

Imunomodulace, terapie imunitního systému



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Imunomodulace, i-optimalizace

tj. terapeutické ovlivnění imunitní odpovědi

- tj. normalizace zvýšené nebo snížené funkce IS

Imunosubstituce

tj. náhrada chybějící složky IS

- např. léčebné podávání Ig
- růstových faktorů (erythropoetin, G-CSF)
- transplantace kmenových buněk
- C1 inhibitoru z lidské plazmy

Imunostimulace (i-potenciace, i-restaurace)

Tj. zesílení obranných funkcí IS, preventivní nebo léčebné

Antigenně specifická

- vakcinace = aktivní imunizace
- pasivní imunizace
 - mateřské protilátky, zvířecí Ab (x toxinům), hyperimunní globulin

Nespecifická

- aktivní
 - Bakteriální extrakty
 - syntetické (**Levamisol**, **Isoprinosin**)
 - cytokíny, thymové hormony
- pasivní – imunoglobulíny, plasmaferéza
- adoptivní
 - LAK
 - TIL - více účinná



Vakcinace (očkování)

- 1. imunizace proti neštovicím (Dr. Jenner 18.století)
- očkovací látka = vakcína
- očkování použitím Ag chrání před patogenem
 - experimentálně navozená imunitní reakce
- vakcinace terapeutická, profylaktická



1. Bakteriální vakcíny

Ideální vakcínou je živý atenuovaný patogenní mikrob, který indukuje silnou a dlouhotrvající imunitní odpověď namířenou proti jeho různým Ag.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

1. Bakteriální vakcíny

působení

- Vážou se na receptory buněk, čímž ovlivňují jejich funkci
- Aktivují fagocytující buňky



Vakcinační schéma ČR

Hexavakcína:

- anatoxiny **difterie a tetanu**;
- (acelulární) antigeny ***Bordetella pertussis***: anatoxin, hemagglutinin a pertaktin;
- rekombinantní **HBsAg** (rDNA Antigenum tegiminis hepatitidis B);
- (inaktivovaný) **virus *poliomyelitis*** (typy 1–3);
- adsorbovanou konjugovanou polysacharidovou vakcínu proti ***Haemophilus influenzae* typu b**.

Věk	Hexavakcína	Spalničky, zarděnky, příušnice ^[2]
3 měsíce	1. dávka hexavakcíny	
4 měsíce	2. dávka hexavakcíny	
5 měsíců	3. dávka hexavakcíny	
10-14 měsíců	4. dávka hexavakcíny	
15-16 měsíců		1. dávka
17-18 měsíců		
21-25 měsíců		2. dávka
5 let	5. dávka záškrt, tetanus, pertuse	
10 let	5. dávka obrna a 6. dávka záškrt, tetanus, pertuse	
20-25 let	7. dávka tetanus	

Očkovací kalendář platný od 1.11.2010



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

2. DNA vakcíny, tzv. vektorové

- DNA vakcíny jsou nosiče genetické informace pro Ag, schopné zajistit stav odolnosti



Vektorová vakcína

Avirulentní viry:

- vakcinie, avipoxviry, adenoviry, virus *herpes simplex*, *cytomegalovirus* ...

Bakterie:

- Salmonela pro *Vibrio cholerae*, *Shigela*, *Bacillus pertussis*,
- BCG vakcína nesoucí Osp-Ag proti *Borrelia burgorferi* - žádoucí gen je umístěn v bakter. plasmidu, expresi

genů umožňuje virový promotor



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



pro konkurenceschopnost



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

3. Autovakcíny

- individuálně připravovaných vakcíny
- léčebné podávání Ag připravených z bakterií izolovaných z pacienta



NESPECIFICKÁ

Příklady perorálních bakteriálních extraktů

BRONCHO-VAXOM	směs lyofilizovaných bakterií Haemofilus, Klebsiella, Stafylokokus, Diplokokus ap., na časté záněty horních cest dýchacích
IMUDON	
RIBOMUNYL	
UROVAXOM	lyofilizát E.coli na záněty urogenitální soustavy, jeho účinek je stimulace T,B-lymfocytů, MF, sekrece Ig v moči, zvýšená syntéza INF
CANDIVAC	kapky kvasinky Candida sp. proti plísňovým a kvasinkovým infekcím
LUIVAC	lyofilizovaná směs Stafylokoka, Streptokoka, Haemofila, Klebsielly,
STAVA, STAVA-NASAL	suspenze Stafylokoka
IRS 19	
STAFAL	



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

NESPECIFICKÁ

Terapeutické využití cytokinů

Proven or widespread use

Interferon α

Hepatitis C, hepatitis B

Papilloma virus (local)

Hairy cell leukemia

Multiple myeloma – a small response rate and maintenance of plateau phase

Kaposi's sarcoma with HIV infection and a reasonably preserved CD4 count ($\geq 200/\mu\text{l}$)

CML in chronic phase

Interferon β

Multiple sclerosis

Interferon γ

Chronic granulomatous disease

Visceral leishmaniasis

Early study looks promising

Interleukin 2

Rare cases of severe combined immunodeficiency (SCID) with IL-2 deficiency

Metastatic renal carcinoma

Melanoma ?

IL-2 with antivirals in HIV infection

IFN γ to reduce a T_H2 response, e.g. severe atopy

IL-10 – may be useful to enhance a T_H2 response

IL-12 – may be useful to enhance a T_H1 response

Encyclopedia of Immunology

IMMUNOPOTENTIATION

Paul Gatenby, Canberra Clinical School, University of Sydney, Australia

Copyright © 1998 Elsevier Ltd. All Rights Reserved.



Imunosuprese **specifická**

- navození neodpovídavosti IS, tj. tolerance
- např. perorální podání Ag
- alergenová imunoterapie atopiků, tzv. hyposensibilizace



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Imunosuprese **nespecifická**

- nespecifické léčebné omezení nežádoucí aktivity IS
- po transplantaci, léčebně u autoim. onemocnění, závažných alergických onemocnění
 - např. podáváním farmak: kortikosteroidy,
 - látky zasahující do metabolismu DNA,
 - selektivní inhibice T lymfocytů - cyklosporin A, tacrolimus, rapamycin;
 - náhodně ioniz. zářením
 - protilátky proti povrchovým molekulám T bb (fungují jako opsoniny)
 - **Azathioprin**

Imunosuprese **nespecifická**

- protizánětlivá, antialergická léčba
 - Nesteroidní protizánětlivé léky –
cyklooxygenázy, inhibitory leukotrienů
 - Antihistaminika
 - Inhibitory zánětlivých cytokinů
 - IL1, TNF – Talidomid, pentoxifylin

JINÉ imunomodulátory

- včelí produkty
 - PROPOLIS - desinfekční vlastnostmi, inhibuje viry, bakterie, plísně;
 - MATEŘÍ KAŠIČKA
- GLUKANY z buněčných stěn hub
- ARABINO GALAKTANY, PEKTINY a HETEROXYLANY z buněčných stěn vyšších rostlin
- Wobenzym: pankreatin, papain, bromelain, lipáza, amyláza, tropin, chymotrypsin a rutin (prasečí a z trop. ovoce)
- Polynukleotidy: nachází se přirozeně v masu, mořských rybách, luštěninách
- Vitamíny - β -karoten, C, E
- Selen, Zn
- léčivý přípravek Endobulin: směs IgG, IgA

Terapie nádorů

- a **chirurgie**
 - a **radiační terapie (ozařování)**
 - a **chemoterapie**
 - a **hormonální terapie**
 - a **jejich kombinace**
- } nedostatečný dosah na odstranění metastáz
-
- a **imunoterapie**
 - a **nespecifická imunostimulace**
 - a **nádorové vakcíny**
 - a **adoptivní imunoterapie**
 - a **imunotoxíny**
 - a **genová terapie**



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



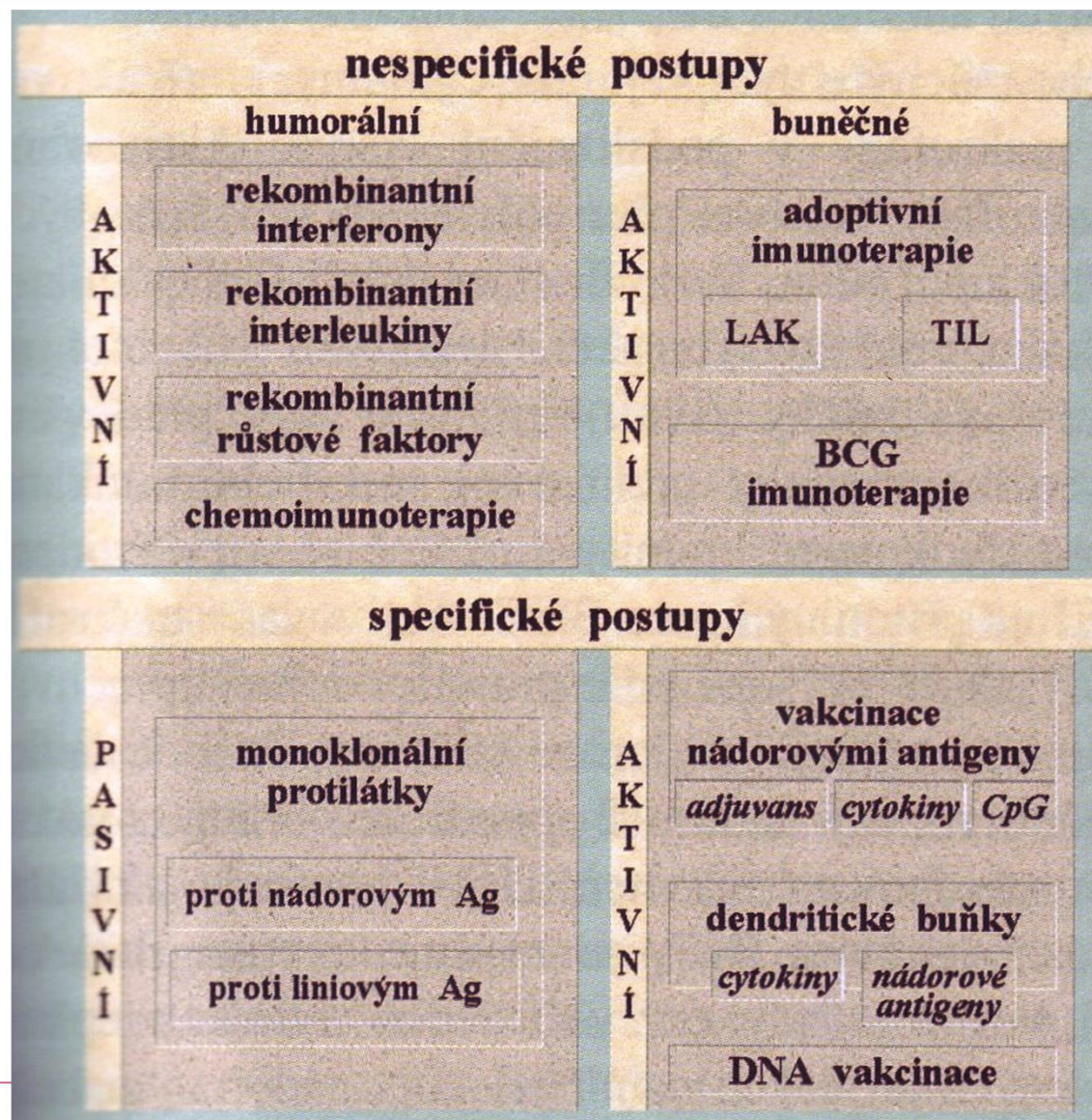
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky



Protinádorová vakcína

- součást mozaiky různých léčebných postupů
- v současnosti experimentální léčba
- vyrábí se každému pacientovi na míru:
- z jeho vlastního nádoru
- z vlastních buněk imunitního systému



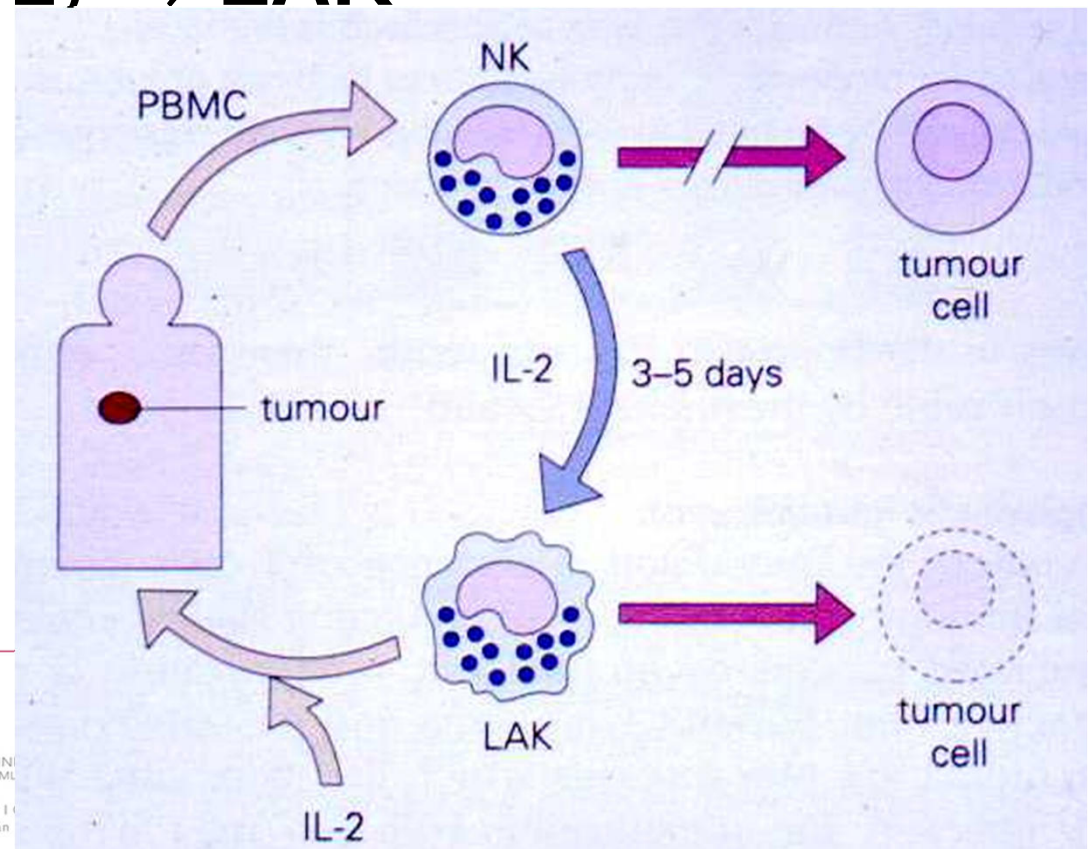
Adoptivní imunoterapie: stimulace LAK a TIL bb

izolace buněk: lymfocyty, NK z krve
lymfocyty z nádoru, uzlin (TIL)

kultivace *in vitro* s (IL-2) → **LAK**

navrácení pacientovi

melanom, Grawitz,
karcinom ovaria

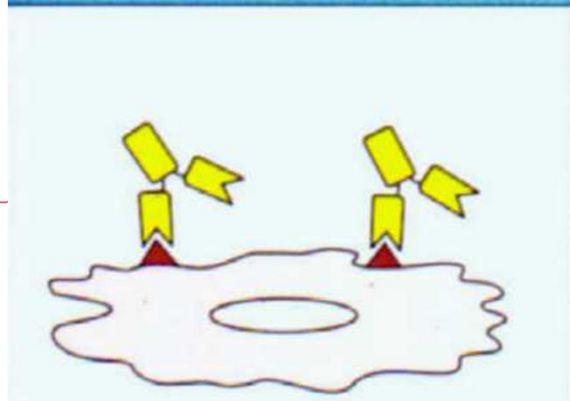


Imunokonjugáty v terapii nádorů

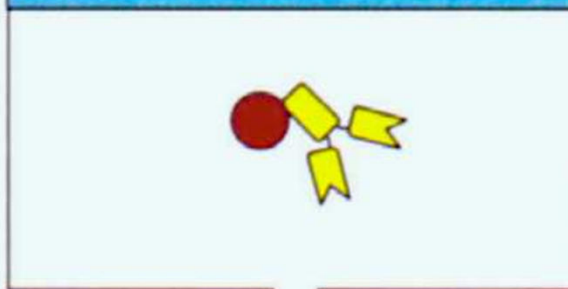
Tu specifické Ab →
ADCC, C



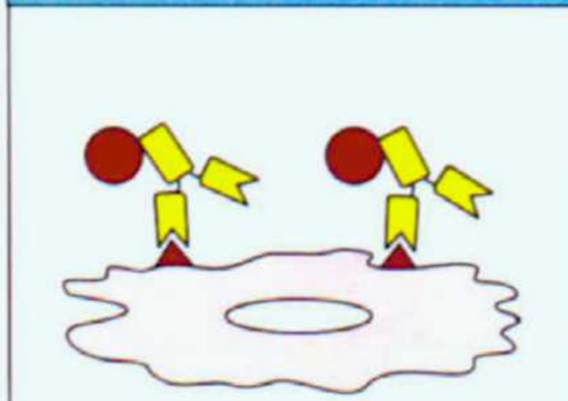
Antibodies bind to the tumor cell and can activate NK cells to kill the tumor cell



Tu specifické Ab + **toxin**
= cílená distribuce



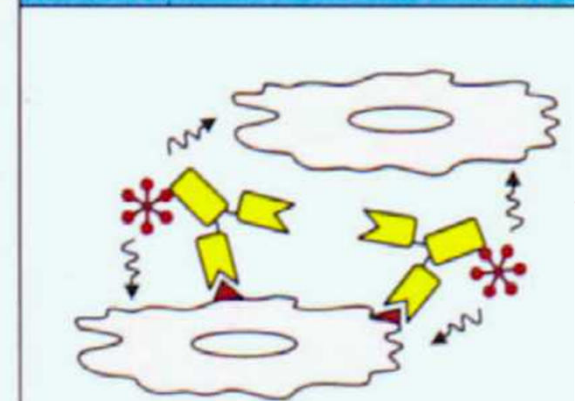
Antibody-toxin conjugates bind to the tumor cell and are internalized, killing the cell



Tu specifické Ab +
radionuklid = cílená distribuce

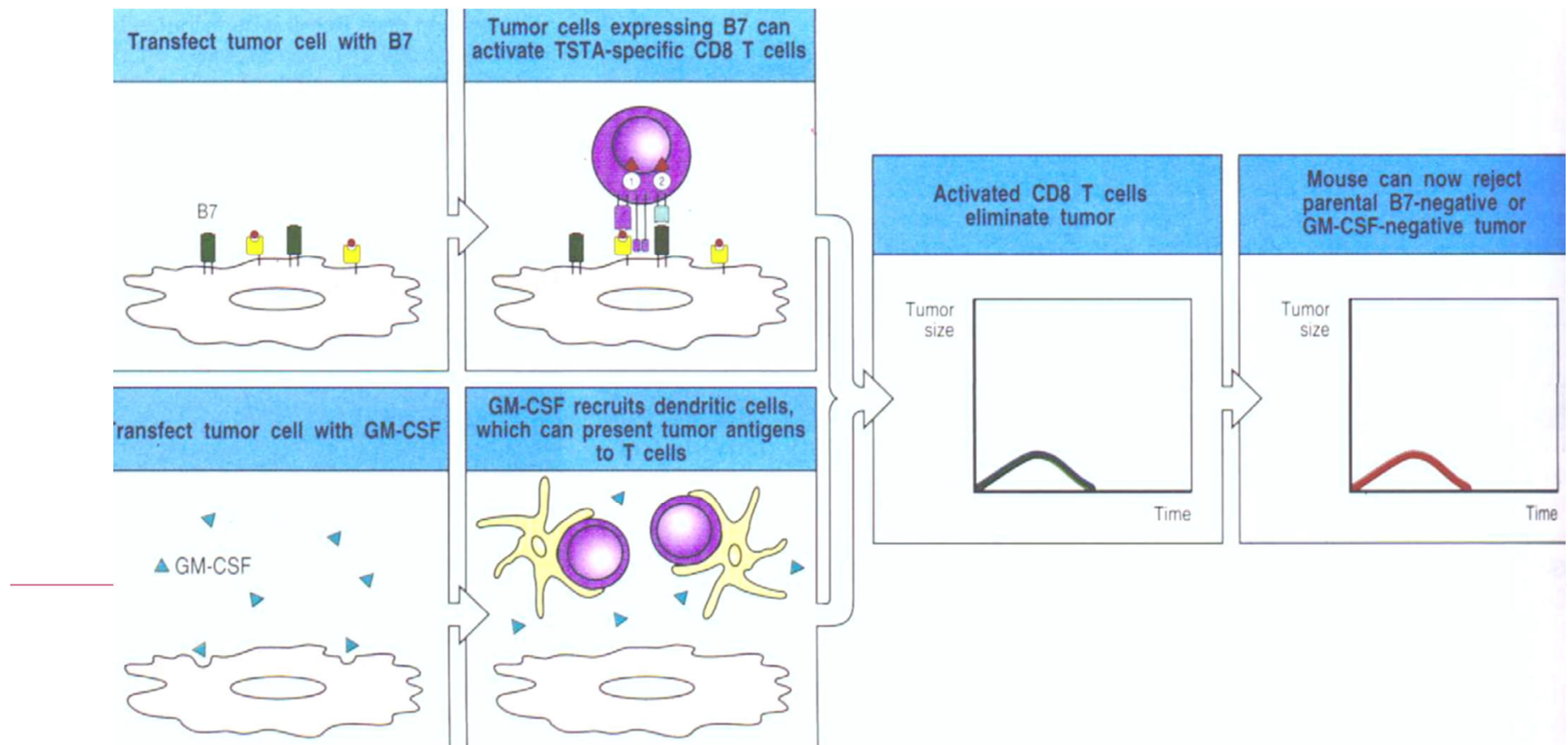


Radioactive antibody binds to the tumor cell. Radiation kills the tumor cell and neighboring tumor cells



Genová terapie

- pacientovy nádorové buňky jsou transfekovány geny kódujícími aktivační molekuly (B7, CSF, IL ..) a podány zpět („vakcína“)
- cytotoxická reakce zasáhne i netransfekované nádorové buňky



postransplantační léčba

současnost
nespecifická léčba

perspektiva
specifická léčba

1. cytotoxic drugs
2. lymphoid irradiation
3. anti-lymphocyte globulin
4. cyclosporin A
5. corticosteroids/
azathioprine
6. monoclonal antibodies
to T cells : (anti-CD40, anti-CD40L)

7. neonatal tolerization
8. toxic lymphokines
9. enhancing antibodies
10. anti-idiotypic
antibodies
11. blood transfusions in
human kidney
transplants