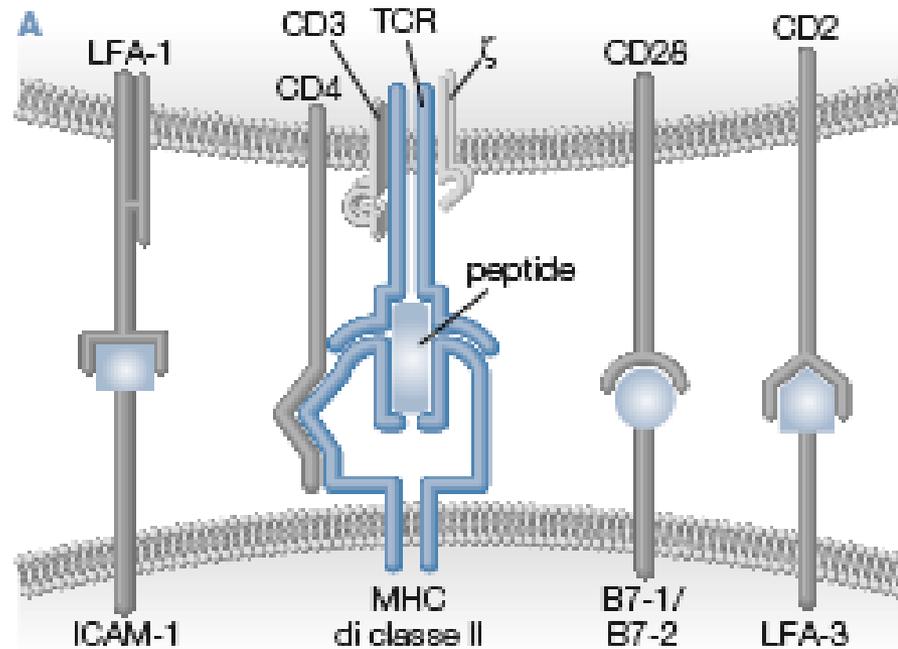


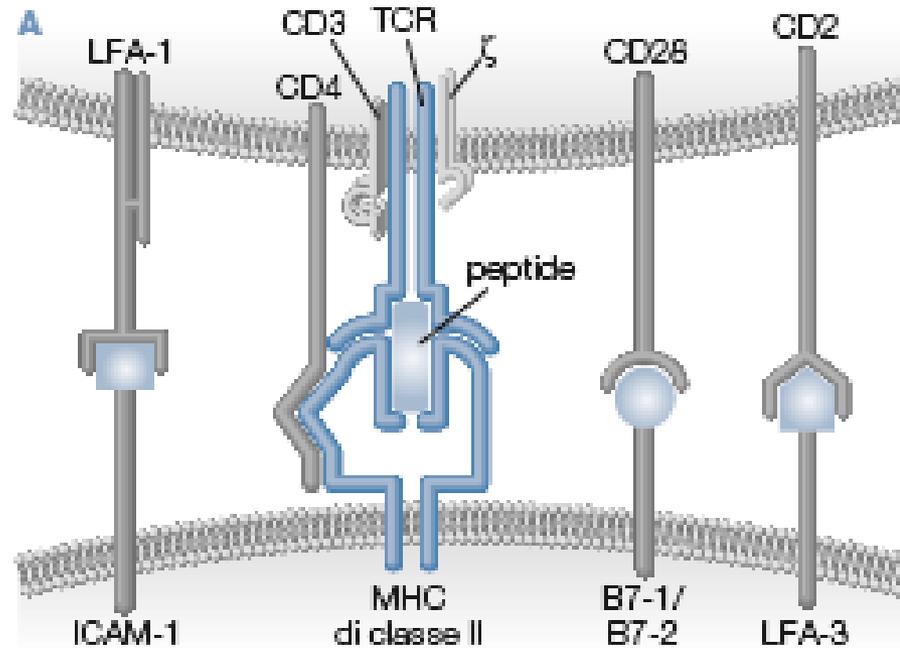
Presentazione da MHC II



MHC II: 2 subunità

Presenta a Th CD4⁺ antigeni prevalentemente extracellulari

Presentazione da MHC I



MHC I: 1 subunità

Presenta a T citotossici CD8⁺ antigeni prevalentemente intracellulari

Farmaci immunosoppressori

Chemioterapici antitumorali

Ciclofosfamide

Azatioprina

Metotrexato

Inibitori delle inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH)

Micofenolato mofetile (MFM)

Mizoribina

Inibitori diidrororeduttasi

Brequinar

Altri

Desossipergualina

Talidomide, lenalidomide e leflunomide

Inibitori della calcineurina

CiclosporinaA, FK506 (tracolimo)

Rapamicina

Everolimus

Sieri policlonali

Anticorpi monoclonali

MuromonabCD3, Daclizumab, Basiliximab, Infliximab, Certolizumab

Anti-TNFalfa

Etanercept

Inibitori NFkB

Aspirina

Farmaci immunosoppressori

Chemioterapici antitumorali

Ciclofosfamide

Mostarda azotata

Alchilazione dell'N 7 di guanina → alterazioni DNA dovute a

- rottura anello imidazolico della guanina
- sostituzione in copiatura di C con T
- depurinazione del DNA per uscita di residuo di guanina e conseguente rottura delle eliche del DNA
- unione di una coppia di G con legame crociato dell'elica di DNA (cross-linking irreversibili) → blocco copiatura

Farmaci immunosoppressori

Chemioterapici antitumorali

Ciclofosfamide

Azione immunosoppressiva dovuta a preferenziale attività su cellule in S con conseguente blocco in G2 e “morte mitotica” ; poca azione su cellule quiescenti (memoria immunitaria)

Azione potenziata da stimolazione antigenica

Attiva sia su B che su T, specialmente per sopprimere formazione di anticorpi → uso in lupus e patologie autoimmuni anticorpali

Uso:

Soppiantata da ciclosporina A

Elettivo in poliarterite nodosa, glomerulonefriti, alcune vasculiti sistemiche

Protocolli di condizionamento per trapianto osseo

Tox.

Mielodepressione, alopecia, immunosoppressione

Chemioterapici antitumorali

Azatioprina

Convertita in 6-mercaptopurina che viene incorporata in DNA e RNA → inibizione sintesi

Attiva soprattutto su cellule priliferanti in S, specie linfociti sia T che B

Convertita in metabolita inattivo ac. 6-tiourico da xantinossidasi inibita da allopurinolo (gota) con conseguente aumento di tossicità

Uso:

in trapianto d'organo in associazione a cortisonici e CiclosporinaA
artrite reumatoide resistente ad altri farmaci

Tox:

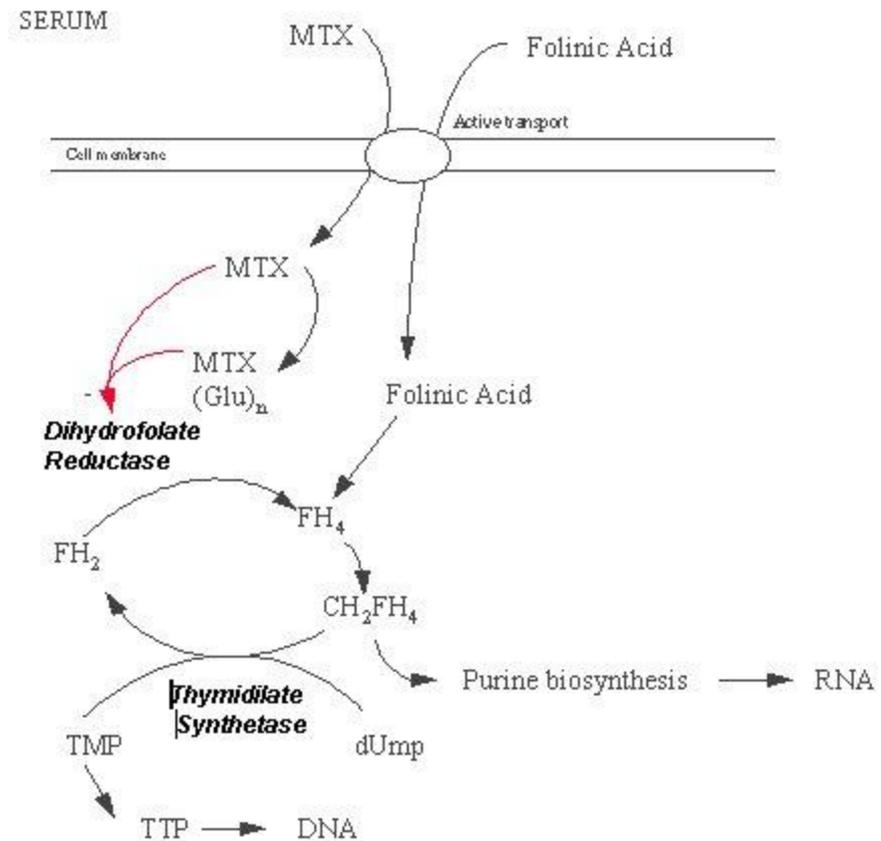
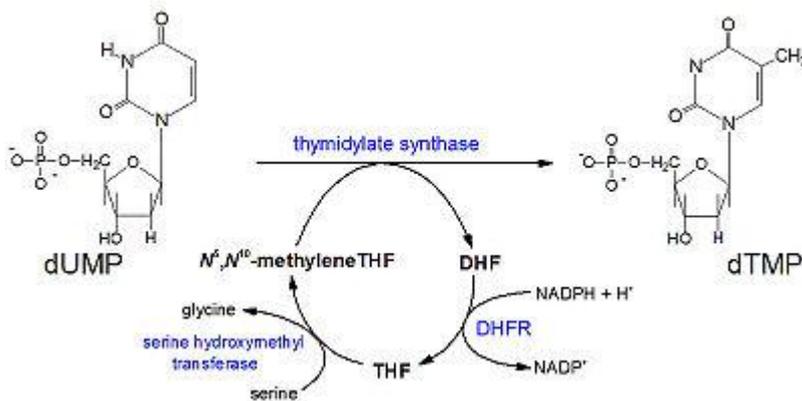
mielodepressione, immunosoppressione; cancerogeno a lungo termine

Chemioterapici antitumorali

Metrotrexato

Inibisce diidrolfoloreduttasi quindi blocco trasformazione ac Dhfolico in tertraidrolfolato sua volta metabolizzato in N,N-metilentetraidrolfolato che è cofattore x sintesi timidilato, purine, metionina e glicina.

Blocco sintesi ac Tetra-idrolfolico inibisce timidilato-sintetasi e trasformazione ac deossiuridilico in timidilico → blocca Sintesi DNA e RNA



Chemioterapici antitumorali

Metotrexato

Azione immunosoppressiva sia da blocco proliferativo linfociti che da inibizione della produzione di citochine proinfiammatorie come TNFalfa e aumento produzione citochine anti-infiammatorie

Uso:

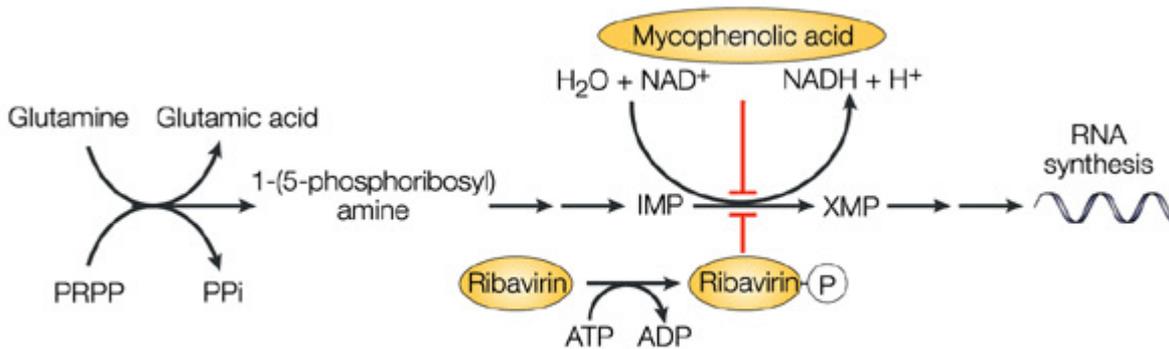
- ✓ con ciclosporinaA in GvHD x midollo osseo,
- ✓ artrite reumatoide,
- ✓ polimialgia reumatica

Inibitori proliferazione linfocitaria

Inibitori delle inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), step in sintesi di purine

Micofenolato mofetile (e Mizoribina)

Estere di ac micofenolico, inibitore non competitivo di IMPDH enzima rilevante in x sintesi nucleotidi guanosidici in linfociti T e B



Inibitori proliferazione linfocitaria

Inibitori delle inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), step in sintesi di purine

Micofenolato mofetile (e Mizoribina)

Attività selettiva su T e B che dipendono da questa via metabolica x sintesi purine (non hanno xantina-guanina fosforibosil transferasi, pres in altre cellule di midollo)

Effetti: blocco produzione anticorpi e proliferazione e migrazione leucocitaria
alterazione glicosilazione proteine superficie x adesione a endotelio
induzione apoptosi in linfociti T e produzione NO (ridotta biodisponibilità tetraidrobiopterina da purine, cofattore di iNOS)

Inibitori proliferazione linfocitaria

Inibitori delle inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), step in sintesi di purine

Micofenolato mofetile (e Mizoribina)

Uso:

con steroidi e ciclosporina A in trapianti d'organo (rene, serve a ridurre dosaggio di CiclospA che è nefrotossica)

Artrite reumatoide, psoriasi, miastenia g

Tox:

abbastanza selettivo x linfociti quindi effetti collaterali contenuti (gastrointestinali, mielo-)

Inibitori diidrororeduttasi (sintesi pirimidine)

Attività enzimatica necessaria in linfociti in attiva replicazione

Inibitore: **Brequinar**

Altri

Desossipergualina

Forte immunosoppressore che agisce con meccanismo d'azione abbastanza sconosciuto su diverse funzioni leucocitarie come produzione Ab e linfociti citotossici

Lega heat shock proteins e inibisce attivazione NF- κ B e produzione di citochine

Potenzia apoptosi da attivazione di linfociti

Talidomide

Ansiolitico-ipnotico con forte attività teratogena

Sopprime produzione TNF α , stimola produzione IL2 e INF γ , ha azione antiproliferativa, proapoptotica e antineoplastica

Uso:

mieloma multiplo

Analoghi:

lenalidomide e leflunomide x artrite reumatoide e psoriasi; effetti antiproliferativi potenziati da GC

Inibitori della calcineurina

Calcineurina è fosfatasi tipo 3, serina-treonina, calcio-dipendente

Defosforila attivando il fattore di trascrizione NF-AT (nuclear factor of activated T lymphocytes)

NF-AT defosforilato trasloca al nucleo e, insieme a d altri TF come NFkB e AP-1, attiva trascrizione di diversi geni linfocitari

Controlla trascrizione IL2, IL4, CD40L; di conseguenza controlla anche trascrizione TNFalfa, IL3, IL5, IL6, IL8, IL9, IL10, IL17, INFgamma, GM-CFF, recettore IL4 e IL2

Anche media azioni trofiche su cuore, cell nervose e rene

Enzima eterotrimerico con 2 subunità catalitiche A e una regolatoria B

Tre isoforme di subunità A: α , β , γ ; α è prevalentemente renale; β è linfocitaria T e B.

Inibitori della calcineurina

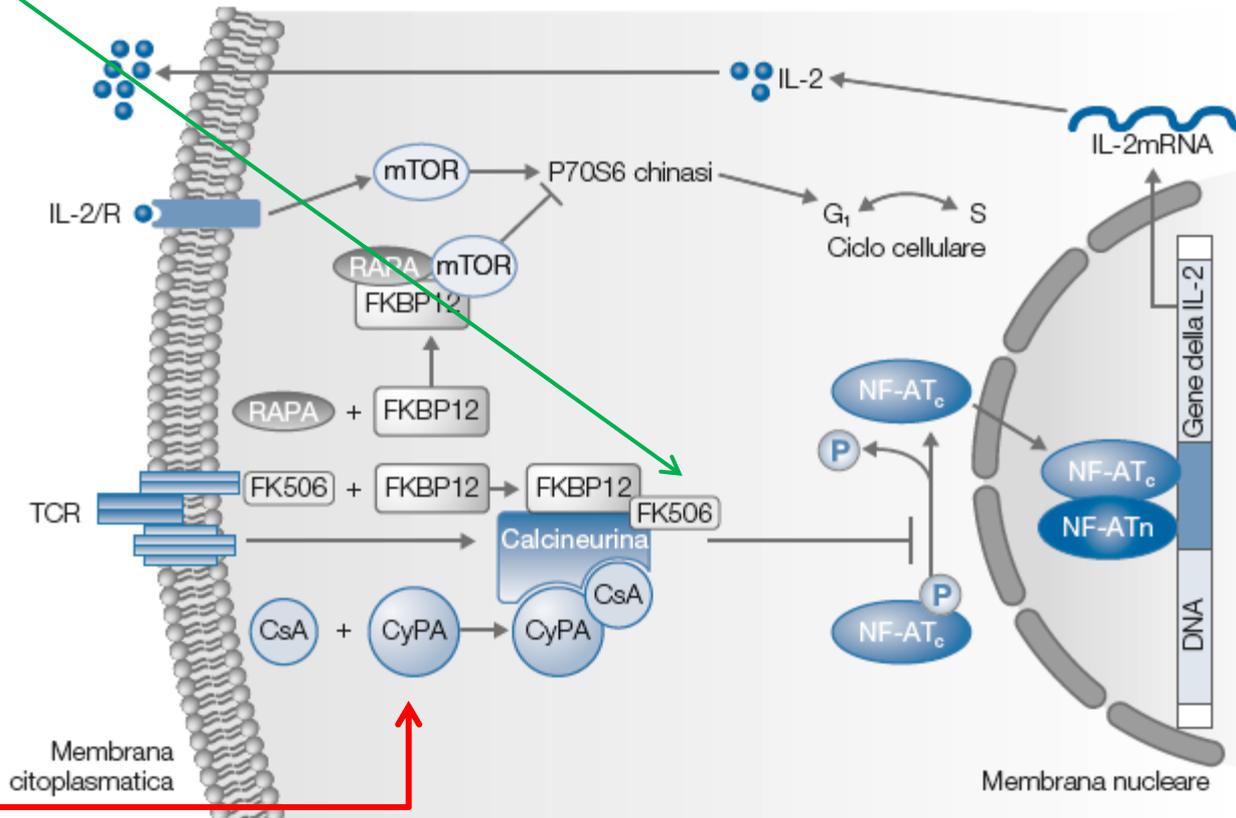
Ciclosporina A e FK-506 (tracolimo)

Interagiscono con immunofilline:

CsA con ciclofillina-A (CyPA) e formazione di macrocomplesso con 2 pentameri sovrapposti di CyPA

FK-506 con diverse FK binding protein (FKBP) ma soprattutto FKBP12

I complessi CsA-CyPA e FK-506-FKBP12 legano calcineurina inibendola



CsA e FK-506

Hanno effetti anche indipendenti da Calcineurina: degradazione mRNA di IL2, IL3 e GM-CSF; aumento espressione TGFbeta che è potente inibitore proliferazione T e generazione T citotoss

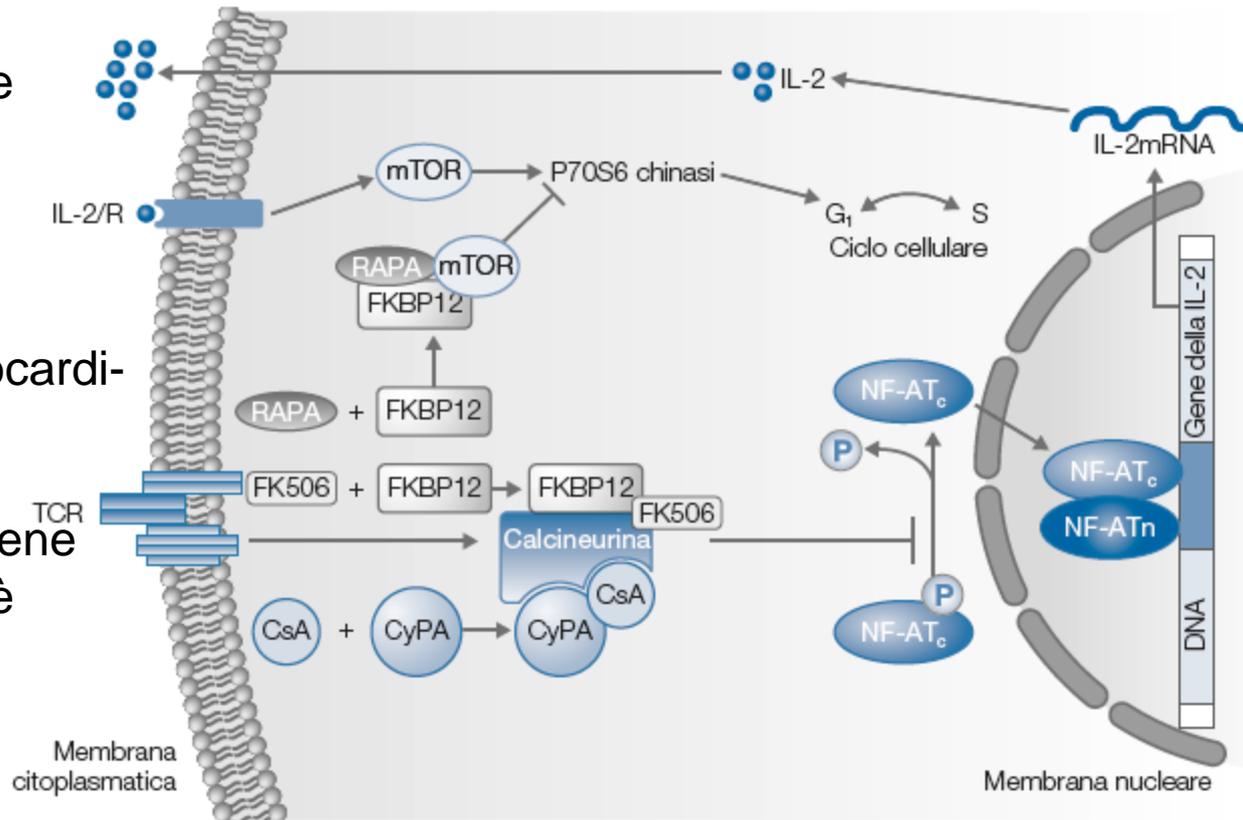
FK-506 interagisce anche con immunofillina P56 che fa parte di complesso di GR → aumento traslocazione GR ed effetti trascrizionali tra cui immunosoppressione e irsutismo

Inibiscono sia risposta T che risposta B dipendente da T

Hanno effetti neuroprotettivi

Riducono proliferazione miocardiociti in HF sperimentale

Hanno effetti anti-trofici su rene soprattutto con CyPA: CsA è nefrotossica



CsA e FK-506

Tossicità

Nefrotossicità per CsA

Poca attività su cellule non proliferanti e su altre cellule midollari → poco immunosoppressione aspecifica

Uso:

trapianti; nel trapianto di midollo osseo non inibisce rigenerazione midollo trapiantato (differenza con altri immunosoppressori)

FK-506 per trapianto renale

Artrite reumatoide

Psoriasi

Rapamicina (sirolimo)

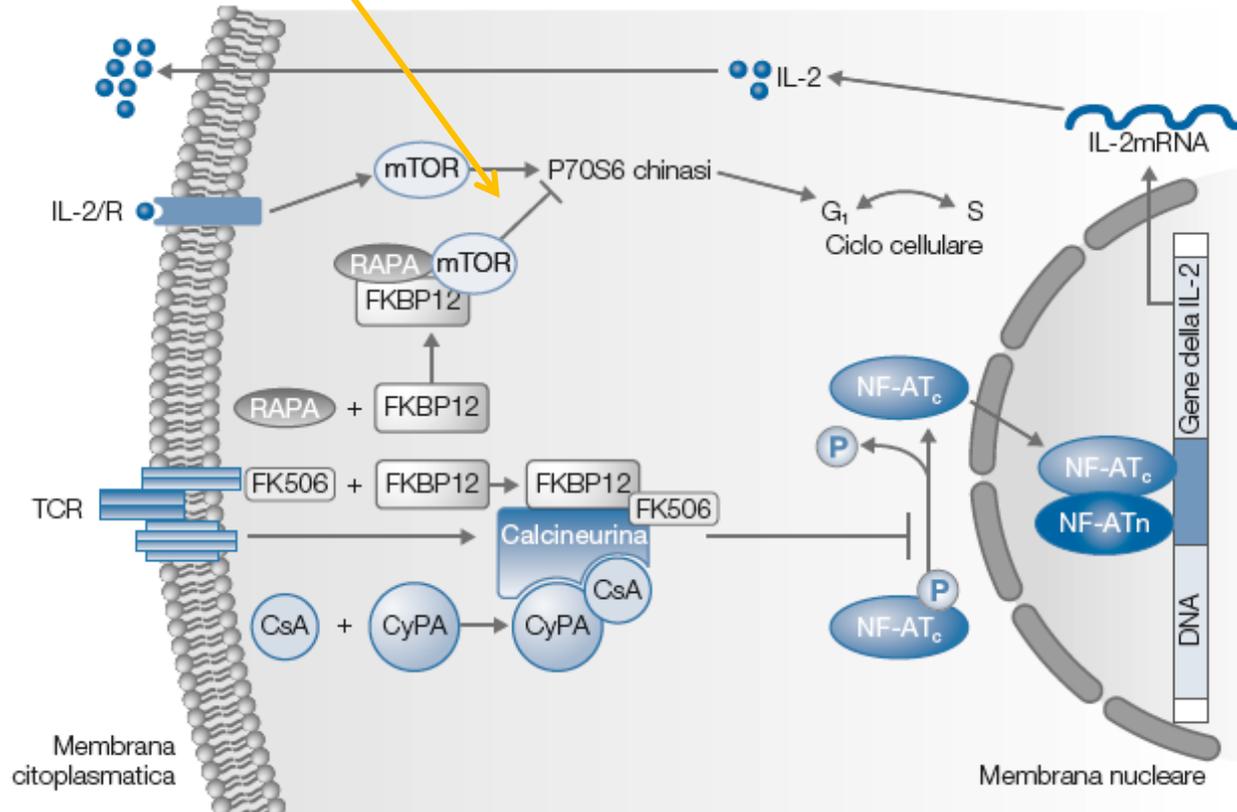
Macrolide lipofilo simile a Fk-506

Lega FKBP12 ma target di complesso non è calcineurina ma mTOR (target of Rapamycin; anche detta FRAP – FKB and rapamycin target)

mTOR fa parte di famiglia di fosfatidil inositolo chinasi-chinasi (PIKK) importanti in controllo metabolismo proteico cellulare

mTOR regola attività chinasi di diverse cicline coinvolte in ciclo cellulare

Inibizione attività chinasi di mTOR interferisce con effetti proliferativi di citochine e causa inibizione transizione G1-S



Inibitori di mTOR

Rapamicina

Rapamicina particolarmente efficace nell'inibire risposta proliferativa a IL2 di T

Possibile che effetti siano anche diversi da inibizione di attività chinastica di mTOR, per es inibizione binding di ac fosfatidico necessario per attività chinastica

Uso

In trapianti in associazione con inibitori Cn e steroidi o con steroidi e MicoFenolato Mofetile (MFM) quando si vuole evitare nefrotossicità di Cs e FK506

Inibisce proliferazione cell musc lisce vasali → uso in stunt

Everolimus per profilassi rigetto renale

Tox

Iperlipidemia

Anticorpi immunosoppressori

Sieri policlonali

Antilinfocitari: ALG: AntiLymphocyte Globulin)

Antitimocitari: ATG: AntyThymocyte Globulin

Da specie animali diversi, hanno Ab contro diversi CD e HLA I e II presenti su superfici di linfociti → linfopenia e riduzione funzione linfocitaria

Uso:

fasi acute rigetto, in associazione con immunosoppressori

Anticorpi monoclonali

Umanizzati

Anti-CD3 sono forti immunosoppressori

Il più efficace è mab murino antiCD3: OKT3: muromonabCD3 molto efficace per trapianto renale

Provoca rapida internalizzazione di CD3-TCR → rapida deplezione linfociti circolanti con passaggio in polmone e riduzione funzionale con riduzione citochine

Nuovo OKT3 umanizzato disponibile da poco

Anti-IL2-R: Daclizumab, Basiliximab

Anticorpi immunosoppressori

Antagonisti di TNF α

Infliximab : blocca TNF α → soppressione generazione citochine infiammatorie IL-1 e IL-6 e molecole di adesione coinvolte in attivazione linfocitaria

Uso: m Crohn, artrite reumatoide, psoriasica, spondilosite anchilosante

Adalimumab: antiTNF α umano, mab umano (è il primo!!!): x artrite reumatoide

Certolizumab: è un Fab

Antagonisti di TNF α non anticorpali

Etanercept: proteina chimerica con pezzi di R x TNF che quindi lega il circolante

Problemi legati all'uso di inibitori/mab

Gravi reazioni all'infusione con febbre, dispnea, ipotensione, gravi infezioni soprattutto respiratorie (riaccensione TBC)

Malattie linfoproliferative, lupus, aggravamento di HF

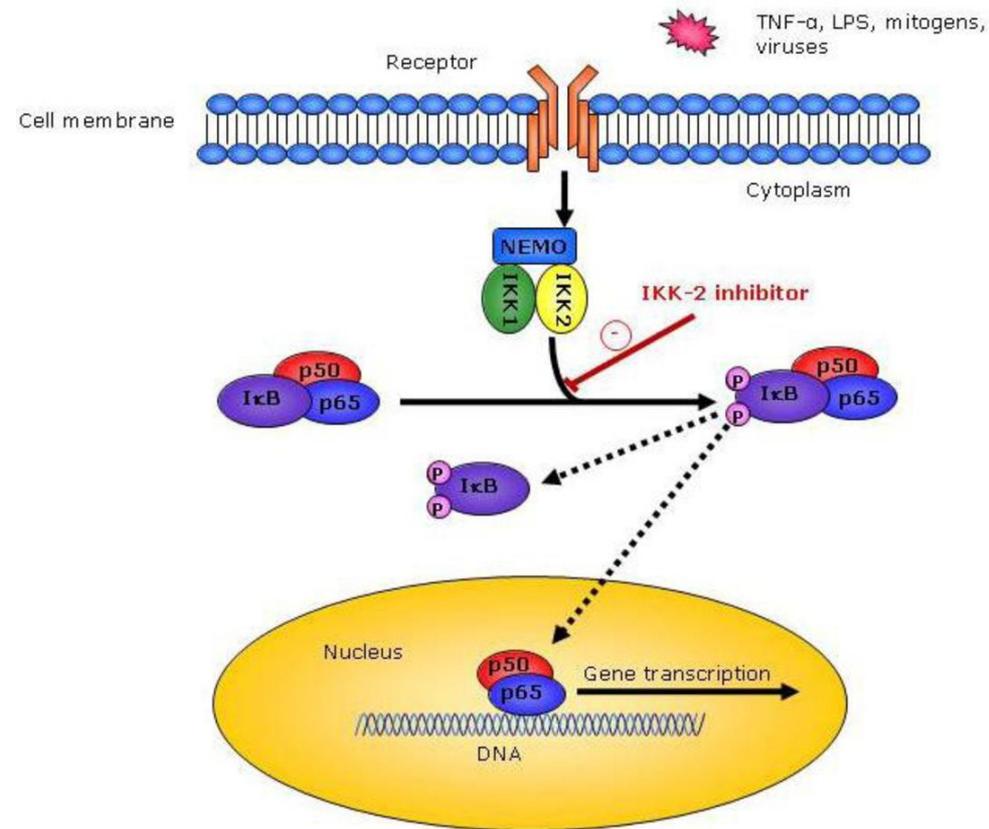
Cytokine release syndrome

Il sistema NFkB

NF-kB è fattore trascrizionale che modula l'espressione di diversi componenti della risposta infiammatorio

NF-kB è complesso multimerico che normalmente è confinato in citoplasma per interazione con IκB

L'attivazione di NF-kB dipende dalla fosforilazione e successiva degradazione delle proteine inibitorie IκB (IκBα, -β, -ε, -γ, p105, e p100) determinata dall'azione di una famiglia di protein chinasi serina/treonina detta IκB chinasi (IKK).



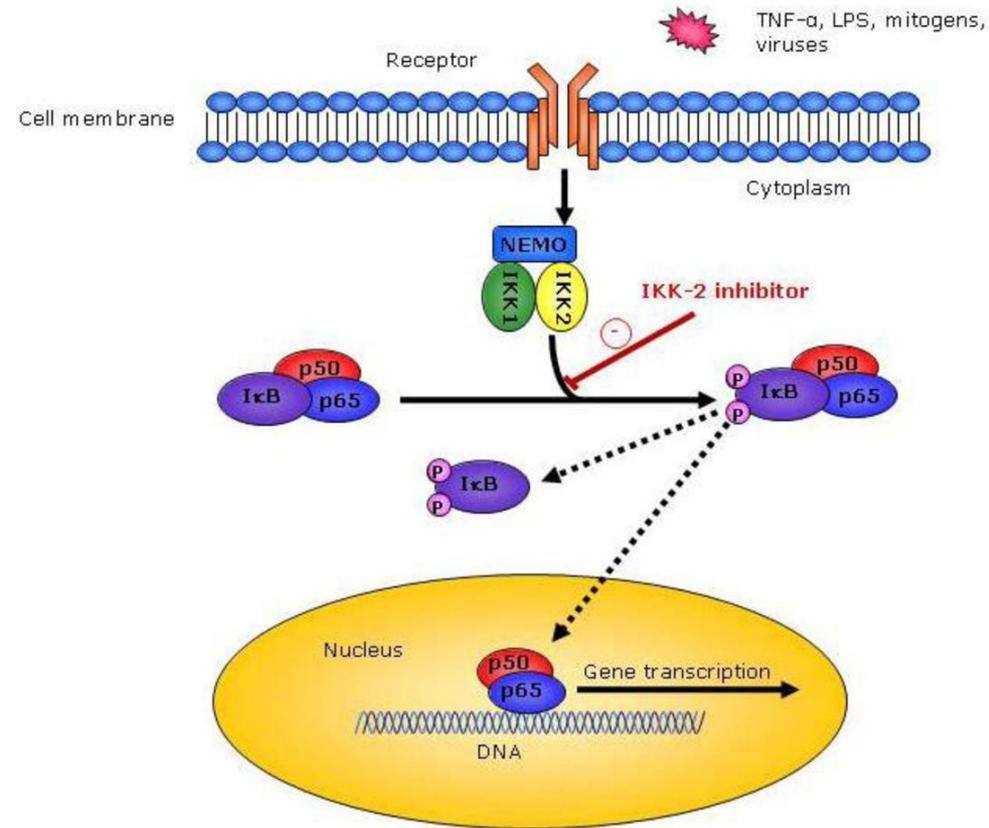
Il sistema NFκB

IKK complesso di due subunità catalitiche (IKKα e IKKβ) e di una proteina regolatoria NEMO (detta IKKγ).

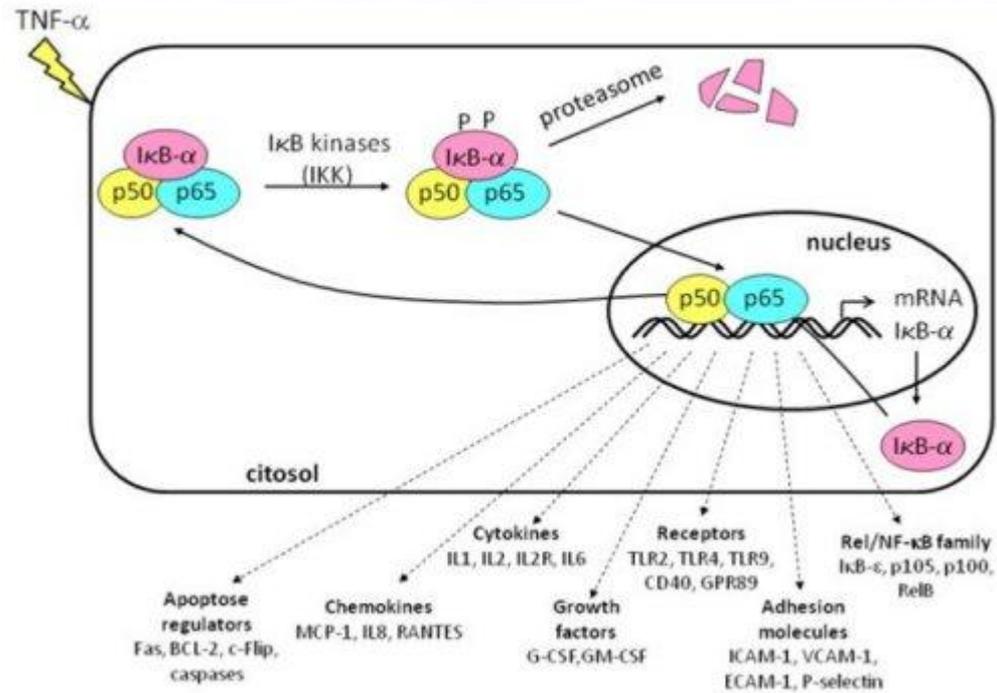
IKKα e IKKβ determinano la fosforilazione delle proteine IκB e dei membri della famiglia di NF-κB.

Le proteine IκB fosforilate vengono poliubiquitinate e rapidamente degradate dal proteasoma.

NFκB possono traslocare al nucleo e modulare espressione genica di targets



Classical pathway of NF- κ B activation



Inibizione NF-kB

Esempi di geni regolati da NFkB

IL-1

TNF-a

IL-6

IL-8

Interferone b

Farmaci che interferiscono con trascrizione da NFkB: **aspirina**

Attivazione del signalling di NF- κ B è alla base dell'attività proapoptotica di aspirina e FANS correlati usati ad alte dosi in m autoimmuni (artrite reumatoide) e con attività antitumorale (colon)

NF κ B trasloca al nucleo in risposta a FANS e altri agenti che inducono stress cellulare

La traslocazione nucleare necessaria per l'induzione di apoptosi da aspirina

L'attivazione del signalling da NF κ B via fosforilazione e successiva fosforilazione/degradazione della ciclina D1 da parte di p38 e inibizione di CDK4

Lo stesso meccanismo è alla base dell'azione pro-apoptotica dell'aspirina su neoplasie intestinali/colon retali (prevenzione??)

Inibizione NF-kB

Farmaci che interferiscono con trascrizione da NFkB:

Aspirina

Inibitori PDE4 : aumento cAMP/PKA blocco attivazione NFkB e inibizione produzione citochine proinfiammatorie (TNFa)

Cilomilast e rufloamilast

Inibitori MAPKinasi/p38: inibiscono produzione TNFa, IL1 e NOS e p38 MAP chinasi

Composti inb sperimentazione x a. reumatoide e Chron