

## **Témata:**

- Autoimunitní onemocnění – autoimunitní reakce, mechanismy tolerance
- Příčiny vzniku autoimunitních chorob, faktory vnější a vnitřní
- Fáze vzniku autoimunitního onemocnění
- Dělení autoimunitních onemocnění
- Diagnostické možnosti autoimunitních chorob
- Autoprotilátky – možnosti stanovení a jejich klinický význam
- Léčebné možnosti autoimunitních chorob

# Autoimunitní reakce

= reakce imunitního systému s antigeny vlastních tkání

→ Autoimunita **fyziologická** (odstranění starých, poškozených, apoptotických buněk)

→ Autoimunita **poškozující** = autoimunitní choroby

Selhání schopnosti rozpoznat *škodlivé/neškodné*, selhání mechanismů tolerance, autoimunitní reakce vede k poškození zdravých tkání.



# Autoimunitní onemocnění

## Klasická kritéria Wittebského

- onemocnění lze klasifikovat jako autoimunitní, když lze charakterizovat autoantigen a když lze poškozující reakci reprodukovat in vitro nebo in vivo (přenos sérových faktorů nebo buněk na experimentální zvíře)
- tato kritéria splňuje jen málo chorob (není znám autoantigen, reakci se nedaří reprodukovat experimentálně)

## IMID (immune mediated inflammatory disorders)

- označení pro autoimunitní choroby
- zdůrazněn hlavní rys autoimunitních chorob - **záněť**

# Mechanisms tolerance

- podmínkou vzniku autoimunitních chorob je prolomení autotolerance, tedy mechanismů, udržujících imunitní reakci vůči vlastním tkáním ve fyziologických mezích
- tolerance je udržována na 2 úrovních
  - centrální** ustanovuje se v thymu pro T lymfocyty a v kostní dřeni pro B lymfocyty
  - periferní** doplňuje mechanismy centrální tolerance, přímo v tkáních nebo regionálních mízních uzlinách

# Centrální tolerance

- v thymu:

pozitivní selekce - zachovány jsou pouze thymocyty, jejichž komplex TCR rozpoznává HLA molekuly s vlastními autoantigeny s nízkou afinitou

negativní selekce - thymocyty vážící s vysokou afinitou svým TCR HLA molekuly s vlastními autoantigeny jsou eliminovány- hynou apoptózou

*buňky **PAE** (peripheral antigen expressing cells)- thymické medulární buňky, které exprimují tkáňově specifické antigeny (např. pankreatické, jaterní, neuronální...), v nich má klíčovou úlohu gen **AIRE** (autoimunitní regulátor), jehož porucha vyústí v selhání centrální tolerance a vznik autoimunitního polyglandulárního syndromu*

**98% thymocytů v thymu během svého vývoje hyne**

# Centrální tolerance

## - v kostní dřeni:

- negativní selekce – pokud nezralý B lymfocyt svým BCR váže autoantigen s dostatečně velkou afinitou, obdrží signál vedoucí k **apoptické smrti**
- pokud touto eliminací projdou některé autoreaktivní klony, jejich autoreaktivita se většinou neprojeví, protože k jejich aktivaci chybí příslušné  $T_H$  lymfocyty, u nichž je proces eliminace autoreaktivních klonů v thymu mnohem přísnější

# Periferní tolerance

Při vzniku autoimunitních onemocnění se předpokládá zejména selhání mechanismů periferní tolerance.

- **klonální delece** - fyzická eliminace autoreaktivních klonů, autoreaktivní lymfocyty po rozpoznání autoantigenu hynou apoptózou
- **klonální anergie** - funkční neodpovídavost lymfocytů indukovaná rozpoznáním antigenu, chybí kostimulační signál nutný k plné aktivaci lymfocytu
- **klonální ignorance** - neschopnost lymfocytů T rozpoznat autoantigen, týká se antigenů vyskytujících se na vlastních tkáních v podprahovém množství
- **suprese** – potlačení autoreaktivních lymfocytů jinými imunokompetentními buňkami, zejména regulačními T lymfocyty (Treg.)



# Příčiny vzniku autoimunity

- k prolomení mechanismů udržujících autotoleranci je obvykle nutné působení několika faktorů – kombinace faktorů vnitřních a vnějších (multifaktoriální charakter autoimunity) –

*tzv. „mozaika autoimunity“*

- pokud dojde k selhání autotolerance, může se u jednoho jedince projevit řada autoimunitních poruch –

*tzv. „kaleidoskop autoimunity“*

# Příčiny vzniku autoimunity

faktory podílející se na prolomení autotolerance:

- vnitřní

- *asociace s HLA*

onemocnění	HLA	Relativní riziko
ankylozující spondylartritida (Bechtěrevova nemoc)	B27	87,4
Goodpastureův syndrom	DR2	15,9
Gravesova –Basedowova nemoc	DR3	3,7
SLE	DR3	5,8
Revmatoidní artritida	DR4	4,2
Hashimotova tyreoiditida	DR5	3,2

RR = kolikrát častěji se onemocnění vyskytuje u jedinců s danou alelickou formou HLA než u jedinců, kteří tuto alelu nenesou.

- polymorfizmy genů pro cytokiny

deficit nebo nadbytek určitého cytokinu může vyvolat autoimunitní onemocnění (př. polymorfismy pro cytokiny prozánětlivé (TNF), protizánětlivé (TGF-beta, IL-10) )

- mutace v genech regulujících apoptózu

v genech kódujících molekuly zúčastněné v procesu apoptózy (Fas, FasL...)

- polymorfizmy genů kódujících TCR a H řetězce imunoglobulinů

- asociace s imunodeficity

např. vyšší incidence autoimunit s humorálními ID - IgA deficit, deficit složek komplementu C2 a C4

- monogeneticky podmíněné autoimunitní onemocnění

př. mutace v genu AIRE autoimunitní polyglandulární sy I.typu

- faktory hormonální

většina autoimunit je několikanásobně častější u žen, pravděpodobně rozdílná citlivost regulačních T lymfo k estrogenům u žen a u mužů

# Příčiny vzniku autoimunity

## - faktory vnější

infekce

stres

léky a jiné chemikálie

UV záření

Zejména infekcím je přisuzován největší podíl na indukci autoimunity, i když žádný infekční činitel není přímo asociován s konkrétní autoimunitní chorobou.

# Mechanismy účasti infekce na indukci autoimunity

- destrukce tkání vede k uvolnění **autoantigenů**, vůči kterým nebyla vytvořena centrální tolerance (sekvestrované antigeny)
- tvorba autoproti látek na základě podobnosti mikrobiálních antigenů s autoantigeny (**molekulární mimikry**)
- vlivem zánětlivých cytokinů dochází k expresi **kostimulačních molekul** a k stimulaci anergických autoreaktivních T lymfocytů
- mikrobiálními **superantigeny** vyvolají polyklonální aktivaci velkého počtu T lymfocytů (včetně autoreaktivních) i B lymfocytů s tvorbou protilátek, včetně autoproti látek

## **Mechanismy účasti stresu na indukci autoimunity**

- aktivací neuroendokrinní osy a hormonální dysbalancí

## **Mechanismy účasti léků a UV záření**

- modifikací autoantigenů a porušením regulačních mechanismů

# Fáze vzniku autoimunitního onemocnění

Proces vývoje autoimunitního onemocnění zahrnuje několik fází:

- Fáze vnímavosti
- Fáze iniciace
- Fáze propagace
- Fáze regulace
- Fáze rezoluce nebo progrese
- Fáze ireverzibilního poškození

# Fáze vnímavosti

- V této fázi je jedinec geneticky predisponován ke vzniku autoimunitního onemocnění.
- Je již porušen stav tolerance.
- Tento stav lze bohužel diagnosticky velmi těžko odhalit, dá se však zčásti předpokládat např. na základě rodinné anamnézy. Z laboratorních parametrů lze například vyšetřit určité haplotypy HLA, které jsou asociovány s vnímavostí k autoimunitním chorobám



# Fáze iniciace

- Obvykle bez klinických příznaků, ale jsou již známky autoimunitní reakce, např. různé autoprotilátky v séru.
- „Autoimunitní laboratorní syndrom“ - autoprotilátky lze odhalit buď v rámci náhodného laboratorního vyšetření při zcela nespecifických klinických obtížích, nebo v rámci preventivního vyšetřování, např. v rodinách s genetickou zátěží autoimunitních chorob  
(např. autoprotilátky proti ostrůvkům pankreatu u příbuzných diabetiků I. typu, APA protilátky u pacientů, kteří mnohem později vyvinou SLE, AMA autoprotilátky již desítky let před vznikem PBC)
- V této fázi nejsou obvykle ještě přítomné známky zánětlivého poškození cílových tkání.

# Fáze propagace

- V této fázi již probíhá specificky zaměřená autoimunitní reakce provázená zánětem a objektivně prokazatelným poškozením cílových buněk, tkání nebo orgánů, s příslušnými klinickými známkami.
- Objevují se autoprotílátky specifické pro určitý typ autoimunitního onemocnění (např. anti-Sm autoprotílátky, anti-dsDNA u pacientů se SLE).

# Fáze regulace

- V předchozí fázi propagace jsou zároveň aktivovány regulační mechanismy, které mohou ještě buď spontánně nebo s pomocí protizánětlivé či imunosupresivní léčby rozvoj onemocnění zastavit.
- Cílem léčebných zásahů je tuto fázi udržovat tak, aby nedocházelo k progresi onemocnění a k ireverzibilnímu poškození orgánů (spontánní remise/léčebně indukovaná remise).

# Fáze rezoluce nebo progrese

- Předchozí fáze regulace se může vyvíjet různými směry:
  - spontánní remise a zastavení (trvalé nebo alespoň přechodné) autoimunitního procesu
  - progrese onemocnění při selhání regulačních mechanismů.  
Dochází obvykle k rozvoji autoimunitní reakce proti více autoantigenům (“**Determinant spreading**”), laboratorně nacházíme celou řadu autoprotilátek. Může docházet např. k vzniku autoimunitních polyglandulárních syndromů nebo manifestaci dalších autoimunitních projevů– např. u pacientů se SLE vznik autoimunitní hemolytické anémie, autoimunitní trombocytopenie atd.).
- Výrazná zánětlivá reakce v cílových orgánech.
- Cílem léčebných zásahů je zastavit fázi progrese a vrátit ji do fáze regulace/remise.

# Fáze ireverzibilního poškození

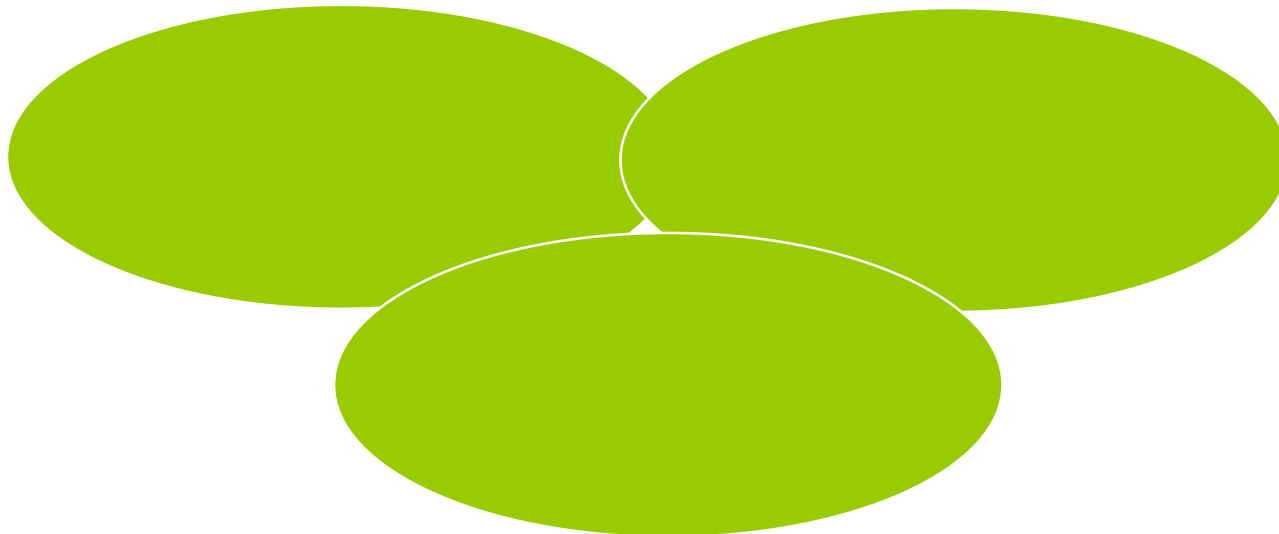
- Poslední fáze autoimunitní reakce
- V důsledku zánětlivého poškození dojde k trvalému poškození cílových orgánů (např. zničení Langerhansových ostrůvků u diabetiků I. typu). Zánětem poškozené funkční tkáně jsou nahrazeny nefunkčním vazivem
- Autoimunitní reakce v této fázi obvykle vyhasíná a dochází k vymizení autoprotilátek/autoreaktivních T ly.
- Léčebné zásahy v této fázi spočívají v symptomatické terapii nahrazující zničené tkáně (substituce příslušnými hormony, kloubní náhrady, transplantace orgánů apod.).

# Autoimunitní choroby

Incidence v populaci: 5 - 7%

**Systemové**

**Orgánově specifické**



**Orgánově lokalizované**

# AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ

## ■ **Systémová**

- orgánově nespecifické autoprotiátky (proti strukturám jaderných a dalších orgánově nespecifických antigenů)
- postiženo více orgánů a tkání
- převážně imunokomplexový typ poškození tkání

## ■ **Orgánově specifická**

- orgánově specifické autoprotiátky (cytotoxický účinek nebo funkční ovlivnění cílové struktury) nebo autoreaktivní T ly
- postižení převážně jednoho orgánu

## ■ **Orgánově lokalizovaná**

- orgánově nespecifické autoprotiátky
- postižení převážně jednoho orgánu, navíc výskyt řady systémových příznaků

# **SYSTÉMOVÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ**

- **Systemový lupus erythematoses**
- **Rvmatoidní artritida**
- **Sjögrenův syndrom**
- **Dermatopolymyozitida**
- **Systemová sklerodermie**
- **Smíšená choroba pojiva**
- **Antifosfolipidový syndrom**
- **Vaskulitidy**



# **ORGÁNOVĚ SPECIFICKÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ**

- **Autoimunitní endokrinopatie**
- **Autoimunitní neurologická onemocnění**
- **Autoimunitní cytopenie**
- **Autoimunitní kožní onemocnění**
- **Autoimunitní oční onemocnění**

# **ORGÁNOVĚ LOKALIZOVANÁ AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ**

- **Ulcerózní kolitida**
- **Crohnova choroba**
- **Celiakie**
- **Autoimunitní hepatitidy**
- **Primární biliární cirhóza**
- **Plicní fibróza**

# Diagnostika autoimunitního onemocnění

## Anamnéza

RA - výskyt imunopatologických stavů – autoimunity, imunodeficience, alergie

OA - spouštěcí faktor (infekce, stres)

NO - klinický obraz závisí na typu onemocnění

- *u systémových autoimunitních chorob*

často zpočátku nespecifické příznaky, jako je únava, polyartralgie, subfebrilie..

- *u orgánově specifických chorob*

až projevy poruchy funkce příslušného orgánu (metabolický rozvrat u diabetu)

## Fyzikální vyšetření

# Diagnostika autoimunitního onemocnění

- Laboratorní vyšetření
  - imunologické (diagnóza autoimunity, určení podtypu autoimunity)
  - biochemické, hematologické
- Zobrazovací metody
  - posouzení aktivity choroby, funkční a morfologické poškození orgánů

**Včasná diagnóza může být prevencí ireverzibilního poškození**

# Vyšetřování autoprotilátek

## Orgánově nespecifické autoprotilátky u systémových autoimunitních chorob:

Protilátky proti strukturám buněčného jádra:

**ANA** – antinukleární protilátky (SLE, Sjögrenův syndrom, sklerodermie, dermatopolymyositida, MCTD)

**ENA** – protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (SLE, Sjögrenův syndrom, sklerodermie, dermatopolymyositida, MCTD)

**dsDNA** – protilátky proti dvoušroubovici DNA (SLE)

Protilátky proti dalším orgánově nespecifickým antigenům:

**RF** – revmatoidní faktor = protilátky proti Fc částem imunoglobulinů (revmatoidní artritida)

**APA** – antifosfolipidové protilátky (antifosfolipidový syndrom)

**ANCA** – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů (vaskulitidy, ulcerózní kolitida)

# Vyšetřované autoprotilátky

## Orgánově nespecifické autoprotilátky u orgánově lokalizovaných autoimunitních chorob :

**AMA** - antimitochondriální autoprotilátky (primární biliární cirhóza)

**LKM** - autoprotilátky proti mikrosomům jater a ledvin (autoimunitní hepatitidy)

**ASMA** - proti hladkým svalům (autoimunitní hepatitida)

autoprotilátky proti **antigenům tlustého střeva a pankreatu** (ulcerózní kolitida)

autoprotilátky proti kvasince **Sacchromyces cerevisiae (ASCA)** (M.Crohn)

autoprotilátky proti **endomyziu, deamidovanému gliadinu a transglutamináze** (celiakie)

# Vyšetřované autoprotilátky

## Orgánově specifické autoprotilátky:

proti **tyreoideální peroxidáze (a-TPO)** a proti **tyreoglobulinu (a-TG)**  
štítné žlázy (Hashimotova tyreoiditis)

proti **TSH receptorům** (Graves - Basedowova choroba)

proti strukturám **ovarií** (sy předčasné ovariální dysfunkce)

proti **testes** (autoimunitní poruchy reprodukce)

proti **Langerhansovým ostrůvkům (ICA)** nebo **glutamát-dekarboxyláze (GAD)** nebo **inzulinu** (DM I.typu)

# Laboratorní stanovení autoprotilátek

## Metody:

- zlatým standardem je **nepřímá imunofluorescence (NIF)**
  - umožňuje vyšetření základního spektra orgánově nespecifických autoprotilátek (ANA, ds-DNA, ANCA...)
- další metody : **ELISA, WB (westernblot)**
  - vyšetření orgánově specifických (protilátky proti TPO a TG štítné žlázy, proti TSH..) i orgánově nespecifických (RF, APA..) autoprotilátek, obvykle doplňující vyšetření k nepřímé imunofluorescenci (např. typizace ENA)

**Indikace k vyšetření:** podezření na autoimunitní proces

**Interpretace výsledku:** samotná pozitivita protilátek ještě neznamena dg. autoimunity

„fyziologicky“ ve vyšším věku, po infekci



# Nepřímá imunofluorescence

- slouží k detekci autoprotilátek namířených proti tkáňovým nebo buněčným strukturám
- k detekci autoprotilátek je třeba mít **substrát**
- substrátem je řez tkáně, buněčná substance nebo fixovaná tkáňová kultura

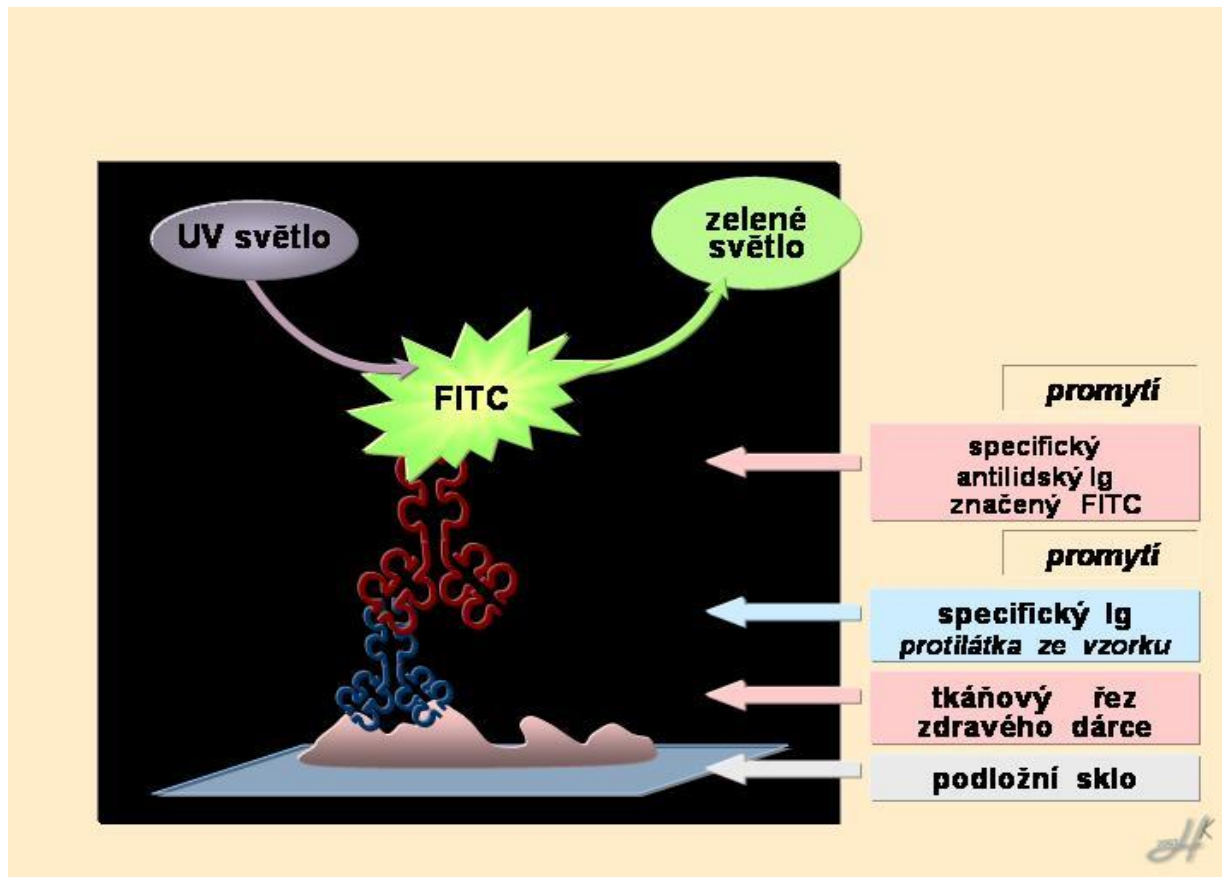
př. HEp 2 buňky-linie lidského nazofaryngeálního karcinomu ke stanovení ANA, prvok *Crithidium lucilliae* ke stanovení a-dsDNA, lidské neutrofilní leuko ke stanovení ANCA..)

- Přístrojové vybavení:



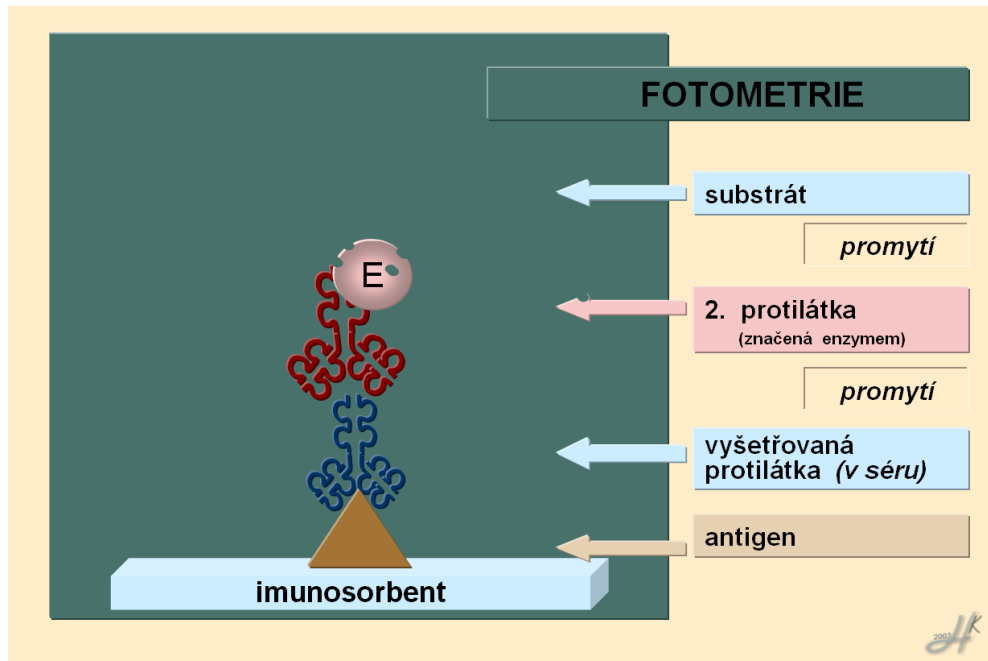
# Nepřímá imunofluorescence- princip:

1. inkubace pacientova séra (Ab) se substrátem (Ag) fixovaným na sklíčku
2. inkubace s anti-lidskou protilátkou značenou fluorochromem např. FITC
3. detekce pomocí fluorescenčního mikroskopu



# ELISA – průkaz specifických protilátek

**Princip:** pevná fáze je pokryta Ag → přidáme vzorek s hledanou Ab → tvorba IK (Ag - Ab) → promytí → přidáme **konjugát**, tzv. „sekundární Ab“ → vzniká komplex Ag-Ab-Ab\* → promytí → přidán substrát → enzymatická reakce → vznik barevného produktu



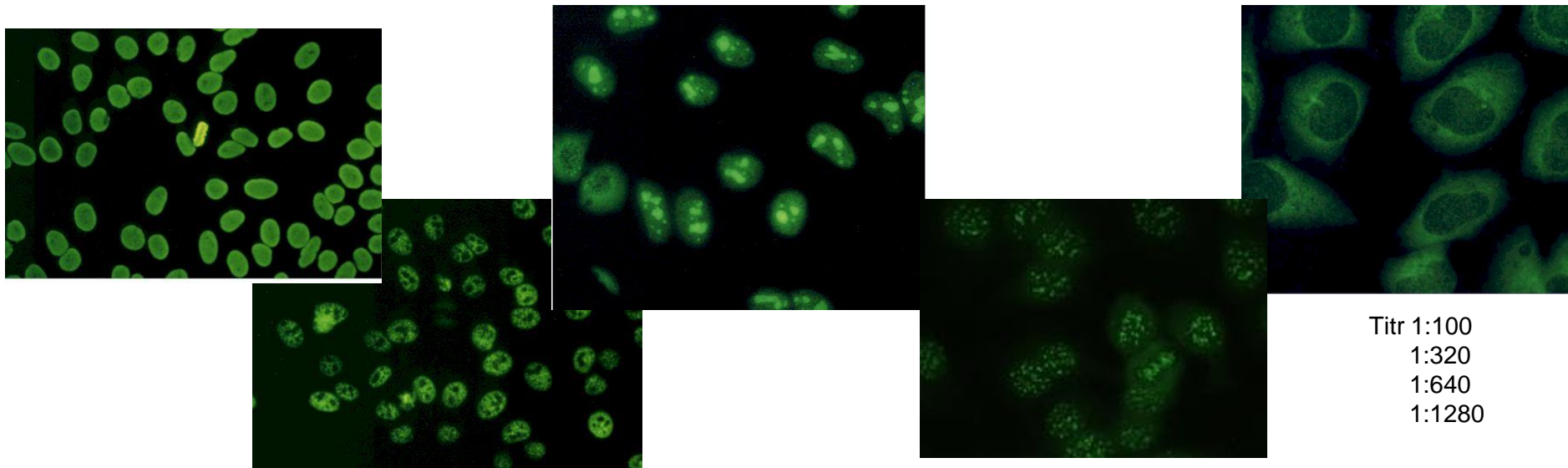
**Hodnocení ELISA:** fotometr měří absorbanci (intenzitu zbarvení) vzniklého barevného produktu.

Intenzita zbarvení je přímo úměrná koncentraci vyšetřovaného vzorku a příslušná hodnota se odečítá pomocí kalibrační křivky

# Anti Nuclear Antibodies (ANA)

- nespecifické, namířené proti různým jaderným strukturám (histony, DNA, jaderná membrána, jadérka, ribonukleové kyseliny...)
- vyšetřují se NIF, substrát HEp-2 buňky
- rozeznáváme různé typy fluorescence ANA (homogenní, zrnitá, nukleolární, centromerový, cytoplazmatický), na základě fluorescenčního obrazu můžeme usuzovat na přítomnost protilátek proti konkrétním antigenům (homogenní typ IF - dsDNA, zrnitý typ IF - ENA..) ➡ v případě positivity ANA provádíme další vyšetření k určení specifity protilátek

A.R Bradwell, R.G. Hughes: Atlas of tissue autoantibodies. Atlas of Hep-2 patterns



# Autoprotilátky proti ENA

- podskupina jaderných antigenů
- autoprotilátky proti extrahovatelným jaderným antigenům - všechny ribonukleoproteiny a nehistonové proteiny, které mohou být vymyty z jader užitím neutrálního roztoku pufru (RNP, sm antigen, tRNA syntetáza, DNA topoizomeráza...)
- vyšetřují se obvykle ELISA metodikou - ENA typizace: SS-A, SS-B, RNP, sm, Jo-1, scl-70, centromery

ANA - jemně zrnitá fluorescence jader

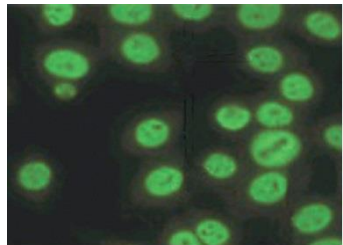
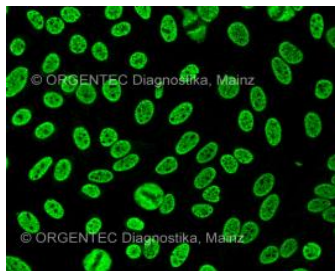
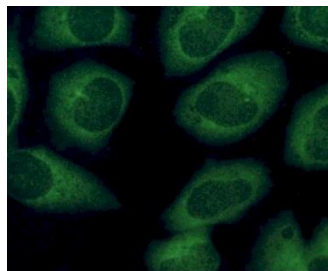


FIGURE 1. Fine speckled nuclear ANA - corresponds to anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies, markers of Sjögren's syndrome, subacute cutaneous LE and neonatal LE

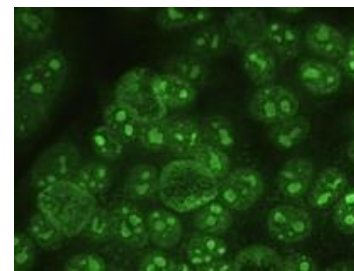
ANA- zrnitá fluorescence jader



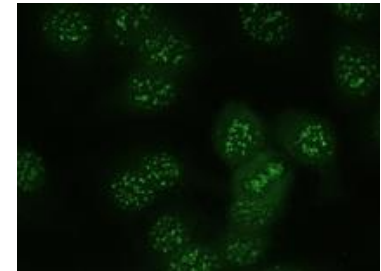
ANA - jemně zrnitá fluorescence cytoplazmy s max.perinukleárně



ANA - fluorescence jadérek



ANA- centromerová fluorescence



**SS-A, SS-B:**



SS, SLE

**a-RNP, a-Sm:**



MCTD



SLE

**a-Jo-1**

(histidyl tRNA syntetáza):



PM/DM

**a-scl 70** (DNA topoizomeráza)



Sclerodermie

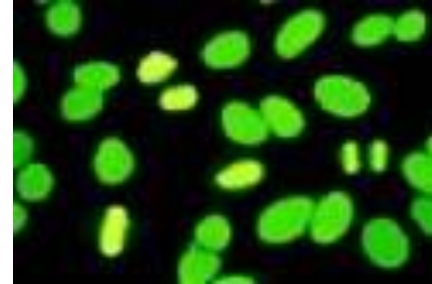
**a-centromery**



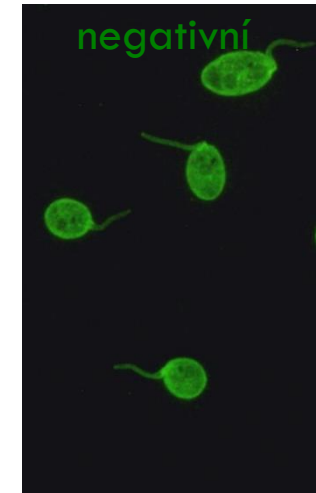
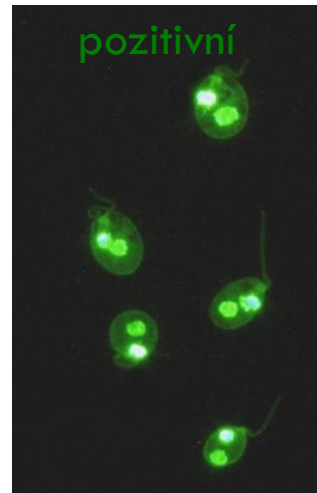
CREST

# Autoprotilátky proti dvojspirálové DNA (a-dsDNA)

Jaderné antigeny  
ANA homogenní fluorescence jader na  
HEP 2 bb



- Specifickým substrátem je bičíkovec Crithidia luciliae, který obsahuje kromě jádra kinetoplast, který obsahuje čistou dvouvláknovou DNA.
- **antigen:** dsDNA
- **klinická asociace:** významný autoantigen u systémového lupusu, se specifitou okolo 95%.



# ANCA (= Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibodies)

- obecný název pro všechny auto protilátky namířené proti cytoplazmatickým antigenům neutrofilů
- cílové antigeny ANCA jsou proteináza 3, myeloperoxidáza, elastáza, katepsin, laktoferin lysozym...(enzymy granul)
- aktivují neutrofilů, které se účastní patogeneze vaskulitid
- stanovují se NIF, k potvrzení se doplňuje ELISA typizace

**p- ANCA** (myeloperoxidáza)

**c - ANCA** (proteináza 3)

**atypická - ANCA** (elastáza, laktoferin, lysozym, katepsin....)

# Revmatoidní faktor (RF)

= autoprotilátky proti Fc fragmentu imunoglobulinu

- RF může být nalezen ve všech imunoglobulinových třídách

(RF IgG, RF IgA, RF IgM)

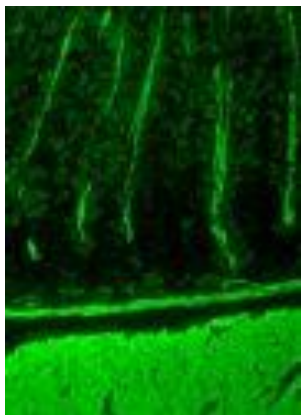
- Stanovuje se latexovou aglutinací (IgM) nebo ELISA (IgG, IgA, IgM)
- Typický pro RA, ale nachází se i u jiných systémových autoimunit (SLE, SS)



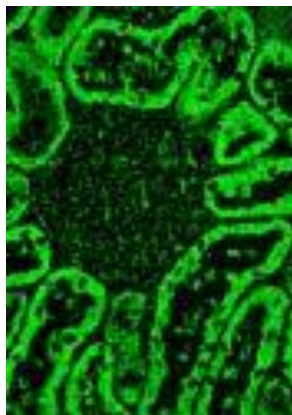
# Antifosfolipidové protilátky (APA)

- skupina autoprotilátek, jejichž cílovými antigeny jsou plazmatické proteiny navázané na negativně nabitě fosfolipidové povrchy
- nejčastěji stanovujeme protilátky **anti-kardiolipin (ACLA)**, **anti-protrombin**, **anti- $\beta$ 2-glykoprotein I** (*patogenetické*)
- stanovení provádíme ELISA metodou, ve třídách IgG a IgM
- APA protilátky zasahují různými mechanismy do procesu koagulace (interference s koagulačními faktory, přímá vazba na endoteliální bb, alterace trombocytární agregace, inhibice fibrinolýzy...)
- důsledkem APA navozené poruchy koagulace dochází k arteriálním a venózním trombózám – klinickou jednotkou je antifosfolipidový syndrom

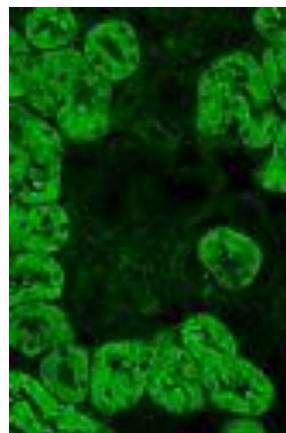
**Příklady fluorescenčních obrazů některých orgánově nespecifických autoprotilátek u orgánově lokalizovaných autoimunitních chorob:**



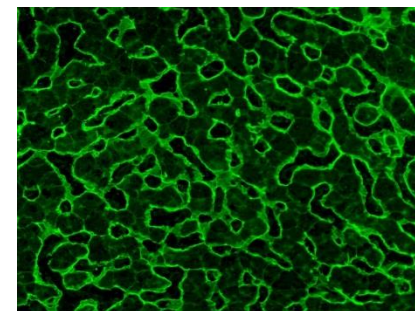
**ASMA**



**AMA**



**LKM**



**endomyziální  
autoprotilátky**

# Léčba autoimunit

- imunosupresivní látky
  - nespecificky potlačují aktivitu lymfocytů a působí protizánětlivě
  - u pacientů se systémovými autoimunitními chorobami
- léčba substituční
  - u orgánově specifických autoimunitních chorob
  - př. inzulin u diabetu, tyreoidální hormony u tyreoiditid
- alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby
  - u vrozených poruch spojených s imunodeficiencemi, jen pro velmi závažné případy
- monoklonální protilátky („biologická léčba“)

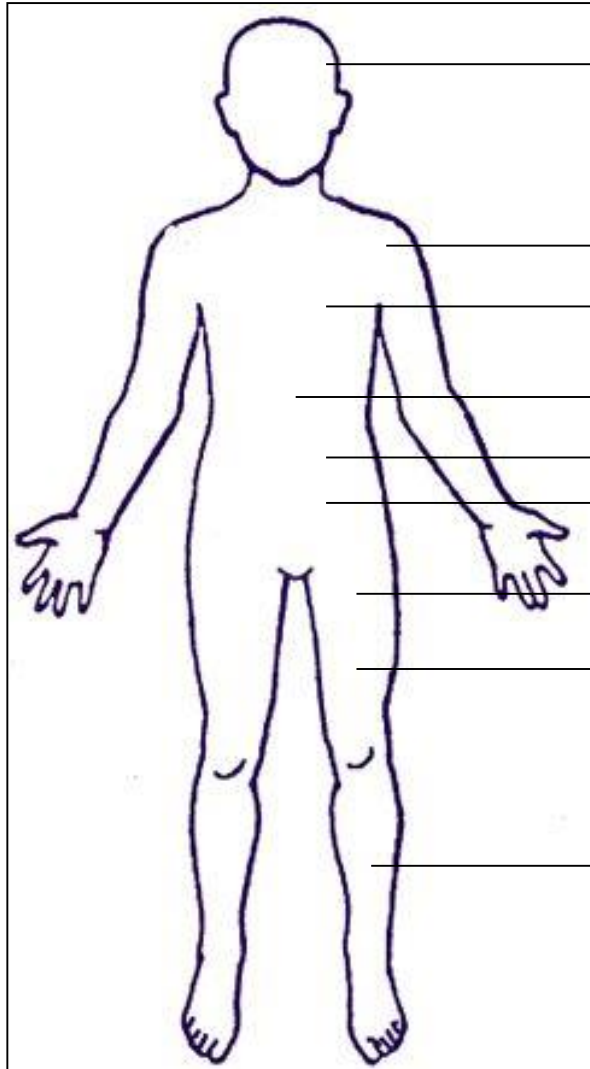
# **LÁTKY S IMUNOSUPRESIVNÍM PŮSOBENÍM**

- **GLUKOKORTIKOIDY**
- **LÁTKY ZASAHOJÍCÍ DO METABOLISMU DNA**
- **LÁTKY SELEKTIVNĚ INHIBUJÍCÍ T LYMFOCYTY**

# GLUKOKORTIKOIDY

- Lipofilní látky- prostupují přes cytoplazmatickou membránu → v cytoplazmě se vážou na specifické receptory → přestup do jádra a zásah do transkripce řady genů
- redukce transkripce genů pro **cytokiny**
- omezení účasti buněk imunitního systému v místech zánětu (**ovlivnění endotelií, snížení chemotaxe**)
- ovlivnění **počtu a funkce buněk imunitního systému**
- pulsní podání i.v., prolongovaná léčba p.o.

# Nežádoucí účinky kortikosteroidů



vliv na psychiku

atrofie kůže

katarakta

akné

hirsutismus

proximální myopatie

hypertenze

žaludeční vředy

diabetes mellitus

suprese nadledvinek

aseptická nekróza

osteoporóza

horší hojení ran

Cushingoidní habitus

zvýšená náchylnost k infekcím

zhoršení růstové dynamiky u dětí

# LÁTKY ZASAHOJÍCÍ DO METABOLISMU DNA

- **alkylační látky - Cyklofosfamid**  
RA, SLE, RS, vaskulitidy, transplantace  
dlouhodobé podávání spojeno s Ca močového měchýře
- **antimetabolity kyseliny listové - Metotrexát**  
RA, vaskulitida, systémové onemocnění pojiva
- **antagonisté purinových bazí – Azathioprin**  
RA, SLE, RS, transplantace  
toxicita na kostní dřeň (granulocytopenie, trombocytopenie)
- **inhibitory inosinmonofosfát dehydrogenázy**  
- **Mykofenolát mofetil**

# LÁTKY SELEKTIVNĚ INHIBUJÍCÍ T-LYMFOCYTY

- **Cyklosporin A**
- **Tacrolimus**
- **Rapamycin**
- **Everolimus**

produkty plísní a hub, imunosupresivní antibiotika  
regulují expresi IL-2 a IL-2 receptoru v aktivovaných T ly

- transplantace orgánů, autoimunity, protinádorová léčiva



# MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

- Reagují se solubilními makromolekulami nebo membránovými proteiny
- Reakce vede k neutralizaci cílové struktury – blok signální cesty, indukce apoptózy
- Původně **myší** původ – čistě myší se již nepoužívají, tendence k nahrazení lidskými imunoglobuliny (**chimerické**, **humanizované**-myší protein jen v oblasti přímo reagující s antigenem, **humánní**)

# MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

## Využití:

- autoimunitní choroby (př. anti-TNF $\alpha$ )
- nádorová imunologie (př. lymfom z B řady- anti-CD20)
- transplantační imunologie (př. anti-CD3)

# Příklady:

## Anti T terapie

monoklonální protilátky proti CD 3, CD 4, CD 52, CD 25 (basiliximab)  
orgánové transplantace- rejekce, GVH

## Anti B terapie

monoklonální protilátky proti CD 20 (Rituximab)  
lymfomy, autoimunity

## Anticytokinová terapie

### **monoklonální protilátky proti TNF - alfa**

- infliximab (Remicade) - chimérická
- adalimumab (Humira) - humanizovaná
- Etanercept (Enbrel) – humanizovaná,  
inhibitor receptoru pro TNF

### nežádoucí účinky:

indukce autoprotištětek, infekce  
zvýšená incidence tbc

indikace: RA, Crohn, Bechtěrev

## Anti-adhezivní molekuly

monoklonální protilátky proti  $\alpha$ 4-integrinu, inhibuje migraci leukocytů přes HEB  
- natalizumab (Tysabri) - léčba RS