

Імунобіологічні препарати в ревматології

Підготувала

Студентка 6МЗ

Брилінська Юлія

Ревматологія – вузька спеціальність терапії та педіатрії, яка займається діагностикою та лікуванням РЕВМАТИЧНИХ захворювань та нехірургічних паталогій опорно-рухового апарату. (*міозит, тенденіт*)

Ревматичні хвороби - різні за походженням захворювання переважно системного, рідше локального характеру, що протікають зі стійким або мінущим суглобовим синдромом. (*остеохондроз*)

Arthritis

Osteoarthritis

Degeneration of joint cartilage and associated bone abnormalities. Joint fluid lab analysis typically shows no inflammatory cells

Primary

Osteoarthritis

Idiopathic (spontaneous); no specific cause is known, but tends to be associated with aging

Secondary

Osteoarthritis

Caused by previous injury to the affected joint; can begin at a young age

Inflammatory Arthritis

Chronic inflammatory conditions of the body that are associated with arthritis, but often have other systemic symptoms.

Rheumatoid Arthritis

Thought to be autoimmune, involves chronic inflammation of the synovium within the joints (usually multiple different joints on both sides of the body)

Psoriatic Arthritis

Thought to be autoimmune and associated with psoriasis (skin condition); typically involves multiple joints.

Crystal-Induced Arthritis

Crystal deposition in the joints

Gout

Caused by monosodium urate monohydrate crystals

Pseudogout

Caused by calcium pyrophosphate crystals

Septic Arthritis

Life and limb-threatening bacterial infection in the joint. Requires antibiotics and emergent treatment by a physician, usually an orthopedic surgeon.

У I ст.н.е. було вперше згадано в літературі поняття «rheuma».

З грецької - "Субстанція, яка тече", можливо утворюється з «phlegm» (флегма).

Це "первинний сік", який утворювався в мозку і перетікав в різні частини тіла, викликаючи хворобу. У 1642 р термін "ревматизм" був введений в літературу французьким лікарем Балло (Г. Vaillou), який підкреслював, що артрит може бути проявом системного захворювання.

Хвороби системного характеру,

(з залученням суглобів)

аутоімунного генезу – лиш підгрупа
усіх

РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

РЕВМАТИЧНІ ХВОРОБИ:

РЕВМАТИЧНА ГАРЯЧКА (в минулому «ревматизм»)

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

ОСТЕОАРТРИТ

ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

АНКІЛОЗУЮЧИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

СИНДРОМ ШЕГРЕНА

СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ

ТА БІЛЬШЕ 100 ІНШИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА
СИНДРОМІВ

В основі системних запальних захворювань сполучної тканини – інфекційно-алергічні та аутоімунні процеси.

Такі процеси потребують активного протизапального лікування з одночасним пригніченням імунітету.

На сьогоднішній день, кульмінацією у фармакотерапії САЗСТ є **розвиток біологічних агентів**, які орієнтовані на прозапальні цитокіни (головним чином фактор некрозу пухлини [TNF] і інтерлейкіни [ІЛ-1,6])

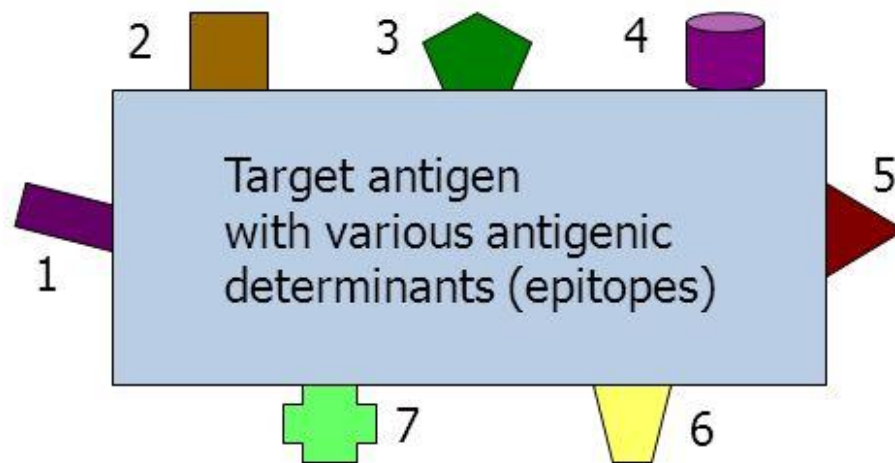
Імунобіологічні препарати (biological agents)-

лікарські препарати, діючі речовини яких мають біологічне походження (чи є синтезованими аналогами природніх речовин) і призначені для проведення специфічної профілактики, діагностики та лікування захворювань.

Класифікація імунобіологічних препаратів:

- ▣ профілактичні/ лікувальні препарати мікробного походження (вакцини, бактеріофаги, анатоксини)
- ▣ лікувальні імунопрепарати (моноклональні АТ)
- ▣ діагностичні імунопрепарати (бактеріофаги)
- ▣ імуномодулятори (синтетичні препарати, біостимулятори)

Fig. 9.2 Target antigens and polyclonal versus monoclonal antibodies

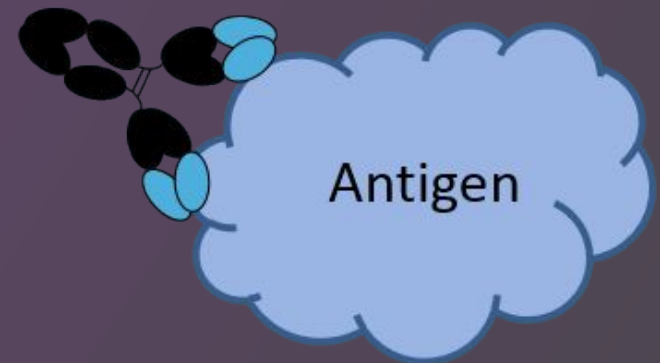


Polyclonal antibodies are made against and react with multiple antigenic sites (epitopes) on a target antigen. **Monoclonal antibodies** are directed against a particular antigenic site.

Polyclonal antibody



Monoclonal antibody





THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 1984



Niels Jerne
Prize share: 1/3

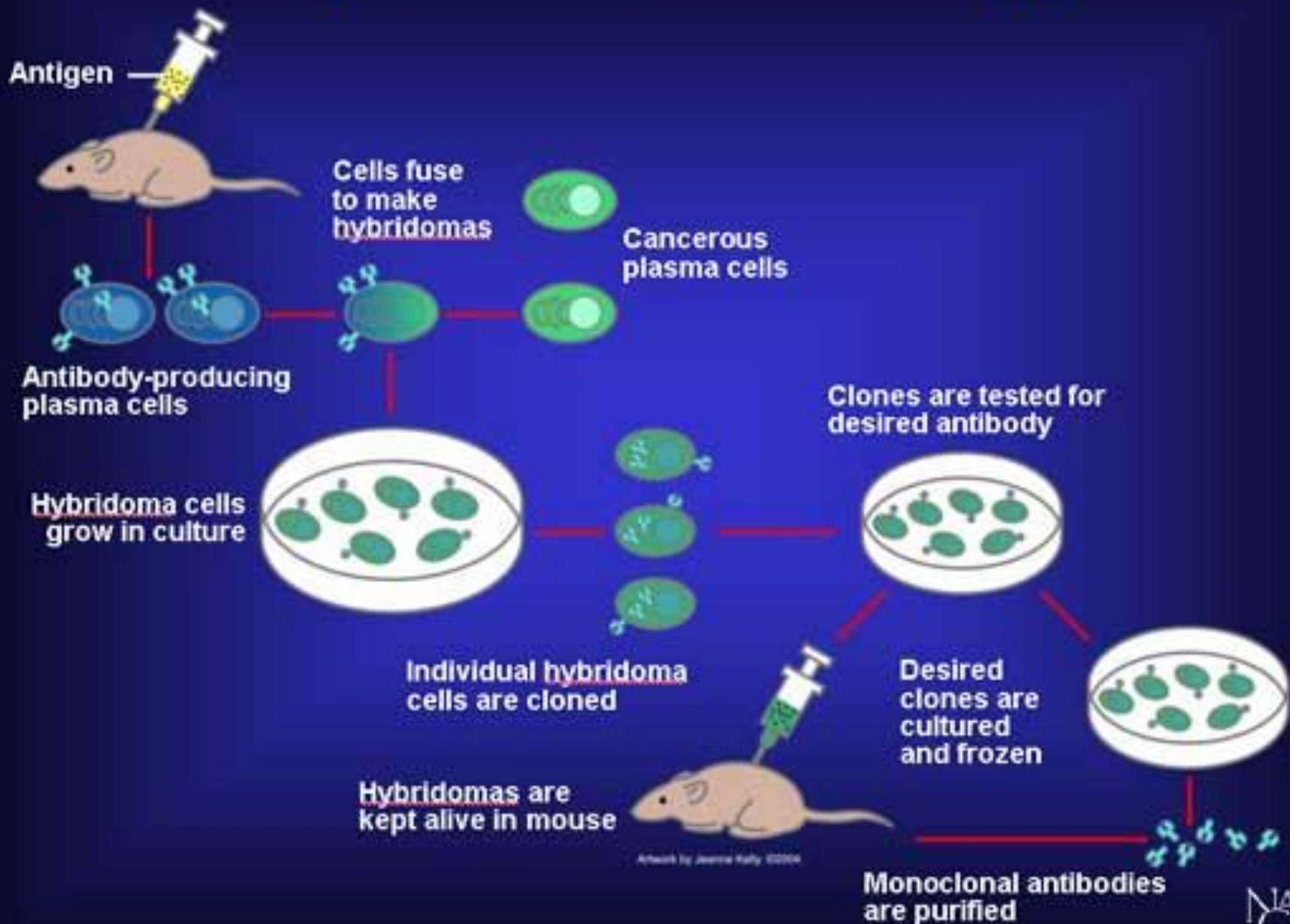


Georges Köhler
Prize share: 1/3

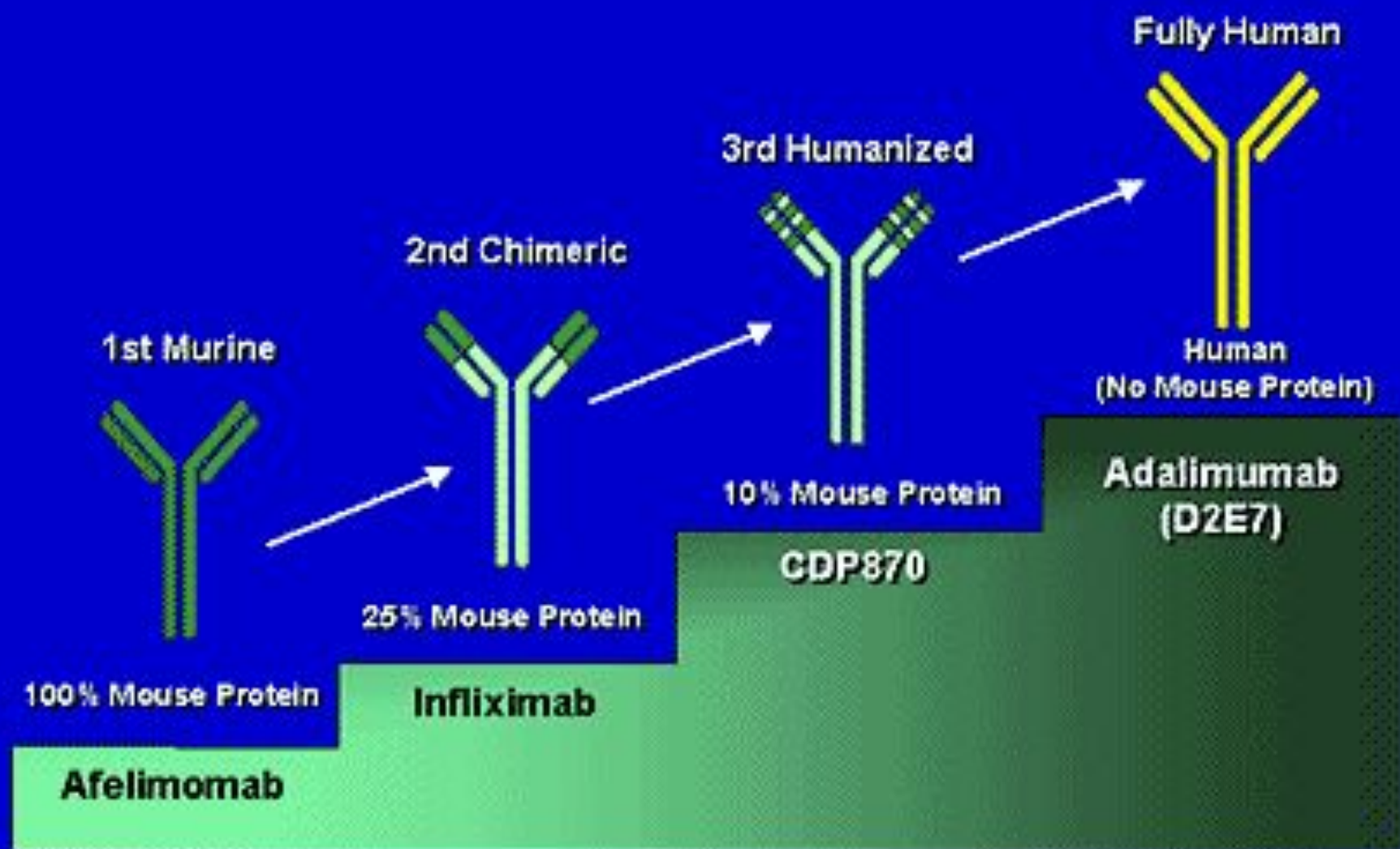


César Milstein
Prize share: 1/3

Hybridoma Technology



Generations of TNF Antibodies



Infliximab



Adalimumab



Golimumab



Certolizumab



Etanercept



Abatacept



Tocilizumab



TNF

T cell

IL-6R

Antibody

Fusion protein

Antibody

Chimera

Human

Human

Humanized
Pegylated

Human protein

Humanized

Human constant region

Mouse variable region

Humanized variable region

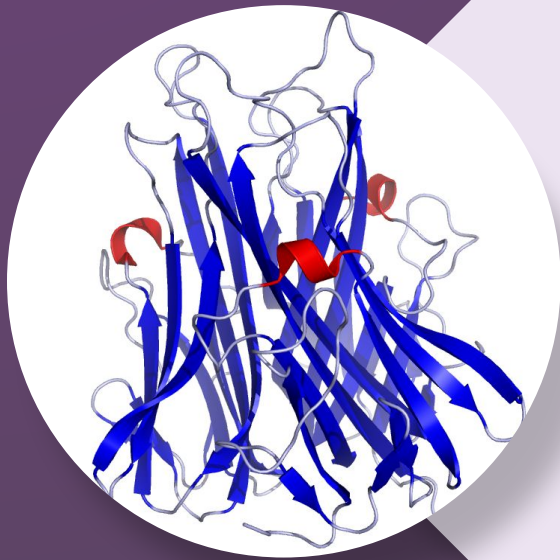
Recombinant human Variable region

Human variable region

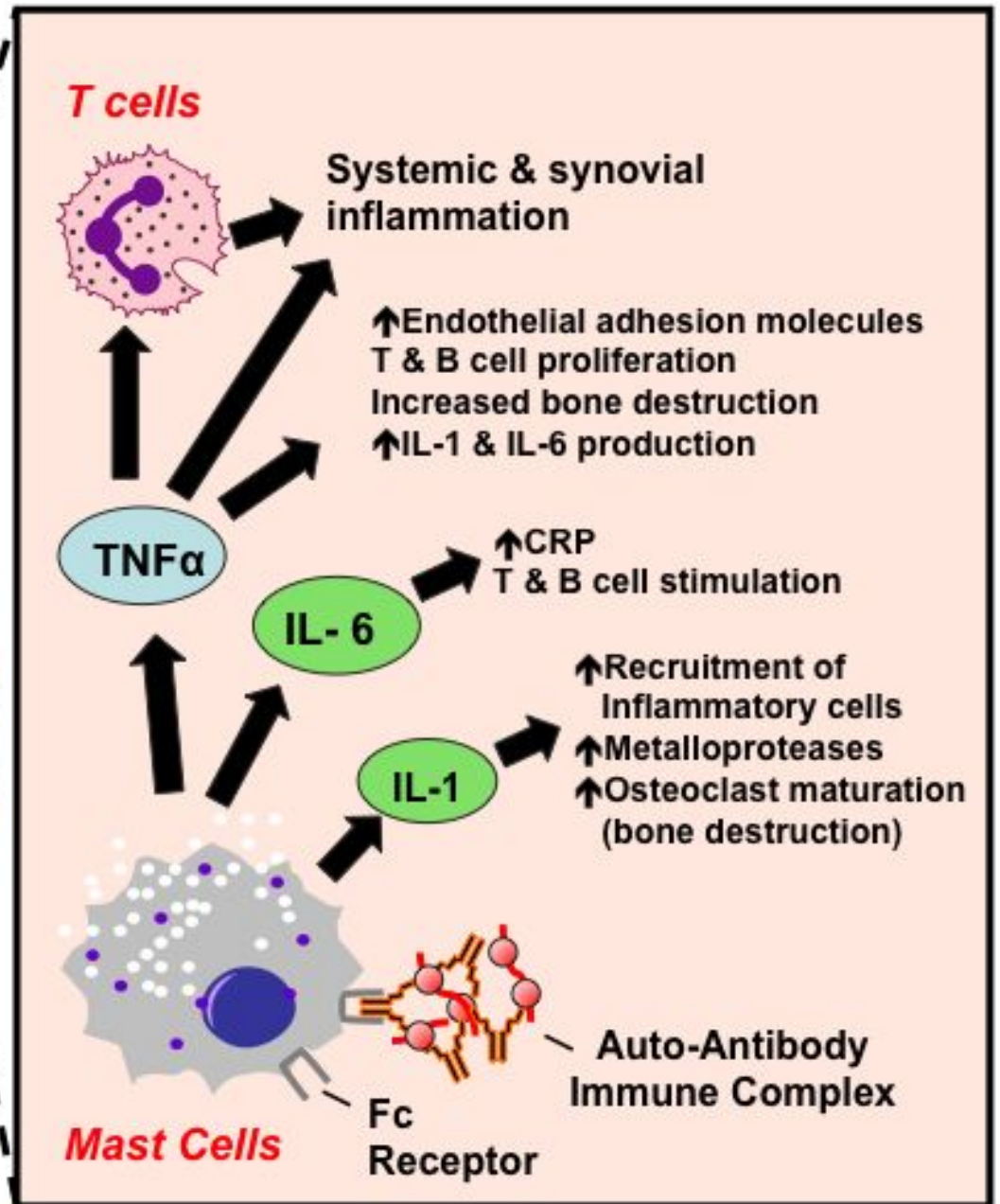
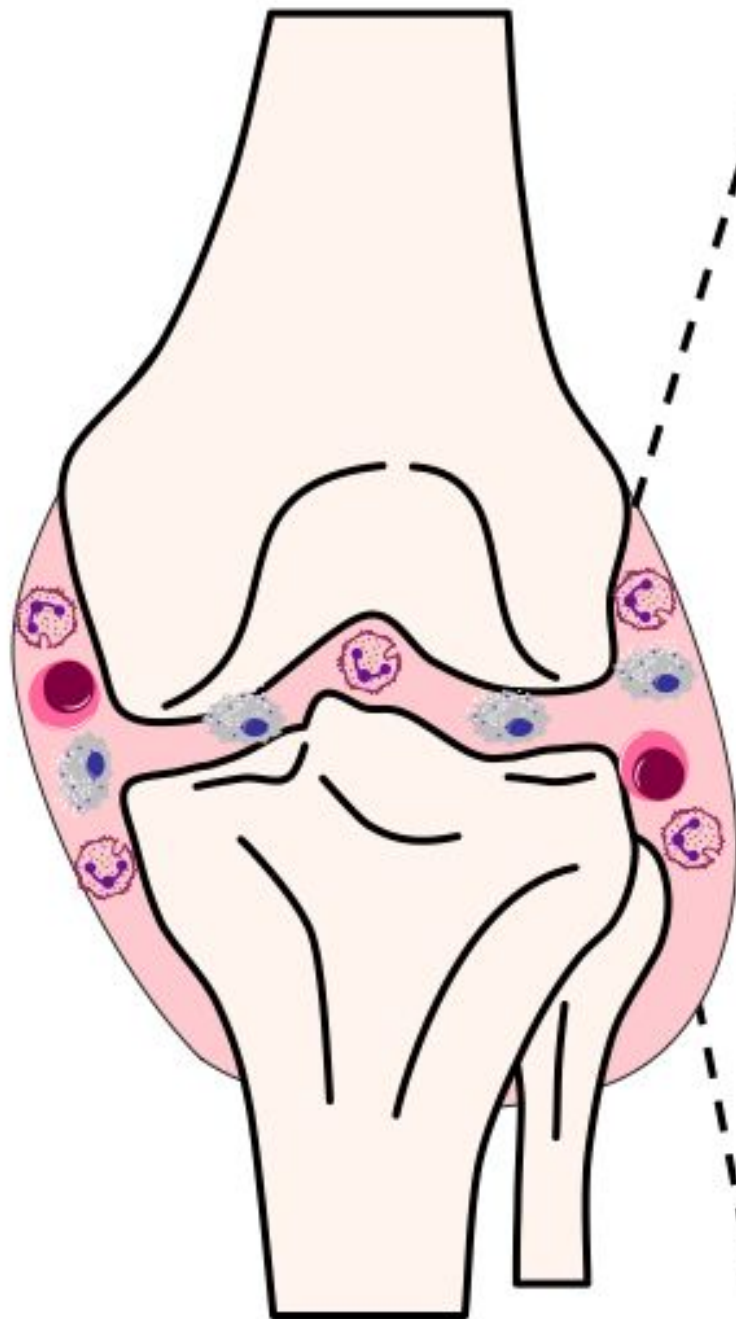
Polyethylenglycol

Human fusion protein

Human constant region like protein



інгібітори TNF-а як
ключової молекули
запальних змін



Autoimmune diseases



Ankylosing spondylitis

Multiple sclerosis

Eczema

Hidradenitis suppurativa

Inflammatory
bowel disease

Atopic dermatitis

Rheumatoid arthritis

Psoriasis

Sarcoidosis

Scleroderma

Systemic lupus erythematosus



Cardiovascular diseases



Atherosclerosis

Myocardial infarction

Neurologic diseases

Alzheimer's disease

Epilepsy

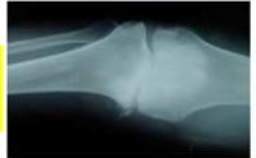
Bipolar disorder

Parkinson's disease

Depression



Osteoporosis



Cancer

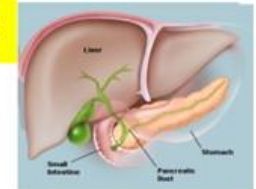


Non-alcoholic fatty liver disease

Metabolic diseases

Obesity

Diabetes, type 2



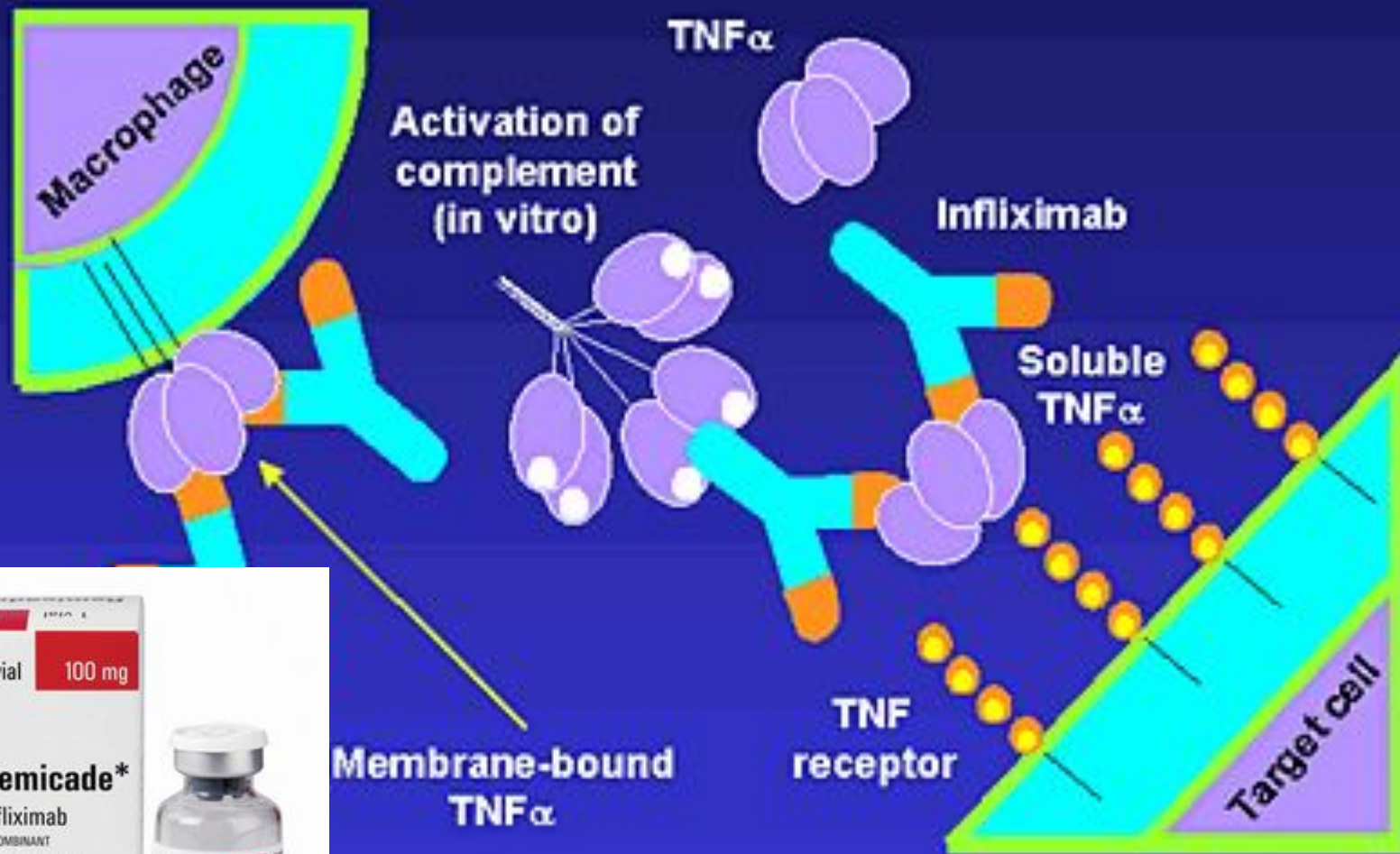
Pulmonary diseases

Asthma

Chronic obstructive
pulmonary disease



Infliximab: Mechanism of Action



Інфліксімаб (Remicade)

- химерне моноклональне АТ до ФНП-а (75% - людського походження, 25% - мишиного)
- блокує як фіксований ФНП-а, так і циркулюючий
- 3-10 мг/кг
- РА, дерматоміозит, анкілозуючий спондиліт, хвороба Крона

Хуміра (Адаліумаб):

-повністю людське моноклональне АТ до ФНП-а

-застосовується при: РА, анкілозуючому спондиліті, псоріатичному артриті, хворобі Крона, бляшечному псоріазі

- 40 мг 1 р/2 тижні

35000 UAH

Етанерцепт (енбрел)

- гібридна молекула, що синтезується на яйцеклітинах китайського хомячка
- містить у структурі 2 білка: рецептор до ФНП і Fc-fragment of IGG1
- використовується при анкілозуючому спондилоартриті, ЮРА, псоріазі, РА
- разова доза для дорослих – 50 мг, дітей – 800мкг/кг



IL-1- АНТАГОНІСТИ

Immune cells

Neutrophils



PGE2
NO

Monocytes



TNF
IL-6

T_H17/γδ T cells



IL-17
IL-22

ILC3



IL-17
IL-22

Osteoclasts



CSF-1
RANKL

IL-1

Organ systems

Cartilage



Matrix enzyme
production

Cartilage damage

Bone



Osteoclast
activation

Bone loss

Blood vessels



Intimal
inflammation

Atherogenesis

Hypothalamus



Fever response
Pain processing

Pancreas



β-cell
apoptosis

Diabetes

anakinra



IL-1



anakinra



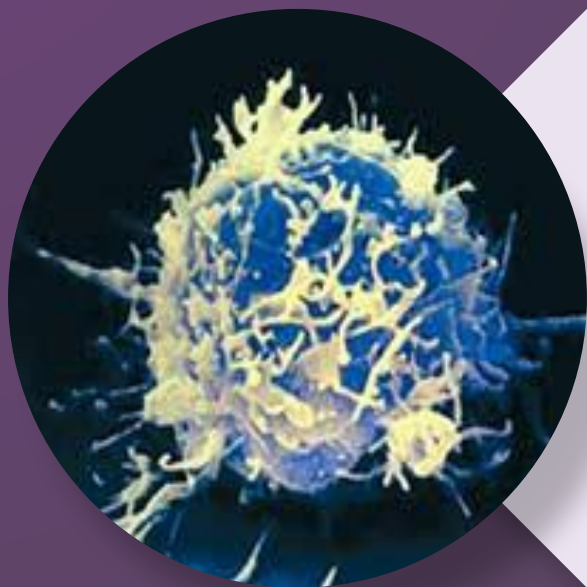
IL-1
receptor

Рекомбінант- ний антагоніст IL-1 (IL1ra)



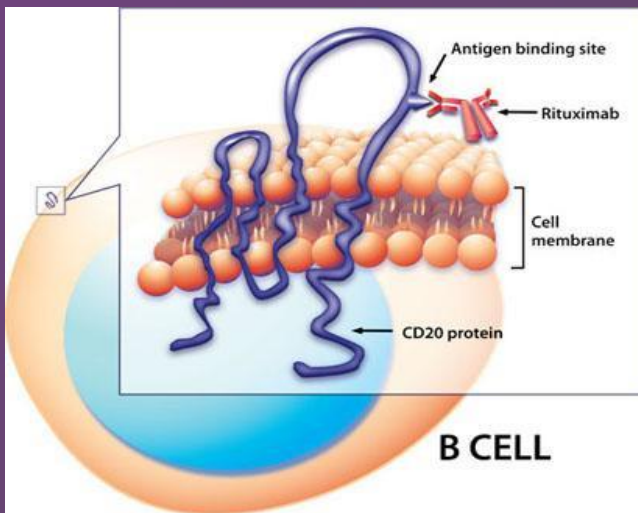
Анакінра (Кінерет):

- являється штучно синтезованим антагоністом рецептора ІЛ-1
- Синтезована с помощью генетически модифицированных бактерий на основе штамма *E. coli*, способных синтезировать моноклональные антитела
- використовується, крім РА, при рідкісній вродженій недостатності антагоністів ІЛ-1
- 100мг 1р/день підшкірно
- **42000 UAH**

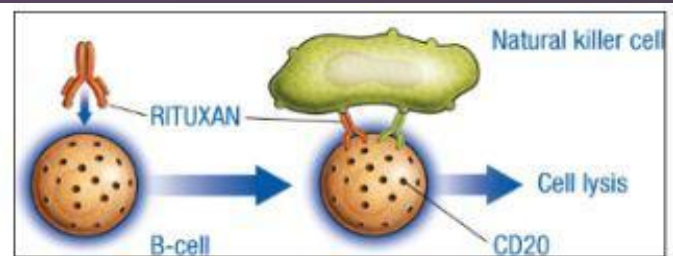


анти-В-
клітинні
агенти

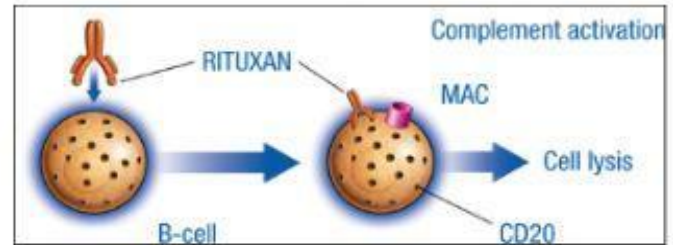
Антитіла проти В-лімфоцитів – жорстко але ефективно



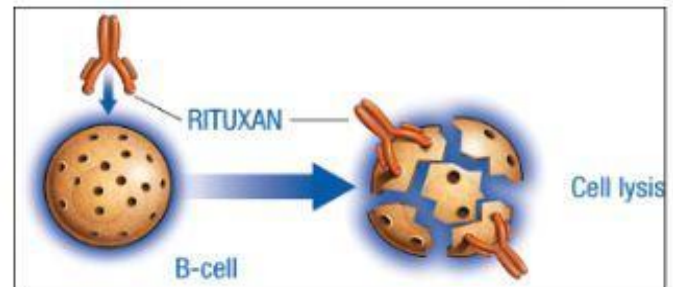
Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity



Complement-dependent cytotoxicity



Apoptosis



<http://www.rituxan.com/lymphoma/hcp/MOA/index.m>

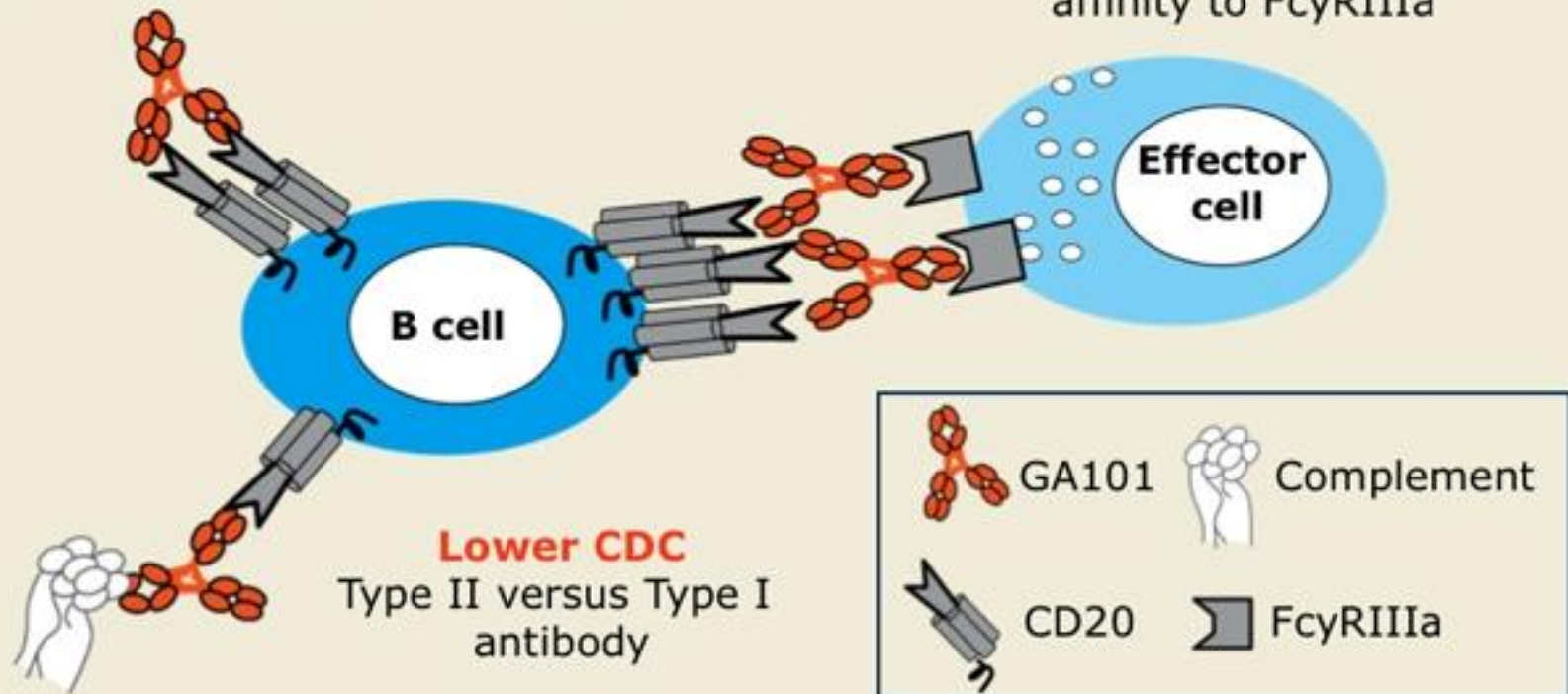
Obinutuzumab (GA101) Mechanisms of Action

Increased Direct Cell Death

Type II versus Type I antibody

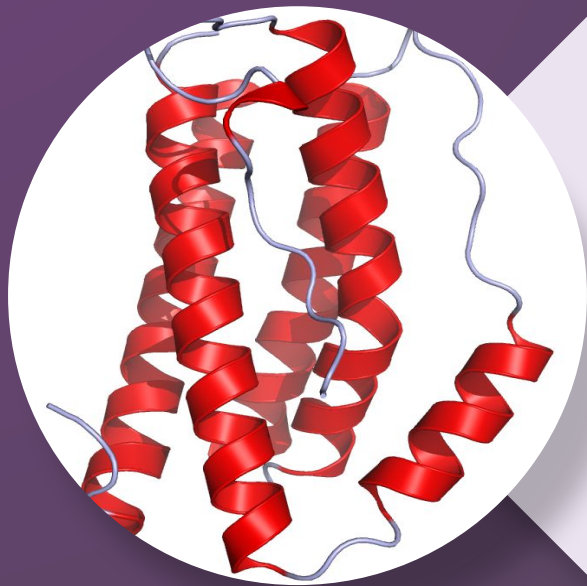
Enhanced ADCC

Glycoengineering for increased affinity to FcγRIIIa



ADCC = antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
CDC = complement-dependent cytotoxicity

With permission from Goede V et al. *Proc ASCO* 2013;Abstract 7004.



блокатори
IL-6-rec

Відповідно до сучасної наукової концепції основу патогенезу РА становлять складні дефекти Т-клітинної імунорегуляції та В-клітинної толерантності, що в результаті приводять до переваги синтезу прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерлейкінів (ІЛ)-6, -1, -17 та ін.) над протизапальними цитокінами (ІЛ-10 та ін.) [3].

Таблиця

Значення ІЛ-6 у розвитку РА порівняно з іншими прозапальними цитокінами [5]

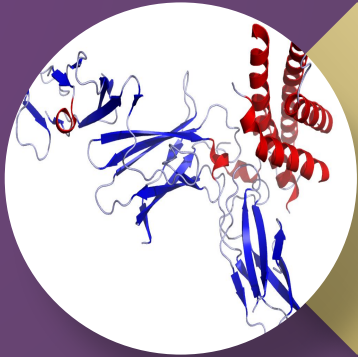
| Ефект | ІЛ-6 | ФНП- α | ІЛ-1 |
|---|------|---------------|------|
| Рівень у сироватці крові та синовіальній рідині | +++ | + | + |
| Локальні: | | | |
| - активація ендотелію | ++ | ++ | + |
| - міграція нейтрофілів | ++ | + | + |
| - секреція матриксних металопротеїназ | + | ++ | +++ |
| - активація остеокластів та остеобластів | ++ | + | + |
| - активація В-клітин | +++ | - | + |
| - диференціювання клітин Th-17 | ++ | +/- | + |
| Системні: | | | |
| - синтез білків гострої фази запалення | +++ | + | - |
| - кістковий мозок (анемія) | ++ | + | + |
| - центральна нервова система (недомагання) | +++ | + | + |

+++ виражений ефект; ++ помірний ефект; + слабкий ефект; - ефект відсутній.

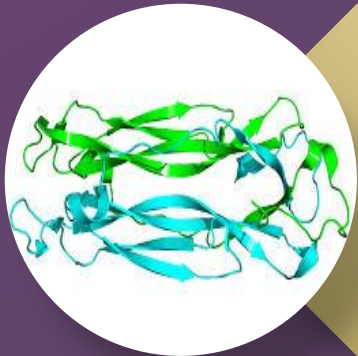
На сьогодні важливу увагу науковці приділяють вивченню ІЛ-6 – плейотропного цитокіну, який має широкий спектр прозапальних біологічних ефектів. Доведено значення ІЛ-6 у розвитку РА порівняно з іншими прозапальними цитокінами

Тоцілізумаб (актемпра)

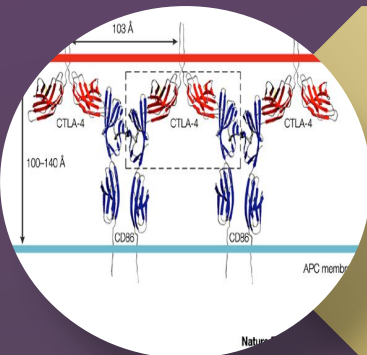
- ▣ рекомбінантне гуманізоване моноклональне АТ до рецептора ІЛ-6 класу IGG1
- ▣ зв'язує розчинні та мембранні рецептори ІЛ-6
- ▣ доза 8 мг/кг



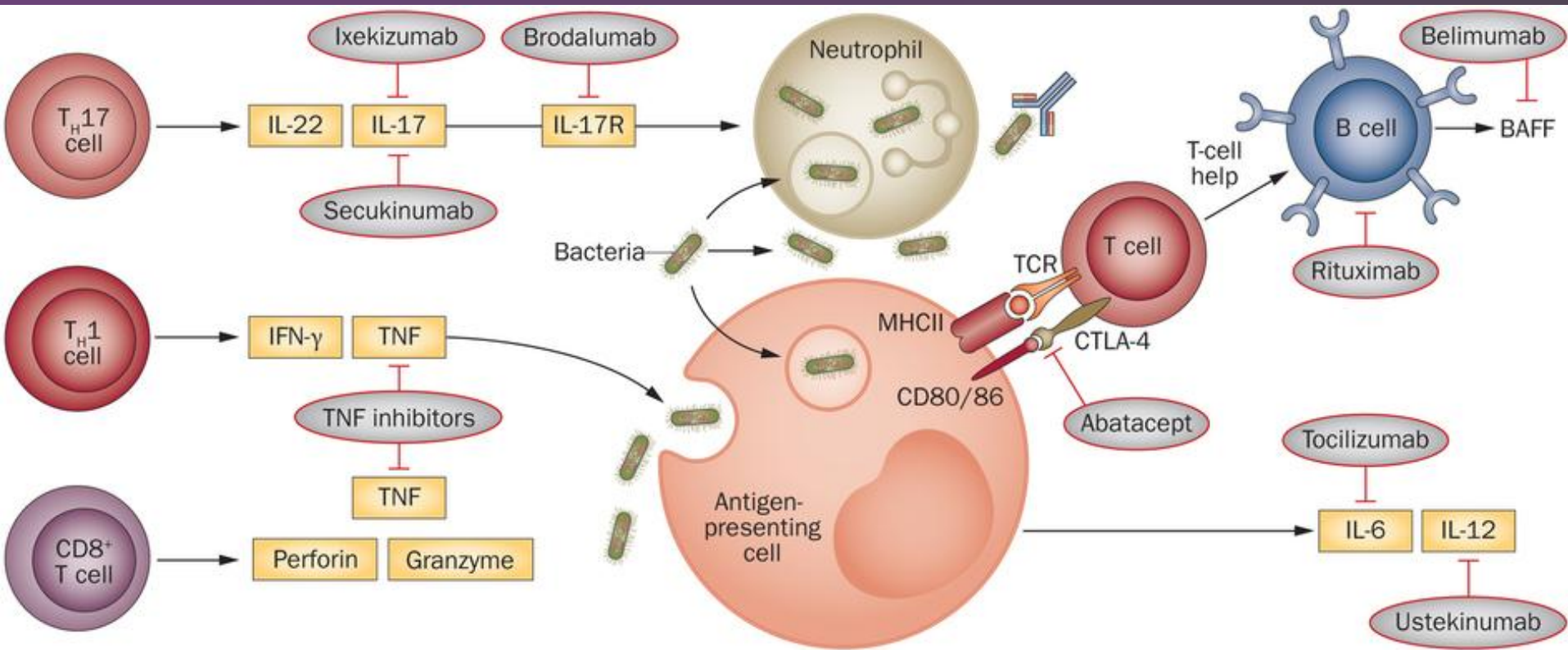
блокатори рец до Іл-12 - устекінумаб



блокатори рец до ІЛ-17 – Бродалумаб,
секукінумаб



блокатори CTLA-4 +
CD80/86 взаємодії -
абатацепт



Захворювання, що індукуються біологічними агентами:

- СЧВ
- системні васкуліти
- саркоїдоз
- антифосфоліпідний синдром
- демієлінізуючі захворювання
- інтерстиційні дегенеративні захворювання
- аутоімунний гепатит
- псоріаз

Нові та перспективні напрямки в лікуванні ревматичних захворювань

- TNF- α -конвертуючі ензими (TACE)
- inhibitor of IL-1-конвертуючі ензими
- моноклональні АТіла до ІЛ-15 і CD-2-рецептора – Алефацепт
- інгібітори NF- κ B-транскрипційного фактору, що відповідальний за запалення
- anti-VCAM АТіла

Infliximab



Adalimumab



Golimumab



Certolizumab



Etanercept



Abatacept



Tocilizumab



Chimera

Human

Human

Humanized
Pegylated

Human protein

Humanized



Human constant region



Mouse variable region



Humanized variable region



Recombinant human Variable region



Human variable region



Polyethylenglycol



Human fusion protein



Human constant region like protein

NOMENCLATURE

- ▣ Every monoclonal antibody has the following components in its name
- ▣ **Variable-Target Substem-Source**
Substem-Stem-Additional words(in special cases)
- ▣ **Ala -ci-zu-mab-pegol**

Target Substem

| OLD | NEW | MEANING |
|----------|----------|------------------------|
| -anibi- | - | Angiogenesis inhibitor |
| -ba(c)- | -ba- | Bacterium |
| -ci(r)- | -ci- | Circulatory system |
| -fung- | -fu- | Fungus |
| -ki(n)- | -ki- | Interleukin |
| -les- | - | Inflammatory lesions |
| -li(m)- | -li- | Immune system |
| -mul- | - | Musculoskeletal system |
| -ne(ur)- | -n(e)-* | Nervous system |
| -os- | -s(o)- | bone |
| -toxa- | -tox(a)- | toxin |
| - | -tu- | Tumour |
| -vi(r) | -vi- | virus |

Source Substem

| Letter | Meaning |
|--------|------------------|
| -a- | Rat |
| -e- | Hamster |
| -i- | Primate |
| -o- | Mouse |
| -u- | Human |
| -xi- | Chimeric |
| -zu- | Humanized |
| -axo- | Rat/mouse hybrid |

Example 1

- ▣ Rituximab
 - Ri- Variable
 - tu- Tumour
 - xi- Chimeric
 - mab- Monoclonal Antibody

- ▣ So Rituximab is a Chimeric Monoclonal Antibody targetting a Tumour

Example 2

- ▣ Bevacizumab
 - Beva- Variable
 - ci- Circulatory System
 - zu- Humanised
 - mab- Monoclonal Antibody

- ▣ So Bevacizumab is a Humanised Monoclonal Antibody targetting a protein in Circulatory System

□ ДЯКУЮ за
увагу :)

