

Podstawy leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów

Seminarium IV rok kierunek lekarski
Klinika Transplantologii i Chirurgii Ogólnej

Prof. dr hab. Zbigniew Włodarczyk

Prof. dr hab. Paweł Stróżecki

Dr med. Andrzej Adamowicz

Dr n. med. Marek Masztalerz

dr n. med. Aleksandra Woderska

Lek. med. Emilia Wojtal

Wyłącznie do użytku studentów CM UMK



immunosupresja



odporność

IMMUNOSUPRESJA

- Redukcja aktywności immunologicznej
 - całkowita-krótkotrwała
 - częściowa-długotrwała
- W transplantologii immunosupresja
 - indukcja
 - leczenie ostrego odrzucania
 - podtrzymująca - zapobieganie odrzucaniu przy częściowo zachowanej obronie gospodarza

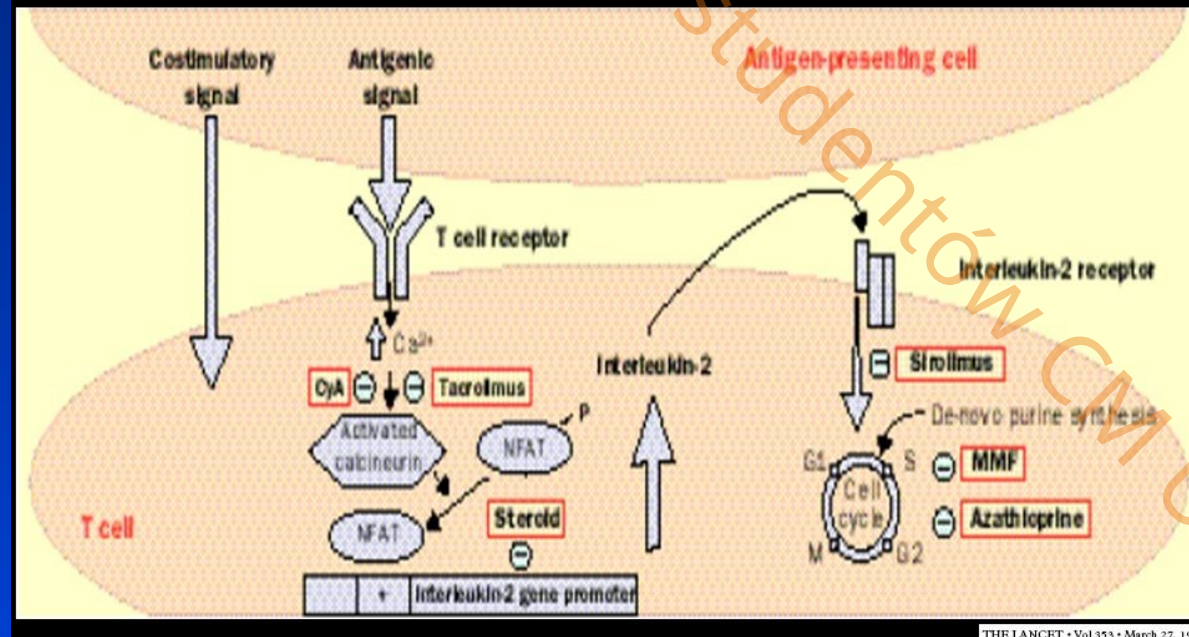
IMMUNOSUPRESJA

- Efekt leków immunosupresyjnych
 - immunosupresyjny
 - obniżenie odporności
 - nowotwory
 - infekcje
 - nieimmunologiczny -narządowo swoista toksyczność (zależna od dawki)

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

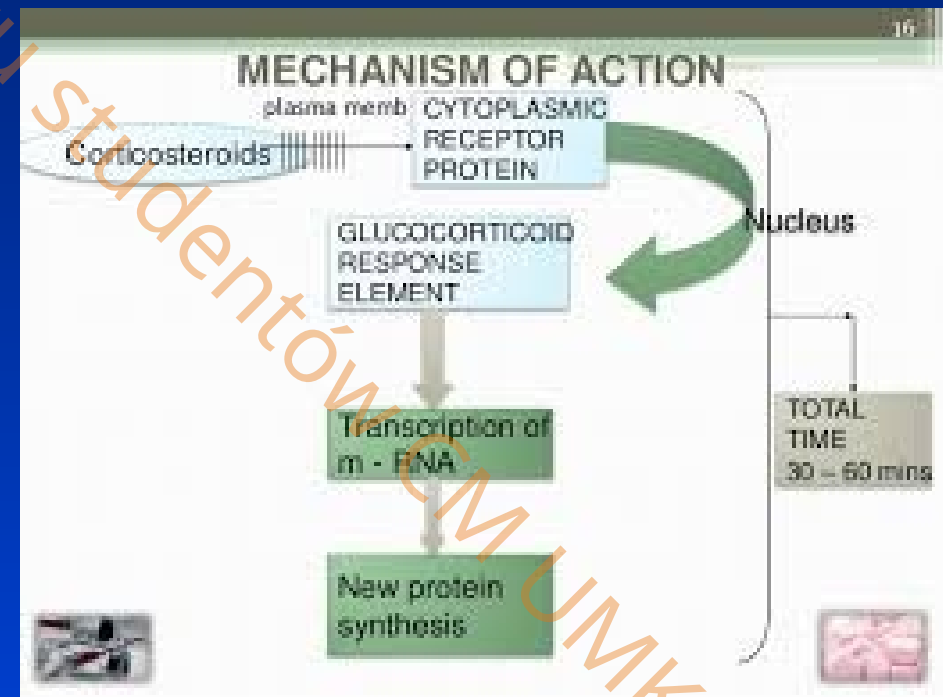
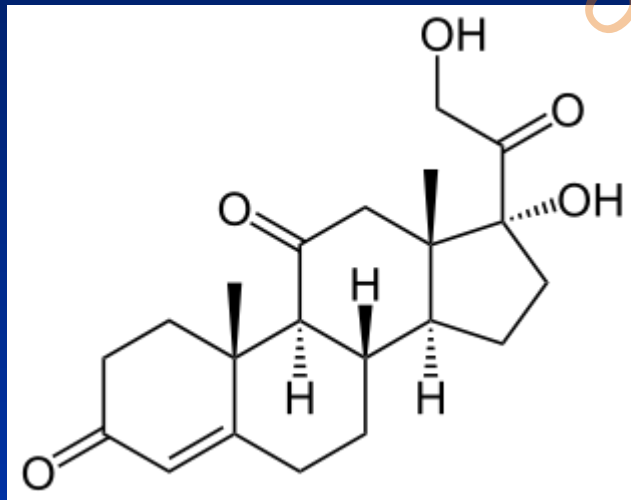
W transplantologii skierowane są w stronę limfocytu T:
hamowanie aktywacji, produkcji cytokin, klonalnej ekspansji

Mechanizm działania leków immunosupresyjnych



LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

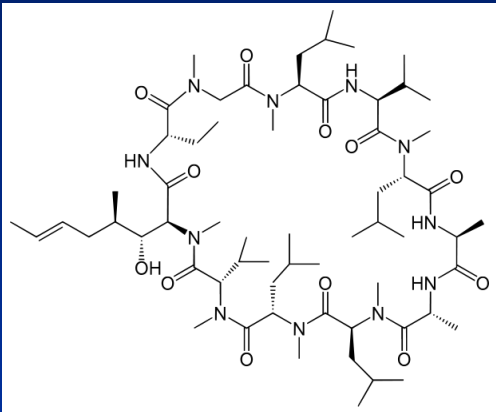
■ Glikokortykosteroidy



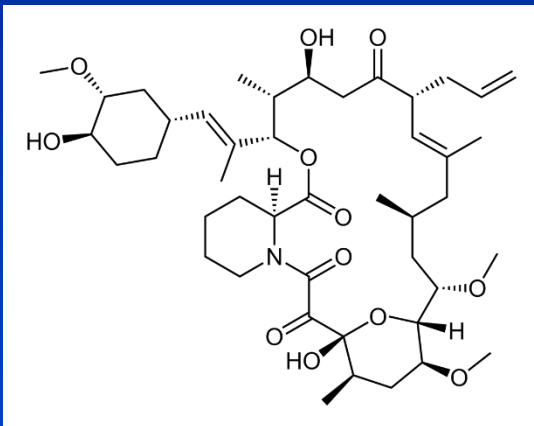
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

■ Łączące się z immunofilinami

– inhibitory kalcineuryny: cyklosporyna, takrolimus



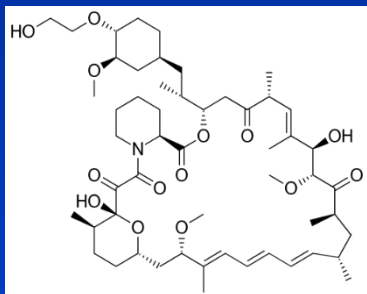
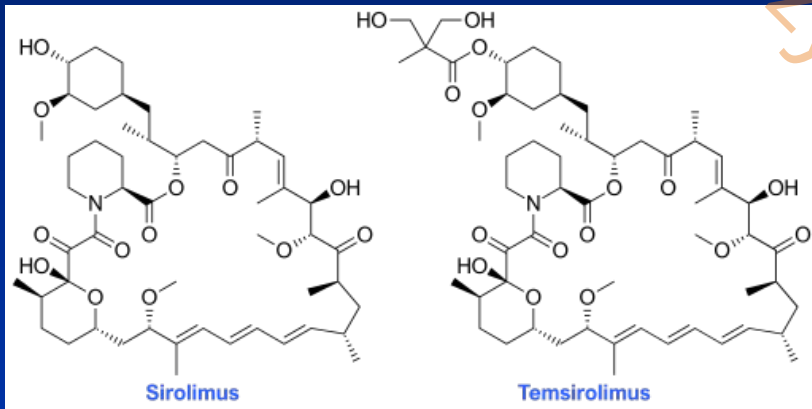
Cyklosporyna wiąże się z cyklofiliną, białkiem cytoplazmatycznym limfocytów T. Kompleks cyklosporyna-cyklofilina wiąże kalcineurynę, uniemożliwiając jej aktywację, czynnika transkrypcyjnego pobudzającego transkrypcję interleukiny 2. Działanie cyklosporyny ma miejsce we wczesnych fazach cyklu komórkowego (G0 i G1)



Takrolimus wiąże się ze specyficzną cytoplazmatyczną immunofiliną (FKBP12) i hamuje zależne od wapnia kaskady przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie interleukin: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF- α i IFN- γ

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

- Łączące się z immunofilinami
 - inhibitory TOR: rapamycyna, everolimus



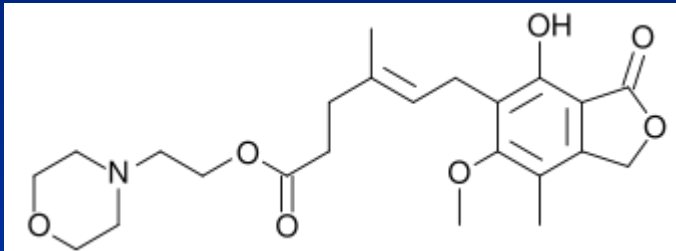
Sirolimus działa na [limfocyty T](#), hamując ich aktywację poprzez blokowanie wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów zależnego i niezależnego od jonów [wapnia](#). Wiąże się z białkiem cytozolowym [FKPB-12](#), przez co inaktywuje [kinazę mTOR](#). Powoduje to zahamowanie aktywacji [limfocytów](#)

RAPAMYCYNA

- Hamuje proliferację zależną od cytokin limfocytów T poprzez hamowanie cyklu komórkowego w fazie G1
- W przeciwieństwie do CNi nie blokuje apoptozy limfocytów T- działanie tolerogenne
- Hamuje zależną od czynników wzrostowych proliferację komórek nieimmunologicznych- mięśni gładkich -hamowanie proliferacji błony wewnętrznej tętnic- hamowanie przewlekłego odrzucania

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

- Inhibitory podziałów komórkowych
 - inhibitory syntezy puryn MMF (mykofenolan mofetilu)



- inhibitory pyrimidin
 - brequinar
 - leflunomid
 - FK 778
- antymetabolyty
 - azatiopryna

Aktywnym metabolitem MMF jest kwas mykofenolowy (MPA), który silnie, selektywnie, odwracalnie i niekompetycyjnie hamuje działanie dehydrogenazy inozynomonofosforanu (IMPDH). Enzym ten katalizuje transformację inozynomonofosforanu (IMP) do ksantozynomonofosforanu (XMP) – kluczową reakcją szlaku syntezy *de novo* nukleotydów guaninowych. Wyczerpanie wewnątrzkomórkowej puli nukleotydów guaninowych na skutek inhibicji IMPDH prowadzi do zatrzymania syntezy DNA w fazie S cyklu komórkowego.

MYKOFENOLAN MOFETILU

- Pozbawiony nefrotoksyczności
- Pozbawiony neurotoksyczności
- Pozbawiony hepatotoksyczności
- Nie wpływa na gospodarkę lipidową
- Nie jest diabetogenny
- Nie powoduje nadciśnienia tętniczego
- Nie wpływa na przebudowę tkanki kostnej
- Nie ma działań niepożądanych kosmetycznych

MMF A PRZEWLEKŁE ODRZUCANIE

- Zmniejszenie częstości epizodów ostrego odrzucania
- Hamowanie produkcji przeciwciał - przewlekłe odrzucanie ma mechanizm humoralny
- Hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich błony wewnętrznej tętnic
- Hamowanie proliferacji fibroblastów
- Na modelach zwierzęcych (aorta, serce szczura, alloprzeszczep nerki u szczura) MMF hamował rozwój przewlekłego odrzucania

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

- Czynniki biologiczne
 - przeciwciała poliklonalne ATG, ALG
 - przeciwciała monoklonalne
 - OKT3
 - humanizowane przeciwciała przeciwko receptorowi dla IL-2R
 - daclizumab (Zenapax)
 - basiliximab (Simulect)

■ Małe cząsteczki

- działają wewnątrzkomórkowo, niepełne wysycenie
- mechanizm antybiotykopodobny
 - hamowanie enzymów
 - wiązanie receptorów
- dawka ustalana empirycznie, wskazane monitorowanie

■ Leki będące białkami

- działanie zewnątrzkomórkowe (receptor-ligand)
- wysycenie
- łatwe dawkowanie, bez monitorowania

ZASADY LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO

- Kojarzenie kilku leków o różnym mechanizmie działania daje efekt addycyjny lub synergistyczny i pozwala na redukcję dawki leku → zmniejszenie toksyczności
- Ze względu na wąskie okno terapeutyczne konieczne jest staranne monitorowanie leczenia immunosupresyjnego
- Stosowanie wysokich dawek leków w okresie 3-6 miesięcy po transplantacji a następnie stopniowa redukcja
- Lekiem z wyboru w leczeniu epizodów ostrego odrzucania są glikokortykosteroidy, a przeciwciała stosuje się w steroidoopornym odrzucaniu

PROTOKOŁY IMMUNOSUPRESJI

- CsA lub Tac + Aza + GS
- CsA lub Tac + MMF ± GS
- CsA lub Tac + Rapa ± GS
- Rapa + MMF ± GS
- Niska dawka CsA lub Tac + Rapa ± MMF
- Indukcja ATG, OKT3 lub anty-IL-2R przeciwciałami

Stosowane w Polsce u biorców nerki: CsA 20%, Tac 80%, AZA 5%,
CellCept 90%, Rapa 5%

IMMUNOSUPRESJA =
ZAPOBIEGANIE I LECZENIE ODRZUCANIA

Siła leków immunosupresyjnych
mierzona jest ryzykiem ostrego odrzucania

Stosowanie: Lek + GS

TACROLIMUS < CYCLOSPORYNA

CYCLOSPORYNA = RAPA = MMF

MMF < AZA

IMMUNOSUPRESJA

- Immunosupresja ustalana jest empirycznie (tailored immunosuppression)
- Niedostępne są markery immunologiczne przewidujące indywidualną odpowiedź pacjenta na leczenie
- Polimorfizm genów dla niektórych cytokin ($\text{TNF}\alpha$, $\text{TGF}\beta$) jest związany z większą produkcją cytokin i ryzykiem odrzucania przeszczepu

OPTYMALNA IMMUNOSUPRESJA

Oczekiwania

Przeżycie pacjenta > 95%

Przeżycie przeszczepu 90%

Częstość epizodów ostrego odrzucania < 10%

Częstość infekcji < 10%

Częstość chłoniaków < 1%

OPTYMALNA IMMUNOSUPRESJA

- Minimalizacja działań ubocznych leku
- Skuteczność w zapobieganiu procesowi odrzucania
- Okno terapeutyczne- każdego pacjenta traktować indywidualnie

Wyłącznie do użytku studentów CM UMK

NIEADEKWATNA IMMUNOSUPRESJA

- Proces ostrego odrzucania

vs

- Przewlekłe odrzucanie

Wyłącznie do użytku studentów CM UMK

EPIZODY OSTREGO ODRZUCANIA

- Aza+Pred 60%-80%
- CsA+Pred+Aza 40-50%
- CsA+Pred+MMF 25-30%
- CsA+Pred+Rapa 25-30%
- CsA+Pred+MMF 2g monitorowanie C2 11%
- Tac+Prd 30%
- Tac+Pred+Aza 25%
- Tac+Pred+MMF 1.0 - 20% MMF 2.0g - 8%
- Tac +Rapa+Pred 20%
- Rapa+MMF+GS 35-40%

NADMIERNA IMMUNOSUPRESJA

- Występowanie infekcji, nowotworów
- Występowanie działań niepożądanych (nefrotoksyczność, zaburzenia metaboliczne PDM, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze)
- Połowa biorców nerki umiera z czynnym przeszczepem z powodu głównie powikłań sercowo-naczyniowych i nowotworów

MONITOROWANIE IMMUNOSUPRESJI

- Żaden pojedynczy biomarker nie jest swoisty
- Monitorowanie stężenia leku
- Monitorowanie kliniczne- działania niepożądane
- Monitorowanie hist-pat (biopsja)

KIERUNKI LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO

Optymalizacja, Indywidualizacja, Minimalizacja

Celem nowych strategii w transplantologii jest wydłużenie przeżycia pacjentów i przeszczepów oraz poprawa czynności przeszczepu poprzez:

- zmniejszenie działań niepożądanych leków
 - inhibitory kalcyneryny glikokortykosteroidy,
- zapobieganie i zmniejszenie częstości przewlekłego odrzucania
- selektywne działanie na komórki biorące udział w odpowiedzi na alloprzeszczep
- indukcja tolerancji immunologicznej

AKTUALNE LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE

	Przedadaptacyjne < 6m		poadaptacyjne > 6m	
	aktualne		aktualne	możliwe
pierwszego rzutu	Cyclosporine Tacrolimus		Cyclosporine Tacrolimus	CellCept Azathioprine Rapamycin
drugiego rzutu	CellCept Azathioprine Rapamycin		CellCept Azathioprine Rapamycin	
sterydy	obniżane		niskie	odstawianie
przeciwciała	Anti CD25 Anti CD3			
Działanie	ATG			odległe
Halloran				



Wróć do użytku sterydów CM UMK

ZAPOBIEGANIE NADMIERNEJ IMMUNOSUPRESJI

- Indywidualizacja protokołów immunosupresyjii
- Monitorowanie poziomów leków TDM
- Zmniejszenie dawek leków
- Odstawienie jednego z leków- schemat dwulekowy, monoterapia
- Rzadko odstawienie immnosupresji (PTLD, mięsak Kaposiego)
- Konwersja leczenia

RAPAMYCYNA A NOWOTWORY

W badaniach eksperymentalnych na myszach Rapa hamuje wzrost guza i powstawanie przerzutów. Rapa hamuje angiogenezę poprzez hamowanie śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) i ograniczanie odpowiedzi komórek śródbłonka na stymulację przez VEGF

Luan F et al., Transplantation 2002, 73, 1565-1572.

Guba M. Et al., Nature Medicine 2002, 8, 128-135.

IMMUNOSUPRESJA PO PRZESZCZEPIENIU WĄTROBY

- Wątroba narządem immunologicznie uprzywilejowanym
- U 20-30% biorców udaje się odstawić immunosupresję
- Kierunki leczenia
 - Unikanie nefrotoksyczności
 - Zmniejszanie ryzyka sercowo-naczyniowego
 - Zmniejszanie ryzyka rozwoju nowotworów
 - Zapobieganie nawrotowi wzw C

Nowe leki hamujące sygnał 1 (rozpoznanie antygeny)

HuM291 (humanizowane OKT3), anty-CD3 skoniugowane z immunotoksyną, humanizowane anty-LFA-1, anty CD45, blokery kanału potasowego, leki hamujące NF- κ B, AP-1

Leki hamujące sygnał 2 (kostymulacja)

CTLA4 Ig (hamowanie kostymulacji CD28:B7) – LEA29Y; przeciwciała anty-CD154,

Leki hamujące sygnał 3 (pobudzenie cyklu komórkowego)

Everolimus, inhibitory kinazy białkowej tyrozyny Janus 3,

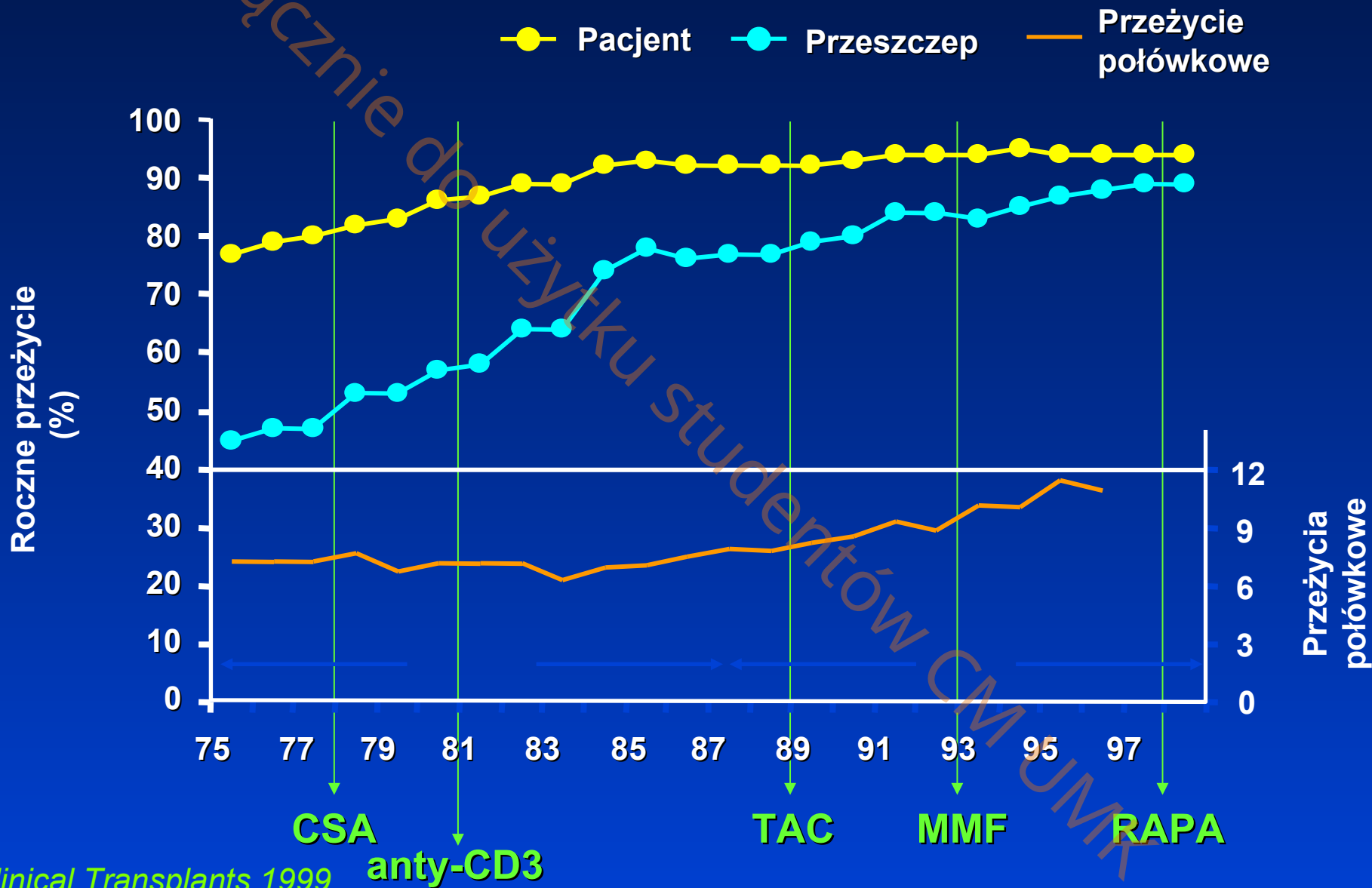
Blokowanie molekuł adhezyjnych, chemokin, receptorów dla chemokin

Anty-ICAM-1, antysensowny oligonukleotyd dla ICAM-1,
anty-LFA-1, LFA-3,
Inhibitory selektyny (glycyrrhizin)

INNE METODY IMMUNOMODULACYJNE

- Przetaczanie komórek macierzystych szpiku dawcy, przetaczanie krwi dawcy w celu powstania mikrochimeryzmu i tolerancji na przeszczep.
- Wlewy dożylnie immunoglobulin.
- Plazmaferezy, fotoforezy.
- Inhibitory reduktazy HMGCoA, analogi wit D3.
- Terapia genowa.

Przeżycie pacjentów, przeszczepów nerki $T_{1/2}$



Wyłącznie do użytku studentów CM UMK

Dziękuję za uwagę