

دفععة يقين 2025

HLS

PHARMACOLOGY

LECTURE

7

BY

Afnan Jaber

EDITED

فارما

المحاضرة

إعداد

تعديل



#معكم_خطوة_بخطوة

Lec.7 Immunosuppressants

Detailed information about immune system will be covered in immunology in the summer course.

Basic concept: cell mediated immune response (by T lymphocytes they kill bacteria ,abnormal cancer cells..), humoral immune response (by B cells which produce antibodies).

في هاي المحاضرة رح نحكي عن نوعين من الادوية :

1. Induction of immunosuppression
2. Maintenance of immunosuppression

*Immunosuppressants: drugs that reduce the activation or efficacy of the immune system.

When we use these agents; we are loss of primary defense function in the body that means we will exposed to opportunistic infections (these infection don't occur in functional immune system), using immunosuppressants is dangerous but in some cases we must use them.

*uses :

1. ttt of autoimmune diseases (abnormal or highly activation of immune system against self-antigens)

في الوضع الطبيعي اذا دخلت اجسام غريبة للجسم مثل البكتيريا والفيروسات جهازنا المناعي بتعرف على antigens تبعتها ويعرف انها غريبة وبهاجمها, اما خلايا الجسم وال antigens تبع الجسم بتعرف عليها ويعرف انها مش غريبة

وبالتالي ما بهاجمها. في الامراض المناعية الذاتية بصير جهاز المناعة يهاجم الجسم فالحل مع هاي الامراض انه اثبط جهاز المناعة.

Such as:

a. SLE “systemic lupus erythematosus”

هون جهاز المناعة رح يهاجم خلايا الكلية

b. rheumatoid arthritis

في هاد المرض جهاز المناعة بهاجم ال cartilage of knee joint

2. reducing rejection of transplanted organs

لما نزرع الاعضاء احنا فعليا بنزرع اشئ غريب على جهاز المناعة لذلك احنا محتاجين تثبيط جهاز المناعة في جسم المستقبل حتى نزيد فرصة قبول هاد العضو ونقلل الرفض المناعي.

Historical overview of organ transplant

- Early efforts failed because of poor understanding of the immune system.
- Skin and eyes- first transplanted organs
- Transplanting a cadaveric kidney in 1933-FAILED
- First SUCCESSFUL kidney transplant 1954.

موضوع زراعة الاعضاء مش اشئ جديد يعني زمان كانوا يحاولوا ينقلوا الاعضاء للمرضى الي بعانوا من فشل كامل بوظيفة عضو معين, اول عملية نقل كانت للعين لانها مفصولة عن جهاز المناعة وكثير في حالات زراعة الجلد للمرضى الي بتعرضوا لحروق شديدة وبخسروا جزء كبير من الجلد تبعهم.

اول عملية نقل كلية كانت فاشلة بسبب الرفض المناعي وبعد 22 سنة تقريبا نجحوا فيها.

- Development of 6-mercaptopurine then azathioprine-early 1960s .
- Donor and recipient tissue matching 1962
هدول الوسيلتين هم الي ساعدوا على ارتفاع فرصة نجاح عمليات نقل الاعضاء ,ادوية تثبيط المناعة و عمل test للتوافق بين antigens of donor and recipient.
- Azathioprine and corticosteroids main immunosuppressive regimen in 1960s
ال corticosteroids مهمين في تثبيط المناعة لعلاج الامراض المناعية الذاتية وفي حالات نقل الاعضاء.
- First human pancreas transplantation 1966
- First polyclonal antilymphocyte globulin 1967
- Cyclosporine was introduced 1980s
- First successful heart-lung transplant 1981
- Tacrolimus became available 1994
تطورت الادوية وصار more selective وصارت عمليات النقل شبه روتينية

Immunosuppressants

1. **Earlier drugs:** non-selective

Suppressed both humoral and cell mediated immunity ,which is highly associated with infections.

الي بهما بزراعه الاعضاء هو تثبيط ال T-cell immunity فكان لازمنا ادوية selective for cell mediated immunity

2. **Recent drugs:** alter lymphocyte function

Activation of the immune system

*signal 1: T cell CD3 triggering by an antigen presented on APC (antigen presenting cell)

*signal 2 (co-stimulation): APC CD80 and CD86 bind CD28 on T-cell

*signal 3 : IL-2 binds to IL-2 receptor on T-cell

كيف بصير تحفيز لجهاز المناعة بالوضع الطبيعي؟
اولا لما يدخل ال foreign bodies رح ترتبط فيه ال APC مثل
processing on foreign antigens and (macrophage) وبتعمل
presentation of them on its surface
يعني بتعرض ال antigens هلى سطحها ف بتصير مكشوفة للخلايا
المناعية (T cells) بتيجي خلايا T وبترتبط with antigen بوساطة
مستقبلاتها مثل CD3 هاد اهم واحدة (رح ناخدمه بالاميونولوجي ان شاءالله)
نتيجة ال signal 1 انه داخل خلايا T رح يتم تنشيط several signaling
cascades as **calcineurin pathway** (is a signal pathway
calcium depending phosphatase =remove of phosphate
group from other molecules ,without calcium cannot do its
function)

نتذكر ان الكالسيوم له اهمية غير عن ال contraction, plasma
electrolites الي هي signaling molecule
هاد الانزيم الي تحته خط رح يعمل على ازالة الفوسفات من inactive
NFATc ويتحول الي (transcriptional factor) NFATc active
ويهاجر من السيتوبلازم الى النواة وبتعمل transcription for several
cytokines and chemokines as IL2

Signal 1 alone isn't enough to activate immune system
هي الاهم ولكن مش كافية فلازم المرحلة الي بعدها تبلىش الي هي عبارة
ارتباط CD28 receptor on T-cell مع CD80,CD86 receptors on

macrophages وكانها بتأكد على الخلية T انها 1 signal معلومة صحيحة
وانه في foreign antigen

بعدين 3 signal بصير ارتباط IL2 مع IL2 receptor on T cell

This activate signaling cascade mediated by mTOR
(mammalian target of rapamycin) which increase the
proliferation of T-cells

باختصار اذا بدى احفز جهاز المناعة مثل حالات infections لازم يصير:

1.activation of T-cell

2.enhance them to release of cytokines

3.increase their number and growth of T-cells

نحكي هسا عن الادوية

حكينا انه immunosuppressants نوعين :

1.induction

* monoclonal and polyclonal antibodies

*more potent

*more adverse effects

2.maintenance

*less potent ,less adverse effects

الهدف من هاد النوع انه بعد اشهر من عملية زراعة الاعضاء لازم المريض يضل
ياخد مثبتات للمناعة بس بجرعات اقل وادوية اقل قوة واكل اثار جانبية لمنع
حدوث rejection حتى لو بعد فترة طويلة ممكن يصير الرفض فاحنا بدنا نمنعه .

Maintenance therapy:

Calcineurin inhibitors (inhibit signal 1 activation of t-cells) :

*calcineurin: calcium dependent protein phosphatase ,activates Nuclear factor of activated T-cells(NFAT)

*active NFAT is translocated into the nucleus and activates the transcription of cytokines e.g :IL2.

1.**cyclosporine** binds to cyclophilin which is located inside the T-cell.

2.**tacrolimus** binds FK-binding protein (FKBP)

BOTH DRUG-PROTEIN COMPLEX INHIBIT CALCINEURIN

>>>inhibit signal1 >>>>inhibit T-cell activation

*therapeutic uses: tacrolimus is preferred calcineurin inhibitor and the mainstay of maintenance immunosuppressants for all solid organ transplant

يعني المريض بعد نجاح عملية النقل بضل ياخذ من tacrolimus

*limitations for both:

1.nephrotoxicity (tacrolimus less than cyclosporine)

2.increase risk of infections

Co-stimulation blocker (block of signal 2):

Belatacept is a recombinant fusion protein of CTLA-4 which binds CD80 and CD86 ,and acts as an antagonist that means

blocking of binding btw CD80,CD86 to CD28 >>>>>this inhibit of signal2 so inhibits T-cell activation.

*therapeutic uses:

1.kinney transplantation in combination with other immunosuppressants

مثبطات المناعة لازم نستخدم اكثر من دواء وكل واحد منهم بجرعة قليلة فعالة
عشان نتجنب ال toxicity تبعتها

2.as a substitute to tacrolimus to avoid long term nephrotoxicity

*limitations of belatacept:

Is associated with life threatening disease called posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) ,this condition is associated to Epstein-Barr Virus (EPV) ,

So belatacept is contraindicated in patients that are seronegative for EPV.

(في ملف خارجي عن هاد الموضوع الدكتور نزل له اللي بحب يقرأ عنه)

mTOR inhibitor (inhibits signal 3 that interfere with proliferation of activated T-cell) :

sirolimus=rapamycin : inhibits the protein mTOR ...

هاد الدواء عشان يقدر يشتغل لازم يرتبط ب FKBP نفس فكرة ال tacrolimus

هدول نفس العيلة ونفس الاسم تقريبا ولكن بختلفوا بالميكانيزم فانتبهوا !!!

Antiproliferatives (also they are considered as chemotherapy drugs) because they are nonselective cytotoxic agents

تذكروا لما حكينا عن الادوية الي بنستخدمها لعلاج الكانسر كانوا يعملوا
immune suppression

1.azathioprine : blocks lymphocyte proliferation by inhibiting nucleic acid synthesis, this effect is similar to classical cancer chemotherapy.

*MOA: prodrug>>converted to 6-mercaptopurine (6-MP)
>>thioinosinic acid (nucleoside analogue)

The analogue is incorporated into the newly synthesized DNA and blocks further elongation

الفكرة هون انه هالادوية بتشبه ال purines الحقيقية الي بتستخدمها الخلية عشان تبني ال DNA, الدكتور شبههم كأنه ببني سور من بلوكات لونها ابيض وبعدين حطيت بالنص بلوك لونها احمر هي ركبت ولكن خربت المنظر, فهدول الادوية بركبوا محل ال purines ولكن بقفوا عملية البناء. مشكلته انه بخرب تصنيع ال DNA في جميع انواع الخلايا فممكن يسبب انيميا ...

2.mycophenolate

*effect: block lymphocyte proliferation by inhibiting nucleic acid synthesis

*MOA: potent ,reversible, noncompetitive inhibition of inosine monophosphate dehydrogenase “blocks the de novo synthesis of GMP”

*therapeutic uses: used as adjunctive immunosuppressants with calcineurin inhibitors

Mycophenolate has largely replaced azathioprine because:
:improved safety and better efficacy.

Corticosteroids:

- First pharmacological drugs to be used as immunosuppressants, anti-inflammatory
- Still one of the mainstays for immunosuppression for organ transplantation or ttt of autoimmune diseases
- Most commonly used agents: **prednisone**, **methylprednisolone**

*MOA:

Unclear

By 2 ways can affect on T-cell function:

1. T lymphocytes are most affected -reduced population by lysis or redistribution (kill them)
 2. Anti-inflammatory effect (prevent production of cytokines and vasoactive substances including: IL-1, IL-2,IL-6,,,
- Therapeutic uses:
 - 1.induction and maintenance immunosuppression for organ transplantation.
 - 2.supress acute rejection of solid organ alografts (primary agent in this case)

3.suppress immunity in a wide variety of autoimmune conditions such as SLE, rheumatoid artheritis, temporal arteritis. Also in asthma (which is inflammatory disorder)

*adverse effects:

1.diabetogenic

2.hypercholesterolemia

3.weight gain (in chronic use)

4.cataract

5.osteoporosis in prolonged therapy (affect on the function of bone)

6.hypertension

صح الكورتيزون لها اثار سلبية ولكن تستخدم بشكل شائع لعلاج انواع مختلفة من الامراض وتعتبر آمنة بقدر استخدمهم لعلاج الامراض المناعية الذاتية وفي حالات نقل الاعضاء ويرضو في كوفيد-19 لانه (has inflammatory reaction)

تكملة الشرح بالمحاضرة الجاية

GOOD LUCK.