

Fármacos Inmunoreguladores

Inmunosupresores

Deprimen el sistema inmune

→ **Trasplantes**

→ **Enfermedades autoinmunes**

Inmunoestimuladores

Activan el sistema inmune

Clasificación de los Inmunosupresores

- Glucocorticoides
- Fármacos de pequeña molécula:
 - Fármacos que se unen a las Inmunofilinas:
 - Inhibidores de la calcineurina:
 - Ciclosporina
 - Tacrolimus
 - Inhibidores mtor -rapamicina: Sirolimus, Everolimus.
 - Inhibidores de la síntesis de nucleótidos:
 - Micofenolato mofetil.
 - Ácido Micofenólico con cubierta entérica.
 - Leflunomida.
 - Antimetabolitos: Azatioprina

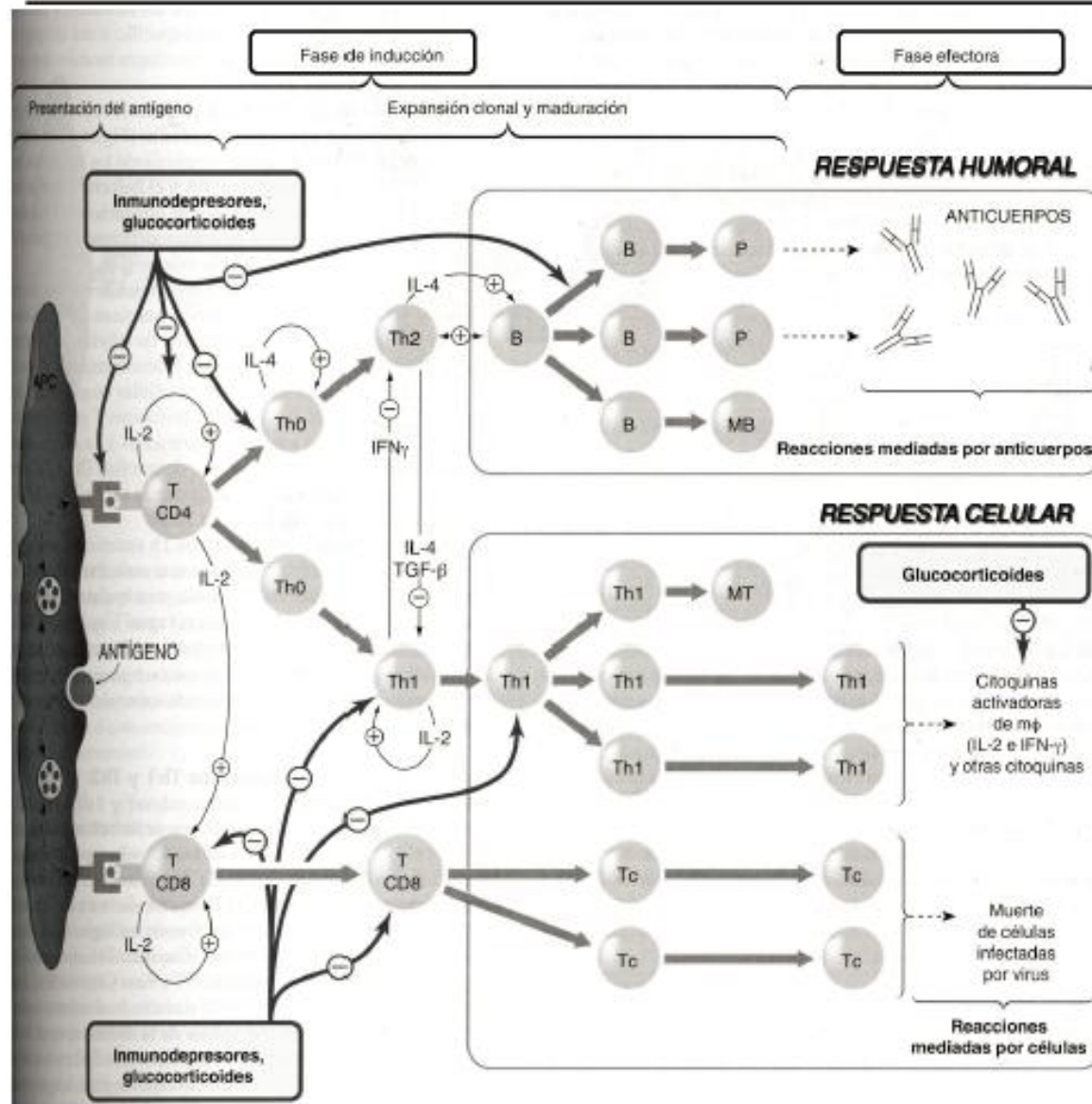
Clasificación de los Inmunosupresores

- Farmacos proteicos:
 - Anticuerpos depletantes:
 - Ac. Policlonales: Globulinas anti-timocito
 - Ac monoclonales de ratón anti-CD3: Muronab-CD3
 - Ac. Monoclonales humanos anti-CD52: Alemtuzumab
 - Ac. Monoclonales depleccionantes celulas-B antiCD20: Rituximab.
 - Ac. no-depleccionantes y proteínas de fusión:
 - Ac monoclonales anti-CD25: Daclizumab, Basiliximab
 - Proteinas de fusion: CTLA-4-Ig.
 - Inmunoglobulinas intravenosas

Fármacos inmunosupresores

- **Fijadores de proteínas citosólicas (Inmunofillinas)**
- **Antimetabolitos**
- **Anticuerpos monoclonales**
- **Glucocorticoides ←**

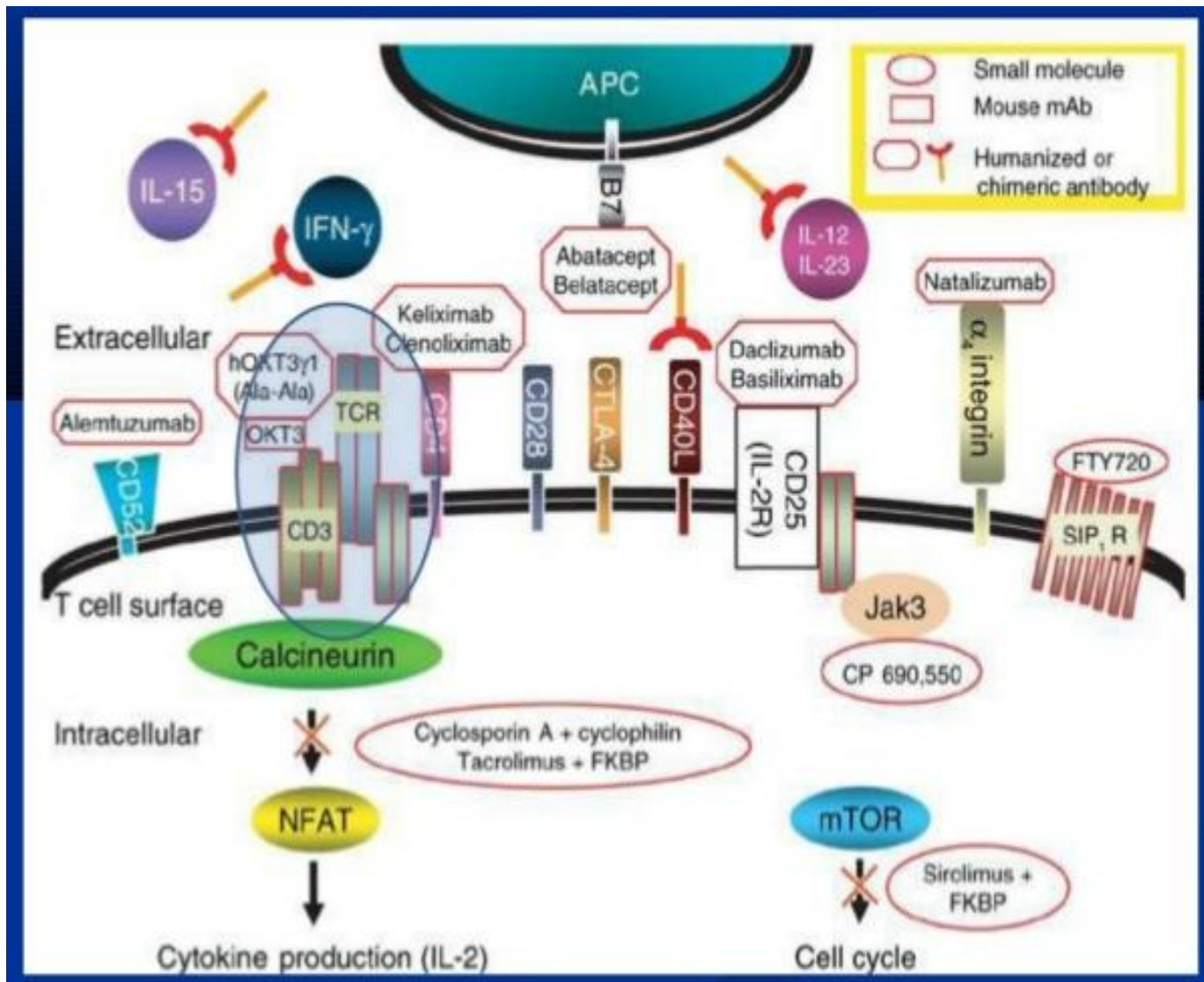
Respuesta inmune adaptativa



-Responde a gran variedad de antígenos de forma específica.

-Discrimina entre moléculas propias y extrañas.

-Conserva memoria inmunológica de los antígenos que ha reconocido.



Receptor células T

- Cada célula T tiene aprox 30,000 moléculas receptores de antígeno idénticos.
- Cada receptor consiste en dos cadenas polipeptídicas
- Son las cadenas alfa y beta unidos por enlace disulfuro.
- TCR reconoce a un ligando compuesto -
peptido (antígeno) + molécula de MHC

Receptor Celulas T

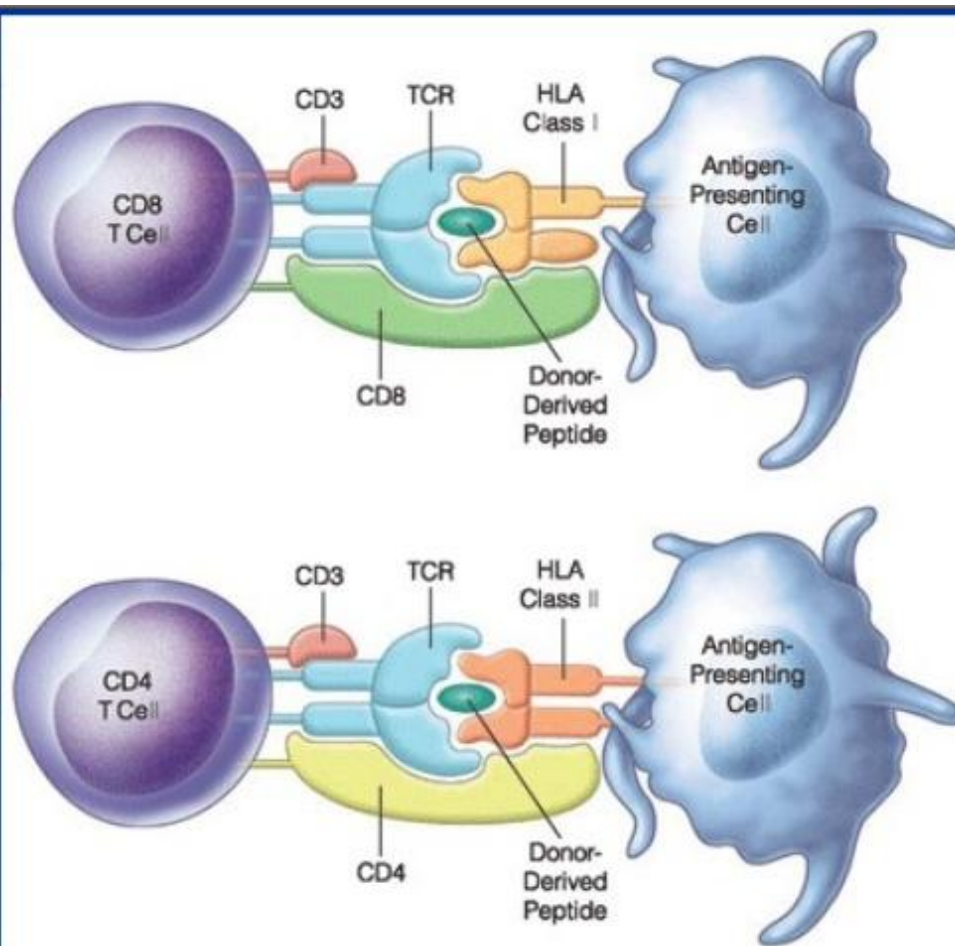
- Tiene un dominio variable V, un dominio constante C, un region
- Las cadenas α y β están asociadas sobre la membrana celular con un grupo de moleculas sin variabilidad morfologica denominado en conjunto CD3.
- Ese complejo de membrana TCR:CD3 es requerida para la estable interaccion de las celulas T con celulas presentadores de antígenos y son responsables de gran parte de la comunicación intracelular mediado por el TCR.
- El complejo CD3 está compuesto por tres monomeros denominados γ , δ y ϵ .

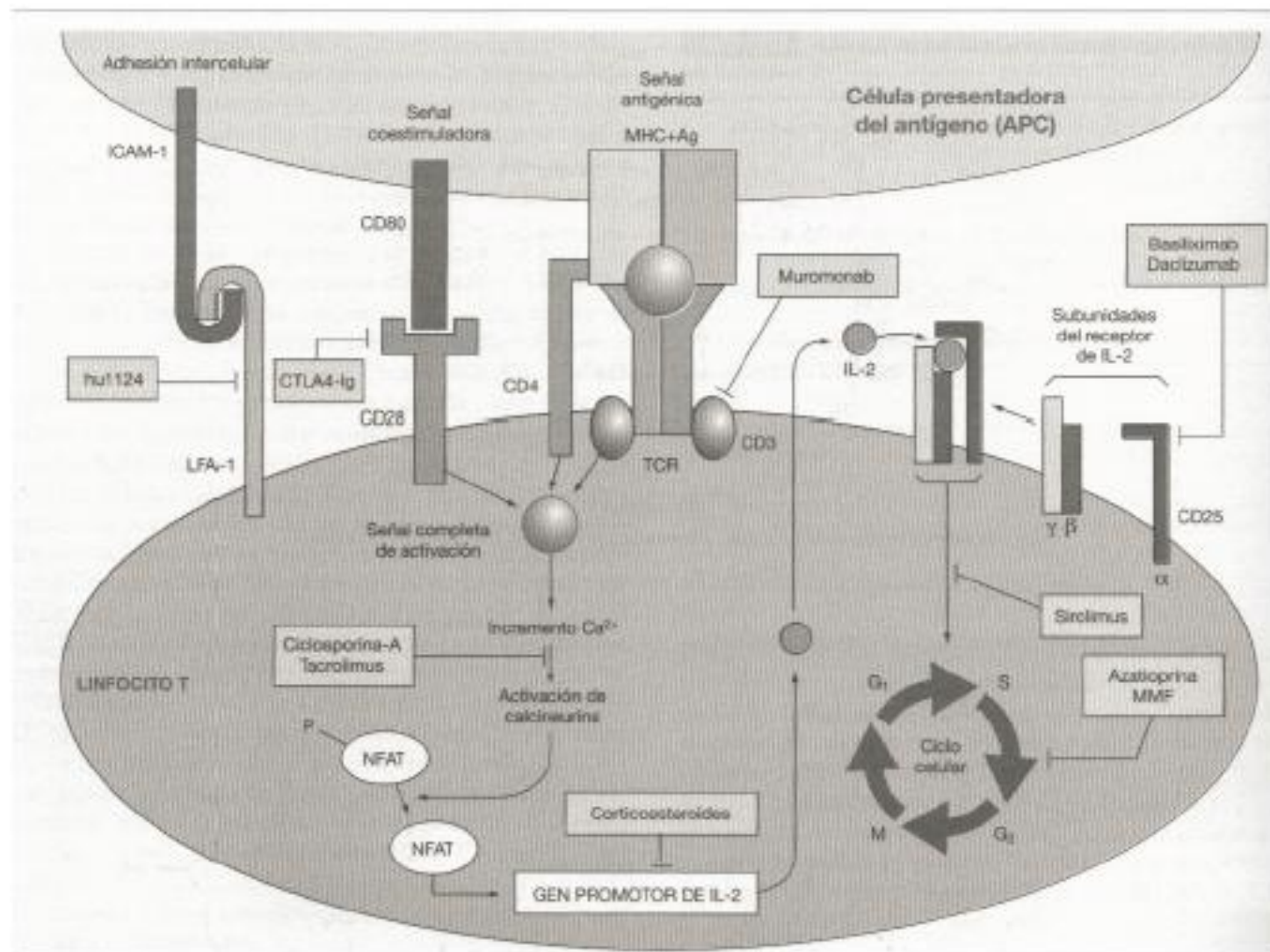
Coreceptores CD4 CD8

- Celulas T caen en dos clases principales con funciones efectoras distintas según proteínas de superficie celular CD4 y CD8.
- CD4 molecula de 1 cadena compuesto de 4 dominios semejante a inmunoglobulina y se une a un sitio en el dominio $\beta 2$ de la molecula MHC clase II.

Coreceptores CD4 CD8

- CD8 es un heterodimero $\alpha:\beta$ o homodimero $\alpha:\alpha$ que se une al dominio $\alpha 3$ de la molecula MHC clase I.
- La union de la molecula MHC a CD4 o CD8 son requisitos para tener una respuesta inmunologica efectiva.
- Se llaman **CORECEPTORES**.

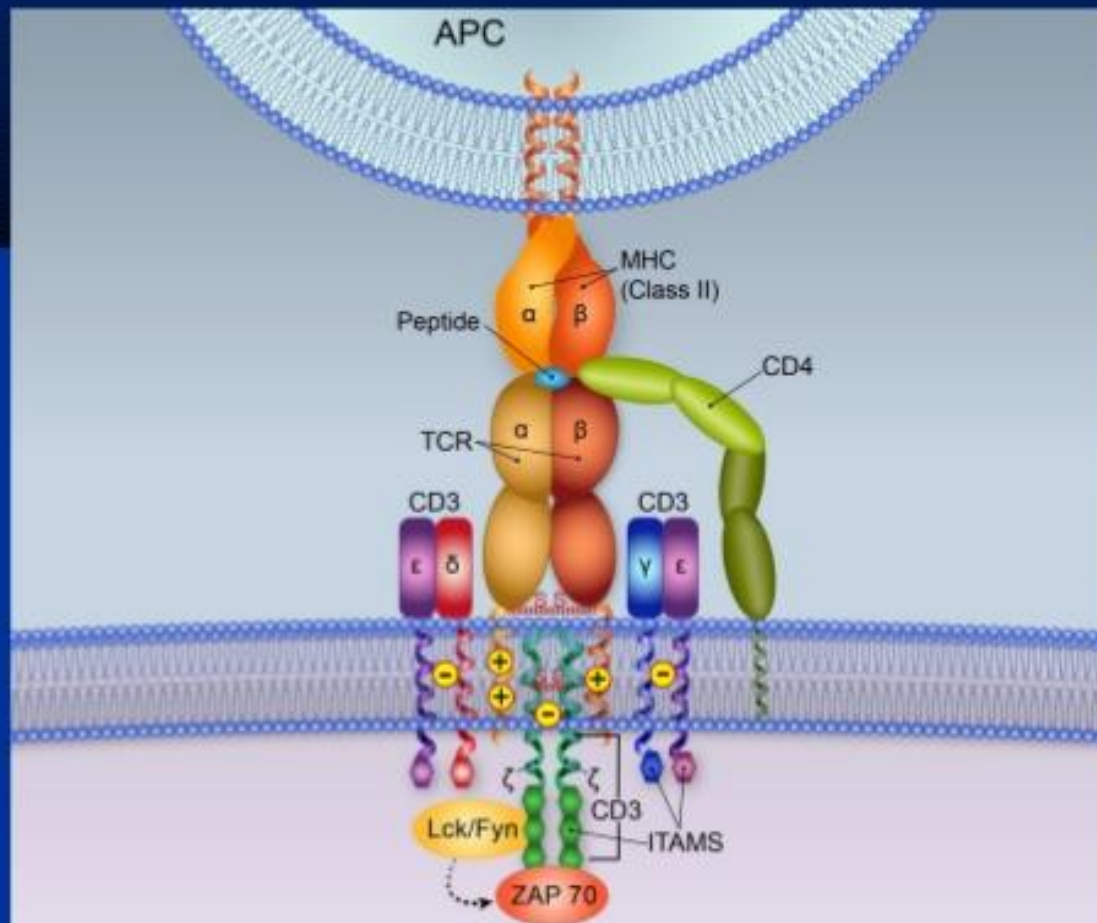




Señal 1

- El heterodimero TCR $\alpha:\beta$ reconoce y se une a su ligando MHC : péptido.
- NO puede señalar a la célula que se ha unido a este ligando.
- En el complejo receptor funcional, el heterodimero $\alpha:\beta$ está asociado a un complejo de 4 cadenas: 2 ϵ , un δ y un γ .
- El receptor de superficie celular también está asociado a un homodimero de cadenas ζ .
- Este complejo se llama CD3 es el encargado de iniciar la señalización a la célula.

Complejo TCR : MHC -peptido



Señal 1

- Se activa la proteína quinasa Lck (asociado a CD4 o CD8).
- Lck activada fosforila los residuos de tirosina en la molecula CD3 que sirve para anclar proteína tirosina quinasa ZAP-70.
- ZAP-70 fosforila otros sustratos que conlleve a la activacion de fosfolipasa C (PLC- γ) y la via Ras – MAP quinasa.

Señal 1

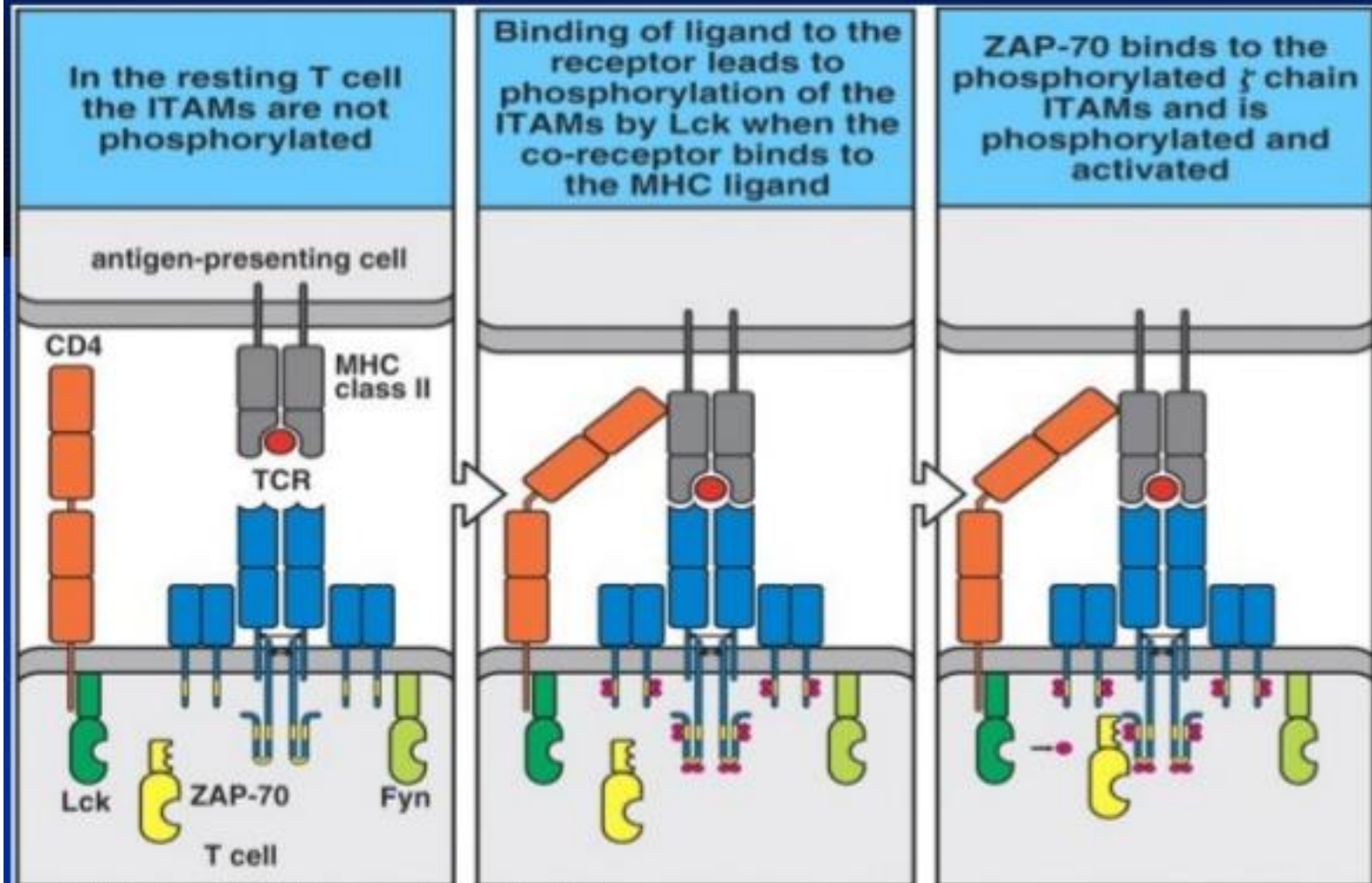
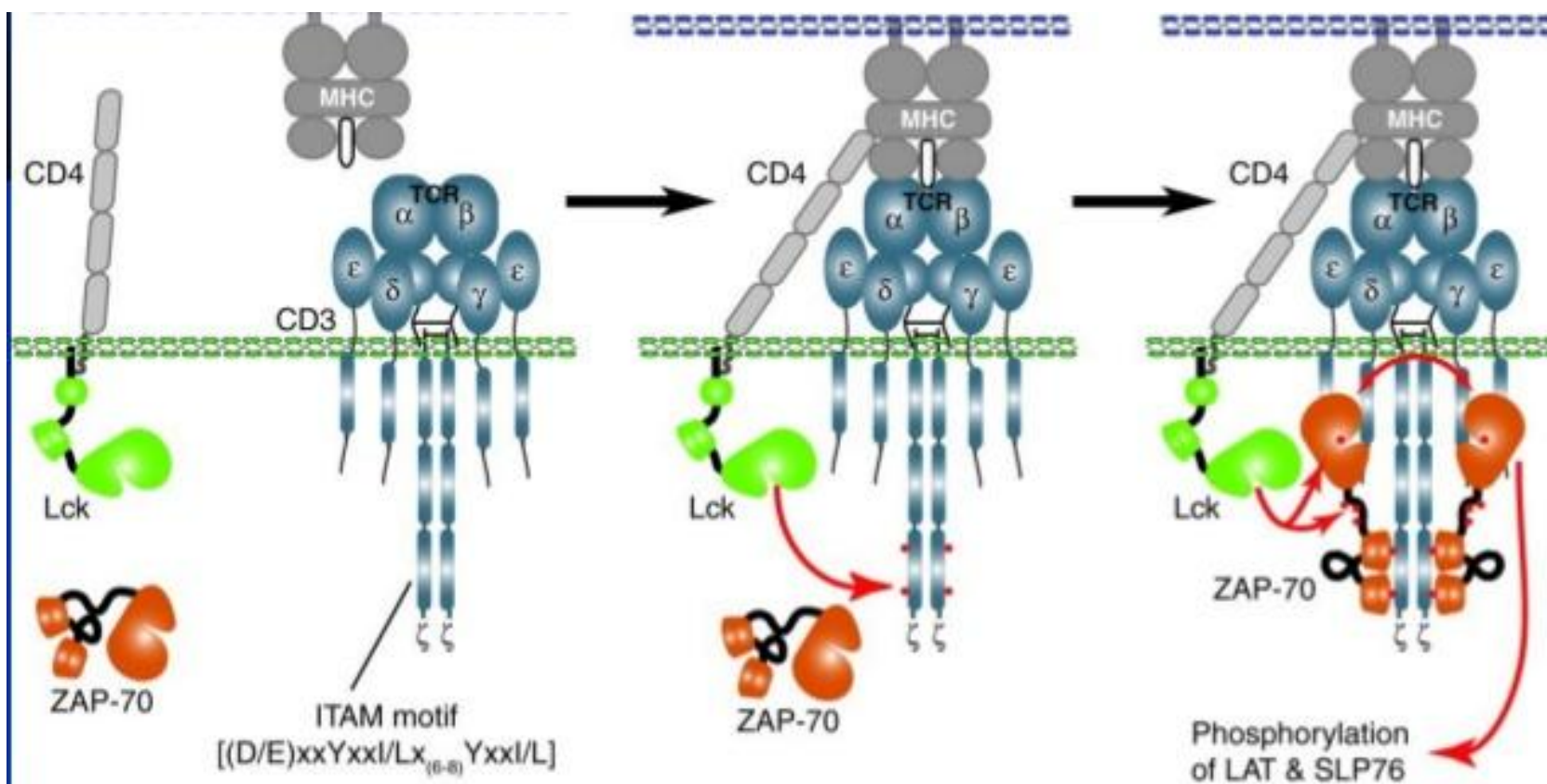
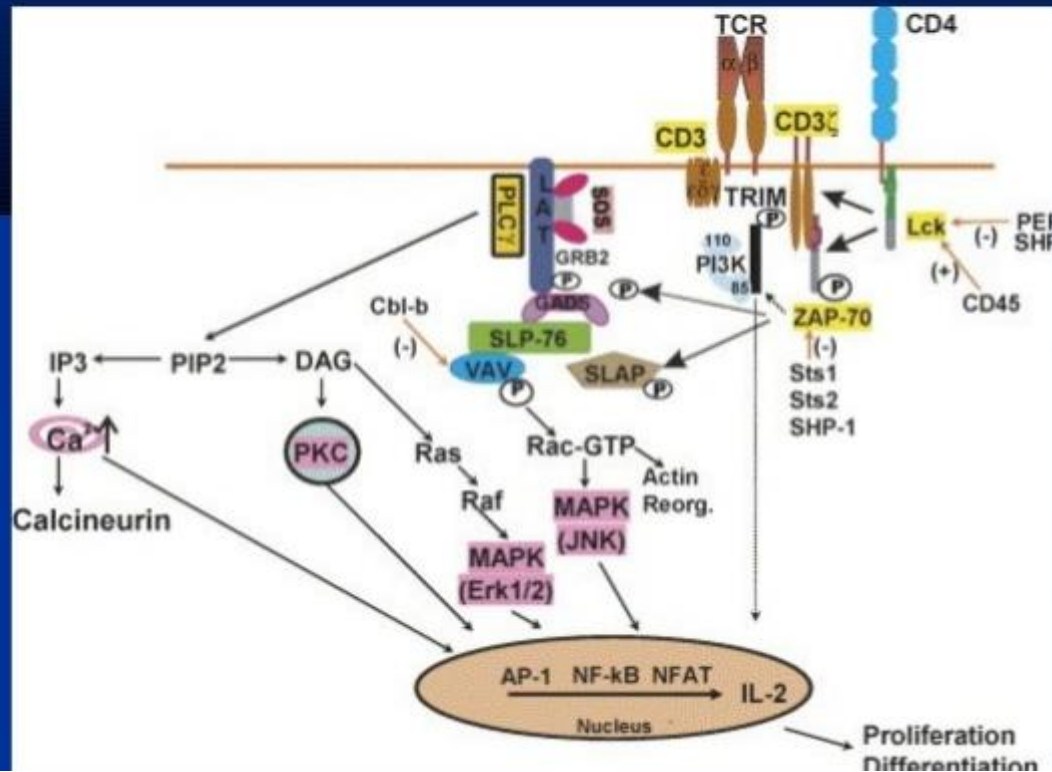


Figure 6-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Señal 1



- PLC- γ desdobla PIP2 produciendo DAG y IP3.
- DAG activa PKC activando la via NF- κ B.
- IP3 actúa en el retículo endoplasmático liberando calcio intracelular.
- Calcio activa Calcineurina.

- Calcineurina defosforila NF-AT (factor de transcripción).
- NF-AT, NF- κ B y AP-1 permite transcripción de genes para IL-2, otras citoquinas y la subunidad α de IL-2 **receptor** CD25.
- Esto conlleva a proliferación celular y diferenciación del mismo.

Señal 2

- La coestimulación consiste en el reconocimiento de ciertas proteínas asociadas a las moléculas del MHC denominadas justamente “Coestimuladores”.
- Esta interacción genera una cascada de señalización intracelular, que lleva a la expresión de ciertos genes codificadores de proteínas de membrana las cuales son receptores para citoquinas.

Señal 2

- Mecanismo prevenir activación de células T autoreactivas.
- Este mecanismo prepara a los linfocitos T para recibir a su segunda coestimulación, las citoquinas (3er señal).
- La citoquina más importante en la etapa de expansión clonal es la IL-2, esta es producida por los linfocitos T helper, ya sea para estimular a los CD8+ o a sí mismos.

Señal 2

- La molécula coestimuladora más relevante de la segunda señal es B7.
- Se encuentra en la superficie de células presentadoras de antígeno y se describen 2 tipos, B7-1(CD80) y B7-2(CD86) ambas comparten un ligando común en la célula T y que corresponde a CD28.

Señal 2

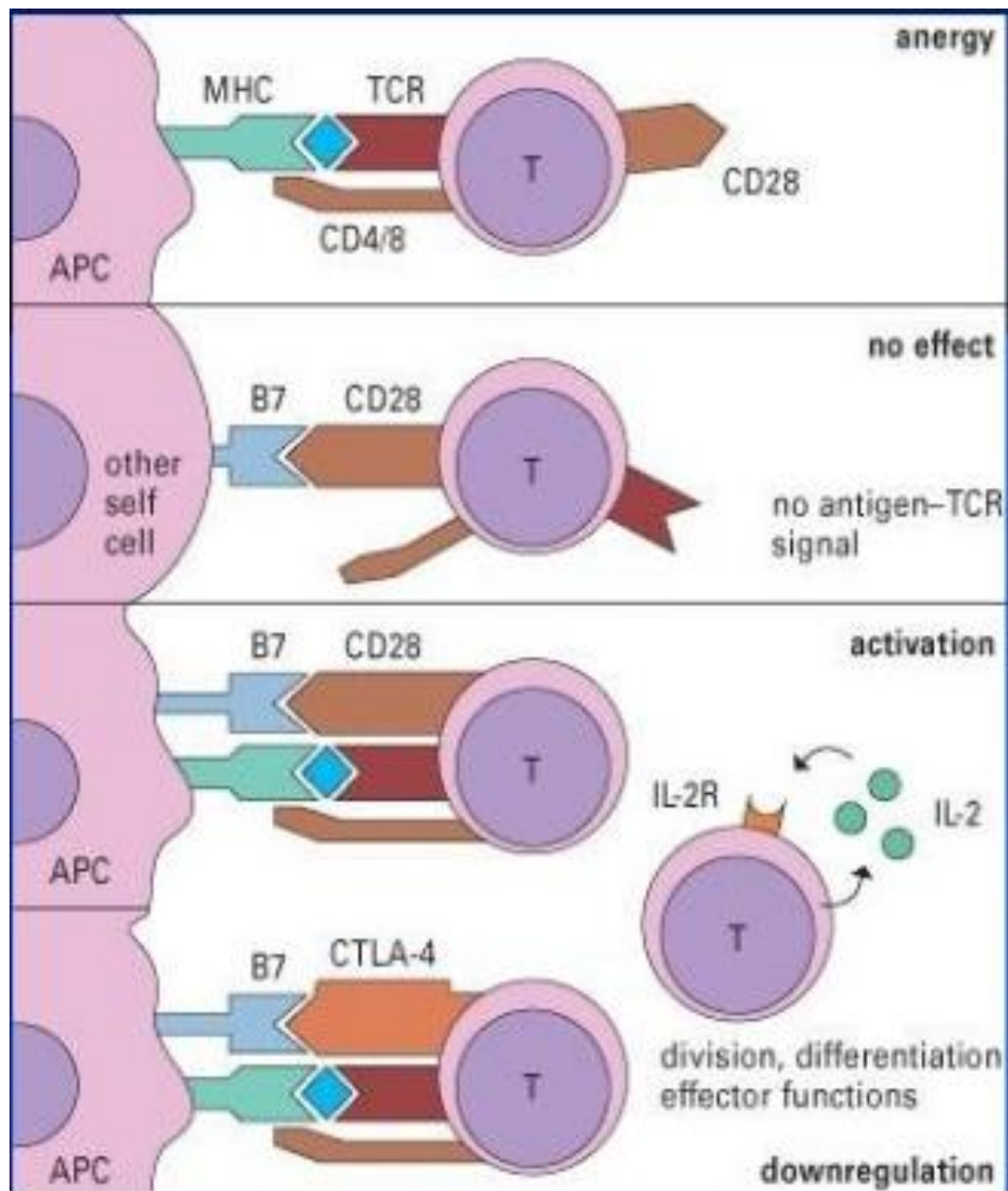
- La coestimulación CD28-CD80/CD86 induce la expresión del factor de crecimiento de células T, (conocido también como IL-2) y expresión del receptor de IL-2 (IL-2R).
- De esa forma se vea la producción de más IL-2 la cual de forma endocrina, paracrina o autocrina induce la expansión clonal de linfocitos T.

Señal 2

- Otra molécula relacionada con CD28 es CTLA-4(CD152), un receptor adicional para moléculas B7.
- CTLA-4 se une con una avidez unas 20 veces mayor que CD28 y suministra una señal inhibitoria a la célula T activada.

Señal 2

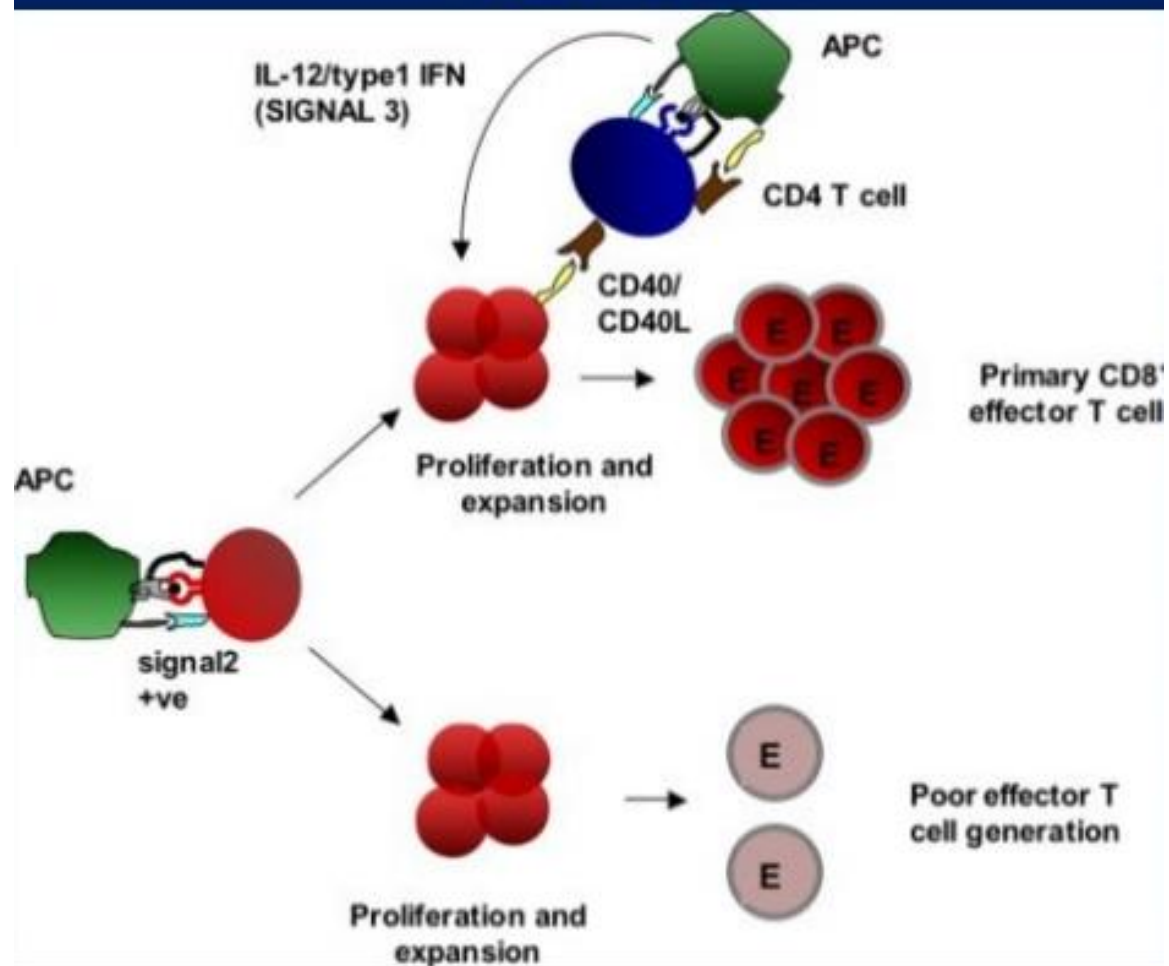
- Así, la unión de CTLA-4 a moléculas B7 es esencial para limitar la respuesta proliferativa de células T.
- Por tanto, es un regulador negativo para la activación de células T.



Señal 3

- Corresponde al microambiente de citoquinas al momento de la activación del linfocito T CD4 vírgen.
- Así, las citoquinas IL-12, IFN- γ polarizan las subpoblaciones Th0 hacia Th1.
- Por otro lado, la presencia de IL-4, polariza la subpoblación Th0 hacia Th2

Señal 3



Fármacos inmunosupresores

Dado el papel central de los linfocitos T en la regulación de la respuesta inmunitaria, la mayor parte de los agentes empleados están dirigidos contra estas células.

Indicaciones terapéuticas

- Enfermedades autoinmunes.

Artritis reumatoide, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades hematológicas autoinmunes, psoriasis.

- Trasplante de órganos.

La introducción de la ciclosporina en los años ochenta representó un cambio sustancial que permitió la actual expansión de los programas de trasplante.

Fármacos inmunosupresores

• Fijadores de proteínas citosólicas (Inmunofilinas)

- Inhibidores de calcineurina

Ciclosporina
Tacrólimo

- Inhibidores de mTOR

Sirólímo
Everólímo

Fármacos inmunosupresores

• Fijadores de proteínas citosólicas (Inmunofilinas)

• Antimetabólitos

• Anticuerpos

• Glucocorticoides

Afectan especialmente a la fase de inducción

Fármacos que se fijan a las proteínas intracelulares inmunofilinas

- Ciclofilina para la ciclosporina A
- FKBP (FK binding protein) para tacrólimo, sirólímo (rapamicina) y everólímo

La unión del fármaco con su inmunofilina crea un complejo que interacciona con su respectiva diana molecular:

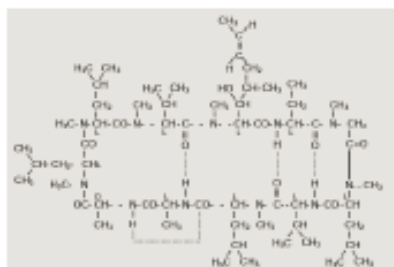
- Calcineurina para ciclosporina A y tacrólimo.
- mTOR (mammalian target of rapamycin) para sirólímo y everólímo

Inhibidores de calcineurina

- Ciclosporina A (CyA)
(*Tolypocladium inflatum*)

- Péptido cíclico de 11 aa

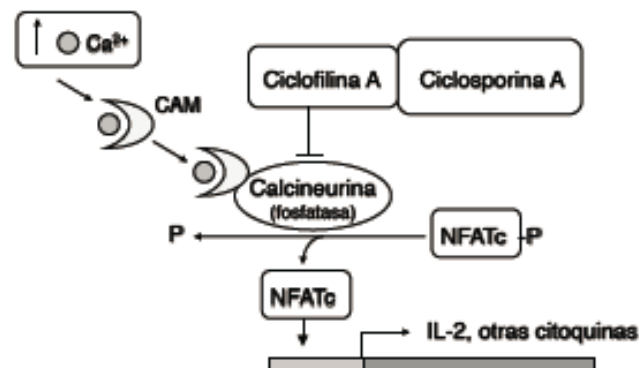
- Uso desde 1983



- Estructura muy lipofílica
 - penetra el los linfocitos T
 - soluble en solventes orgánicos y lípidos

Ciclosporina: mecanismo de acción

- Fijación a inmunofilinas citoplasmáticas de linfocitos competentes (tras unión con MHC)



NFATc: factor de regulación nuclear c

Fijadores de proteínas citosólicas

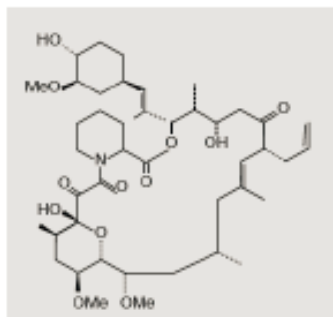
- Tacrolimus (FK506)
(*Streptomyces tsukubensis*)

- Macrólido

- 10-100 veces más potente que ciclosporina

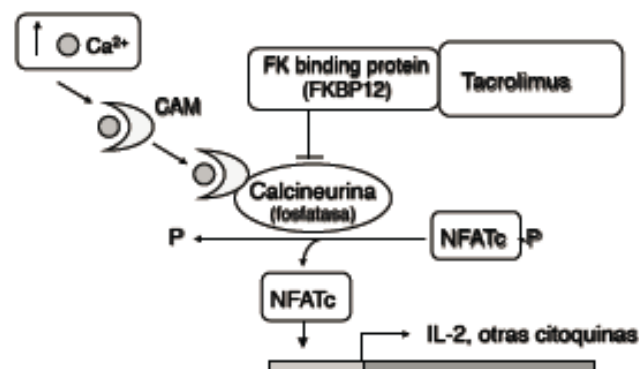
- Usado desde 1994

- Estructura muy lipofílica
 - insoluble en agua



Tacrolimus: mecanismo de acción

- Similar al de ciclosporina

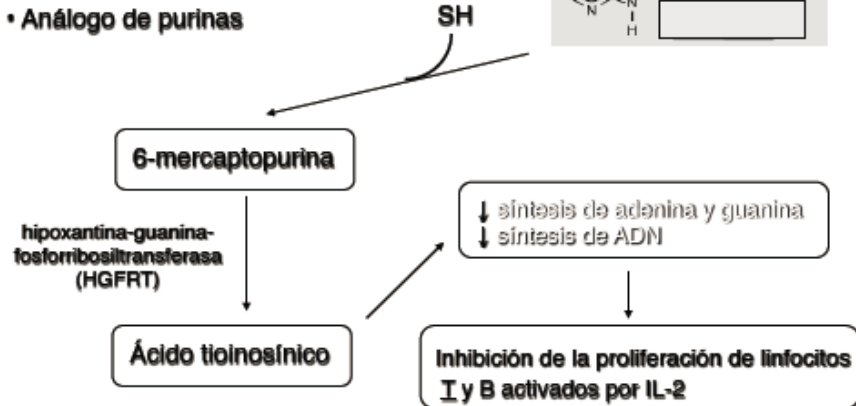
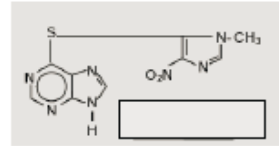


NFATc: factor de regulación nuclear c

Antimetabolitos

- **Azatioprina**
(profármaco de 6-mercaptopurina)

- Análogo de purinas



Azatioprina

Aspectos farmacocinéticos:

- Administración oral
- Biodisponibilidad (85-90%)
- Metabolismo por
 - desulfuración
 - metilación
 - oxidación por XO (¡alopurinol!)
- Excreción parcial por orina → ¡insuficiencia renal!

Efectos adversos:

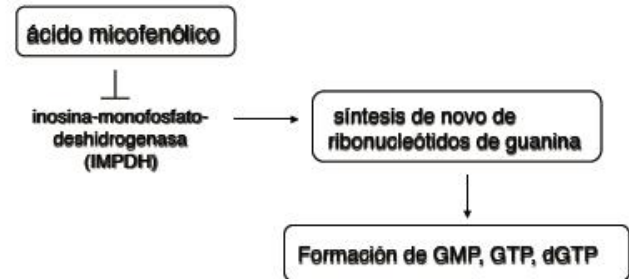
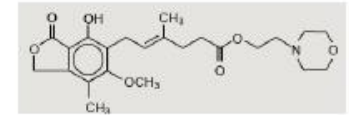
- **Mielodepresión**
- Hepatitis

Indicaciones terapéuticas:

- Prevención del rechazo en trasplante de órganos
- Enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, LES, anemias hemolíticas)

Antimetabolitos

- **Micofenolato de mofetilo**
(profármaco de ácido micofenólico)



Micofenolato de mofetilo

Aspectos farmacocinéticos:

- Administración oral rápida y completa (i.v.)
- Hidrólisis rápida a ácido micofenólico
- Unión a proteínas ~ 97% (desplazamiento por salicilato, furosemida)
- Metabolismo por glucuronación
- Eliminación renal (90%) + biliar

Efectos adversos:

- Efectos gastrointestinales
- Mielodepresión

Indicaciones terapéuticas:

- Prevención y tratamiento del rechazo en trasplante de órganos (en asociación)

Otros inmunosupresores

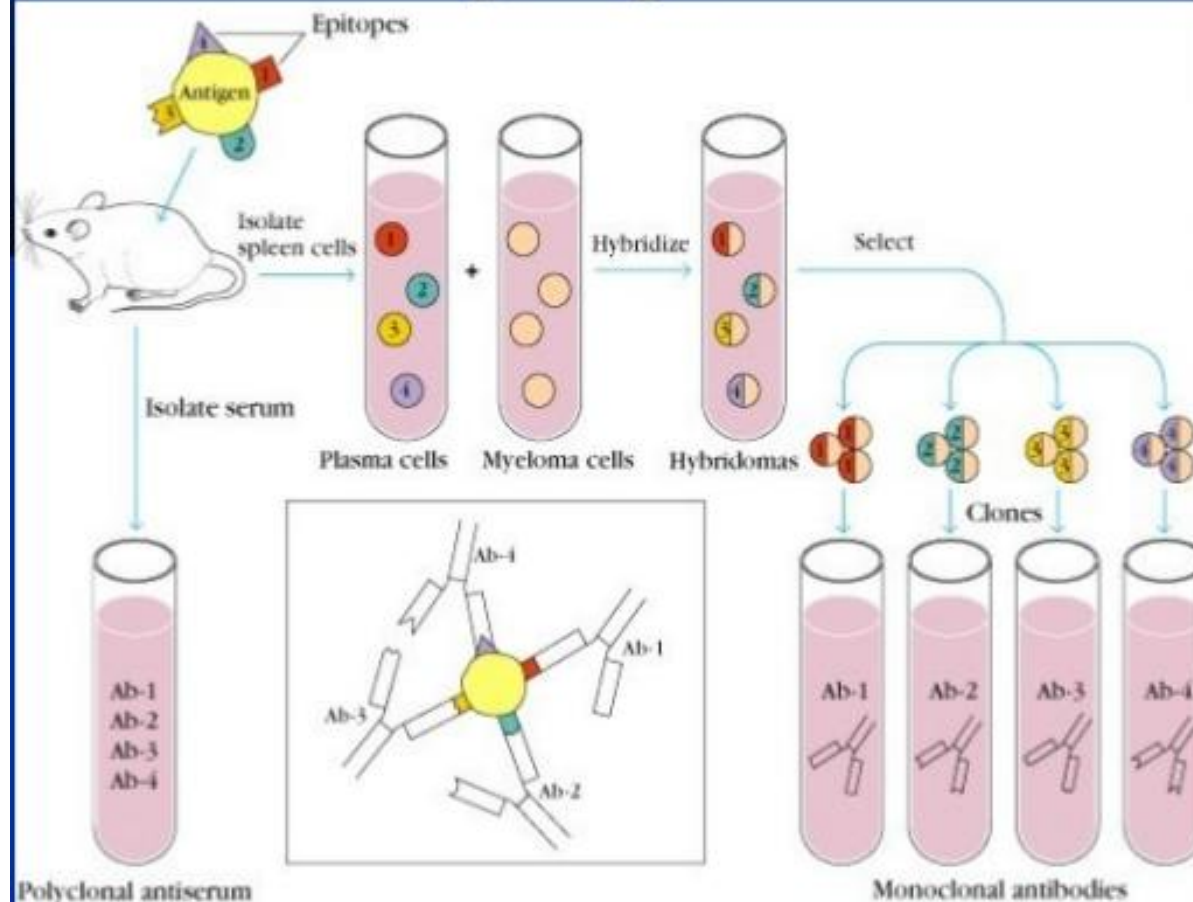
Infliximab y etanercept: bloqueantes del $\text{TNF}\alpha$, citoquina producida por los monocitos y macrófagos.

Usos clínicos: artritis reumatoide y enfermedad de Crohn.

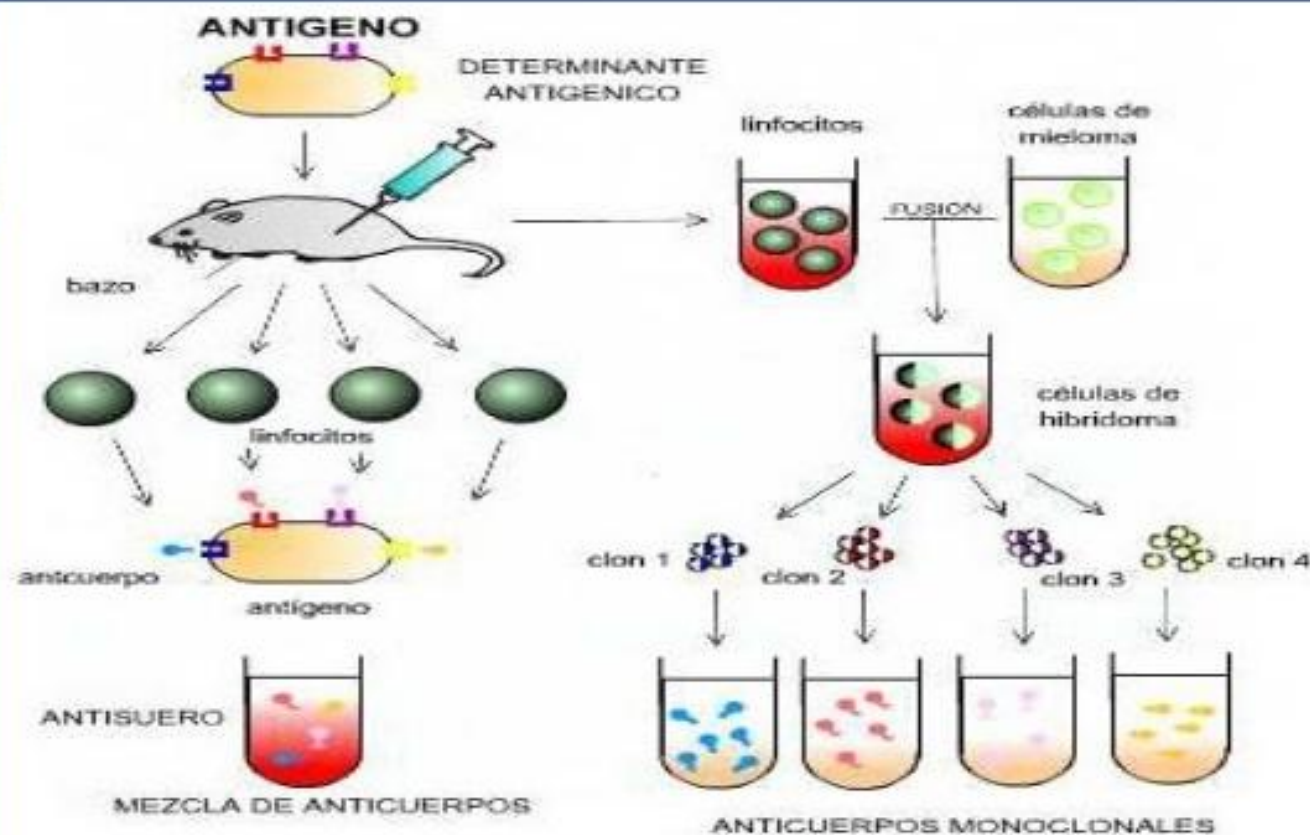
Anakinra: antagonista de los receptores para IL-1. Bloquea la producción de IL-6 e IL-8.

Usos clínicos: artritis reumatoide y enfermedades inflamatorias granulomatosas de intestino y pulmón.

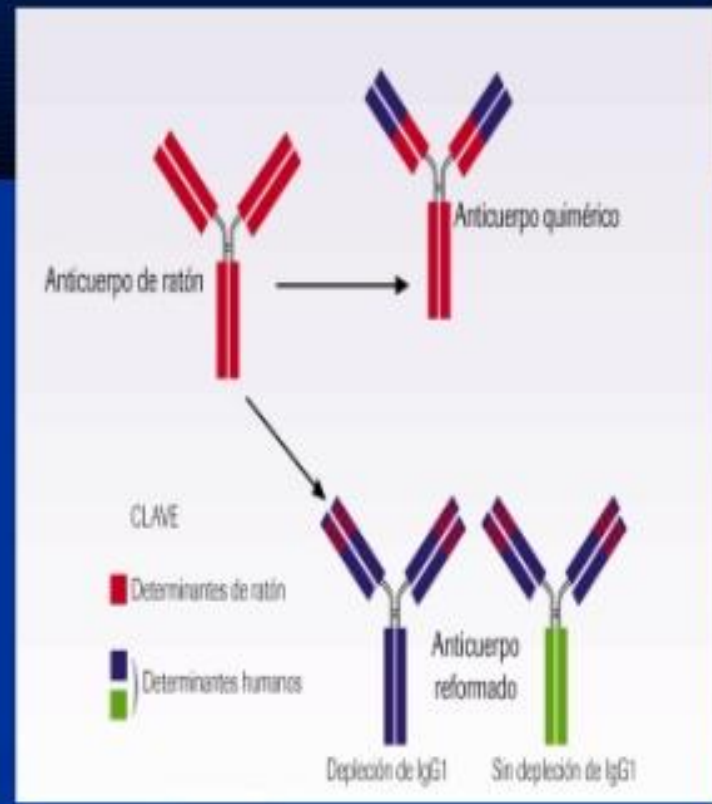
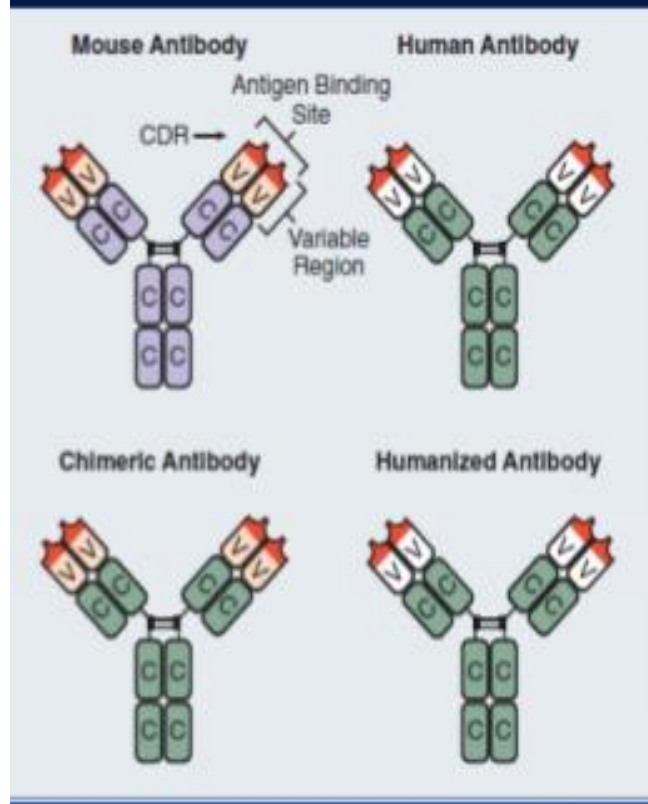
Anticuerpos policlonales



ANTICUERPOS MONOCLONALES



ANTICUERPOS QUIMERICOS Y HUMANIZADOS



INDUCTION AGENTS

```
graph LR; A[INDUCTION AGENTS] --> B[Monoclonal]; A --> C[Polyclonal]; B --> D["(Daclizumab, Basiliximab, Alemtuzumab, OKT3)"]; C --> E["(Thymoglobulin, atgam)"];
```

Monoclonal
(Daclizumab, Basiliximab, Alemtuzumab, OKT3)

Polyclonal
(Thymoglobulin, atgam)

```
graph LR; A[INDUCTION AGENTS] --> B[Monoclonal]; A --> C[Polyclonal]; B --> D["(Daclizumab, Basiliximab, Alemtuzumab, OKT3)"]; C --> E["(Thymoglobulin, atgam)"];
```

Depleting agents
(Thymoglobulin, Alemtuzumab, OKT3)

Non-depleting agents
(Daclizumab, Basiliximab)

Generic name (trade name; sponsoring companies)	Format	Targets	Development stages	Diseases	Proposed mechanisms of action
Natalizumab (Tysabri; Biogen Idec/Elan)	Humanized IgG4	$\alpha 4$ subunit of $\alpha 4\beta 1$ and $\alpha 4\beta 7$ integrins	Approved	MS and Crohn's disease	Receptor binding and antagonism; inhibits leukocyte adhesion to their counter receptor (or receptors)
Vedolizumab (MLN2; Millennium Pharmaceuticals/ Takeda)	Humanized IgG1	$\alpha 4\beta 7$ integrin	Phase III	UC and Crohn's disease	Receptor binding and antagonism; inhibits leukocyte adhesion to their counter receptor (or receptors)
Belimumab (Benlysta; Human Genome Sciences/ GlaxoSmithKline)	Human (phage-produced) IgG1	BAFF	Phase III	SLE	Ligand binding and neutralization
Atacicept (TACI-Ig; Merck/Serono)	TACI ECD-Fc (IgG1) fusion protein, modified Fc to eliminate effector functions	BAFF and APRIL	Phase II/III	SLE	Ligand binding and neutralization; blocks activation of TACI
Alefacept (Amevive; Astellas)	LFA3 ECD-Fc (IgG1) fusion protein	CD2	Approved Phase III	Plaque psoriasis GVHD	Inhibits LFA3-CD2 interaction and blocks lymphocyte activation
Otelixizumab (TRX4; Tolerx/ GlaxoSmithKline)	Chimeric light chain, humanized heavy chain, IgG1 aglycosyl Fc	CD3	Phase III	T1D	Modulates T cell function
Teplizumab (MGA031; MacroGenics/Eli Lilly)	Humanized IgG1 with mutated Fc	CD3	Phase III	T1D	Modulates T cell function
Rituximab (Rituxan/ Mabthera; Genentech/ Roche/Biogen Idec)	Chimeric IgG1	CD20	Approved	Non-Hodgkin's lymphoma, RA (in patients with inadequate responses to TNF blockade) and CLL	Sensitizes cells to chemotherapy; induces apoptosis, ADCC and CDC
Ofatumumab (Arzerra; Genmab/ GlaxoSmithKline)	Human (mouse-produced) IgG1	CD20	Approved Phase III	CLL RA	CDC and ADCC
Ocrelizumab (2H7; Genentech/Roche/ Biogen Idec)	Humanized IgG1	CD20	Phase III	RA and SLE	ADCC and CDC
Epratuzumab (hLL2; Immunomedics/UCB)	Humanized IgG1	CD22	Phase III	SLE and non-Hodgkin's lymphoma	ADCC and downregulation of B cell receptor
Alemtuzumab (Campath/ MabCampath; Genzyme/Bayer)	Humanized IgG1	CD52	Approved Phase III	CLL MS	ADCC
Abatacept (Orencia; Bristol-Myers Squibb)	CTLA4 ECD-Fc, mutated IgG1 Fc	CD80 and CD86	Approved Phase III Phase II/III	RA and JIA UC and Crohn's disease SLE	Inhibits T cell activation by binding to CD80 and CD86, thereby blocking interaction with CD28
Eculizumab (Soliris; Alexion pharmaceuticals)	Humanized IgG2 and IgG4	C5 complement protein	Approved	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	Binds C5, inhibiting its cleavage to C5a and C5b and preventing the generation of the terminal membrane attack complex C5b-C9

Monoclonal antibodies and Fc fusion proteins for autoimmunity and inflammation*

FROM THE FOLLOWING ARTICLE:

[Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation](#)

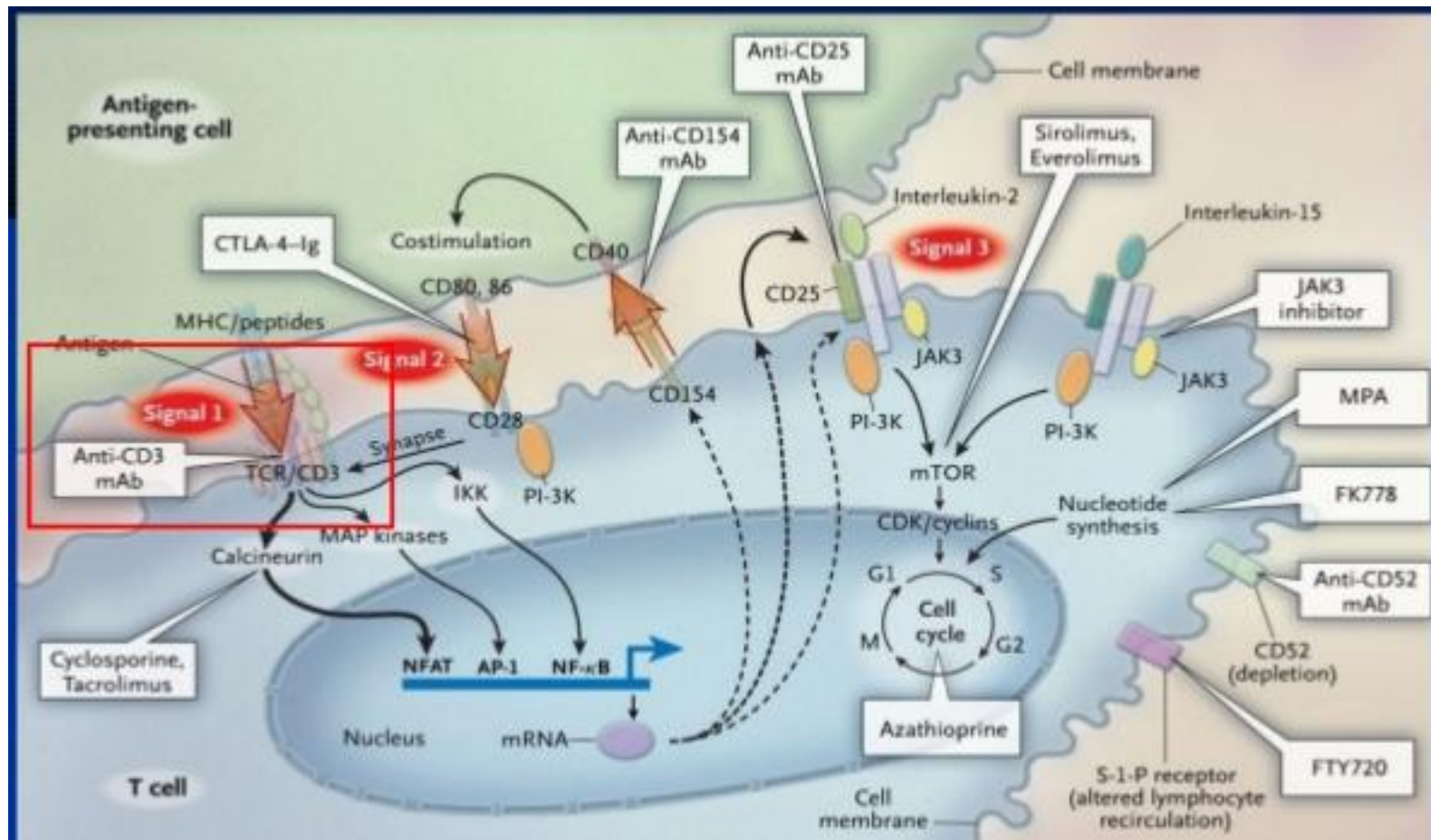
Andrew C. Chan & Paul J. Carter

Nature Reviews Immunology **10**, 301-316 (May 2010)

doi:10.1038/nri2761

Omalizumab (Xolair; Genentech/Roche/ Novartis)	Humanized IgG1	IgE	Approved	Moderate to severe persistent allergic asthma	Ligand binding and receptor antagonism, reduces release of allergic response mediators from mast cells and basophils
Canakinumab (Ilaris; Novartis)	Human (mice) IgG1	IL-1 β	Approved	Cryopyrin-associated periodic syndromes	Ligand binding and receptor antagonism
			Phase III	Systemic JIA, neonatal-onset multisystem inflammatory disease and acute gout	
Mepolizumab (Bosatria; GlaxoSmithKline)	Humanized IgG1	IL-5	Phase III	Hyper-eosinophilic syndrome	Ligand binding and receptor antagonism
Reslizumab (SCH55700; Ception Therapeutics)	Humanized IgG4	IL-5	Phase III	Eosinophilic oesophagitis	Ligand binding and receptor antagonism
Tocilizumab (Actemra/ RoActemra; Chugai/ Roche)	Humanized IgG1	IL-6R	Approved	RA	Receptor binding and ligand blockade
			Phase III	JIA	
Ustekinumab (Stelara; Centocor)	Human (mice) IgG1	IL-12 and IL-23	Approved	Plaque psoriasis	Ligand binding and receptor antagonism
			Phase III	Psoriatic arthritis	
			Phase II/III	Crohn's disease	
Briakinumab (ABT-874; Abbott)	Human (phage-produced) IgG1	IL-12 and IL-23	Phase III	Psoriasis and plaque psoriasis	Ligand binding and receptor antagonism
Etanercept (Enbrel; Amgen/Pfizer)	TNFR2 ECD-Fc (IgG1) fusion protein	TNF	Approved	RA, JIA, psoriatic arthritis, AS and plaque psoriasis	Neutralizes TNF activity by binding soluble and transmembrane TNF and inhibiting binding to TNFRs
Infliximab (Remicade; Centocor/Merck)	Chimeric IgG1	TNF	Approved	Crohn's disease, RA, psoriatic arthritis, UC, AS and plaque psoriasis	Neutralizes TNF activity by binding soluble and transmembrane TNF and inhibiting binding to TNFRs; induction of activated T cell and macrophage apoptosis
Adalimumab (Humira/ Trudexa; Abbott)	Human (phage-produced) IgG1	TNF	Approved	RA, JIA, psoriatic arthritis, Crohn's disease, AS and plaque psoriasis	Neutralizes TNF activity by binding soluble and transmembrane TNF and inhibiting binding to TNFRs; lyses TNF-expressing cells by CDC; induction of activated T cell and macrophage apoptosis
Certolizumab pegol (Cimzia; UCB)	Humanized Fab, PEG conjugate	TNF	Approved	Crohn's disease and RA	Neutralizes TNF activity by binding soluble and transmembrane and inhibiting binding to TNFRs
Golimumab (Simponi; Centocor)	Human (mouse-produced) IgG1	TNF	Approved	RA, psoriatic arthritis and AS	Neutralizes TNF activity by binding soluble and transmembrane TNF and inhibiting binding to TNFRs

ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity; APRIL, a proliferation-inducing ligand; AS, ankylosing spondylitis; BAFF, B cell activating factor; CDC, complement-dependent cytotoxicity; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; CTLA4, cytotoxic T lymphocyte antigen 4; ECD, extracellular domain; GVHD, graft-versus-host disease; IL, interleukin; JIA, juvenile idiopathic arthritis; LFA3, lymphocyte function-associated antigen 3; MS, multiple sclerosis; PEG, polyethylene glycol; R, receptor; RA, rheumatoid arthritis; TACI, transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor; SLE, systemic lupus erythematosus; T1D, type 1 diabetes; TNF, tumour necrosis factor; UC, ulcerative colitis. *Data sources include drug prescribing information, www.ClinicalTrials.gov, REF 1, REF 163 and company web sites. Antibodies and Fc fusion proteins that have reached at least Phase II or III clinical trials are included, many are in less advanced stages for additional indications. The α 1 integrin-specific antibody efalizumab (Raptiva/Xanelim; Genentech/Roche/Merck-Serono) was voluntarily withdrawn from the market by its manufacturers in April 2009 because of its association with an increased risk of progressive multifocal leukoencephalopathy, a rare and usually fatal disease of the central nervous system.



Fármacos inmunoestimuladores e inmunomoduladores

Se utilizan para tratar estados de inmunodeficiencia como:

- SIDA**
- Enfermedades infecciosas crónicas**
- Cáncer**

Citoquinas

Table 52-1

Selected Cytokine Effects in the Immune Response

Interleukin-1 (IL-1)	Stimulation of early bone marrow stem cells and lymphocyte precursors
Interleukin-2 (IL-2)	T cell proliferation and generation of cytolytic "killer" cells
Interleukin-3 (IL-3)	Proliferation of bone marrow lineage cells, B and T cells
Interleukin-4 (IL-4)	Activation of B and T cells and macrophages
Interleukin-5 (IL-5)	Generation of eosinophils by bone marrow
Interleukin-6 (IL-6)	Proliferation of bone marrow and plasma cells
Interleukin-7 (IL-7)	Stimulation B and T cells; synergistic with IL-2
Interleukin-8 (IL-8)	Chemotactic for neutrophils, B and T cells
Interleukin-9 (IL-9)	Proliferation of mast cells
Interleukin-10 (IL-10)	Inhibition of T cells
Interleukin-11 (IL-11)	Synergistic with IL-3
Interleukin-12 (IL-12)	Synergistic with IL-2
Alpha interferon	Activation of macrophages, T lymphocytes and natural killer cell activity
Interferon- γ (IFN- γ)	Activation of macrophages and T cells, enhanced MHC expression
Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)	Bone marrow proliferation and activation of antigen-presenting cells
Tumor necrosis factor (TNF α , β)	Cytotoxic effect on tumor cells; stimulation of inflammation

Citoquinas (recombinantes)

- Factores estimulantes de colonias (G-CSF, GM-CSF)
→ estimulan serie blanca (neutrófilos)
- Interleukina-2 o aldisleukina
- Interferones: tipo I () y tipo II ()
→ modifican el metabolismo celular facilitando la producción de sustancias antivirales y antineoplásicas

Efectos adversos:

- Fiebre, escalofríos, eritema (hipersensibilidad)
- Enfermedades autoinmunes (interferones tipo I)
→ lupus, tiroiditis

Indicaciones:

- Carcinoma renal (IL-2)
- Enfermos neutropénicos (G-CSF)
- Neoplasia: leucemias, linfomas (IFN- α)
- Hepatitis B y C (IFN- α)
- Esclerosis múltiple (IFN- β)
- Granulomatosis de Wegener (IFN- γ)

Inmunoglobulinas

- Purificación a partir de plasma humano obtenido de varios donantes con elevados títulos de Ac frente a patógenos bacterianos, micóticos o virales comunes.
- Aplicaciones terapéuticas: diversos estados de inmuno-deficiencia (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia tumoral primaria); cuadros hematológicos (púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica autoinmunitaria), enfermedades infecciosas (sarampión y hepatitis).
- Reacciones adversas: anafilaxia

Inmunoestimulantes sintéticos

Levamisol

- Antihelmíntico que estimula los precursores de linfocitos T y restablece las funciones de los linfocitos T cuando están deprimidas.
- Utilidad clínica (débil e inconstante): enfermedad de Hodgkin, artritis reumatoide, quimioterapia coadyuvante del cáncer colorrectal, infecciones víricas y bacterianas crónicas y recurrentes.
- Reacciones adversas: sabor metálico, náuseas y nerviosismo

Coadyuvantes naturales

Productos bacterianos (Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) y muramil dipéptido)

- Mecanismo de acción: estimulan el procesamiento y presentación de los Ag por los macrófagos
- Aplicaciones terapéuticas: cáncer vesical, melanoma metastásico
- Efectos adversos: hipersensibilidad y shock, escalofríos, fiebre, malestar general