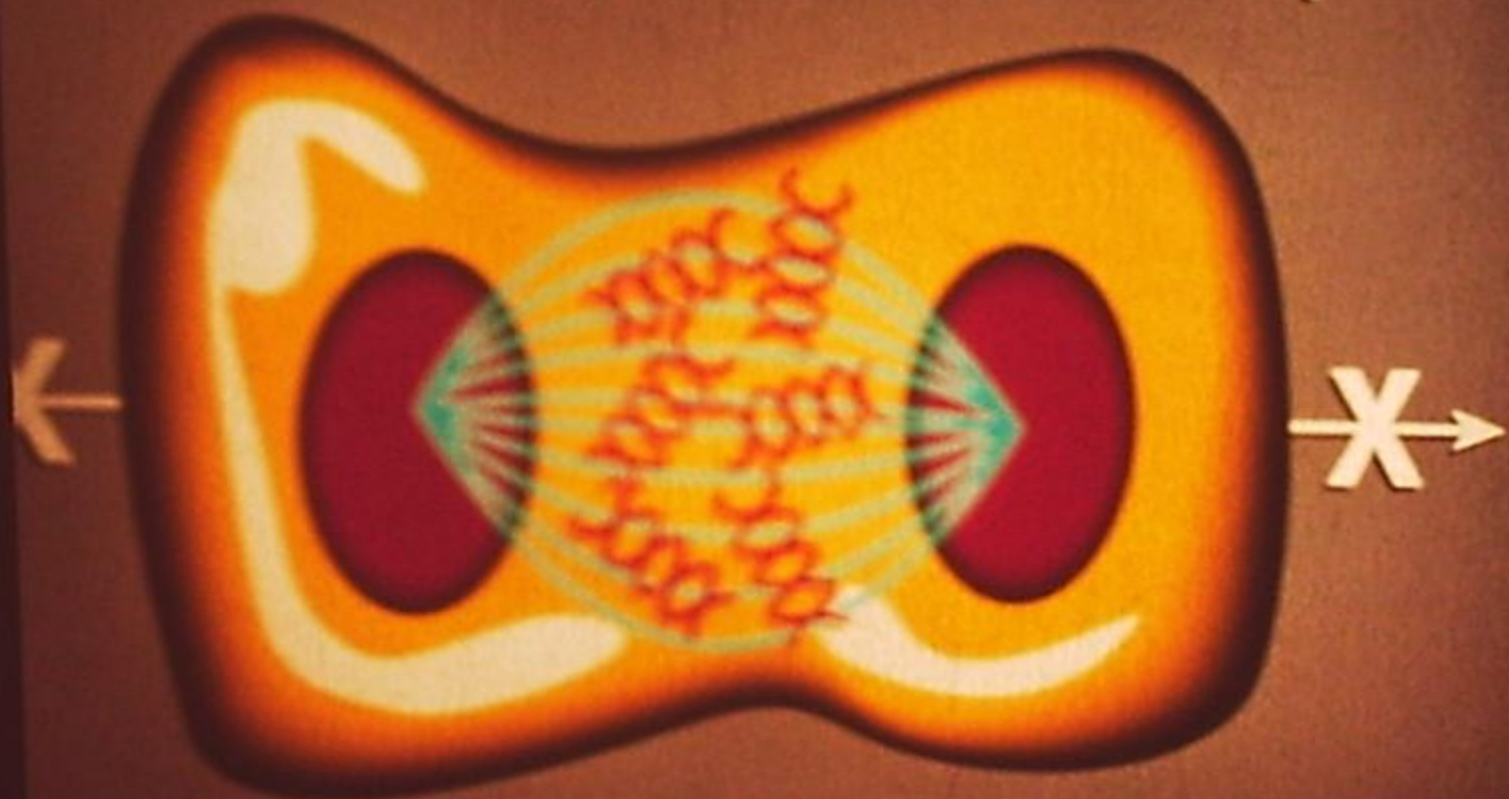


Fig 1. Four decades of immunosuppressive drug discovery and development in transplantation.

## STERYDY

- hamują uwalnianie IL-1, IL-2, IL-6, interferonu  $\gamma$ , TNF,
- hamują migrację komórek immunologicznych do miejsca nacieku zapalnego,
- hamują rekrutację, proliferację i różnicowanie limfocytów,
- zmniejszają liczbę krążących limfocytów i monocytów,
- hamując produkcję interleukin zmniejszają ilość molekuł adhezyjnych, a więc między innymi przepuszczalność naczyń.

# Azathioprine



## Działają specyficznie

### Lymphoglobulina i Thymoglobulina

- Zawierają specyficzne przeciwciała skierowane przeciwko wielu funkcjonalnym cząsteczkom na powierzchni komórek T: CD2, CD3, CD4, CD8, CD18, HLA-DR.
- Gwałtownie hamują wytwarzanie i funkcję efektorową alloreaktywnych komórek T odpowiedzialnych za reakcję odrzucania przeszczepu.

# Profilaktyka odrzucania przeszczepu

- **ATG w leczeniu skojarzonym z innymi lekami immunosupresyjnymi:**
  - » w znaczący sposób wydłuża współczynnik przeżycia przeszczepu w przypadku transplantacji nerki.
- **Thymoglobulina i Lymphoglobulina:**
  - » łagodzą okres pooperacyjnej rekonwalescencji
  - » działają synergistycznie z Cyklosporyną A
  - » posiadają właściwości oszczędzania zużycia sterydów
  - » zmniejszają częstość i nasilenie reakcji odrzucania przeszczepu w przypadku transplantacji nerki, serca, trzustki i innych narządów wewnętrznych.

## Leczenie odrzucania przeszczepu

- Podawanie ALG łącznie z terapią sterydową wybitnie zwiększa:
  - » liczbę odwróconych reakcji odrzucania przeszczepu
  - » współczynnik procentowy przeżycia ponad rok przeszczepów.
- Ponadto, Thymoglobulina i Lymphoglobulina są potężnym narzędziem wykazującym zdolność odwrócenia reakcji sterydo-opornego odrzucania przeszczepu.

# Dawkowanie

## Profilaktyka odrzucania przeszczepu:

**LYMPHOGLOBULINA**

**10 mg/kg/dobę**

**7 - 21 dni (nerki, trzustka, wątroba)**

**3 - 10 dni (serce)**

**THYMOGLOBULINA**

**1,25 - 2.5 mg/kg/dobę**

## Leczenie odrzucania przeszczepów:

**LYMPHOGLOBULINA**

**10 - 20 mg/kg/dobę**

**Aż do momentu uzyskania klinicznej poprawy**

**THYMOGLOBULINA**

**2,5 - 5 mg/kg/dobę**

## Są dobrze tolerowane

**Stopień oczyszczenia**

**Lymphoglobuliny i Thymoglobuliny sprawia, że:**

- **Rzadko występują działania niepożądane.**
- **Nietolerancja jest zawsze odwracalna z chwilą odstawienia preparatu.**



---

Effect: drug (structure)

---

*Inhibitors of cytokine production*

CsA (cyclic peptide)

FK 506 (macrolide)

*Inhibitor of cytokine action*

Rapamycin\* (macrolide)

*Inhibitors of DNA synthesis*

Mizoribine - Bredinin

RS61443 (morpholinoethyl ester of  
mycophenolic acid)

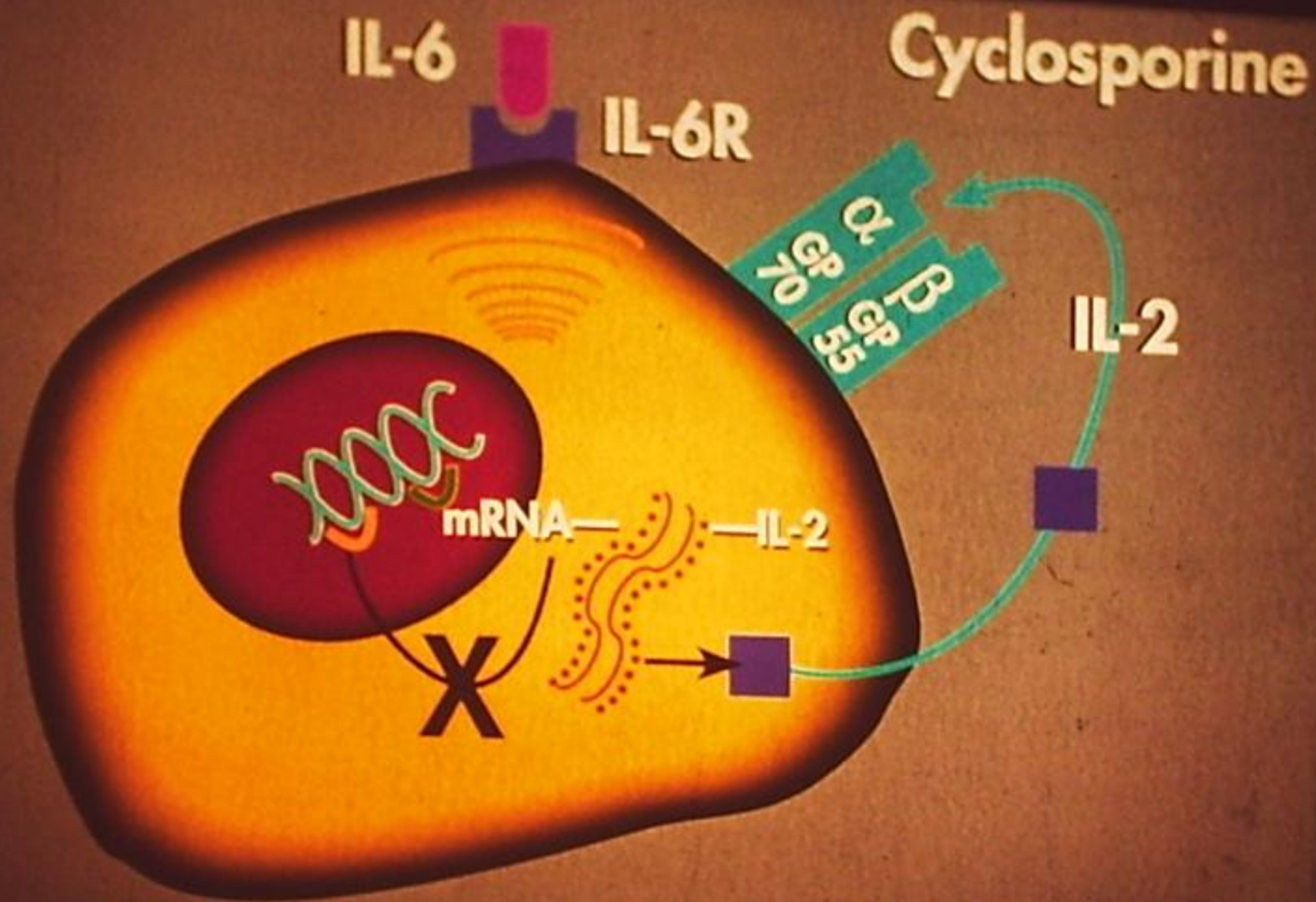
Bosquinar sodium (quinoline carboxylic  
acid derivative)

*Inhibitors of cell activation/maturation*

Deoxypergualin (polyamine)

CP 17133\* (pyrazoloquinoline)

---



## FK-506 - Tacrolimus (*Streptomyces tsukubaensis*)

### Działanie *in vivo*:

- Przedłuża przeżycie przeszczepów skóry u myszy (przy niższej dawce niż CsA)
- Likwiduje sterydo-oporne epizody ostrego odrzucania przeszczepów u ludzi
- Jest mniej nefrotoksyczny niż CsA

# FK-506 - Tacrolimus (*Streptomyces tsukubaensis*)

## Działanie *in vitro*:

- Hamuje produkcję cytokin : IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$
- Pośrednio hamuje apoptozę, która jest następstwem aktywacji LT (AICD: activation induced cell death) przez zmniejszenie transkrypcji Fas-ligandu
- Aktywuje receptory dla glukokortykoidów (GR)
- Działanie FK-506 na ekspresję cząsteczek adhezyjnych jest kontrowersyjne
- Hamuje reakcję MLC
- Hamuje dojrzewanie cytotoksycznych LT
- Hamuje ekspresję R-IL-2 na LT

RS - 61443 - ester kwasu mykofenolowego otrzymywanego z *Penicilium glaum*

Działanie: blokuje syntezę pirymidyn i puryn

in vitro:

- 1) hamuje reakcję MLR ludzkich limfocytów
- 2) hamuje rozwój cytotoksycznych LT
- 3) hamuje proliferację LB
- 4) hamuje produkcję przeciwciał
- 5) blokuje funkcje T - helper

in vivo:

- 1) powoduje przedłużenie przeżycia przeszczepów nerek u psów (grupa kontrolna leczona CsA)
- 2) przedłuża przeżycie przeszczepów serca u myszy i szczurów
- 3) hamuje odrzucanie alloprzeszczepów nerkowych u ludzi

The logo for CellCept, featuring the brand name in a bold, sans-serif font. Below the name, in smaller text, is "mykofenolan mofetylu".

**CellCept**  
mykofenolan mofetylu

**Wybiórcze działanie  
przez swoiste hamowanie enzymu**

**Dzięki swoistemu hamowaniu aktywności dehydrogenazy inozynomonofosforanu CellCept® (mykofenolan mofetylu) wybiórczo hamuje proliferację limfocytów B i T (blokując szlak syntezy *de novo* nukleotydów guanozynowych).**

**MMF (mycophenolate mofetil „prodrug” kwasu mykofenolowego) działa poprzez hamowanie de novo syntezy puryn, selektywnie hamuje proliferację limfocytów T i B.**

**Działanie uboczne:**

- biegunki,
- objawy ze strony przewodu pokarmowego (esophagitis, gastritis),
- leukopenia, niedokrwistość,
- CMV,
- lymphoma.

## 15 - deoxyspergualina (DSG)

### Działanie

in vitro:

- 1) hamuje reakcje MLR i CML
- 2) hamuje wydzielanie IL-1 przez makrofagi
- 3) silniejsze działanie wykazuje methyl - spergualina (Me DSG)

in vivo:

- 1) hamuje syntezę przeciwciał
- 2) przedłuża przeżycie przeszczepów serca u myszy i nerek u szczurów
- 3) przedłuża przeżycie ksenoprzeszczepów u zwierząt
- 4) opóźnia występowanie epizodów odrzucania alloprzeszczepów nerek u ludzi



# 15-deoxyspergualina (DSG) Gusperimus

## Działanie *in vitro*:

- Hamuje reakcje MLR i CML
- Hamuje wydzielanie IL-1 przez makrofagi
- Silniejsze działanie wykazuje methyl-spergualina (Me DSG)
- Hamuje dojrzewanie LT i LB
- Hamuje różnicowanie limfocytów T cytotoksycznych

# 15-deoxyspergualina (DSG) Gusperimus

## Działanie *in vivo*:

- Hamuje syntezę przeciwciał
- Przedłuża przeżycie przeszczepów serca u myszy i nerek u szczurów
- Przedłuża przeżycie ksenoprzeszczepów u zwierząt
- Opóźnia występowanie epizodów odrzucania alloprzeszczepów u ludzi
- Stosowana tylko w Japonii do leczenia epizodów ostrego odrzucania przeszczepów

# Monoclonal Anti-CD3 Antibodies Modulation

Capping



Shedding and  
Internalization



## **MYSIE P-CIAŁO MONOKLONALNE OKT3**

**Wysoce oczyszczone IgG skierowane przeciwko fragmentowi CD3 receptora limfocytu T.**

- blokuje ten receptor uniemożliwiając rozpoznanie obcych antygenów,**
- stymuluje uwalnianie IL-1, interferonu g i TNF natychmiast po podaniu.**

## OKT3<sup>+</sup>

**Działanie:** rozpoznaje specyficzne powierzchniowe epitopy na LT i komórkach prezentujących antygen

in vitro:

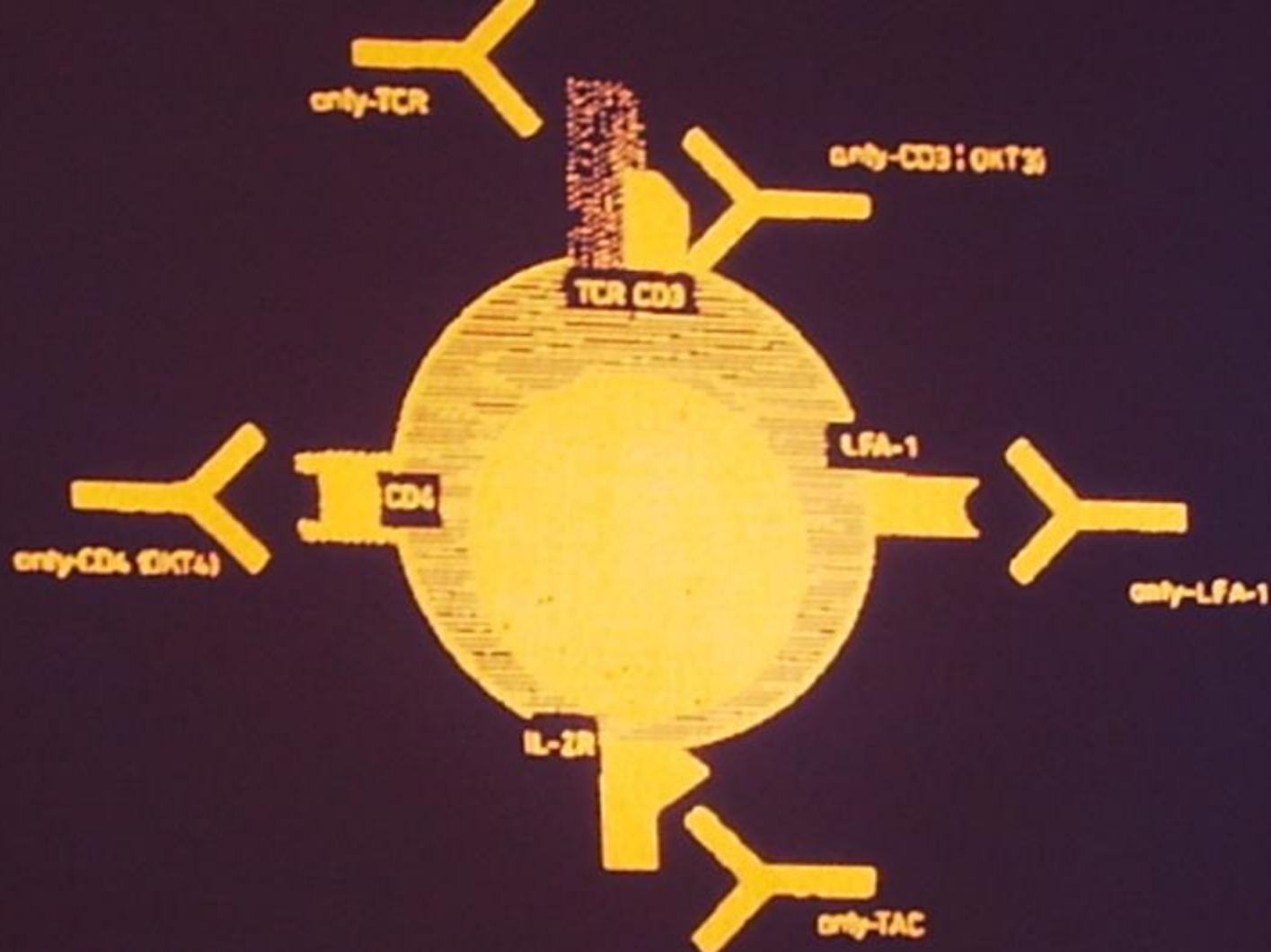
hamuje aktywność efektorowych cytotoksycznych LT

in vivo:

- 1) spadek liczby LT w krążeniu,
- 2) u 94% biorców alloprzeszczepów nerkowych hamuje ostre komórkowe odrzucanie,
- 3) leczenie profilaktyczne zmniejsza liczbę epizodów odrzucania w porównaniu do ATG

Objawy uboczne

- 1) OKT3<sup>+</sup> powoduje uwalnianie cytokin; TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-3, IL-6
- 3) wzrost występowania chorób limfoproliferacyjnych.



Ryc. 31.5. Immunotoprewnja za pomoca przeciwiacil monoklonalnych. Przedstawiono przeciwiacila o potencjalnym znaczeniu w zapobieganiu i hamowaniu odrzucania allogenicznego przeszczepu oraz ich struktury docelowe na limfocycie