

Az immunfarmakológia alapjai és immuntoxikológia

Dr. Verecke Edit

Reumatológiai és Immunológiai Klinika



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

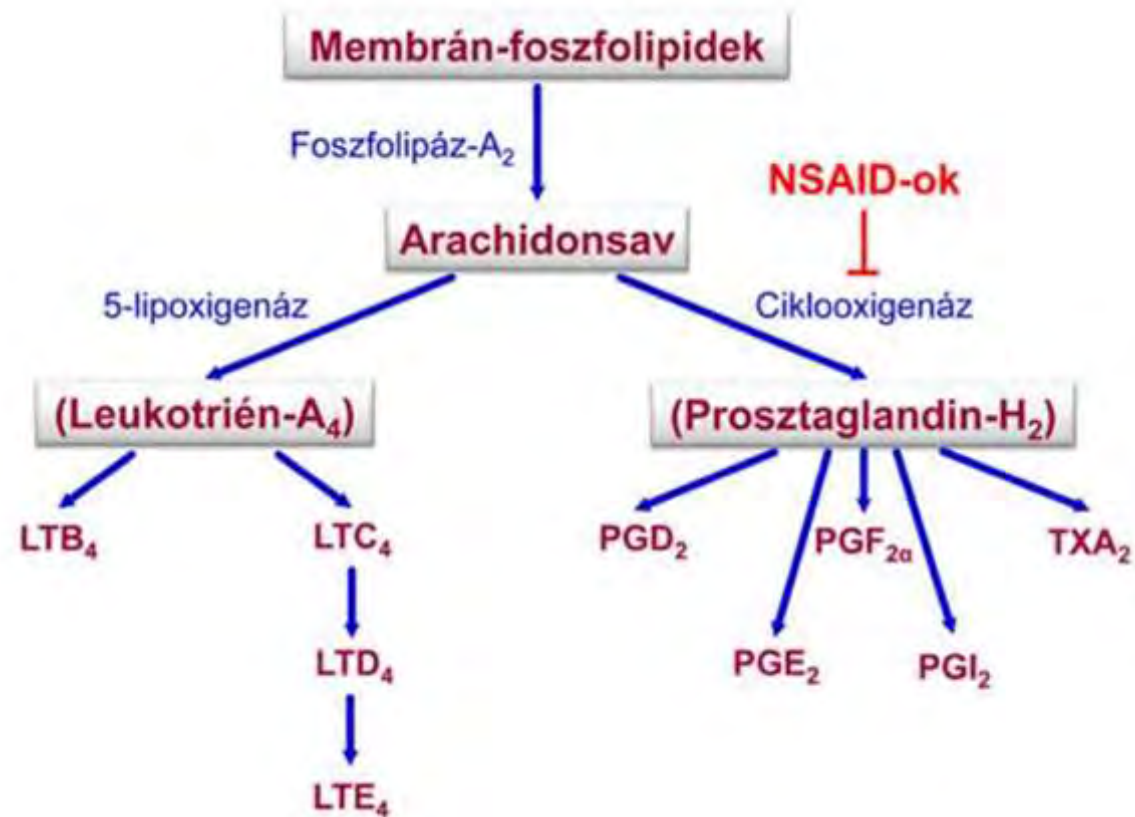
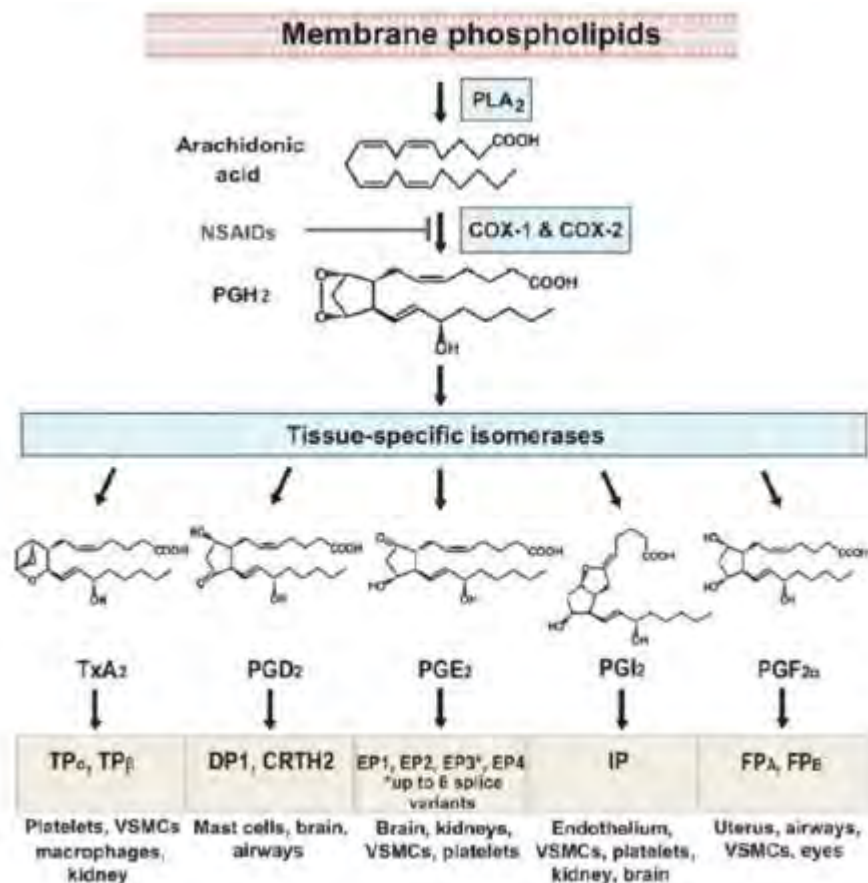
Az immunreakciókat az alábbi szituációkban kell, illetve lehet módosítanunk:

- 1) Immunizálás alkalmával - a védettség 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



Ricciotti E, FitzGerald G.: Prostaglandins and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 May; 31(5): 986–1000.

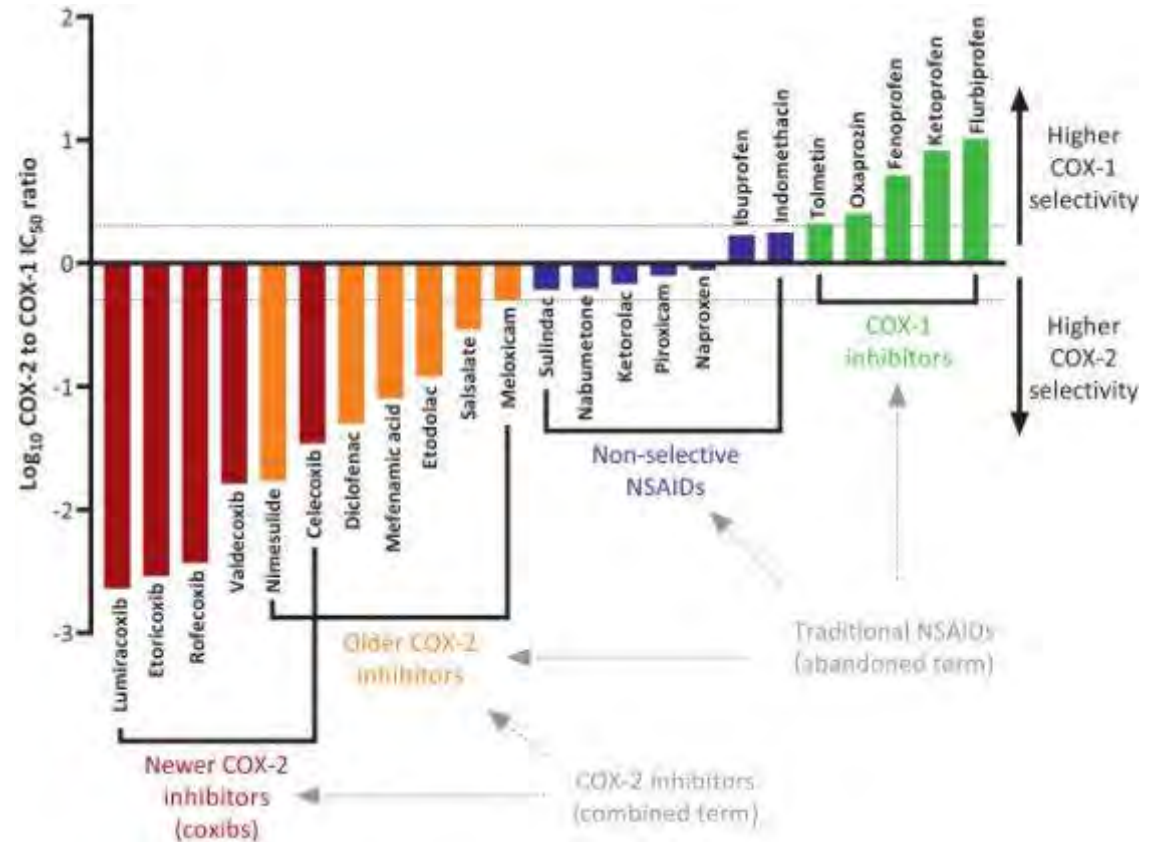
A COX-1 és COX-2 enzimek, gátlásukból eredő mellékhatások

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

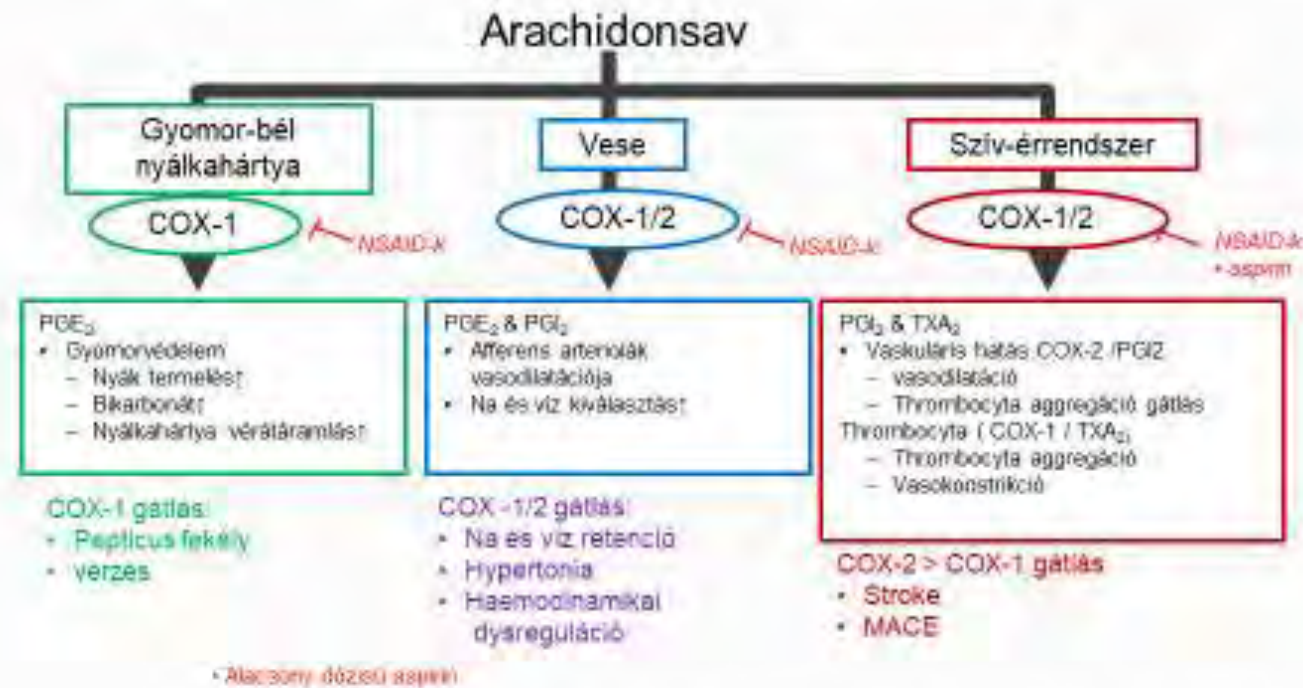
A **COX-2 enzim** bizonyos **stimulusok** hatására a **gyulladásos sejtben** expresszálódik és bár a COX-1 enzimmel megegyező produktumok termelődését szabályozza, de azt csak a **gyulladás helyén** végzi, ennek gátlása felelős a NSAID-készítmények gyulladáscsökkentő hatásaiért.

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, Bavry 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.

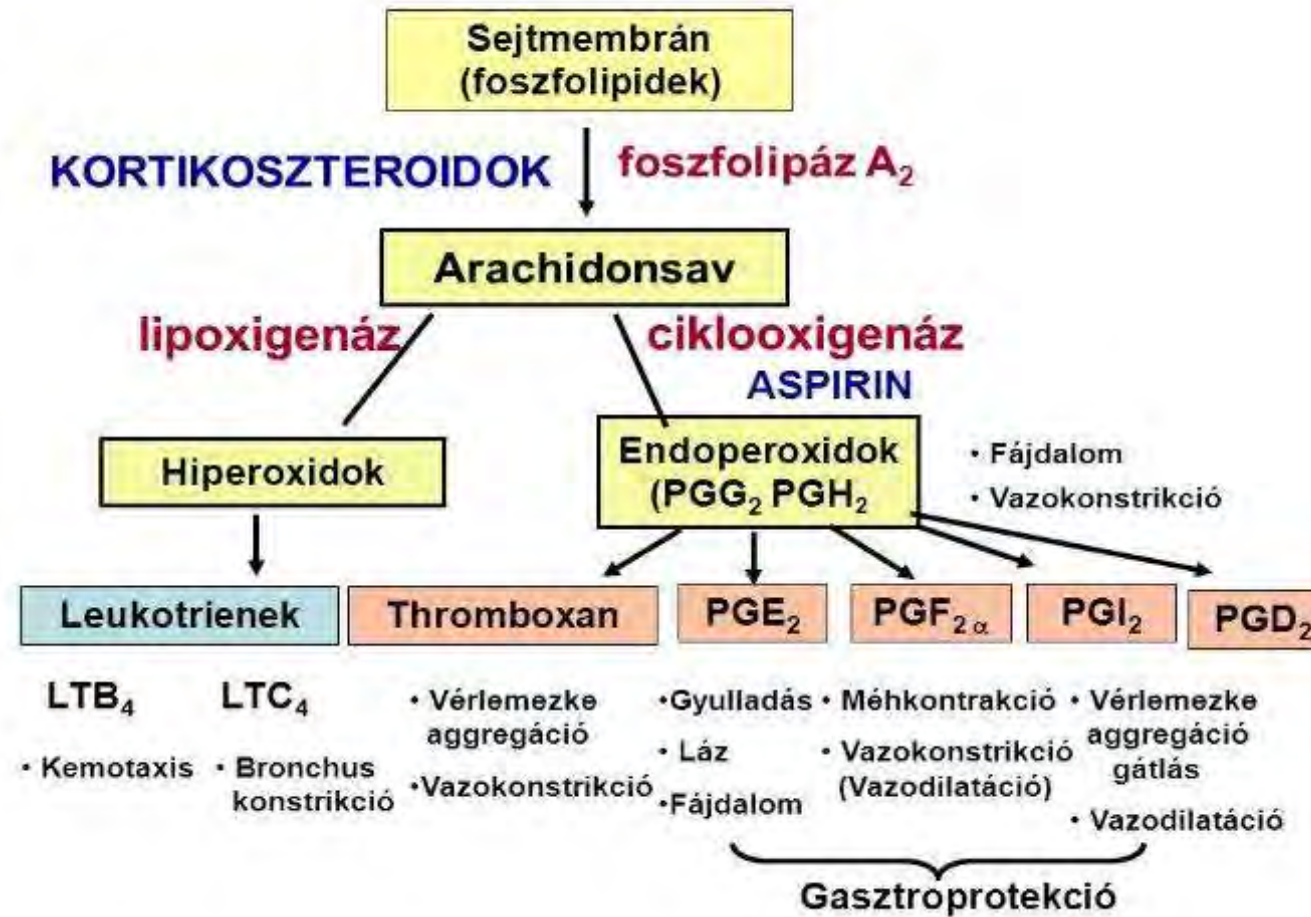


NSAID mellékhatások pathomechanizmusa



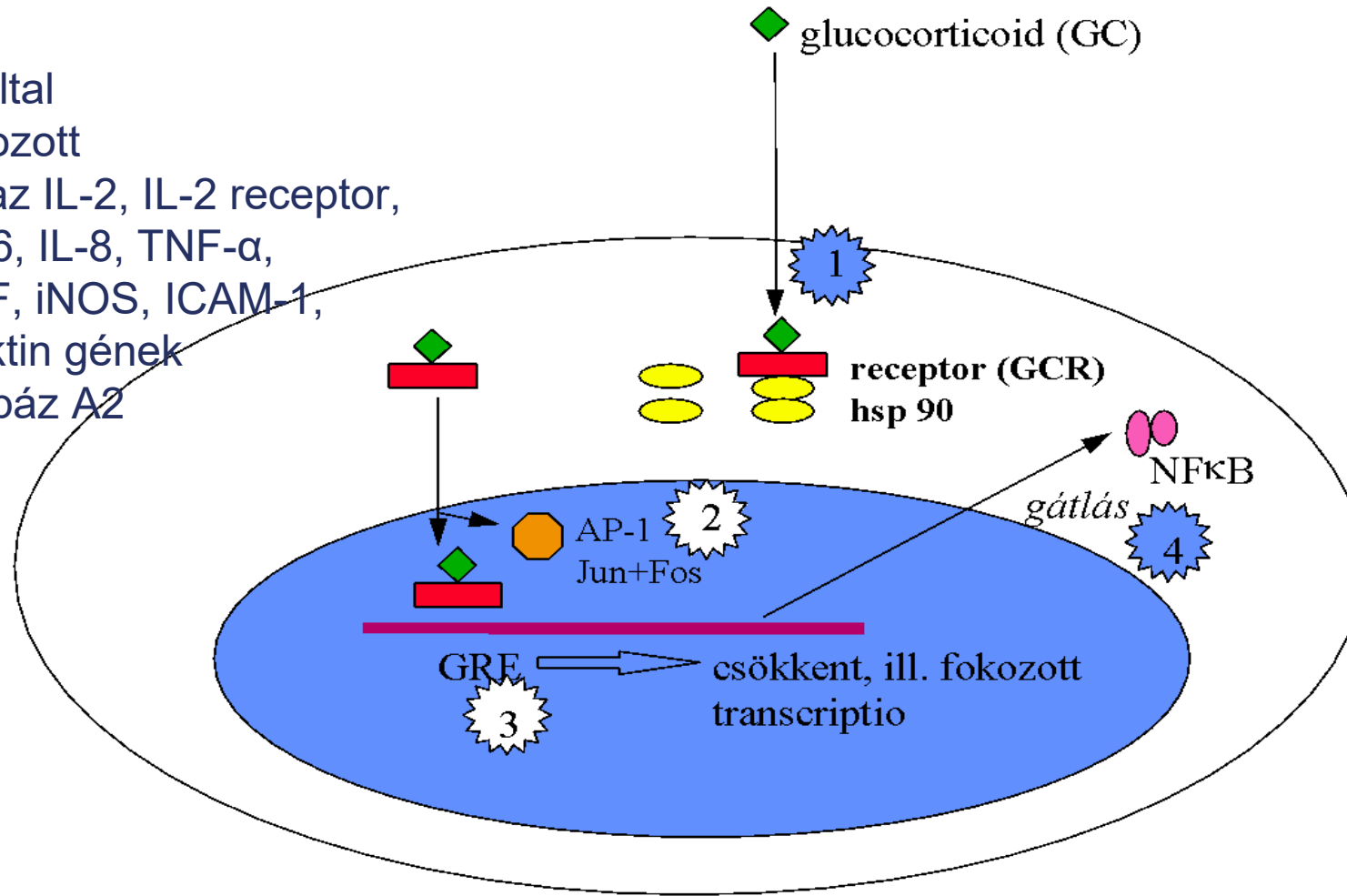
Major Side Effects of NSAIDs & COX-2 Selective Inhibitors, Tusom, PharmWiki

Kortikoszteroidok



A kortikoszteroidok hatásmechanizmusa

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



A kortikoszteroidok celluláris hatásai

Célsejt

T lymphocytá:

Hatás

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

B lymphocytá:

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
zsírsanyagcsere 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 liquor-barrieren, emiatt kifejezettek a szedatív mellékhatások.

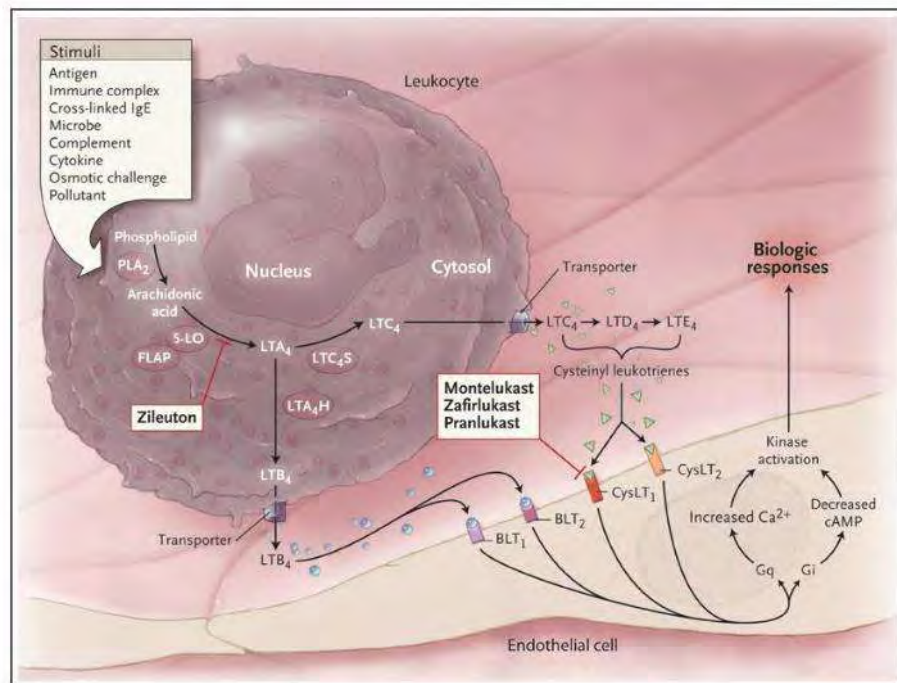
Kompetitív antagonista hatás - amint csökken a gyógyszer plazma szintje, a receptorok telítődése is csökken és a hisztamin újra kötődik a receptorokhoz (vagyis az allergiás tünetek újra jelentkezhetnek).

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

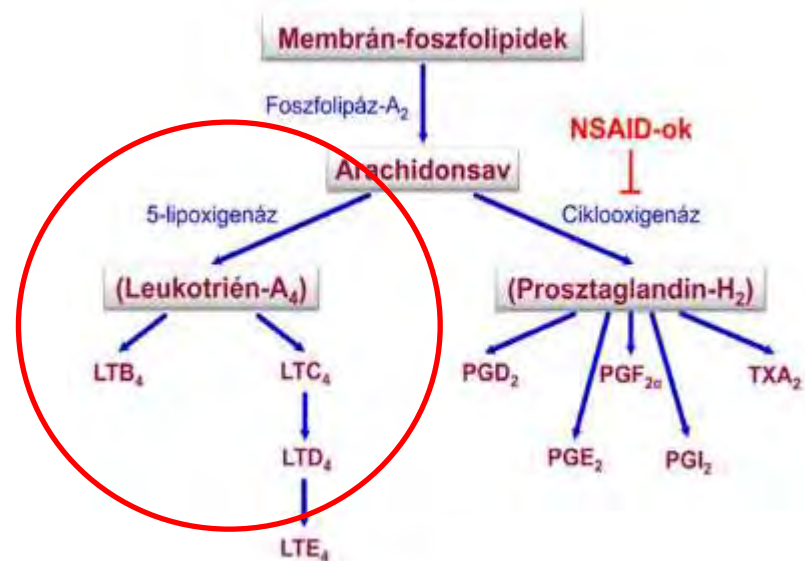
Struktúra más, nem lipofil molekulák – nem hatolnak be a liquorba -
emiatt minimális a szedatív mellékhatásuk.

Farmakodinámiás hatásuk is eltérő: a H_1 receptorokhoz nem kompetitív módon kötődnek; a hisztamin molekulák a kötéstől 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 (LTB₄ kemoattraktáns LTC₄ és LTD₄) arachidonsav származékok, a légutak gyulladásos 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: LTD₄ 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 mikofenolat mofetil MMF

Pirimidin antagonisták:

leflunomid

teriflunomid (relapszáló remittáló sclerosis multiplexben)

Vinca alkaloidák

vincristin- onkológiai indikáció

A metotrexát elsődleges és újabban feltárt hatásmechanizmusai

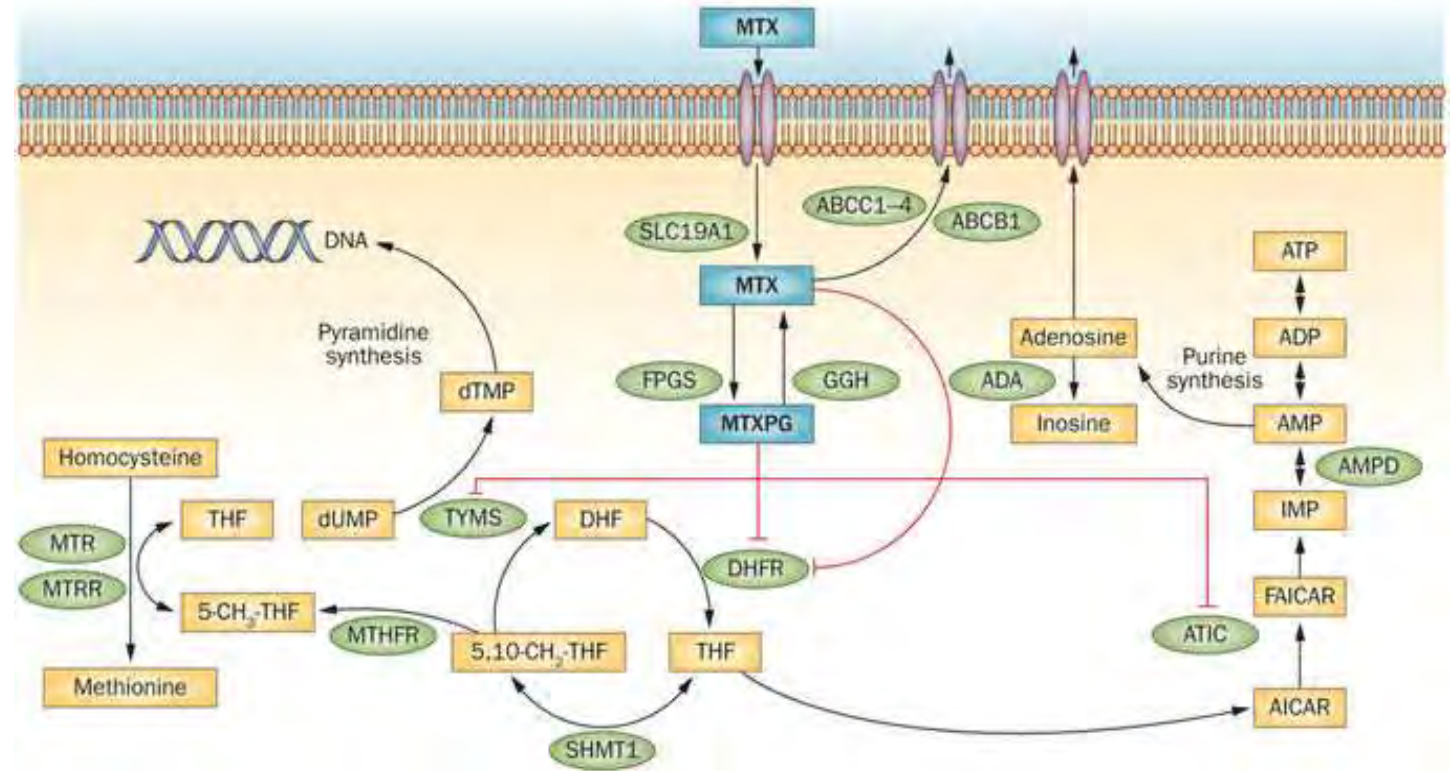
A metotrexát (MTX) sejtproliferációt gátló antimetabolit.

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 citosztatikus hatását a sejtben.

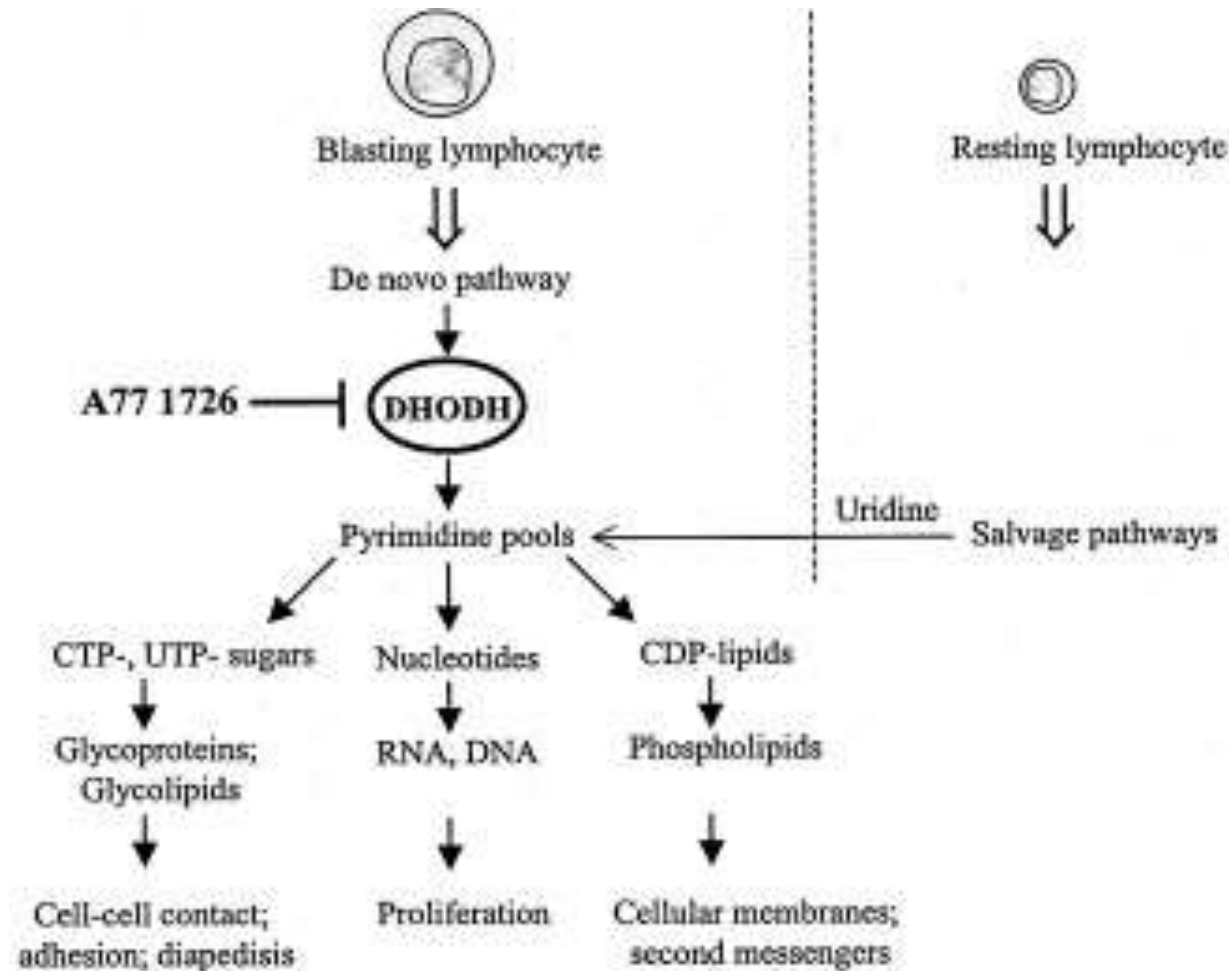
A MTX adherencia monitorozására:

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



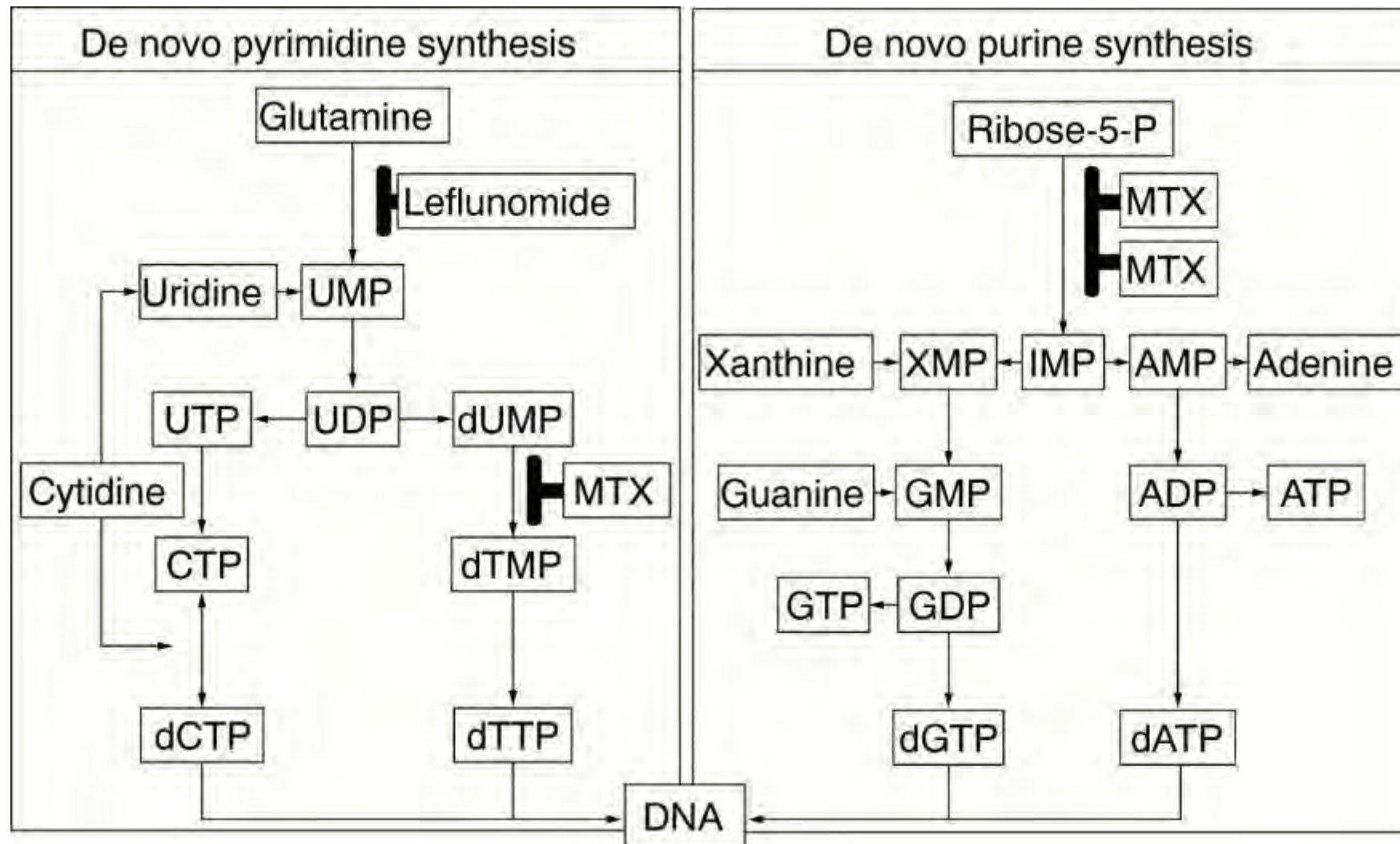
MTX:Fázis-specifikus anyag, melynek fő hatása a sejtoszlás S-fázisára irányul. Megakadályozza a sejtek DNS szintézisét, a timidin, illetve egyéb purinbázisok szintéziséhez szükséges folsavciklus gátlása révén.

A leflunomid hatásmechanizmusa

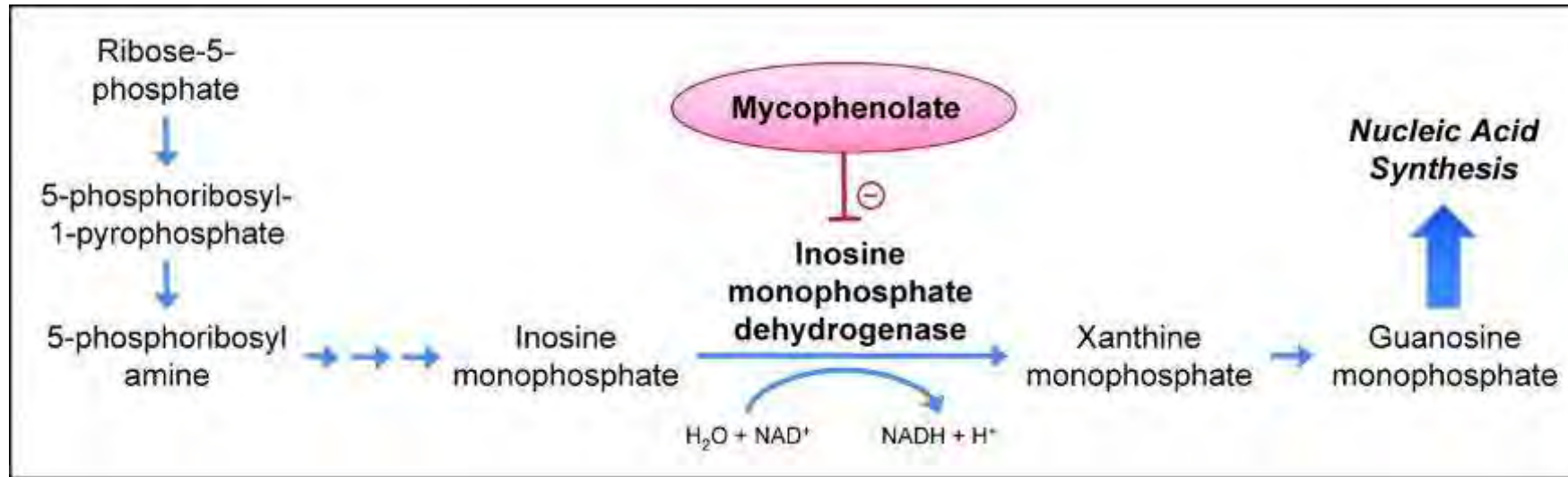


A leflunomid aktív metabolitja – gátolja az emberi dihidro-orotát-dehidrogenáz enzimet (DHODH), és antiproliferatív hatást fejt ki.

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**

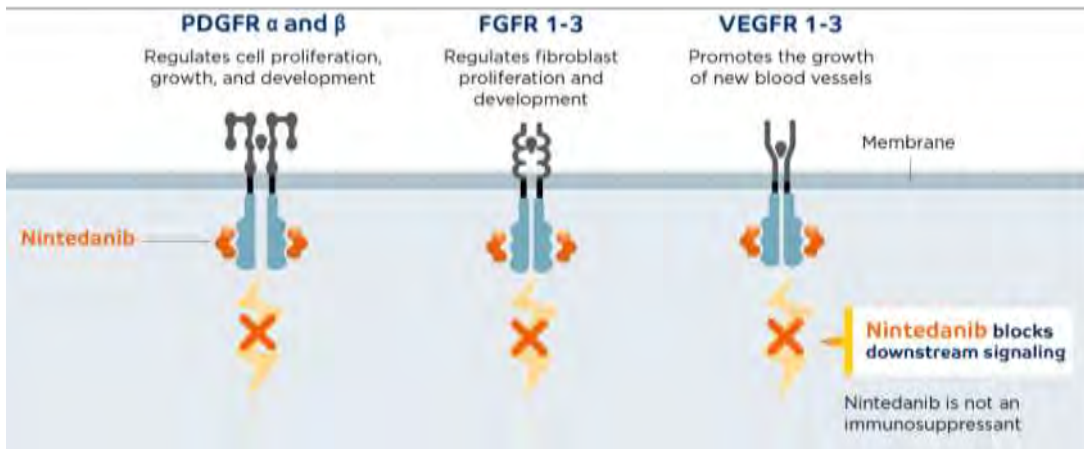
Egyéb: gusperimus - (polyangiitisszel járó granulomatózis (GPA), más néven Wegener-granulomatosis (WG) súlyos formáiban regisztrált)

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.

Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):782.

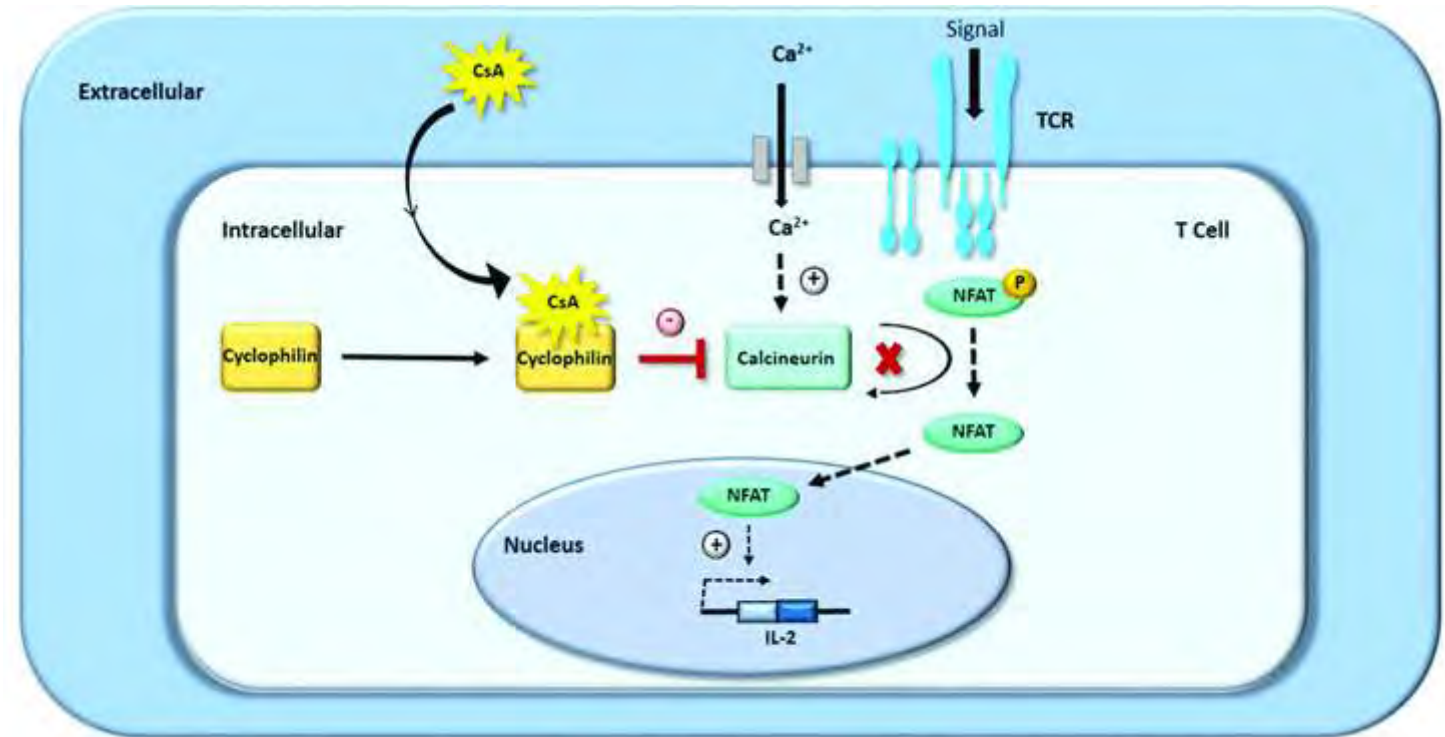


A ciklospiron hatásmechanizmusa

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 lymphocita eredetű cytokinek gátlása
T lymphocita aktiválódás/osztódás gátlás



Flores C et al.:Lessons to Learn From Low-Dose Cyclosporin-A: A New Approach for Unexpected Clinical Applications.March 2019 Frontiers in Immunology 10 DOI:[10.3389/fimmu.2019.00588](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00588)

A ciklospiron kezelés

(szerv-csontvelőtranszplantáció)

Ciklosporin kezelés indikációi immunpatológiai betegségekben

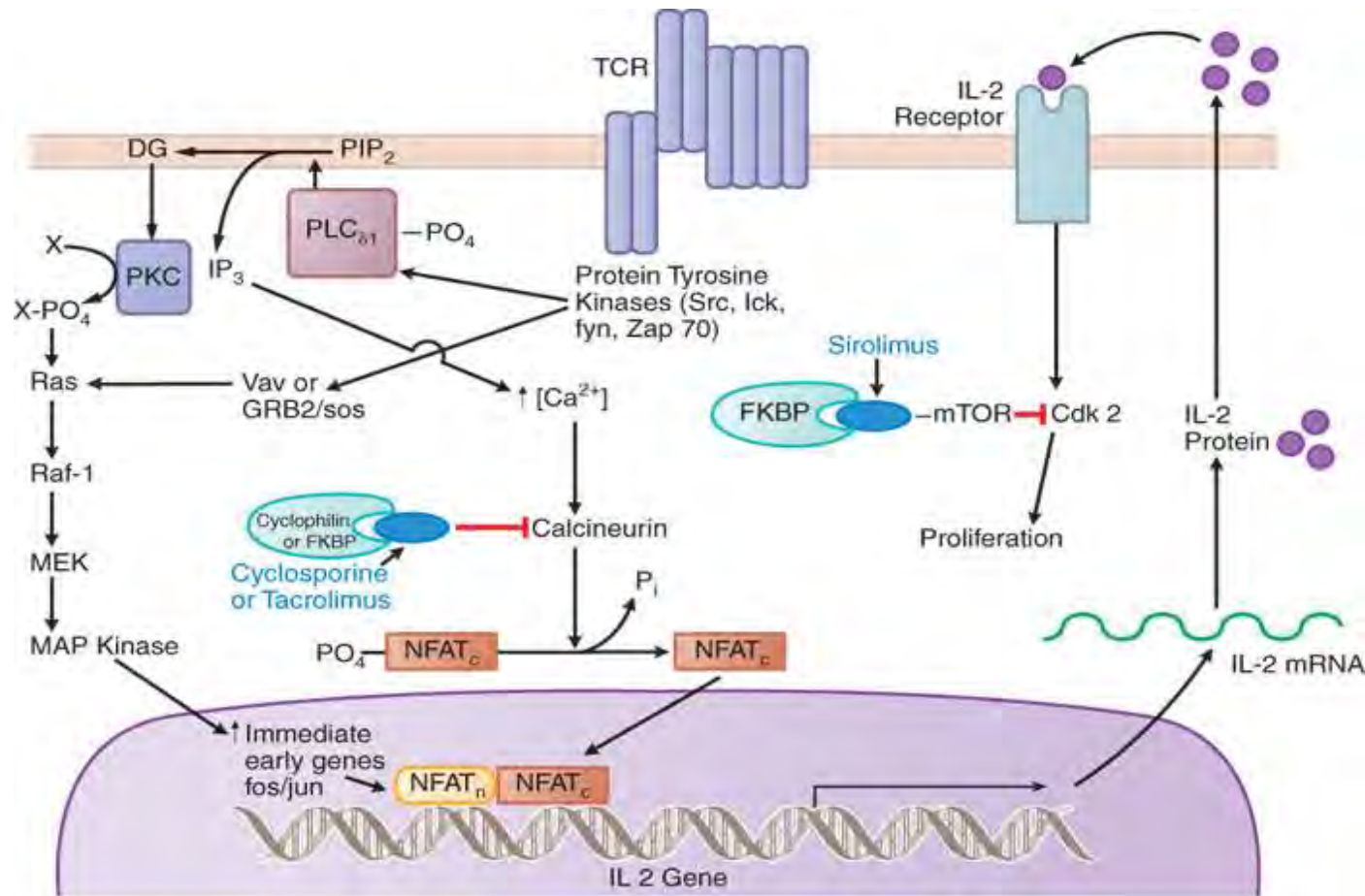
I. Fő (elfogadott) indikációk:

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 ciklosporin kezelés



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**

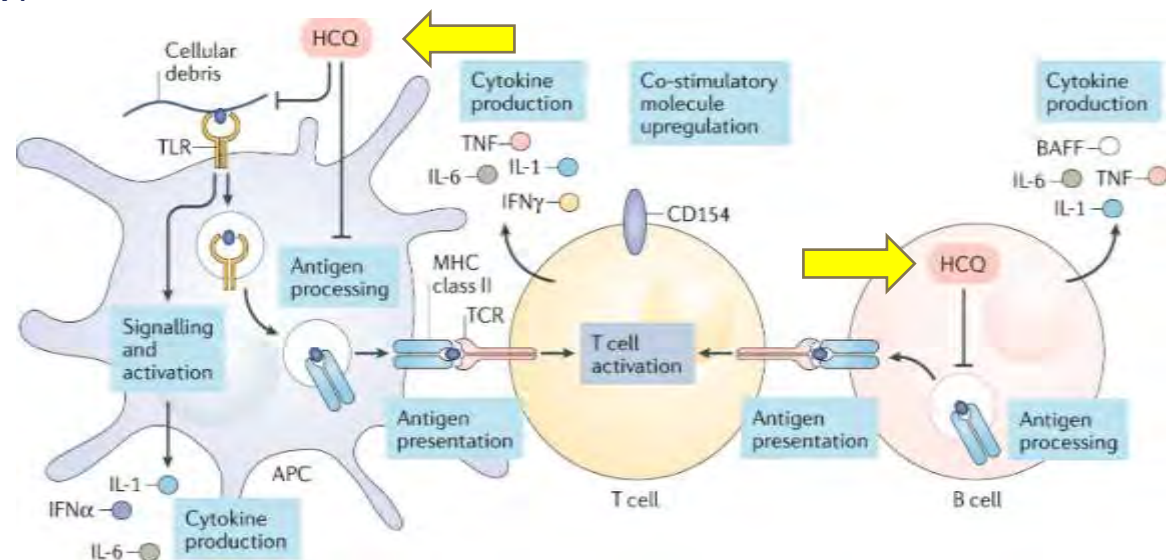
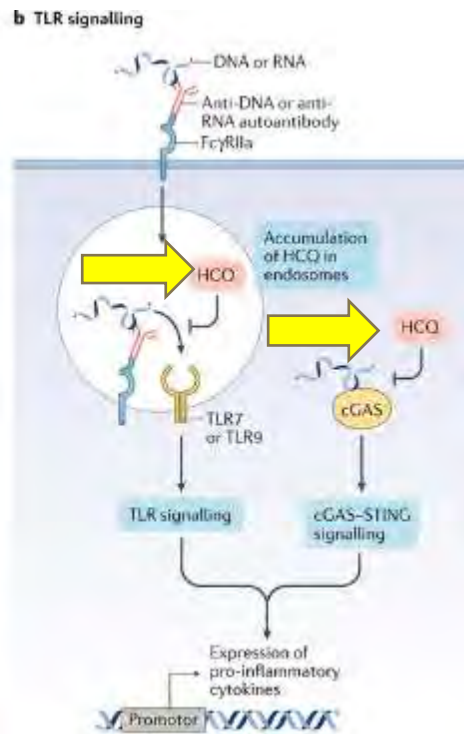
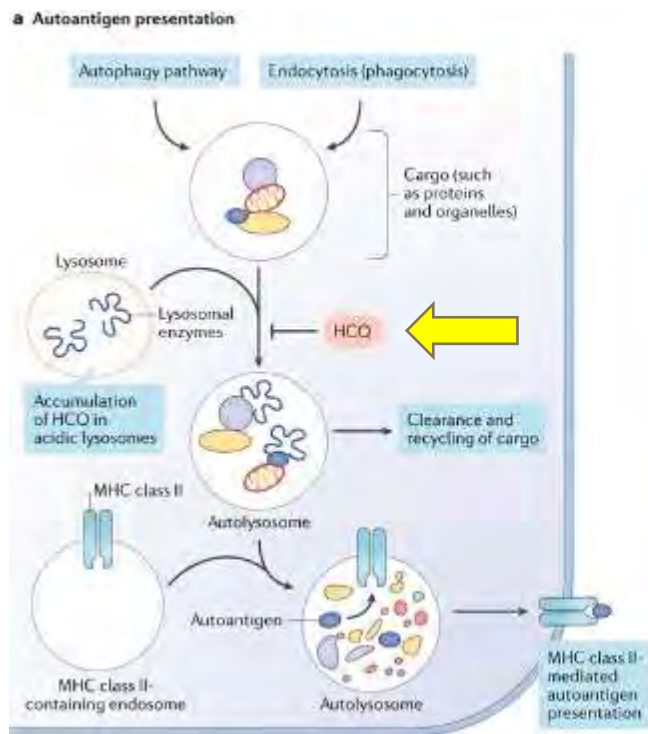
-dapson (diamino-difenil-sulfon)- Dermatitis herpetiformis Duhring

-talidomid /TNF alpha szintézis, angiogenesis gátlás – Myeloma multiplex/

Egyéb gyulladáscsökkentők- immunmoduláns vegyületek

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

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



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.

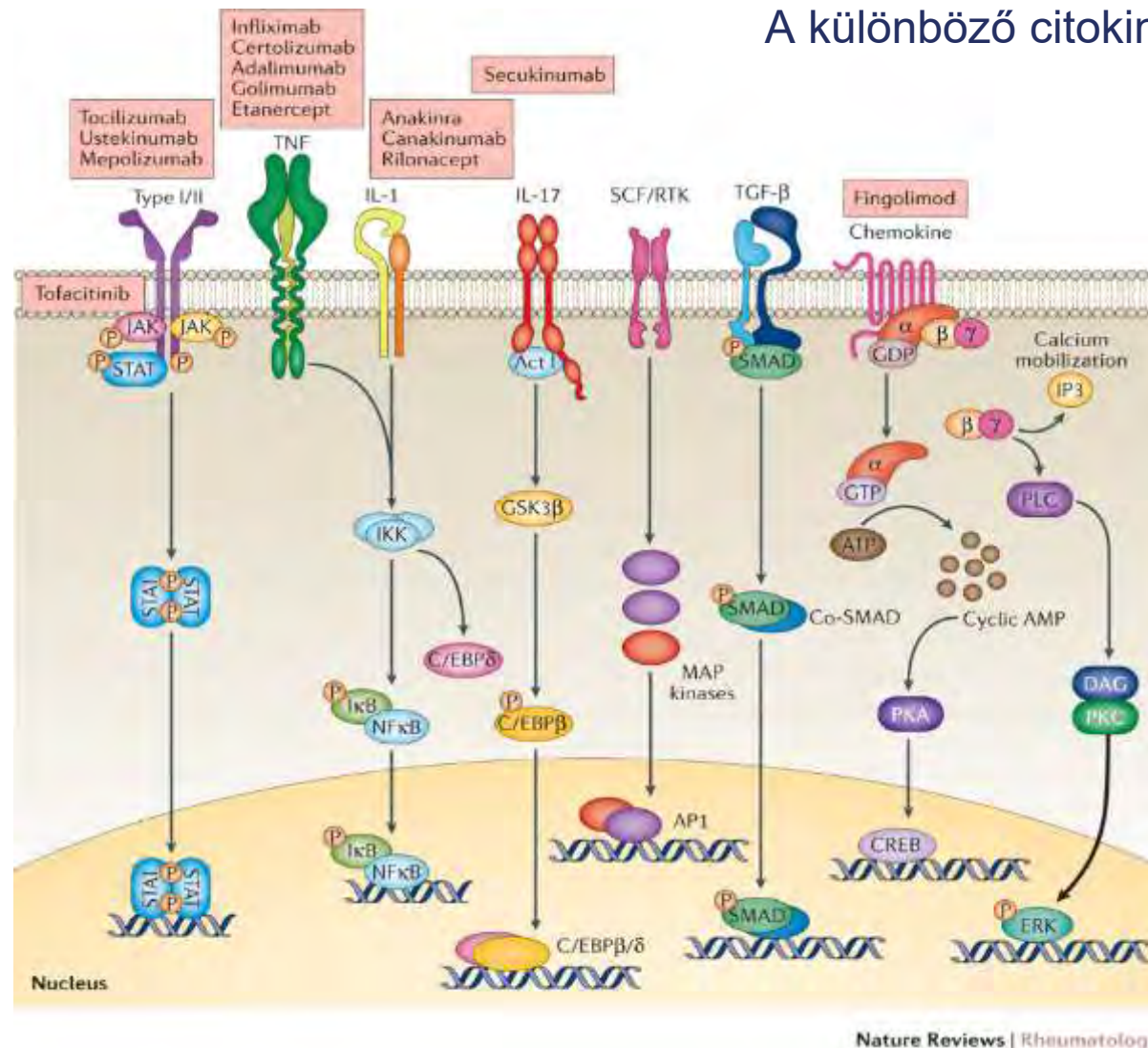
Mindezzel csökkentheti a pro-inflammatorikus citokinek és az I. típusú interferonok termelődését.

Schrezenmeier, E., Dörner, T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 16, 155-166 (2020).

<https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>

Célzott terápiák

A különböző citokin családok jelátvittele



Schwartz DM:
Nat Rev Rheumatol. 2016
Jan;12(1):25-36.

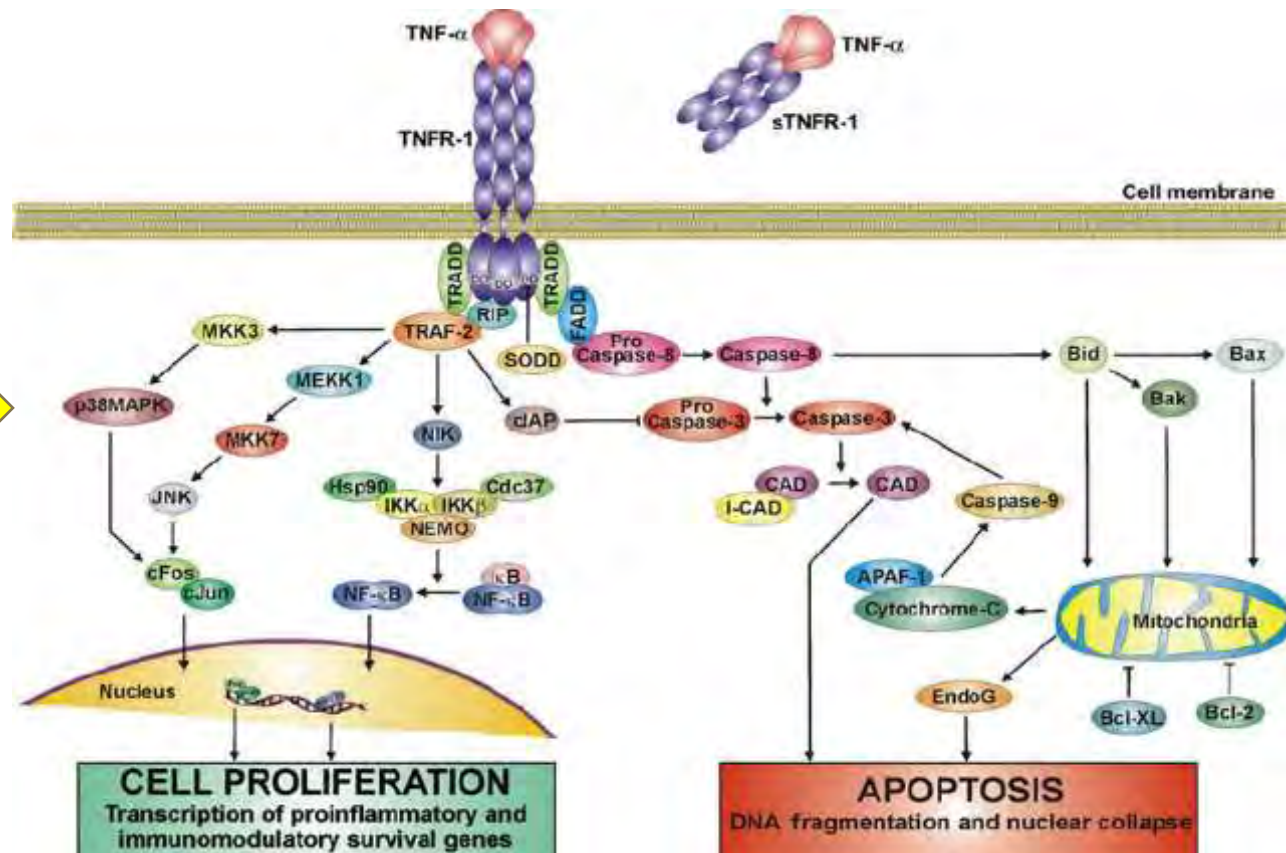
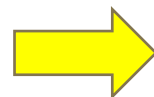
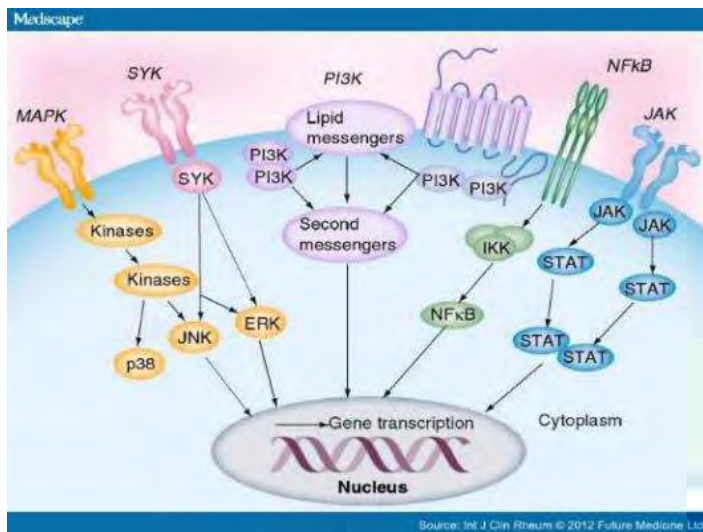
Immunszuppresszív és immunmoduláns (kis)molekulák

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
MAP kináz olyan protein-kináz, amely specifikus a szerin és treonin aminosavakra, eukarióta sejtekben található.



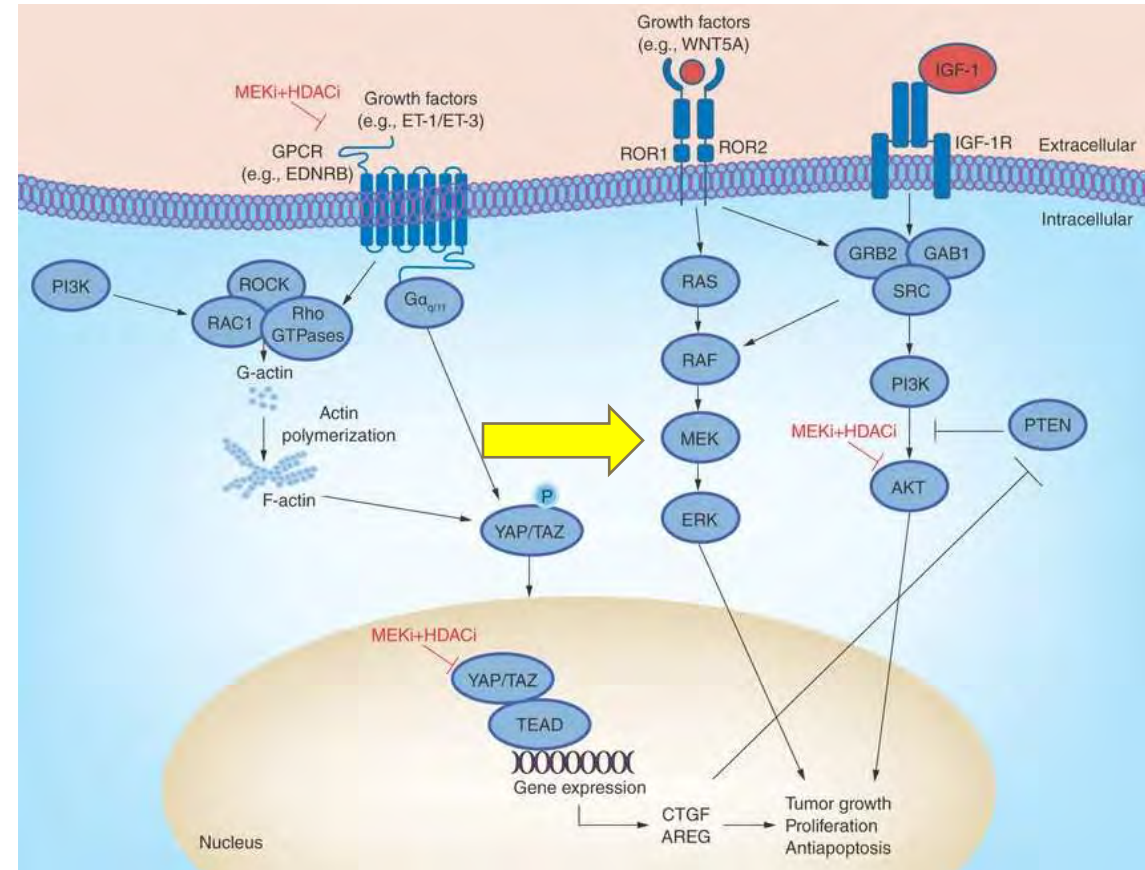
Protein kinázok sejtszintű folyamatokat szabályoznak. Celluláris fehérjék foszforilációja révén szabályozzák az enzimműködést, meghibásodás esetén gyulladás illetve daganat alakulhat ki.

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

b., MEK(MAP kináz kináz) gátlók
mitogén aktivált proteinkináz-kináz gátlók

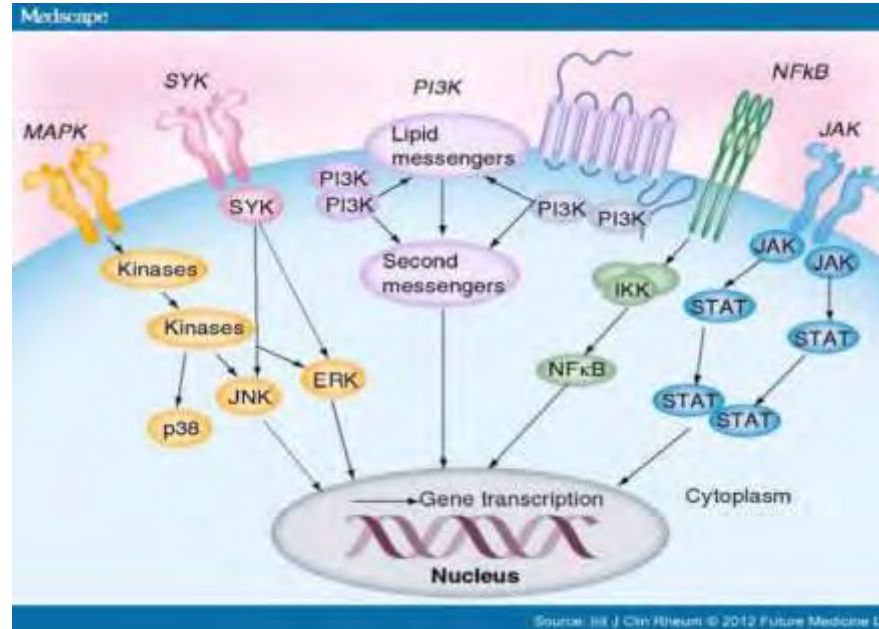
A szignáltranszdukció (jelátvitel) során a **MEK (Mitogén-aktivált protein kináz kináz)** kulcsfontosságú közvetítő elem a sejtmembrántól a sejtmag felé tartó jelátviteli útvonalakban, különösen a MAPK/ERK útvonalban.

Szignáltranszdukciós utakat gátolnak a MEK gátlók.



10.2217/mmt-2019-0017 C
2019 Keiran Smalle

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



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

d) SYK (lép) kináz-gátlók – fostamatinib

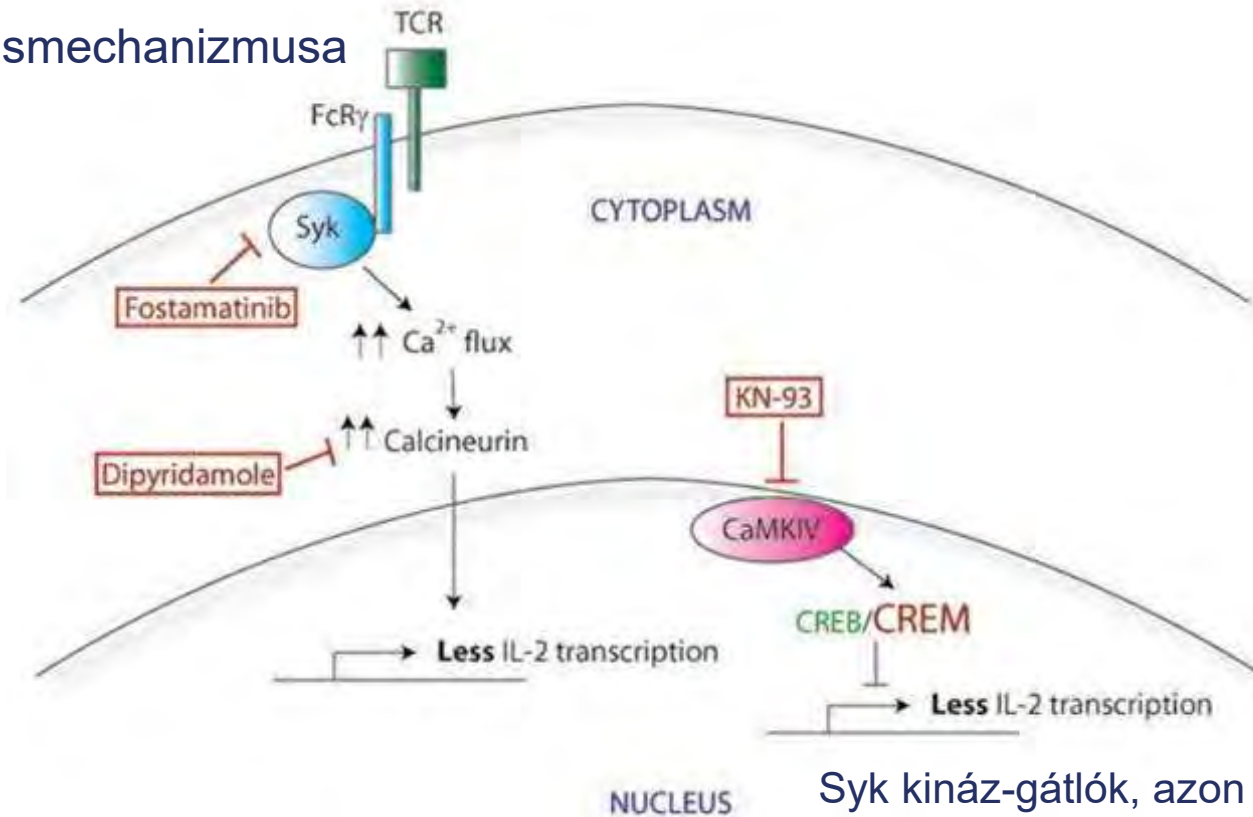
e) Lipid kináz gátlók (phosphatidil inositol 3-kináz gátló)

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*)

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

A **fostamatinib** hatásmechanizmusa



TNF α ,
IL-6
MMP
gátlás

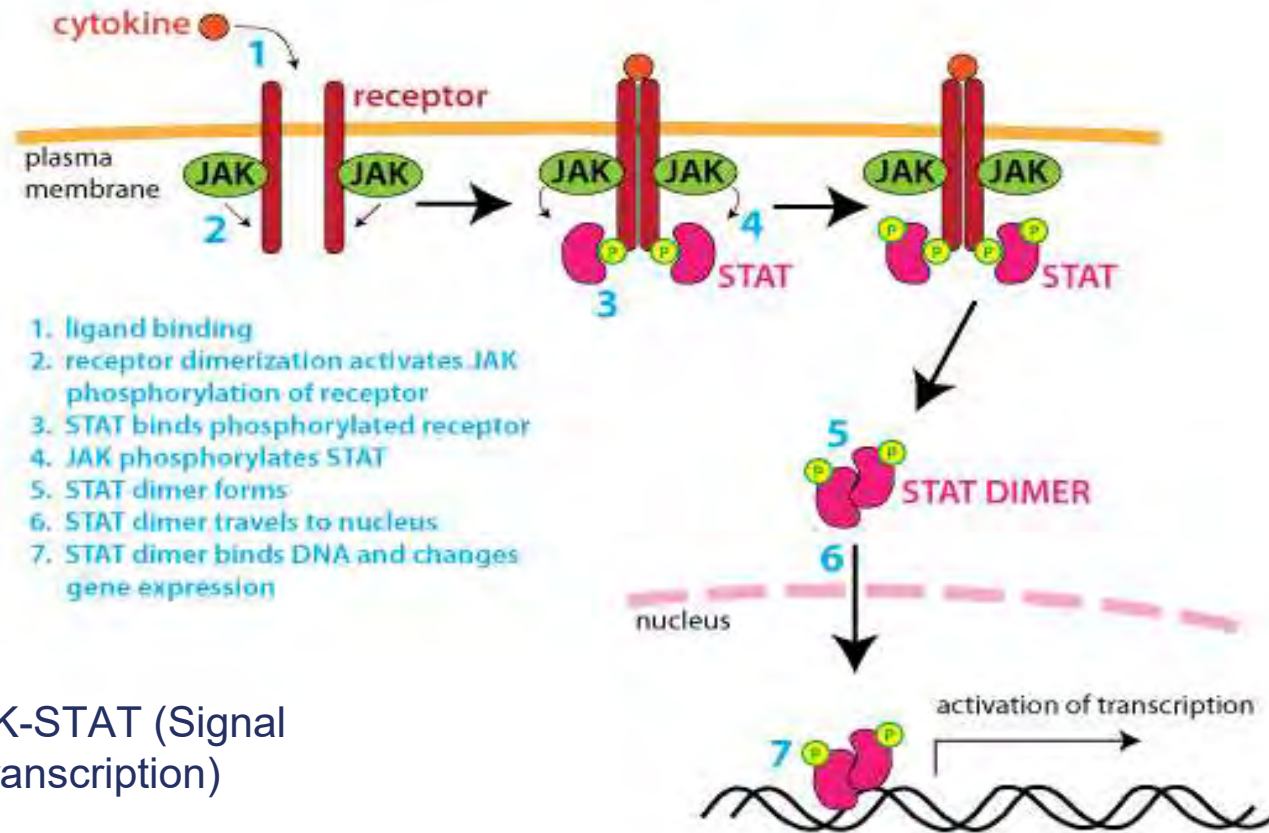
Syk kináz-gátlók, azon sejteket gátolják, mely FcR expresszálnak - B sejtek, macrophagok, neutrophilek és synovialis fibroblastok működését gátolják. Eu reg.: ITP

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

JAK gátlás mechanizmusa

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

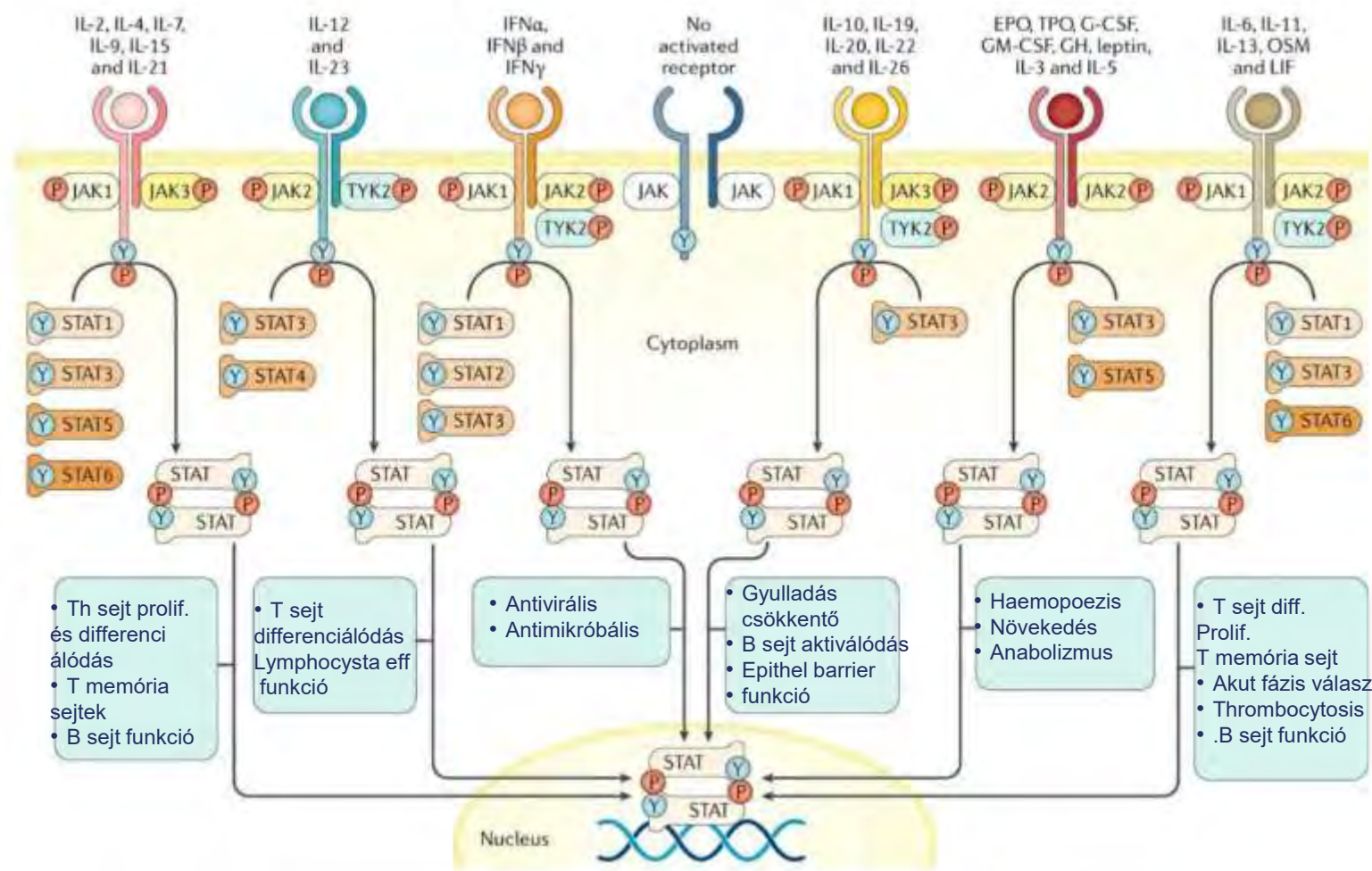
A JAK jellegzetessége, hogy a kinázdomén mellett tartalmaz egy pszeudokináz-domént is – ezért nevezték el a kétarcú Janus római isten nyomán Janus-kináznak.



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

A JAK kombináción keresztüli szignálok biológiai jelentősége

Számos pathofiziológiai target



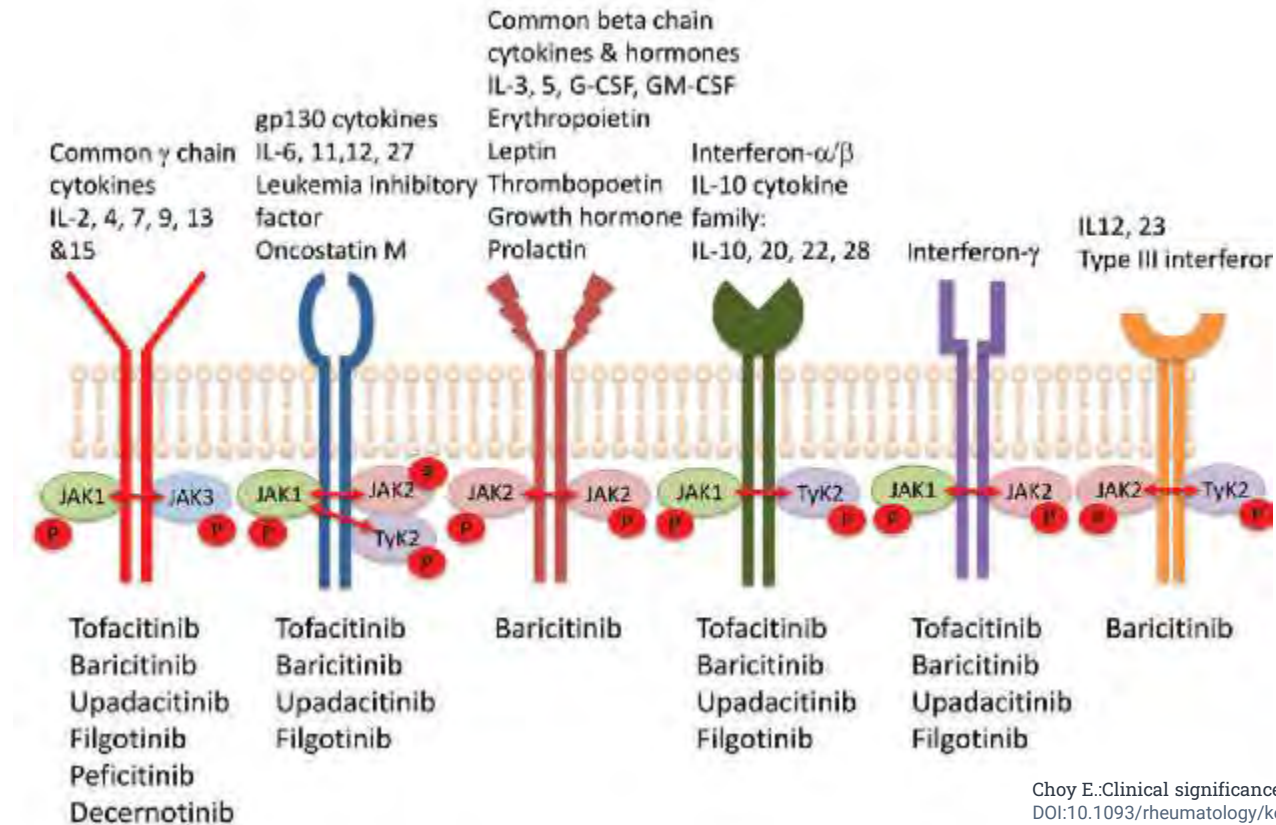
Salas A. et al.: JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun;17(6):323-337.

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)



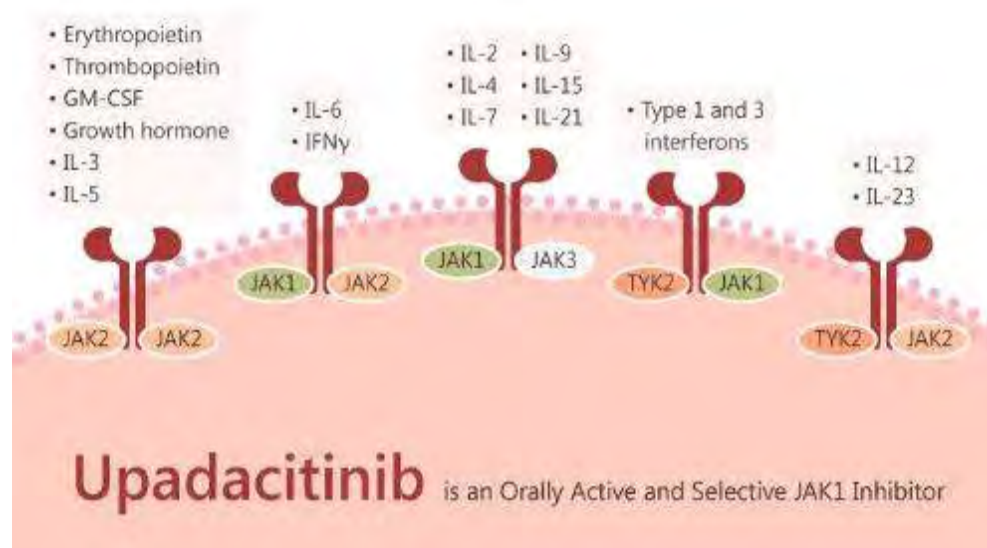
Tofacitinib EU 2017. március 27.

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

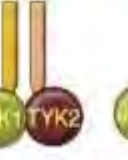
A szelektív JAK-1 gátlás előnye, hogy a JAK3 gátlással együtt járó epitheliális és haemopoetikus sejtekre kifejtett gátló hatás és az ebből eredő mellékhatások, továbbá a JAK2 gátlás következtében létrejövő erythropoietin szignál gátlás, és a GM-CSF gátlás elmarad.

Peficitinib

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

Filgotinib

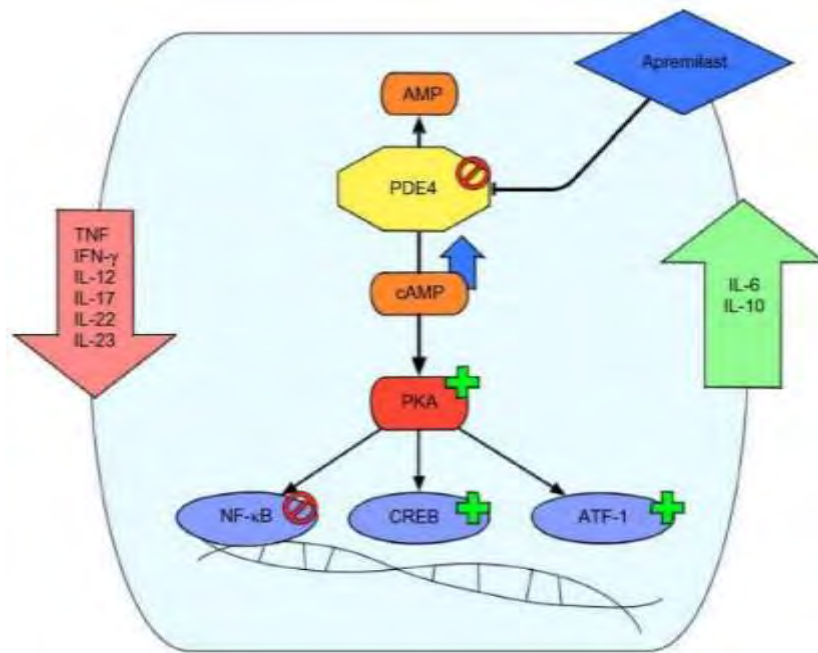
Japán, EMA, FDA regisztrált JAK 1 gátló

Diseases	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
Cytokines	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- α IFN- β IL-10	IFN- γ
JAKs						
JAK-inhibitors	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 - Phosphodiesteráz 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- α , 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.

Célzott szintetikus betegségmódosító gyógyszerek

Konvertáló enzim-gátlók:

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

b) **TACE-gátlók** (TNF- α konvertáló enzim-gátlók)

Matrix metalloproteináz (MMP-13) gátlók

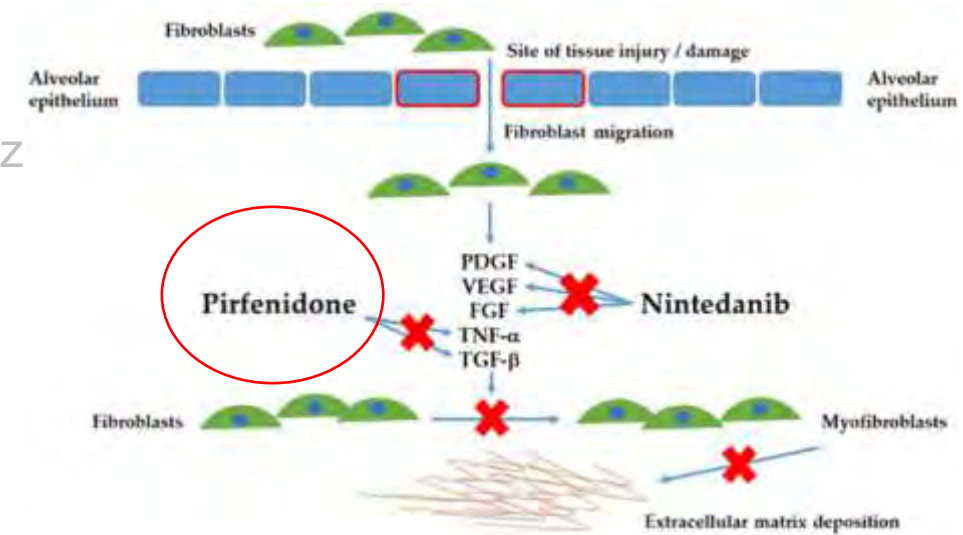
Kemokin receptorgátlók

Fingolimod - szfingoizin-1-foszfát receptor modulátor

/nycs-ból lymphocytát kiáramlást gátol-SM/

Szfingoizin=jelátvitelben jelentős szerepet játszó lizofoszfolipidek

Pirfenidon - antifibrotikus aktivitású molekula, csökkenti TGF β 1, TNF α , PDGF (Platelet-derived growth factor) expressziót. Idiopátiás tüdőfibrosisban alkalmazzák.



BIOLÓGIAI TERÁPIA

Magában foglalja:

**vakcinációs eljárásokat
tolerancia kiváltását (antigénnel)**

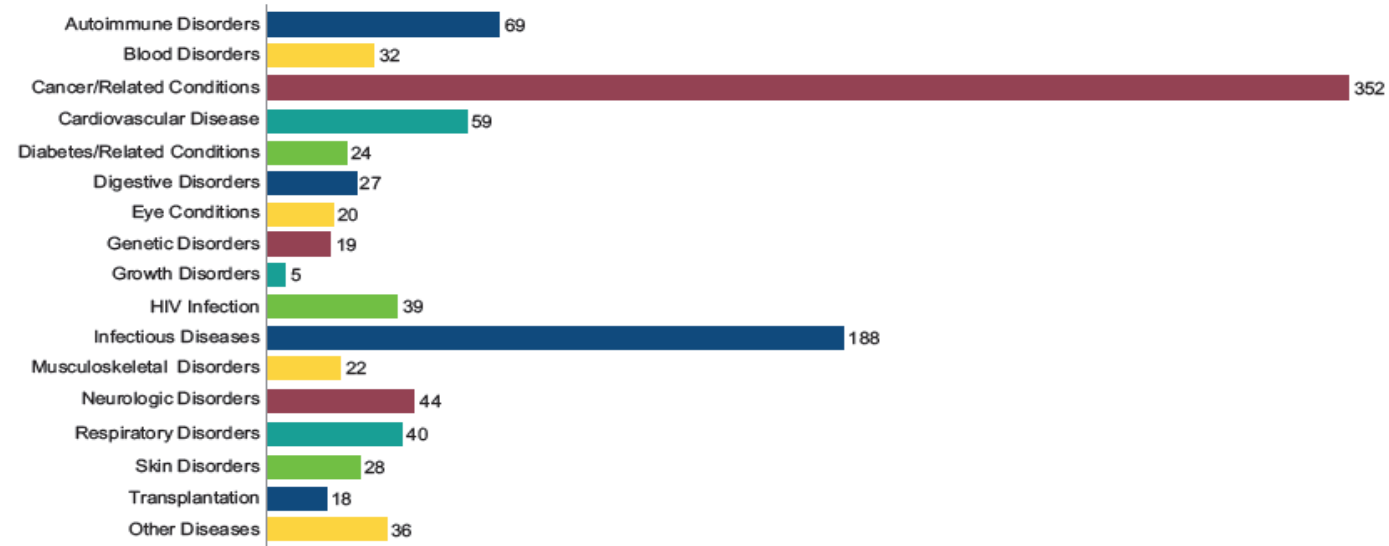
A.,citokin (interferon, interleukin, növekedési faktor,stb.) terápiát

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

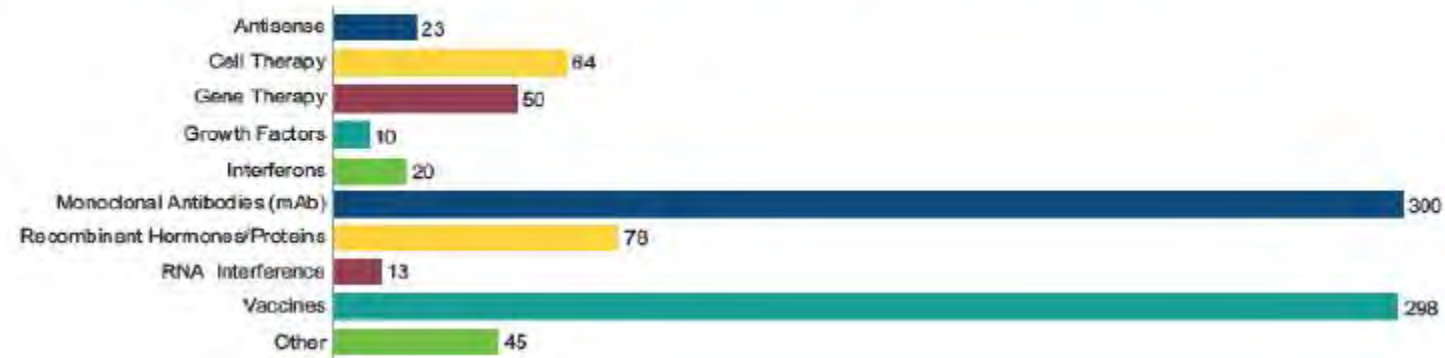
C.,nagy dózisú IVIG kezelést,

**D.,őssejt kezelést,
génterápiát.**

Biotechnology Medicines in Development—by Therapeutic Category



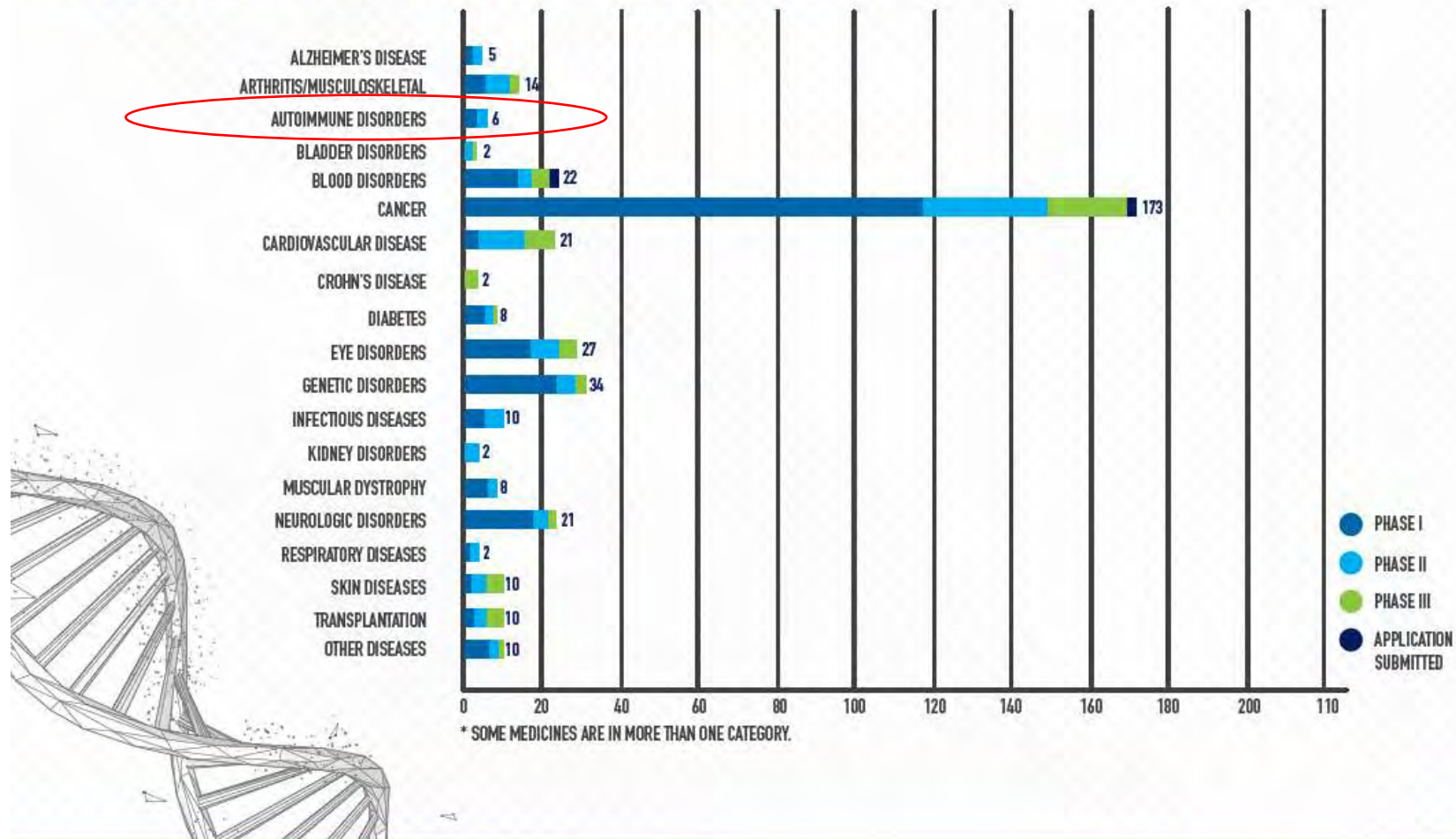
Biotechnology Medicines in Development—by Product Category



<http://www.phrma.org>

Sejt/gén terápia- célzott terápiák fejlesztése

Medicines in Development by Disease and Phase



MEDICINES IN DEVELOPMENT | 2020 REPORT

<http://www.phrma.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, valamint a betegellátás javítása érdekében.

A. Citokinek

1. Interferonok

- **alfa interferon (IFN- α):** Az IFN- α -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: hajas sejtes leukaemia, a krónikus myeloid leukaemia, a myeloma multiplex, a follicularis lymphoma, a karcinoid tumor és a melanoma malignum. **HCV+, HBV+**

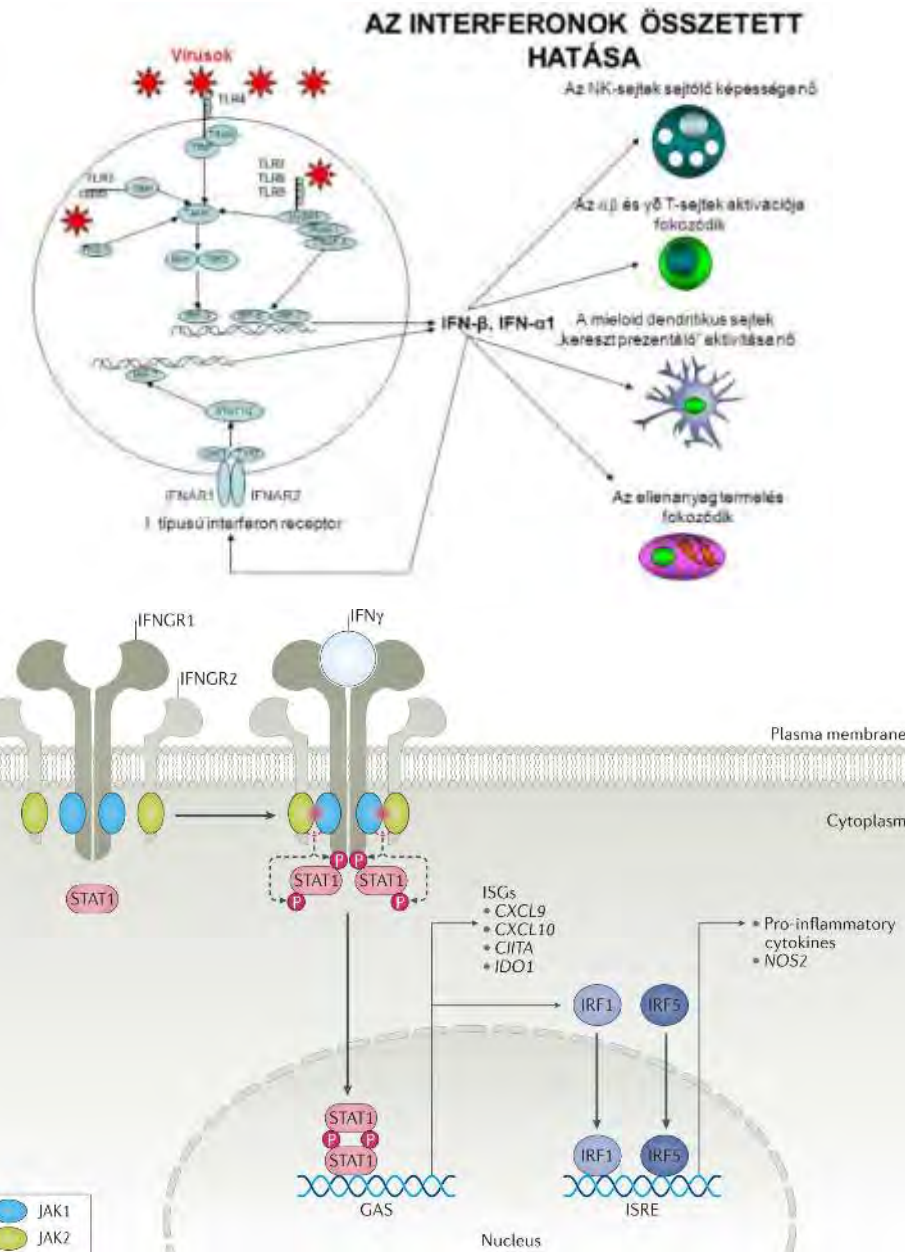
- **béta interferon (IFN- β):** A béta interferont nagyon sokféle vírussal fertőzött sejt termeli, legismertebbek ezek közül a **fibroblastok**. Antiproliferatív és sejt-aktiváló hatása lényegében az IFN- α -éval azonos.

indikáció: remittáló sclerosis multiplex

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

indikáció: krónikus granulomás betegség, osteopetrosis

De Benedetti, F et al. Targeting interferon- γ in hyperinflammation: opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol* 17, 678-691 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00694-z>



2. Növekedési faktorok

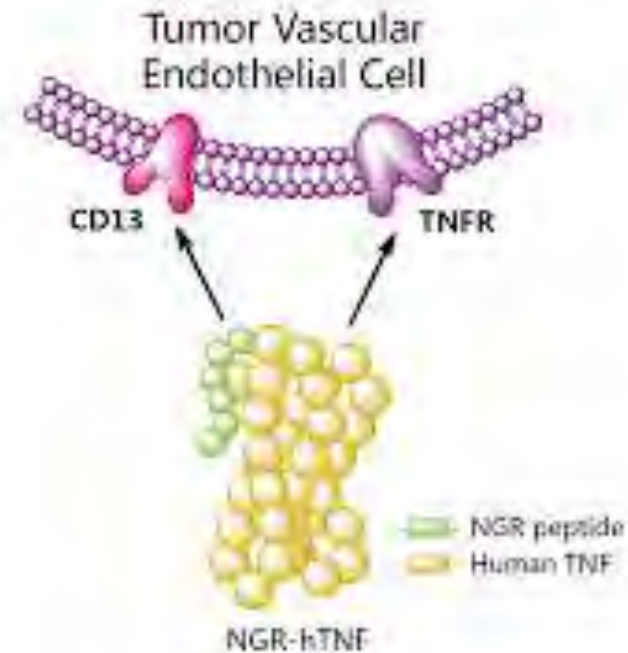
- **G-CSF: filgrastim, pegfilgrastim**
indikációk: kemoterápia-okozta granulocytopenia, allogén és autológ csontvelő-transzplantáció
- **IL-3 (GM-CSF fúziós molekula) – rekombináns protein- haemopoeticus őssejt diff.**
- **IL-11: oprelvekin - thrombopoeticus növekedési faktor, indikációk: kemoterápia-okozta 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- α (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

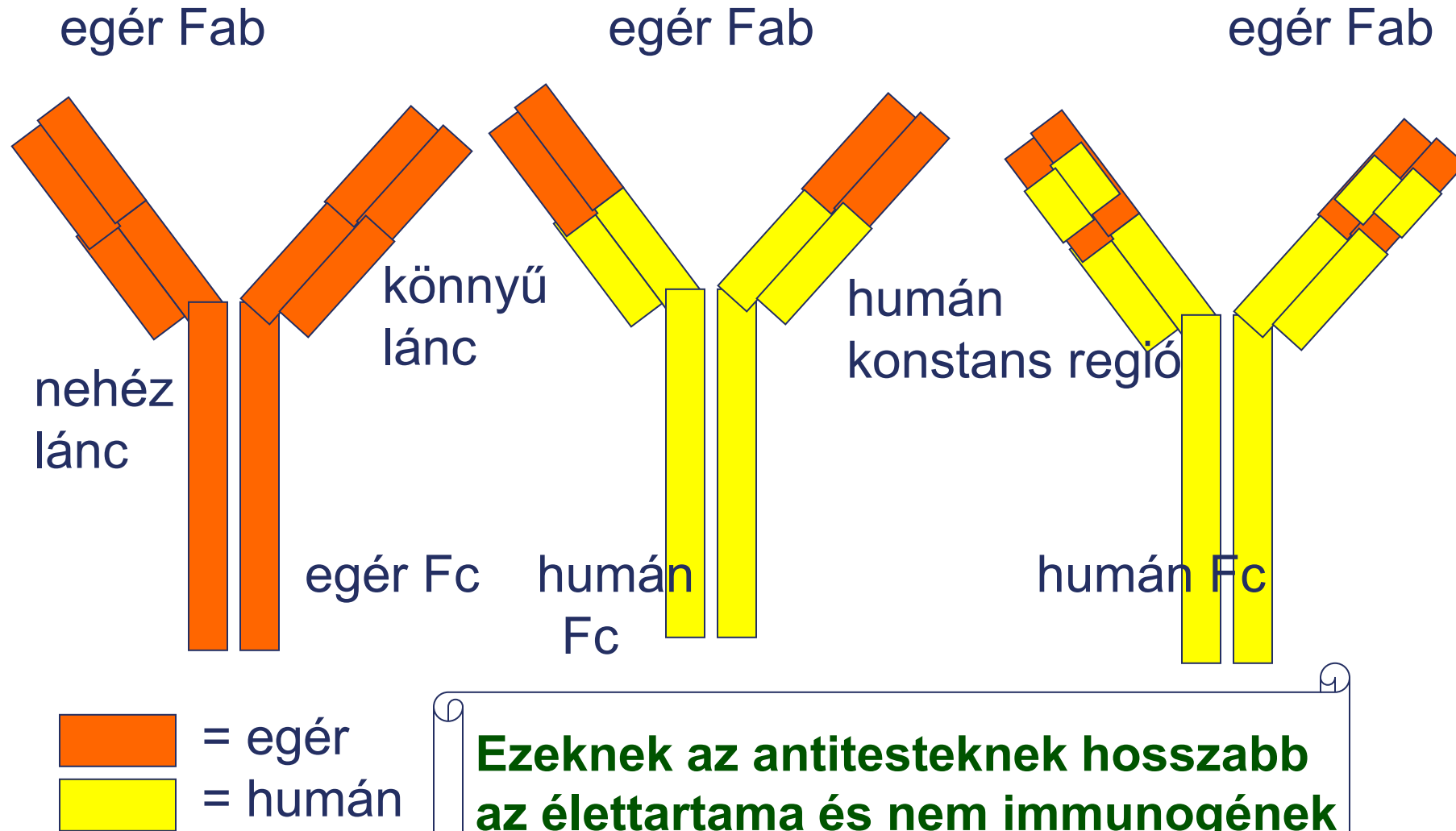
ada-li-mu-mab = HUMIRA

fantázianév–immun–humán–monokl. antitest

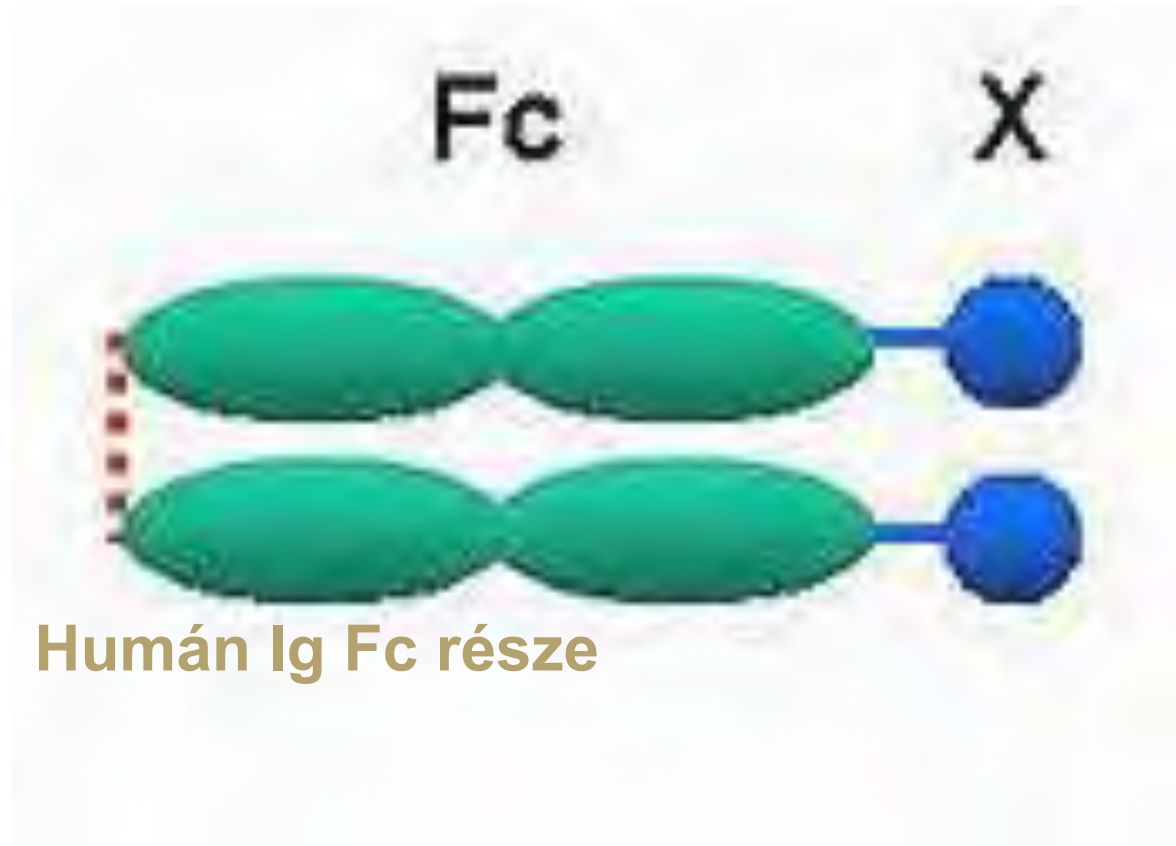
egér Moab

egér-humán kiméra
Moab

humanizált egér
Moab



A fúziós proteinek általános szerkezete



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 α lánc elleni AT):

anti CD 25 basiliximab

indikáció: graft rejekció

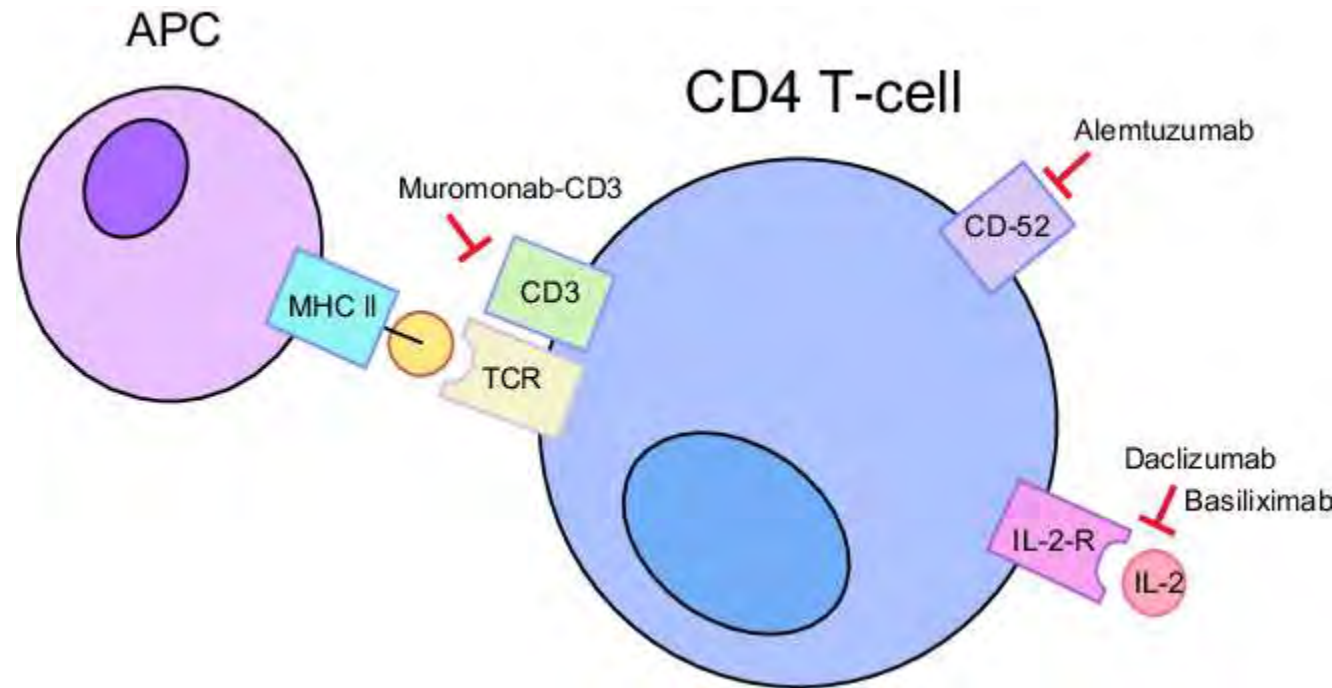
denileukin diftitox* - IL-2 + dift. toxin

indikáció: cutan T sejt lymphoma

‘irányított lövedék’

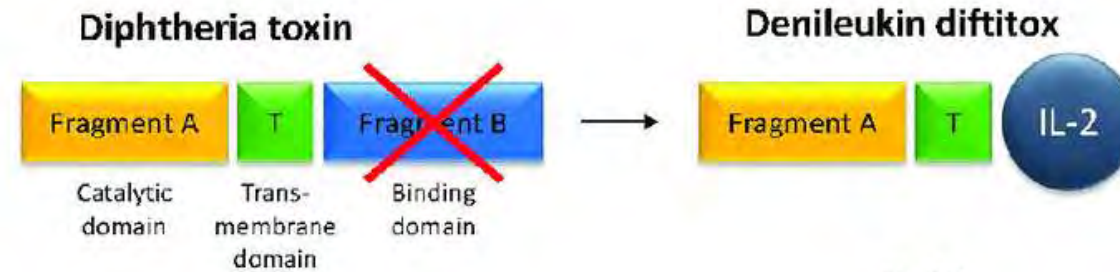
A zolimomab aritox egy anti-CD5 antitest, amely a ricin fehérje A-láncához kapcsolódik.

A denileukin diftitox diftéria-toxint tartalmazó konjugátum.

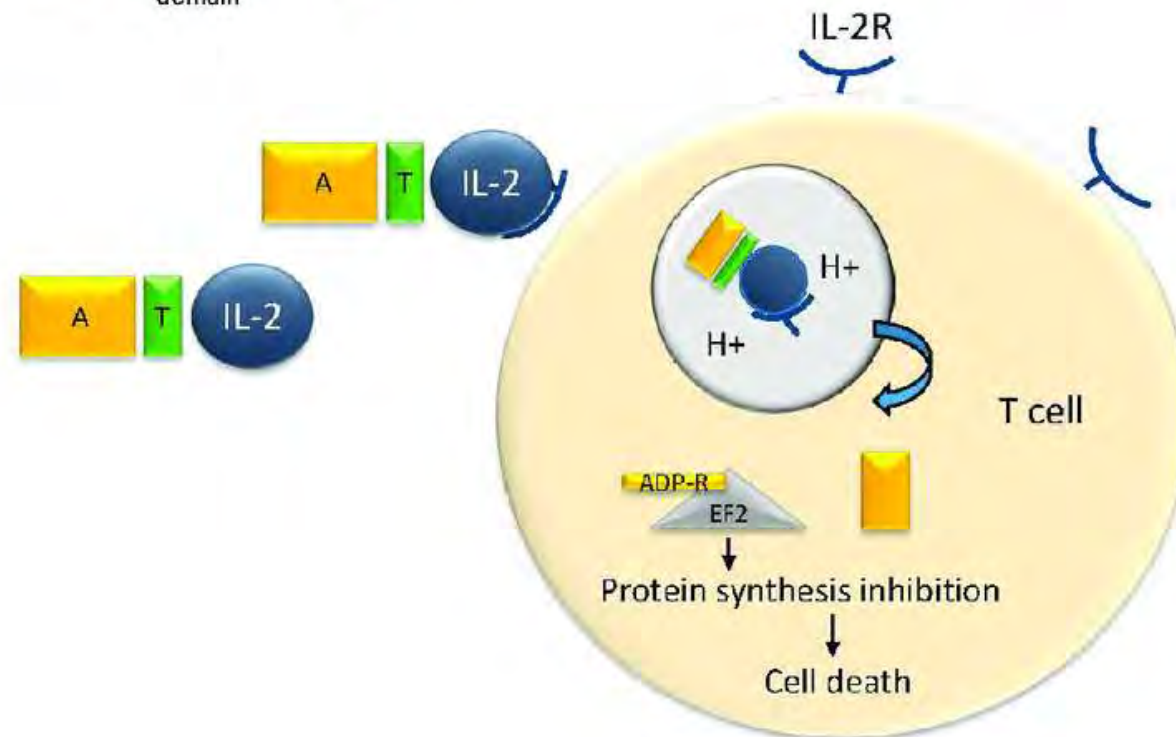


Denileukin diftitox

a



b



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).

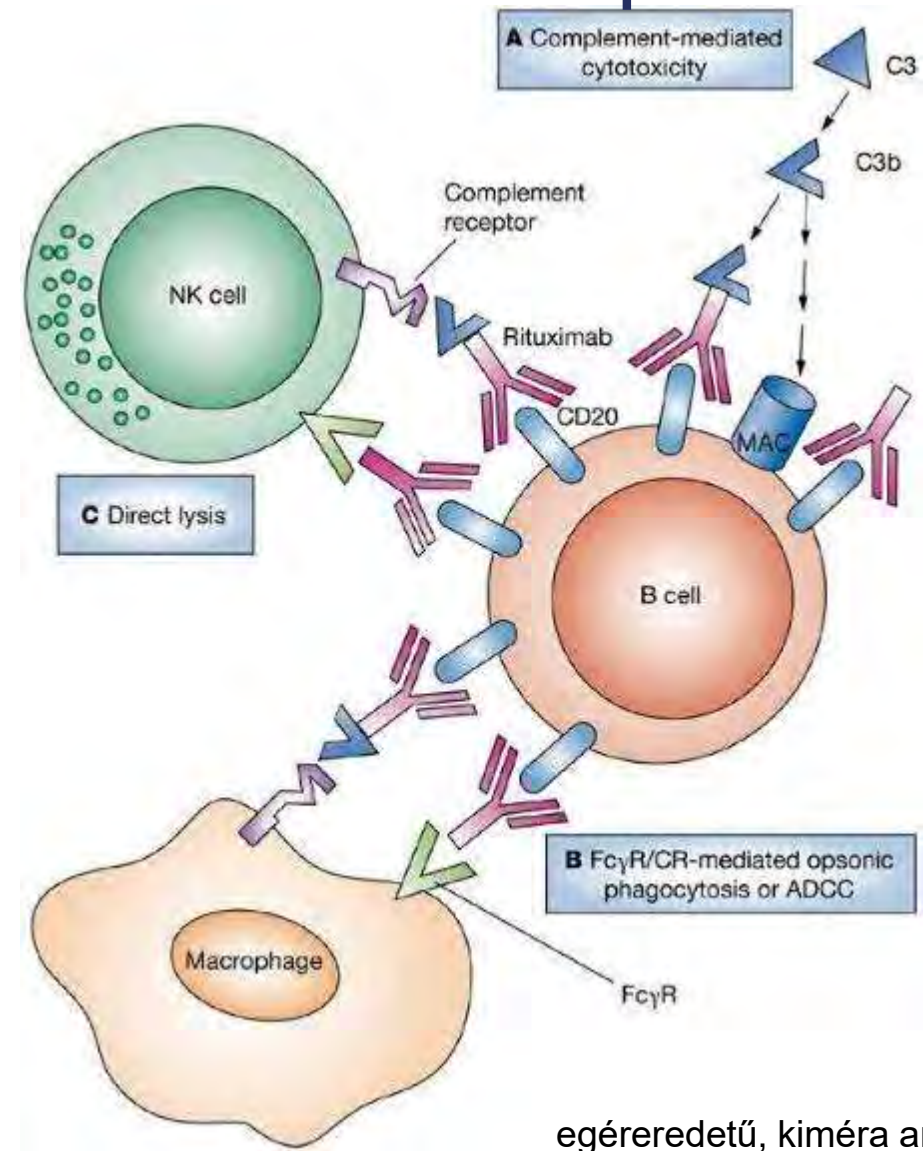
Általános sejtciklust szabályozó hatás.

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.

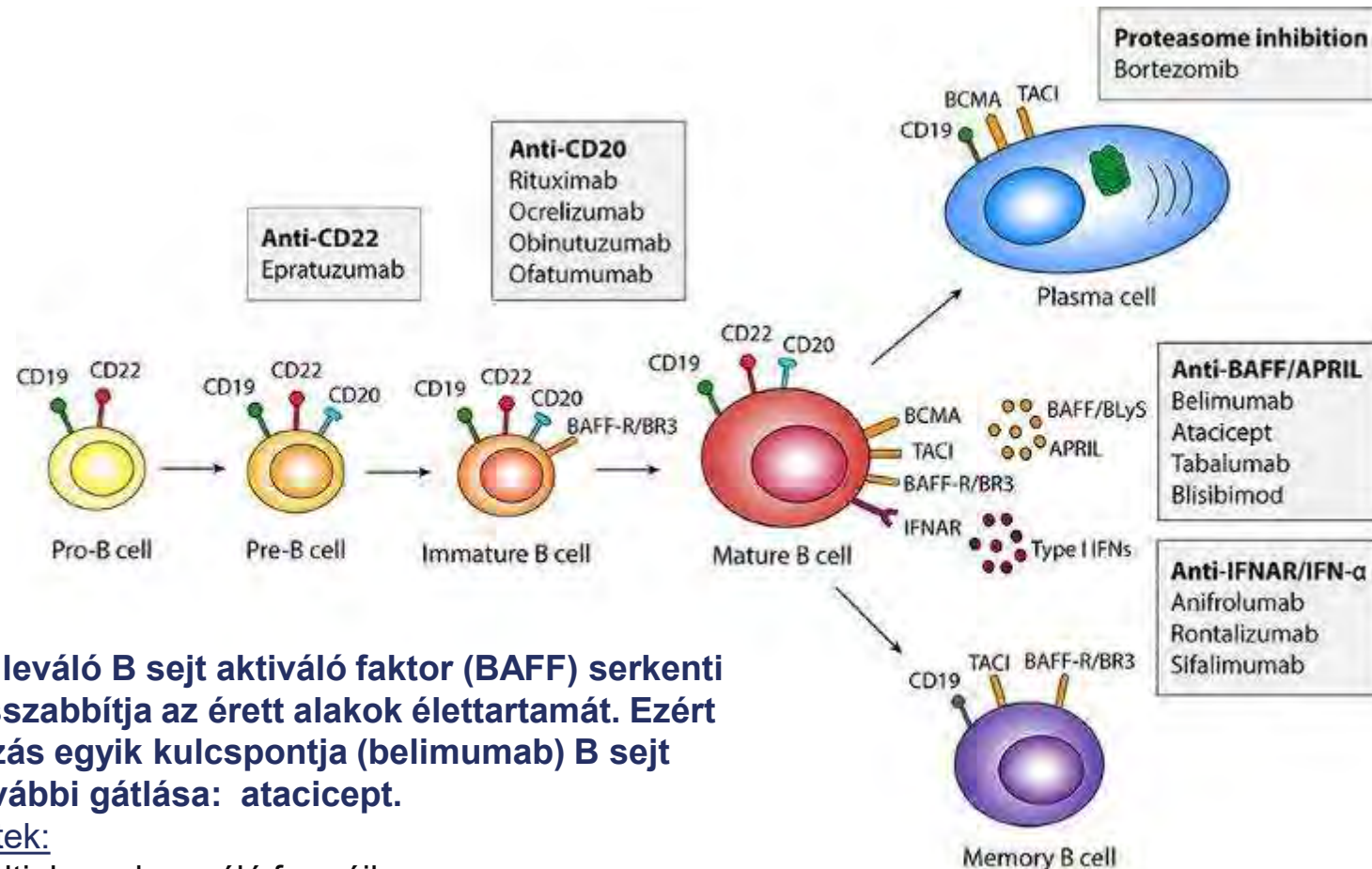
Apoptózist indukál.



egéreredetű, kiméra antitest

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 July2020. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.0031>

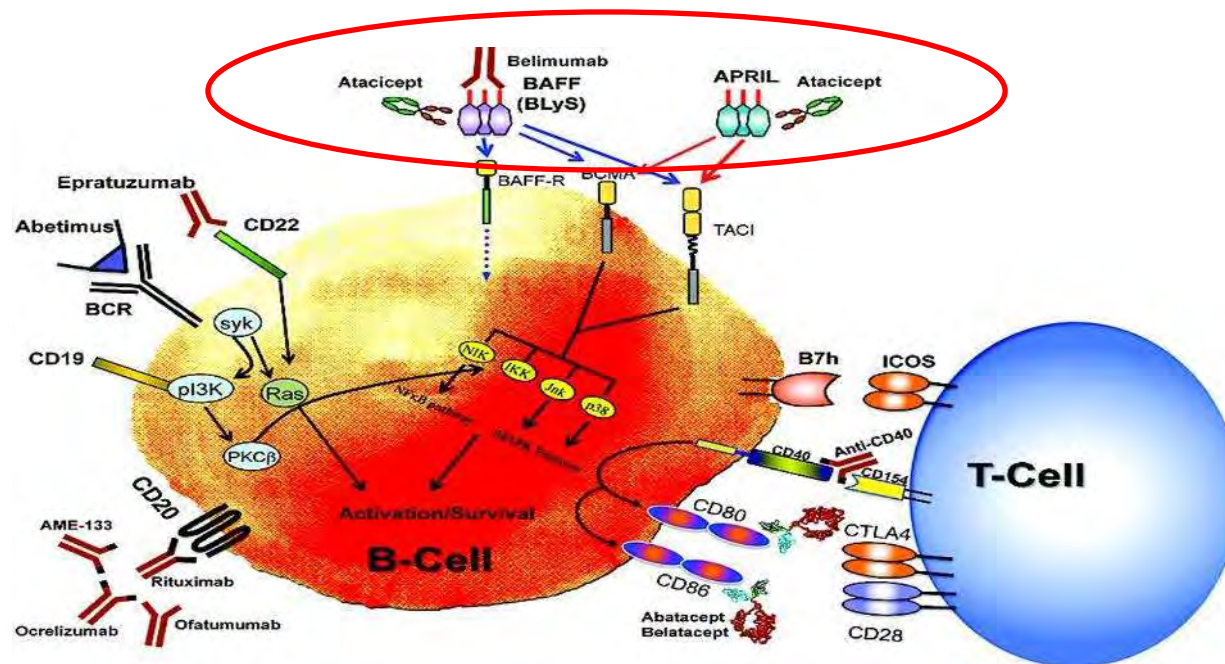
B sejt proliferáció gátlás

Belimumab

B lymphocita aktiváló faktor elleni humán monoklonális IgG1 λ 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.

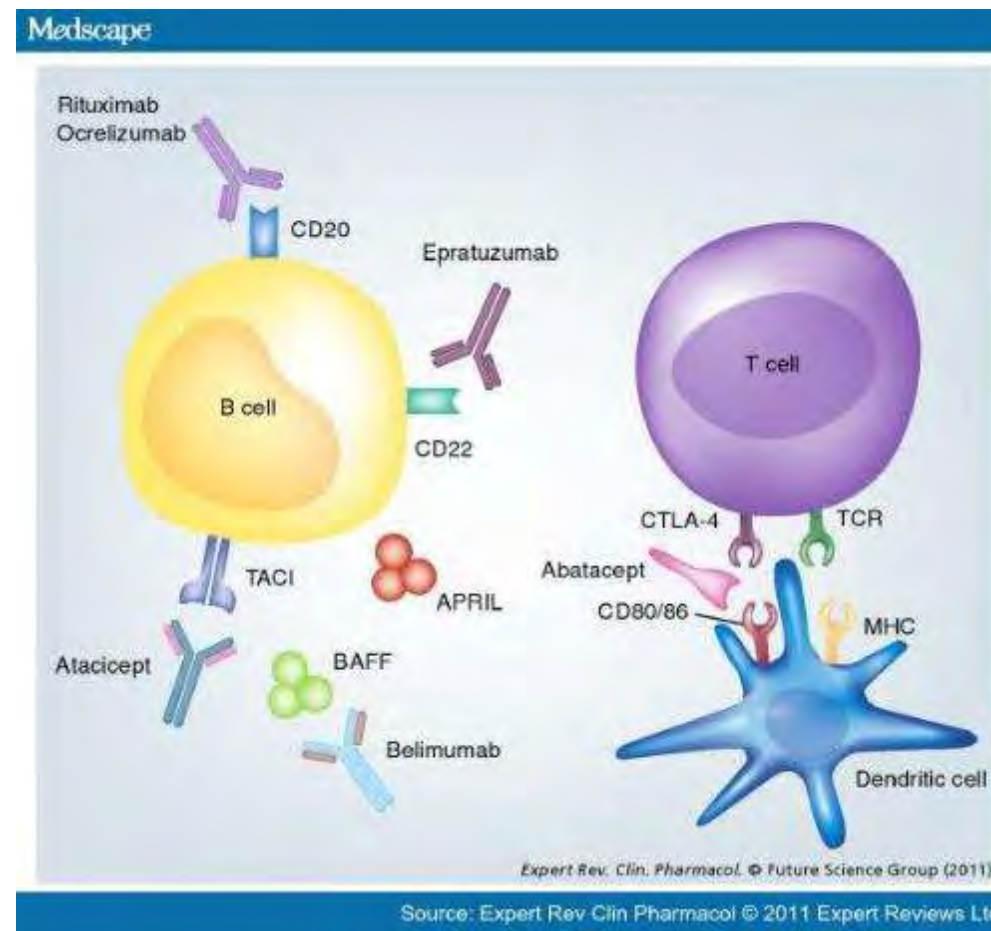
A BAFF gátlása meggátolja a tünetek megjelenését, vagy csökkenti azok súlyosságát SLE-ben.

Anti-BAFF Mab - Belimumab törzskönyvi indikációt kapott közepesen súlyos SLE-ben. Engedélyezték lupus nephritisben is.

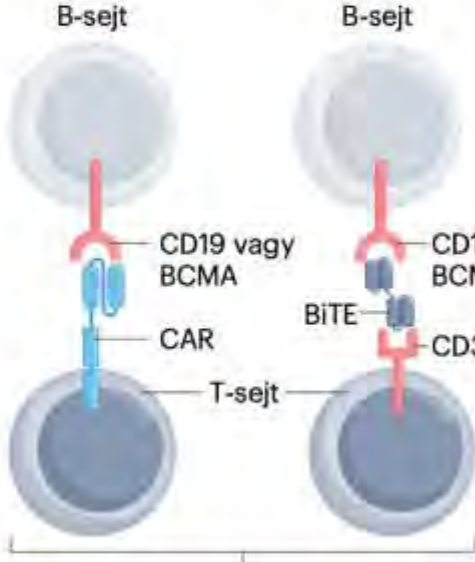
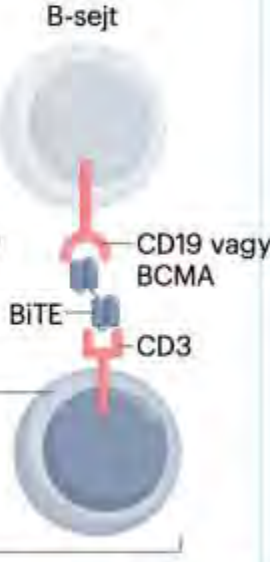
Navarra SV et al: Lancet 2011; 377:721-31., Furie R et al: Arthritis Rheum 2011; 63:3918-30
Ngoc LV: Exp Rev Clin Immunol 2016; 13: 1-12 Schrezenmeier E. JASN March 2018, 29: 741-758

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.



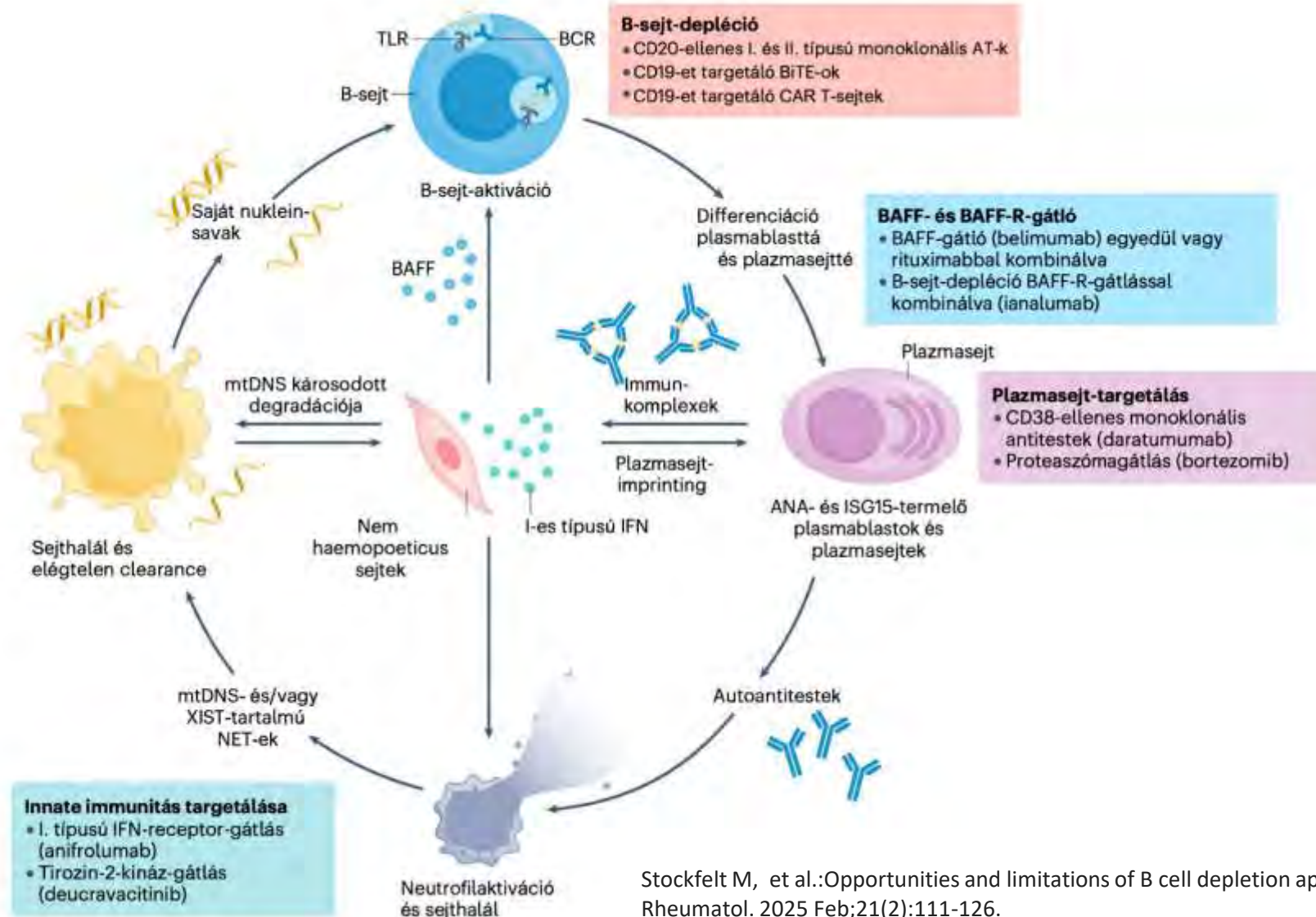
További B-sejtvonal-depléciós terápiák

	Potens depléció			Csökkent B-sejt-szám ismételt emelkedése	A plazmasejtek kórélettanának célzása	
Hatás-mechanizmus	Obinutuzumab	CAR T-cell	BiTE	Ianalumab	Daratumumab	Bortezomib
	 B-sejt CD20 Obinutuzumab	 B-sejt CD19 vagy BCMA CAR T-sejt	 B-sejt CD19 vagy BCMA BiTE CD3	 B-sejt BAFF-R Ianalumab	 Plazmasejt CD38 Daratumumab	 Plazmasejt Bortezomib
Fejlesztések a rituximabhoz képest	• Humanizált az immunogenitás csökkentésére • Fukózmentesített Fc-régió az FcγRIII-affinitás emelésére • Javított B-sejteket targetáló citotoxicitás	• A CD19 vagy BCMA targetálása, amelyek nagyobb mértékben expresszálódnak • A T-sejtek bevonásával potenciálisan hatékonyabb sejtedepléció		• Teljesen humán eredetű az immunogenitás elkerülésére • Fukózmentesített Fc-régió az FcγRIII-affinitás emelésére • BAFF-R-gátlás	• Más B-sejt-szubpopulációk megkímélése	

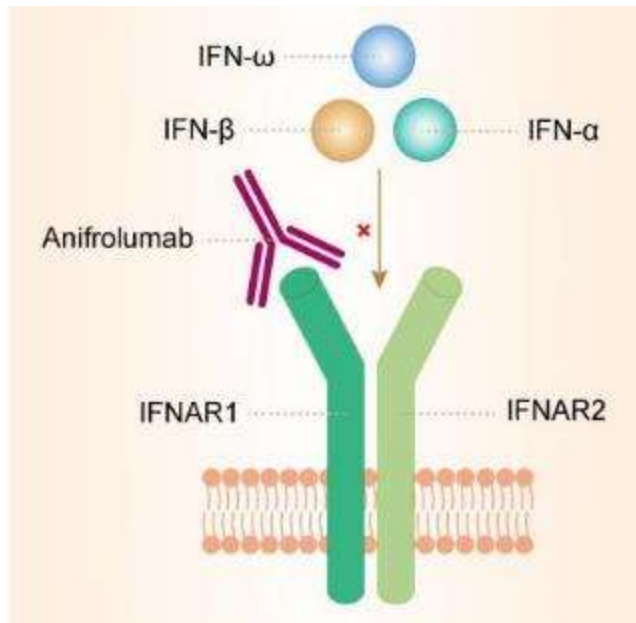
Kiméra antigén receptor(CAR)
Bispecific T-cell Engager (BITE)

Stockfelt M, et al.: Opportunities and limitations of B cell depletion approaches in SLE. Nat Rev Rheumatol. 2025 Feb;21(2):111-126.

B-sejt-intrinsic és extrinsic patomechanizmusok



Stockfelt M, et al.: Opportunities and limitations of B cell depletion approaches in SLE. Nat Rev Rheumatol. 2025 Feb;21(2):111-126.



I típusú interferon
receptorhoz kötődik.

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

Anifrolumab

TULIP-2 RCT

Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points.

End Point	Placebo (N=182) ^a	Anifrolumab, 300 mg (N=180) ^a	Difference (95% CI) ^a	Adjusted P Value [†]
	<i>number/total number (percent)</i>		<i>percentage points</i>	
Primary end point: BICLA response at wk 52 [‡]	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 [§]	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 [¶]	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	34/90 (37.5)	30/71 (42.2)	4.7 (−10.6 to 20.0)	0.55 ^{**}
Annualized flare rate through wk 52 ^{††}	0.64	0.43	0.67 (0.48 to 0.94) ^{‡‡}	0.08 ^{**}

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*

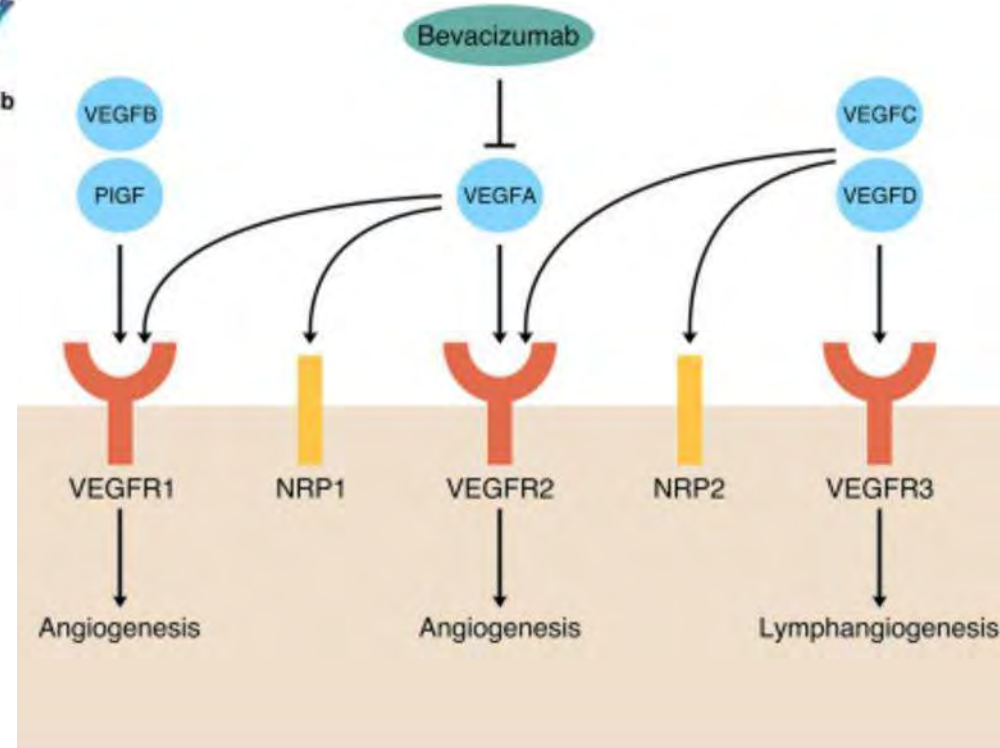
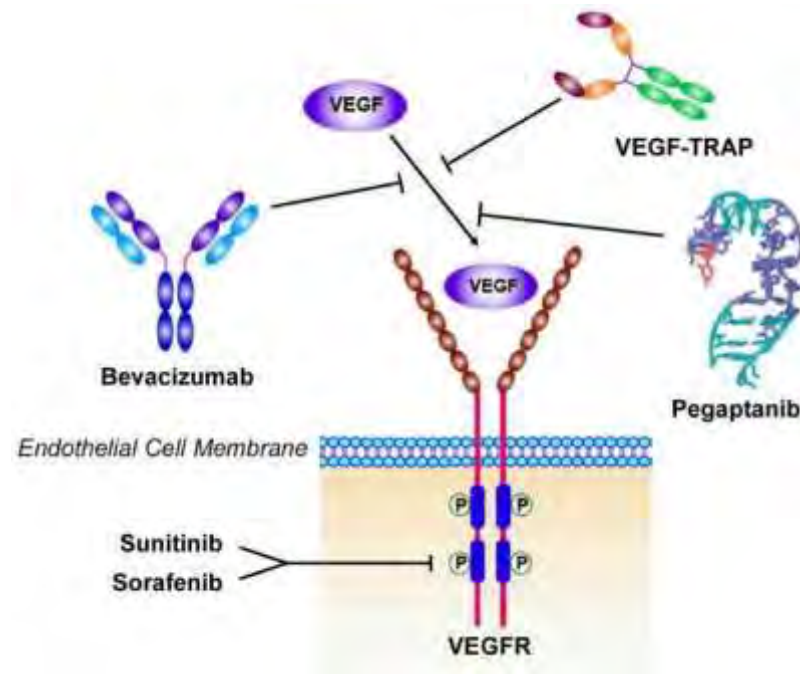
CD152 (CTLA-4): ipilimumab – melanoma

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.

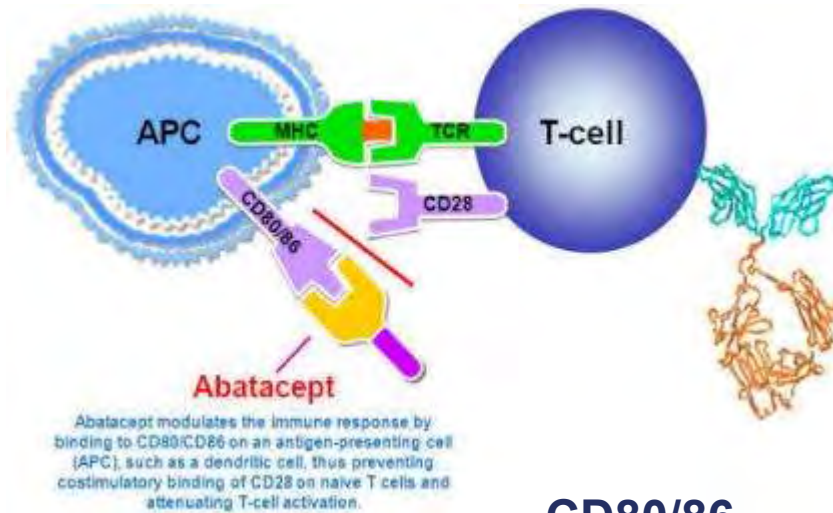
α -4-integrin elleni monoklonális antitest natalizumab: Crohn betegség, sclerosis multiplex

Vascularis endothel növekedési faktor elleni monoclonalis antitest



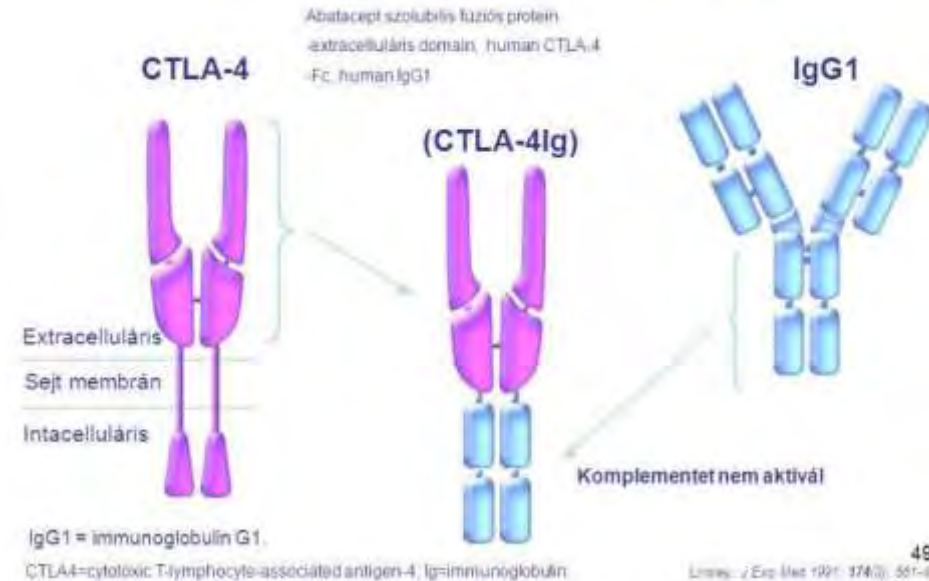
altmeyers.org

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 nokturnális hemoglobinuria (PNH); • atípusos hemolitikus urémiás szindróma (aHUS APS)

Fresolimumab - TGF- β elleni monoclonalis antitest (SSc ILD)

IgE: elleni **monoklonális antitest : omalizumab**

- **asthma, krónikus spontán urticaria**

Az omalizumab rekombináns DNS-ből származó, humanizált monoklonális antitest, 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

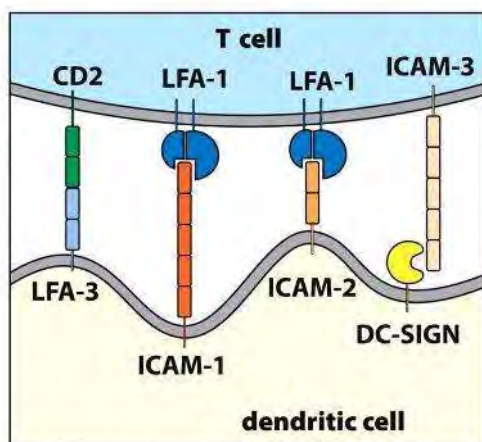
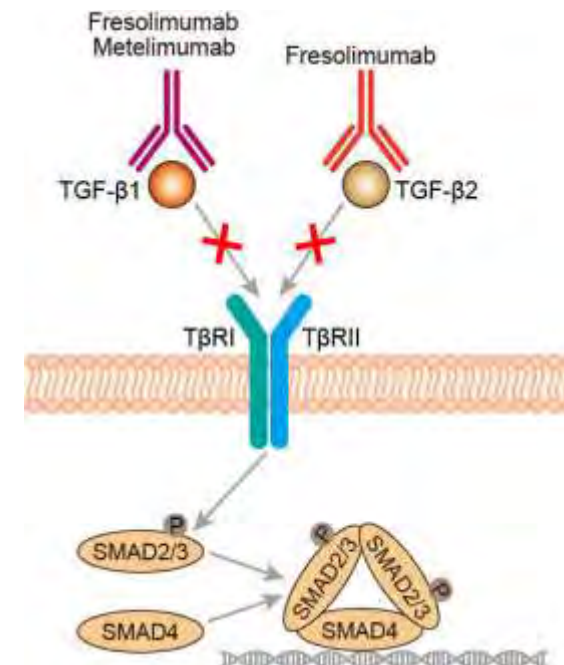
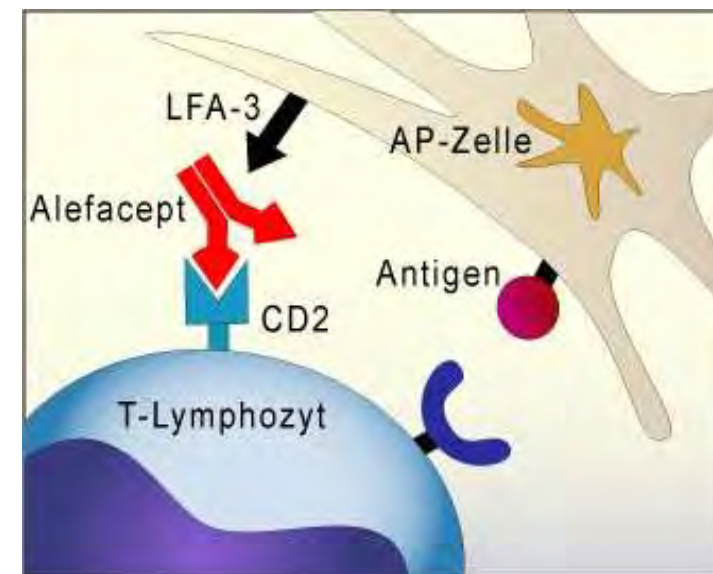


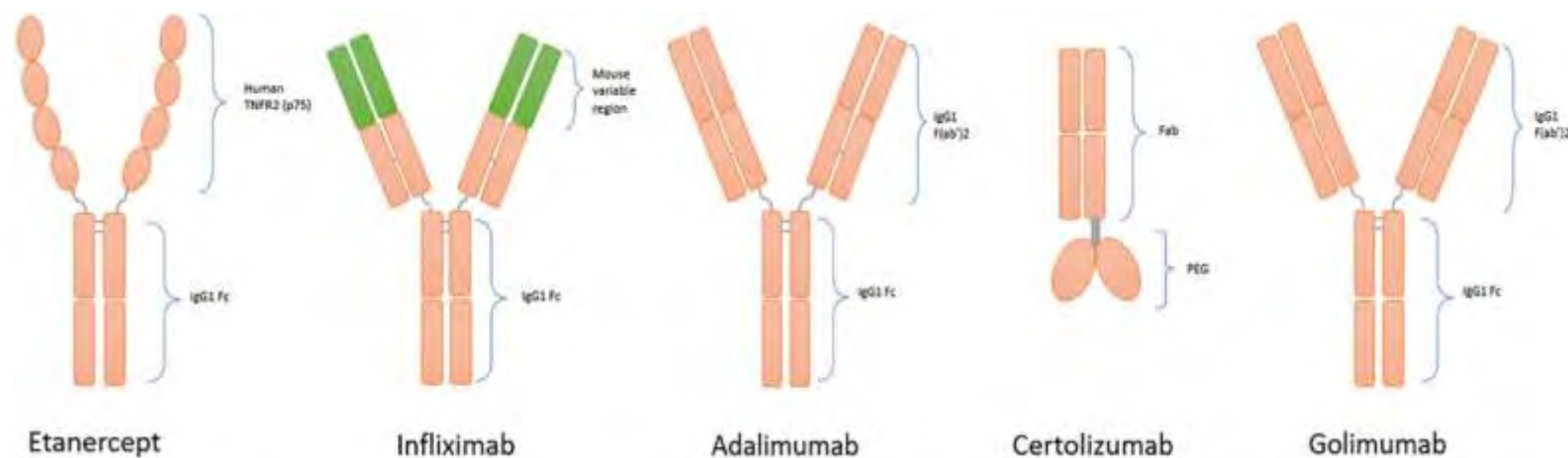
Figure 8.8 The Immune System, 3rd, © Garland Science 2009

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



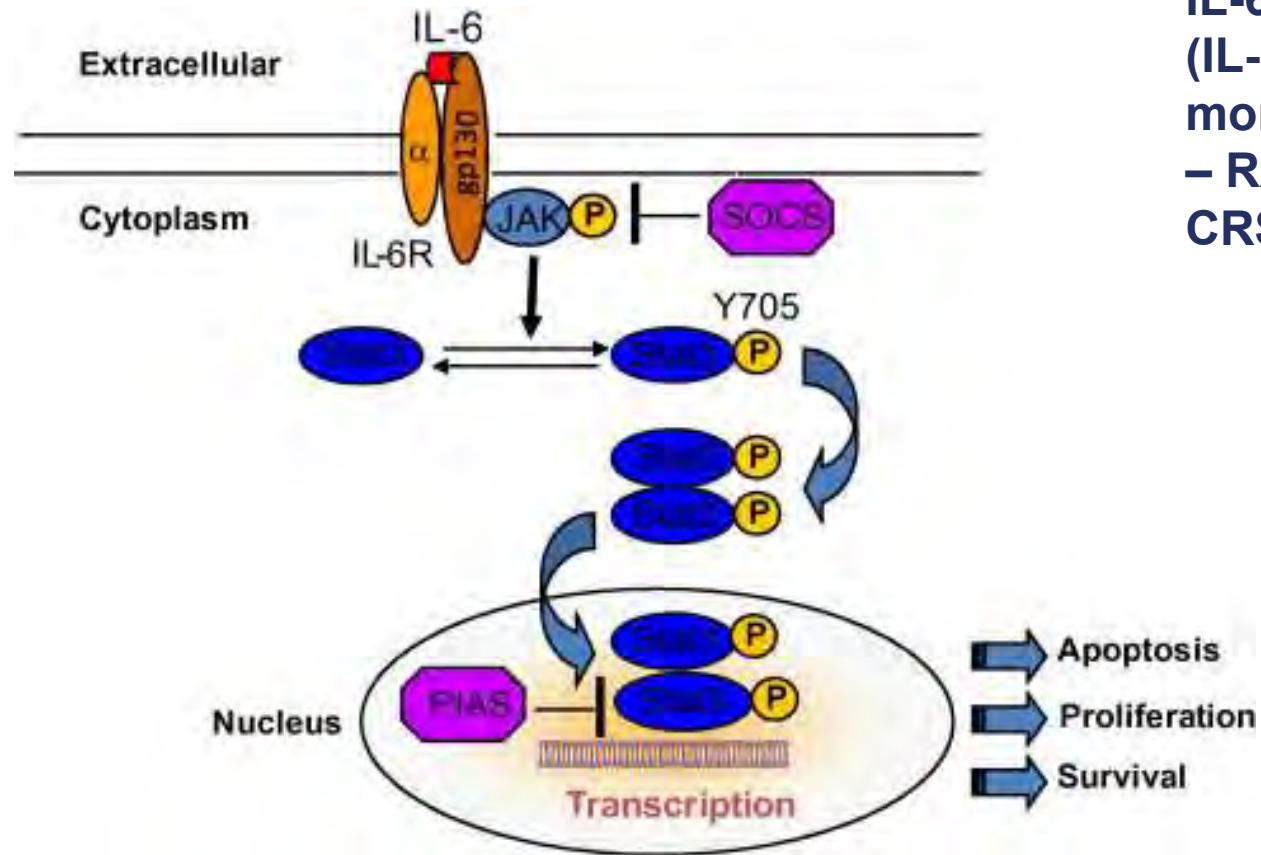
2. Citokin antagonisták

- **IL-1:** anakinra (IL-1 receptor fúziós protein) – *RA, CAPS, FMF, Still, COVID -19*
canakinumab IL-1 β monoklon. antitest - *CAPS*
(Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) , *FMF, Still, Arthritis urica*
- **TNF- α :** etanercept (TNF- α 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.*



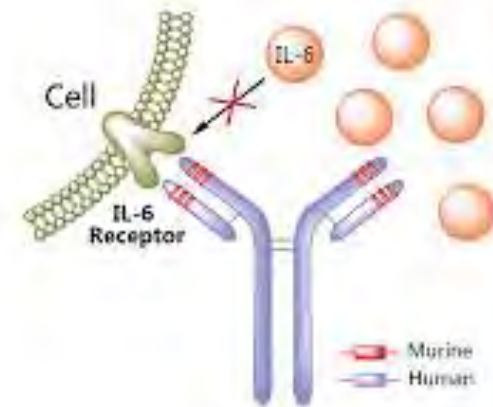
IL-6 jelátvitel gátlás

IL-6 jelátvitel



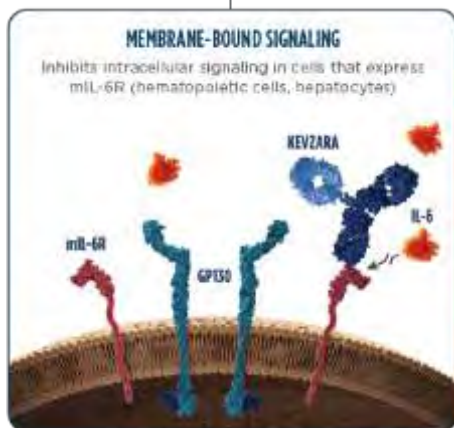
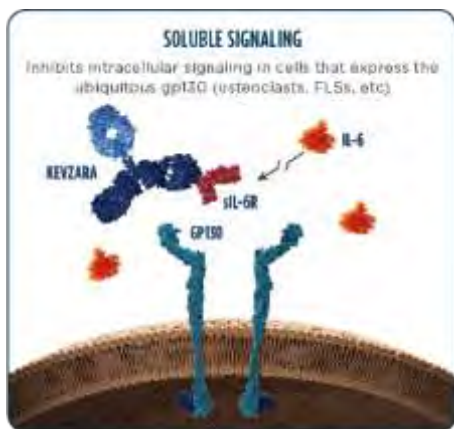
Tocilizumab

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



IL-6 jelátvitel gátlás

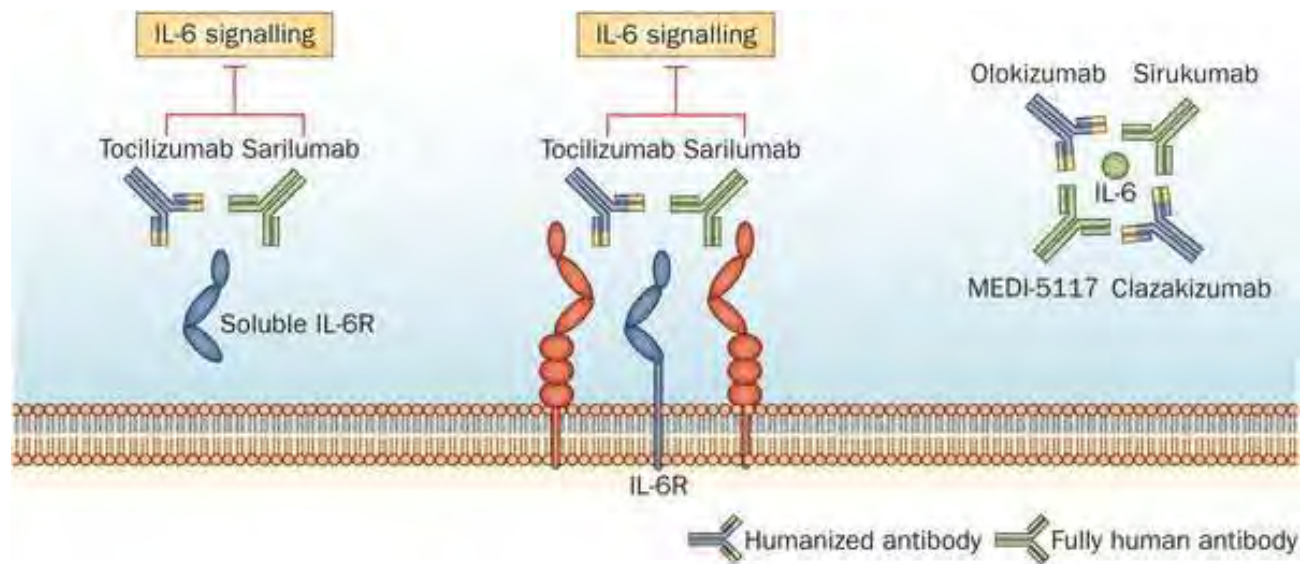
Sarilumab



OBSERVED EFFECTS OF SARILUMAB BASED ON PHARMACODYNAMIC STUDIES¹

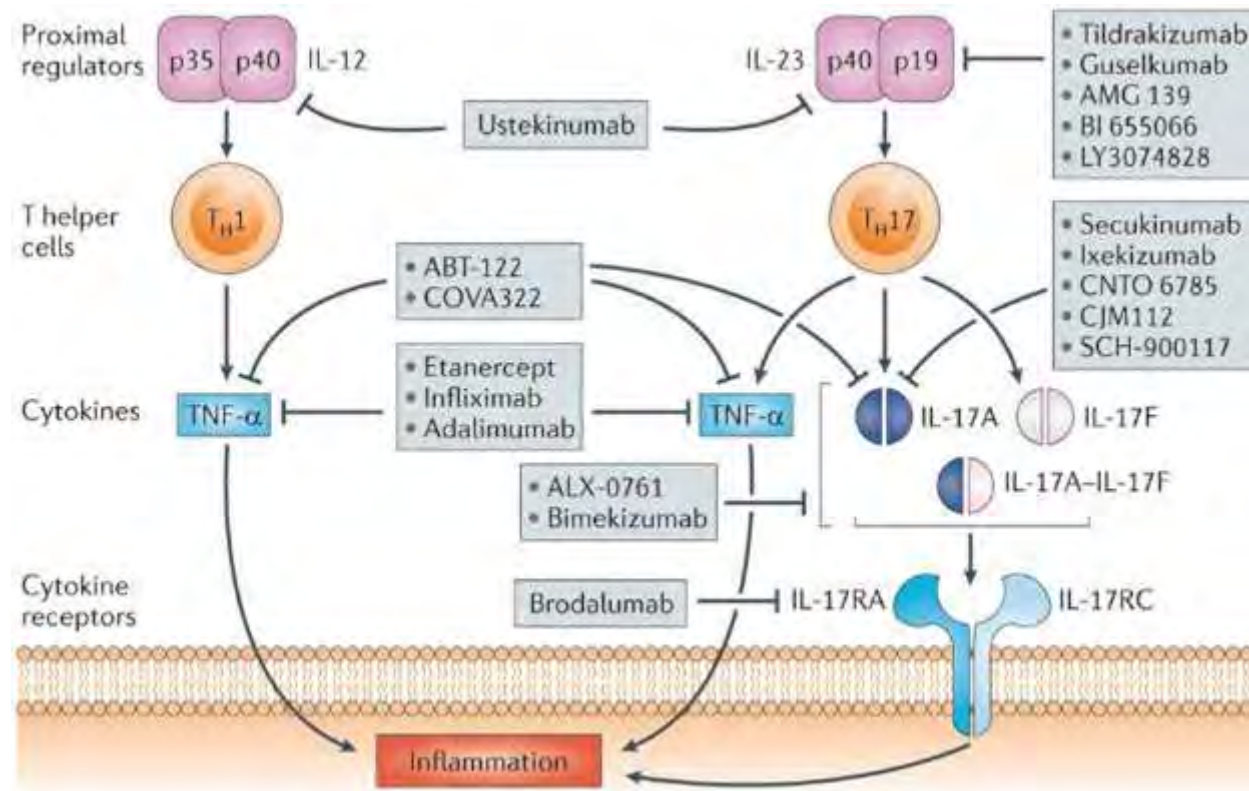


A sarilumab az interleukin-6 (IL-6) receptor alfa alegysége elleni humán monoklonális antitest, amelyet kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő. sIL-6R-t és a mIL-6R-t egyaránt megköti. A sarilumab receptor affinitása 15-22-szer erősebb a tocilizumabénál.



Nature Reviews | Rheumatology

IL-17-IL-23 tengely gátlása



Nature Reviews/ Drug Discovery

Mechanism of action

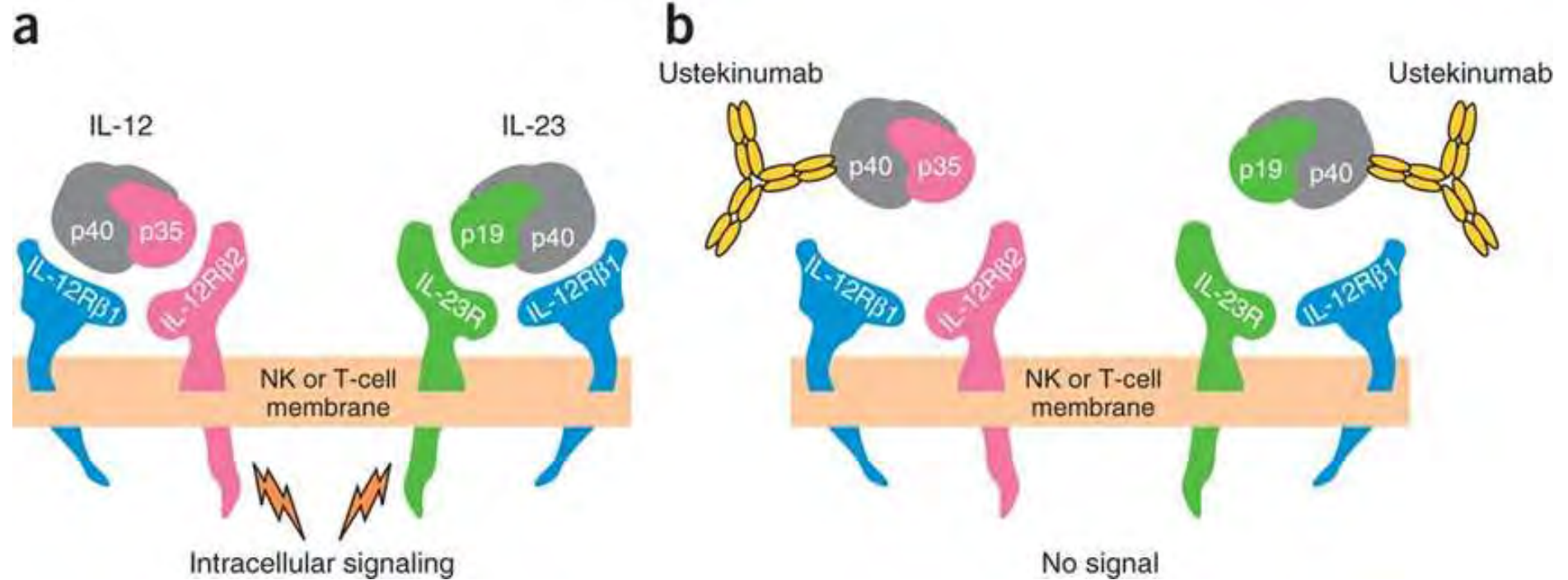
Monoclonal antibody against p40 subunit of IL-12 and IL-23
 Monoclonal antibody against p19 subunits of IL-23
 Monoclonal antibody against IL-17A
 Monoclonal antibody against IL-17RA
 Monoclonal antibody against IL-22
 Small molecule suppressing the synthesis of IL-23 and IL-12

Drug

Ustekinumab
 Tildrakizumab, guselkumab
 Secukinumab, ixekizumab
 Brodalumab
 Fezakinumab
 Apilimod

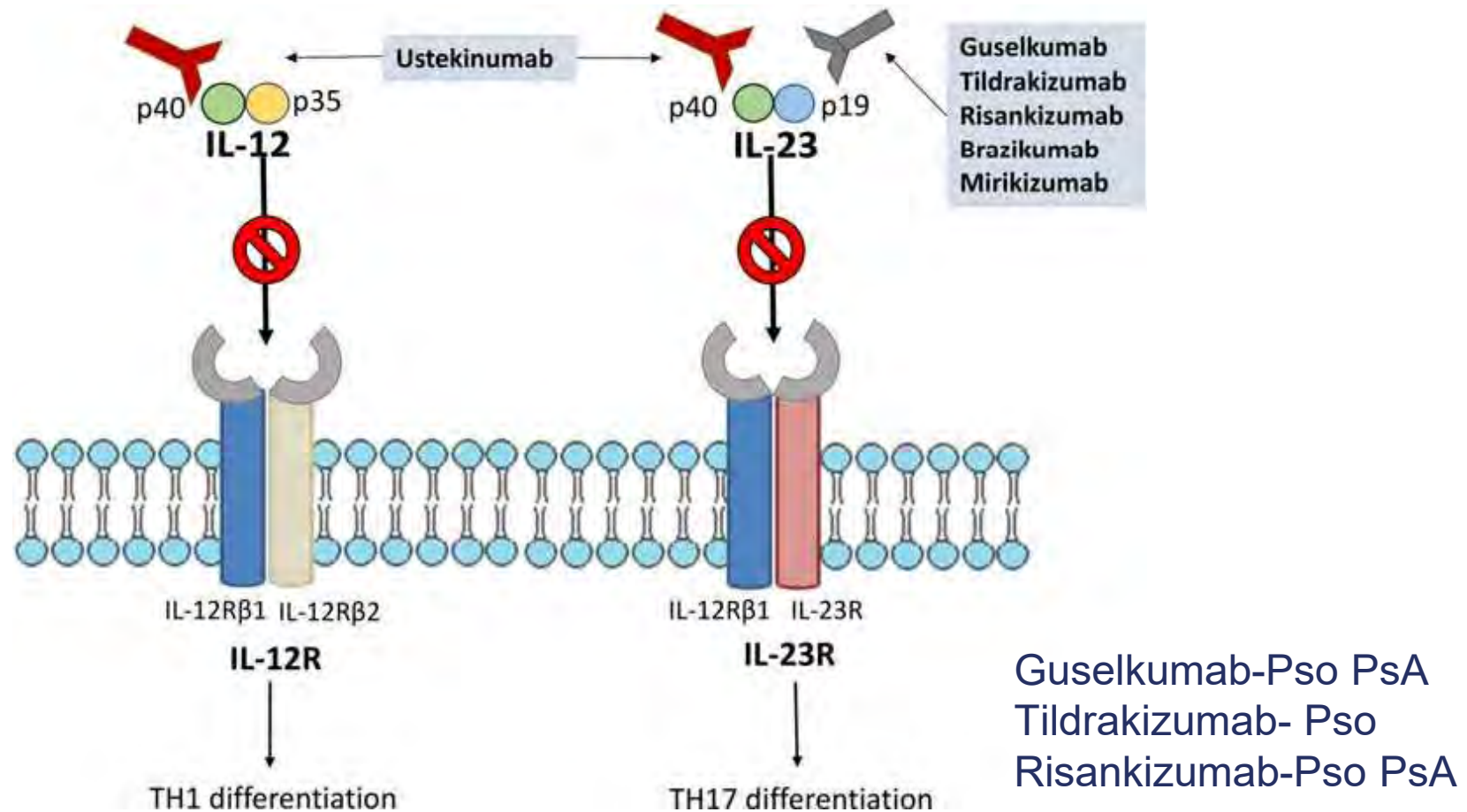
■ IL-12/23 gátlás: ustekinumab

■ Indikáció : PsA, plakkos psoriasis



Nature Biotechnology 29(7):615-24

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

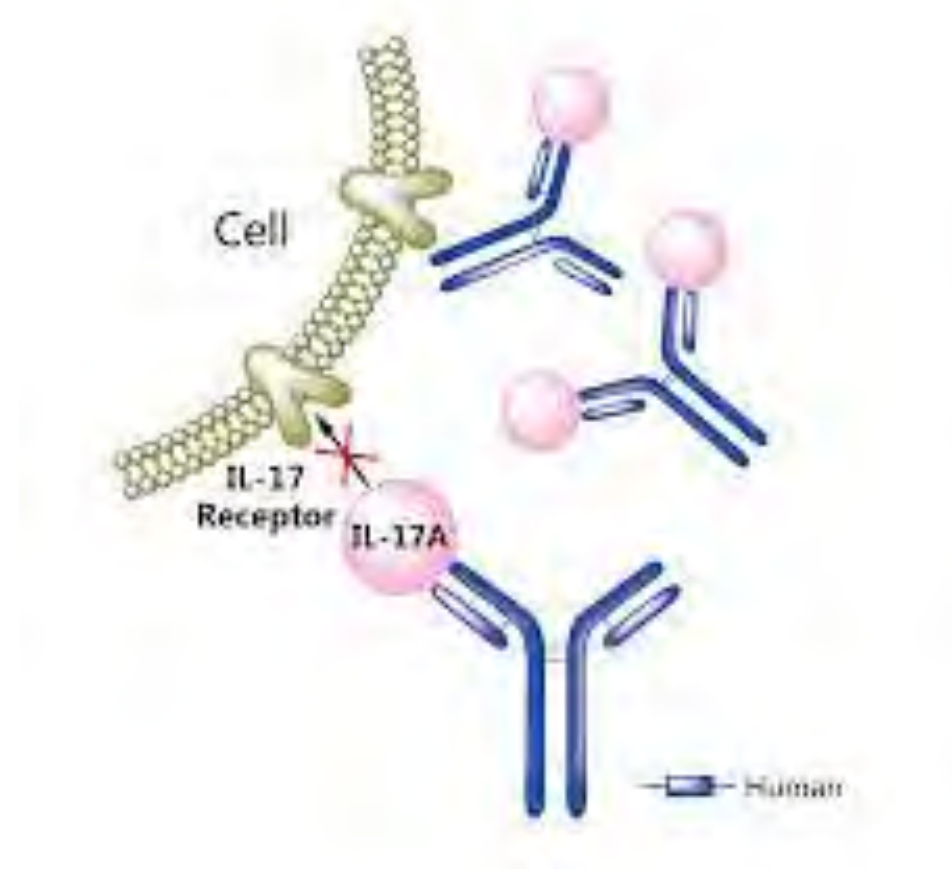
IL-17 gátlás

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

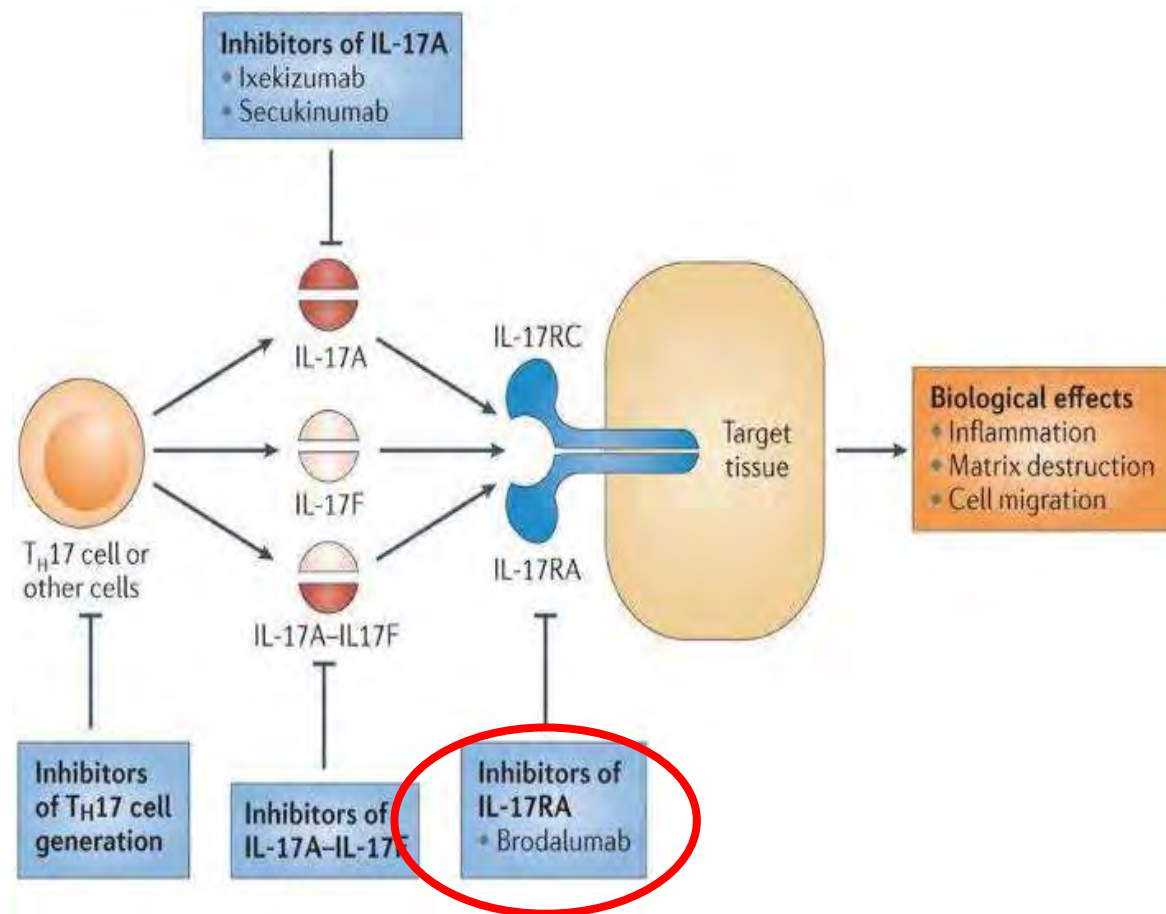
Indikációk: SpA, PsA , Plakkos psoriasis



Curr Ops In Treat in Rheum
2015 (1); 221-230.

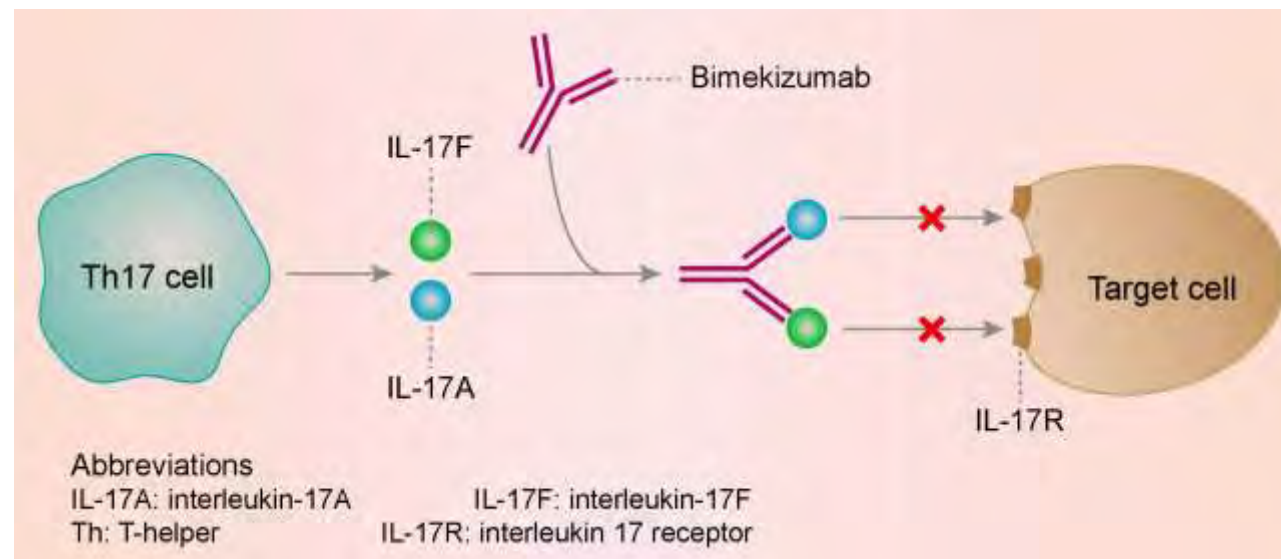
IL-17RA gátlás

Humán monoklonális IgG2 típusú IL-17 R elleni antitest- Brodalumab



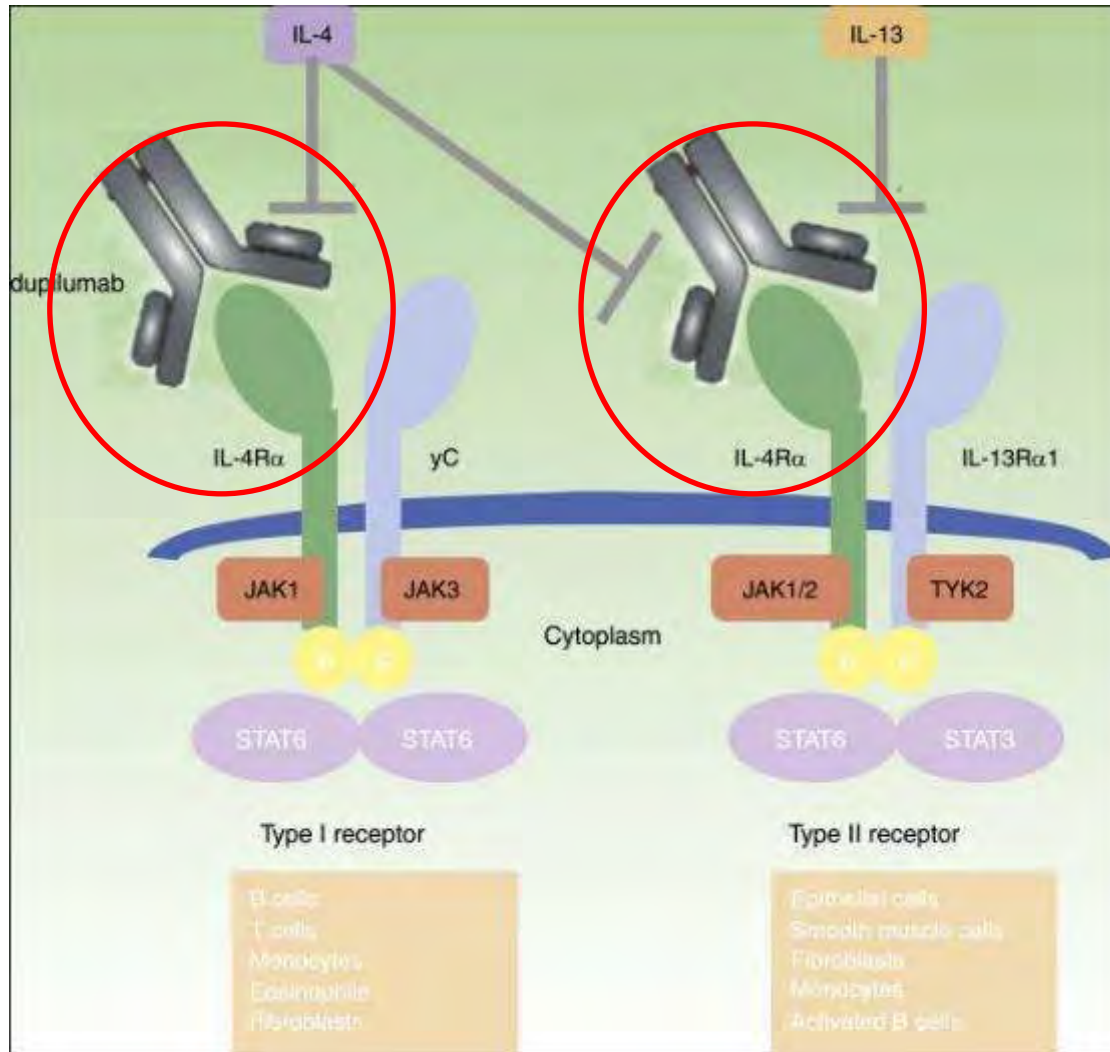
IL-17A és IL-17 F gátlás

Humanizált IgG1 monoklonális antitest - Bimekizumab



Nature Reviews Drug Discovery volume 12, pages815–816 (2013)

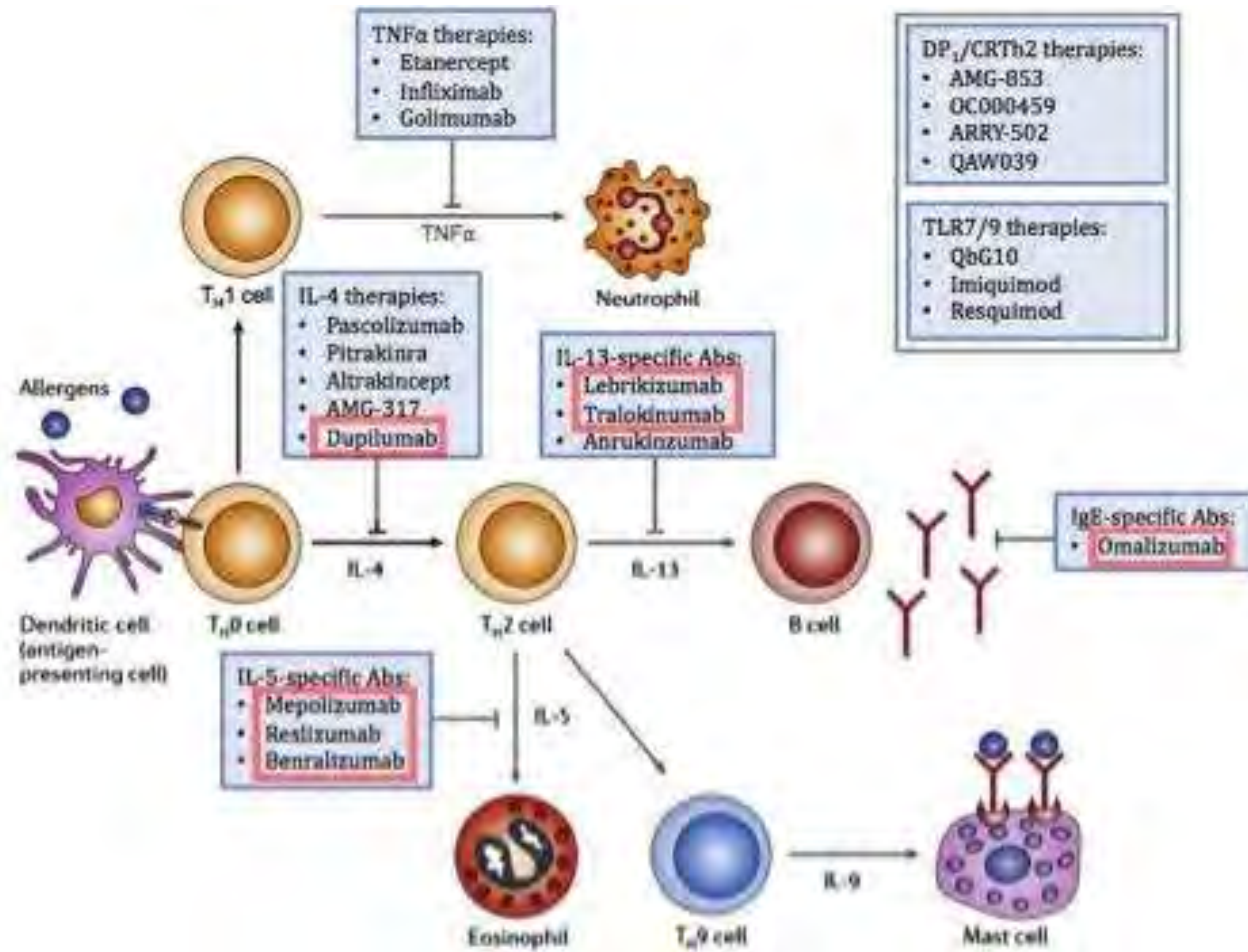
IL-4 és IL-13 gátlók - Asthma kezelése



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

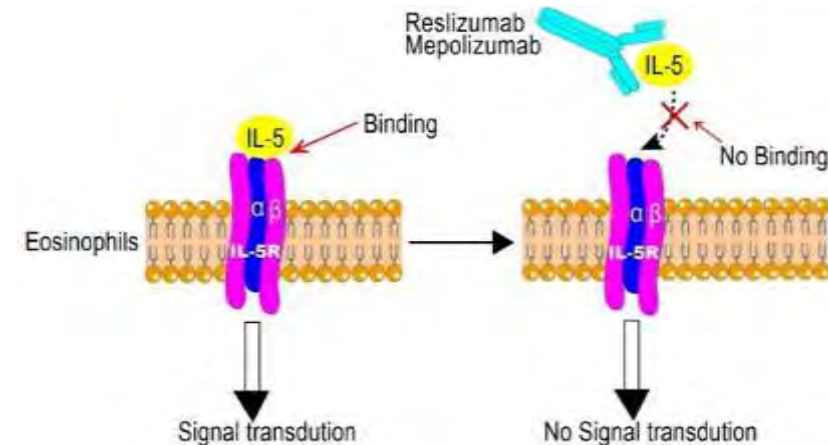


Mepolizumab- Eosinophil granulomatosis polyangiitis (EGPA)

Mepolizumab, Reslizumab - IL-5 gátló monoclonalis antitest -

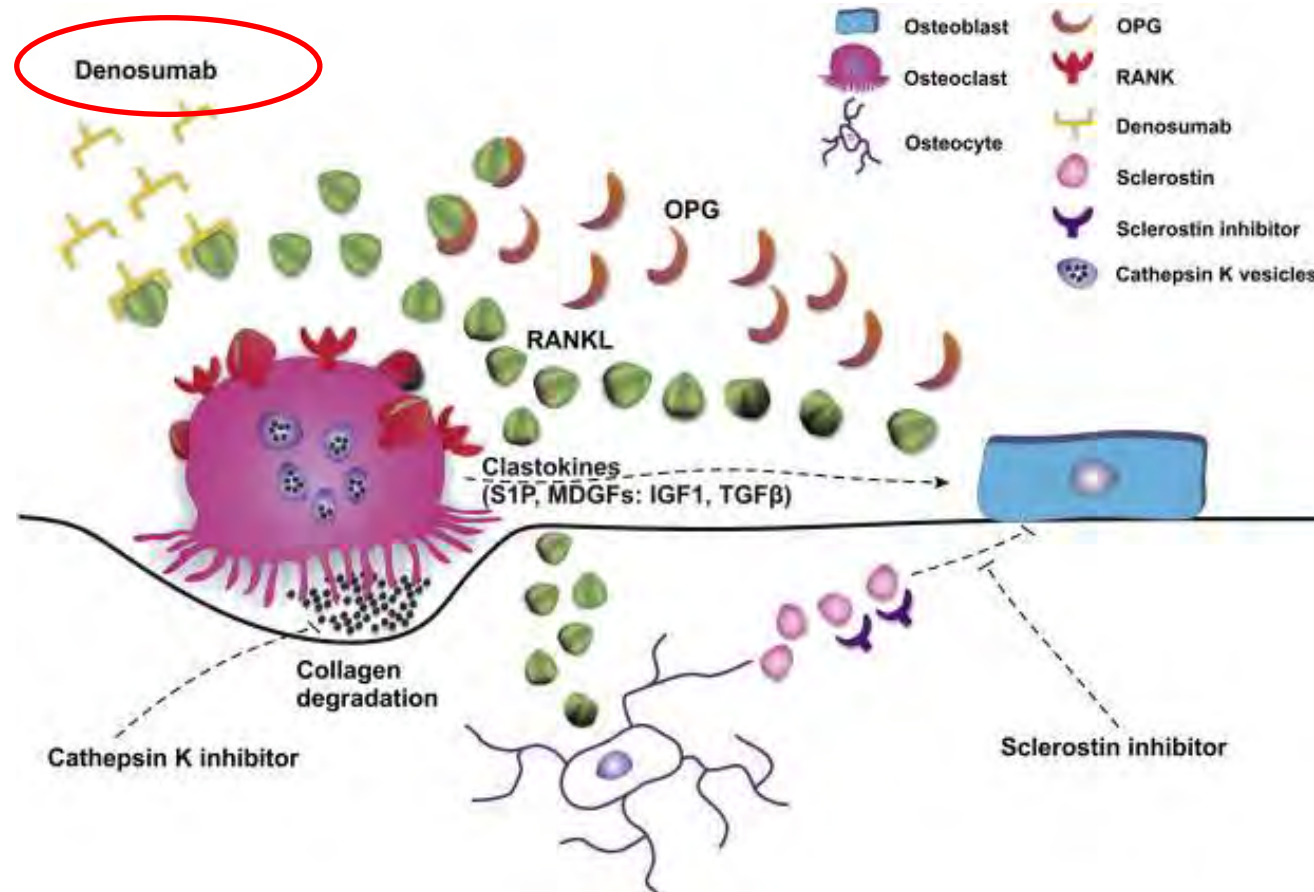
Benralizumab - IL-5 receptor antagonist - (súlyos eozinophyl asthmában)

Dupilumab - IL-4 R α -hoz kapcsolódó monoclonalis antitest



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.

Makras P. et al.: Novel therapies for osteoporosis. Metabolism, 2015, 64, 1199-1214.

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.

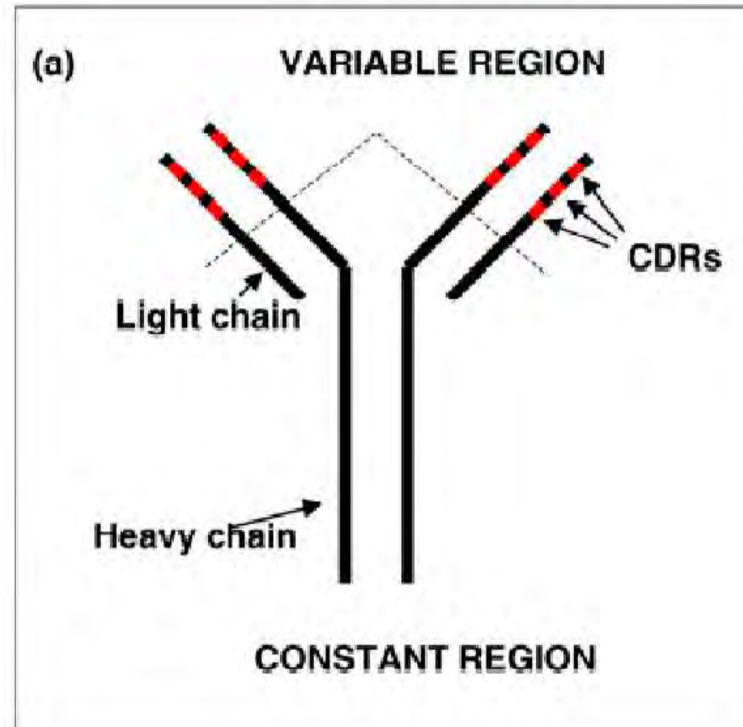
Potenciálisan minden biológiai terápiás készítmény, biotechnológiai módszerrel előállított protein képes nem kívánt immunreakció kiváltására.

Ennek következménye:

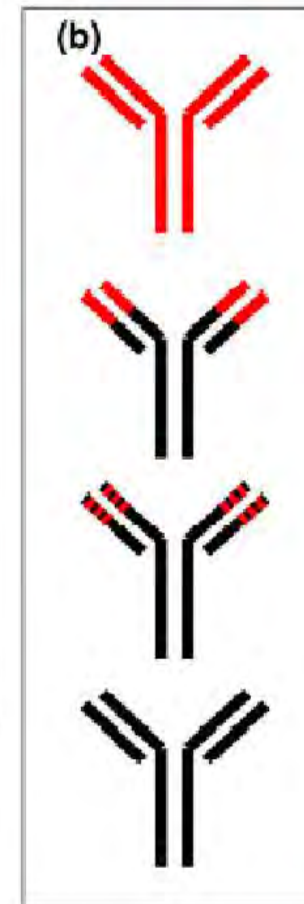
- Hatásvesztés/neutralizáció
- Allergia/anaphylaxia
- Autoimmunitás

Schellekens H, et al. Clin Ther 2002;24:1720-1740.

Terápiás antitestek elleni antitestek



Fc regio módosítása,
Isotípus: eltérő hatás



Egér **HAMA**
human anti mouse antibodies

Chiméra **HACA**
human anti-chimeric-antibodies

Humanizált **HAHA**

Humán **HAHA**
human anti-human antibody

➤ **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)

Immunogenitás

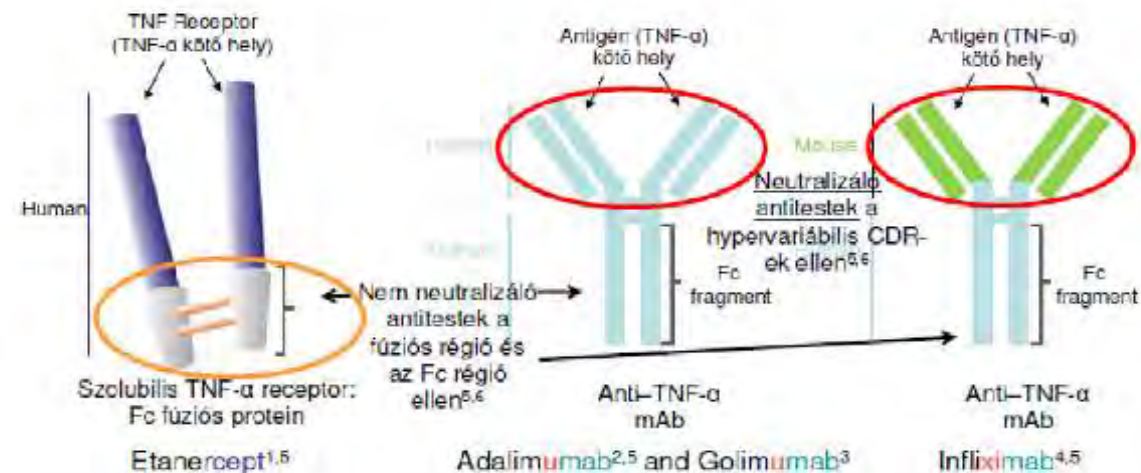
Gyógyszer-elleni antitestek hatásmechanizmusa, típusai

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.



Etanercept egyedi struktúrájú fúziós protein (humán szolubilis TNF-α receptor+ IgG1 Fc fragment)

Adalimumab és Golimumab humán mAb-ök

Infliximab chimericus mAb (humán konstans és egér variábilis régió)

1. Ehrenfeld E, et al. J Clin Invest. 1996;98:1051-1058; 2. Humana Biotec; 3. Simponi EU SmPC; 4. Remicade EU SmPC; 5. Emswiler J, et al. J Clin Invest. 2003;111:100-108; 6. Meisner R, et al. Mol Med. 2003;9:210-218.

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.

Biohasonló - bioszimiláris

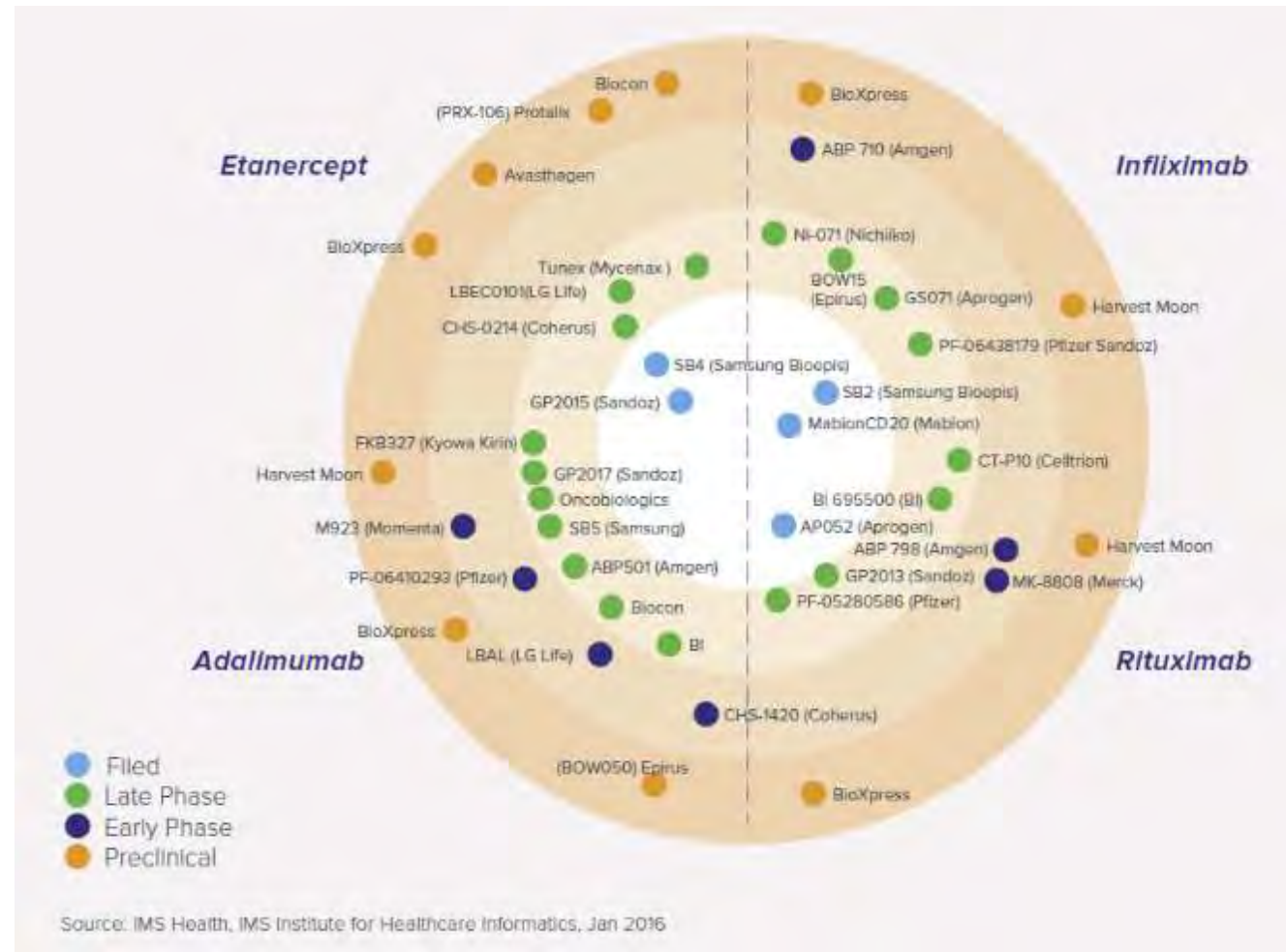
A biohasonló gyógyszerek minőségben, biztonságban és hatásosságban nagymértékben hasonlóak egy már engedélyezett referenciagyógyszerhez, az originátor, vagy innovator készítményhez.

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
infliximab	2014
rituximab	2013

Biohasznló 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)

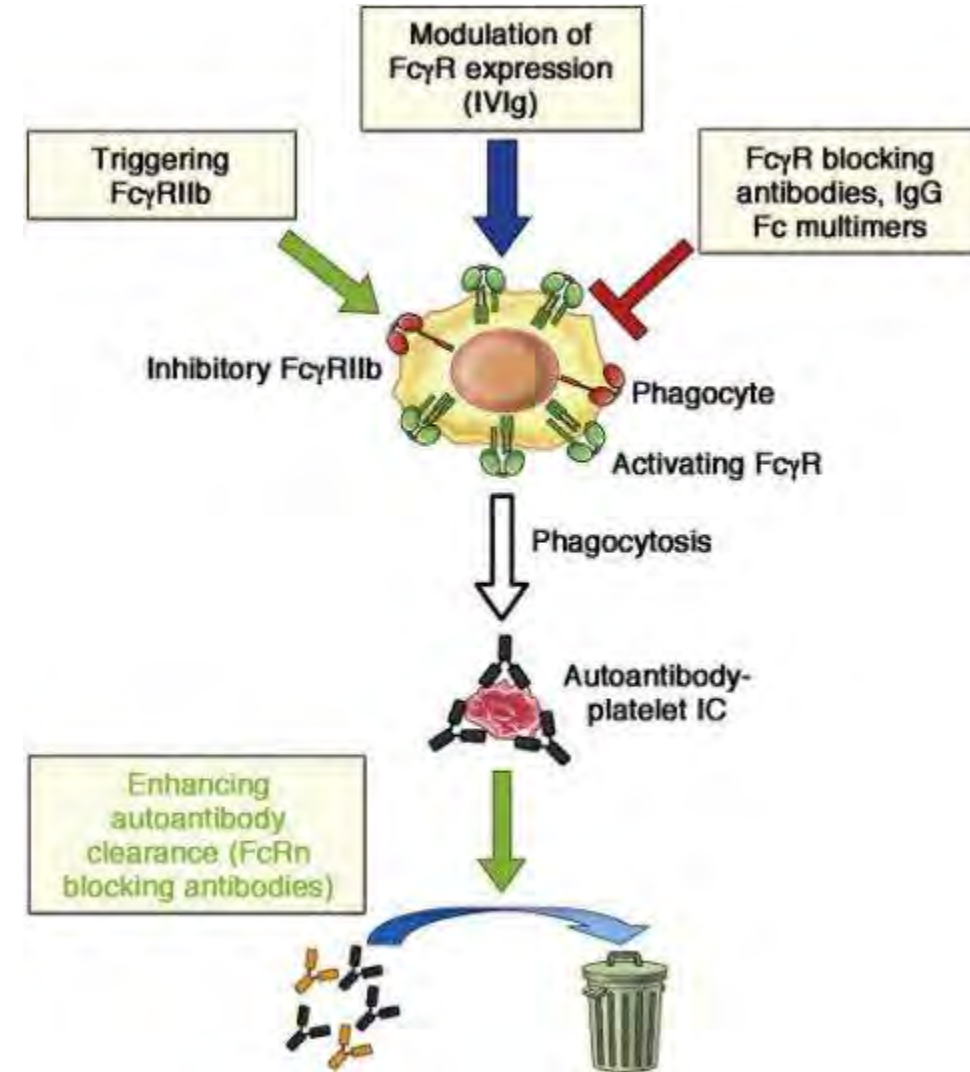
3. A fagocita rendszer gátlása

- 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 dominálónan 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 gyulladásos bélbetegségek: colitis ulcerosa, Crohn betegség

Recurráló spontán abortus (APS)

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

Krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathia (CIDP)

Multifocalis motoros neuropathia (MMN)

Guillain - Barré syndroma

Malignus exophthalmus

Myasthenia gravis

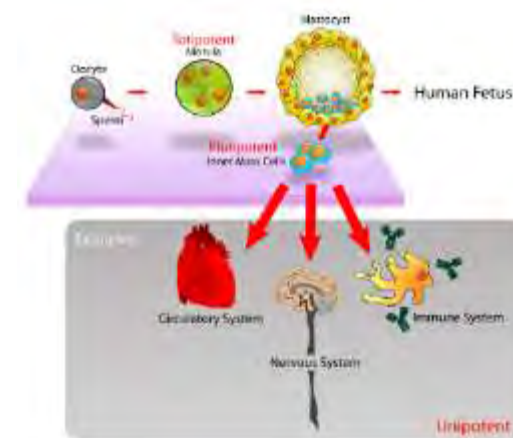
Dermato/polymyositis

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 használódó 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 dózisú, kolóniastimuláló-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.
- **Köldökzsínórvér**

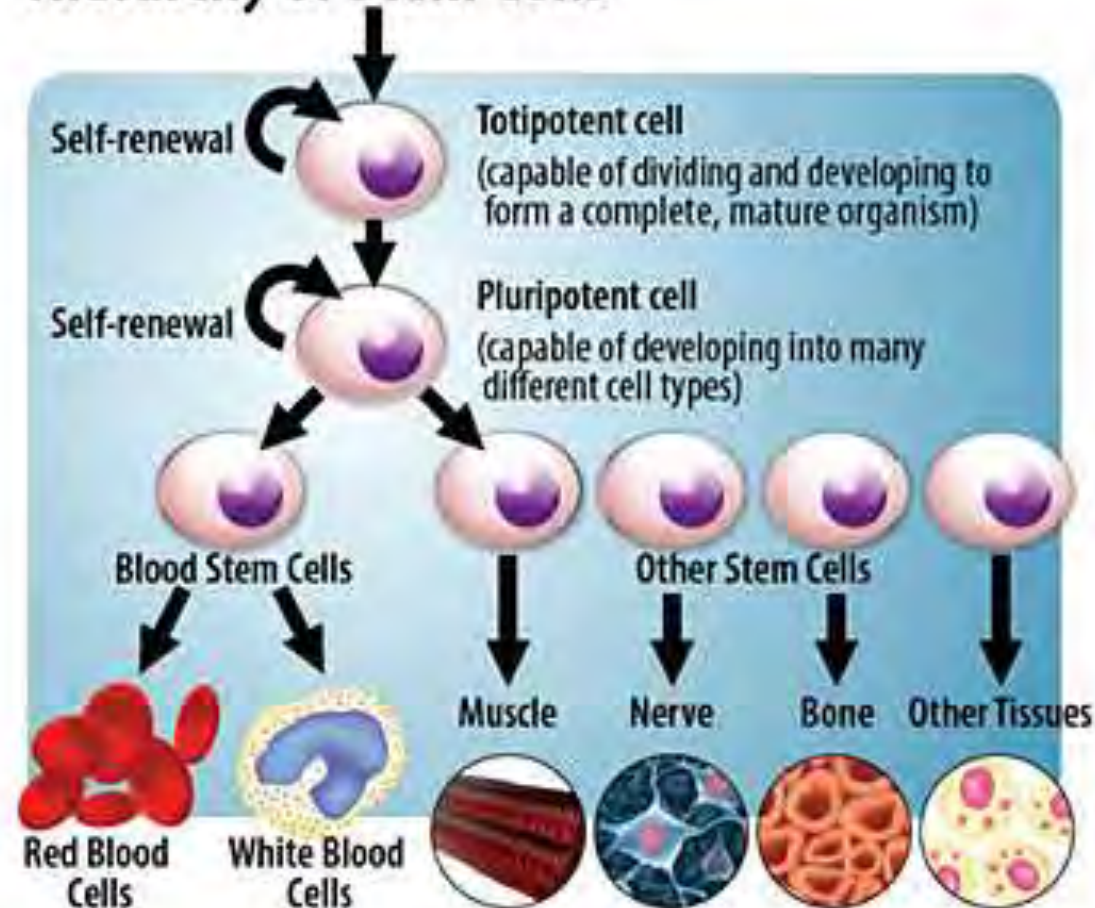
Az őssejt transzplantáció 2 fő típusa az allogén, amikor más egyénből származnak a sejtek, illetve az autológ, amikor a beteg a saját maga donora.



Őssejt kezelés

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

Hierarchy of Stem Cells

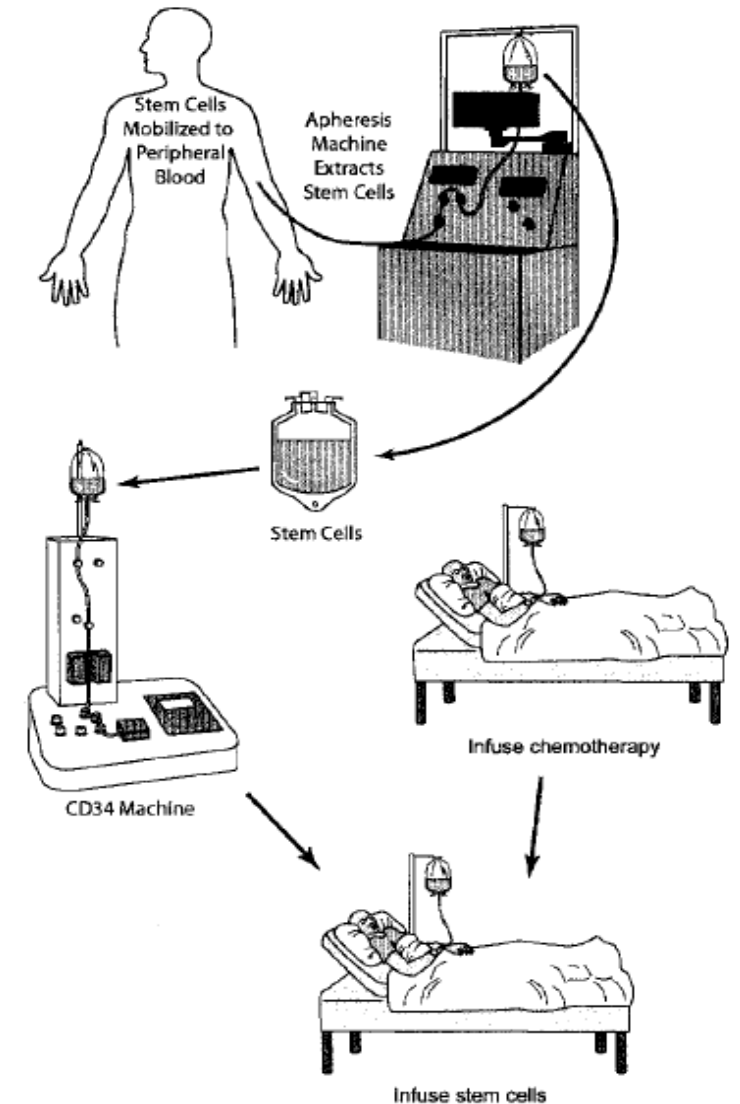
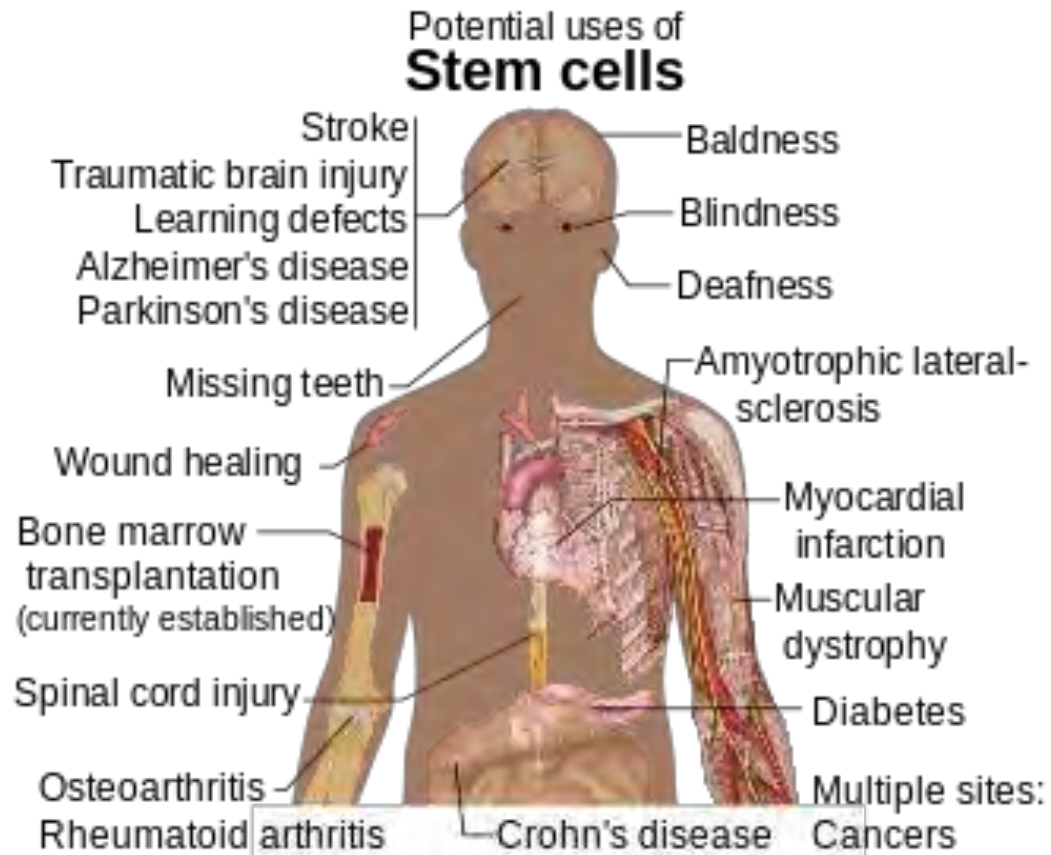


Őssejt kezelés

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 regulatorikus 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 virus, cytomegalovirus, Plasmodium yoelii and Trichinella spiralis)
5. makrofág/fagocita funkciós tesztekkel,
6. T sejt funkciós tesztekkel.



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769