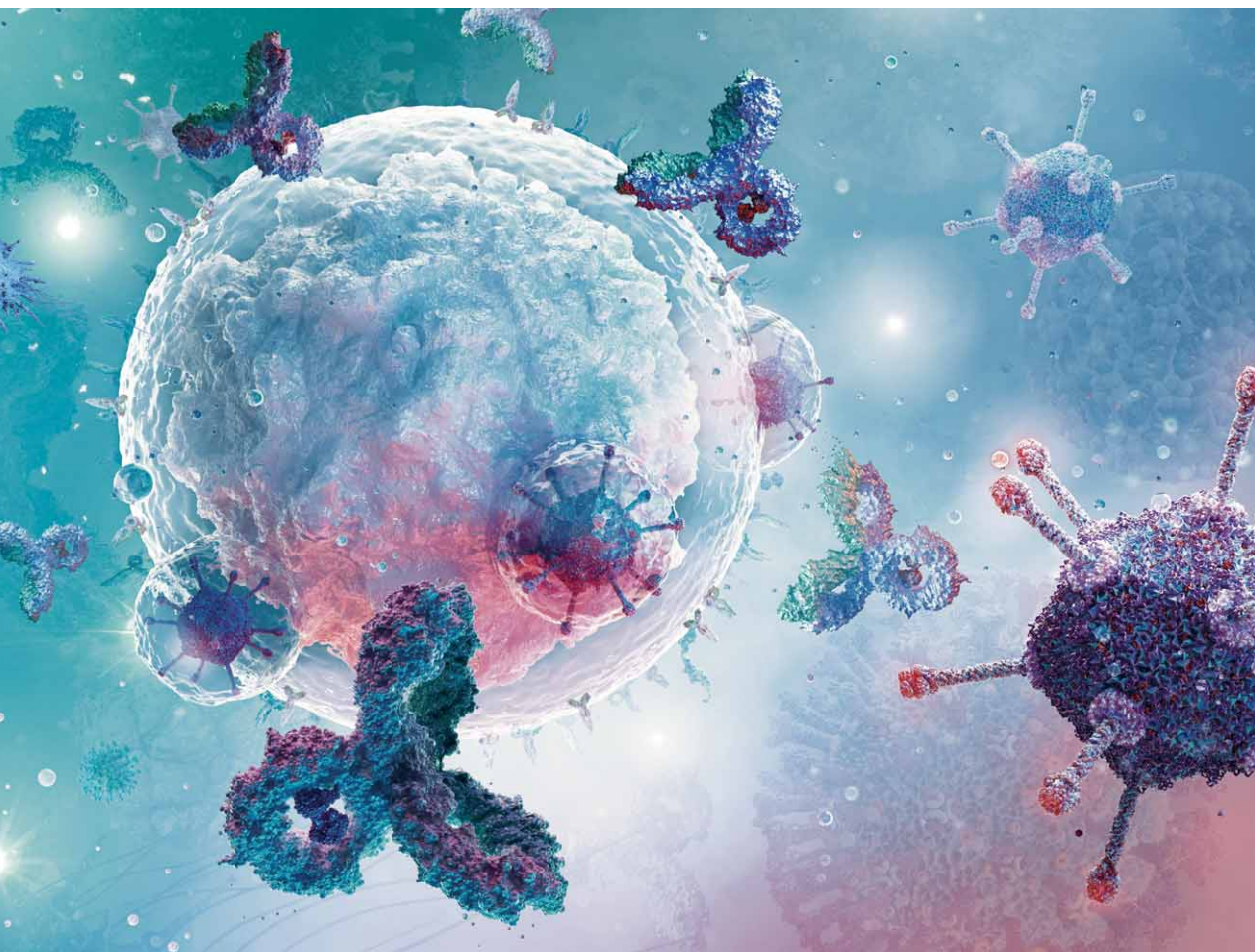


Jana Urbánková Rathouská, Petr Jílek

---

# Imunofarmakologie

---





Jana Urbánková Rathouská, Petr Jílek

---

# Imunofarmakologie

---

Grada Publishing

**Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy**

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno. Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou bez souhlasu nositele práv zakázány.

**PharmDr. Jana Urbánková Rathouská, Ph.D., PharmDr. Petr Jílek, CSc.**

## Imunofarmakologie

### Autoři

**PharmDr. Jana Urbánková Rathouská, Ph.D.**

Katedra biologických a lékařských věd FAF UK Hradec Králové,  
Výukové a výzkumné centrum UK v Hradci Králové

**PharmDr. Petr Jílek, CSc.**

Katedra biologických a lékařských věd FAF UK Hradec Králové,  
Výukové a výzkumné centrum UK v Hradci Králové

### Recenzenti

**Doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.**

Katedra farmakologie a toxikologie FAF UK Hradec Králové

**MUDr. Irena Krčmová, CSc.**

Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové

**MUDr. Vít Kuba**

Centrum pro biologickou léčbu RevmaCV, s.r.o., Chomutov

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2024

Cover Photo © shutterstock.com, 2024

Obrázky v knize vytvořili PharmDr. Petr Jílek, CSc., a Mgr. Michal Urbánek.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 9149. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. et Mgr. Olga Kopalová

Sazba a zlom Jaroslav Kolman

Počet stran 144

1. vydání, Praha 2024

Tisk Iva Vodáková – Durabo

*Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.*

*Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.*

ISBN 978-80-271-7160-6 (ePub)

ISBN 978-80-271-7159-0 (pdf)

ISBN 978-80-271-3849-4 (print)

# Obsah

<b>Seznam zkratk</b> .....	<b>9</b>
<b>Předmluva</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Cytokiny v terapii</b> .....	<b>15</b>
<i>P. Jílek</i>	
1.1 Nomenklatura cytokinů .....	15
1.2 Receptory pro cytokiny .....	16
1.2.1 Rozpuslné cytokinové receptory .....	18
1.3 Interleukin 2 .....	18
1.3.1 Účinek IL-2 na buňky imunitního systému .....	19
1.3.2 Terapeutické využití IL-2 .....	19
1.4 Interleukin 1 .....	21
1.5 Interleukin 5 .....	22
1.6 Interleukin 6 .....	22
1.7 Interleukin 10 .....	22
1.8 Interferony .....	23
1.8.1 Charakteristika interferonu .....	23
1.8.2 Interferon alfa, beta, epsilon, kappa, omega a lambda .....	23
1.8.3 Interferon gama .....	24
1.8.4 Protivirové účinky interferonu .....	24
1.8.5 Účinky interferonu na buňky imunitního systému .....	25
1.8.6 Ostatní biologické účinky interferonu .....	25
1.8.7 Terapeutické použití interferonu .....	25
1.8.8 Vedlejší účinky terapie interferony .....	27
1.8.9 Léčiva s obsahem interferonů .....	28
1.9 TNF alfa – faktor nekrotizující tumory .....	28
1.10 Cytokiny ovlivňující hemopoezu .....	29
1.10.1 Podávání CSF pro leukocyty .....	29
1.10.2 Erythropoetin a jeho analoga .....	31
1.10.3 Trombopoetin a jeho analoga .....	32
<b>2 Thymové hormony</b> .....	<b>34</b>
<i>P. Jílek</i>	
2.1 Thymoziny .....	35
2.1.1 Možnosti použití thymozinů .....	35
2.2 Thymopoetiny .....	36
2.2.1 Indikace thymopoetinu a thymopentinu .....	36
2.3 Sérový thymový faktor .....	37

<b>3 Přenosový (transfer) faktor</b> .....	<b>38</b>
<i>P. Jílek</i>	
3.1 Indikace transfer faktoru .....	38
3.2 Podávání transfer faktoru .....	39
<b>4 Syntetické imunostimulátory</b> .....	<b>40</b>
<i>P. Jílek</i>	
4.1 Levamizol .....	40
4.1.1 Použití levamizolu .....	40
4.1.2 Vedlejší účinky levamizolu .....	41
4.2 Isoprinosin .....	41
4.2.1 Indikace isoprinosinu .....	42
<b>5 Imunomodulátory mikrobiálního původu</b> .....	<b>43</b>
<i>J. Urbánková Rathouská</i>	
5.1 Úloha mikrobioty v ochraně sliznic .....	43
5.2 Slizniční imunita v procesu ochrany organismu .....	44
5.3 Imunomodulátory mikrobiálního původu .....	45
5.3.1 Látky mikrobiálního charakteru (produkty, lyzáty, extrakty) .....	46
5.3.2 Probiotika (probiotické bakterie) .....	48
<b>6 Imunosupresivní a protizánětlivá léčiva</b> .....	<b>54</b>
<i>P. Jílek, J. Urbánková Rathouská</i>	
6.1 Alkylující látky .....	56
6.1.1 Cyklofosamid .....	56
6.2 Antimetaboly .....	57
6.2.1 Methotrexát .....	57
6.2.2 Purinové antimetaboly .....	58
6.2.3 Pyrimidinové antimetaboly .....	60
6.3 Antibiotika .....	60
6.4 Glukokortikoidy .....	60
6.4.1 Mechanismus účinku glukokortikoidů .....	61
6.4.2 Indikace glukokortikoidů .....	61
6.4.3 Nežádoucí účinky glukokortikoidů .....	64
6.5 Nesteroidní protizánětlivé léky .....	64
6.5.1 Mechanismus účinku NSAID .....	64
6.5.2 Indikace NSAID .....	65
6.5.3 Nežádoucí účinky NSAID .....	66
6.6 Inhibitory kalcineurinu .....	66
6.6.1 Cyklosporin A .....	66
6.6.2 Takrolimus .....	70
6.6.3 Pimekrolimus .....	71
6.6.4 Využití CNI v terapii .....	71
6.6.5 Nežádoucí účinky CNI .....	71

6.7	Blokátory mTOR .....	71
6.7.1	Sirolimus .....	71
6.7.2	Everolimus a temsirolimus .....	72
6.7.3	Využití blokátorů mTOR v terapii .....	72
6.7.4	Nežádoucí účinky blokátorů mTOR .....	73
6.8	Deoxyspergualin .....	73
6.9	Fingolimod, ozanimod, siponimod .....	73
6.10	Leflunomid, lenalidomid, teriflunomid .....	74
6.11	Apremilast .....	75
6.12	Inhibitory proteinových kináz .....	75
6.13	Glatiramer acetát .....	76
6.14	Hydroxychlorochin .....	77
6.15	Dimethyl fumarát .....	78
6.16	Kyselina aminosalicyllová a její deriváty .....	78
<b>7</b>	<b>Protilátky pro terapii .....</b>	<b>79</b>
	<i>J. Urbánková Rathouská</i>	
7.1	Základní struktura protilátek .....	79
7.2	Zvířecí a lidské imunoglobuliny v terapii .....	81
7.3	Monoklonální protilátky v terapii .....	82
7.3.1	Struktura monoklonálních protilátek .....	83
7.3.2	Původ monoklonálních protilátek .....	83
7.3.3	Terapeutické využití monoklonálních protilátek .....	84
7.3.4	Nové koncepty vývoje a využití monoklonálních protilátek .....	91
<b>8</b>	<b>Lékové hypersenzitivní reakce .....</b>	<b>92</b>
	<i>J. Urbánková Rathouská</i>	
8.1	Zařazení lékových hypersenzitivních reakcí do klasifikace nežádoucích účinků léčiv .....	92
8.2	Rizikové faktory lékové hypersenzitivity související s pacientem .....	93
8.3	Rizikové faktory lékové hypersenzitivity související s léčivem .....	93
8.4	Mechanismy lékové hypersenzitivity .....	95
8.5	Zásady terapie lékové hypersenzitivity .....	97
<b>9</b>	<b>Terapie alergických reakcí .....</b>	<b>99</b>
	<i>J. Urbánková Rathouská</i>	
9.1	Imunopatogeneze alergické reakce .....	100
9.2	Současné možnosti léčby alergických onemocnění .....	102
9.2.1	Alergenová imunoterapie .....	102
9.2.2	Symptomatická léčba alergických reakcí .....	104

<b>10 Očkovací látky</b> .....	<b>108</b>
<i>J. Urbánková Rathouská</i>	
10.1 Očkovací látky dle původu antigenu .....	111
10.2 Zásady správného očkování a faktory účinnosti vakcín .....	114
10.3 Význam očkování .....	115
10.4 Perspektivy v očkování .....	118
<b>11 Koncept imunotoxikologie</b> .....	<b>120</b>
<i>P. Jílek</i>	
<b>Seznam literatury</b> .....	<b>123</b>
Kapitola 1: Cytokiny v terapii .....	123
Kapitola 2: Thymové hormony .....	124
Kapitola 3: Přenosový (transfer) faktor .....	124
Kapitola 4: Syntetické imunostimulátory .....	125
Kapitola 5: Imunomodulátory mikrobiálního původu .....	125
Kapitola 6: Imunosupresivní a protizánětlivá léčiva .....	126
Kapitola 7: Protilátky pro terapii .....	128
Kapitola 8: Lékové hypersenzitivní reakce .....	129
Kapitola 9: Terapie alergických reakcí .....	130
Kapitola 10: Očkovací látky .....	131
Kapitola 11: Koncept imunotoxikologie .....	132
<b>Rejstřík</b> .....	<b>133</b>
<b>Souhrn</b> .....	<b>137</b>
<b>Summary</b> .....	<b>139</b>



## Seznam zkratek

Ab	protilátka (antibody)
ADH	antidiuretický hormon
Ag	antigen
AGEP	akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
AIT	alergenová imunoterapie
AK	aminokyselina
APC	antigen prezentující buňka (antigen-presenting cell)
ARDS	syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome)
ASA	aminosalicylová kyselina (aminosalicylic acid)
BAFF	cytokin aktivující lymfocyty B (B cell activating factor)
BCGF	růstový faktor lymfocytů B (B cell growth factor)
BCMA	povrchový receptor zralých B lymfocytů (B cell maturation antigen)
BMP	bazický myelinový protein
Breg	regulační lymfocyt B
Ca	karcinom
Ca <sup>2+</sup>	vápenaté ionty
cAMP	cyklický adenosin monofosfát
CAR-T	molekulárněgeneticky modifikovaný lymfocyt T (chimeric antigen receptor T cell)
CCR4	C-C chemokinový receptor
CD	povrchová molekula buněk (cluster of differentiation), opatřena číslem tvorí nomenklaturu tzv. „CD znaků“
CDR	hypervariabilní oblast protilátky (complementary-determining region)
cGMP	cyklický guanosin monofosfát
CNI	inhibitor kalcineurinu
CNS	centrální nervový systém
COX	cyklooxygenáza
CRP	C-reaktivní protein
CSF	faktor stimulující kolonie (colony-stimulating factor)
CTLA-4	tzv. kontrolní bod (checkpoint) imunitního systému (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)
CY	cyklofosamid
CyA	cyklosporin A
ČR	Česká republika
DAMP	molekulární struktury (vzory) asociované s poškozením (damage associated molecular patterns)
DMARD	chorobu modifikující antirevmatické léky (disease-modifying anti-rheumatic drugs)
DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)

DRESS	léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
DTIC	dakarbazin
EAE	experimentální alergická encefalomyelitida
EBV	virus Epsteina-Barrové
EGFR	receptor epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor)
EMP	peptid odvozený od přirozeného erythropoetinu (erythropoietin-mimetic peptide)
EPO	erythropoetin
EPOR	receptor pro erythropoetin
Fab	část protilátky vázající antigen (fragment antigen binding)
FaF UK	Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy
Fc	část protilátky reagující s příslušnými receptory (fragment crystallizable)
FGF23	hormon inhibující mineralizaci kostí (fibroblast growth factor 23)
FMT	fekální mikrobiální transplantace (transplantace stolice)
FTS	sérový thymový faktor (Facteur Thymique Sérique)
G-CSF	růstový faktor stimulující kolonie granulocytů (granulocyte colony-stimulating factor)
GK	glukokortikoidy
GM-CSF	růstový faktor stimulující kolonie granulocytů a monocytů/makrofágů (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
GVHR	reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host reaction)
H receptor	histaminový receptor
HER2	humánní epidermální receptor 2
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti (human immunodeficiency virus)
HLA	hlavní histokompatibilní systém člověka (human leukocyte antigens)
i.m.	intramuskulární podání léku
i.v.	intravenózní podání léku
ICAM-1	intercelulární adhezní molekula 1 (intercellular adhesion molecule 1)
IFN	interferon
Ig	imunoglobulin (protilátka)
IL	interleukin
IL-1A	antagonista interleukinu 1
IL-1R	receptor pro interleukin 1
inj.	injekce
iNOS	indukovatelná syntáza oxidu dusnatého (inducible nitric oxide synthase)
ITP	idiopatická trombocytopenická purpura
JAK	Janusova kináza
JIA	juvenilní idiopatická artritida
JIP	jednotka intenzivní péče
LABA	dlouhodobě působící beta2 agonisté (long-acting beta2-agonists)
LAK	lymfokinem aktivovaní zabíječi (lymphokine-activated killer cell)
m.h.	molekulová hmotnost
mAb	monoklonální protilátka (monoclonal antibody)
MALT	slizniční lymfatická tkáň (mucosa-associated lymphoid tissue)

MCP	monocytový chemotaktický protein (monocyte chemoattractant protein)
M-CSF	růstový faktor stimulující kolonie monocytů/makrofágů (macrophage colony-stimulating factor)
MHC	hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility complex)
MMF	mikofenolát mofetil
mRNA	mediátorová RNA (messenger RNA)
mTOR	savčí serin/threonin kináza (mammalian target of rapamycin)
MTX	methotrexát
NFκB	nukleární faktor kappa B, skupina transkripčních faktorů
NK	nukleová kyselina
NK buňky	přirození zabíječi (natural killer cells)
NSAID	nesteroidní protizánětlivá léčiva (non-steroidal anti-inflammatory drugs)
p.o.	perorální podání léku
PAMP	molekulární struktury (vzory) asociované s patogeny (pathogen associated molecular patterns)
PBIM	polybakteriální imunomodulátory
PCSK-9	proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9
PD-1/PDL-1	tzv. kontrolní bod (checkpoint) imunitního systému (programmed death 1 / programmed death ligand 1)
PEG-G-CSF	pegfilgrastim (PEGylovaná forma rekombinantního lidského faktoru stimulujícího kolonie granulocytů)
pI	izoelektrický bod
P-I koncept	koncept farmakologické interakce (pharmacological interaction)
PKI	inhibitory proteinových kináz
PPAR	jaderné receptory, regulátory genové exprese (peroxisome proliferator-activated receptors)
PRR	receptory rozpoznávající molekulární vzory (pattern recognition receptors)
RANKL	efektorový cytokin v osteoklastogenezi (receptor activator of nuclear factor-κB ligand)
RANTES	beta-chemokin (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted)
rHuCSF	rekombinantní humánní faktor stimulující kolonie
rHuEPO	rekombinantní humánní erythropoetin
rHuTNF	rekombinantní humánní faktor nekrotizující tumory
rHuTPO	rekombinantní humánní trombopoetin
RNA	ribonukleová kyselina (ribonucleic acid)
RS	roztroušená skleróza mozkomíšní
RS virus	respirační syncytiální virus
SAA	těžká forma aplastické anemie (severe aplastic anemia)
SABA	krátkodobě působící beta2 agonisté (short-acting beta2-agonists)
SARS-CoV-2	koronavirové onemocnění (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)
SCIT	subkutánní imunoterapie

sIL-1R	solubilní (rozpuštěný) receptor pro interleukin 1
SIR	sirolimus
SJS	Stevensův-Johnsonův syndrom
SLAMF7	povrchová signalizační molekula (signalling lymphocytic activation molecule family member 7)
SLIT	sublingvální imunoterapie
SP 5	splenopentin
STAT	protein z rodiny signálních přenašečů a transkripčních faktorů (signal transducer and activator of transcription)
sTNFaR	solubilní (rozpuštěný) receptor pro faktor nekrotizující tumory
SZÚ	Státní zdravotní ústav
t.hm.	tělesná hmotnost
TAC	takrolimus
TBC	tuberkulóza
TCR	receptor lymfocytu T pro antigen
TEN	toxická epidermální nekrolýza
TF	transfer (přenosový) faktor
TGF	transformující růstový faktor
Th	pomocný lymfocyt T (T helper cell)
ThM	pomocný lymfocyt dlouho žijící = paměťový (memory T helper cell)
TIL	lymfocyty infiltruující tumor (tumor-infiltrating lymphocytes)
TLR	receptor typu Toll (Toll-like receptor), významný v rámci vrozené imunitní odpovědi
TNF	faktor nekrotizující tumory (tumor necrosis factor)
TNFR	receptor pro faktor nekrotizující tumory
TP	thymopoetin
TPO	trombopoetin
TPOR	receptor pro trombopoetin
Treg	regulační lymfocyt T
Trop-2	povrchová molekula nádorových buněk (trophoblast cell-surface antigen 2)
TSF (syn. TCGF)	faktor stimulující lymfocyty T (syn. T cells growth factor)
TSLP	thymický stromální lymfopoetin
VCAM-1	vaskulární buněčná adhezní molekula 1 (vascular cell adhesion molecule 1)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

## Předmluva

Dobře fungující a adekvátně reagující imunitní systém lze bez nadsázky označit za anďela strážného pro fungování lidského organismu. Enormní pokrok ve vědě a technologiích za posledních několik dekád umožnil rozšířit znalosti mechanismů ochrany, které imunitní systém poskytuje, a složitosti vztahů a komunikačních prostředků mezi jednotlivými složkami imunity. Tento pokrok musel zákonitě jít ruku v ruce s rozvojem znalostí imunopatologií, respektive možností jejich terapie imunofarmaky. V této publikaci věnujeme pozornost principům fungování hlavních terapeutických skupin, včetně stručné historické reflexe. Pokud jde o problematiku léčiv jako takových, soustředili jsme se na účinné látky obsažené v léčivech registrovaných v ČR počátkem roku 2023, nikoli na kompletní výčet registrovaných léčivých přípravků, kterých je velké množství a které lze snadno dohledat.

Není pochyb o tom, že boj s infekčními onemocněními, zejména cestou aktivní imunizace vakcínami, stále zůstává významným pilířem moderní imunoterapie, která ročně zachrání několik milionů lidských životů. Za poslední půlstoletí se však, zejména v rozvinutých zemích západního světa, výrazně posunul do popředí také boj s neadekvátně reagující imunitou, která s sebou přináší nepřiměřené reakce na podněty vnější, tedy nemoci alergického původu, a vnitřní, v podobě autoimunitních chorob. Imunosupresivní léčba tak v moderní farmakoterapii nezasahuje pouze do oblasti stále úspěšnější transplantační medicíny, ale ještě více se soustředí na balancování imunitní reaktivity a zachování imunotolerance u autoagresivních onemocnění, která se zdají být jistou cenou za pokrok a moderní styl našeho života. Velkou nadějí v této oblasti pak vzbuzuje moderní biologická léčba v podobě monoklonálních protilátek a jejich strukturních analog. Ta představuje vysoce cílenou moderní farmakoterapii, u které se počet registrovaných látek v České republice brzy přiblíží trojciferné hodnotě. Přestože dominující oblastí využití těchto látek stále zůstává léčba nádorových chorob, terapie výše zmíněného sebepoškozujícího zánětu je hned druhou oblastí využití, plynule následována terapií infekčních chorob, včetně nedávné celosvětové pandemie SARS-CoV-2.

Kromě imunosuprese a imunosubstituce řeší současná imunofarmakologie rovněž problematiku imunostimulace, a to jak na poli imunodeficitů, tak ve smyslu aktivace vlastních imunitních mechanismů při boji s nádorovými či infekčními chorobami. Pomineme-li specifickou aktivaci protiinfekční imunity cestou vakcín, lze konstatovat, že portfolio léčiv pro nespécifickou imunostimulaci není zdaleka tak pestré, jako je například skupina farmak imunosupresivních. Přesto lze vybírat ze struktur čistě syntetických, strukturních analog látek živočišného původu či látek mikrobiálního původu. Zajímavou skupinu, která se po více než sto letech znovu dostává do popředí zájmu, tvoří struktury podporující a stabilizující lidský mikrobiom a jeho vyvážené složení, což může mít příznivý dopad nejen na optimalizaci imunity jako takové, ale také na prevenci řady civilizačních chorob.

Ve své podstatě lze imunofarmakologii označit jako atraktivní výchozí obor pro moderní imunofarmakoterapii, která v mnoha ohledech zasahuje nad rámec prosté terapeutické imunomodulace. Jedná se o obor, ve kterém se snoubí prvky vysoce pokročilých technologií výroby léčiv a jejich aplikace v moderní cílené terapii s jednoduchými poznatky a znalostmi generací před námi, jejichž platnost stále trvá a které by pro budoucí fungování lidstva a jeho imunitního systému neměly být zapomenuty.

Jménem autorské dvojice Jana Urbánková Rathouská

# 1 Cytokiny v terapii

P. Jílek

Cytokiny jsou rozpustné bílkovinné látky zprostředkující **interakce mezi buňkami**. Název pochází z antického *cyto* = buňka a *kinein* = pohybovat a znamená látku ovlivňující, podněcující buňky, a to nejen k pohybu. [Paradoxně cytokiny podněcující chemotaktický pohyb buněk imunitního systému, tzv. chemokiny (IL-8, MCP, Rantes) se zatím v terapii neuplatňují a nebudeme je zmiňovat.] Svými aktivitami velmi připomínají hormony. Zde se budeme zabývat cytokiny produkovanými a vnímanými především buňkami imunitního systému. Jde tedy o signální, informační molekuly. **Buňky** imunitního systému **komunikují prostřednictvím cytokinů** i s dalšími buňkami těla. Informační cytokinový systém je součástí regulačních systémů zajišťujících **homeostázu**.

V současné době je známa celá řada cytokinů, další jsou postupně objevovány, dosud není pevné třídění těchto látek. Cytokiny se formálně zařazují do skupin například podle původu: **lymfokiny** jsou tvořeny především lymfocyty, **monokiny** jsou produkty monocytů. Jiné rozdělení cytokinů je vytvořeno na základě hlavních biologických aktivit jednotlivých látek. Například **kolonie stimulující faktory** (CSF) působí na krvetvorbu, **interleukiny** (IL) zprostředkují předávání informací mezi leukocyty.

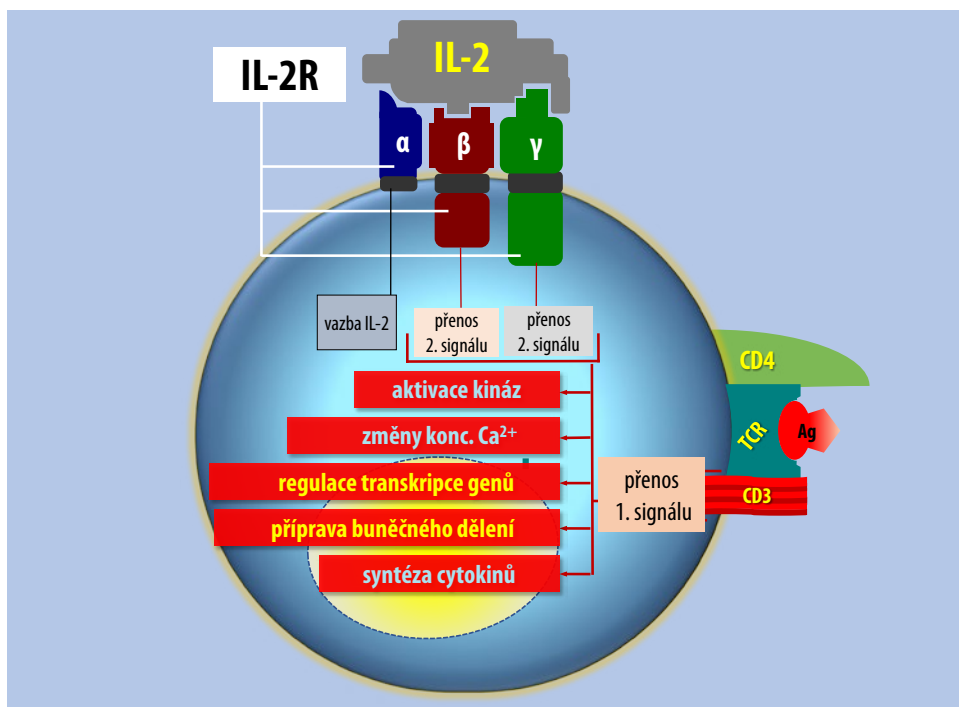
U většiny cytokinů je dnes známa jejich struktura (**sekvence aminokyselin, AK**), je rovněž známa struktura řady cytokinových receptorů na buňkách. Pro experimentální i terapeutické účely jsou dnes dostupné **rekombinantní cytokiny**, tj. látky shodné (velmi podobné) aminokyselinové struktury a většinou i shodných biologických účinků s přírodními cytokiny. Pro terapii jsou dostupné i nízkomolekulární analoga (agonisté), která mohou nahradit původní cytokin a umožnit například p.o. podání, což u proteinových cytokinů není z principu možné.

## 1.1 Nomenklatura cytokinů

- **IL-X, INF, TNF** ad.: zkratky pro jednotlivé cytokiny jsou dále v textu.
- **rHuIL-X**: **rHu** znamená, že cytokin je připravován rekombinantními technologiemi, **Hu** – humánní je odvozen od lidské předlohy. Protože všechny účinné látky uváděné v této kapitole jsou rekombinantní a odvozené od lidských genů, zkratku vynecháváme.
- **IL-2R, EPOR**: tento symbol značí, že jde o **receptor pro daný cytokin**.
- **sIL-2R**: jde o **solubilní, rozpustnou formu** receptoru.
- **IL-1RA**: označuje **antagonistu** daného receptoru.

## 1.2 Receptory pro cytokiny

Receptory imunocytů, tedy i cytokinové, jsou nadány **afinitou** – vážou pro sebe specifické **ligandy**, zde cytokiny nebo jejich analoga. Různé ligandy mohou spustit různé buněčné programy. Ty jsou dány geny (v dané buňce s danými receptory funkčně propojenými), které jsou po obsazení receptorů odbrzditelné, tedy připravené k přepisu do mRNA, podle níž vzniknou bílkoviny realizující daný program: cytokiny, protilátky atd. Takže buněčný receptor a **odbrzditelné geny** představují jakousi funkční jednotku patřící k sobě. Naopak **druzí poslové**, cytoplazmatické signální molekuly, specifičtí nejsou. Přenášejí signály z různých receptorů k nim příslušným genům.



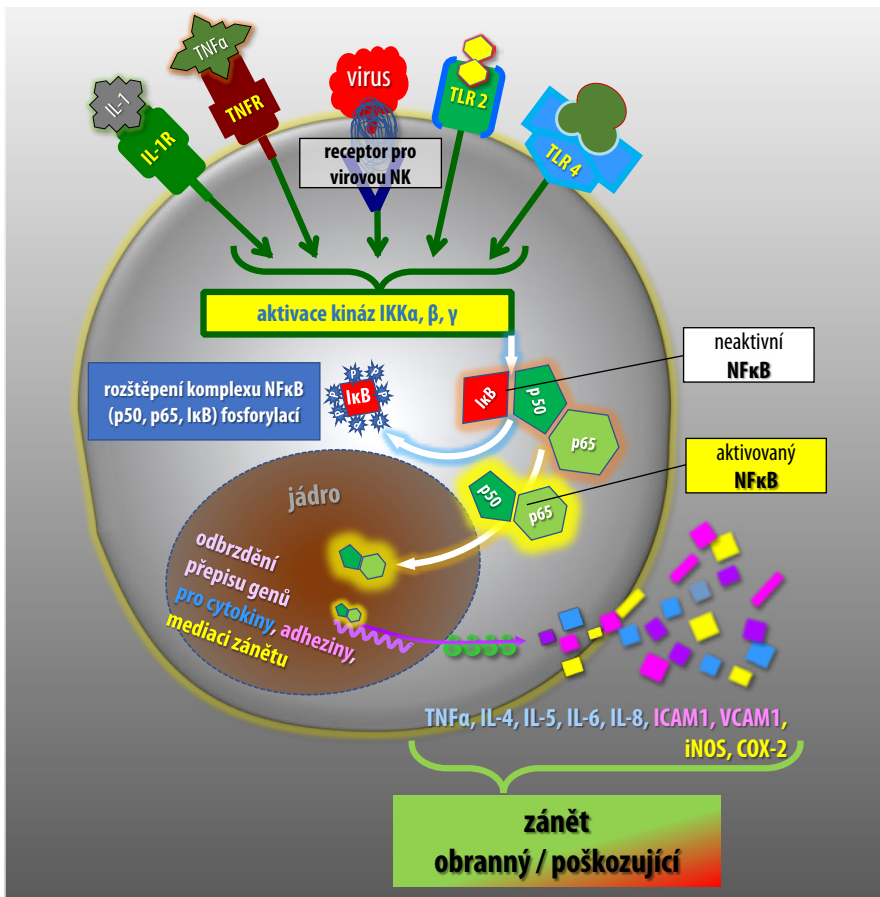
**Obr. 1.1** Signalizace receptoru IL-2 v buňce

**IL-2** – interleukin 2; **IL-2R** – receptor pro IL-2; **α, β, γ** – podjednotky IL-2R; **TCR** – receptor lymfocyту T pro antigen; **Ag** – antigen, resp. jeho fragment; **CD3** – povrchová molekula lymfocyту zajišťující přenos signálu z obsazeného TCR; **CD4** – povrchová molekula lymfocyту napomáhající aktivaci antigenem

Receptory pro cytokiny patří do několika **strukturních rodin**, pro všechny platí, že jejich výskyt na buněčných površích není konstantní. V souvislosti se stavem buňky se jejich **počty mění** (spící buňka jich má málo, aktivní hodně). Vedle počtu receptorů se může **měnit** i jejich **složení**. Na obr. 1.1 je příklad receptoru složeného ze 3 podjednotek, pokud buňka exprimuje pouze α podjednotku receptoru, je málo citlivá, naopak **kompletní receptor** je nadán vysokou **afinitou** a **aktivitou**. Formálně označujeme cytokinové receptory písmenem **R** za zkratkou cytokinu, např. **IL-1R**, **TNFαR** nebo **EPOR**.



Příklad komplexnosti odpovědi buněk imunitního systému na prozánětlivé cytokiny **IL-1** a **TNF $\alpha$**  předkládá obr. 1.2. Oba tyto cytokiny aktivují řadu buněk imunitního systému, podporují zánět. **TNF $\alpha$**  se uplatňuje u poškozujícího zánětu navozeného autoprotilátkami, zatímco **IL-1** souvisí se záněty indukovanými mikrobiálními strukturami. S tím souvisí i indikace antagonistů těchto cytokinů. (Kromě nich ještě další působky, např. struktury typické pro mikroby, ligandy TLR. Více viz kap. 5.1.) **IL-1** je rovněž endogenní pyrogen, zatímco exogenní pyrogeny jsou látky, např. bakteriální endotoxiny, jež stimulují makrofágy k tvorbě **IL-1**. Prostřednictvím **IL-1** makrofágy ovlivňují termoregulační centrum v mozku k „nastavení vyšší teploty“ v organismu,



**Obr. 1.2** Role **IL-1** a **TNF $\alpha$**  v aktivaci zánětu obranného a poškozujícího

**IL-1** – interleukin 1; **IL-1R** – receptor pro IL-1; **TNF $\alpha$**  – tumor nekrotizující faktor alfa; **TNFR** – receptor pro TNF $\alpha$ ; **NK** – nukleová kyselina; **TLR2 (TLR4)** – Toll-like receptory, které jsou součástí vrozené imunitní odpovědi; **IKK** – komplex enzymů (kináz), které se podílejí na buněčné odpovědi na zánět; **NF $\kappa$ B** – nukleární faktor kappa B, skupina transkripčních faktorů, které ovlivňují expresi genů důležitých pro zánětlivou odpověď; **p50**, **p65**, **I $\kappa$ B** – podjednotky komplexu NF $\kappa$ B – ten je aktivovaný po odštěpení I $\kappa$ B (hraje roli inhibitoru); **IL-4**, **IL-5**, **IL-6**, **IL-8** – interleukiny rozvíjející zánět; **ICAM-1** – intercelulární adhezní molekula 1; **VCAM-1** – vaskulární buněčná adhezní molekula 1; **iNOS** – indukovatelná syntáza oxidu dusnatého; **COX-2** – cyklooxygenáza 2

jenž se např. brání infekci. Horečka zvyšuje účinnost fagocytózy a dalších protimikrobních obranných dějů, je tudíž obranným mechanismem. Účinky cytokinů IL-1 a TNF $\alpha$  však dle celkového kontextu a rozsahu aktivace imunitního systému mohou přispět buď k zánětu obrannému, nebo také k zánětu poškozujícímu (př. autoimunitní choroby). Ve druhém zmíněném případě je pak účelné je spíše tlumit.

Cytokinové **receptory** jsou předmětem velkého zájmu imunofarmakologů, neboť je lze efektivně **stimulovat** (agonisty) nebo **blokovat** (např. cytokinovými antagonisty nebo protireceptorovými protilátkami). Stejně tak je studován systém druhých posílů s cílem účelně měnit aktivity buněk jejich tlumením, např. léčivy označovanými jako „iniby“, resp. inhibitory protein kináz – „PKI“ (kap. 6).

### 1.2.1 Rozpustné cytokinové receptory

Cytokinové receptory se mohou uvolňovat z buněčných povrchů, stát se rozpustnými, solubilními **sIL-R**. I v této podobě mohou cytokiny vázat a tím je inaktivovat. Tento poznatek je dnes již terapeuticky využíván ke snižování patogenní aktivity některých cytokinů. Protože **sIL-R** vážou cytokiny specificky s vysokou afinitou, podobá se jejich efekt terapeutickým monoklonálním protilátkám, o kterých pojednává kap. 7.

**Tab. 1.1** Některé indikace pro terapeutické využití rozpustných cytokinových receptorů

rozpustný receptor			
sIL-1R	sTNF- $\alpha$ R	sIL-4R	sIFN- $\gamma$ R
autoimunitní encefalomyelitida	revmatoidní artritida	kutánní leishmanióza	reakce štěpu proti hostiteli
bronchoalveolární zánět vyvolaný endotoxinem	septický šok	kandidóza	autoimunitní glomerulonefritida
oční zánět mediovaný IL-1 $\alpha$	vascular leak syndrom po IL-2		
alergické reakce			

**sIL-1R** – solubilní (rozpustný) receptor pro interleukin 1; **sTNF- $\alpha$ R** – solubilní receptor pro tumor nekrotizující faktor alfa; **sIL-4R** – solubilní receptor pro interleukin 4; **sIFN- $\gamma$ R** – solubilní receptor pro interferon gama

## 1.3 Interleukin 2

Interleukinu 2 věnujeme pozornost i přesto, že samotný se v terapii už téměř nepoužívá, ale s jeho zavedením do terapie začala éra dnes zvaná jako **biologická léčba**. IL-2 byl také na počátku tzv. **adoptivní terapie**, jejímž principem je aktivace protinádorových imunocytů mimo tělo pacienta, tedy *ex vivo* (redukce vedlejších účinků imunostimulátorů), a navrácení aktivovaných buněk zpět do těla. Různé formy adoptivní terapie se používají dosud, byť naděje do nich vkládané nejsou naplňovány. Považujme následující řádky za historický exkurz popisující principy biologických onkologických terapií a inspirující k novým projektům.

Interleukin 2 (**IL-2**) byl popsán nejprve jako tzv. TSF – faktor stimulující lymfocyty T (1976), rovněž byl označován jako TCGF – T cells growth factor. IL-2 byl získáván nejprve z buněk JURKAT. Gen pro lidský IL-2 byl klonován a exprimován v bakte-

riích (1984), což umožňuje **biotechnologickou produkci** dostatečného množství IL-2 pro účely základního i klinického výzkumu. IL-2 (m.h. 15 000, 133 AK) je **produkován** především **aktivovanými lymfocyty T**, přesněji Th1 (pomocné lymfocyty T 1. typu) a ThM (pomocné lymfocyty dlouho žijící = paměťové).

Podnětem k produkci IL-2 (nebo jejímu zvýšení) je vazba ligandu na některé receptory lymfocytu T, především TCR (receptor lymfocytů T pro antigen), IL-1R, TNFR či IL-2R. [V případě IL-2 se setkáváme s tzv. **autokrinním** (autostimulačním) efektem, kdy receptory pro IL-2 jsou na buňce stimulovány interleukinem 2, který si buňka sama vyprodukovala.] Přitom regulace lymfocytů T (a obecně všech buněk těla) není závislá jen na koncentraci ligandů buněčných receptorů (zde např. Ag či cytokiny), ale rovněž na počtu a afinitě receptorů pro daný ligand. Změnou počtu receptorů (či jejich citlivosti) exprimovaných ve funkčním stavu na svém povrchu reguluje buňka intenzitu dráždění. Například **vazba antigenu na TCR je zpravidla podnětem jak k produkci IL-2, tak k expresi vyššího počtu podjednotek IL-2R**.

Změny v produkci IL-2 a **IL-2R** nejsou však na sobě závislé, např. agonisté  $H_2$  receptoru na lymfocytech T způsobují inhibici produkce IL-2, ale nikoliv **IL-2R**.

### 1.3.1 Účinek IL-2 na buňky imunitního systému

IL-2 je mediátor lymfocytů T, které dle současných poznatků představují ústřední výkonný a regulační oddíl imunitního systému. Aktivované lymfocyty T ovlivňují pomocí IL-2 řadu buněk těla, především však buňky imunitního systému, zpravidla jde o efekt autokrinní (viz výše) a parakrinní, tj. působení na další buňky v malé vzdálenosti (řádově mikrometry) od buňky produkující IL-2, např. v okrsku lymfatické tkáně. K významným účinkům IL-2 patří:

- stimulace proliferace a diferenciacie lymfocytů T,
- aktivace makrofágů,
- aktivace NK buněk,
- stimulace proliferace a diferenciacie lymfocytů B,
- navození horečky,
- zvýšená exprese adhezních molekul na površích některých buněk,
- stimulace produkce lymfokinů.

Z uvedených příkladů účinků IL-2 vyplývá, že jde o lymfokin s velice širokým spektrem biologické aktivity, takže terapeutický potenciál se zdál být velký.

### 1.3.2 Terapeutické využití IL-2

Rozvoj poznatků o vesměs imunostimulačních účincích IL-2 a dostupnost této látky byly mohutným impulzem k hledání terapeutického uplatnění pro IL-2. Téměř veškerá výzkumná aktivita byla a je zaměřena na hledání cest k využití IL-2 k **terapii zhoubného bujení**. Jiné potenciální indikační oblasti pro imunostimulaci pomocí IL-2, jako jsou defekty imunity (AIDS), infekce nebo alergie, byly opuštěny zejména s ohledem na výskyt závažných vedlejších účinků, i když zejména u AIDS byly některé výsledky slibné.