




Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Farmacologia



Imunossuppressores e Medicamentos Biológicos

Hervel Bonfante


1



Imunossuppressores e Biológicos - Roteiro da aula

- Definição
- Histórico
- Diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos
- Principais grupos
- Mecanismo de Ação
- Usos Terapêuticos
- Efeitos Adversos
- Monitorização
- Mensagem Final

2



Imunossuppressores - Definição

Fármacos utilizados para atenuar a resposta imune dos pacientes que receberam transplantes de órgãos e dos pacientes com doenças autoimunes.

Brunton L. Goodman & Gilman, 2012.




Imunossuppressores - Histórico

Transplantes

- Primeiro transplante renal em 1954 intervivos bem sucedido Dr. Joseph Murray (1919-2012) em Boston. Rim transplantado em gêmeo idêntico.
- Primeiro transplante de coração em 1967 - Dr. Christiaan Barnard (1922-2001) na África do Sul. Óbito após 18 dias (rejeição e infecção)

Tan SY, Merchant J. Singapore Med J. 2019;60(4):162-163.
Tan SY, Linskey R. Singapore Med J. 2019;60(10):495-496.

Imunossupressores – Histórico Transplantes

 Primeiro transplante do coração em 1968 – HCFMUSP-SP - Prof. Dr. Euryclides de Jesus Zerbini (1912-1993).
Óbito após 28 dias (rejeição e infecção)

Limitação até a introdução da ciclosporina na década de 80

↓

Vários transplantes realizados com sucesso → aumento da sobrevida.

Moura Netto et al. J Bras Transpl. 2016;9(4):1-155
Stoff NAG, Braille OML. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2012;27(1):137-47

Imunossupressores - Histórico Doenças Autoimunes

Doenças reumáticas imunomediadas (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico)

Doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn, colite ulcerativa)

Doenças autoimunes em neurologia (esclerose múltipla, miastenia)

Doenças autoimunes em dermatologia (psoríase)

Doenças autoimunes em nefrologia (glomerulonefrites)

Doenças autoimunes em hematologia (anemias e trombocitopenias)

Wang L et al. J Intern Med. 2015;278(4):369-95.

Imunossupressores e Medicamentos Biológicos

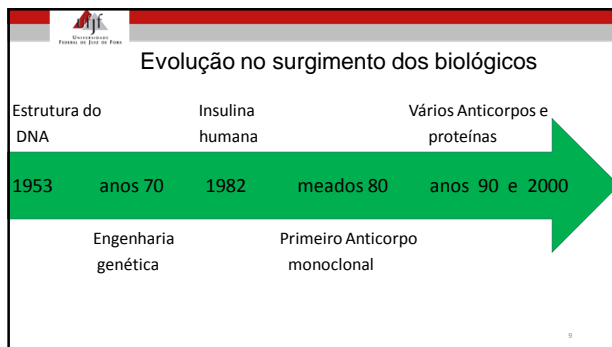
Propriedade imunossupressora

Inicialmente sintéticos

Principais Diferenças Medicamentos Sintéticos e Biológicos

	Sintéticos	Biológicos
Moléculas	Pequenas (poucos átomos)	Grandes (milhares de átomos)
Estrutura	Simples	Complexas
Estabilidade	Estáveis	Instáveis
Manufatura	Produzidos a partir de reações químicas Cópias idênticas podem ser feitas	Produzidos por biossíntese em células vivas Impossível de realizar cópias idênticas
Imunogenicidade	Ocasional	Frequente
Vias de Administração	Geralmente oral	Parenteral (IV, SC)
Meia vida	Horas	Semanas
Depuração	Fígado, bile ou rim	Degradação lisossomal intracelular

8



Evolução da Terapêutica Biológica

Medicamento	FDA	Doença	Mecanismo de ação
Rituximabe	1997 2008	Linfoma Artrite reumatoide	Anti CD20
Infliximabe	1998 1999 2003	Doença de Crohn Artrite reumatoide Artrite Psoriásica	Anti TNF
Etanercepte	2000 2000	Artrite reumatoide Artrite Psoriásica	Anti TNF
Adalimumabe	2003 2005	Artrite reumatoide Artrite Psoriásica	Anti TNF
Abatacepte	2007	Artrite reumatoide	Inibição da interação CD28-CD80/86
Tocilizumabe	2009	Artrite reumatoide	Antagonista de receptor de IL-6

10

- Imunossupressores – Principais Grupos**
- Glicocorticoides
 - Inibidores da calcineurina
 - Agentes antiproliferativos/antimetabólicos
 - Biológicos
 - Inibidores seletivos das Janus quinases (JAK)
- 11

- Imunossupressores – Principais Grupos**
- Glicocorticoides
 - Inibidores da calcineurina
 - Agentes antiproliferativos/antimetabólicos
 - Biológicos
 - Inibidores das Janus quinases (JAK)
- 12

Usos Terapêuticos

- Evitar rejeição de órgãos transplantados (GC, ciclosporina, tacrolimo, MMF)
- Doenças autoimunes
- Tratamento de neoplasia maligna

21

Efeitos Adversos

- Risco de infecções
- Risco na gravidez (teratogênicos – CFM, MTX e MMF)
- Efeitos específicos: medula óssea, renais e hepáticos
- Náuseas e vômitos (CFM, MTX)
- Alopécia
- Mucosite
- Infertilidade (CFM)
- Aumento do risco de neoplasias a longo prazo

22

Monitorização

- Hemograma, plaquetas
- Função renal e hepática
- Perfil lipídico
- Função pancreática
- Eletrólitos


23

Inibidores das Janus quinases (JAK)

Deus Janus da mitologia romana caracterizado pela dualidade.

Possui duas cabeças o que se assemelha a conformação dessa proteína.

Associado a portas (entrada e saída), mudanças e transições.



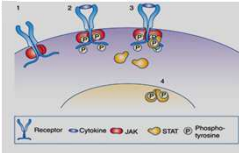
24

Inibidores das Janus quinases (JAK)

Janus quinases (JAKs) pertencem à família das enzimas tirosina quinases.

Fosforilam resíduos de tirosina → via JAK-STAT.

Via JAK-STAT importante em várias doenças autoimunes.



- 1- Receptor
- 2- Ligação citocina-receptor (fosforilação da JAK e receptor)
- 3 - Fosforilação STAT (Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição)
- 4 - Migração para o núcleo

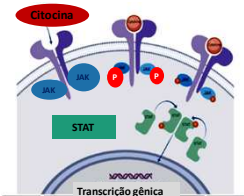
Thomas SJ et al. Br J Cancer. 2015;113(5):365-71.

Inibidores das Janus quinases (JAK)

Transferem sinais extracelulares de receptores de superfície celular para o núcleo, mudando a transcrição do DNA e a transdução subsequente de proteínas.

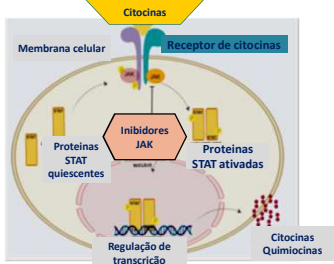
A via JAK-STAT opera mais de 50 citocinas e fatores de crescimento.

Considerada uma comunicação essencial para o sistema imunológico.



Redman K et al. Pharmacol Res. 2015;147:104392.

Inibidores JAK



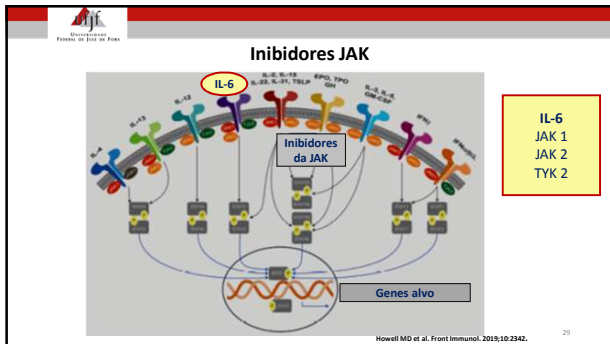
STAT: Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição

Solimani F et al. Front Immunol. 2019;10:2847.

Inibidores das Janus quinases (JAK)

- Tofacitinibe : JAK 1/3
Artrite reumatoide: FDA – 2012 e EMA-2017.
Artrite psoriásica: FDA: 2017 e EMA - 2018.
Colite ulcerativa: FDA - 2018.
- Baricitinibe : JAK1/2
AR: FDA – 2018 e EMA - 2017.
- Upadacitinibe: JAK1
AR: FDA-2019

28



Inibidores JAK- Usos Terapêuticos

- Doenças autoimunes
- Artrites
- Psoríase
- Doença de Crohn
- Colite ulcerativa

30

Inibidores JAK- Efeitos adversos

- Risco de infecções
- Herpes Zoster

* Uso recente limita melhor avaliação.

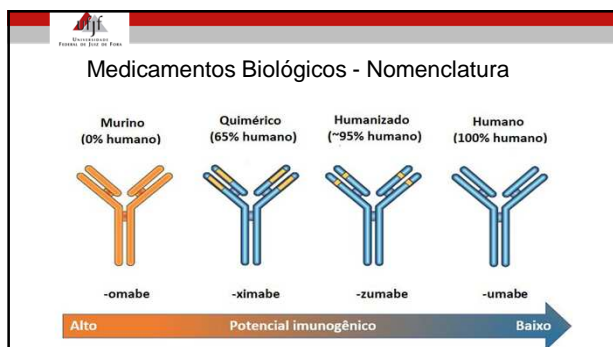
31

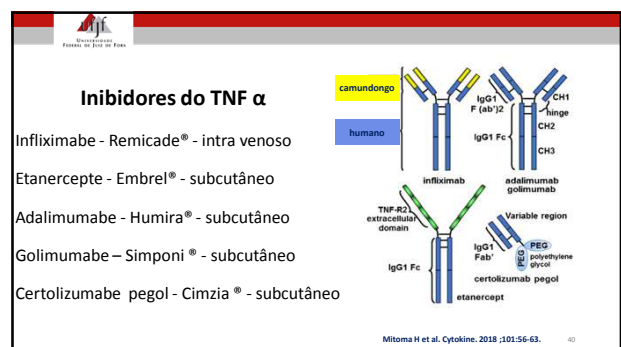
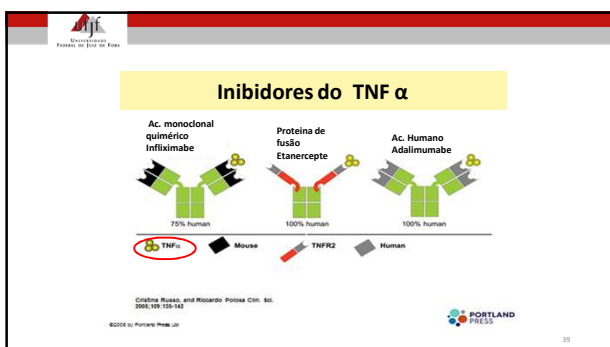
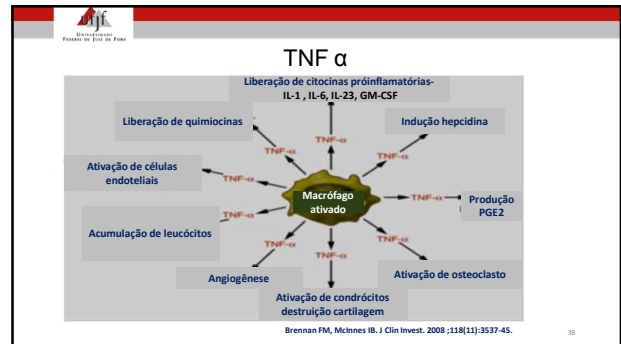
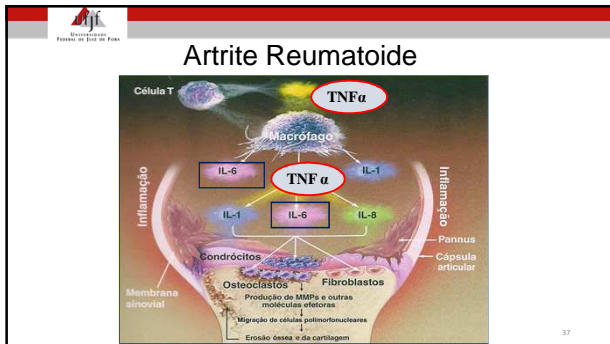
Biológicos

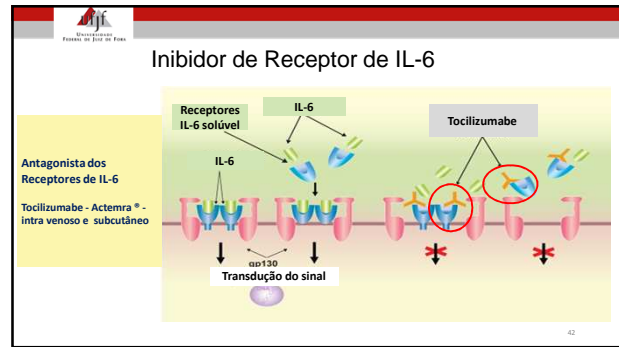
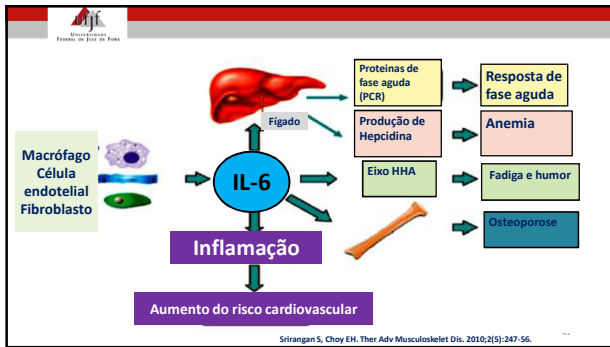
Definição - ANVISA 🇧🇷

Medicamentos biológicos são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada.

32








Anticorpos monoclonais e doenças autoimunes		
Anticorpos	Alvo	Usos
Abataceptumabe	CD28	Esclerose múltipla
Belimumabe	BAFF	Lúpus eritematoso sistêmico
Ixekumabe	IL-17	Psoríase
Mepolizumabe	IL-5	Asma
Natalizumabe	Integrina α4	Esclerose múltipla, doença de Crohn
Ocrelizumabe	CD20	Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico
Omaliuzumabe	Receptor FC IgE	Asma
Secuquinumabe	IL-17	Uveíte, artrite reumatoide, psoríase
Ustequinumabe	IL-12, IL-23	Esclerose múltipla, psoríase, artrite psoriásica
Vedolizumabe	Integrina α4, β7	Doença de Crohn, colite ulcerativa

Castelli MS et al. Pharmacol Res Perspect. 2019;7(6)

Anticorpos monoclonais e terapêutica do câncer		
Anticorpos	Alvo	Usos
Abataceptumabe	CD28	Leucemia linfocítica
Bevalizumabe	VEGF	CA colorretal, pulmão, renal, glioblastoma
Trastuzumabe	HER2	CA mama
Panitumumabe	EGFR	CA colorretal
Daratumumabe	CD38	Mieloma múltiplo
Elotuzumabe	SLAMF7	Mieloma múltiplo
Necitumumabe	EGFR	CA pulmão
Obinituzumabe	CD20	Leucemia linfocítica crônica
Pembrolizumabe	PD-1	Melanoma
Brentuximabe-vedotin	CD30	Linfoma Hodgkin


Castelli MS et al. Pharmacol Res Perspect. 2019;7(6)



Mensagem Final

- Imunosuppressores sintéticos são fármacos de grande importância no tratamento de doenças autoimunes e no sucesso dos transplantes.
- Escolha de acordo com protocolos específicos.
- Risco de infecções.
- Necessidade de monitorização constante.
- Inibidores JAK introduzidos recentemente aumentam a possibilidade de um melhor controle de várias doenças.

45



Mensagem Final

- Medicamentos biológicos representam grande avanço no tratamento de inúmeras doenças autoimunes e neoplásicas.
- Medicamentos ainda de alto custo.
- Riscos relacionados principalmente a infecções (tuberculose).
- Área de grande desenvolvimento.

46