

Integrado I

Imunossupressores

João Agostinho Machado-Neto

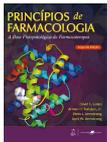
Departamento de Farmacologia – ICB – USP

Agosto/2020

Sumário

- Caso clínico
- Fármacos Imunossupressores

Referências



Golan *et al.*, Princípios de Farmacologia, 2 ed., 2009.



Clark *et al.*, Farmacologia Ilustrada, 5 ed., 2013.



Bruton *et al.*, As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman, 12 ed., 2012.

Caso Clínico

A Sra. W tinha 59 anos de idade quando foi submetida a transplante de coração na primavera de 1990, devido à insuficiência cardíaca. O esquema imunossupressor inicial consistiu em **ciclosporina**, **glucocorticóides** e **azatioprina**. A evolução nos primeiros três meses após o transplante foi excelente; entretanto, a Sra. W começou a ter anorexia, e o ecocardiograma revelou uma queda significativa da fração de ejeção cardíaca. A dose de glucocorticóide foi aumentada, houve melhora da fração de ejeção e ela recebeu alta.

Quarto meses após a cirurgia, a Sra W é internada com dispnéia e fadiga. A biópsia do ventrículo direito demonstra evidências de rejeição aguda moderada, com áreas localizadas de infiltração linfocítica e necrose. A paciente é tratada com um ciclo de 10 dias de **OKT3** (um anticorpo monoclonal contra as células T), que produz efeitos adversos, que consistem em febre, mialgias, náusea e diarreia. A paciente também se queixa: "Esse OKT3 me deixa sonolenta". A Sra W tem alta após a melhora de seu estado cardíaco. Entretanto, poucos meses depois, ela volta ao hospital com dispnéia e fadiga. Embora a biópsia não demonstre nenhuma evidência de rejeição, há, entretanto, suspeita da rejeição com base na sua história e sintomas. Efetua-se um teste para a presença de **anticorpos anti-OKT3**; como não se detecta nenhum anticorpo neutralizante, administra-se um segundo ciclo de OKT3, e os sintomas desaparecem.

Caso Clínico

Em dezembro de 2000, a Sra W chega ao hospital para se submeter a seu exame anual regular. Está em boa saúde e toma um esquema imunossupressor basal de ciclosporina, azatioprina e glucocorticóides. Não há evidência de rejeição desde 1990. A angiografia coronária revela artérias coronárias perfeitamente normais, talvez como resultado da estrita manutenção dos níveis plasmáticos de lipídios exigida pelos médicos. Todavia, os níveis sanguíneos de uréia (BUN) e de creatinina estão elevados, indicando lesão dos rins. Devido à doença renal, a dose de ciclosporina da Sra W é diminuída, e ela começa a tomar **sirolimo**. No decorrer dos próximos dois anos, os níveis de creatinina permanecem estáveis e ela pode aproveitar seu tempo com os netos.

- 1- De que maneira cada um dos fármacos prescritos para Sra W diminui a probabilidade de rejeição?
- 2- Por que a Sra W apresentou febre, mialgias, náuseas e diarreia após a administração de OKT3?
- 3- Por que foi realizado um teste para anticorpo neutralizantes antes da Sra W receber o segundo ciclo de OKT3?
- 4- Qual a provável causa da doença renal da Sra W? Por que a dose de ciclosporina foi reduzida e foi acrescentado sirolimo ao esquema imunossupressor?

Fármacos Imunossupressores

- São fármacos que inibem a resposta imunológica
- Utilização clínica:
 - Terapia das doenças autoimunes
 - Prevenção e tratamento de rejeição de transplantes

Falhas no Sistema Imune

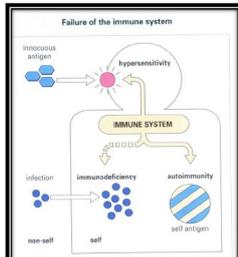


Fig. 1.20 There are three principal ways in which the immune system can fail – hypersensitivity, immunodeficiency and autoimmunity. The first two are due to an inappropriately large or small immune response, respectively. Autoimmunity is caused by a failure of self/non-self discrimination in immune recognition.

- Hipersensibilidade
- Doenças autoimunes
- Imunodeficiência

Rejeição de Transplantes

QUADRO 44.1 Formas de Rejeição Imune

	REJEIÇÃO HIPERAGUDA	REJEIÇÃO AGUDA	REJEIÇÃO CRÔNICA
Mecanismo	Os anticorpos pré-formados do receptor reagem com antígenos do doador e ativam o complemento	<i>Celular</i> – Os antígenos do doador ativam as células T do receptor <i>Humoral</i> – O receptor produz uma resposta humoral contra os antígenos do doador	Desconhecido, porém acredita-se que seja causada pela inflamação crônica resultante da resposta das células T aos antígenos do doador
Tempo de evolução	Minutos a horas	Semanas a meses	Meses a anos
Forma de supressão	Tipagem sanguínea do doador e do receptor	Imunossupressão	No momento atual, não pode ser suprimida

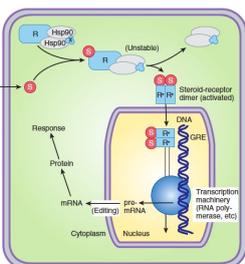
Fármacos Imunossupressores

- Inibidores da expressão do gene das citocinas
 - Glicocorticóides
- Inibidores da produção ou da ação da IL-2
 - Inibidores da Calcineurina (Ciclosporina, tacrolimo)
 - Inibidores dos sinais de proliferação (Sirolimo [Rapamicina])
- Agentes citotóxicos
 - Inibidores da síntese de purinas ou pirimidinas (Azatioprina, Micofenolato de mofetila)
 - Alquilantes (Ciclofosfamida)
- Anticorpos imunossupressores

Fármacos Imunossupressores

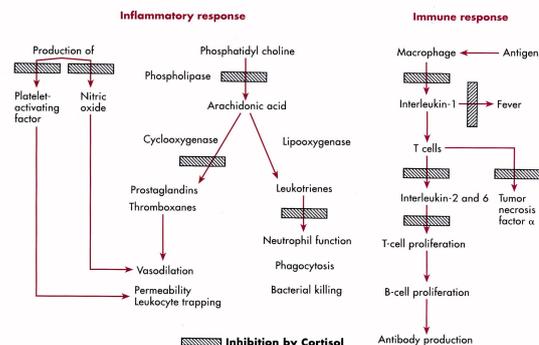
- Inibidores da expressão do gene das citocinas
 - Glicocorticóides
- Inibidores da produção ou da ação da IL-2
 - Inibidores da Calcineurina (Ciclosporina, tacrolimo)
 - Inibidores dos sinais de proliferação (Sirolimo [Rapamicina])
- Agentes citotóxicos
 - Inibidores da síntese de purinas ou pirimidinas (Azatioprina, Micofenolato de mofetila)
 - Alquilantes (Ciclofosfamida)
- Anticorpos imunossupressores

Glicocorticóides



- ↓ diminuem proliferação clonal do linfócito T
- Regulam transcrição gênica
- Inibem produção de IL-2 e IFN-γ
- Inibição da atividade citotóxica dos linfócitos T
- Neutrófilos e monócitos – redução da quimiotaxia

Glicocorticóides



Glicocorticóides

- **Inflamação aguda:** redução do recrutamento e da atividade de leucócitos;
- **Inflamação crônica:** redução da atividade das células mononucleares, redução da angiogênese, fibrose diminuída;
- **Tecidos linfóides:** redução da expansão clonal das células T e B e redução da ação das células T secretoras de citocinas.

Glicocorticóides: mediadores moleculares

- Redução da produção das citocinas, inclusive interleucinas e TNF- α ;
- Produção reduzida de eicosanóides (prostaglandinas e tromboxano);
- Produção reduzida de IgG;
- Redução dos componentes do complemento no sangue;
- Aumento da liberação de fatores anti-inflamatórios como a IL-10 e anexina-1.

Glicocorticóides: Uso clínico

- Tratamento de doenças autoimunes como:
 - Anemia hemolítica
 - Lúpus eritematosos disseminado
 - Polimiosite
 - Artrite reumatoide
- Reverter crises de rejeição de transplantes
- Modulam reações alérgicas
- Tratamento da asma brônquica

Glicocorticóides: Farmacocinética

- Administração pode ser oral, tópica ou parenteral
- Transporte sanguíneo por globulina plasmática
- Metabolização hepática

Glicocorticóides: Efeitos adversos

- Inibição da resposta a infecções
 - Infecções oportunistas podem tornar-se muito graves
- Supressão da síntese endógena de glicocorticóides
- SNC – euforia, depressão e psicose
- Ações metabólicas
 - Hiperglicemia pode levar a um quadro de diabetes
 - Desgaste muscular e fraqueza
- Osteoporose
 - Reduzem a função dos osteoblastos
 - Aumentam a função dos osteoclastos
- Em crianças ocorre inibição do crescimento

Glicocorticóides: Efeitos adversos

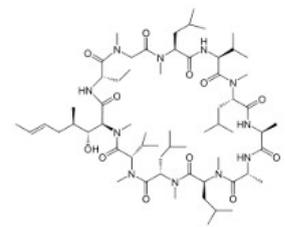


Fármacos Imunossupressores

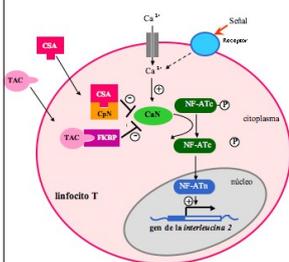
- Inibidores da expressão do gene das citocinas
 - Glicocorticóides
- Inibidores da produção ou da ação da IL-2
 - Inibidores da Calcineurina (Ciclosporina, tacrolimo)
 - Inibidores dos sinais de proliferação (Sirolimo [Rapamicina])
- Agentes citotóxicos
 - Inibidores da síntese de purinas ou pirimidinas (Azatioprina, Micofenolato de mofetila)
 - Alquilantes (Ciclofosfamida)
- Anticorpos imunossupressores

Ciclosporina

- Composto de ocorrência natural encontrada em fungos
- Peptídeo cíclico com 11 resíduos de aminoácidos
- Introduzida como agente imunossupressor em 1977
- Inibe de modo seletivo a proliferação dos linfócitos T
 - **inibição da síntese e da ação de IL-2**



Ciclosporina: Mecanismo de Ação



- Transcrição de IL-2:**
- Interação antígeno-receptor
 - Aumento de Ca^{+2} intracelular
 - Estimula a Calcineurina (CaN)
 - Calcineurina: Ativa genes de citocinas (IL2, GM-CSF, Fator de necrose tumoral α , Interferon, etc)

- Ciclosporina:**
- Liga-se à ciclofilina (CpN)
 - Complexo fármaco- ciclofilina liga-se à calcineurina, inativando-a

Ciclosporina: Farmacocinética

- Uso oral ou por infusão intravenosa
- Cápsulas gelatinosas (25 or 100 mg) ou microemulsão (melhor biodisponibilidade)
- Mal absorvida por via oral
- Concentração plasmática máxima após 3-4 horas
- Meia vida plasmática de 24 horas
- Metabolismo hepático CYP3A4
- Excreção biliar

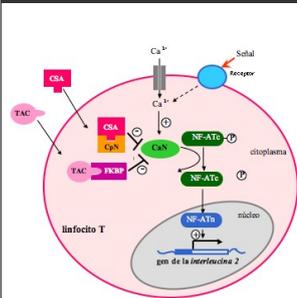
Ciclosporina: Usos clínicos

- **Transplantes de órgão** (Rim, fígado e coração) – sozinho ou associado a outro imunossupressor, geralmente um glicocorticoide
- **Doenças autoimunes** (dose 7.5 mg/kg/d): uveíte, artrite reumatoide, Doença de Crohn, psoríase, síndrome nefrótica, asma, diabetes tipo 1
- Transplante de medula óssea (doença enxerto *versus* hospedeiro)

Ciclosporina: Efeitos adversos

- **Principal efeito:** Nefrotoxicidade
 - (aumentada pelo uso de glicocorticóides e aminoglicosídeos)
- Disfunção hepática
- Hipertensão, hipercalemia
- Hiperglicemia
- Infecções virais (Herpes – citomegalovirus)
- Tremores, parestesias
- Letargia
- Anorexia
- Hipertrofia gengival

Tacrolimo (FK506): Mecanismo de Ação



- Antimicrobiano macrolídeo de origem fúngica
- Mecanismo de ação semelhante à ciclosporina
- Maior potência
- Principal diferença – receptor FK (FK-binding protein)

Tacrolimo (FK506): Farmacocinética

- Administração oral ou intravenosa, ou em pomada para uso tópico
- Absorção oral é variável e incompleta, reduzida por gordura e carboidratos
- Meia-vida após administração intravenosa de 9-12 horas.
- Liga-se a proteínas plasmáticas
- Metabolizada no fígado CYP P450
- Excreção biliar

Tacrolimo (FK506): Uso Clínico

- Transplantes de órgão e medula óssea
- Prevenção de rejeição em transplantes de rim e fígado (juntamente com glicocorticóides)
- Dermatite atópica e psoríase (uso tópico).

Tacrolimo (FK506): Efeitos Adversos

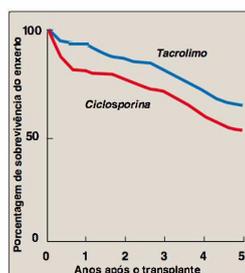
- Nefrotoxicidade (mais que CsA)
- Neurotoxicidade (mais que CsA)
- Hiperglicemia (requer insulina).
- Distúrbios gastrintestinais
- Hipercalcemia
- Hipertensão
- Anafilaxia

Ciclosporina vs. Tacrolimo

- TAC é 10 – 100 mais potente que a ciclosporina
- TAC diminui episódios de rejeição de transplantes
- TAC pode ser combinado com menores doses de glicocorticóides

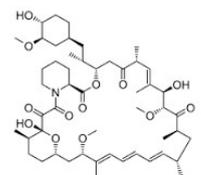
Mas

- TAC é mais nefrotóxico e neurotóxico

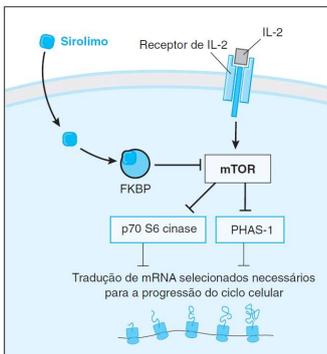


Sirolimo (Rapamicina)

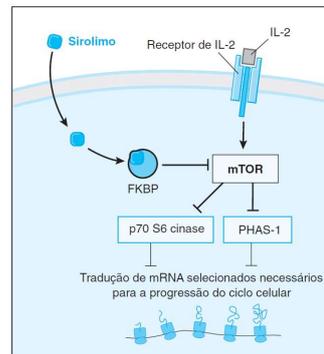
- Antibiótico produzido por *Streptomyces hygroscopicus*
- Lactona macrocíclica
- Inibe a resposta das células T às citocinas
 - Liga-se a imunofilina FKBP
 - Inibe mTOR
 - mTOR é uma quinase serina-treonina essencial para a progressão do ciclo celular, reparo de DNA e translação de proteínas



Sirolimo (Rapamicina): Mecanismo de Ação



Sirolimo (Rapamicina): Mecanismo de Ação



A associação entre o Sirolimo e Ciclosporina parece ser sinérgica

Sirolimo (Rapamicina): Farmacocinética

- Administração oral e tópica
- Liga-se a proteínas plasmáticas
- Metabolizado no fígado CYP3A4
- Excreção nas fezes



Sirolimo (Rapamicina): Uso Clínico

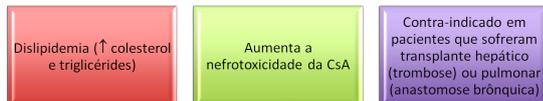
- Transplante de órgãos alográfico
- Transplante renal – pode ser utilizado em combinação com ciclosporina, tacrolimo, glicocorticóides, micofenolato
- Transplante de medula

FARMACODINÂMICA:

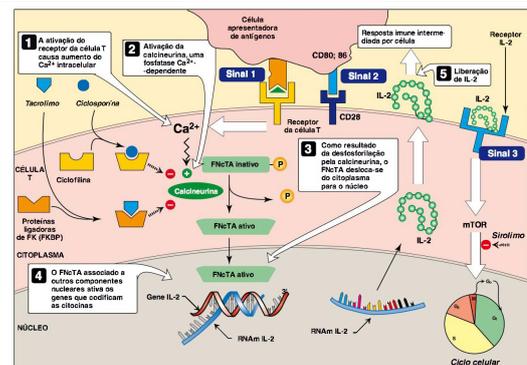
- Efeitos imunossupressor equipotente a ciclosporina

Sirolimo (Rapamicina): Efeitos Adversos

- Hiperlipidemia (colesterol, triglicérides)
- Trombocitopenia
- Leucopenia
- Hepatotxicidade
- Hipertensão
- Disfunção do TGI



Ciclosporina, Tacrolimo e Sirolimo: Overview



Fármacos Imunossupressores

- Inibidores da expressão do gene das citocinas
 - Glicocorticóides
- Inibidores da produção ou da ação da IL-2
 - Inibidores da Calcineurina (Ciclosporina, tacrolimo)
 - Inibidores dos sinais de proliferação (Sirolimo [Rapamicina])
- Agentes citotóxicos
 - Inibidores da síntese de purinas ou pirimidinas (Azatioprina, Micofenolato de mofetila)
 - Alquilantes (Ciclofosfamida)
- Anticorpos imunossupressores

Agentes Citotóxicos

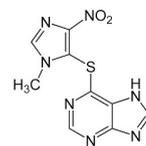
- Antimetabólicos:
 - Azatioprina
 - Micofenolato de mofetila
 - Leflunomida
 - Metotrexato
- Alquilante
 - Ciclofosfamida

Agentes Citotóxicos

Linfócitos dependem da via de novo da síntese de purinas.

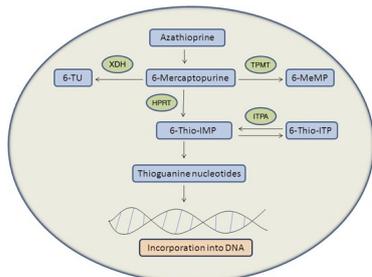
Azatioprina

- Interfere com a síntese das purinas
- Amplamente utilizada no tratamento de doenças autoimunes e para prevenção de rejeição em transplantes
- Pró-farmaco: metabolizado gerando 6-mercaptopurina
- Inibe a proliferação clonal durante a fase de indução da resposta imunológica



Azatioprina: Mecanismo de Ação

- Convertida em 6-mercaptopurina (nucleotídeo: correspondente ácido tiiosínico)
- Inibe a síntese *de novo* de purinas;
- Incorporado no RNA e DNA (não funcionais)



Azatioprina: Farmacocinética

- Oral ou intravenosa
- Ampla distribuição, mas não ultrapassa barreira hematoencefálica
- Metabolizada no fígado a 6-mercaptopurina ou ácido tiourico (metabólito inativo) pela xantina oxidase.
- Excreção na urina.

INTERAÇÕES

- Co-administração com alopurinol – aumenta toxicidade devida a inibição da xantina oxidase pelo alopurinol.

Azatioprina: Uso Clínico

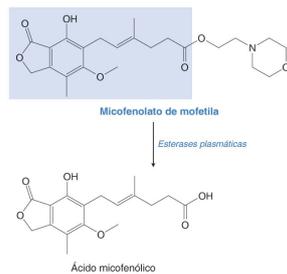
- Transplante de órgãos
- Glomerulonefrite aguda
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Artrite reumatoide
- Doença de Crohn

Azatioprina: Efeitos Adversos

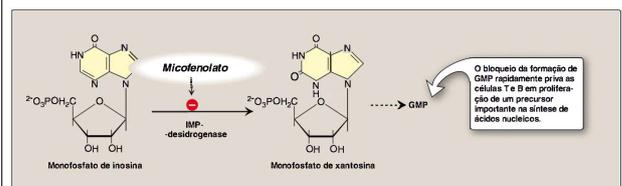
- Depressão da medula óssea: leucopenia, trombocitopenia
- Toxicidade gastrointestinal
- Hepatotoxicidade
- Aumento no risco de infecções

Micofenolato de mofetila

- Derivado semissintético do ácido micofenólico (antibiótico fúngico)
- Pró-farmaco – metabolizado e **ácido micofenólico**



Micofenolato de mofetila: Mecanismo de Ação



Inibe biossíntese *de novo* de purinas
Potente inibidor da inosina monofosfato desidrogenase – inibe síntese de purinas → inibe proliferação de células T e B.

Micofenolato de mofetila: Farmacocinética

- Administração oral, intravenosa ou intramuscular
- Rapidamente absorvida após administração oral
- Metabolismo de primeira passagem: conversão ao metabólito ativo, **ácido micofenólico (MPA)**
- MPA liga-se a proteínas plasmáticas
- Metabolizado no fígado por glucuronização
- Excretado na urina
- Dose : 2-3 g /d

Micofenolato de mofetila: Usos Clínicos

- Transplante de órgãos – previne rejeição
- Transplante de medula óssea
- Tratamento combinado com prednisona em alternativa a CSA ou Tacrolimo
- Artrite reumatoide e doenças dermatológicas

Micofenolato de mofetila: Efeitos Adversos

- Toxicidade gastrointestinal: náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal
- Leucopenia, neutropenia.
- Linfoma

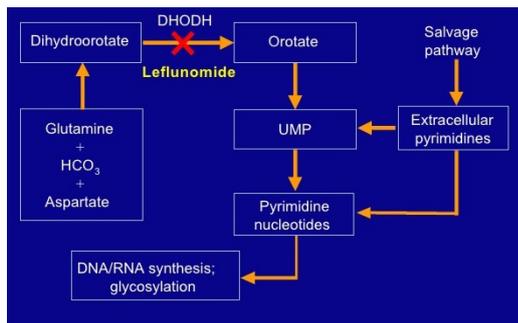
Contraindicado na gravidez!

Leflunomida

- Pró-farmaco
- Metabólito ativo sofre circulação enterohepática
- Ação prolongada
- Administração oral
- Inibidor da síntese de pirimidina – seletiva para linfócitos T
- Uso para tratamento da artrite reumatoide

Leflunomida: Mecanismo de Ação

- Inibe a enzima desidrogenase diidroorotato

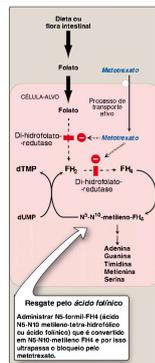


Leflunomida: Efeitos Adversos

- Elevação das enzimas hepáticas
- Falência renal
- Teratogenicidade
- Efeitos cardiovasculares (taquicardia)

Metotrexato

- Antagonista do ácido fólico
- Administração oral, parenteral (I.V., I.M).
- Excreção na urina
- Inibe a dihidrofolato redutase
- Inibe a síntese de DNA, RNA & proteína
- Interfere na proliferação das células T



Metotrexato: Usos Clínicos

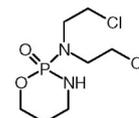
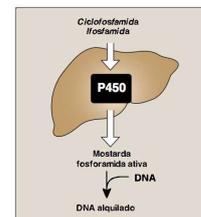
- Artrite reumatoide
- Psoríase
- Doença de Crohn
- Doença do enxerto versus hospedeiro

Metotrexato: Efeitos Adversos

- Náusea-vômito-diarréia
- Alopecia
- Depressão da medula óssea
- Fibrose pulmonar
- Doença renal e hepática

Ciclofosfamida

- Agente alquilante
- Pró-droga, metabólito ativo: ifosfamida.
- Administração oral e intravenosa
- Destruição das células linfóides em proliferação



Ciclofosfamida: Uso Clínico

- Anticâncer e imunossupressor
- Tratamento de artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico
- Anemia hemolítica autoimune

Ciclofosfamida: Efeitos Adversos

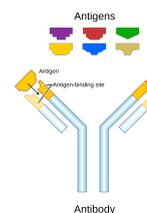
- Alopecia
- Cistite hemorrágica
- Depressão da medula óssea
- Efeitos gastrintestinais (Náusea -vômito-diarréia)
- Esterilidade (Atrofia testicular e amenorréia)
- Toxicidade cardíaca

Fármacos Imunossupressores

- Inibidores da expressão do gene das citocinas
 - Glicocorticóides
- Inibidores da produção ou da ação da IL-2
 - Inibidores da Calcineurina (Ciclosporina, tacrolimo)
 - Inibidores dos sinais de proliferação (Sirolimo [Rapamicina])
- Agentes citotóxicos
 - Inibidores da síntese de purinas ou pirimidinas (Azatioprina, Micofenolato de mofetila)
 - Alquilantes (Ciclofosfamida)
- Anticorpos imunossupressores

Anticorpos Policlonais: Antilinfócitos e antitimócitos

- Obtidos de animais (cavalo, coelho, ovelha)
- Inibem linfócitos T e causam sua lise mediada pelo sistema complemento
- Preparações variam quanto a eficácia e toxicidade



Antitimócitos

Características

- Administração IV
- Indicados para tratamento da rejeição aguda em transplante renal e em pacientes que não podem fazer uso dos inibidores de calcineurina

Mecanismo de ação

- Anticorpos citotóxicos que se ligam a moléculas de superfície dos linfócitos T:
 - ↓ linfócitos circulantes (complemento ou apoptose)
 - Bloqueiam a função linfocitária
 - Aumento da diferenciação dos Tregs

(J Am Soc Nephrol 17:2844-2853, 2006)

Antitimócitos

Table 1 Summary of known target antigens for antithymocyte globulin

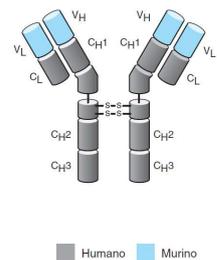
Immune response antigens	Adhesion and cell trafficking	Heterogeneous pathways
CD1a	CD11a/CD18 (LFA-1)	CD2
CD3/TCR	CD44	CD5
CD4	CD49/CD29 (MLA-4)	CD6
CD6	CD50 (ICAM-3)	CD11b
CD7	CD51/61	CD29
CD8	CD54 (ICAM-1)	CD38
CD16	CD56	CD40
CD19	CD58 (LFA-3)	CD45
CD20	LPAM-1(x4/7)	CD95
CD25	CD102 (ICAM-2)	CD126
CD28	CD195 (CCR5)	CD138
CD30	CD197 (CCR7)	
CD32	CD184 (CXCR4)	
CD40		
CD80		
CD86		
CD152 (CTLA-4)		
HLA class I		
HLA class II		
β 2-M		

Antitimócitos: Efeitos Adversos

- Antigenicidade.
- Leucopenia, trombocitopenia.
- Risco de infecções
- Febre, Calafrios, possibilidade de hipotensão
- Reação local

Anticorpos Monoclonais

- Mais específicos
- Murinos, humanizados e completamente humanos
- A utilização de quimeras visa reduzir a antigenicidade dos anticorpos
- Tem meia vida prolongada



Anticorpos Monoclonais: Nomenclatura

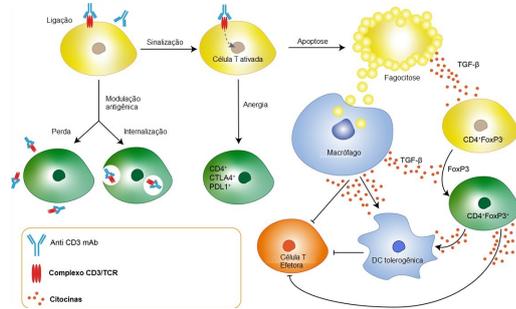
- Anticorpos murinos contém “**muro**” no nome
 - Ex: **Mu**romonabe
- Anticorpos humanizados contém “**zu**” no nome
 - Ex: Dacliz**u**mabe
- Anticorpos quiméricos contém “**xi**” no nome
 - Ex: Basiliz**i**mabe

Anticorpo Anti-CD3

- Anticorpo murino dirigido contra a cadeia ϵ do CD3, uma molécula trimérica localizada na superfície dos linfócitos T humanos
- Tem sido usadas nos transplantes humanos desde a década de 80
- Muromonabe-CD3 ou **OKT3**
- Raramente utilizado - toxicidade

Anticorpo Anti-CD3: Mecanismo de Ação

Ligação à proteína CD3 e desorganização do linfócito T (bloqueio do antígeno ao local de reconhecimento). Esgotamento transitente de células T circulantes (retorno em 48 horas, após suspensão do tratamento)



Anticorpos Anti-CD3: Efeitos Adversos

- Síndrome da liberação de citocinas
 - Níveis circulantes elevados de TNF, IL-2, IL-6 e IFN
 - Febre alta, calafrios, cefaleia, tremores, náuseas/vômitos, diarreia, dor abdominal, fraqueza generalizada
- Anafilaxia
- Infecções
- Neoplasias

Anticorpos Anti-CD3: Testes Clínicos

Anticorpo	Formato	Utilização clínica
Teplizumabe	Humanizado IgG1	Diabetes tipo 1 (Fase 3) Psofase (Fase 1/2)
Otelixizumabe	Quimera/Humanizado do IgG1	Diabetes tipo 1 (Fase 3) Artrite reumatóide (Fase 1)
Visilizumabe	Humanizado IgG2	Diabetes tipo 1 (Fase 3) Artrite reumatóide (fase 1/2)
Foralumabe	Humano IgG1	Colite ulcerativa (Fase 2/3) Doença de Crohn

Dean et al., 2012. Swiss Med Wkly 142: w13711

Anticorpos Monoclonais

Fármaco	Tipo	Alvo	Indicação
Adalimumabe	humanizado	TNF (neutraliza)	AR, AP, EA, PP, DC
Etanercepte	Proteína de fusão (receptor de TNF solúvel)	TNF (armadilha para o receptor)	AR, AP, EA, PP
Infliximabe	Quimérico	TNF (neutraliza)	AR, AP, EA, PP
Rituximabe	Quimérico	CD20 (antagonista de receptores nas células B)	AR e alguns cânceres
Anacinra	Proteína recombinante	IL-1 (antagonista de receptor)	AR
Abatacepte	Proteína de fusão	B7 (APC)	AR
Efalizumabe	humanizado	CD11a (leucócitos: neutraliza)	PP
Basiliximabe	quimérico	Antagonista de IL-2	Transplante
Daclizumabe	humanizado	Antagonista de IL-2	Transplante
Natalizumabe	humanizado	VLA-4 em linfócitos	Esclerose múltipla

Artrite reumatóide (AR); artrite psoriásica (AP); espondilite anquilosante (EA); psoríase em placas (PP); doença de Crohn (DC).

Basiliximabe e Daclizumabe

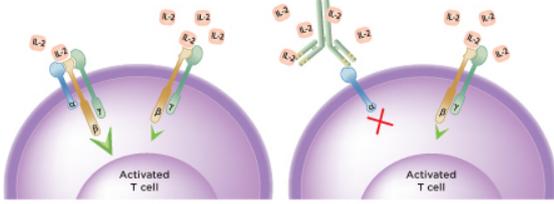
- Obtidos da modificação de anticorpos murinos (quimérico e humanizado)
- Basiliximabe é uma quimérico (25% murino, 75% humano).
- Daclizumabe é humanizado IgG (90% humano)
- Menor antigenicidade
- Meia vida prolongada
 - Basiliximabe (7 dias)
 - Daclizumabe (20 dias)

Basiliximabe e Daclizumabe: Mecanismos de Ação

- Antagonistas de receptor de IL-2 no linfócito T
- Ligam CD25
- Bloqueiam proliferação do linfócito T e sua resposta a IL-2
- **Basiliximabe** é mais potente **Daclizumabe**.

Basiliximabe e Daclizumabe: Mecanismos de Ação

Daclizumab - Proposed Mechanism of Action



IL-2 Receptor Chains

α = CD25

β = CD122

γ = CD132

✓ = robust signal

✓ = reduced signal

✗ = blocked or blunted signal

Imunossupressores: Overview

FARMACO	AÇÃO	EFEITOS ADVERSOS
Antígeno		
Globulinas antilinfocíticas	Destruição dos linfócitos T.	Acentuada imunossupressão.
Monoclonal-CD3	Destruição dos linfócitos T.	Síndrome de liberação de citocinas.
Receptor da célula T		
Ciclosporina	Bloqueia a calcineurina e inibe a síntese de IL-2.	Neurotoxicidade, neurotoxicidade e hepatotoxicidade.
Tacrolimus (FK506)	Bloqueia a calcineurina e inibe a síntese de IL-2.	Neurotoxicidade, neurotoxicidade e diabetes.
Calcineurina ativada		
Distribuição de PlectA		
Promocção do gene IL-2		
IL-2		
Basiliximabe	Bloqueia o receptor IL-2.	Distúrbios gastrointestinais.
Daclizumabe	Bloqueia o receptor IL-2.	Distúrbios gastrointestinais.
Receptores IL-2		
Sialismo	Bloqueia a proliferação celular estimulada por citocinas.	Hipertensão, trombocitopenia, leucopenia, cefaleia e náuseas.
Progressão no ciclo celular		
Acetilpirina	Inibe a síntese de purinas.	Supressão da medula óssea, hepatotoxicidade, trombocitopenia, anemia e leucopenia.
Micofenolato de mofetila	Inibe a síntese de purinas.	Disconforto gastrointestinal, náuseas, diarreia, leucopenia, tumores, maior susceptibilidade às infecções.
Proliferação celular		

jamachadoneto@usp.br