

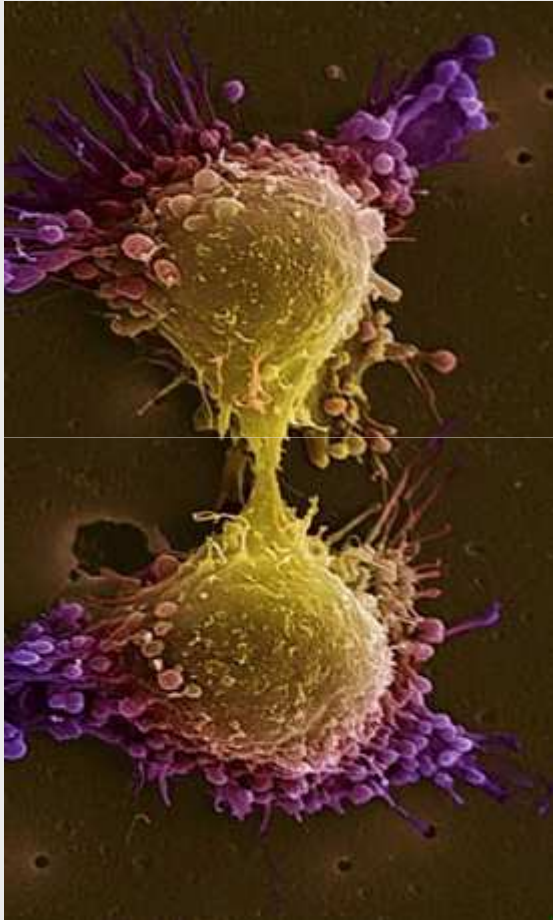
Rekombináns interferonok és interleukinek

Gyógyszerészeti Biotechnológia előadás

Interleukinek

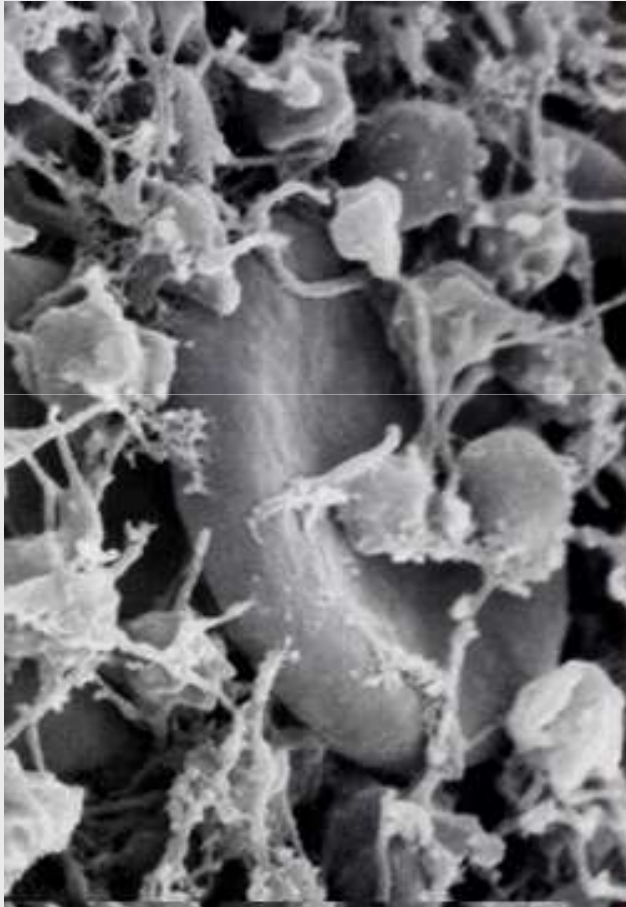
Interleukin	Termelő sejt	Hatás:	Gyári név:
IL-1α, IL-1β	Makrofág, DC, epithelium	Gyulladás, láz	
IL-2	Aktivált T sejt	T sejt aktiváció	Aldesleukin
IL-3	Aktivált T sejt	Csv-ben mieloid differenciáció	Muplestim
IL-4	Th2 sejtek	B sejt növekedés, IgG1, IgE	
IL-5	Th2 sejt, hízósejt	Eozinofil és B sejt érés	
IL-6	Makrofág, DC, epithelium	Gyulladás, APP termelés	Sigosix
IL-7	Csv, thymus stroma sejtek	Csv-ben limfoid differenciáció	
IL-8 (CXCL-8)	Epithelium, makrofág	Neutrofil kemotaxis	
IL-9	T sejt	T sejt és eritroid érés	
IL-10	Treg sejt	Immunválasz gátlása	
IL-11	Csv stróma	Haemopoiesis, TPO	Oprelvekin
IL-12	DC, makrofág	Sejtes immunitás (NK, Tc)	
IL-13	Th2 sejtek	B sejt érés	
IL-14	T sejtek	B sejt proliferáció	
IL-15	Makrofág, DC	NK proliferáció	
IL-16	CD8+ T sejtek	CD4 Th sejt kemotaxis	
IL-17	Th17 sejtek	Gyulladásos immunválasz	
IL-18	Makrofág, DC	Gyulladás	

Aldesleukin: **rhIL-2** T-sejt proliferáció



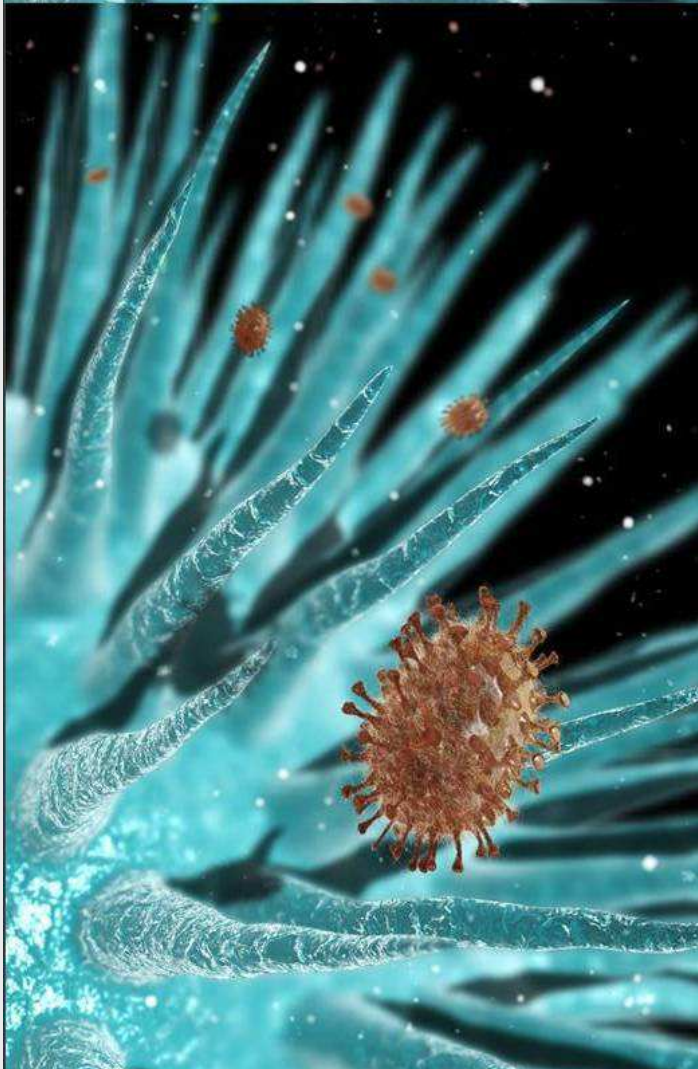
- **Fiziológia:** aktivált T sejt termeli: autokrin és parakrin hatás → Th, Tc, NK, B sejtre direkt hatás → ezek citokin termelése révén indirekt hatások
- IL-2R β, γ, α (CD25) – szolubilis forma gátolja az IL-2 hatást
- **rhIL-2:** nem glikozilált, E. coli
- **Indikáció:** - vesecarcinoma metasztázissal, melanoma
- Adagolás: infúzióban, 8 óránként, összesen 14 dózis
- **Mellékhatás:** capillary-leak szindróma, hipotónia, tachicardia, toxikus pszihózis
- **rhIL-2** használatos a betegből nyert TIL *in vitro* expanziójához is (Tumorok biológiai terápiája)
- **Ontak:** denileukin diftitox: Diphtheria toxinnal fuzionált IL-2 → immunotoxin cutan T sejt lymphomában, amely nagymennyiségű IL-2R-t expresszál

Oprelvekin: rh-IL-11



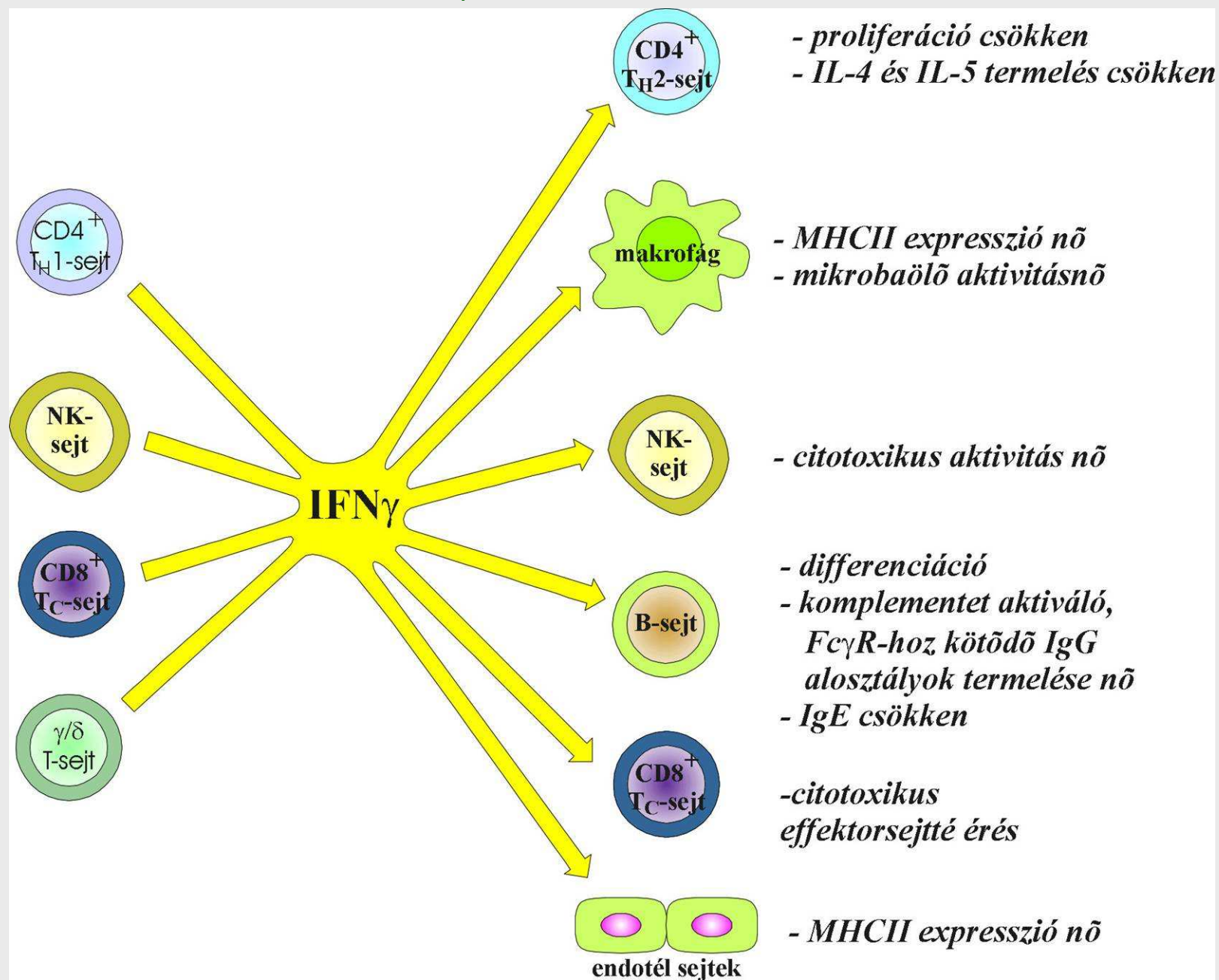
- Készítmény: rhIL-11, E. coli-ban expresszáva, nem glikozilált
- Hematopoetikus őssejt és megakariocita stimuláló → TCT képzés
- **Indikáció:** -TCT transzfúzió igény csökkentése mieloszuppresszív kezelés után (pl. kemoterápia, BMT, stb.)
- Szubkután 10-21 napon keresztül, 3 óra múlva éri el a csúcs cc-t, a vese választja ki
- **Mellékhatás:** plazma volumen növekedés, allergiás reakciók, vesekárosodás

Interferonok



- Vírusfertőzött sejtek, APC teremelik
- Antivirális védekezés
- I-es típusú: $IFN\alpha$, $IFN\beta$
 - MHC expresszió \uparrow
 - RNase L \uparrow
 - Transzláció \downarrow
 - Fertőzött sejt apoptotizál
- II-es típusú: $IFN\gamma$
 - Th1 immunválasz \uparrow
($M\phi$, T_c , NK)

Az IFN γ pleiotrop hatása



Rekombináns INF α



Variánsok: **Rofereron-A, Intron A, Infergen, Alferon-N, Wellferon,**

PEG-konjugátum \rightarrow hosszabb féléletidő

Hatás: antivirális, antiproliferatív, immunmoduláló

Adagolás: i.m, s.c., sérülés területe, vezikulum

Vese választja ki

Indikációk:

Malignus megbetegedések (másodvonlabeli kezelés) :

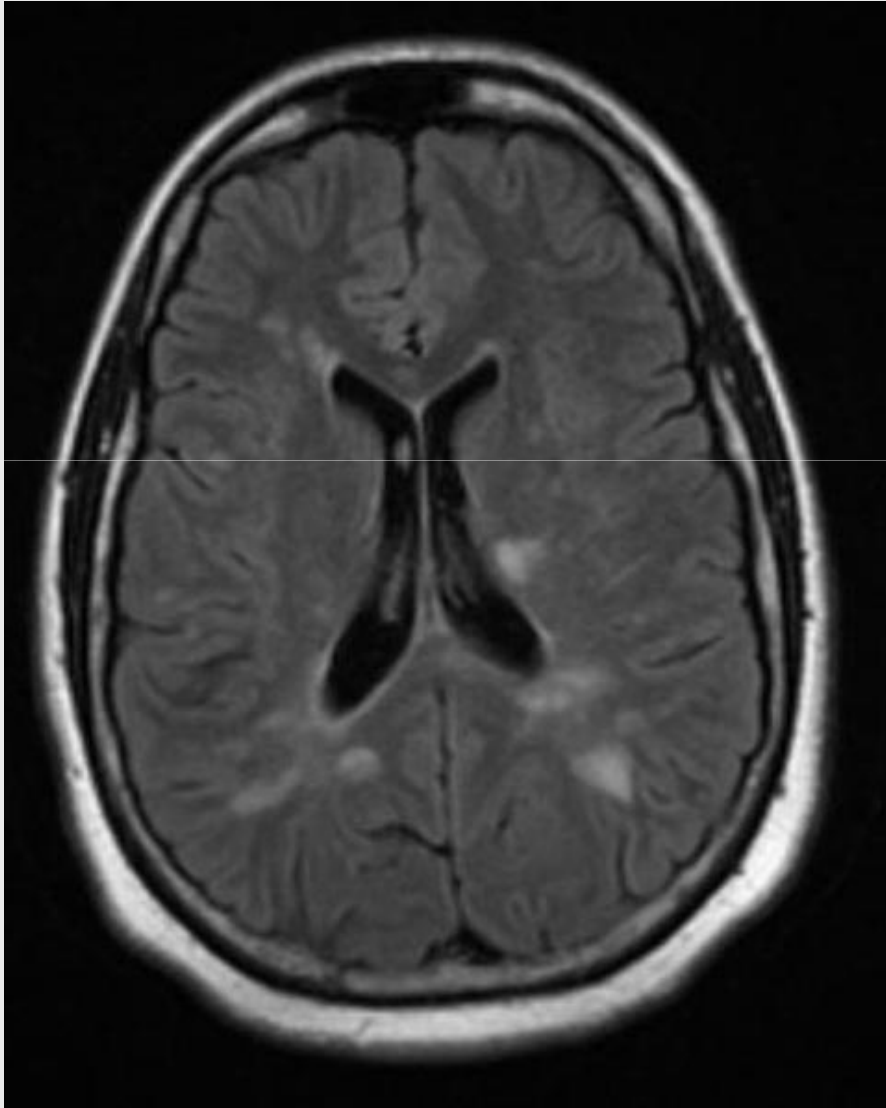
- **Hajas sejtés leukémia, CML, non-Hodgkin lymphoma, myeloma multiplex, mycosis fungoides hólyag carcinoma, cervix cc, vese cc, melanoma malignum**

Vírusfertőzések:

- **AIDS-haz asszociált Kaposi szarkóma (HSV-7, az ábrán mutatva)**
- **condyloma acuminata (HPV)**
- **aktív és krónikus hepatitis C (HCV)**

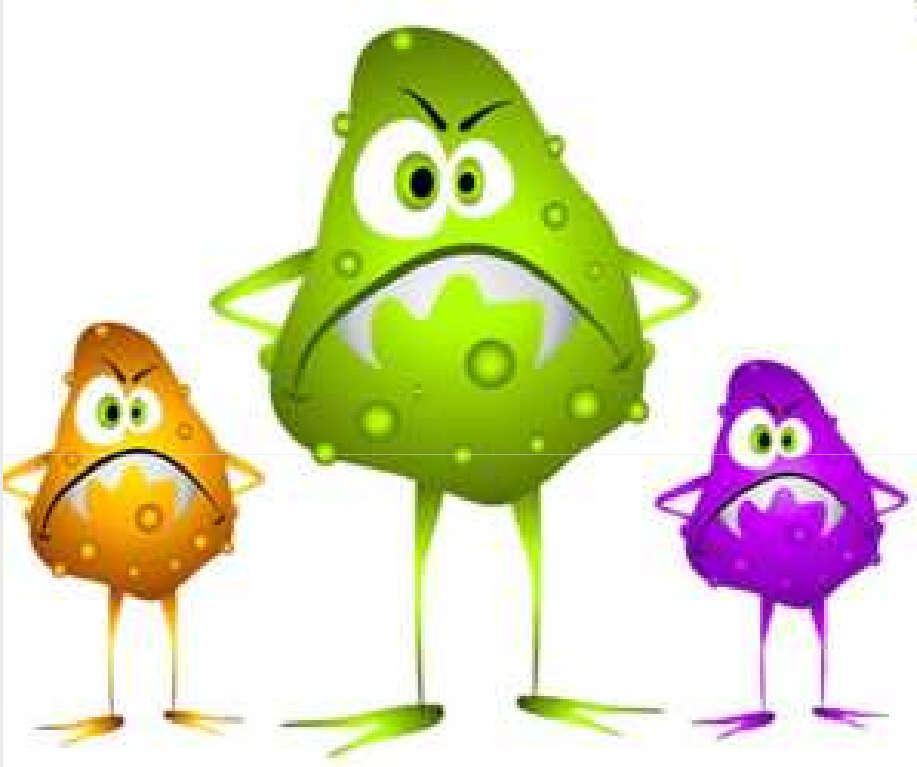
Mellékhatások: megfázás-szerű tünetek, szájszárazság, étvágytalanság, leukopenia, TCTpenia, neutralizáló antitest válasz (glikoziláció hiány miatt)

Rekombináns INF β



- Variánsok: **Betaseron**, **Avonex** – fajspecifikus hatások (csak humán sejteken tanulmányozható)
- Hatás: antivirális, immunregulatorikus
- **Indikáció: remittáló sclerosis multiplex (SM)**
- Adagolás: s.c. vagy i.m.
- **Mellékhatások:** megfázás-szerű tünetek, gyulladás, fájdalom, hiperszenzitivitás, nekrózis a beadás helyén.
KIR tünetek: depresszió, szorongás, zavartság

Rekombináns INF γ



- Variánsok: **Actimmune**
- Hatás: kevésbé antivirális, inkább makrofág aktiváló, ADCC, NK sejt aktiváció, MHC expressziót növel
- **Indikáció:**
Krónikus granulomatózus betegségben (CGD) csökkenti a súlyos fertőzések gyakoriságát
- **Mellékhatások:** megfázás-szerű tünetek

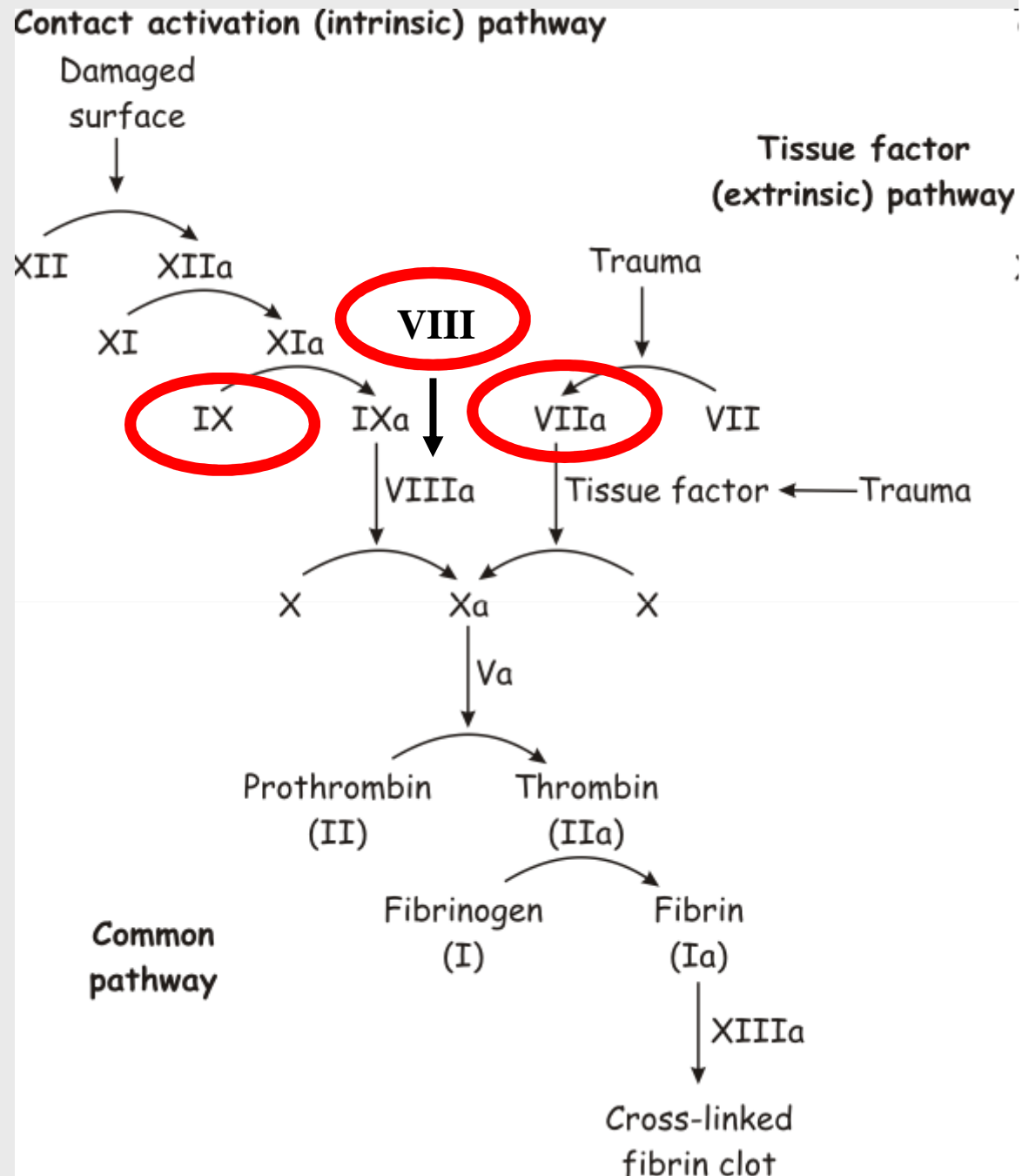
A véralvadás útvonalai

Zavara: **hemofília**

X-hez kötött
recesszív öröklés

FVIII deficiencia:
Hemofília A

FIX deficiencia:
Hemofília B



Hemofília tünetei, kezelése



- Csak férfiakat érint
- Leggyakoribb a FVIII és a FIX hiánya
- Ízületi, GI, izom és koponyaűri vérzések
- Ismételt ízületi bevérzések arthritist, ízületi deformációt és rokkantságot okozhatnak
- Kezelés: rekombináns alvadási faktorokkal
- Régebben a humán plazmából izolált alvadási faktorok miatt sok beteg kapott hepatitist, HIV fertőzést
- Az inhibitor (neutralizáló antitest a FVIII és FIX esetében is problémát jelent

Rekombináns FVIII:

- 360kDa glikoprotein → CHO sejtek termelik
- Adagolás: iv., biológiai féléletideje: 16-18 óra
- Liofilizált, albuminnal és hisztidinnel stabilizált készítmény

Rekombináns FIX:

- Magyarországon nem kapható
- 55kDa glikoprotein → CHO sejtek termelik
- Liofilizált, hisztidinnel és szukrózzal stabilizált
- Adagolás: iv., biológiai féléletideje: 19 ±5 óra

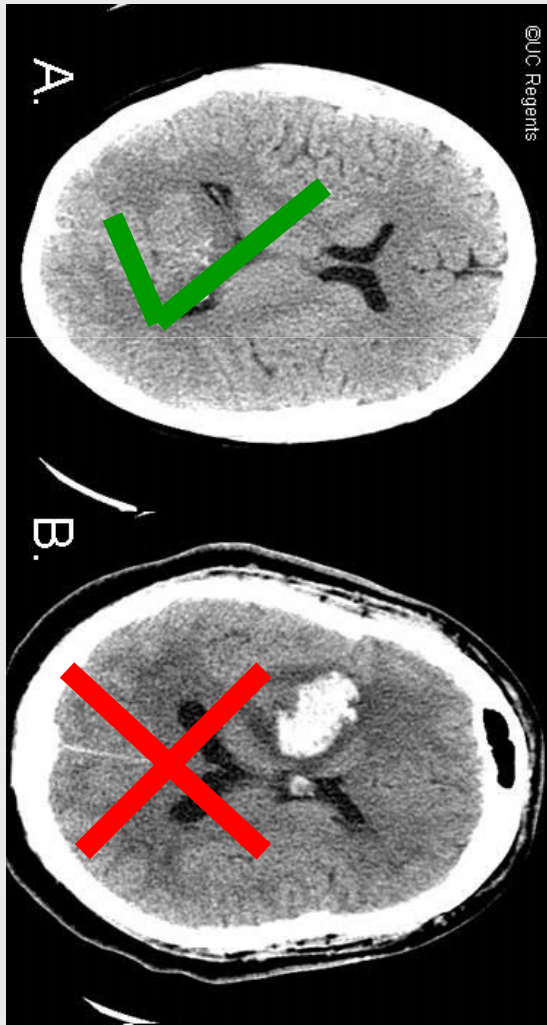
Neutralizáló antitest kialakulása gyakori:
inhibitor hatású, 1-15 hónappal az adagolás megkezdése után.

VIIa faktor: **Novoseven**

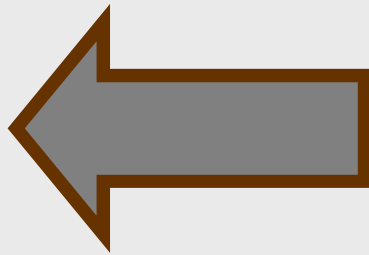


- Neutralizáló antitestek termelése gyakori Haemofilia A-ban és B-ben is
- Ilyen esetben hatásos a VIIa faktor
- Szöveti faktor (gyulladásos endothelium) hiányában alacsony a VIIa faktor proteolitikus aktivitása, ezért csak a sérülés helyén kezd el hatni.
- **Szerkezete:** K-vitamin dependens szerin proteáz.
- 3 doménből áll: Gla-domén: szöveti faktorra lép kölcsönhatásba, EGF-domén, szerin-proteáz domén.
- **Klinikai felhasználás:** akut vérzés esetében és tervezett műtét előtt hemofilia A és B-ben, neutralizáló antitest jelenlétékor.

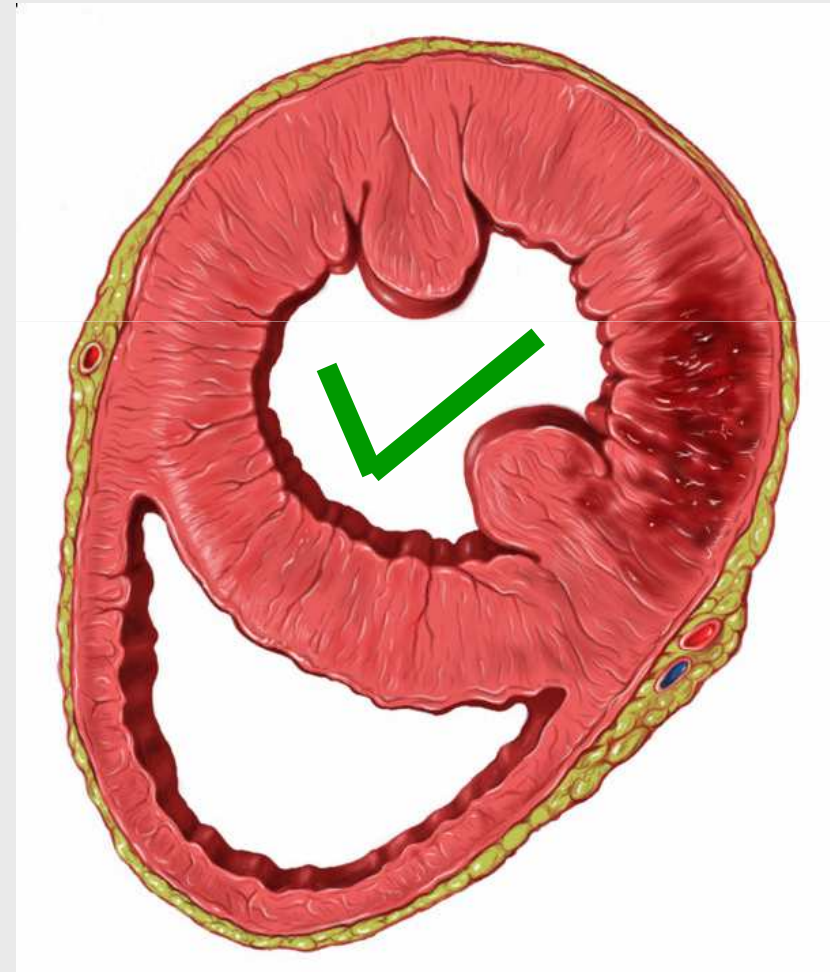
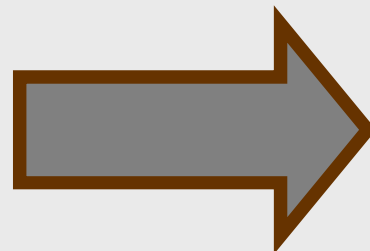
Rekombináns thrombolitikus szerek alkalmazása

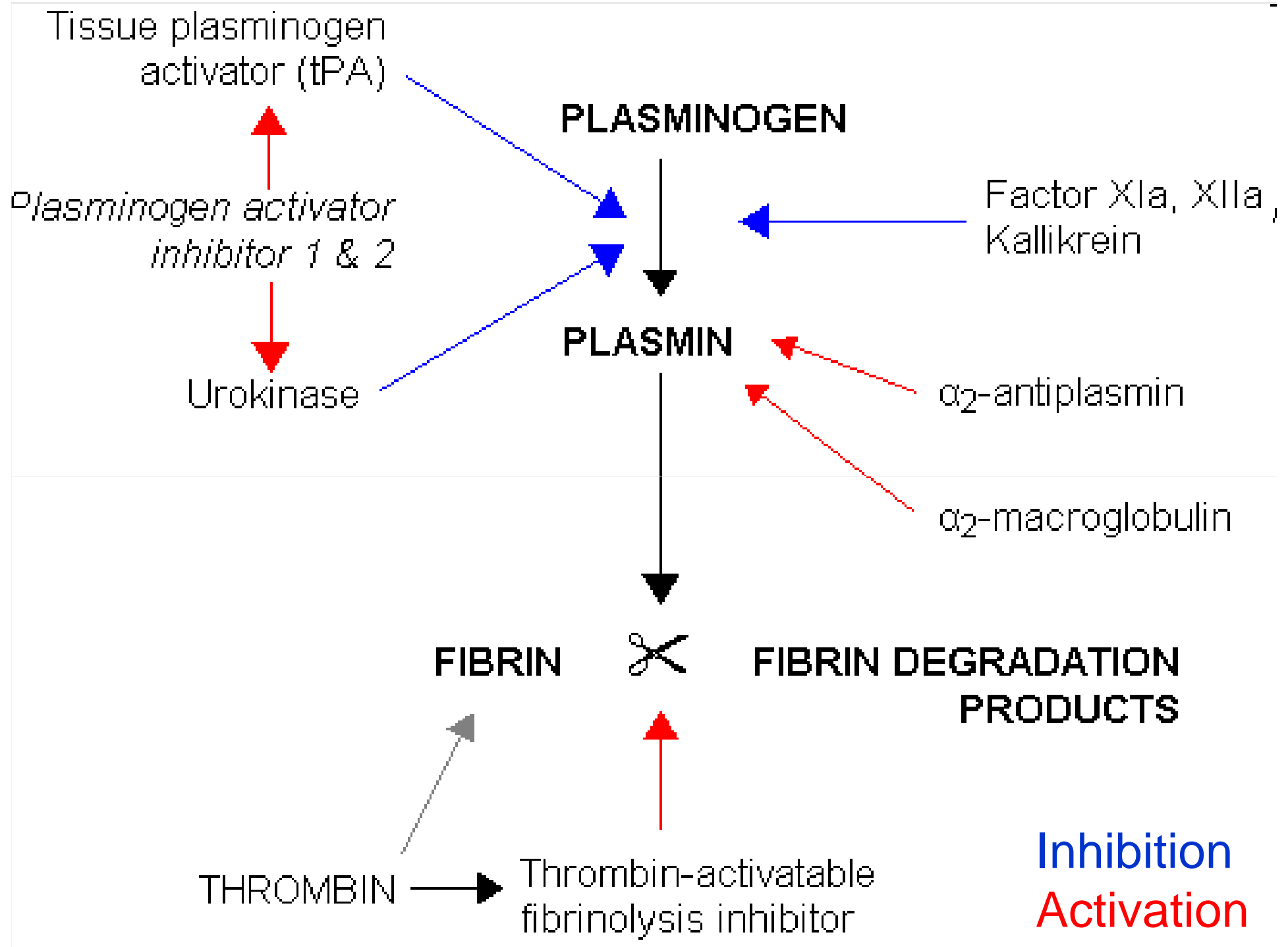


STROKE



AMI





Thrombolitikumok

- **Streptokinase:** *Streptococcus sp.* által termelt bakteriális plazminogén aktivátor lehetséges immunreakciók miatt csak egyszer ajánlatos használni egy betegnél!
- **Urokinase:** endogén plazminogén aktivátor molekula

Szöveti Plazminogén Aktivátor (tPA)

- A tPA-t az **endothel sejtek** termelik a szervezetben
- **Szerkezet:** egyláncú 64 kDa glikoprotein, 17 S-S híddal, 6-8% CH-al
- **Fibrinolitikus hatás**, a plazminogén → plazmin átalakulás katalízise
- A plazmin fibrinolitikus hatású
- Mivel a tPA endogén fehérje, ezért adásával kevesebb mellékhatás várható (allergiás vagy más, nem kívánt immunológiai mellékhatás)

Rekombináns tPA – Alteplase – első generáció

- Hasonló a natív formához
- Iv. adagolás után gyors clearance:
féléletidő ~ 5 perc : máj parenchima, endothel és Kupfer sejtek veszik fel → **folyamatos infúzió**
- **Indikáció:** felnőttkori AMI, tüdőembólia, akut ischemiás stroke
- Kontraindikált cerebrovaszkuláris vagy GI vérzésem anamnézisében, trauma, agyi műtét esetén

Második generációs tPA készítmények

- **Cél:** clearance idő meghosszabbítása.
- **Stratégiák:** domain deléció, glikoziláció változtatása, site-directed as. csere.
- **Reteplase:** E. coliban expresszált, domén deléciós, nem glikozilált forma: fibrin-specifikus, lassúbb thrombolitikus hatás. Adagolás: 2 bólus injekció i.v., nem hatékonyabb, mint az Alteplase
- **Tenecteplase:** aminosav szubsztitúciókkal változtattak a glikoziláció formáján: 10-14x specifikusabb a fibrinre, 80x rezisztensebb az inaktivációra, 8x lassúbb a clearance-e

