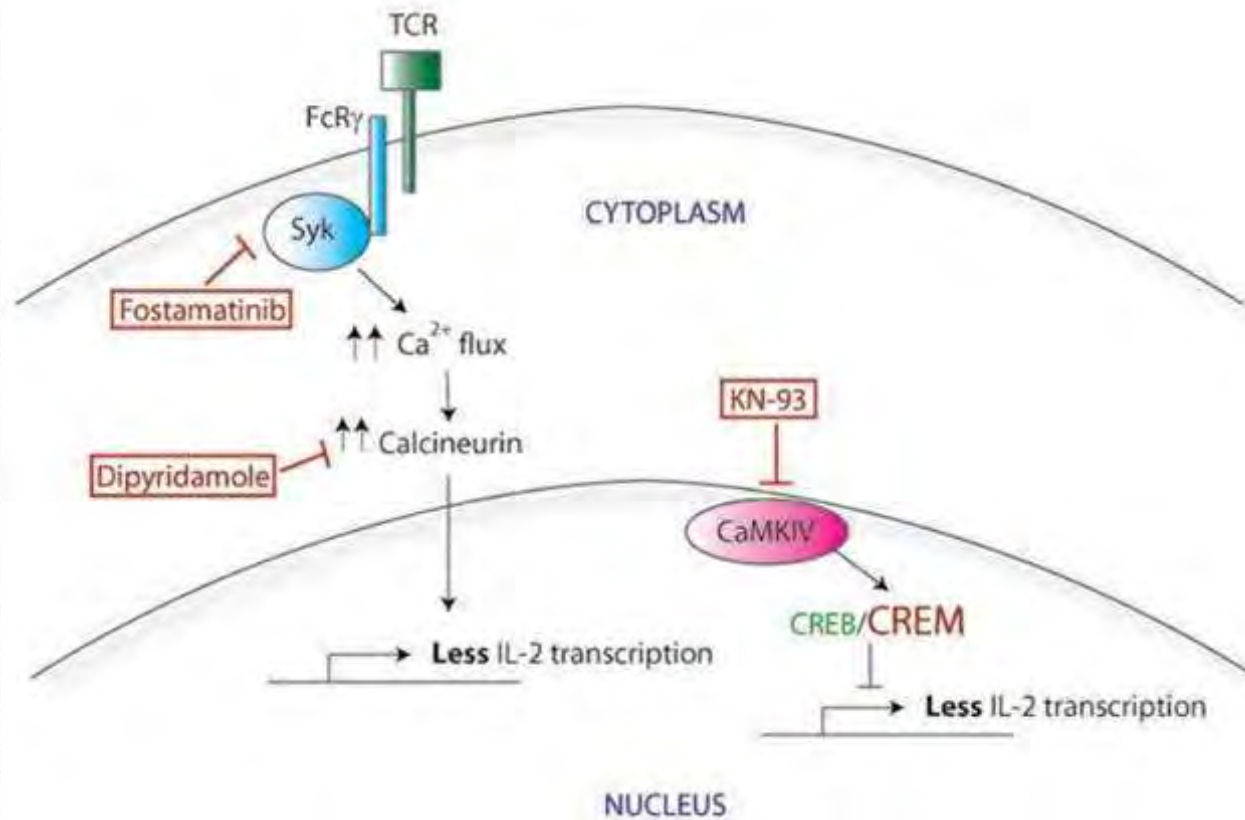
d) SYK (lép) kináz-gátlók – fostamatinib

e) Lipid kináz gátlók (phosphatidil inositol 3-kináz gátló)

emlő daganatok jelátvitel - PI3K/AKT

fibroblaszt növekedési faktor receptor 1 (FGFR1) jelátvitelének gátlása, melynek túltermelése vagy amplifikációja megfigyelhető az emlődaganatok egy részében (daganatsejtek életképességét biztosítja a lipid-kináz út)

# A fostamatinib hatásmechanizmusa



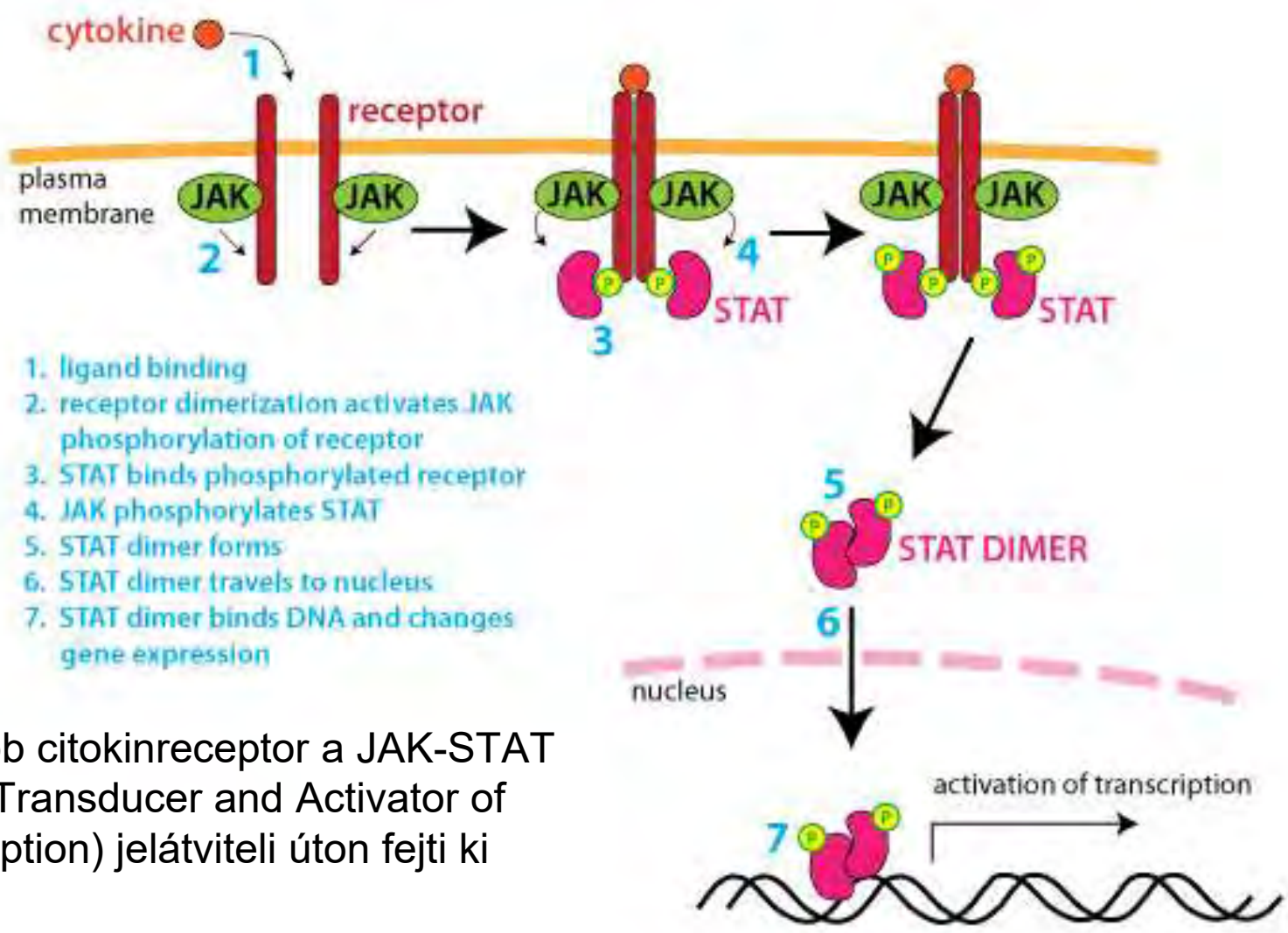
TNF $\alpha$ ,  
IL-6  
MMP  
gátlás

Syk kináz-gátlók, azon sejteket gátolják, mely FcR expresszálnak - B sejtek, macrophagok, neutrophilek és synovialis fibroblastok működését gátolják. Eu reg.: ITP

# JAK gátlás mechanizmusa

Négyféle JAK ismert (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 (tirozinkináz-2))

A JAK jellegzetessége, hogy a kinázdomén mellett tartalmaz egy pszeudokinázdomént is – ezért nevezték el a kétarcú Janus római isten nyomán Janus-kináznak.

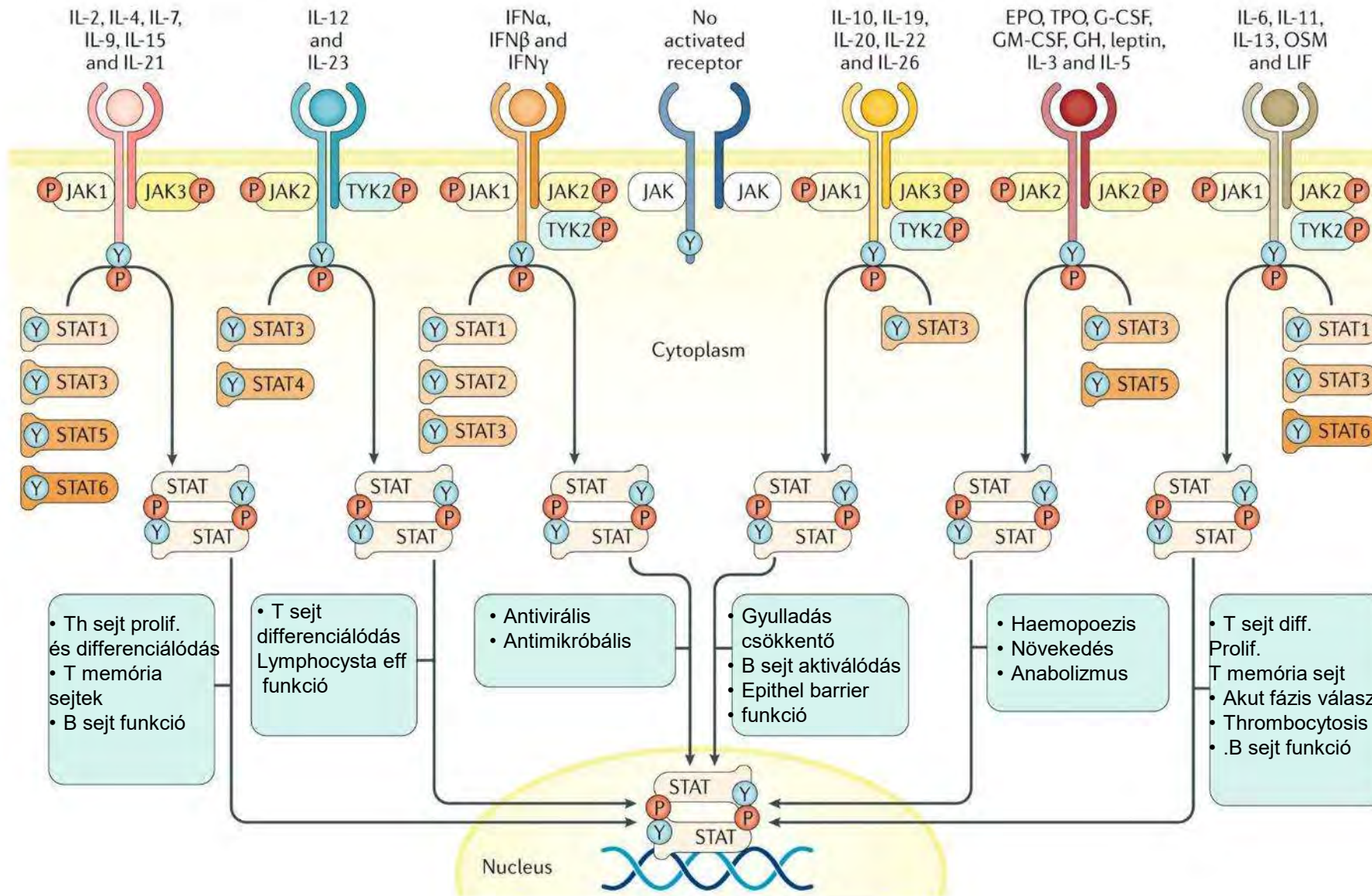


A legtöbb citokinreceptor a JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) jelátviteli úton fejt ki hatását.



# A JAK kombináció keresztüli szignálok biológiai jelentősége

## Számos pathofiziológiai target

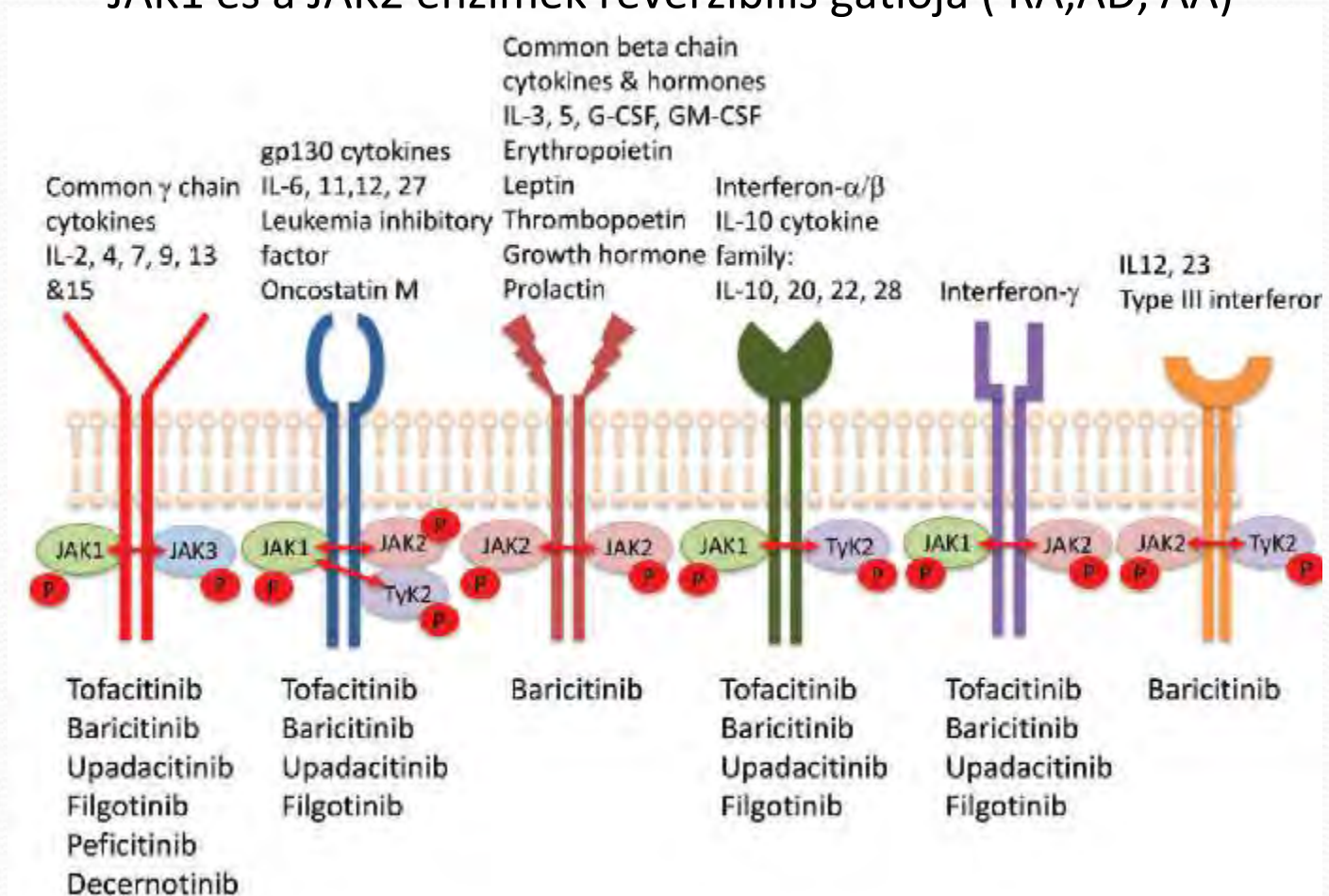


# Tofacitinib

JAK 1 , JAK 3 és kis mértékben JAK 2 gátló ( RA, PsA, SpA, JIA, CU)

# Baricitinib

JAK1 és a JAK2 enzimek reverzibilis gátlója ( RA,AD, AA)



Tofacitinib EU 2017. március 27.

Baricitinib EU 2017. február 13

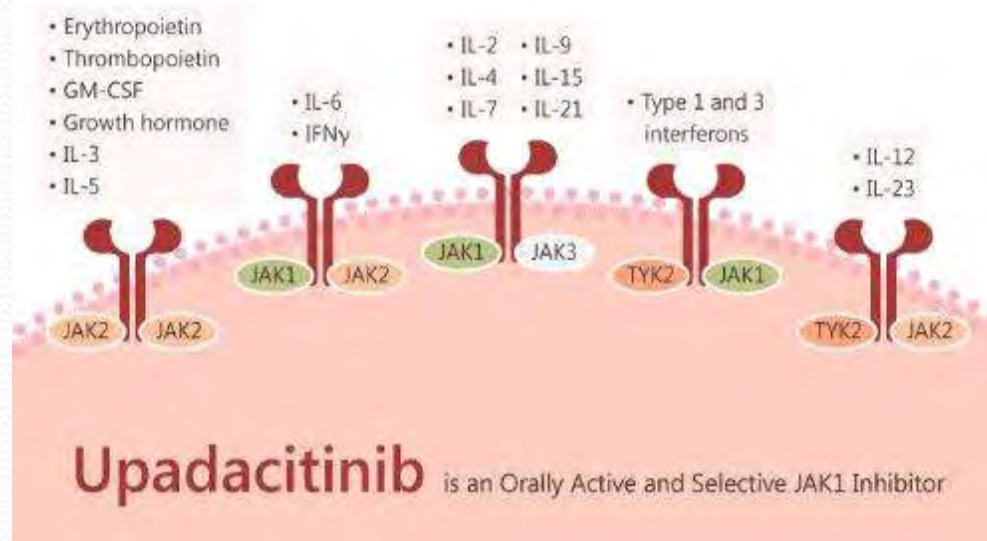
Choy E.:Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity.

DOI:10.1093/rheumatology/key339

Corpus ID: 54625758

# Upadacitinib

Az upadacitinib egy szelektív, reverzibilis JAK-gátló. Humán sejt-assay vizsgálatokban az upadacitinib elsősorban a **JAK1** vagy JAK1/3 jelátvitelt gátolja, funkcionális szelektivitással a JAK2 párokon keresztüli jelátvitelt végző citokinreceptorokkal szemben.



RA, PsA, SpA,  
CU, AD







A szelektív JAK-1 gátlás előnye, hogy a JAK3 gátlással együtt járó epitheliális és haemopoetikus sejtekre kifejtett gátló hatás és az ebből eredő mellékhatások, továbbá a JAK2 gátlás következtében létrejövő erythropoietin szignál gátlás, és a GM-CSF gátlás elmarad.

# Peficitinib

Japánban regisztrált pan-JAK, (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 (tirozinkináz-2 ) gátló egyben.

# Filgotinib

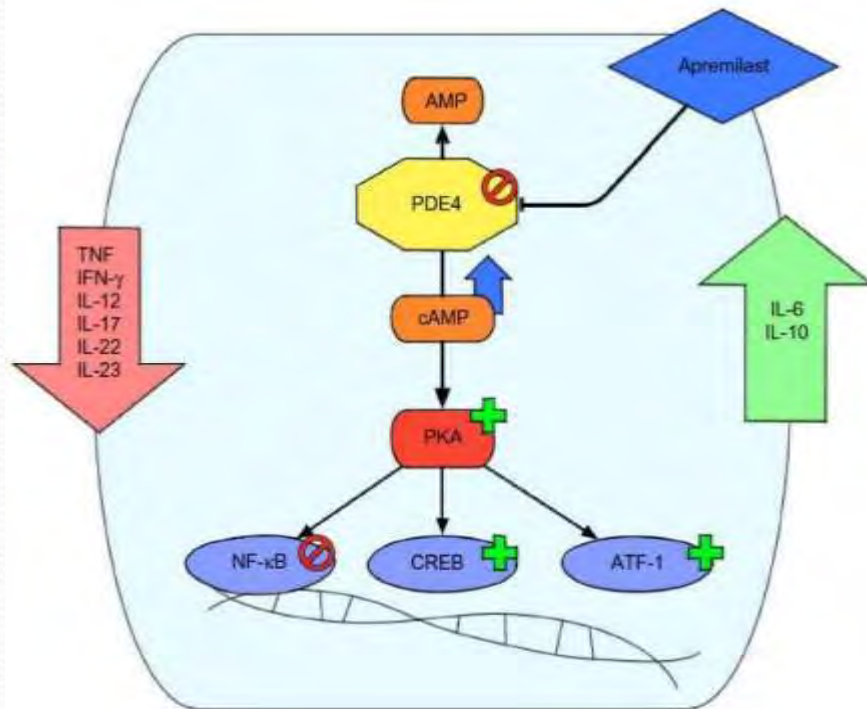
Japán, EMA, FDA regisztrált JAK 1 gátló

<b>Diseases</b>	GCA, IBD, PsO, RA, SSC, SLE, SS	GCA, RA, SSC, SS	GCA, PsO, RA, SSC, SLE	GCA, RA, SSC	GCA, PsO, RA, SSC, SLE, SpA, SS	GCA, IBD, PsO, RA, SSC, SLE, SS
<b>Cytokines</b>	IL-23 IL-12	EPO, TPO GM-CSF IL-3, IL-5	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	IL-6	IFN- $\alpha$ IFN- $\beta$ IL-10	IFN- $\gamma$
<b>JAKs</b>						
<b>JAK-inhibitors</b>	Baricitinib Peficitinib Tofacitinib	Baricitinib Peficitinib Tofacitinib	Baricitinib Filgotinib Peficitinib Tofacitinib Upadacitinib	Baricitinib Filgotinib Peficitinib Tofacitinib Upadacitinib	Baricitinib Filgotinib Peficitinib Tofacitinib Upadacitinib	Baricitinib Filgotinib Peficitinib Tofacitinib Upadacitinib

Fragoulis G.E. et al.: The role for JAK inhibitors in the treatment of immune-mediated rheumatic and related conditions. The journal of Allergy and Clinical Immunology, 2021 ;148:941-52.

# Apremilast - Phosphodiészteráz 4 gátló tsDMARD

A célzott szintetikus DMARD-ok körébe sorolható foszfodiészteráz-4-gátlók hatásossága is ennek az intracelluláris jelátviteli útvonalnak a gátlásával magyarázható. A PDE4-gátlás megemeli az intracelluláris cAMP-szintet, ami viszont leszabályozza a gyulladásos választ a TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 és egyéb gyulladásos citokinek expressziójának modulálása útján.



Az apremilaszt önmagában vagy a betegségfolyást módosító antireumatikus gyógyszerekkel (DMARDs) kombinációban, aktív **arthritis psoriatica** kezelésére javallott olyan felnőtt betegek számára, akik a korábbi DMARD-terápiára nem reagáltak kellő mértékben, vagy nem tolerálták azt.

## Konvertáló enzim-gátlók:

a) **ICE-gátlók:** az IL-1 $\beta$ -konvertáló enzim, (ICE, más néven kaszpáz-1) az IL-1 termelést szabályozza

b) **TACE-gátlók** (TNF- $\alpha$  konvertáló enzim-gátlók)

Matrix metalloproteináz (MMP-13) gátlók

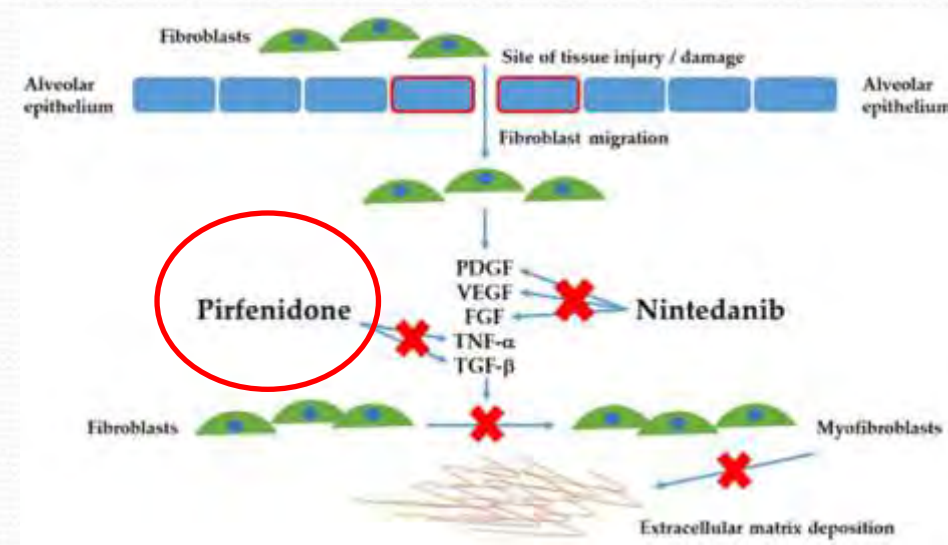
Kemokin receptorgátlók

## Fingolimod - szfingozin-1-foszfát receptor modulátor

/nycs-ból lymphocyta kiáramlást gátol-SM/

Szfingozin=jelátvitelben jelentős szerepet játszó lizofosfolipidek

**Pirfenidon - antifibrotikus aktivitású** molekula, csökkenti TGF $\beta$ 1, TNF $\alpha$ , PDGF (Platelet-derived growth factor) expressziót. Idiopátiás tüdőfibrosisban alkalmazzák.



# BIOLÓGIAI TERÁPIA

**magába foglalja:**

a vakcinációs eljárásokat  
a tolerancia kiváltását (antigénnel)

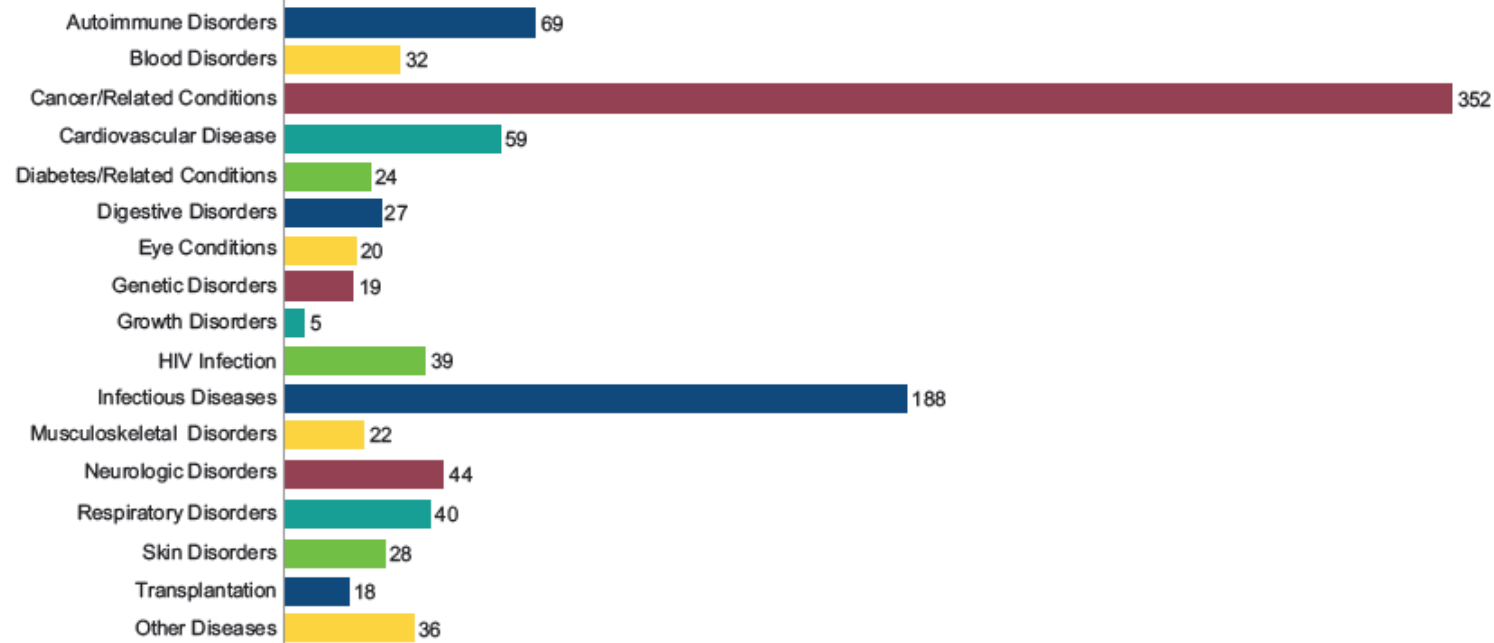
**A.,a citokin (interferon, interleukin, növekedési faktor, stb.) terápiát**

**B.,a citokin hatást semlegesítő, u.n. anti-citokin terápiát, ill. a különféle sejtes és humorális elemek elleni antitestekkel, elsősorban monoklonális antitestekkel végzett terápiát,**

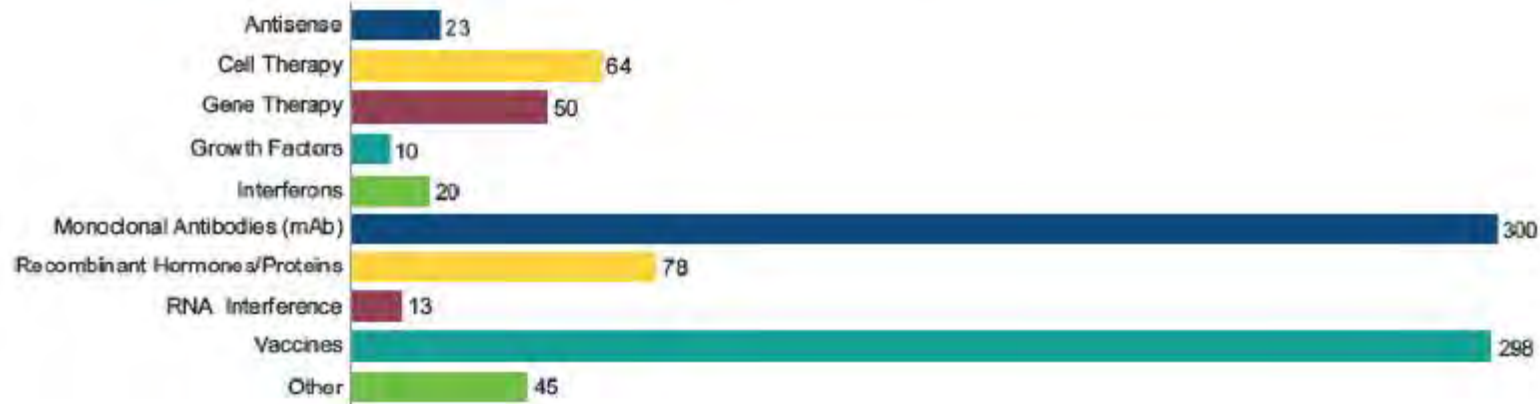
**C.,a nagy dózisú IVIG kezelést,**

**D.,az őssejt kezelést,  
a génterápiát.**

## Biotechnology Medicines in Development—by Therapeutic Category



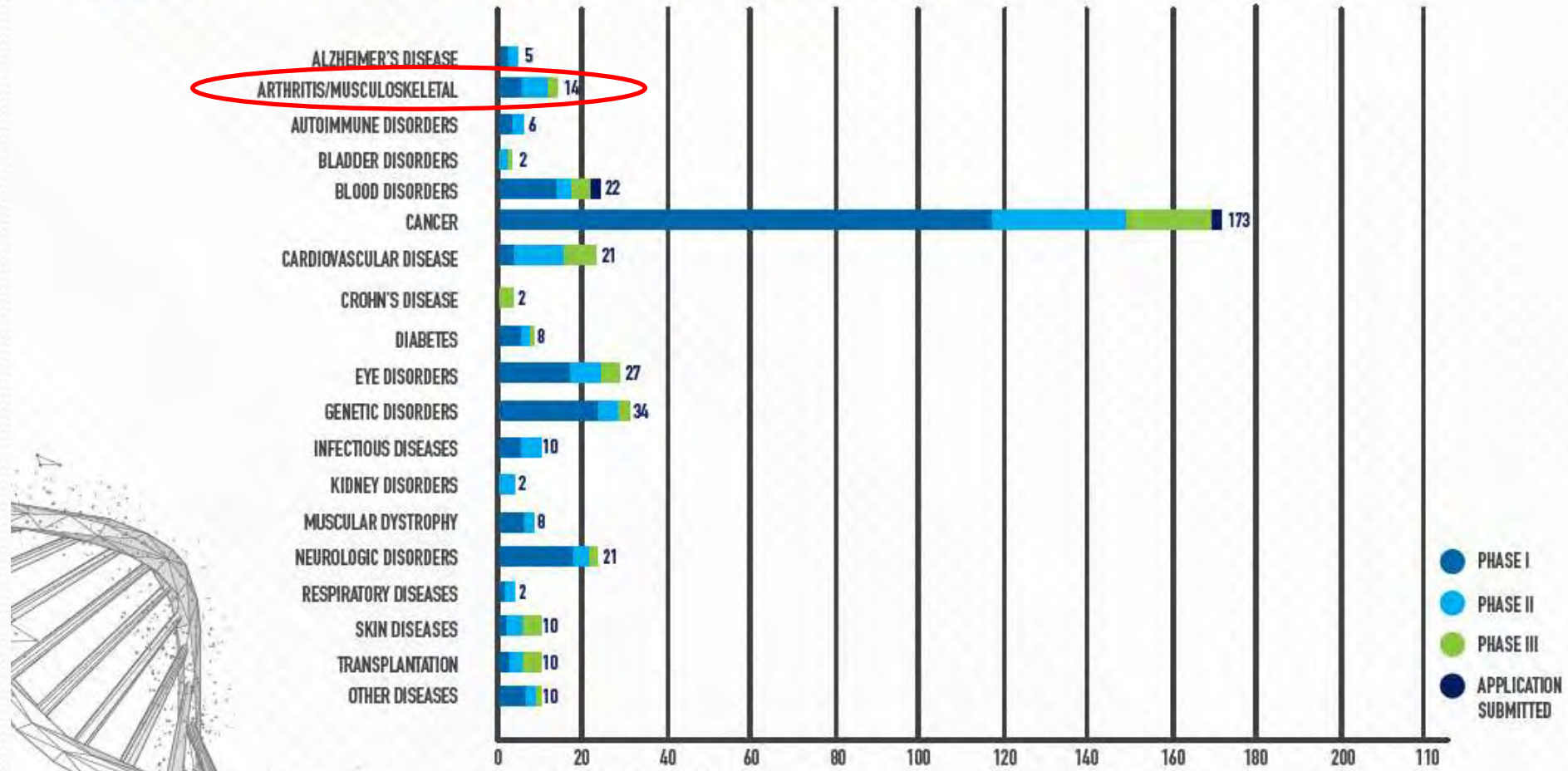
## Biotechnology Medicines in Development—by Product Category





# Sejt/gén terápia –célzott terápiák fejlesztése

## Medicines in Development by Disease and Phase



\* SOME MEDICINES ARE IN MORE THAN ONE CATEGORY.

<http://www.parma.org>

# Az FDA kiadja az első ajánlásokat az AI-val kapcsolatban a gyógyszerfejlesztéshez

**2025.01.07.**

**A megfelelő biztosítékokkal a mesterséges intelligencia átalakító potenciállal rendelkezik a klinikai kutatás előmozdítása és az orvosi termékfejlesztés felgyorsítása érdekében a betegellátás javítása érdekében.**

# A. Citokinek

## 1. Interferonok

- **alfa interferon (IFN- $\alpha$ ):** Az IFN- $\alpha$ -t a **lymphocyták és makrofágok** termelik. Hatás: kifejezett antivirális (vírus replikációt-gátló), sejtoszlást gátló hatás, aktiválja a makrofágokat, az NK sejteket, a B lymphocytákat és még más sejteket is.

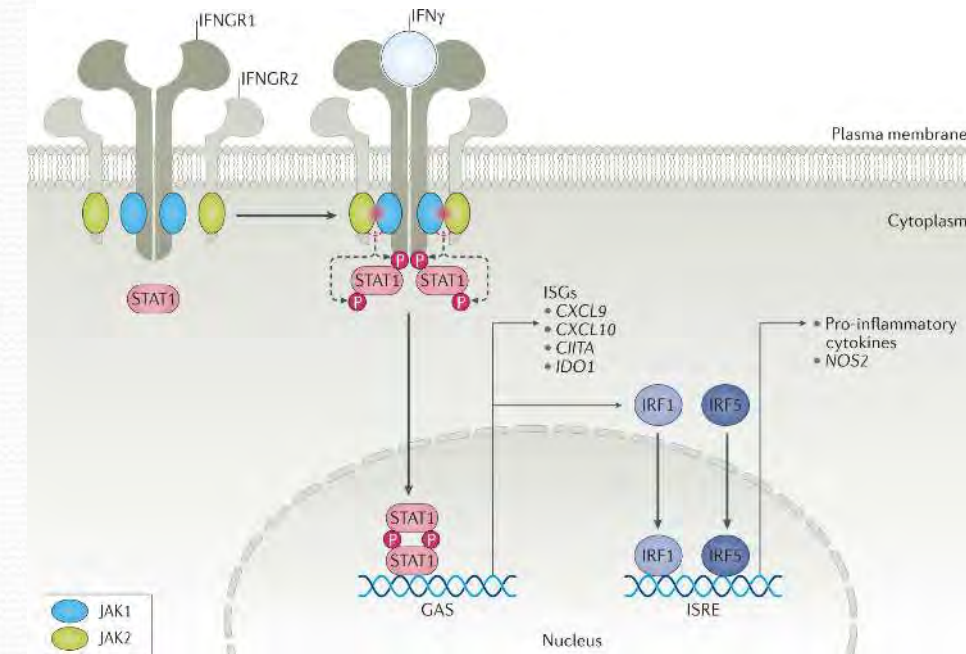
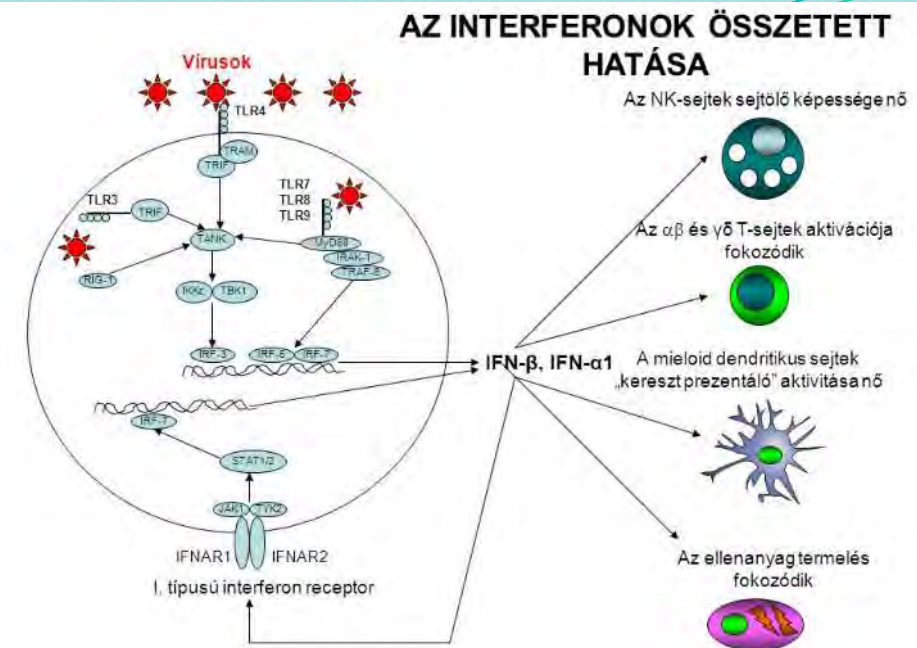
**indikáció:** hajjas sejtés leukaemia, a krónikus myeloid leukaemia, a myeloma multiplex, a follicularis lymphoma, a karcinoid tumor és a melanoma malignum. **HCV+, HBV+**

- **béta interferon (IFN- $\beta$ ):** A béta interferont nagyon sokféle vírussal fertőzött sejt termeli, legismertebbek ezek közül a **fibroblastok**. Antiproliferatív és sejt-aktiváló hatása lényegében az IFN- $\alpha$ -éval azonos.

**indikáció:** remittáló sclerosis multiplex

- **gamma-interferon (IFN- $\gamma$ ):** főleg a T lymphocyták termelik, ez elsősorban sejtaktiváló (pl. a makrofágokat aktiválja)

**indikáció:** krónikus granulomás betegség, osteopetrosis



## 2. Növekedési faktorok

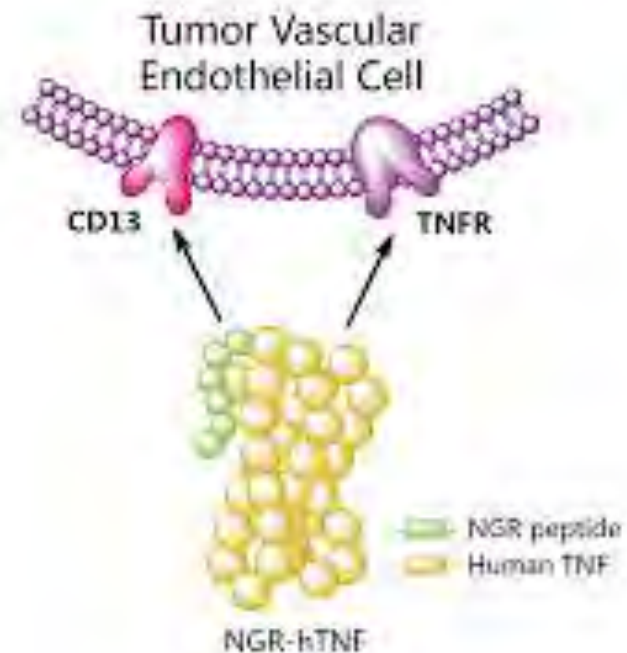
- **G-CSF: filgrastim, pegfilgrastim**  
indikációk: kemoterápia-okozta granulocytopenia, allogén és autológ csontvelő-transzplantáció
- **IL-3 ( GM-CSF fúziós molekula) – rekombináns protein-haemopoeticus őssejt diff.**
- **IL-11: oprelvekin - thrombopoeticus növekedési faktor, indikációk: kemoterápia-okozta thrombocytopenia**
- **Erythropoetin – ( vese, (máj) ( indikáció, pl. kr. betegséghez társuló anaemia - ACD)**
- **Thrombopoetint stimuláló peptid - (romiplostim): ITP**
- **IGF-1: Insulin-like growth factor 1 (mecasermin)**  
növekedés visszamaradás
- **KGF : recombinans keratinocytá growth factor (palifermin) – mucositis**
- **Repifermin (keratinocytá növekedési faktor-2) sebgyógyulás**

### 3. Interleukinek

**IL-2: aldesleukin - rekombináns IL- 2**

**indikáció: metast.vesecarcinoma, és metast. melanoma**

**TNF- $\alpha$  (tasonermin) - sarcoma**



## B. CITOTOXIKUS ÉS BLOKKOLÓ ANTITESTEK

1. Immunglobulin (IVIg)
2. Allogén, poliklonális antitestek (pl. antilymphocyta-, anti-thymocyta szérum, illetve globulin)
3. Allogén monoklonális antitestek
4. Kiméra, ill. humanizált/humán monoklonális antitestek

-mab = monoklonális antitest

-xi = kiméra (mab)

-zu = humanizált (mab)

-mu = humán (mab)

-mo = egér (mab)

-cept = fúziós protein

-tu- = tumor

-li- = immun

-ci- = cardiovascularis

*ada-li-mu-mab = HUMIRA*

fantázianév–immun–humán–monokl. antitest



egér Moab

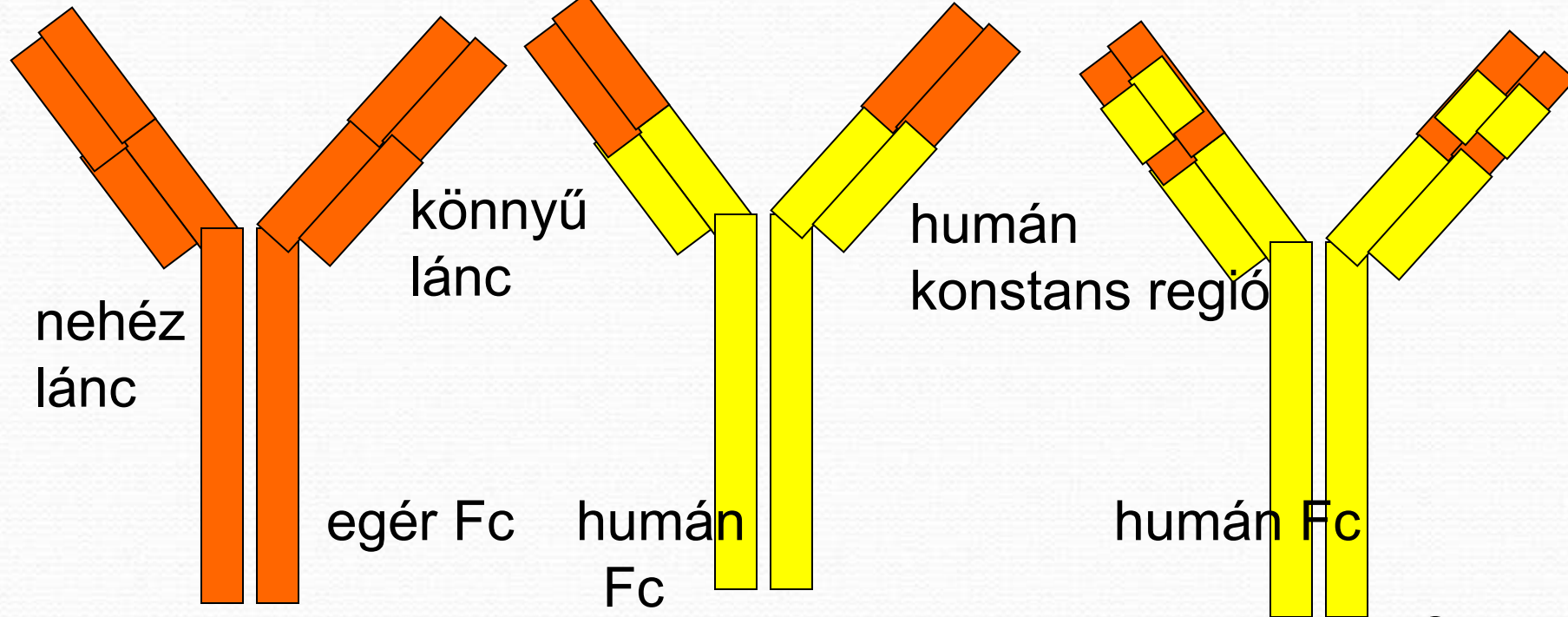
egér-humán kiméra  
Moab



humanizált egér  
Moab

egér Fab

egér Fab

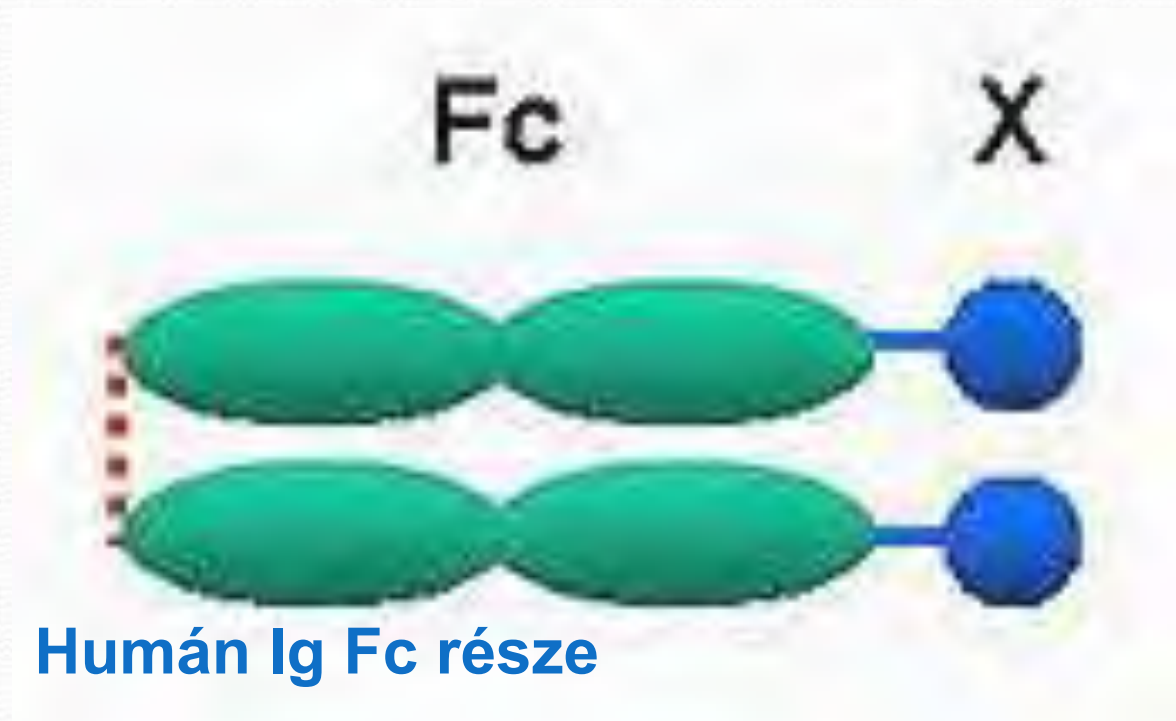
egér Fab



 = egér  
 = humán

**Ezeknek az antitesteknek hosszabb az élettartama és nem immunogének**

# A fúziós proteinek általános szerkezete



Humán Ig Fc része

X = IL-1 receptor, TNF-alfa-receptor, LFA-3, CTLA-4, stb



# 1. Monoklonális antitestek

**CD3: muromonab- anti CD3**

*indikáció: graft rejekció kezelése*

**CD20 (B sejt antigén): rituximab**

*indikáció: B sejt NHL, CLL, RA, vasculitisek* (Wegener-granulomatosis, mikroszkópos polyangiitis)

**CD25 (IL-2 receptor  $\alpha$  lánc elleni AT):**

**anti CD 25 basiliximab**

*indikáció: graft rejekció*

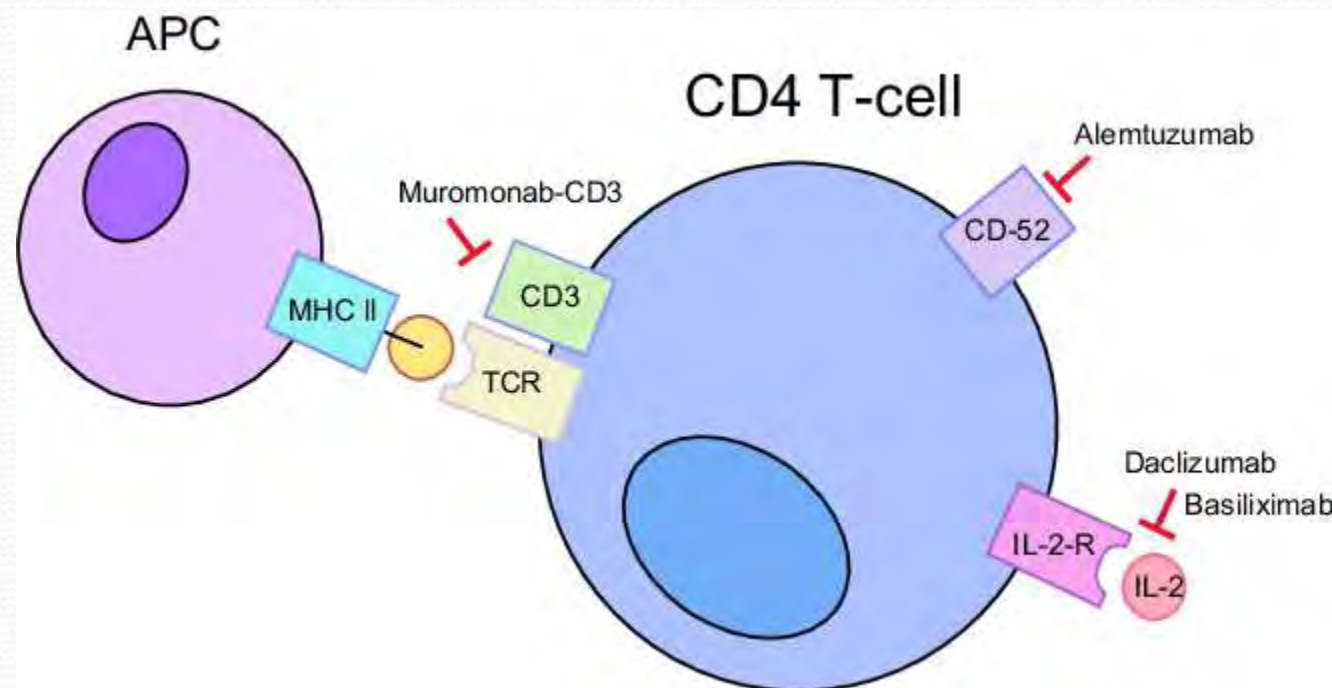
**denileukin diftiox\* - IL-2 + dift. toxin**

*indikáció: cutan T sejt lymphoma*

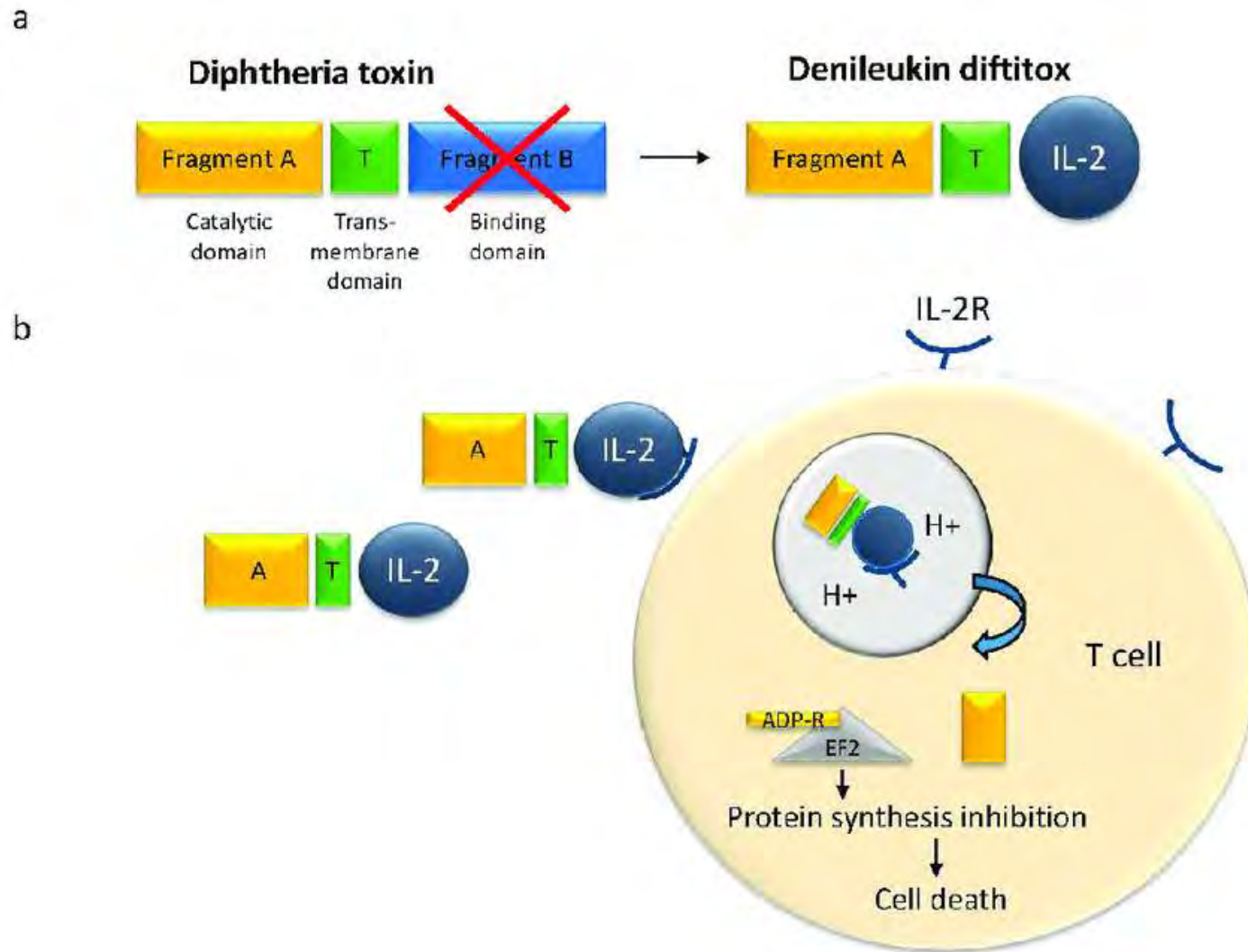
‘irányított lövedék’

A zolimomab aritox egy anti-CD5 antitest, amely a ricin fehérje A-láncához kapcsolódik.

A denileukin diftiox diftéria-toxint tartalmazó konjugátum.



# Denileukin diftitox



ADP-ribosylates the elongation factor 2 (EF-2)

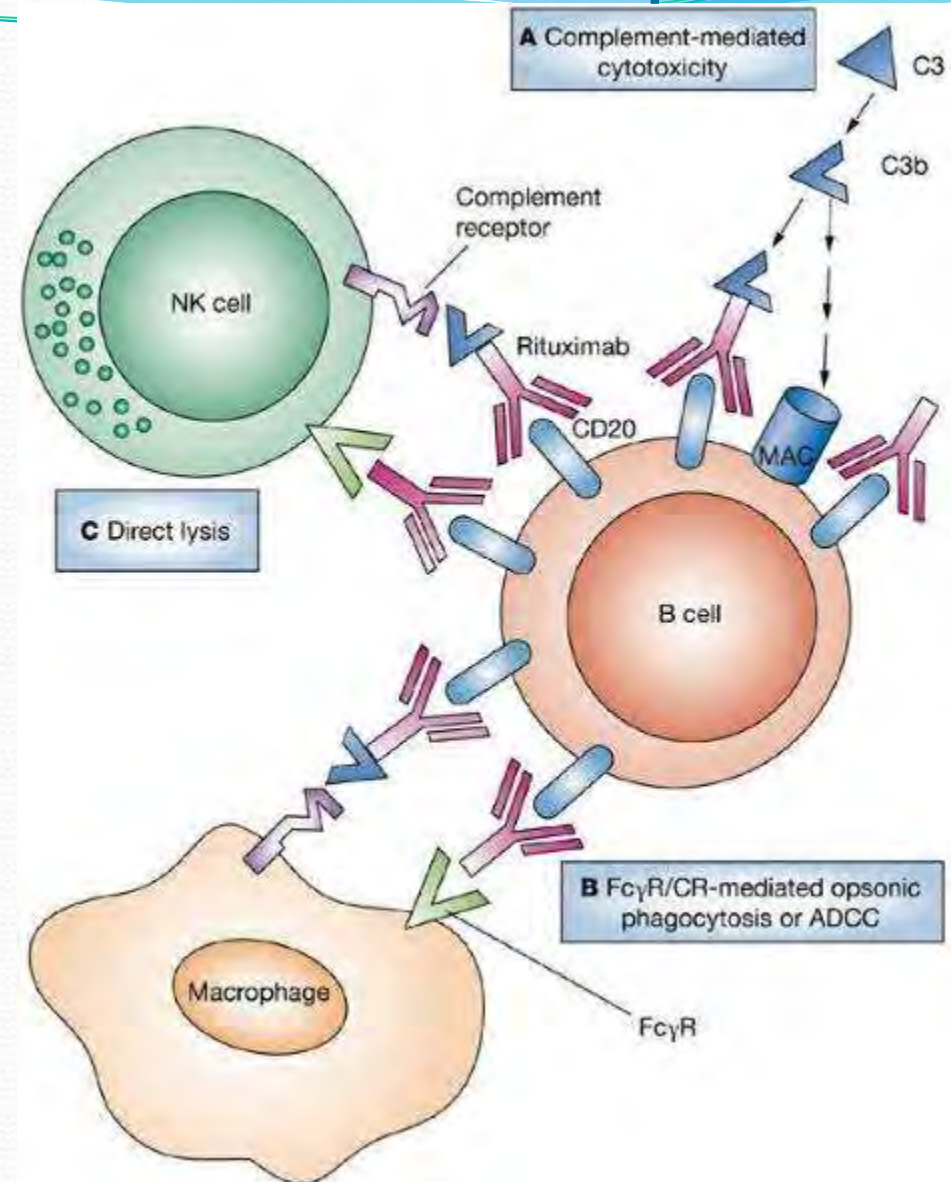
Zahaf NI, Schmidt G. Bacterial Toxins for Cancer Therapy. Toxins 2017, 9, 236.

# Biológiai DMARD - Anti CD 20 terápia

## Rituximab

Mesterséges monoklonális antitest, mely a B-sejtek sejtfelszínén található CD20 molekulát ismeri fel. Elsősorban a B-sejtes non-Hodgkin limfómák, a B-sejtes leukémiák és Autoimmun kórkép kezelésére használják.

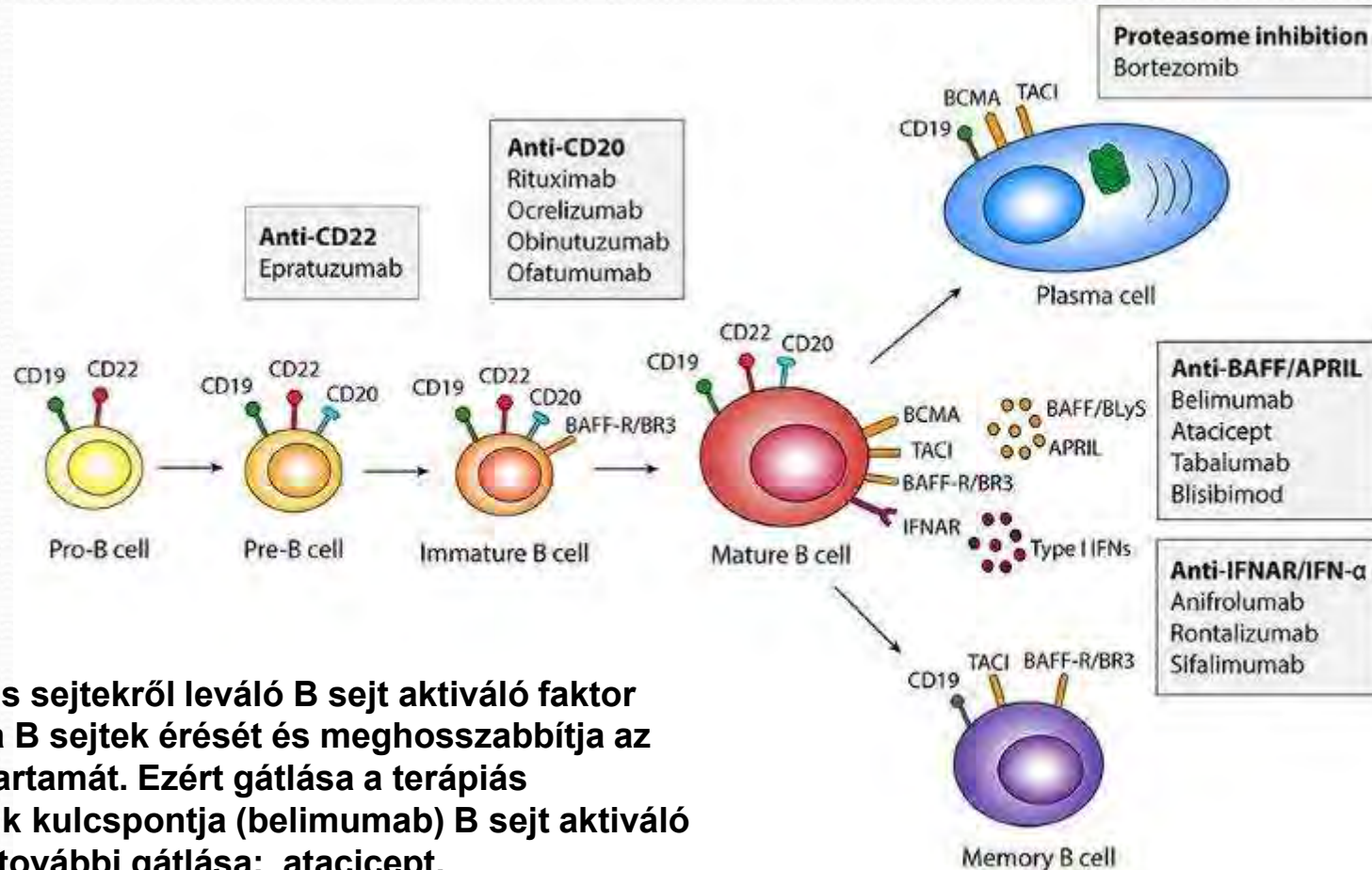
Rituximab hatásmechanizmusa:  
Az Fc-rész mediálta antitest-függő celluláris citotoxicitás (ADCC) és komplement-függő citotoxicitás (CDC).  
Általános sejtciklust szabályozó hatás.  
Növeli az MHC II és az LFA-1 és LFA-3 (lymphocyte function-associated antigen) adhéziós molekulák expresszióját.  
Kiváltja a CD23 marker elvesztését.  
Downregulálja a B-sejt receptor képzését.  
Apoptózist indukál.



Indikációk: **NHL, CLL, RA, GPA(Wegener gran.) , MPA(Mikroszkópos Polyangiitis), Pemphigus vulg.**

# Biológiai DMARD családok

## B sejt proliferáció gátlás



A mesenchymális sejtekről leváló B sejt aktiváló faktor (BAFF) serkenti a B sejtek érését és meghosszabbítja az érett alakok élettartamát. Ezért gátlása a terápiás beavatkozás egyik kulcspontja (belimumab) B sejt aktiváló mechanizmusok további gátlása: atacicept.

anti-CD20 monoclonal antitestek:

**Ofatumumab** - a sclerosis multiplex relapszáló formáiban

**Ocrelizumab** - sclerosis multiplex

Parodis I. et al.. B Cell Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: From Rationale to Clinical Practice. Front. Med., 09 July 2020. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.0031>

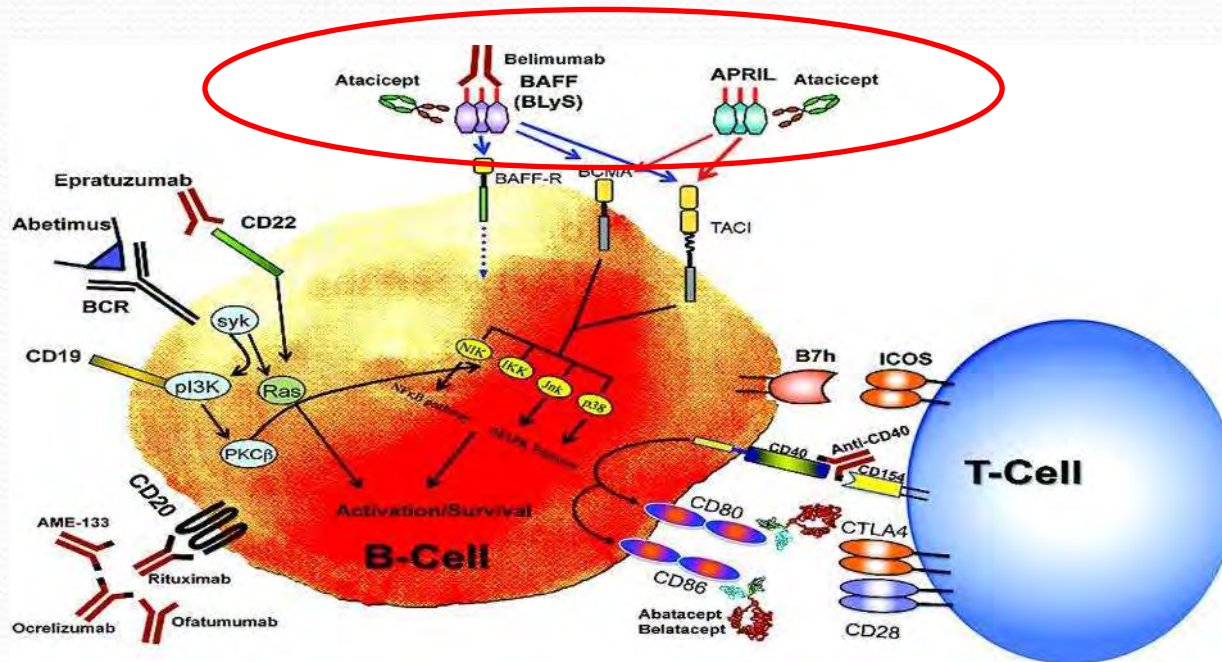
# B sejt proliferáció gátlás

## Belimumab

B lymphocita aktiváló faktor elleni humán monoklonális IgG1 $\lambda$  antitest (BLyS, vagy más néven BAFF specifikus)  
A belimumab megakadályozza a szolubilis BLyS kötődését a B-sejteken levő receptoraihoz

## Atacicept

APRIL ( BAFF homológja) nevű B sejt proliferációt indukáló ligand fúziós proteinje



Indikációk: SLE, Lupus nephritis

SLE-s betegek 20-40%-ában magas BAFF szint mérhető.

A magas BAFF szint összefüggést mutat az SLE klinikai aktivitásával.

A BAFF gátlása meggátolja a tünetek megjelenését, vagy csökkenti azok súlyosságát SLE-ben.

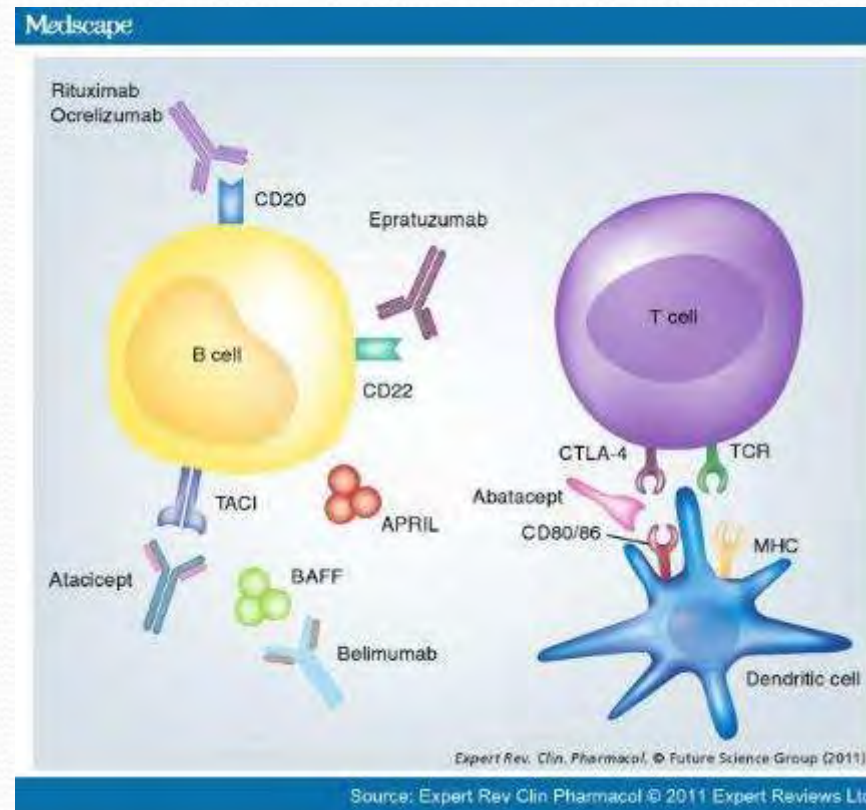
Anti-BAFF Mab - Belimumab törzskönyvi indikációt kapott közepesen súlyos SLE-ben.

Engedélyezték lupus nephritisben is.

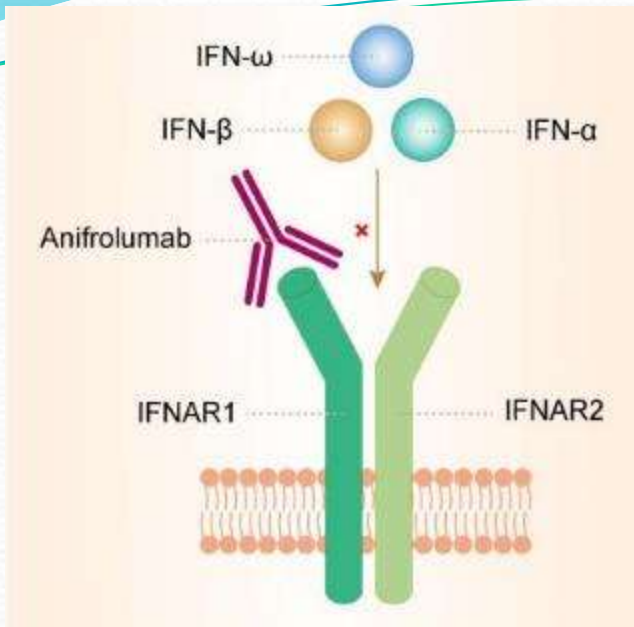
# További B sejt elleni terápia

- **CD22** – egy szabályozó molekula, amely megakadályozza az immunrendszer túlaktiválódását
- **Anti CD 22- epratuzumab – SLE**
- humanizált monoklonális IgG1 antitest

Az anti-CD22 naiv B sejteken hat és gátolja a Toll-like receptorok aktiválását B sejteken.



# Anifrolumab



I típusú interferon receptorhoz kötődik.

Közepesen súlyos vagy súlyos, a standard terápia ellenére aktív, autoantitest-pozitív szisztémás lupus erythematosusban szenvedő felnőtt betegek kezelésére.

## TULIP-2 RCT

**Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points.**

End Point	Placebo (N=182) <sup>o</sup>	Anifrolumab, 300 mg (N=180) <sup>o</sup>	Difference (95% CI) <sup>o</sup>	Adjusted P Value <sup>†</sup>
	<i>number/total number (percent)</i>		<i>percentage points</i>	
Primary end point: BICLA response at wk 52 <sup>‡</sup>	57/182 (31.5)	86/180 (47.8)	16.3 (6.3 to 26.3)	0.001
Key secondary end points				
BICLA response at wk 52 in patients with a high type I interferon gene signature	46/151 (30.7)	72/150 (48.0)	17.3 (6.5 to 28.2)	0.002
Glucocorticoid reduction to target dose, sustained from wk 40 to wk 52 <sup>§</sup>	25/83 (30.2)	45/87 (51.5)	21.2 (6.8 to 35.7)	0.01
≥50% Reduction in CLASI activity from baseline to wk 12 <sup>¶</sup>	10/40 (25.0)	24/49 (49.0)	24.0 (4.3 to 43.6)	0.04
≥50% Reduction in both swollen and tender joints from baseline to wk 52 <sup>  </sup>	34/90 (37.5)	30/71 (42.2)	4.7 (-10.6 to 20.0)	0.55 <sup>**</sup>
Annualized flare rate through wk 52 <sup>††</sup>	0.64	0.43	0.67 (0.48 to 0.94) <sup>‡‡</sup>	0.08 <sup>**</sup>

Morand et al: Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus, N E. J of Med, 2020.  
 Morand et al: Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials, LANCET, VOLUME 4, ISSUE 4, E282-E292, APRIL 01, 2022

**CDw52 T sejt kostimulációs receptor( érett lymphocyták felszínén található) elleni monoklonális antitest: alemtuzumab *indikáció: B-sejtes CLL, vasculitisek, sclerosis multiplex***

**CD152 (CTLA-4): ipilimumab – melanoma**

**VEGF: (anti-vascularis endothel növekedési faktor)**

VEGF: aflibercept

diabeteses komplikációk, macula oedema, nedves macula degeneratio

VEGF: aflibercept

colorectalis cc.

VEGF: bevacizumab

daganatok

VEGF: ranibizumab

macularis degeneratio,neovasc. gátlás, diabeteses és myopiás komplikációk

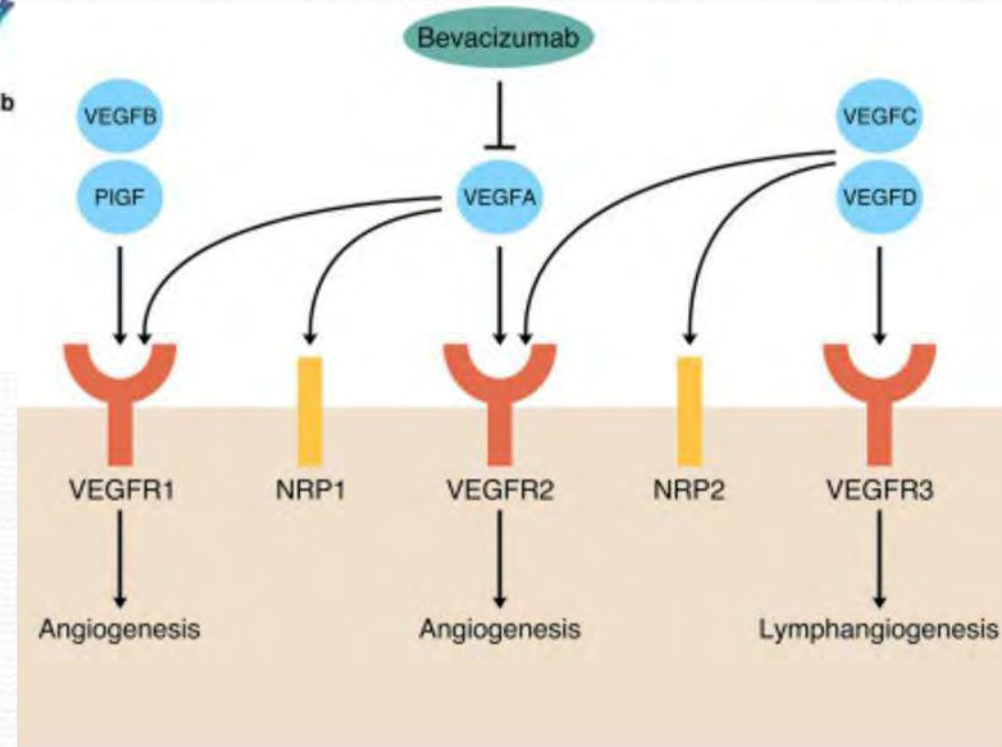
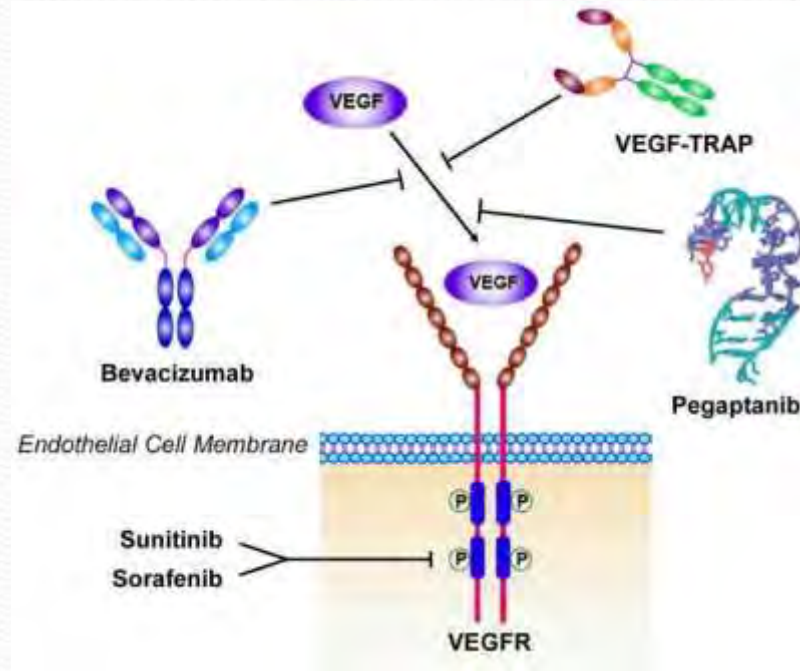
VEGF: ramucirumab

gyomor cc.

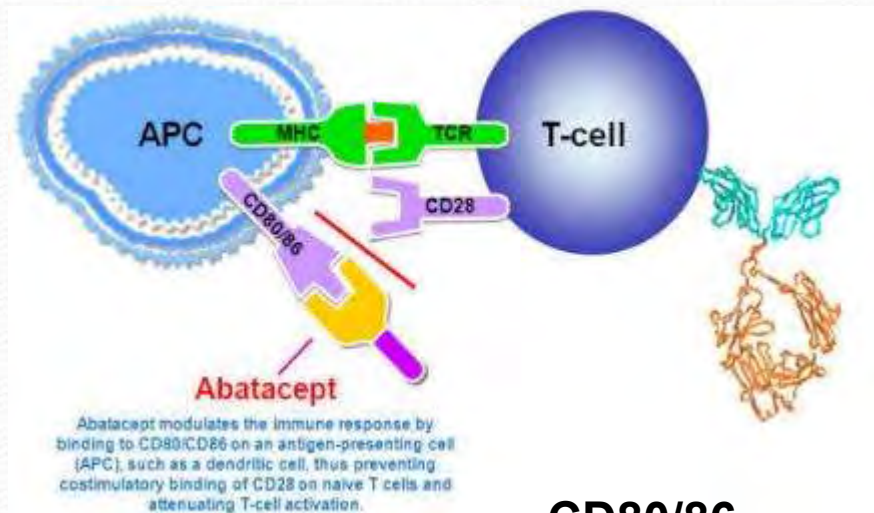
**$\alpha$ -4-integrin: (humanizált anti- $\alpha$ 4-integrin antitest) natalizumab – *Crohn betegség, sclerosis multiplex***



# Vascularis endothel növekedési faktor elleni monoclonalis antitest

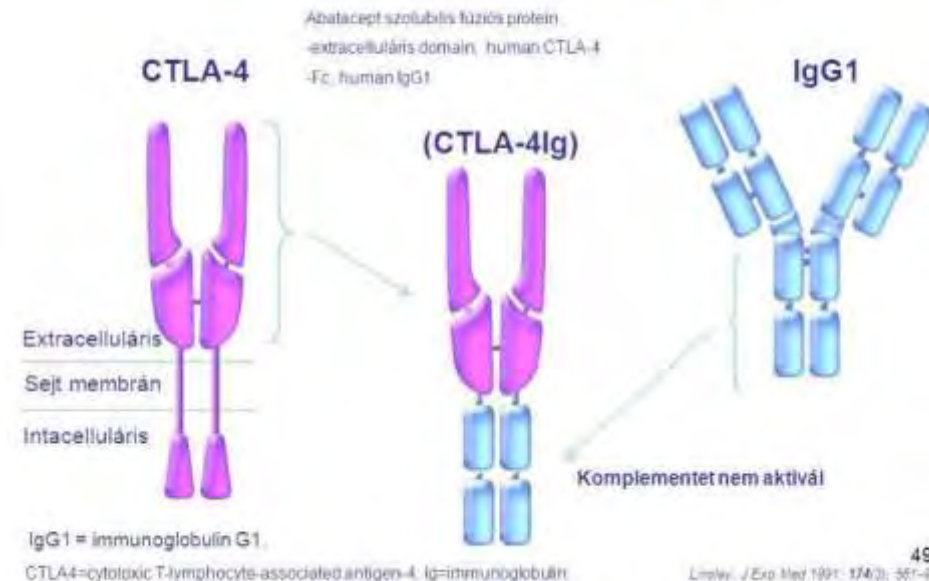


# CTLA 4 inhibitor - abatacept



CD80/86

## Abatacept szerkezete



## ABATACEPT

### Kostimuláció gátló

egy szolubilis fúziós protein, mely magában foglalja a humán CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) extracelluláris doménjét, és a humán IgG1 módosított Fc régióját  
T SEJT AKTIVÁCIÓT GÁTOL

**Komplement-C5-inhibitor: eculizumab** - paroxizmális nocturnális hemoglobinuria (PNH); • atípusos hemolitikus urémiás szindróma (aHUS APS)

**Fresolimumab** - TGF- $\beta$  elleni monoclonalis antitest ( SSc ILD)

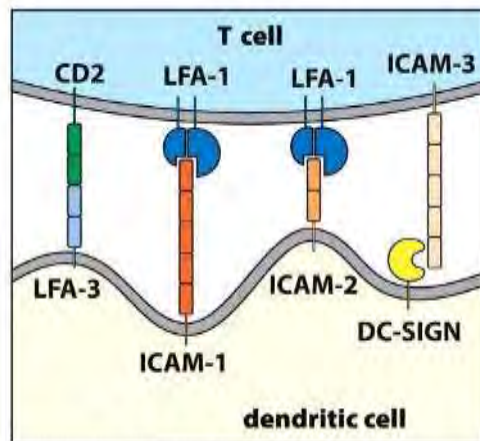
**IgE: elleni monoklonális antitest : omalizumab** - *asthma ( krónikus spontán urticaria)*

Az omalizumab rekombináns DNS-ből származó, humanizált monoklonális antitest, amely szelektíven kötődik a humán immunglobulin E-hez (IgE).

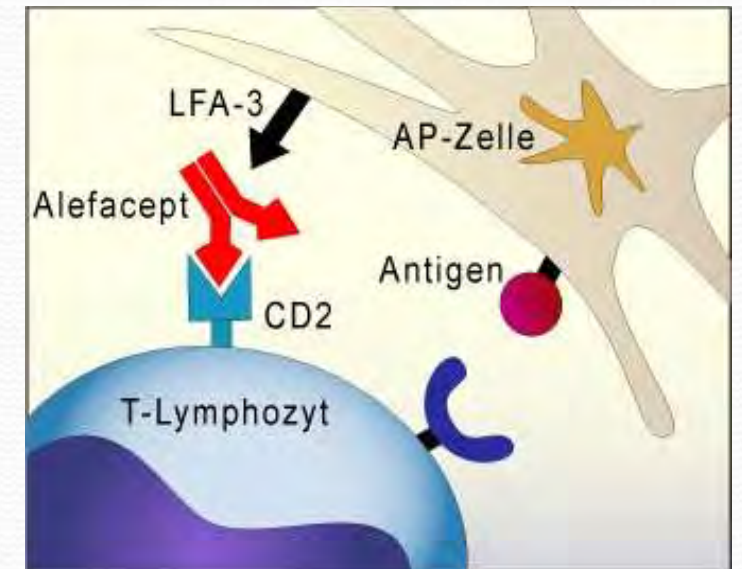
**Nem antitest az**

**alefacept : (LFA-3 fúziós protein: a CD2-LFA3 kötést blokkolja)**

*indikáció: krónikus plakkos psoriasis*



**LFA** (Leukocyte Functional Antigen):  
limfocita funkcionális antigén  
(LFA-1, LFA-3  
integrin típusú adhéziósfehérje



## 2. Citokin antagonisták

- **IL-1:** anakinra (IL-1 receptor fúziós protein) – *RA, CAPS, FMF, Still, COVID -19*

canakinumab IL-1 $\beta$  monoklon. antitest - *CAPS*

(Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) , *FMF, Still, Arthritis urica*

- **TNF- $\alpha$ :** etanercept (TNF-  $\alpha$  receptor fúziós protein) -

-*RA, JIA, APS, SPA, psoriasis*

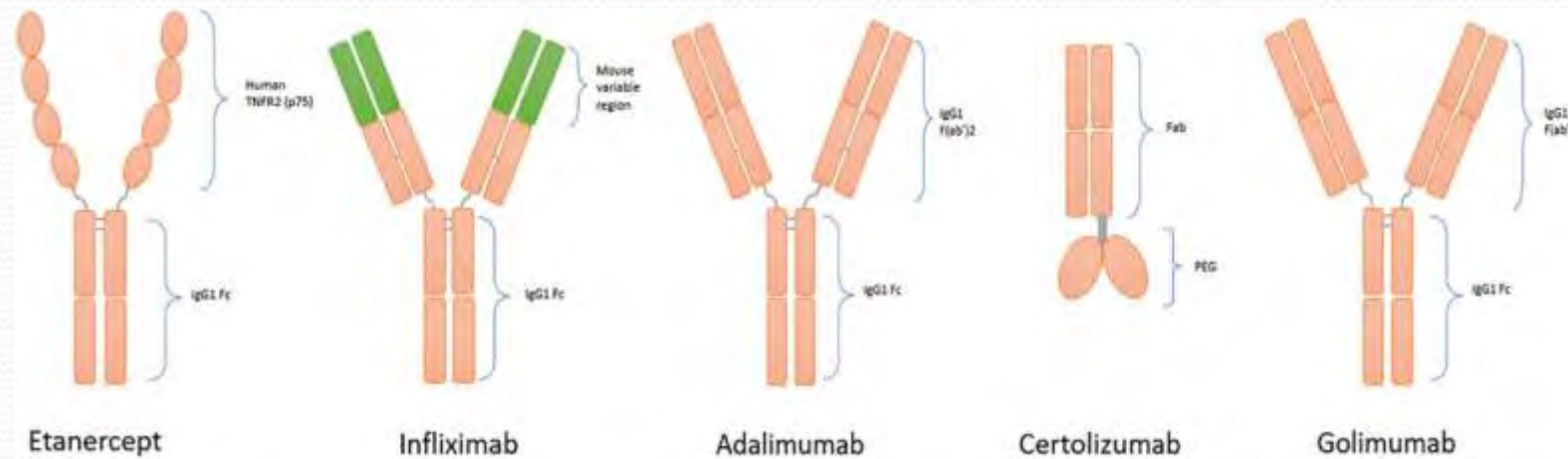
infliximab (TNF-alfa moab)

- *RA, SPA, APS, psoriasis, Crohn betegség, colitis ulcerosa*

adalimumab – *RA, JIA, APS, SPA, psoriasis, uveitis*

golimumab – *RA, SPA, APS, JIA, CU, (nr-axiális SpA)*

certolizumab pegol – *RA, SPA, APS, (nr-axiális SpA), plakkos psor.*

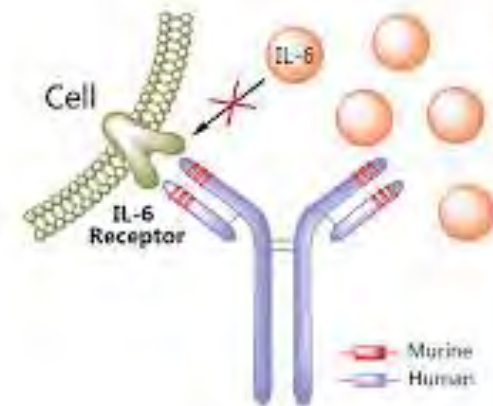
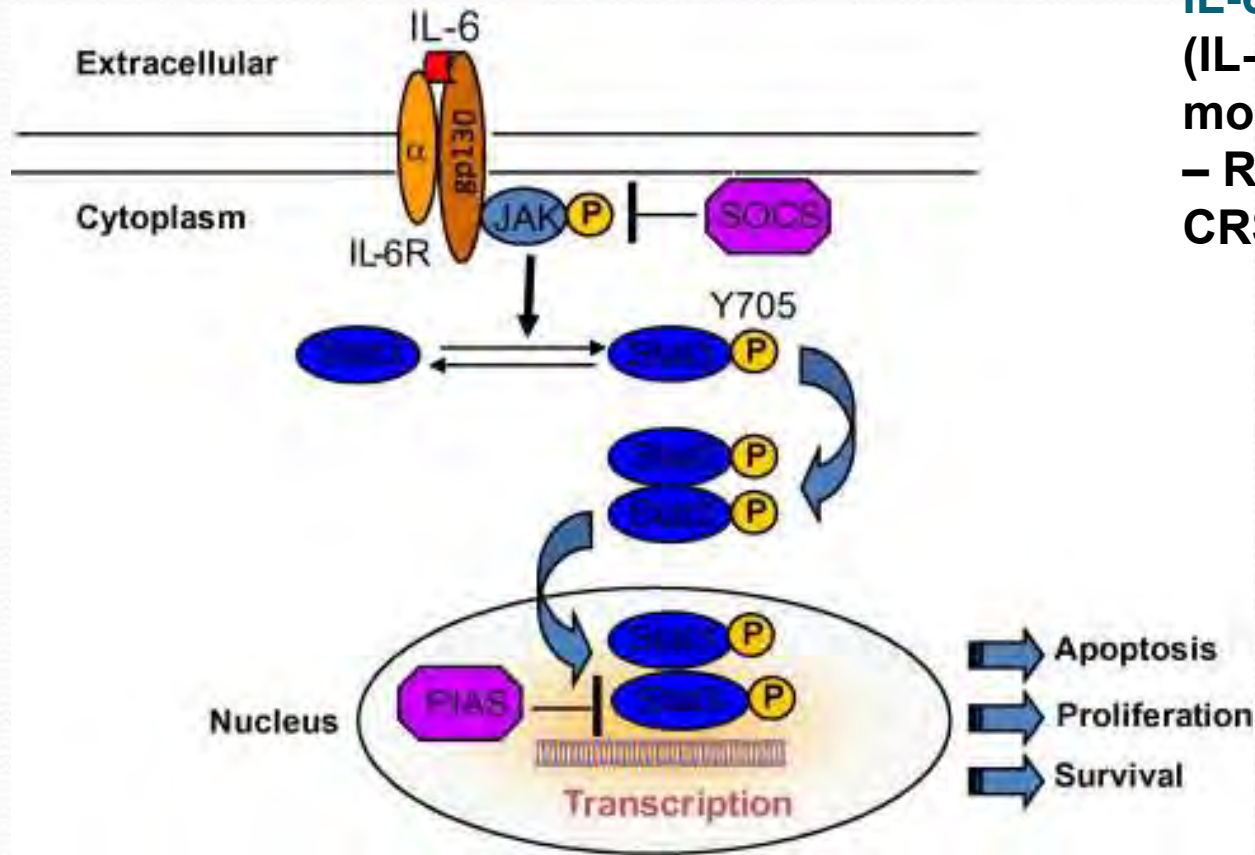


# IL-6 jelátvitel

# IL-6 jelátvitel gátlás

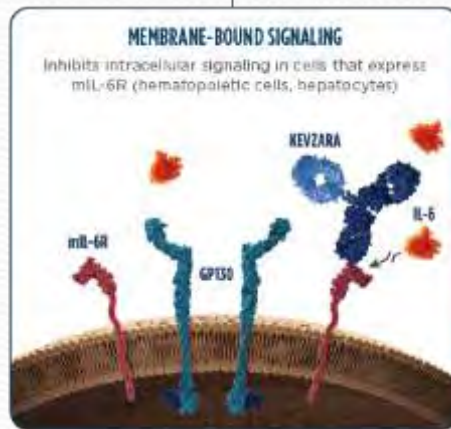
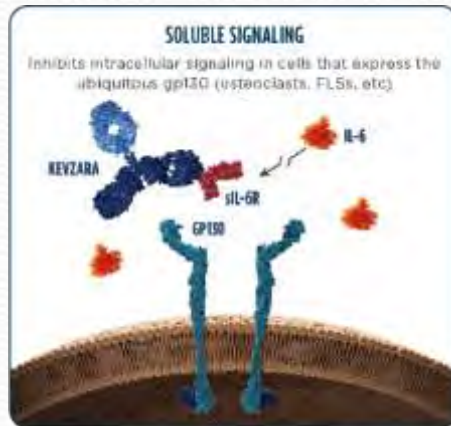
## Tocilizumab

**IL-6R:** tocilizumab  
(IL-6-receptor antagonista monokl. antitest)  
– RA, COVID-19, sJIA, pJIA, CRS, AAV, GCA



# IL-6 jelátvitel gátlás

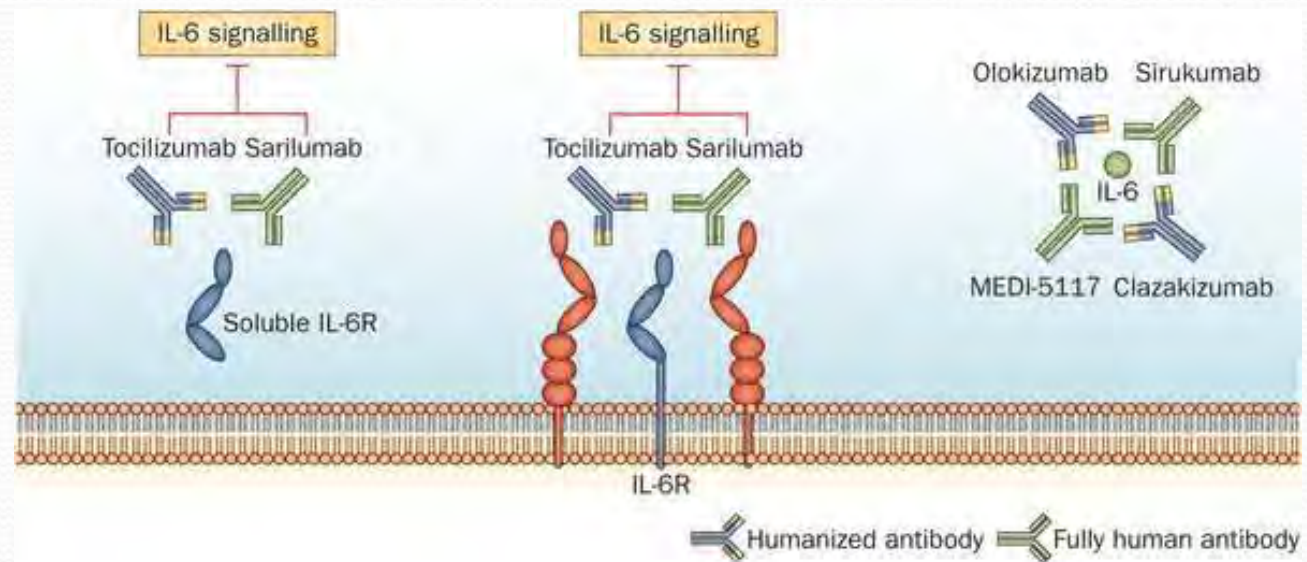
# Sarilumab



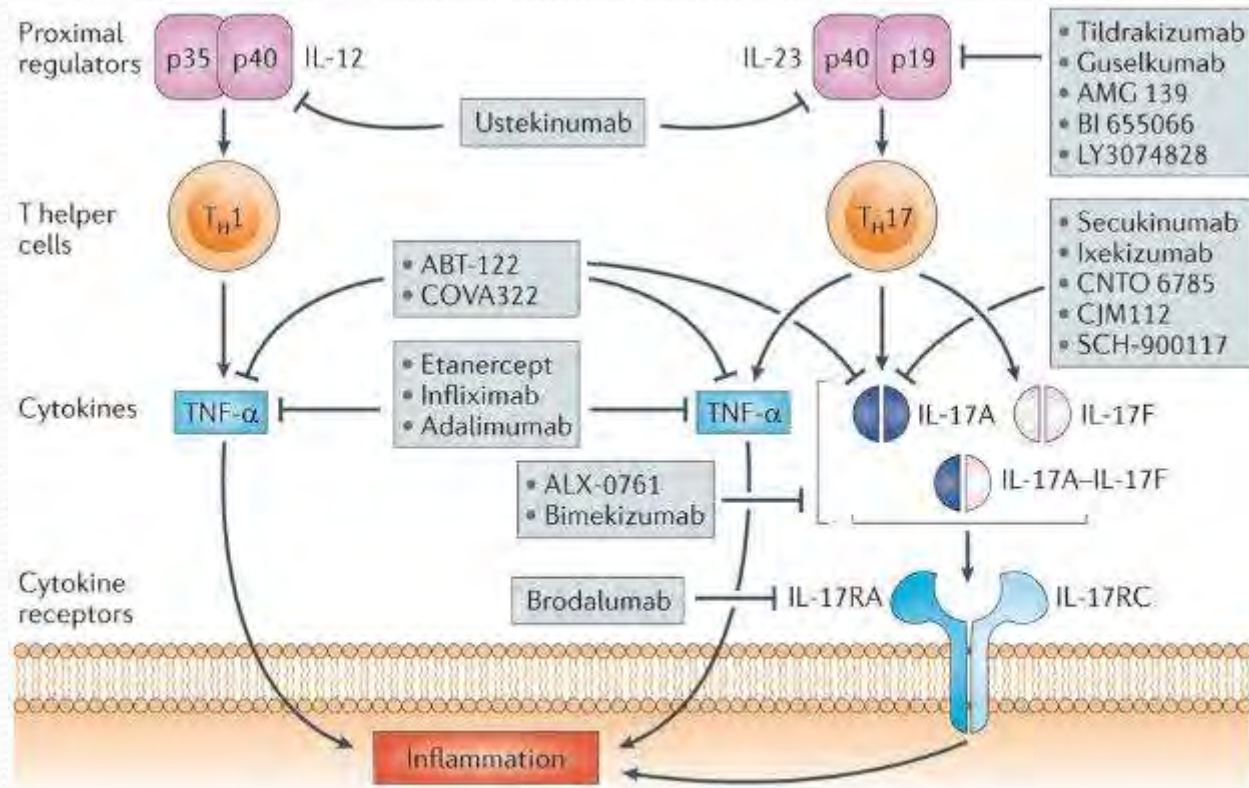
OBSERVED EFFECTS OF SARILUMAB BASED ON PHARMACODYNAMIC STUDIES<sup>1</sup>



A sarilumab az interleukin-6 (IL-6) receptor alfa alegysége elleni humán monoklonális antitest, amelyet kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő. sIL-6R-t és a mIL-6R-t egyaránt megköti. A sarilumab receptor affinitása 15-22-szer erősebb a tocilizumabénál.



# IL-17-IL-23 tengely gátlása



Nature Reviews | Drug Discovery

## Mechanism of action

Monoclonal antibody against p40 subunit of IL-12 and IL-23

Monoclonal antibody against p19 subunits of IL-23

Monoclonal antibody against IL-17A

Monoclonal antibody against IL-17RA

Monoclonal antibody against IL-22

Small molecule suppressing the synthesis of IL-23 and IL-12

## Drug

Ustekinumab

Tildrakizumab, guselkumab

Secukinumab, ixekizumab

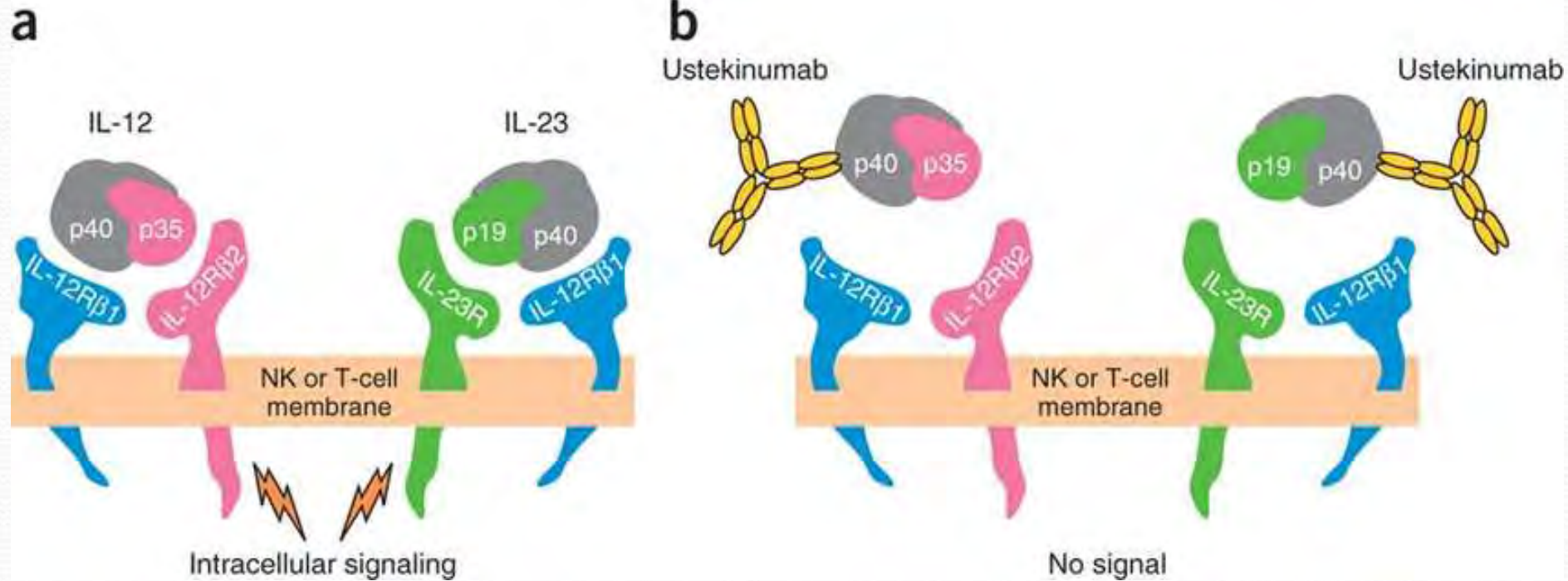
Brodalumab

Fezakinumab

Apilimod

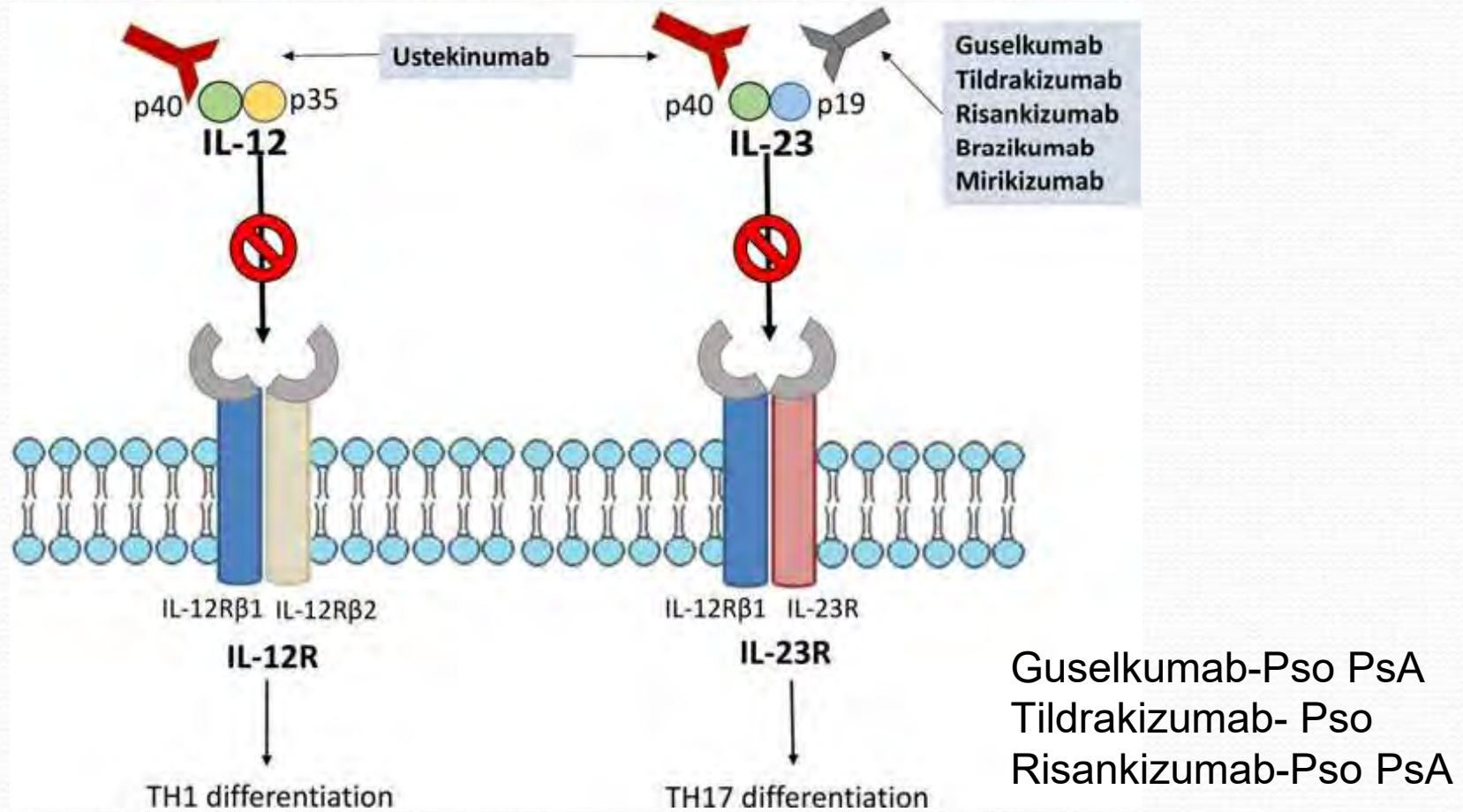
# IL-12/23 gátlás: ustekinumab

Indikáció : PsA, plakkos psoriasis





# Szelektív IL-23 gátlás

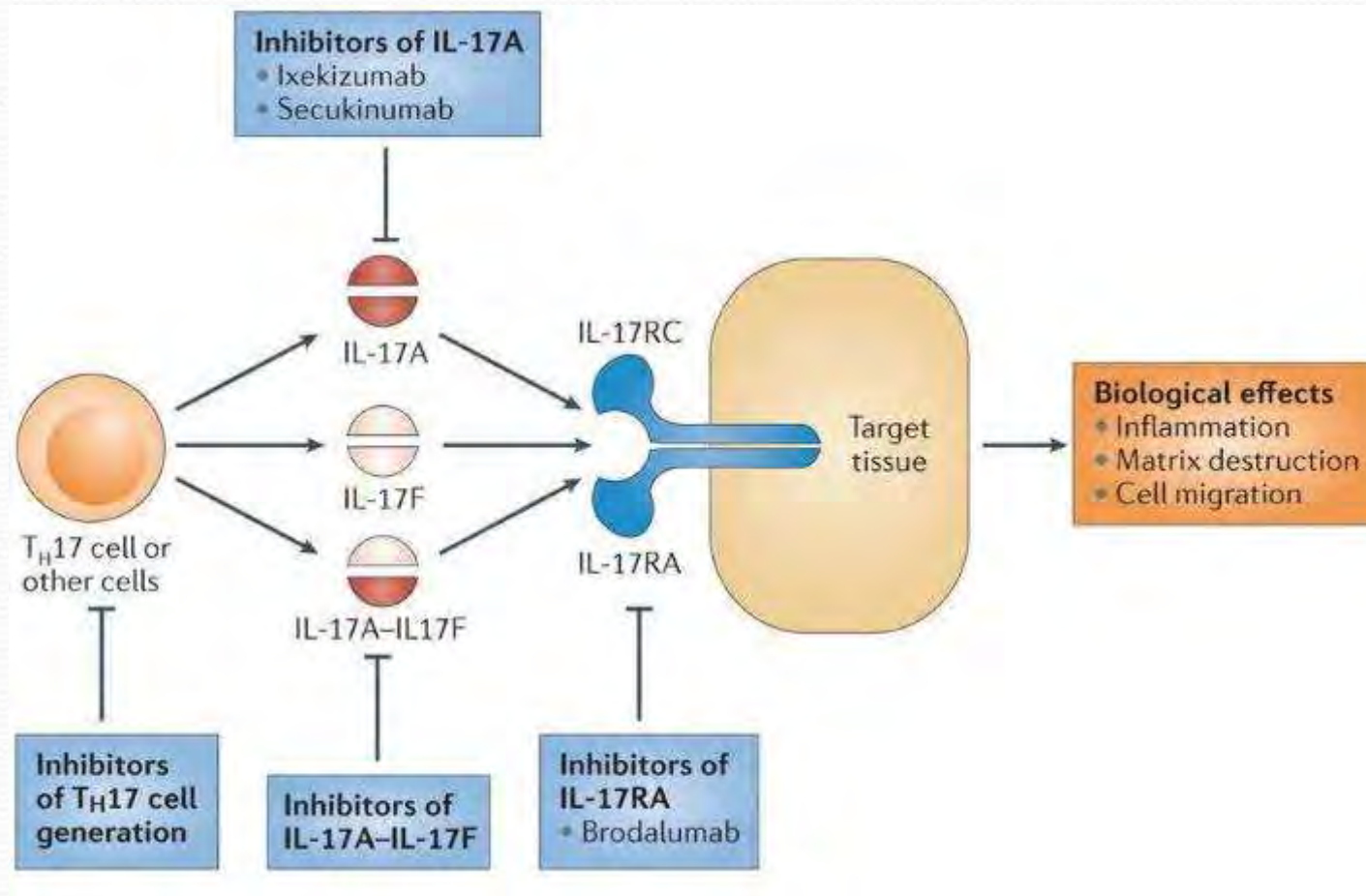


PsA, plakkos psoriasis

Frieder J. et al.: Anti-IL-23 and Anti-IL-17 Biologic Agents for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Conditions. Clin Pharmacol Ther . 2018 Jan;103(1):88-101

# IL-17RA gátlás

Humán monoklonális IgG2 típusú IL-17 R elleni antitest



IL-17RA: brodalumab - psoriasis

*Nature Reviews Drug Discovery* volume 12, pages 815–816 (2013)

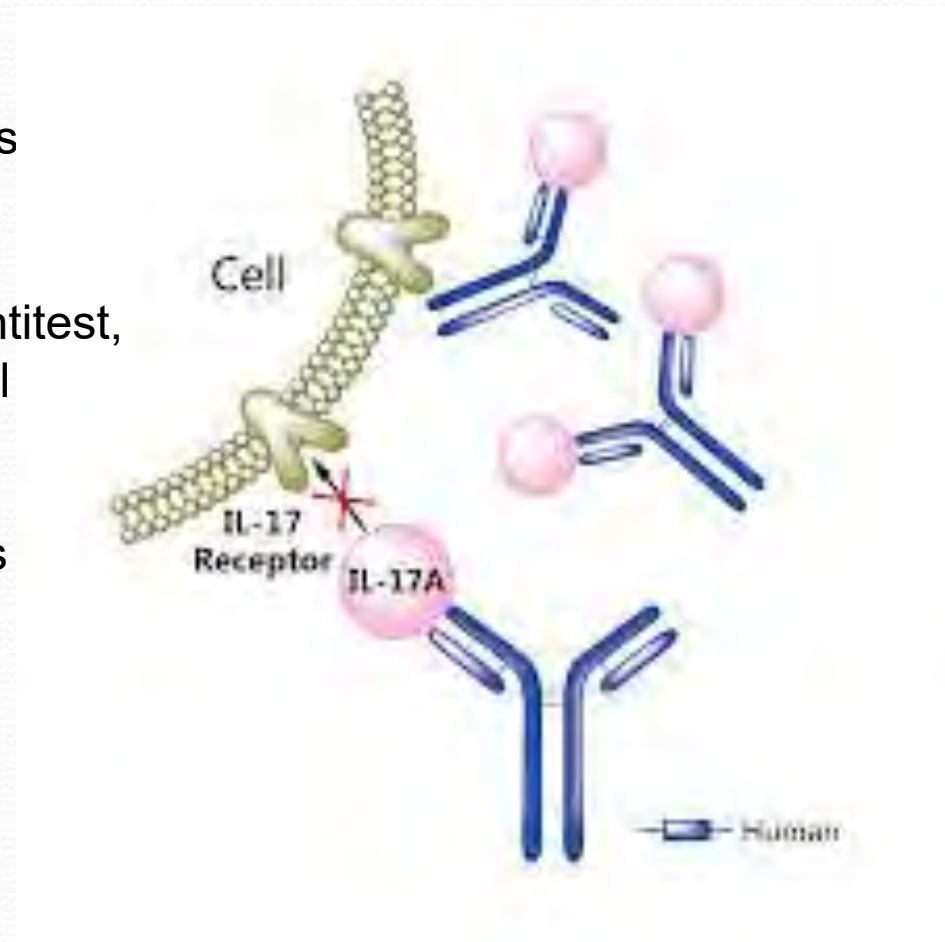
# IL-17 gátlás

**Secukinumab** - rekombináns, teljesen humán, monoklonális IL-17A antitest, IgG1 izotípus

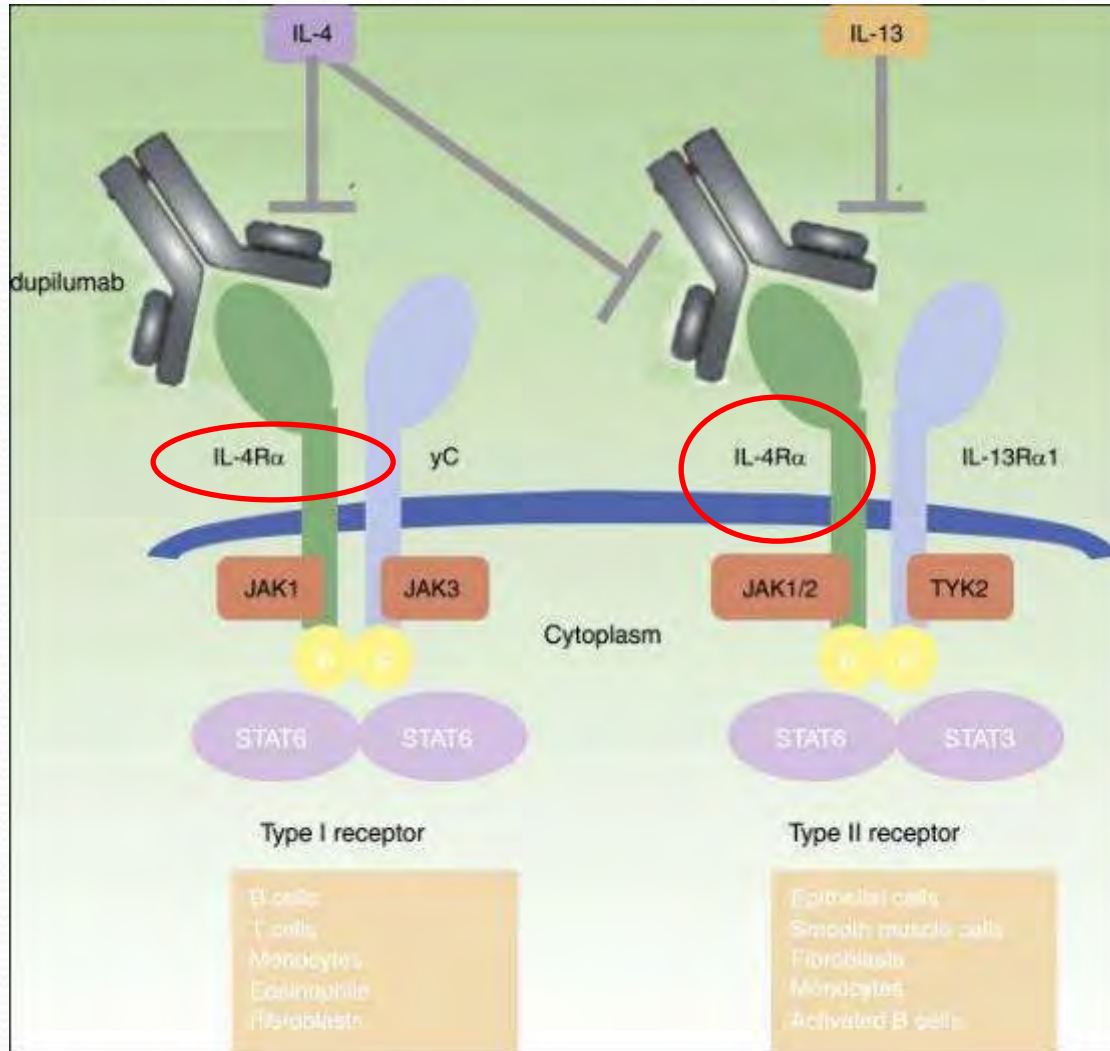
Indikációk: SpA , PsA, Plakkos psoriasis

**Ixekizumab** -egy IgG4 monoklonális antitest, amely nagy affinitással és specificitással kötődik az interleukin-17A-hoz

Indikációk: SpA, PsA , Plakkos psoriasis



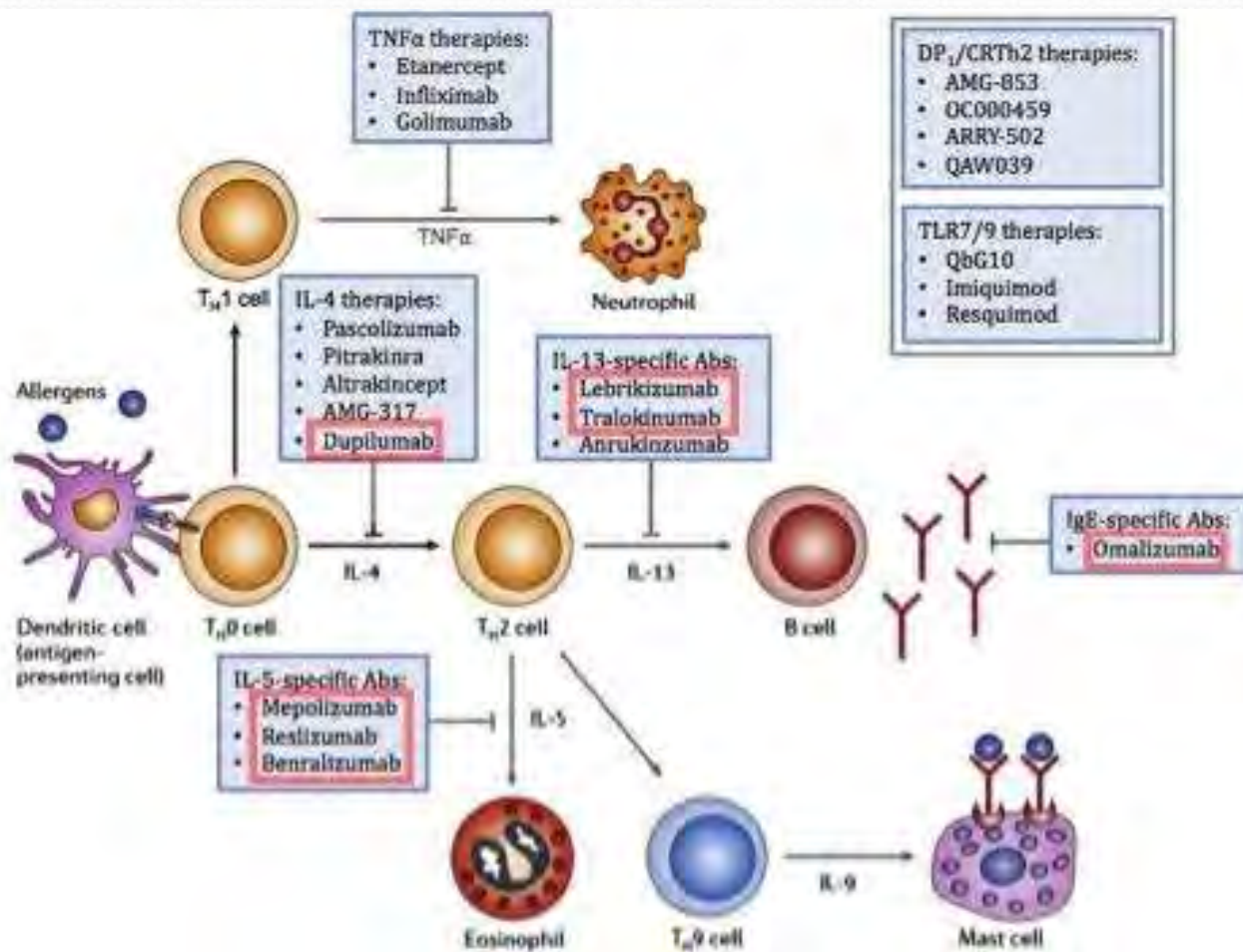
# IL-4 és IL-13 gátlók - Asthma kezelése



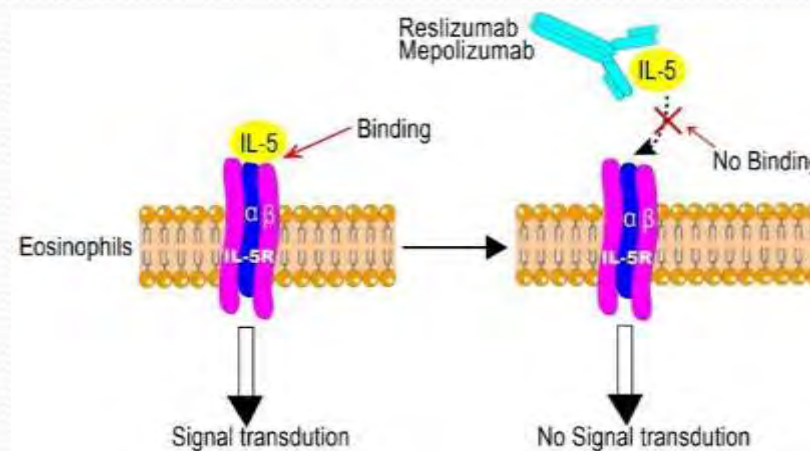
Cél az ICS (inhalációs steroid) csökkentése

IL-4 és IL-13 gátlók:  
IL-4 Ra-hoz kapcsolódó **dupilumab**, mely az IL-4 és IL-13 citokin működését gátolja

# Asthma kezelésére regisztrált monoclonalis antitestek



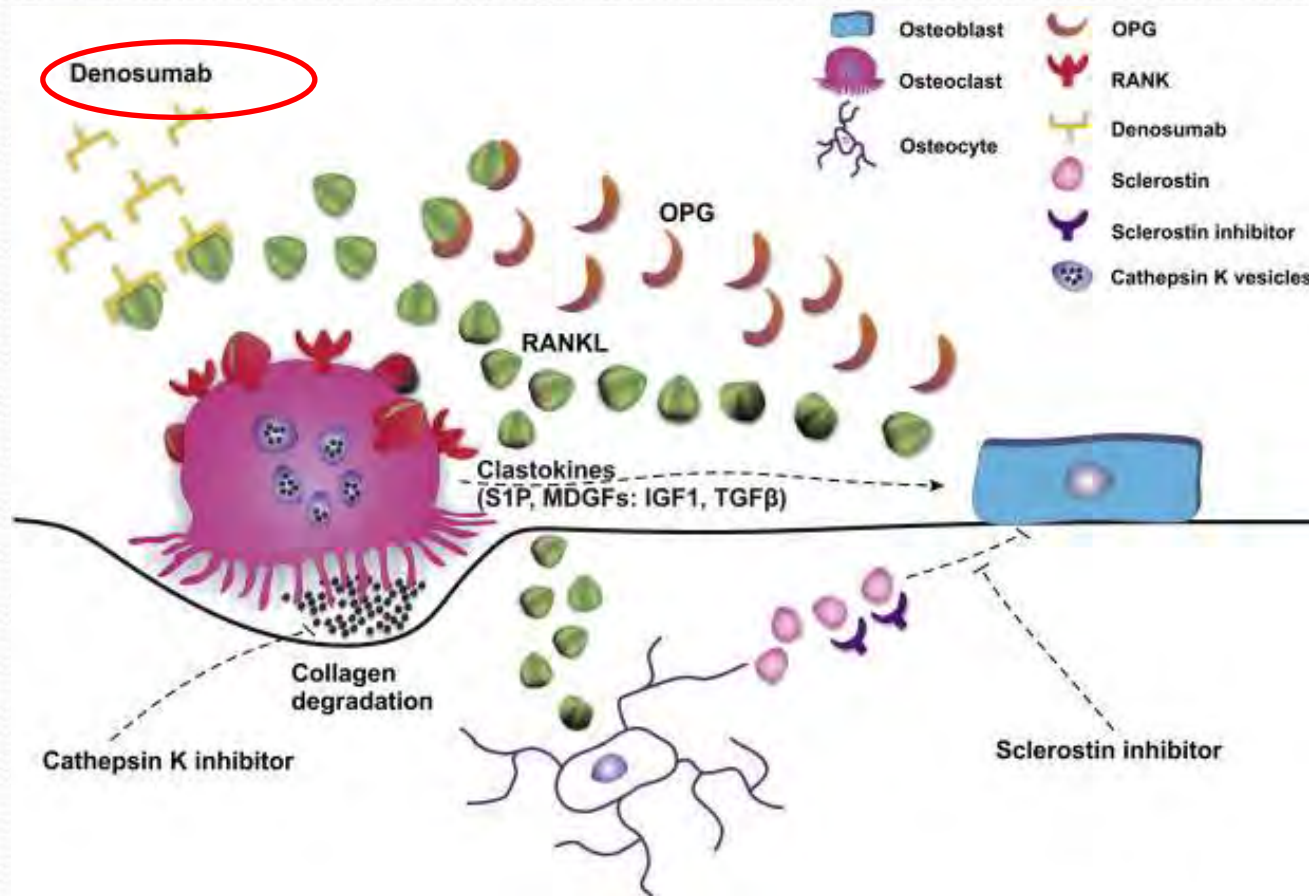
IL-5 gátló monoclonalis antitest  
 - **mepolizumab, reslizumab**,  
 IL-5 receptor antagonista -  
**benralizumab** ( súlyos  
 eozinophyl asthmában)



Mepolizumab- Eosinophil granulomatosis polyangiitisz (EGPA)

Bice J.B. et al.: Biologic targeted therapy in allergic asthma  
 Author links open overlay panel. Annals of Allergy, Asthma & Immunology  
 2014, 112, 108-115.

# RANK-Ligand-ellenes humán monoklonális antitest Osteoporosis kezelése



**Denosumab:** RANK-Ligand- ellenes teljes humán monoklonális antitest, ami megköti a RANK-Ligandot-t, ezáltal megakadályozza annak az osteoclastokat serkentő hatását.

# Immunogenitás

Immunogenitás, egy bizonyos anyag azon képessége, hogy specifikus immunreakciót váltson ki.

Idegen és saját proteinek is immunválaszt ill. antitest termelődést válthatnak ki.

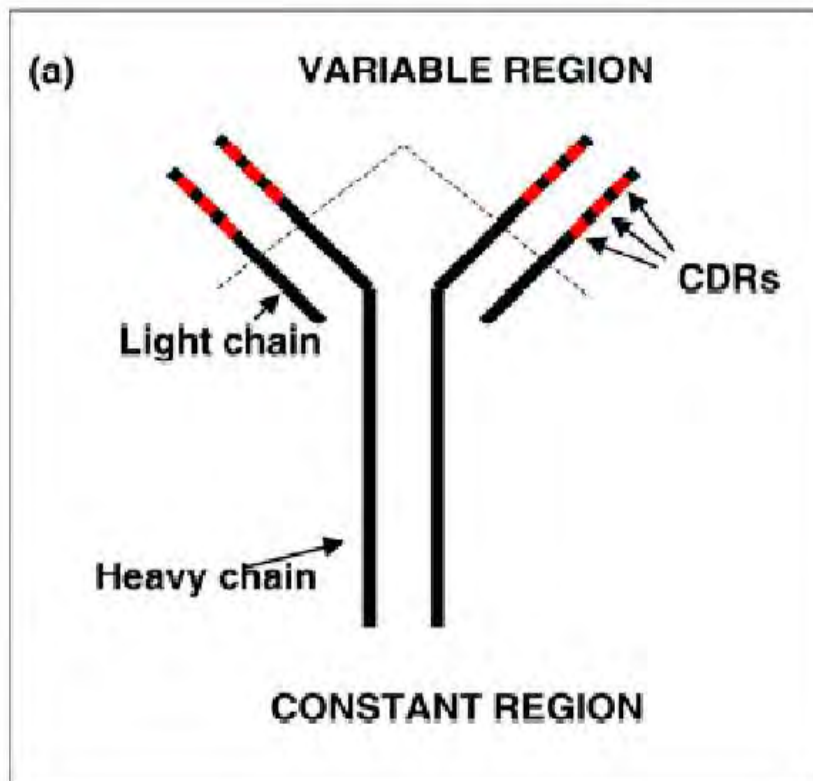
Az immunválasz kialakulása vakcináció esetén a cél elérése érdekében szükségszerű és kívánt hatás.

Potenciálisan minden biológiai terápiás készítmény, biotechnológiai módszerrel előállított protein képes nem kívánt immunreakció kiváltására.

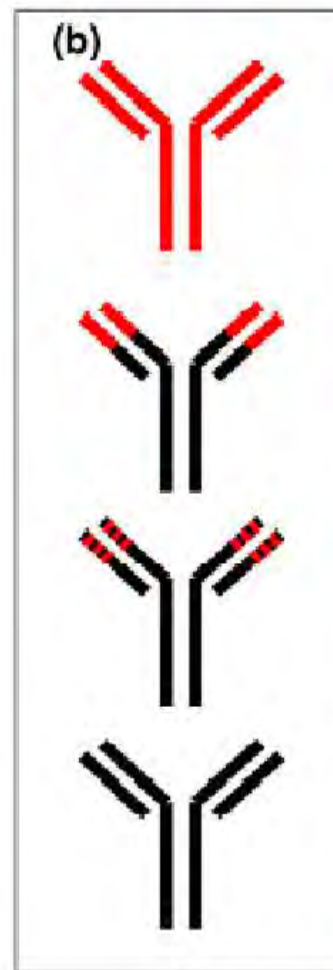
Ennek következménye:

- Hatásvesztés/neutralizáció
- Allergia/anaphylaxia
- Autoimmunitás

# Terápiás antitestek elleni antitestek



Fc regio módosítása,  
Isotípus: eltérő hatás



Egér HAMA

human anti mouse antibodies

Chiméra HACA

human anti-chimeric-antibodies

Humanizált HAHA

human anti-human antibody

Humán HAHA

➤ Toxicus reactio  
(allergia, anaphylaxia)

➤ Hatásvesztés

Statkute L & Ruderman EM. Expert Opin Investig Drugs 2010;19(1):

Chan AC et al. Nature Rev Immunol 10:301 (2010)

Hansel TT et al., Nature Rev Drug Discov 9:325 (2010)



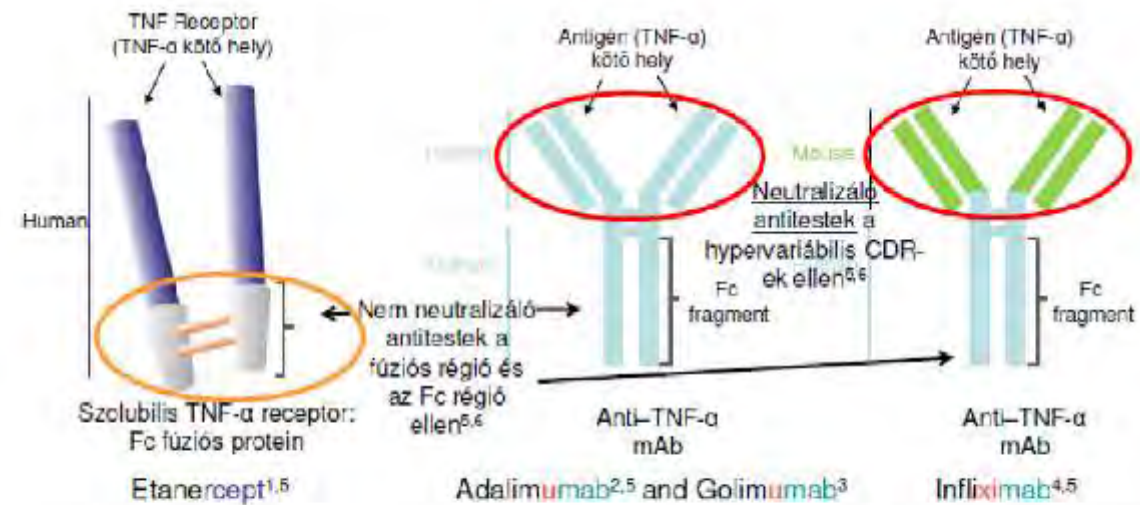
# Az immunogenitás/gyógyszer-elleni antitestek hatásmechanizmusa, típusai és következményei

## Neutralizáló antitestek

A terápiás protein aktív kötőhelyéhez kapcsolódva blokkolják a gyógyszer aktivitását. Ezáltal a terápia hatástalan maradhat.

## Nem neutralizáló antitestek

Kötődik a terápiás proteinhez, de nem befolyásolja annak aktivitását. Megváltoztatja a gyógyszer farmakokinetikáját és farmakodinámiás tulajdonságait. Immunkomplexet képezve csökkenti a gyógyszer vérszintjét, ezáltal a terápia hatékonyságát.



Brinks V, et al. Pharm Res 2011; 8:2379  
Calabrese LH. Clin Exp Rheumatol 2003; 21: 241-248  
Aarden L et al. Curr Opin Immunol 2008; 20: 431-435  
Van der Laken CJ et al. Ann Rheum Dis 2007; 66: 253-256  
Van Schouwenburg PA et al. Ann Rheum Dis 2013 Jan;72(1):104-9.

**Etanercept egyedi strukturájú fúziós protein (humán szolúbilis TNF receptor+ IgG1 Fc fragment)**      **Adalimumab és Golimumab humán mAb-ok**      **Infliximab chimericus mAb (humán konstans és egér variábilis régió)**

1. Ehren EJ, SmPC; 2. Humira EU SmPC; 3. Simponi EU SmPC; 4. Remicade EU SmPC; 5. Emswiler A, et al. J Clin Pharm Biopharm. 2010;50(10):104-9.  
6. Fleischmann R, et al. Mol Ther. 2003;5:310-316.

# Biohasonló - bioszimiláris

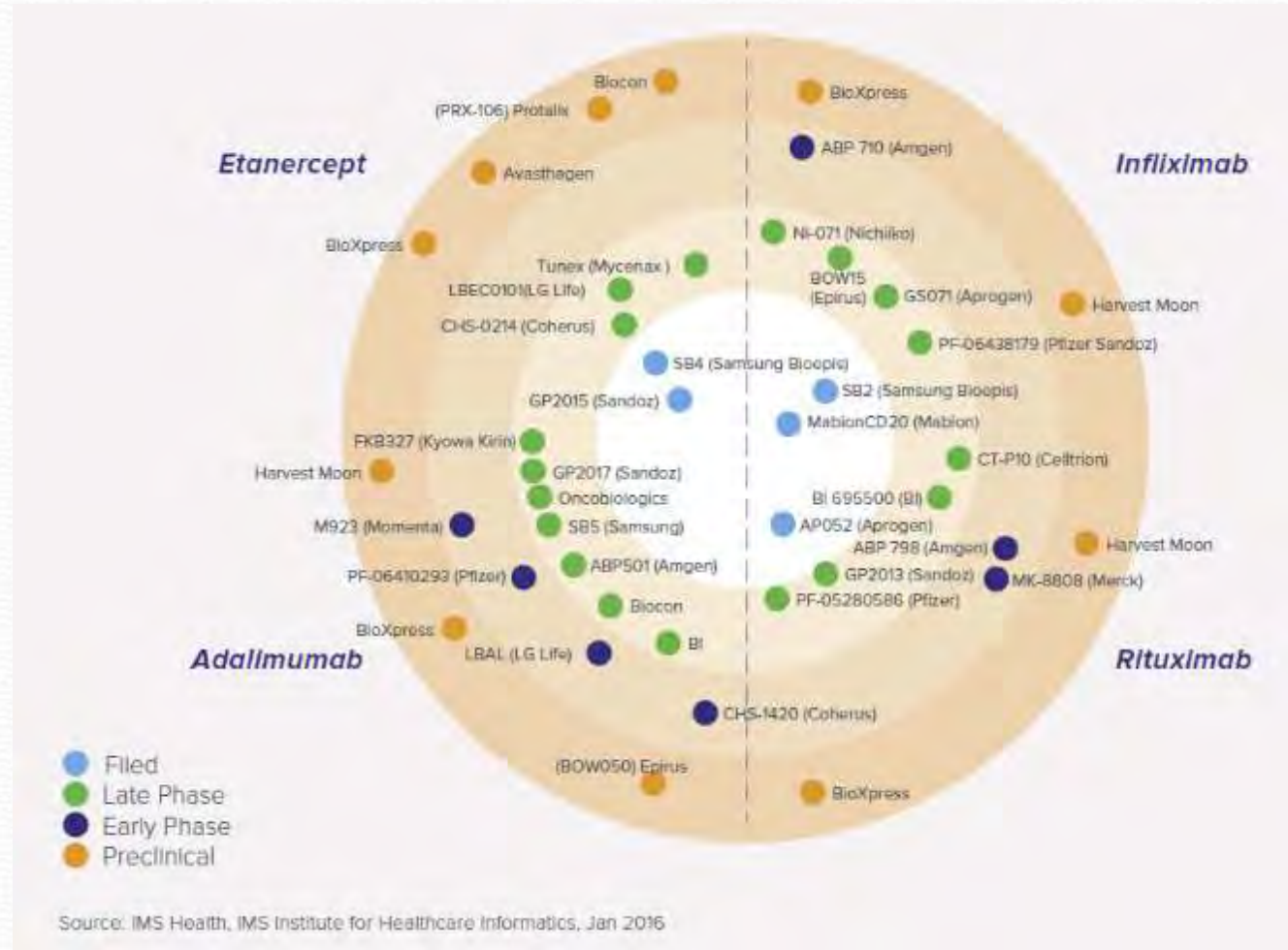
**A biohasonló gyógyszerek minőségben, biztonságban és hatásosságban nagymértékben hasonlóak egy már engedélyezett referenciagyógyszerhez, az originátor, vagy innovator készítményhez.**

*A biohasonló készítmények immunogenitási szempontok miatt automatikusan nem helyettesíthetők.*

A biohasonló gyógyszerek és az eredeti készítmények váltogatása ugyanazon beteg esetében nem ajánlott, mert e szerek fehérjetermészetüknél fogva váratlan immunreakciókat idézhetnek elő, ami ronthatja a terápia hatásosságát.

Készítmény	Szabadalom lejárt
etanercept	2015
adalimumab	2018
infiximab	2014
rituximab	2013

# Biohasonló DMARD-ok már forgalomban és fejlesztés alatt



# Az IVIG hatásmechanizmusa

## összetett antiinflammatorikus és immunregulációs hatások

### 1. Szubsztitúció

- a) hiányzó antitestek pótlása
- b) bakteriosztatikus, antitoxikus

### 2. Immunmoduláció

- a) infektív ágensek neutralizációja
- b) a B sejt stimuláció csökkentése
- c) a T-helper funkció csökkenése (CD4+ sejtszám csökken)

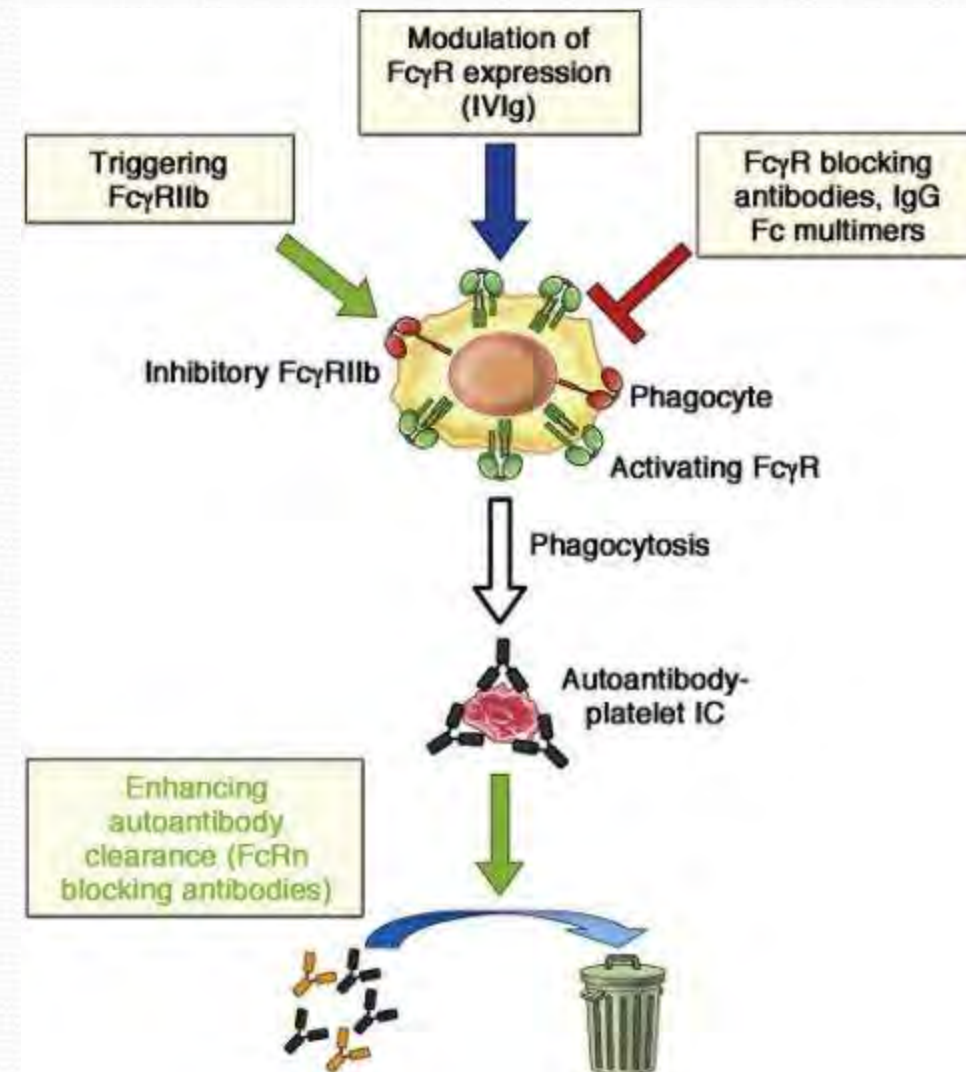
### 3. A fagocita rendszer gátlása

- a) az Fc-receptorok „down”-regulációja
- b) fokozott immunkomplex clearance
- c) komplement-aktiváció csökkenése

### 4. Az immunglobulin termelés szuppressziója

- a., poliklonális B sejt stimuláció gátlása - anti-idiotipus antitestek révén
- b) szervspecifikus autoantitest termelés gátlása – anti-idiotipus reguláció révén

### 5. Az NK és ADCC (antitest-függő celluláris citotoxicitás) aktivitás csökkentése



# IVIG kezelés indikációja:

Szubsztitúció

- **Primér dominálón humorális ID-k (CAVE:IgA hiány—anafilaxia veszély!!!)**
- **Szekunder ID-k AT hiánnyal**

Immunmoduláns hatás – Autoimmun betegségekben

- Primér terápiás indikációban
- Lehetséges terápiaként („off-label”)

a) **Autoimmun betegségek:**

**ITP**

**AIHA**

**Rheumatoid arthritis (RA)**

**Szisztémás vasculitisek (Kawasaki betegség)**

**Idült gyulladós bélbetegségek: colitis ulcerosa, Crohn betegség**

**Recurráló spontán abortus (APS)**

**Idült demyelinizációs betegségek: sclerosis multiplex,  
idiopathiás polyneuritis**

**Krónikus gyulladós demyelinisatiós polyneuropathia (CIDP)**

**Multifocalis motoros neuropathia (MMN)**

**Guillain - Barré syndroma**

**Malignus exophthalmus**

**Myasthenia gravis**

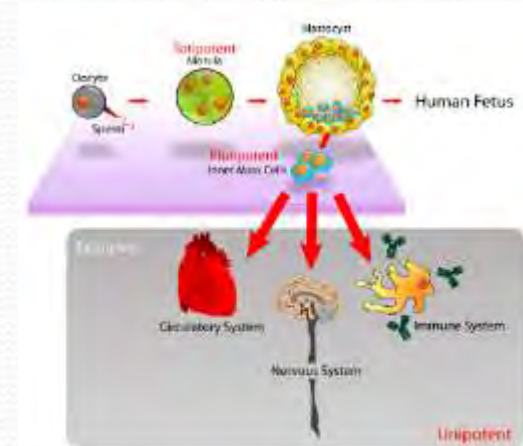
**Dermato/polymyositis**

Allogén csontvelő átültetés

# Őssejt kezelés

- Az **őssejtátültetés** és tágabb értelemben véve a **sejtszintű regenerációs terápiák** megoldást jelenthetnek számos betegség gyógyítására, amelyek kezelése a hagyományos módszerekkel nem megoldott.
- Szöveti őssejtek a szervezet számos szövetében megtalálhatók. Ezek az őssejtek biztosítják egy életen át a folyamatosan használandó sejtek újraképződését,
- Három jól ismert és terápiában alkalmazott őssejtforrás van:
- **Csontvelő:** A csontvelő főként vérképző őssejteket tartalmaz, ezekből alakulnak ki elsősorban a vörösvérsejtek, a fehérvérsejtek és a thrombocyták.
- **Perifériás vér:** Nagy dózisu, kolóniasztimuláló-faktor (CSF) előkezelés hatására a csontvelőből nagy mennyiségű őssejt és progenitor sejt kerül a perifériás vérbe. A transzplantációra alkalmas őssejtek gyűjtése a kezelést követően a keringő vérből történik.
- **Köldökszinórvér**

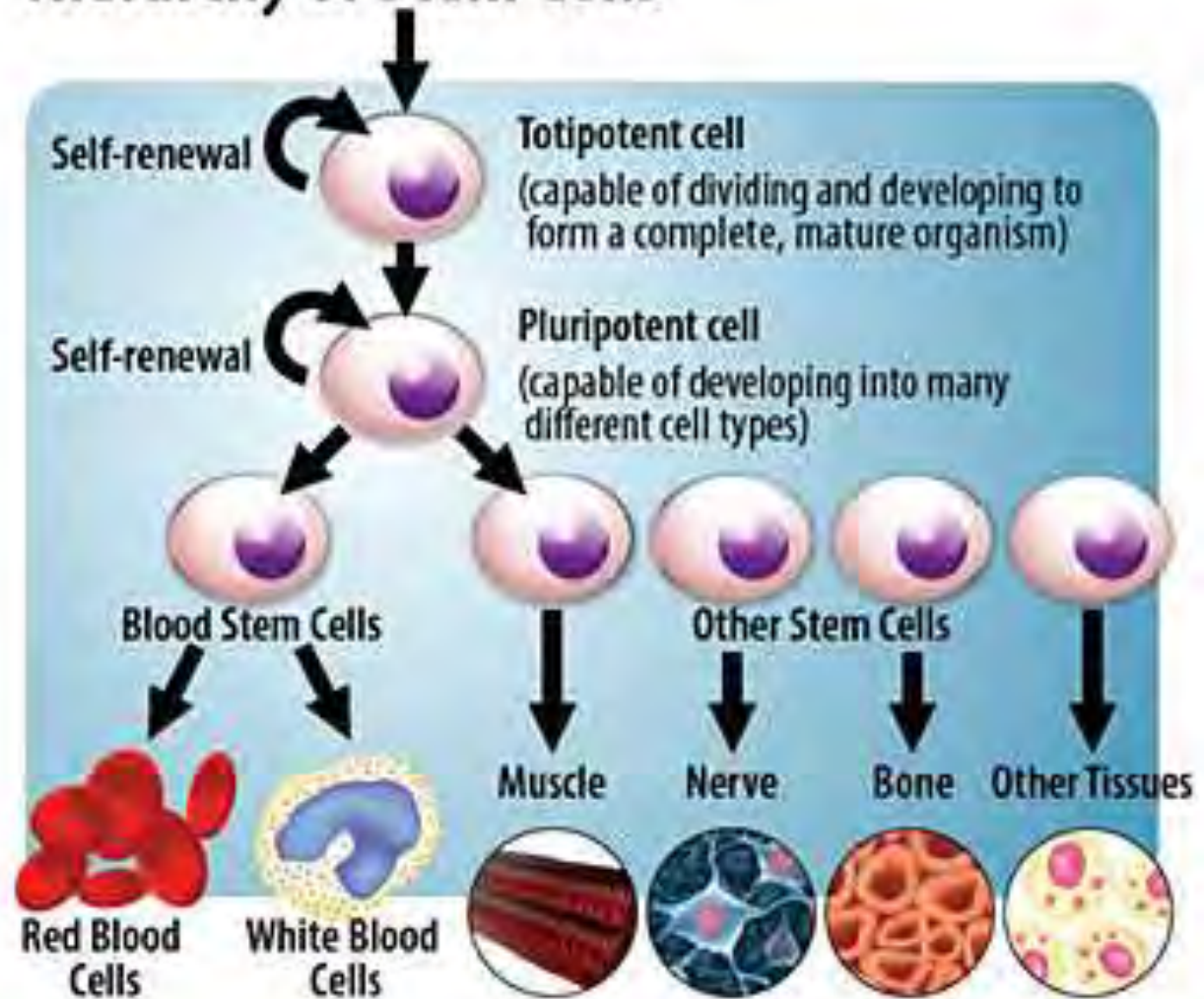
Az őssejt transzplantáció 2 fő típusa az allogén, amikor más egyénből származnak a sejtek, illetve az autológ, amikor a beteg a saját maga donora.



# Őssejt kezelés

Mesenchymalis őssejtek nem csak a csv-ből, hanem valamennyi **kötő- és támasztószövetben** megtalálhatók, könnyen izolálhatók pl. a zsírszövetből.

## Hierarchy of Stem Cells



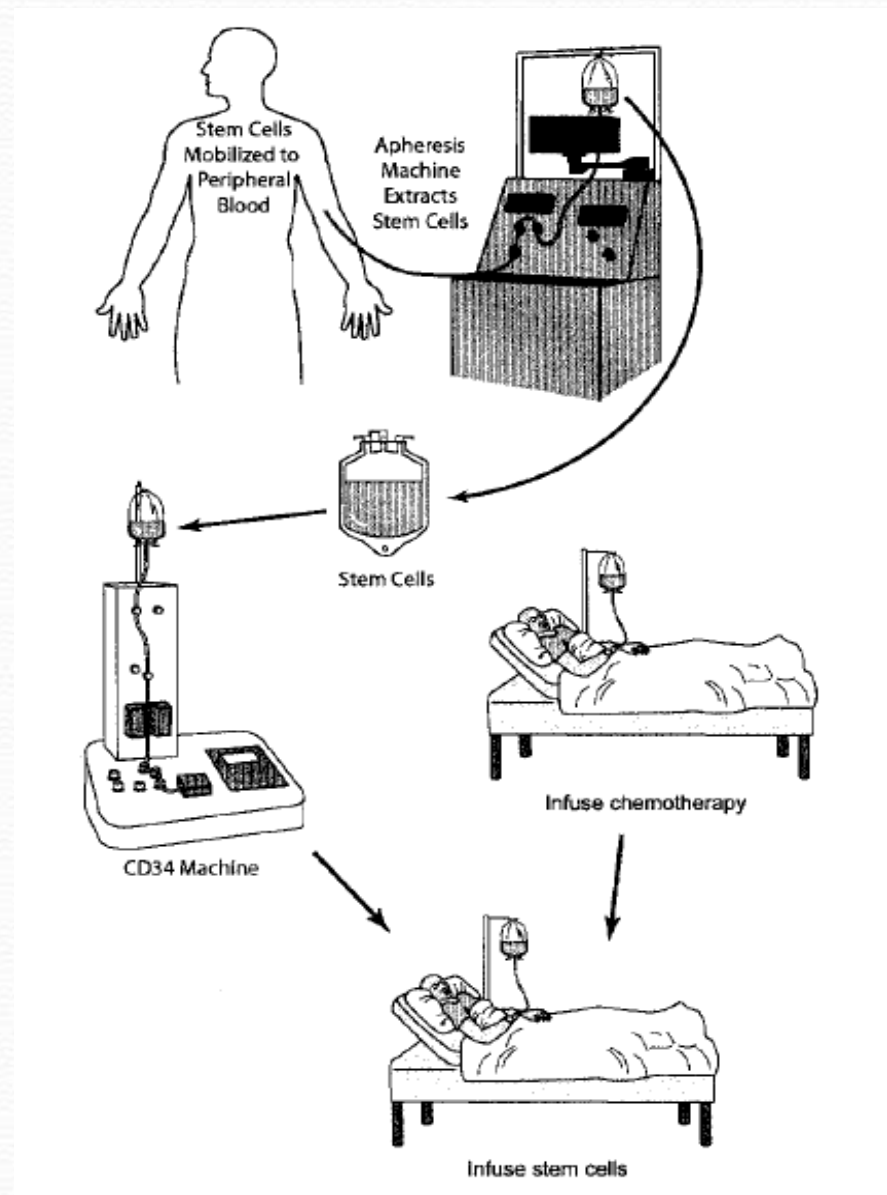
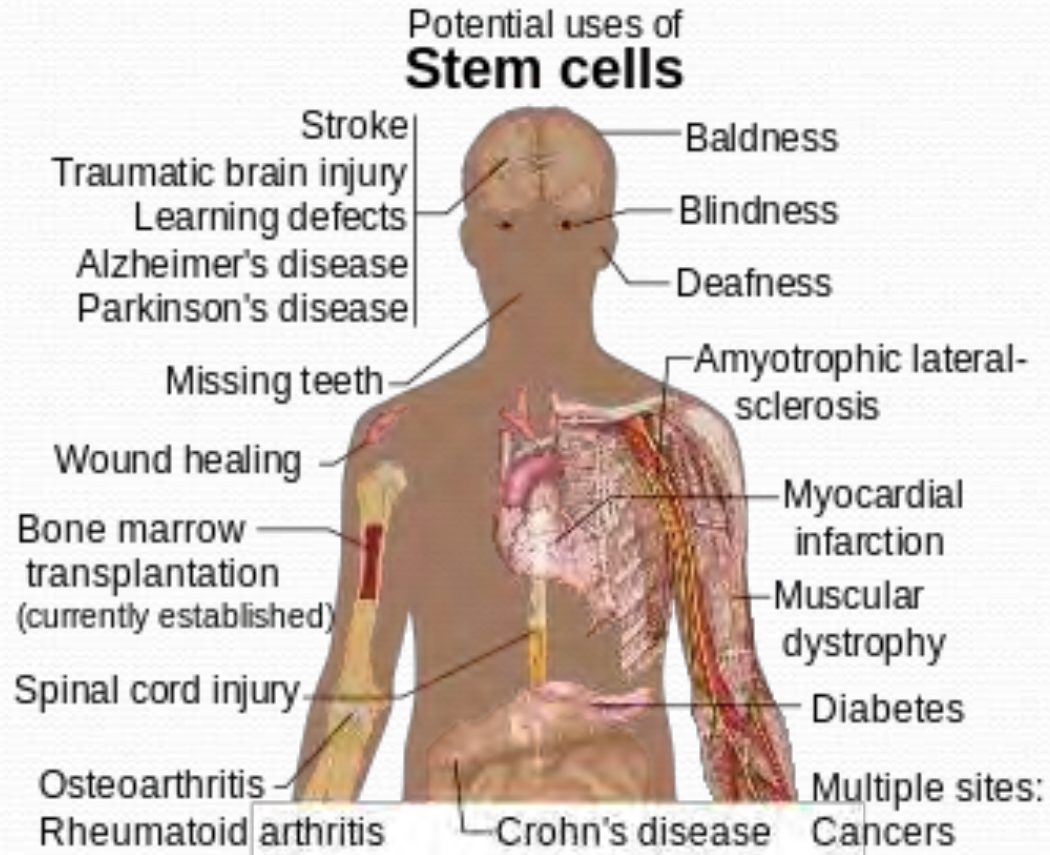
# Őssejt kezelés

A beültetett őssejtek kedvező élettani hatásai nem a szöveti integrációjuknak köszönhetőek, hanem az általuk termelt trofikus, anti-apoptotikus, endogén regenerációt segítő és immunmoduláló faktoroknak.

A transzplantált mesenchymalis őssejtek nem váltanak ki immunválaszt, lokálisan immunszuppresszív hatást fejtenek ki, feltehetőleg a dendritikus sejtek érésének és antigénprezentáló funkciójának gátlása, illetve a regulátor T-sejtek klonális expansziójának serkentése révén.



# Őssejt kezelés



# Immuntoxikológia

Bármely gyógyszernek lehet immunológiai (immunszuppresszív) mellékhatása.

Ezért az EMA (European Medicines Agency) útmutatást dolgozott ki az új

(bevezetendő) gyógyszerek immunológiai mellékhatásainak tesztelésére

(CHMP/167235/2004); ennek alapján (mindez a *safety pharmacology* része):

## **A standard toxikológiai vizsgálatokban értékelni kell:**

a) hematológiai eltéréseket (van-e neutropenia, lymphopenia, stb)

b) immunrendszer szerveinek (lép, thymus, stb) változását (súly, szövettani szerkezet, stb)

c) humoralis immunválaszt/a szérum globulinszint változását (amely az immunglobulinszint csökkenését jelezheti)

d) van-e gyakoribb infekció?

e) gyakoribbak-e a daganatok?

Különösen fontos mindez, ha a gyógyszer eleve olyan farmakológiai csoportba tartozik (pl. gyulladásgátló), vagy szerkezetében már ismert immunszuppresszív hatású gyógyszerhez hasonlít, ahol ezek a mellékhatások várhatók, vagy pedig a gyógyszert csökkent immunológiai védekezésű (immunkompromittált) betegeknek szánják.

**Ha a fenti szűrővizsgálatok alapján az immuntoxikológiai mellékhatás (nemkívánatos hatás) felmerül, további vizsgálatokban kell azt tisztázni:**

1. T sejt-dependens antitesttermelési teszttel,
2. az immunsejtek fenotipizálásával,
3. NK sejt aktivitási teszttel,
4. fertőzésekkel szembeni ellenállási tesztekkel (*Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida albicans*, influenza vírus, cytomegalovírus, *Plasmodium yoelii* and *Trichinella spiralis*)
5. makrofág/fagocita funkciós tesztekkel,
6. T sejt funkciós tesztekkel.

Köszönöm a figyelmet!



SEMMELWEIS  
EGYETEM 1769