

Farmakologiczne podstawy immunoterapii

Barbara Gawrońska-Szklarz, Stefania Juźwiak

Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej, Katedra Farmakologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

STRESZCZENIE

Współczesna farmakologia dysponuje coraz większymi możliwościami stosowania nowoczesnych postaci leków (przygotowywanych zgodnie ze złożonymi procedurami biotechnologicznymi), dostosowując formy i technikę ich podawania do przebiegu złożonych procesów etiopatologicznych określonych stanów klinicznych. Immunofarmakologia opiera się na klasycznych lekach immunomodulacyjnych, a zwłaszcza immunosupresyjnych — glikokortykosteroidach, cyklosporynie A, takrolimusie, sirolimusie, metotreksacie, mykofenolacie mofetilu, i cytostatykach typu azatiopryna, mitoksantron. Coraz częściej sięga się także do leków biologicznych. W artykule przedstawiono najważniejsze pojęcia dotyczące tej szybko rozwijającej się grupy leków o działaniu immunomodulacyjnym, możliwości ich zastosowania, a także niebezpieczeństwa wczesnych i odległych działań niepożądanych.

Polski Przegląd Neurologiczny 2009; 5 (4): 194–200

Słowa kluczowe: immunomodulacja, immunosupresja, leki biologiczne

Wprowadzenie

Regulacja funkcji komórek organizmu jest możliwa dzięki współdziałaniu układów nerwowego, hormonalnego i immunologicznego (odpornościowego). Poznanie mechanizmów i przebiegu procesów

patofizjologicznych chorób na poziomie molekularnym wskazuje kierunki poszukiwania nowych, swoistych sposobów terapii, zwłaszcza lekami modyfikującymi naturalne reakcje odpowiedzi tkankowej.

Układ immunologiczny pełni ważną rolę w regulacji homeostazy narządów i układów, stale podlegających wpływom licznych czynników zewnętrznych i wewnętrznych, a przebieg tych procesów ulega wielu modyfikacjom podczas całego życia. Na drodze ewolucji ukształtowały się różnorodne mechanizmy obronne, zabezpieczające przed rozwojem zakażeń wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych oraz uszkodzeniem tkanek substancjami endo- i egzogennymi. Umiejętność rozpoznania i unieszkodliwienia „intruza” może mieć charakter miejscowy lub uogólniony. Zainicjowanie wielu kaskadowo następujących reakcji wewnątrzkomórkowych, syntezy i uwalniania do przestrzeni zewnątrzkomórkowej określonych substancji (cytokin, wolnych rodników, produktów degradacji patogenów) inicjuje proces zapalny, który nie zawsze daje się całkowicie i szybko opanować. Poznano wiele odmian reakcji odpornościowych i stwierdzono, że mogą prowadzić do skutecznego opanowania infekcji, ale również do wtórnego procesu immunizacji, rozpoznawania antygenów tkankowych (normalnie niedostępnych struktur komórkowych), indukcji odpowiedzi humoralnej oraz komórkowej przeciwko nim, procesu zapalnego prowadzącego do uszkodzenia tkanek i ujawnienia objawów klinicznych.

Sprawność immunologiczna makroorganizmu decyduje o szybkim i swoistym rozpoznaniu czyn-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Barbara Gawrońska-Szklarz
Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej
Katedra Farmakologii PAM
al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin
tel.: 91 466 15 90
e-mail: gszklarz@ams.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2009, tom 5, 4, 194–200
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2009 Via Medica

ników infekcyjnych. Kiedy mechanizmy obronne są mniej sprawne lub nieskuteczne (brak grasicy lub jej nieprawidłowa czynność, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*] i innymi limfotropowymi wirusami, stosowanie leków immunosupresyjnych), powszechnie spotykane czynniki chorobotwórcze stają się przyczyną zakażeń oportunistycznych lub rozwoju procesów nowotworowych. Tkanki makroorganizmu, zwane powłokowymi, są w pierwszej kolejności narażone na działanie czynników zewnętrznych. Dlatego w procesie ewolucji nastąpiło rozmieszczenie tkanki limfoidalnej w skórze (SALT, *skin-associated lymphoid tissue*) oraz błonach śluzowych (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*). W sytuacji długotrwałego narażenia tkanek powłokowych na działanie substancji środowiskowych, przy jednoczesnym osłabieniu mechanizmów obrony zewnętrznej (bariery fizyczne i biochemiczne), układ odpornościowy stymuluje wiele reakcji tkankowych, takich jak: przewlekły stan zapalny tkanek, ich postępujące uszkodzenie, a w konsekwencji — nawet uogólnioną dysfunkcję immunologiczną.

Uruchamianie reakcji immunologicznych (typu I–IV wg testu Coombsa) prowadzi do ostrych stanów klinicznych (wstrząsu anafilaktycznego, stanu astmatycznego) lub przewlekłych, autoimmunologicznych chorób zapalnych tkanki łącznej (toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, pęcherzyca), miażdżycy, chorób degeneracyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, immunologicznych chorób gruczołów wydzielania wewnętrznego.

Układ odpornościowy człowieka charakteryzuje się wielopoziomowymi, wzajemnie na siebie oddziałującymi mechanizmami immunologicznymi — zarówno pierwotnymi, jak i niedawno wytworzonymi. Biorą w nich udział komórki (granulocyty obojętnochłonne, kwasochłonne, zasadochłonne, monocyty i makrofagi, limfocyty T i B, komórki pomocnicze, czyli komórki tuczne, płytki krwi i in.) oraz cząsteczki rozpuszczalne, zwane mediatorami reakcji immunologicznej, czyli przeciwciała, cytokiny, białka ostrej fazy (białko C-reaktywne [CRP, *C-reactive protein*]) i białka układu dopełniacza (komplementu) [1].

Nieprawidłowa czynność układu immunologicznego rozwija się w oparciu o trzy zasadnicze mechanizmy — nadwrażliwości (nadmierna odpowiedź na antygen), niedoboru immunologicznego (nieefektywna odpowiedź immunologiczna

na infekcję) lub autoimmunizacji (układ immunologiczny powoduje destrukcję własnych tkanek).

Immunofarmakologia

Wpływ substancji farmakologicznych na przebieg reakcji immunologicznych może się odbywać na drodze immunomodulacji oraz immunosupresji. Dotychczasowa wiedza umożliwia bardziej efektywne postępowanie terapeutyczne w przebiegu chorób autoimmunologicznych, transplantologii i onkologii, a także w częściowym kontrolowaniu procesów zapalno-degeneracyjnych układu nerwowego (choroba Alzheimera [AD, *Alzheimer's disease*], stwardnienie rozsiane, gangliopatie autoimmunologiczne) oraz układu ruchu (reumatoidalne zapalenie stawów) [2–5].

Immunomodulacja

Przez działanie immunomodulujące rozumie się stymulację lub hamowanie określonych reakcji immunologicznych w celu optymalizacji czynności układu odpornościowego. Immunomodulatorami mogą być związki endo- i egzogenne, które we właściwy sobie sposób normalizują zaburzoną regulację immunologiczną. Do immunomodulatorów endogennych należą cytokiny i niektóre hormony, natomiast egzogennymi są substancje biologicznie aktywne pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego oraz syntetyczne, czyli linozypleski i lewamisol [6].

Rozwój biotechnologii, a zwłaszcza zastosowanie metod inżynierii genetycznej, umożliwiły nie tylko produkcję naturalnie występujących związków białkowych (hormonów, czyli somatotropiny, insuliny, glukagonu), lecz także cząsteczek zaprojektowanych do diagnostyki i modyfikowania przebiegu procesów metabolicznych oraz regulacji przebiegu niektórych chorób.

Leki i terapie biologiczne

W XX wieku wprowadzono wiele leków (zwłaszcza białkowych), opracowanych na podstawie poznanej struktury substancji regulatorowych, których niedobór wywoływał choroby (cukrzyca typu 1, karłowatość przysadkowa, plamice osoczowe, niedobory immunoglobulin). Zapoczątkowano erę leków i terapii biologicznych.

Obecnie wśród leków biologicznych można wyróżnić trzy kategorie: 1) przeciwciała monoklonalne, 2) białka infuzyjne oraz 3) rekombinowane białka ludzkie. Farmakologiczne możliwości leczniczego wykorzystania immunomodulatorów są uwarunkowane ich budową chemiczną, właściwo-

ściami fizycznymi i możliwościami przygotowania odpowiednich postaci farmaceutycznych. Najczęściej są stosowane pozajelitowo, czyli podskórnie, domięśniowo lub dożylnie, niekiedy miejscowo na błonę śluzową. Efekt kliniczny tych leków jest jednak często związany z licznymi działaniami niepożądanymi.

Przeciwciała monoklonalne i poliklonalne

Przeciwciała monoklonalne (mAbs, *monoclonal antibodies*) są produkowane przez jeden klon limfocytów B i charakteryzują się swoistością względem antygeny oraz takim samym lub podobnym powinowactwem do niego. Przeciwciała poliklonalne wykazują zdolność wiązania z różnymi antygenami, a w odniesieniu do tego samego antygeny mają różne powinowactwo. Klasyczne mAbs po połączeniu z innymi substancjami o określonym działaniu tworzą koniugaty o zmodyfikowanych właściwościach biologicznych. Przeciwciała hybrydowe powstają w komórkach — hybrydach, utworzonych z połączenia mysiego limfocyty B zaszczepionego antygenem z komórką nowotworową, na przykład szpiczaka, obdarzoną zdolnością do nieograniczonej liczby podziałów (nieśmiertelną).

Immunotoksyny (przeciwciało + toksyna bakteryjna lub roślinna) precyzyjnie rozpoznają receptor błonowy komórki, łącząc się z nim, zaś toksyna uszkadza rozpoznaną komórkę. W podobny sposób są projektowane przeciwciała monoklonalne z lekami przeciwnowotworowymi, dzięki czemu chemioterapeutyk może być dostarczony tylko do tkanki nowotworowej, a więc mniejsze dawki leku ograniczają objawy niepożądane.

Koniugaty mAbs z radioizotopami pozwalają na precyzyjne napromienianie tkanki nowotworowej, swoiście rozpoznają nawet małe skupiska komórek nowotworowych, a zastosowanie detektorów promieniowania umożliwia weryfikację rozprzestrzeniania komórek oraz guzków przerzutowych (brachyterapia).

Dzięki biotechnologii tworzone są przeciwciała chimericzne, czyli łańcuchy, w których dominuje białko ludzkie, zaś część zmienna lub jej najważniejsze fragmenty są pochodzenia mysiego. Wymiana tylko hiperzmiennych regionów w części zmiennej powoduje powstanie przeciwciała „uczłowieczonego” (*humanized Ab*). Celem takiej modyfikacji jest zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej pacjenta na obcogatunkowe białka (mysie).

Inną formą mAbs są abzymy, czyli przeciwciała o właściwościach katalitycznych, działające jak enzym przekształcający substrat w pośredni pro-

dukt określonego szlaku metabolicznego, co może zapoczątkowywać aktywację lub zniszczenie wytypowanej komórki.

Znaczenia przeciwciał monoklonalnych nie sposób przecenić zarówno w diagnostyce (testy immunoenzymatyczny [ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay test*] i radioimmunologiczny [RIA, *radioimmunoassay*]), jak i w leczeniu nowotworów układu chłonnego, w immunosupresji w transplantologii oraz w chorobach o podłożu zapalnym (przeciwciała przeciw cytokinom i/lub ich receptorom), koagulologii (przeciwciała blokujące receptory dla fibrynogenu na płytkach krwi — abciximab) czy w toksykologii (przedawkowanie niektórych leków lub zatrucie botuliną) [1, 7].

Trwają liczne badania nad wykorzystaniem mAbs w leczeniu schorzeń neurologicznych, zwłaszcza stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*), miastonii (MG, *myasthenia gravis*), autoimmunologicznych gangliopatii oraz AD. Trudności w przygotowaniu tych leków wynikają z ich dużej masy cząsteczkowej utrudniającej wchłanianie i przenikanie do biofazy oraz przez barierę krew–mózg, właściwości immunogennych (obecności fragmentów białek obcogatunkowych) oraz szybkiej eliminacji, która powoduje konieczność stosowania wielokrotnych podań. Zarówno już zarejestrowane preparaty, jak i będące w trakcie badań klinicznych I–III fazy (przedrejestracyjnych) wymagają skrupulatnej oceny dla ustalenia szczegółowych wskazań, schematów dawkowania oraz ryzyka działań niepożądanych, zwłaszcza odległych.

Cytokiny

Cytokiny stanowią dużą grupę białek rozpuszczalnych (protein lub glikoprotein) pośredniczących w kontaktach międzykomórkowych. Klasyfikacja cytokin jest uwarunkowana pochodzeniem komórkowym, budową cząsteczkową, zwłaszcza w zakresie struktury elementów odpowiedzialnych za połączenie z receptorem na komórkach docelowych, oraz właściwościami biologicznymi. Cytokiny uwalniane z komórki na drodze parakrynej lub autokrynej, częściowo również endokrynej, działają za pośrednictwem receptorów błonowych. Biosynteza i uwalnianie cytokin podlegają regulacji przez inne cytokiny oraz czynniki zewnętrzne, w tym hormonalne i neuronalne.

Cytokiny są wytwarzane w limfocytach T (limfocytach), fagocytach jednojądrzastych długo żyjących (monocytach, makrofagach) i polimorficznych neutrofilach krótko żyjących (PMN, *polymor-*

żądane aldesleukiny dotyczą prawie każdego narządu: skóry, układu nerwowego, przewodu pokarmowego, układu oddechowego, krążenia, krwi i innych. Może podobnie, jak leczenie za pomocą INF, powodować objawy grypopodobne (gorączkę, dreszcze, bóle głowy i stawów) oraz neurovegetatywne (wymioty) [12].

W leczeniu stosuje się również przeciwciała monoklonalne modyfikujące działania różnych IL i blokujące różne receptory błonowe dla IL. Można wymienić: daklizumab (preparat Zenapax) — anti-CD25 Ab, anakinra (preparat Kineret), ustekinumab (preparat Stelara) i tocilizumab (preparat Actemra) wykorzystywane w modyfikacji przebiegu odczynów zapalnych w reumatologii, w terapiach onkologicznej i neurologicznej [13–15]. W leczeniu SM stosowany jest natalizumab (preparaty Antegren, Tysabri), który przez wiązanie naczyniowych cząsteczek adhezyjnych 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) komórek endotelialnych naczyń mózgowych uniemożliwia przenikanie leukocytów do mózgu. Trwają badania kliniczne II–III fazy nad zastosowaniem rytuksymabu (chimeryczne przeciwciało przeciwko receptorowi CD20 limfocytów B), daklizumabu (mAb przeciwko receptorowi CD25 dla IL-2; preparat Zenapax) i alemtuzumabu (hm mAb przeciwko receptorowi CD52 limfocytów T i B) w leczeniu SM [5].

Czynniki stymulujące tworzenie kolonii są cytokinami pierwotnie biorącymi udział w regulacji proliferacji i różnicowaniu hematopoetycznych komórek macierzystych. Proporcje w uwalnianiu różnych CSF decydują o podziałach i dojrzewaniu różnych szeregów leukocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*). Mogą też wpływać na makrofagi w tkankach (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) [1].

Stosuje się je przede wszystkim podczas chemioterapii nowotworów, w celu przyspieszenia odnowy szpiku kostnego. Powodują skrócenie czasu trwania ciężkiej neutropenii, obniżają ryzyko zakażeń bakteryjnych i grzybiczych oraz gorączki neutropenicznej. Kliniczne zastosowanie znalazły podawane dożylnie lub podskórnice: rekombinowany ludzki G-CSF (Filgrastim, Lenograstim), pegylowany G-CSF (Pegfilgrastim) oraz rekombinowany ludzki GM-CSF (Sargramostim) [16].

Płytkowym czynnikiem wzrostu jest interleukina 11 (rhIL-11, preparat Neumega firmy Amgen) stosowana w leczeniu małopłytkowości po chemioterapii, umożliwiającą ograniczenie częstości przetoczeń krwinek płytkowych [13]. Trwają próby kliniczne nad zastosowaniem rekombinowanej ludz-

kiej trombopoetyny (rhTpo, *recombinant human thrombopoietin*), czyli rekombinowanej formy ligandów receptora c-MPL oraz pegylowanego rekombinowanego czynnika wzrostu i różnicowania megakariocytów (PEG-rHuMGDF). Ich stosowanie wiąże się z powstawaniem przeciwciał, co zmniejsza skuteczność kolejnych podań.

Chemokiny (typów α , β , γ , δ) to grupa białek chemotaktycznych (cytokin), odpowiedzialna za przemieszczanie leukocytów z krwi do tkanek obwodowych. Wykazują one działanie pleiotropowe, to znaczy zróżnicowane w zależności od typu komórki docelowej oraz obecności kofaktorów i modulatorów. Kontrolują zamiany funkcjonalne i morfologiczne leukocytów podczas migracji oraz procesy aktywacji, proliferacji i apoptozy. Chemokiny mogą regulować własną produkcję autokrynnie (wzmagając ekspresję w komórce produkującej), parakrynnie (pobudzając produkcję w bezpośrednim sąsiedztwie komórki produkującej) i endokrynnie (oddziałując na komórki znajdujące się w innych narządach). Skutkiem ich działania są procesy zapalne w przebiegu reakcji alergicznych, gojenia ran, tworzenia nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza) oraz rozwoju i rozprzestrzeniania się nowotworów.

Chemokiny odgrywają rolę w wielu chorobach o etiologii zapalnej, autoimmunologicznej oraz wirusowej. Trwają poszukiwania antagonistów wybranych chemokin (blokerów ich receptorów na komórkach zapalnych), między innymi w leczeniu zakażeń wirusowych (w terapii HIV zastosowanie inhibitorów fuzji) [17].

Czynnik martwicy nowotworów obejmuje dwa rodzaje cytokin: TNF- α zwany kachektyną oraz TNF- β , czyli limfotoksynę. Wykazują one podobieństwo strukturalne i funkcjonalne. Czynnik martwicy nowotworów α jest produkowany głównie przez monocyty, makrofagi i adipocyty. Jego synteza zachodzi po stymulacji toksynami bakteryjnymi, zaś glikokortykosteroidy hamują ten proces. Czynnik martwicy nowotworów β jest wytwarzany przez limfocyty T. Działanie biologiczne TNF zachodzi poprzez połączenie z receptorem na komórce docelowej, powodując działanie cytotoksyczne (apoptozę) wielu szeregów komórek nowotworowych, pobudzenie hepatocytów do produkcji CRP, stymulację chemotaksji i fagocytozę neutrofilów oraz zwiększenie insulinooporności tkanek obwodowych.

W farmakoterapii stosuje się blokery działania TNF- α , czyli infliksimab (chimeryzowane mysio-ludzkie mAb klasy IgG), etanercept (białko fuzyj-

ne), adalimumab (ludzkie przeciwciało monoklonalne), certolizumab pegol. (pegylowany humanizowany fragment przeciwciała monoklonalnego przeciwko TNF- α). Stosuje się je w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym, czyli zespołów reumatoidalnych (reumatoidalne zapalenie stawów), łuszczycowego zapalenia stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Podawanie blokerów TNF- α zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych. Może stymulować rozwój polekowych zespołów limfoproliferacyjnych, które po zaprzestaniu terapii ulegają całkowitej remisji. Opisywano również wystąpienie zespołu demielinizacyjnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych entanerceptem i infliksimabem. Jednocześnie stosowanie blokerów TNF- α łączy się z ryzykiem autoimmunizacji i pojawieniem się przeciwciał przeciwjądrowych [18, 19].

Informacje zawarte w pierwszej części artykułu ukazują, jak ogromne możliwości immunomodulacji odpowiedzi tkankowej ma zastosowanie różnorodnych przeciwciał monoklonalnych. Terapie lekami biologicznymi wymagają bardzo skrupulatnych dalszych badań klinicznych, prowadzonych z udziałem większej liczby pacjentów, a pełna ocena działania tych leków będzie możliwa po dłuższym okresie ich stosowania.

Immunosupresja i leki immunosupresyjne

Immunosupresja jest konsekwencją działania różnorodnych czynników (immunosupresorów) wewnętrznych lub zewnętrznych (zakażenia HIV i innymi limfotropowymi wirusami, czyli cytomegalii [CMV, *Cytomegalovirus*] i wirusem Epsteina-Barr [EBV, *Epstein-Barr virus*], promieniowanie gamma, leki cytotoksyczne i immunosupresyjne), powodujących zahamowanie wytwarzania przeciwciał i komórek odpornościowych. Leczenie immunosupresyjne jest stosowane w celu zmniejszenia nadreaktywności immunologicznej, grożącej uszkodzeniem funkcji i struktury tkanek (autoimmunizacja, odrzucanie przeszczepu). Wiąże się ono z ryzykiem wystąpienia wtórnych infekcji o ciężkim przebiegu lub brakiem kontroli nad proliferacją i odnową tkankową, prowadzącymi do chorób nowotworowych.

Endogenną substancją o działaniu immunomodulacyjnym jest hydrokortyzon. Jego analogi, glikokortykosteroidy, to najpowszechniej stosowana grupa leków; jedyna, co do której w stanach zagrożenia życia nie ma bezwzględnych przeciwwska-

zań do stosowania. Glikokortykosteroidy stosowane w dawkach ponadsubstytucyjnych powodują silne działanie hamujące odpowiedź humoralną i komórkową, a w efekcie modyfikują odpowiedź zapalną; są koniecznym „złem” w leczeniu ostrych rzutów wielu schorzeń neurologicznych o podłożu zapalnym i degeneracyjnym. Działania farmakodynamiczne, w tym niepożądane, zwłaszcza w przypadku przewlekłego leczenia, są powszechnie znane. Należy podkreślić rolę tak zwanych pulsów megadawek metyloprednizolonu (1 g/24 h przez 3–5 dni) podawanego we wlewach dożylnych, których skuteczność przewyższa leczenie z użyciem średnich dawek doustnych prednizolonu, podawanych długotrwale. Oba te leki są substratami CYP3A4, jednocześnie powodują indukcję tego izoenzymu. Wywołują też liczne farmakodynamiczne i farmakokinetyczne interakcje z wieloma równocześnie stosowanymi lekami (barbiturany, fenytoina, rifampicyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne). Wielonarządowe objawy działań niepożądanych spowodowanych glikokortykosteroidami w terapii schorzeń neurologicznych (w SM, AD, autoimmunologicznych gangliopatiach i neuropatiach) wymagają systematycznej oceny klinicznej u leczonych pacjentów, tym bardziej że polekowe psychozy, zaburzenia nastroju i pamięci, a nawet septyczne martwice tkanek mogą być konsekwencją zarówno choroby, jak i stosowanego leczenia [20].

Bardziej swoisty mechanizm działania immunosupresyjnego wykazują: cyklosporyna A, takrolimus, sirolimus (rapamycyna), mykofenolat mofetilu. Leki te są powszechnie stosowane w terapii potransplantacyjnej oraz w chorobach autoimmunologicznych. Z uwagi na potencjalne działanie nefrotoksyczne oraz indukowanie nadciśnienia tętniczego dawkowanie cyklosporyny i takrolimusu powinno być monitorowane poprzez ocenę stężenia leku we krwi. Leki te mogą być również przyczyną: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, bólów głowy, przerostu dziąseł, a nawet rozwoju niektórych typów nowotworów (skóry i chłoniaków). Mykofenolat mofetilu (preparat CellCept), prolek podawany doustnie, jest inhibitorem syntezy guanozyny, a w konsekwencji — DNA. Powoduje zmniejszenie proliferacji limfocytów T i B oraz produkcji IL-2, IL-4 i INF- γ . Może powodować łagodne działanie mielotoksyczne, ale w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i/lub cyklosporyną stanowi alternatywę dla azatiopryny. Jest stosowany głównie w profilaktyce odrzucania przeszczepu.

Inne leki immunosupresyjne, czyli wspomniana azatiopryna (pochodna 6-merkaptopuryny) oraz

cyklofosfamid (okszakofosforyn o działaniu alkilującym), metotreksat (antagonista kwasu foliowego) oraz mitoksantron (syntetyczny antybiotyk antracyklinowy) — charakteryzują się działaniem immunosupresyjnym i cytostaticznym. Każdy z nich nie tylko tłumi nadmierną aktywność układu chłonnego, ale równolegle do hamowania wydzielania immunoglobulin i cytokin może powodować niszczenie komórek zdrowych. Dlatego w leczeniu długotrwałym, zwłaszcza średnimi i dużymi dawkami, te klasyczne leki immunosupresyjne mogą być toksyczne [6, 21].

W leczeniu schorzeń neurologicznych możliwości immunoterapii są jeszcze większe, gdy uwzględnimy stosowanie wlewów dożylnych immunoglobulin w ostrych zespołach, czyli zespole Guillaina-Barré (GBS, *Guillain-Barré syndrome*), wieloogniskowych neuropatiach ruchowych (MMN) i przewlekłych zapalno-demielinizacyjnych poliradikulopatiach (CIDP, *chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy*) oraz stosowanie profilaktycznych szczepień przeciwko wirusom neurotropowym [22].

PIŚMIENNICTWO

1. Male J., Brostoff J., Roth D.B., Roitt I. Immunologia. Urban & Partner, Wrocław 2008: 3–18.
2. Cohen A. From pharmacology to immunopharmacology. Br. J. Clin. Pharmacol. 2006; 62: 379–382.
3. Iodice V., Kimpinski K., Vernino S., Sandroni P., Low P.A. Immunotherapy for autoimmune gangliopathy. Auton. Neurosci. 2009; 146: 22–25.
4. Weiner H.L., Frenkel D. Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease. Nat. Rev. Immunol. 2006; 6: 404–416.
5. Menge T., Weber M., Hemmer B. i wsp. Disease-modifying agents for multiple sclerosis. Drugs 2008; 68: 2445–2468.
6. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Schafer-Korting M. Farmakologia i toksykologia. Urban & Partner, Wrocław 2004: 929–962.
7. Shi E., Fury W., Li W. i wsp. Monoclonal antibody classification based on epitope-binding using differential antigen disruption. J. Immunol. Methods 2006; 314: 9–20.
8. Jędrzejczak W., Podolak-Dawidziak M. Cytokiny — zastosowanie kliniczne. Volumed, Wrocław 1997.
9. Smoliński P., Gładysz A., Gąsiorowski J. Inhibitory wnikania jako nowa nadzieja leczenia zakażeń wirusem HIV. Adv. Clin. Exp. Med. 2003; 12: 777–784.
10. Niesiobędzka-Krężel J., Paluszewska M. Pegylowane interferony. Współcz. Onkol. 2001; 5: 148–151.
11. Rizvi S. Multiple sclerosis: current and future treatment options. Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets 2007; 7: 292–299.
12. Noble S., Goa K.L. Aldesleukin (recombinant interleukin-2). BioDrugs 1997; 7: 394–422.
13. Dorner A.J., Goldman S.J., Keith J.C. Jr. Interleukin-11. BioDrugs 1997; 8: 418–429.
14. Bielekova B., Howard T., Packer A.N. i wsp. Effect of anti-CD25 antibody daclizumab in the inhibition of inflammation and stabilization of disease progression in multiple sclerosis. Arch. Neurol. 2009; 66: 483–489.
15. Calabrese L.H. Molecular differences in anticytokine therapies. Clin. Exp. Rheumatol. 2003; 21: 241–248.
16. Renwick W., Pettengell R., Green M. Use of filgrastim and pegfilgrastim to support delivery of chemotherapy: twenty years of clinical experience. BioDrugs 2009; 23: 175–86.
17. Tilton J.C., Doms R.W. Entry inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. Antiviral Res. 2009; 3 *on-line*.
18. Kochbati S., Boussema F., Ben Miled M. i wsp. TNF alfa modulators in the treatment of rheumatoid arthritis. Tunis Med. 2004; 82: 893–904.
19. Kur-Zalewska J., Swarowska Knap J., Tlustochowicz W. Zaburzenia neurologiczne z towarzyszącymi zmianami w istocie białej mózgu u chorej na reumatoidalne zapalenie stawów leczonej etanerceptem. Pol. Arch. Med. Wew. 2008; 118: 1–4.
20. Cendrowski W. Wybrane zagadnienia immunomodulacyjnego leczenia chorych na stwardnienia rozsiane. Neurologia i Neurochirurgia Pol. 2004; 38: 299–306.
21. Woron J., Porębski G., Obtułowicz K., Korbut R. Jak ograniczyć częstotliwość polekowych działań niepożądanych w immunofarmakoterapii. W: Wiela-Hojeńska A., Hurkacz M., Niewiński P. (red.). Blaski i cienie immunoterapii. Wydawnictwo Consort, Warszawa 2009: 47–56.
22. Lunn M.P., Leger M.J., Merkies I.S., Van den Bergh P., van Schaik I.N. Workshop report: 15th ENMC International Workshop: Inflammatory Neuropathy Consortium 13th–15th April 2007, Schipol, The Netherlands. Neuromuscular Disorders 2008; 18: 85–89.