Імунобіологічні препарати в ревматології

Підготувала
Студентка 6М3
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 минущим 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 mono-hydrate 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. Baillou), 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])

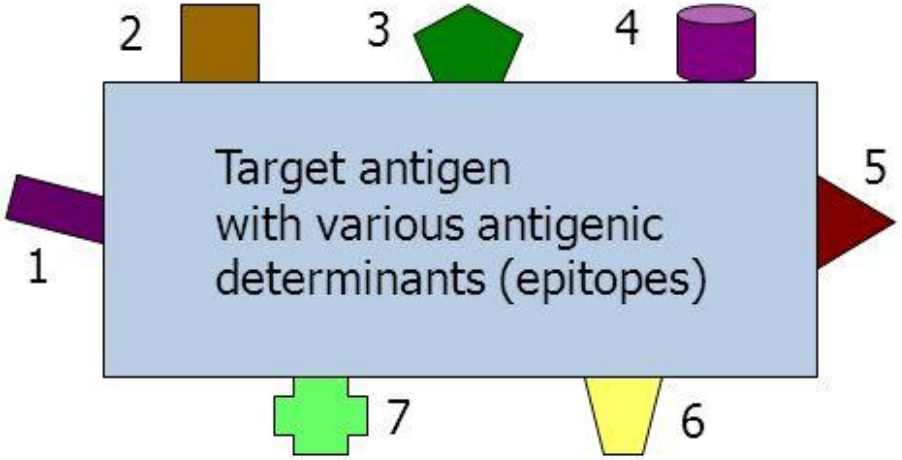
Імунобіологічні препарати (biological agents)-

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:

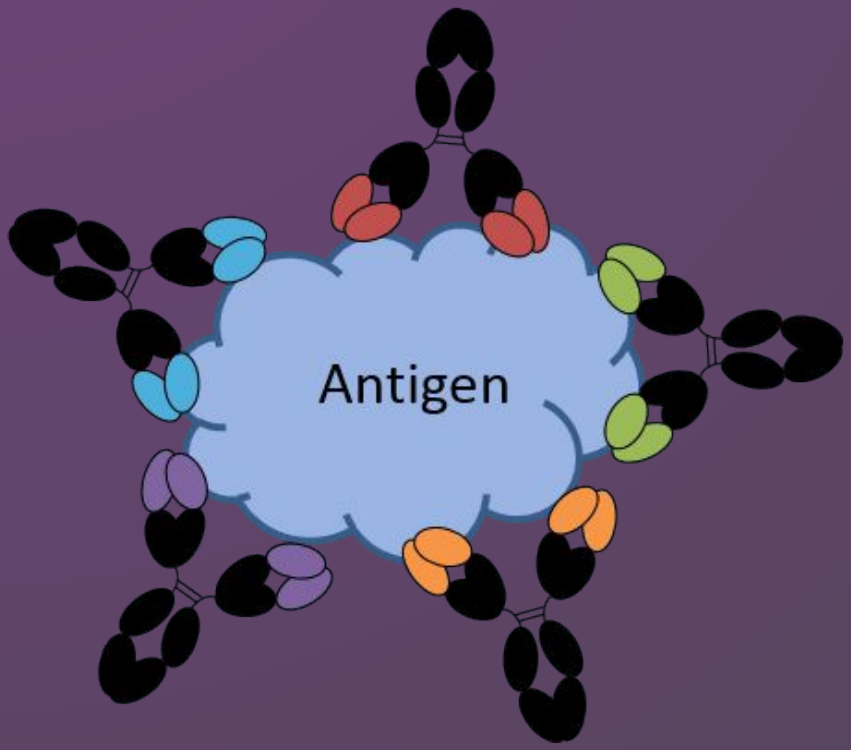
- профілактичні/лікувальні **препарати мікробного походження** (вакцини, бактеріофаги, анатоксини)
- **лікувальні імунопрепарати** (моноклональні АТ)
- **діагностичні імунопрепарати** (бактеріофаги)
- **імуномодулятори** (синтетичні препарати, біостимулятори).

Fig. 9.2 Target antigens and polyclonal versus monoclonal antibodies

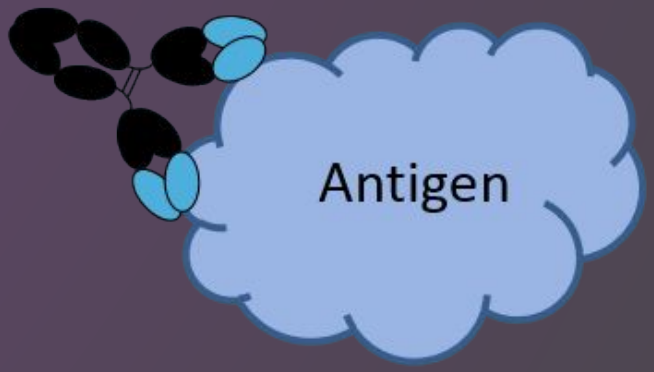


Polyclonal antibodies are made against and react with multiple antigenic sites (epitopes) on a target antigen. Monoclonal antibodies are directed against a particular antigenic site.

Polyclonal antibody

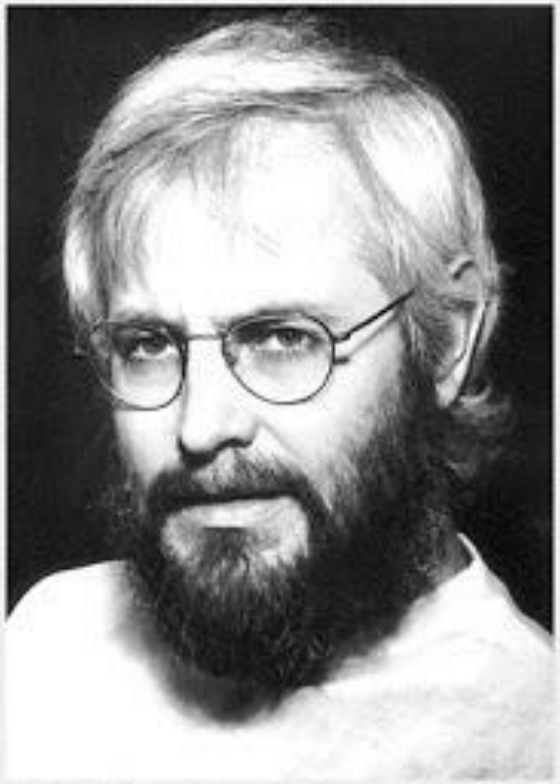


Monoclonal antibody



THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 1984

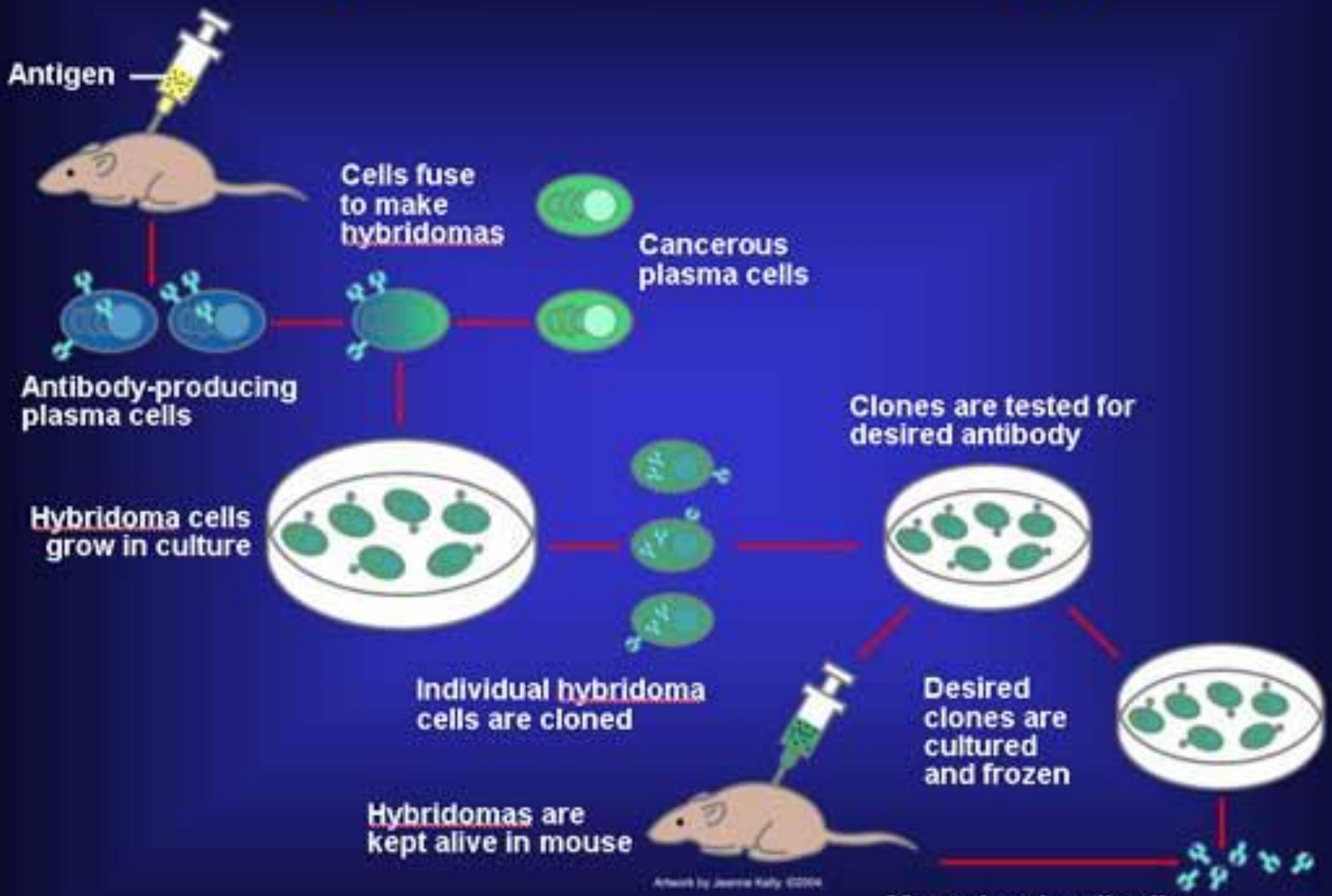
Niels Jerne
Prize share: 1/3



Georges Köhler
Prize share: 1/3

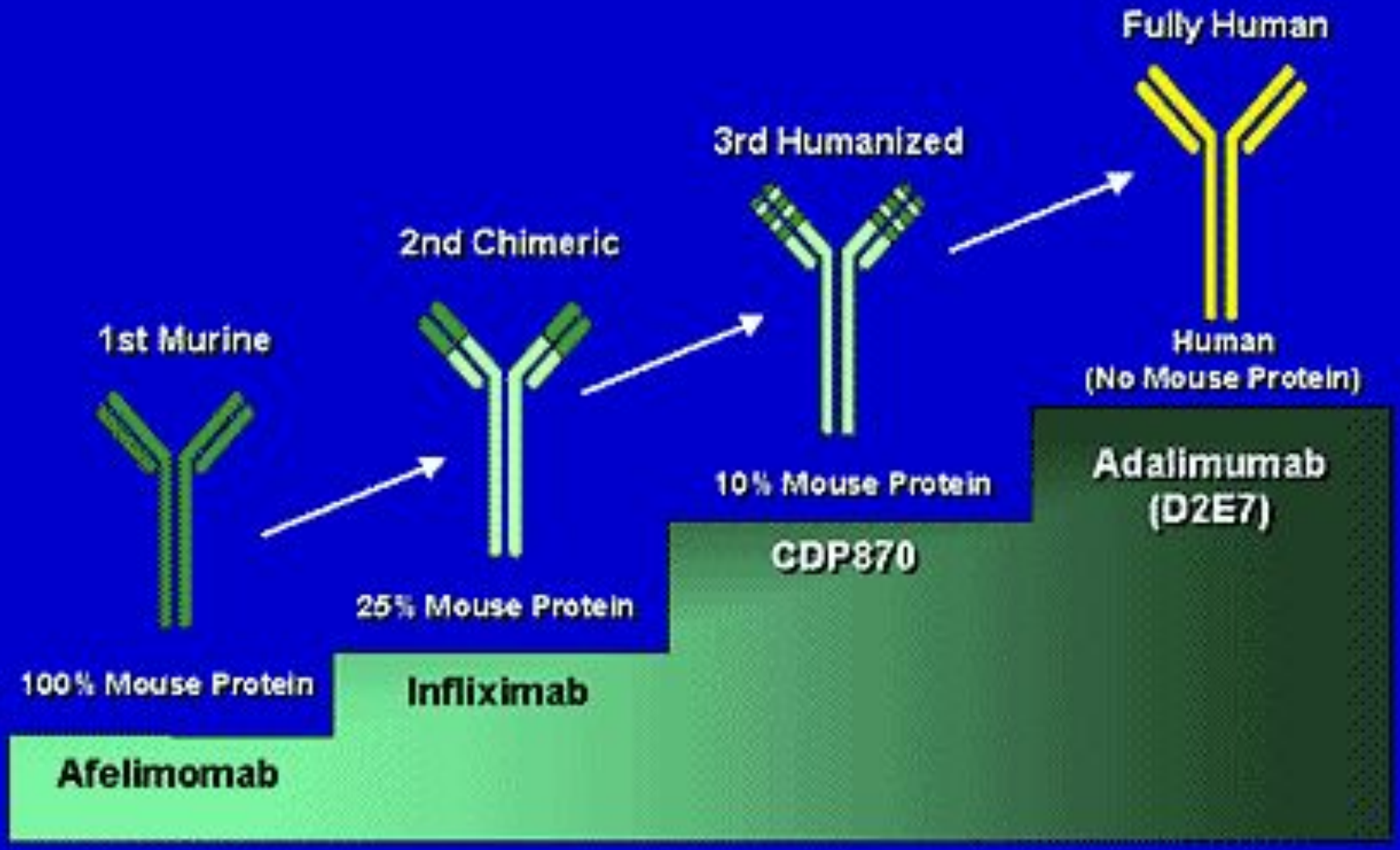
César Milstein
Prize share: 1/3

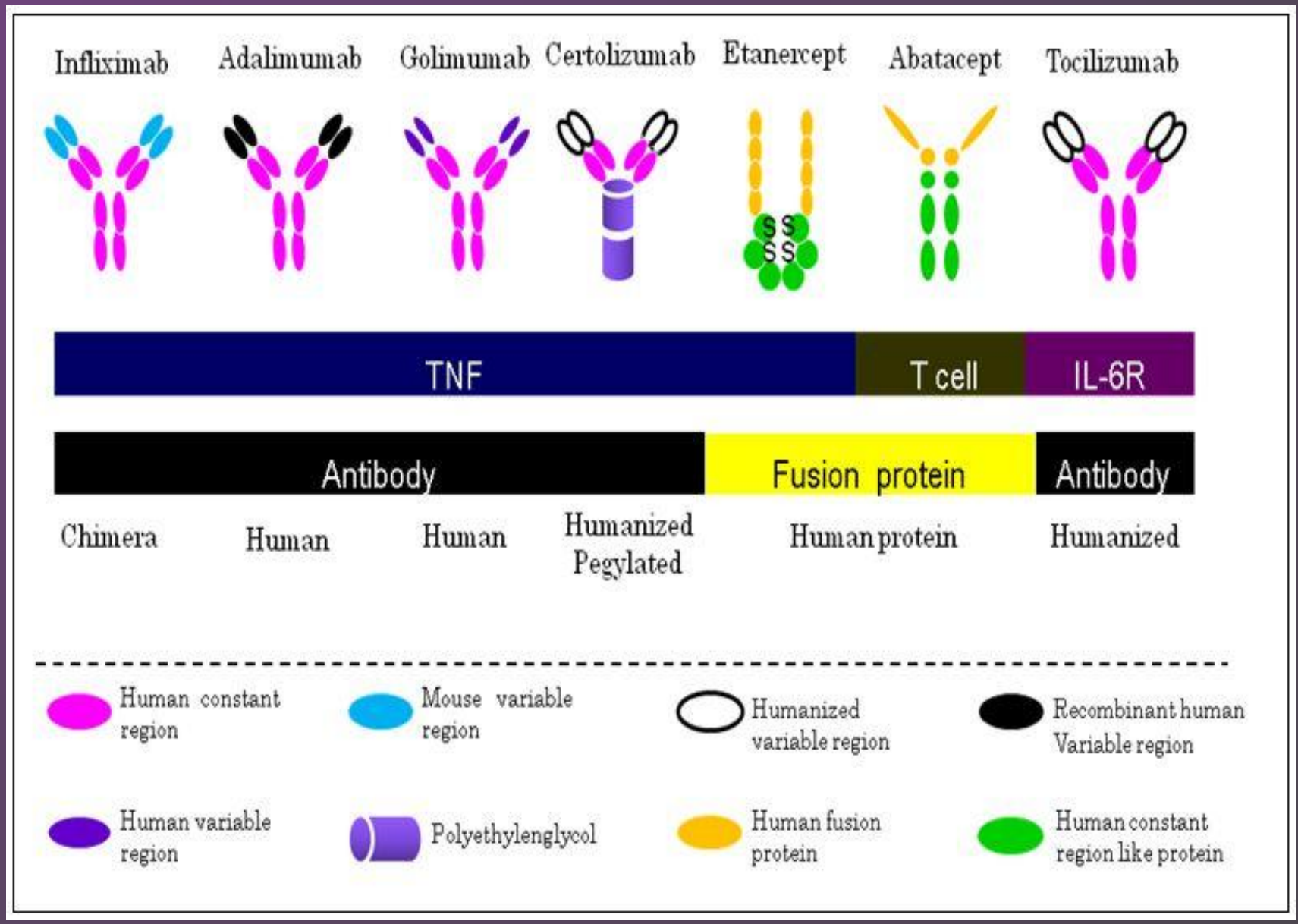
Hybridoma Technology

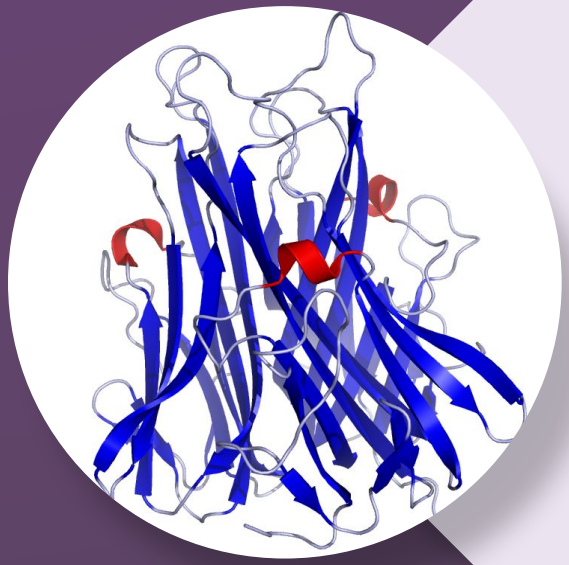


NATIONAL CANCER INSTITUTE

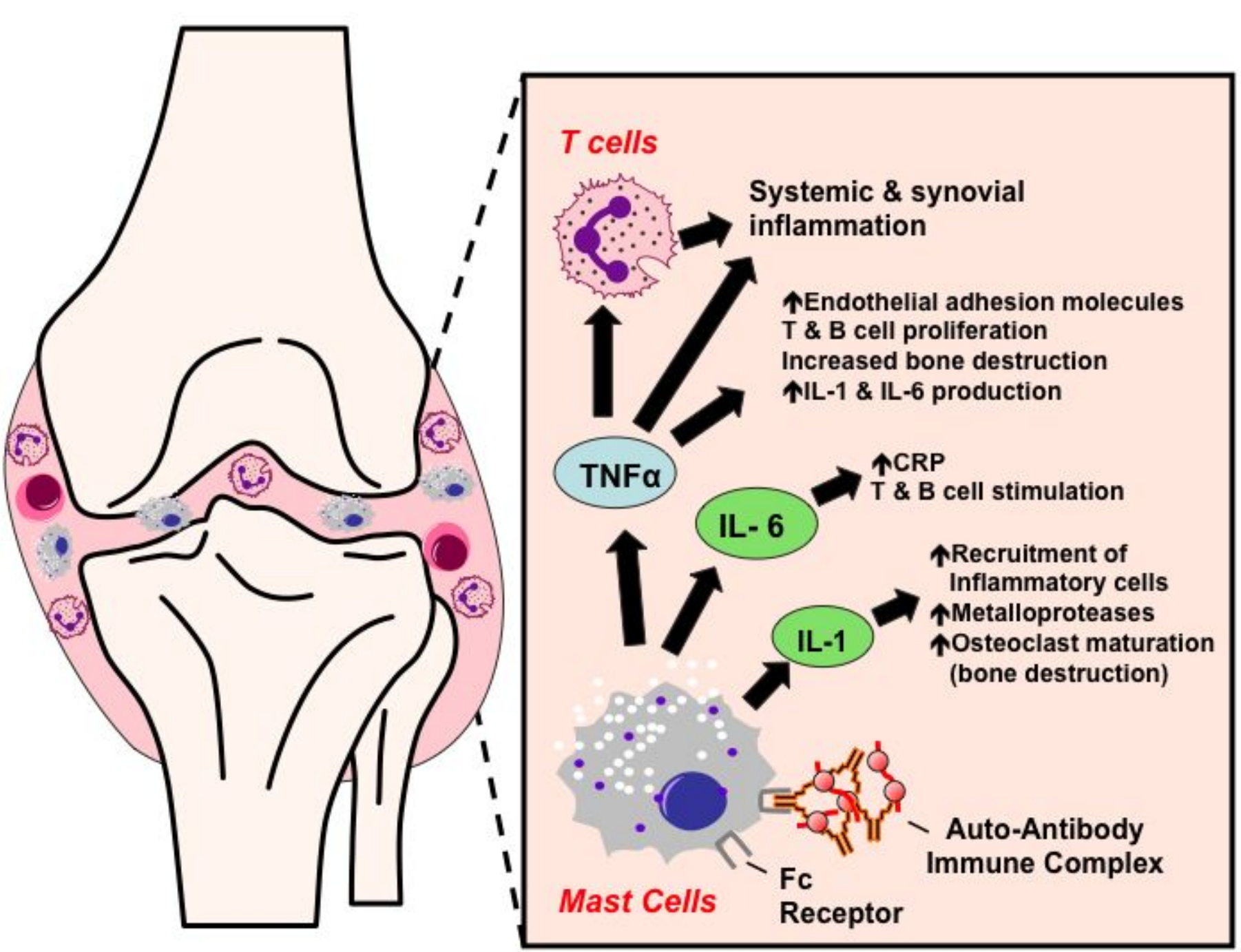
Generations of TNF Antibodies




Infliximab
Adalimumab
Golimumab
Certolizumab
Etanercept
Abatacept
Tocilizumab
S S
S S
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


T cells
Systemic & synovial inflammation
↑Endothelial adhesion molecules
T & B cell proliferation
Increased bone destruction
↑IL-1 & IL-6 production
TNFα
↑CRP
T & B cell stimulation
IL- 6
↑Recruitment of Inflammatory cells
↑Metalloproteases
↑Osteoclast maturation (bone destruction)
IL-1
Auto-Antibody Immune Complex
Fc Receptor
Mast Cells

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

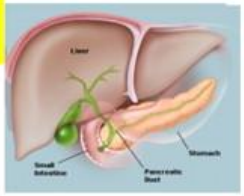
Cancer

TNF-α

Non-alcoholic fatty liver disease

Metabolic diseases

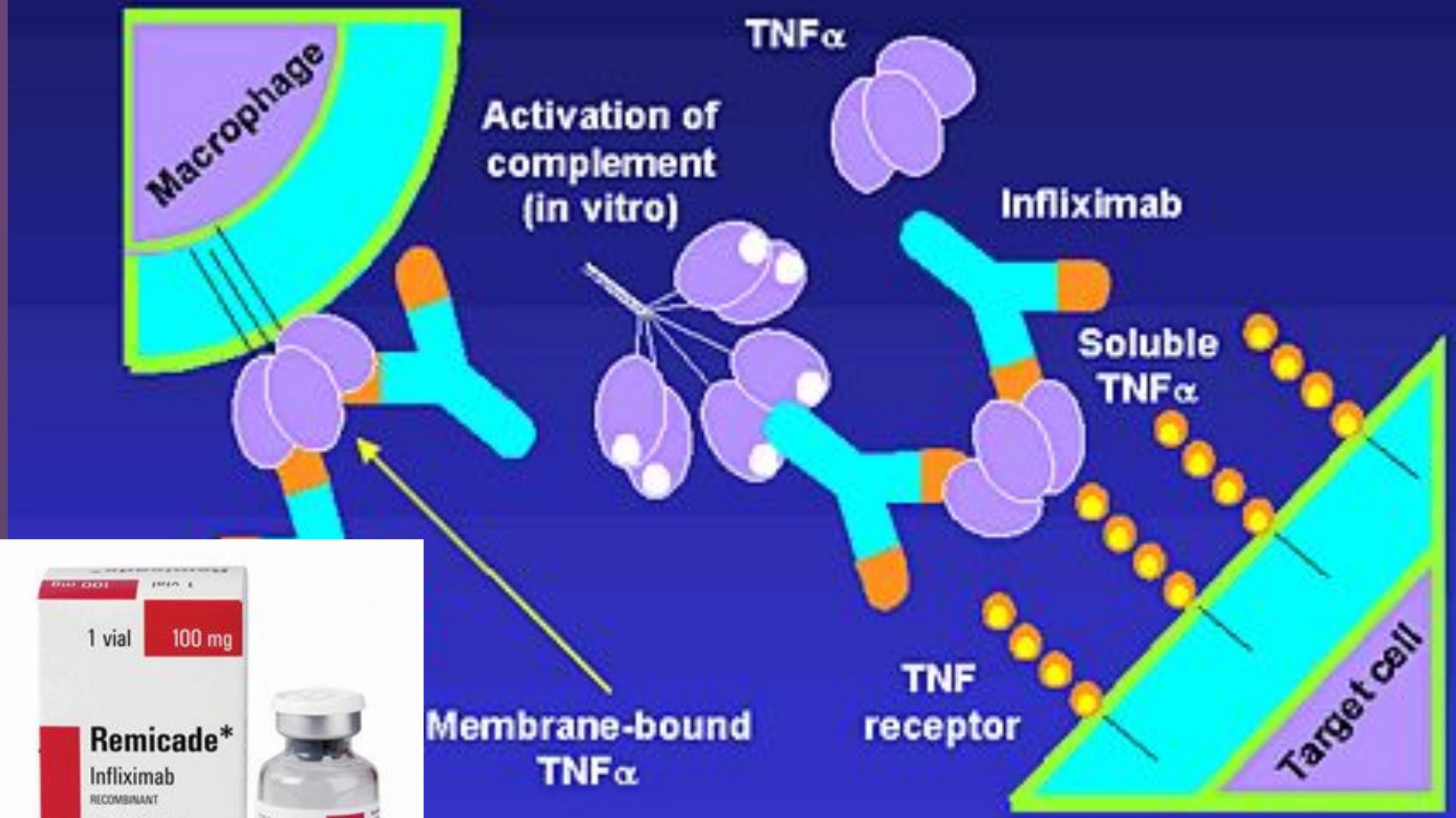
- Obesity
- Diabetes, type 2



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

22000 **UAH**

Хуміра (Адалімумаб):

-повністю людське моноклональне АТ до ФНП-а

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

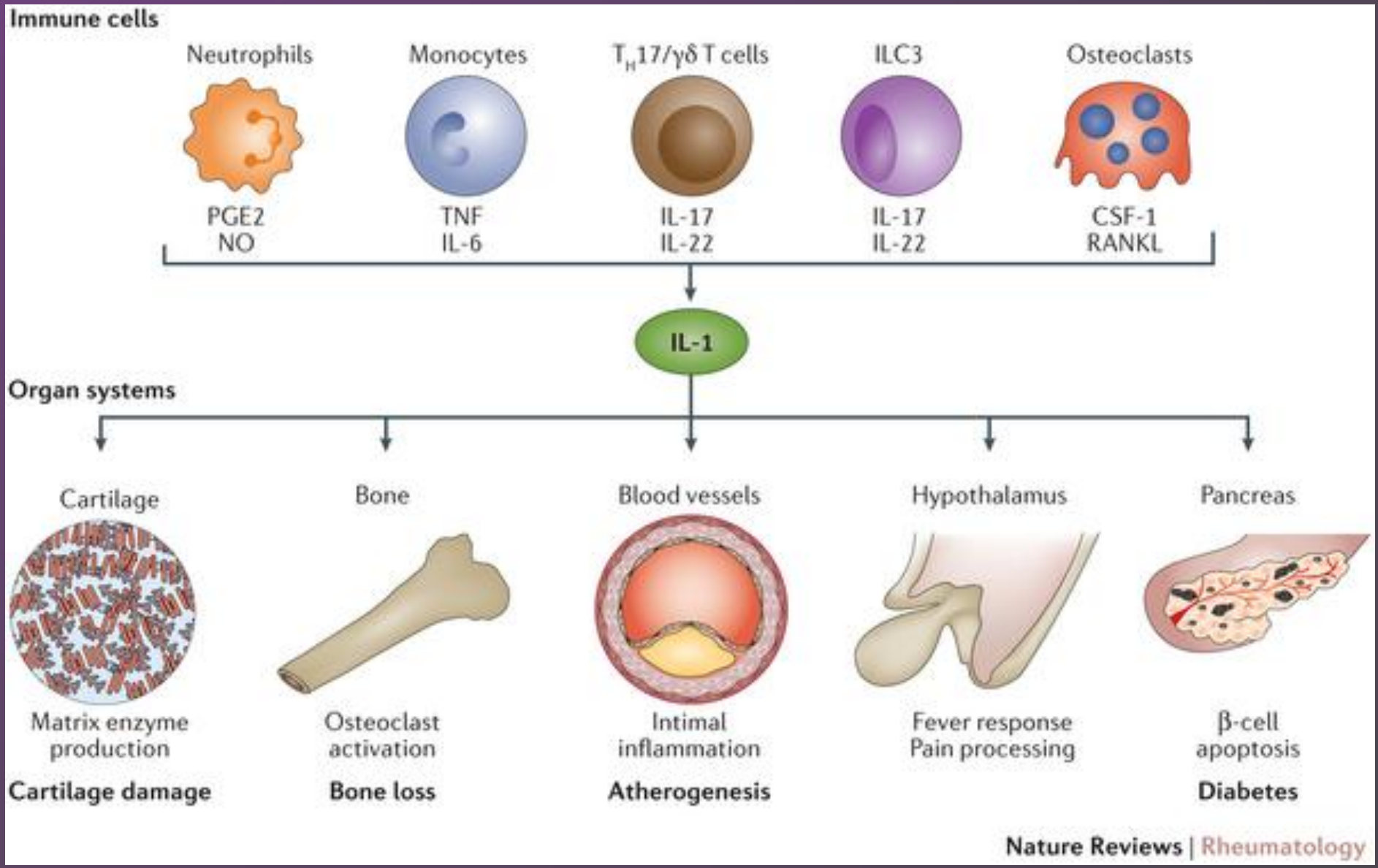
- 40 мг 1 р/2 тижні

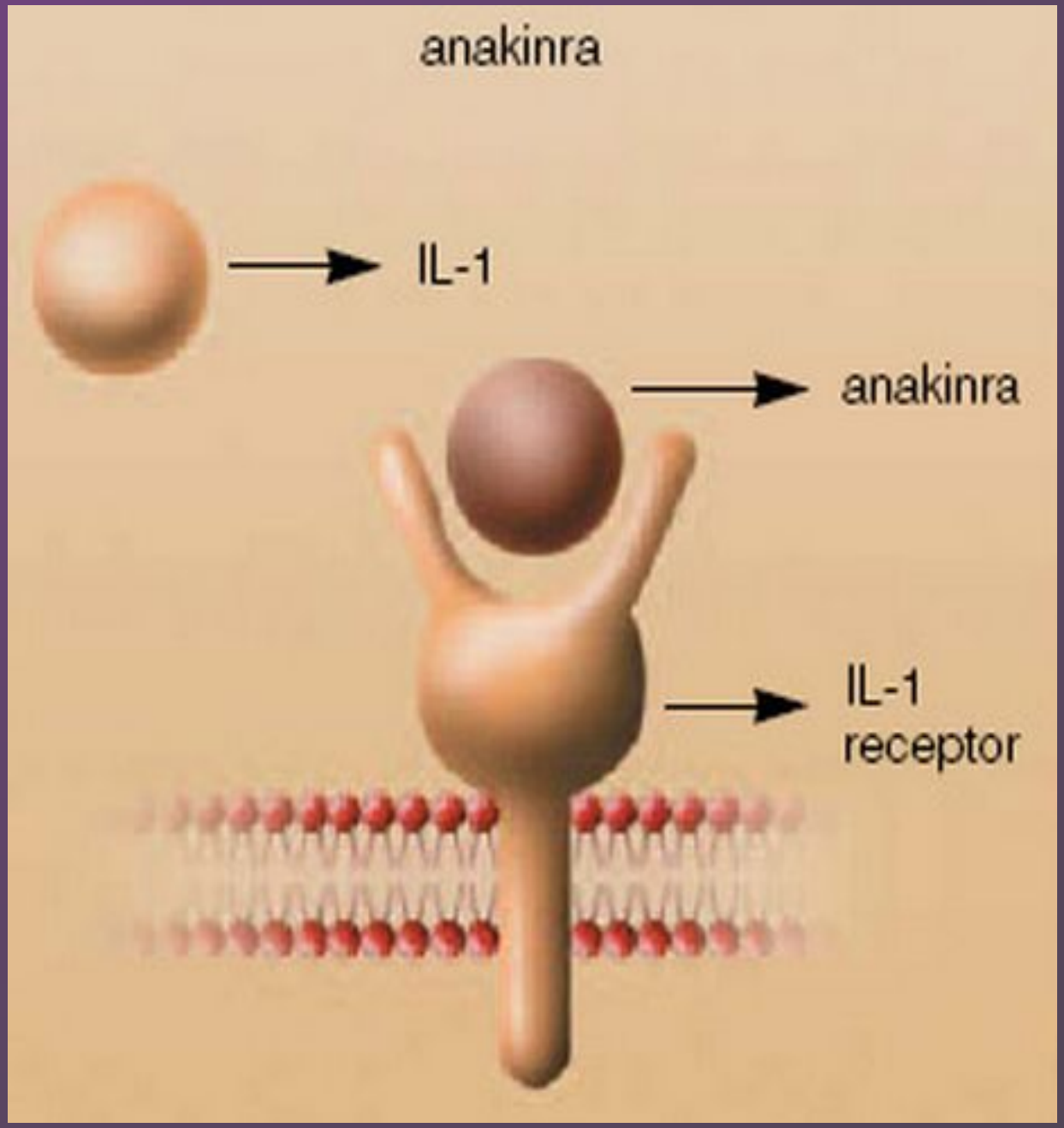
35000 UAH

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

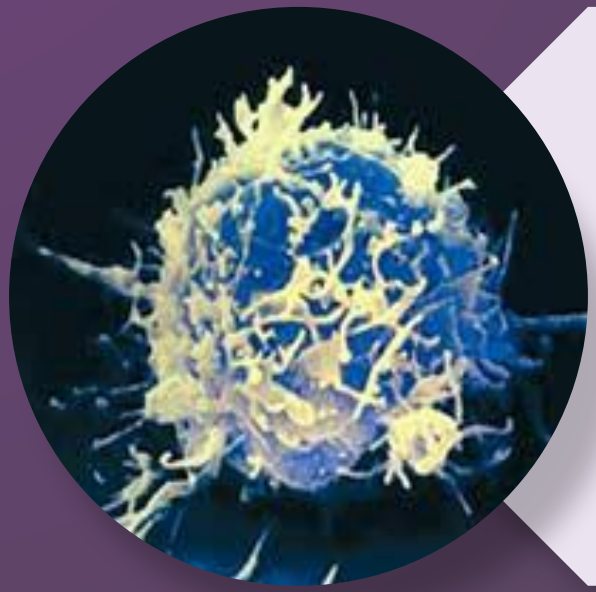

Immune cells
Neutrophils
Monocytes
$T_H17/\gamma\delta$ T cells
ILC3
Osteoclasts
PGE2
NO
TNF
IL-6
IL-17
IL-22
IL-17
IL-22
CSF-1
RANKL
IL-1
Organ systems
Cartilage
Bone
Blood vessels
Hypothalamus
Pancreas
Matrix enzyme production
Osteoclast activation
Intimal inflammation
Fever response
Pain processing
β-cell apoptosis
Cartilage damage
Bone loss
Atherogenesis
Diabetes
Nature Reviews | Rheumatology



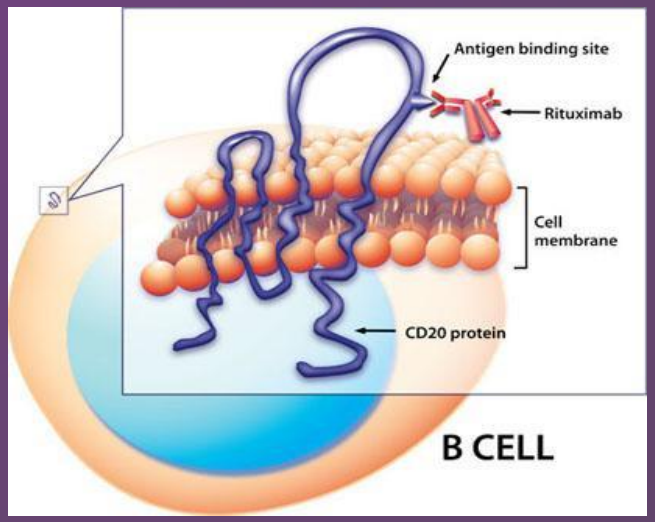
Рекомбінант-ний антагоніст IL-1 (IL1ra)

Анакінра (Кінерет):

- являється штучно синтезованим антагоністом рецептора ІЛ-1
- Синтезирована 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**



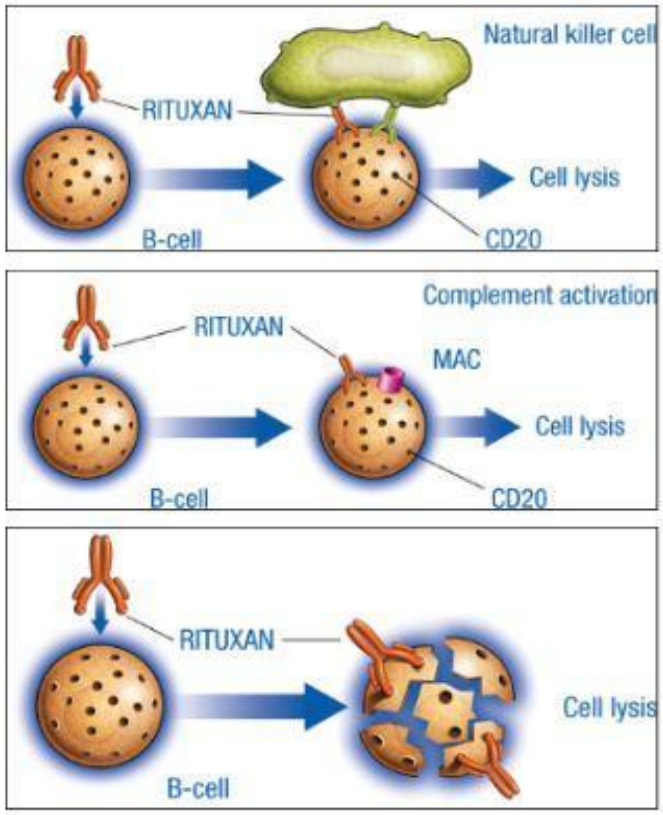
анти-В-клітинні агенти



Антитіла проти В-лімфоцитів – жорстко але ефективно

- Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
- Complement-dependent cytotoxicity
- Apoptosis

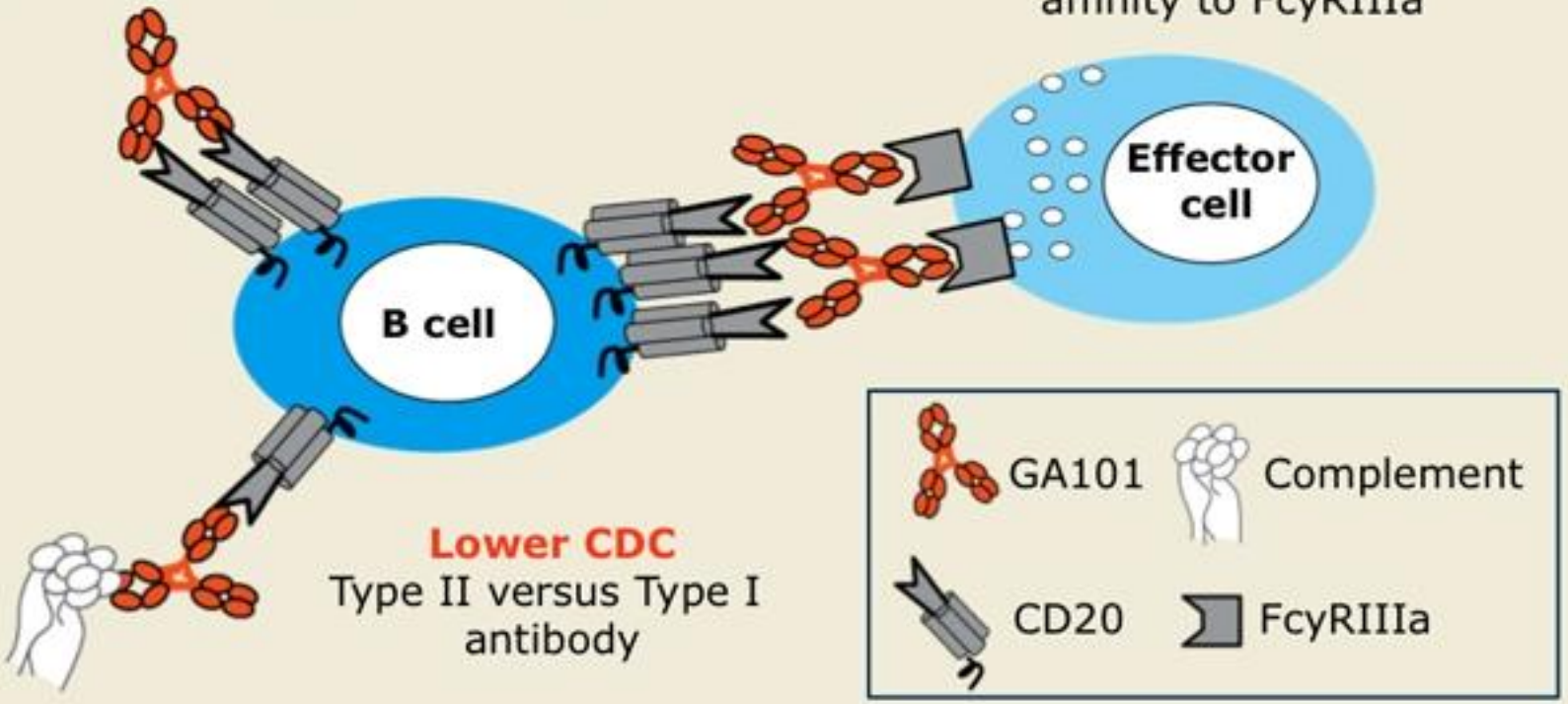
://www.rituxan.com/lymphoma/hcp/MOA/index.m



Obinutuzumab (GA101) Mechanisms of Action

Increased Direct Cell Death
Type II versus Type I antibody

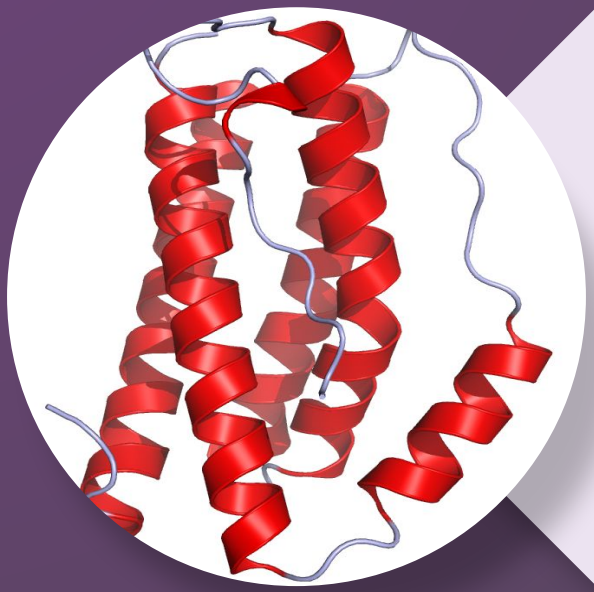
Enhanced ADCC
Glycoengineering for increased affinity to FcγRIIIa



Lower CDC
Type II versus Type I antibody

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.

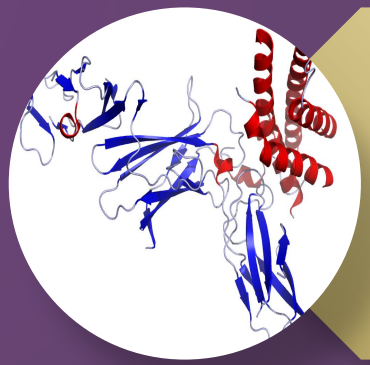
На сьогодні важливу увагу науковці приділяють вивченню ІЛ-6 – плейотропного цитокіну, який має широкий спектр прозапальних біологічних ефектів . Доведено значення ІЛ-6 у розвитку РА порівняно з іншими прозапальними цитокінами

Тоцілізумаб (актемра)

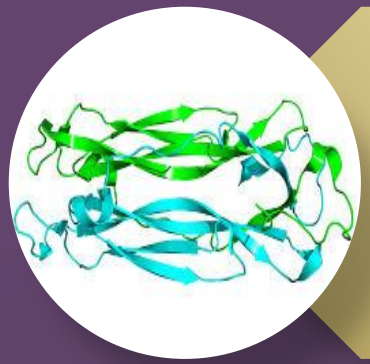
- рекомбінантне гуманізоване моноклональне АТ до рецептора ІЛ-6 класу IGG1

- звязує розчинні та мембранні рецептори ІЛ-6

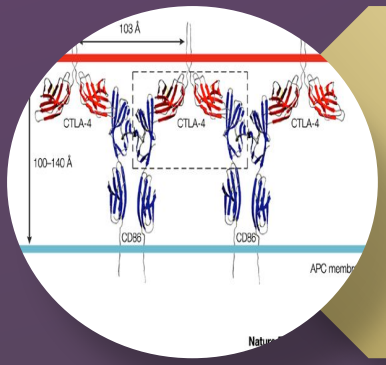
- доза 8 мг/кг



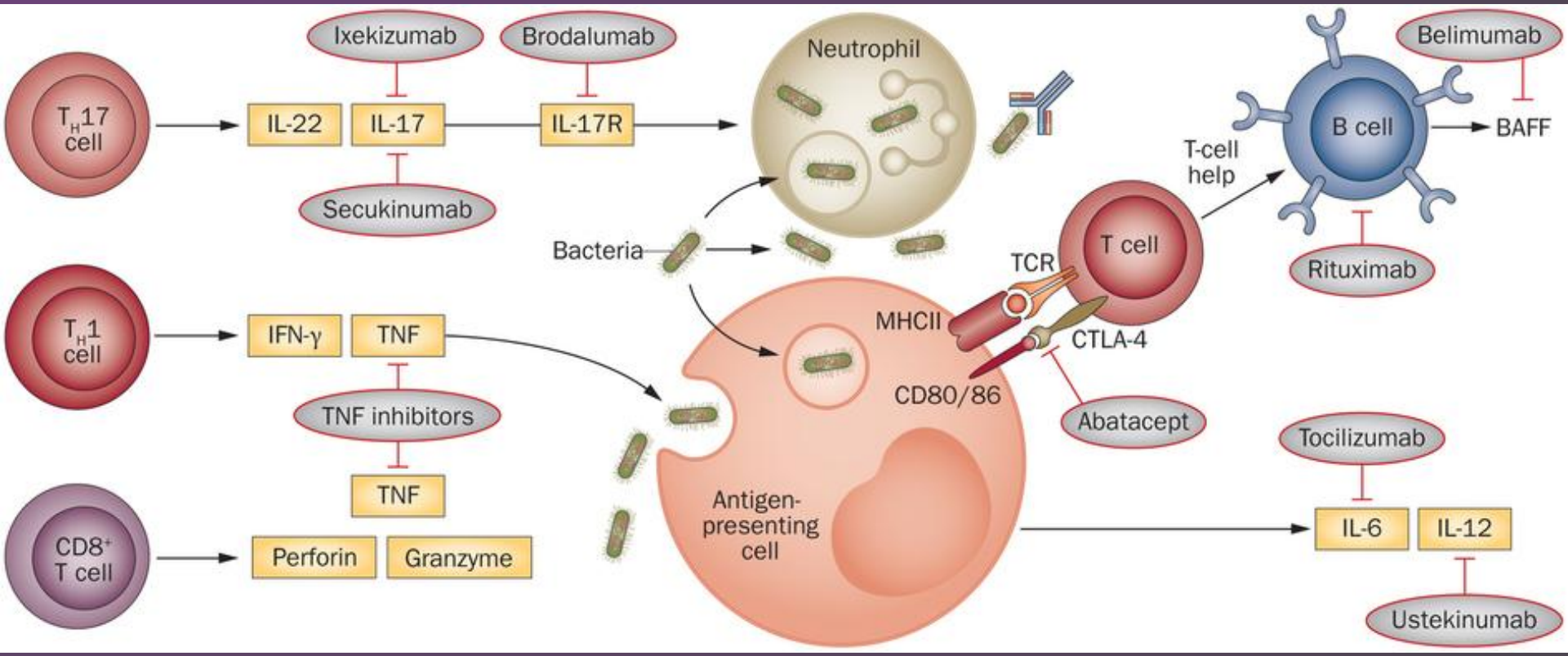
блокатори рец до Іл-12 - устекінумаб



блокатори рец до ІЛ-17 – Бродалумаб, секукінумаб



блокатори CTLA-4 + CD80/86 взаємодії - абатацепт

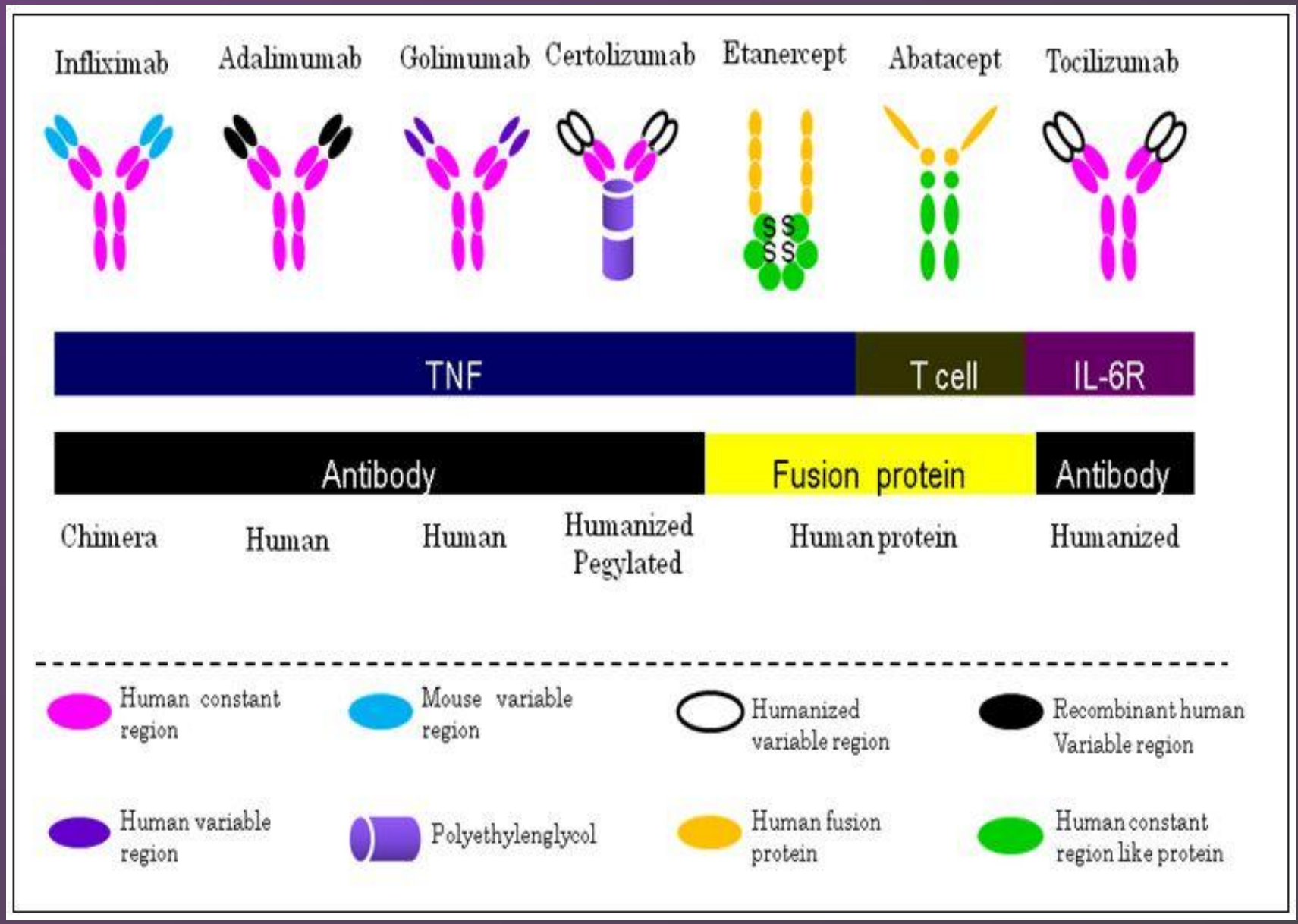

Ixekizumab
Brodalumab
Belimumab
T_H17 cell
IL-22
IL-17
IL-17R
Neutrophil
B cell
BAFF
T-cell help
Secukinumab
Bacteria
T cell
TCR
Rituximab
T_H1 cell
IFN-γ
TNF
MHCII
CTLA-4
TNF inhibitors
CD80/86
Abatacept
Tocilizumab
TNF
Antigen-presenting cell
CD8+ T cell
Perforin
Granzyme
IL-6
IL-12
Ustekinumab

Захворювання, що індукуються біологічними агентами:

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

Нові та перспективні напрямки в лікуванні ревматичних захворювань

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


Infliximab
Adalimumab
Golimumab
Certolizumab
Etanercept
Abatacept
Tocilizumab
S S
S S
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

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-	Inlterleukin
-les-	-	Inflamattory 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 :)