

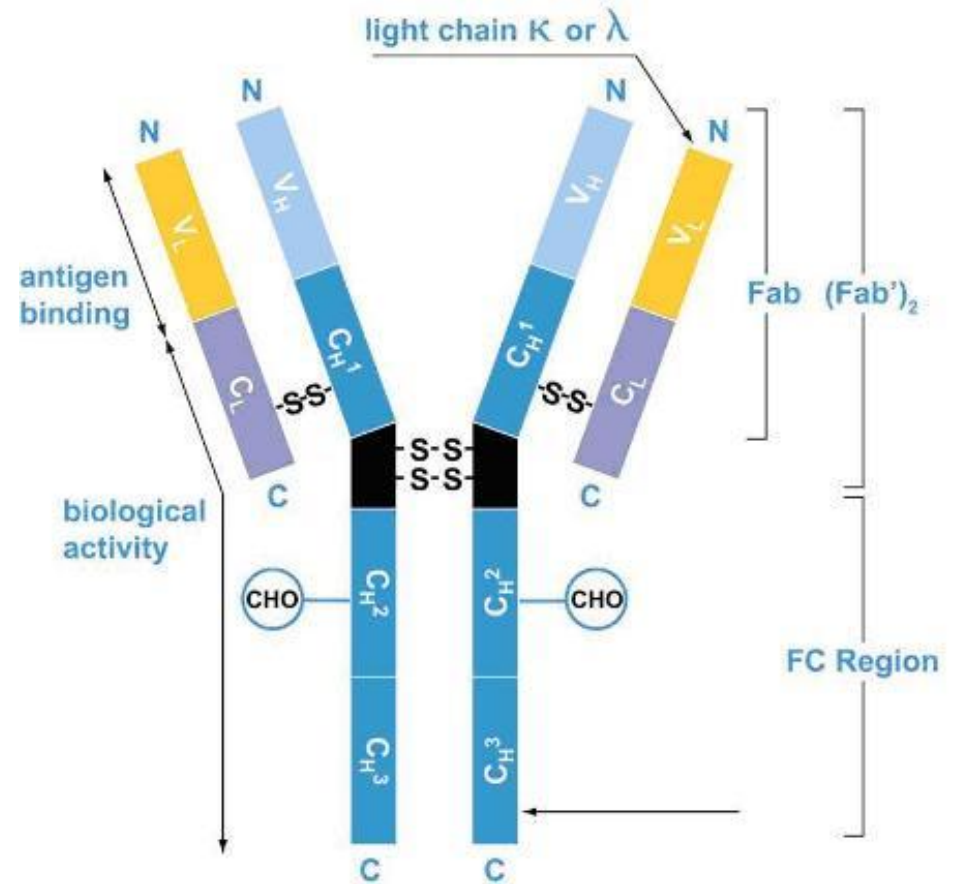
# Μηχανισμοί ανοσογονικότητας των θεραπευτικών πρωτεϊνών

Θάνος Κουτρούμπας  
Ρευματολόγος  
Βόλος

Λευκάδα, 21-24 Ιουνίου 2012

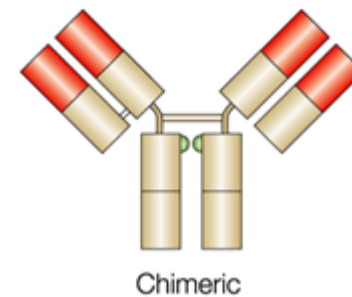
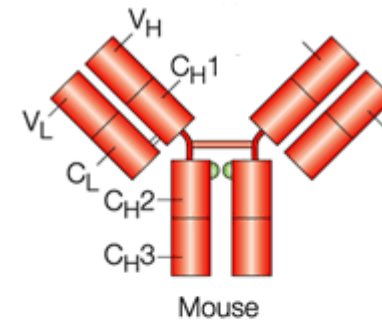
# Μοριακή δομή βιολογικών φαρμάκων

- Σταθερό τμήμα
- Τμήμα σύνδεσης αντιγόνου



# Μοριακή δομή βιολογικών φαρμάκων: χιμαιρικά αντισώματα

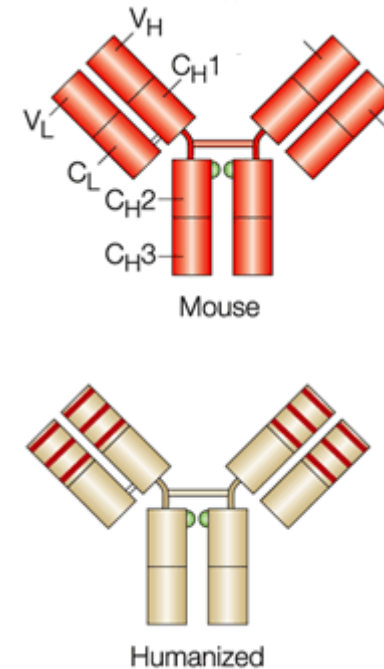
Ανθρώπινο αντίσωμα στο  
οποίο έχει συνδεθεί τμήμα  
σύνδεσης αντιγόνου από  
ποντίκι



Infliximab  
Rituximab

# Μοριακή δομή βιολογικών φαρμάκων: εξανθρωπισμένα αντισώματα

Ανθρώπινο αντίσωμα στο οποίο έχουν προστεθεί συγκεκριμένα σημεία από αντίσωμα ποντικού (complementarity-determining regions-CDRs) στο τμήμα σύνδεσης αντιγόνου



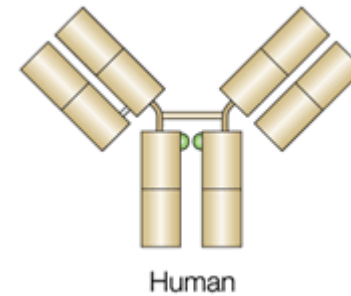
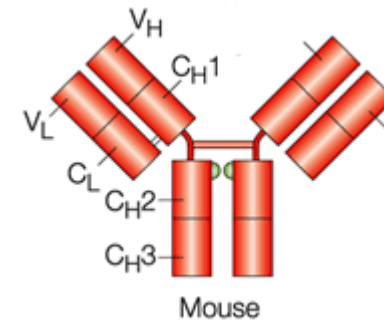
Tocilizumab

# Μοριακή δομή βιολογικών φαρμάκων: ανθρώπινα αντισώματα

Hybridoma technology

Phage display technology

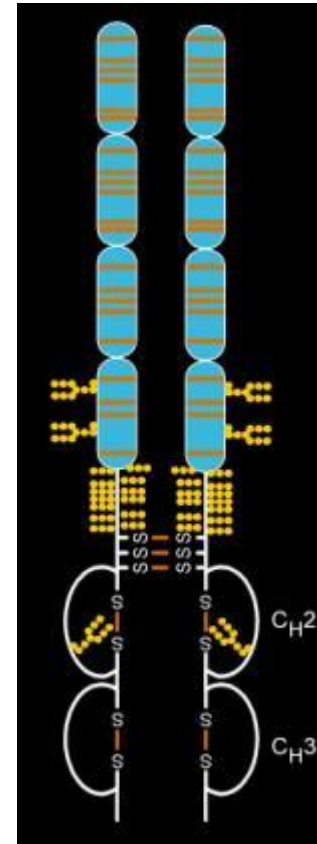
Transgenic mice



Adalimumab  
Golimumab

# Μοριακή δομή βιολογικών φαρμάκων: πρωτεΐνες σύντηξης

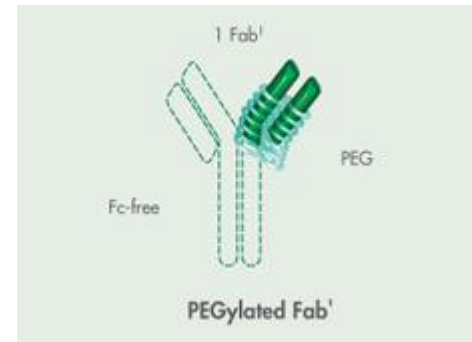
Σύντηξη θεραπευτικού  
τμήματος με το σταθερό  
τμήμα ανθρώπινης IgG



Etanercept  
Abatacept

# Μοριακή δομή βιολογικών φαρμάκων: Τμήμα ανοσοσφαιρίνης

Τμήμα εξανθρωπισμένου  
αντισώματος (Fab)  
συνδεδεμένο με Polyethylene  
glycol (PEG)



Certolizumab pegol

## Fact

Όλα τα θεραπευτικά πρωτεϊνικά προϊόντα προκαλούν την παραγωγή αντισωμάτων



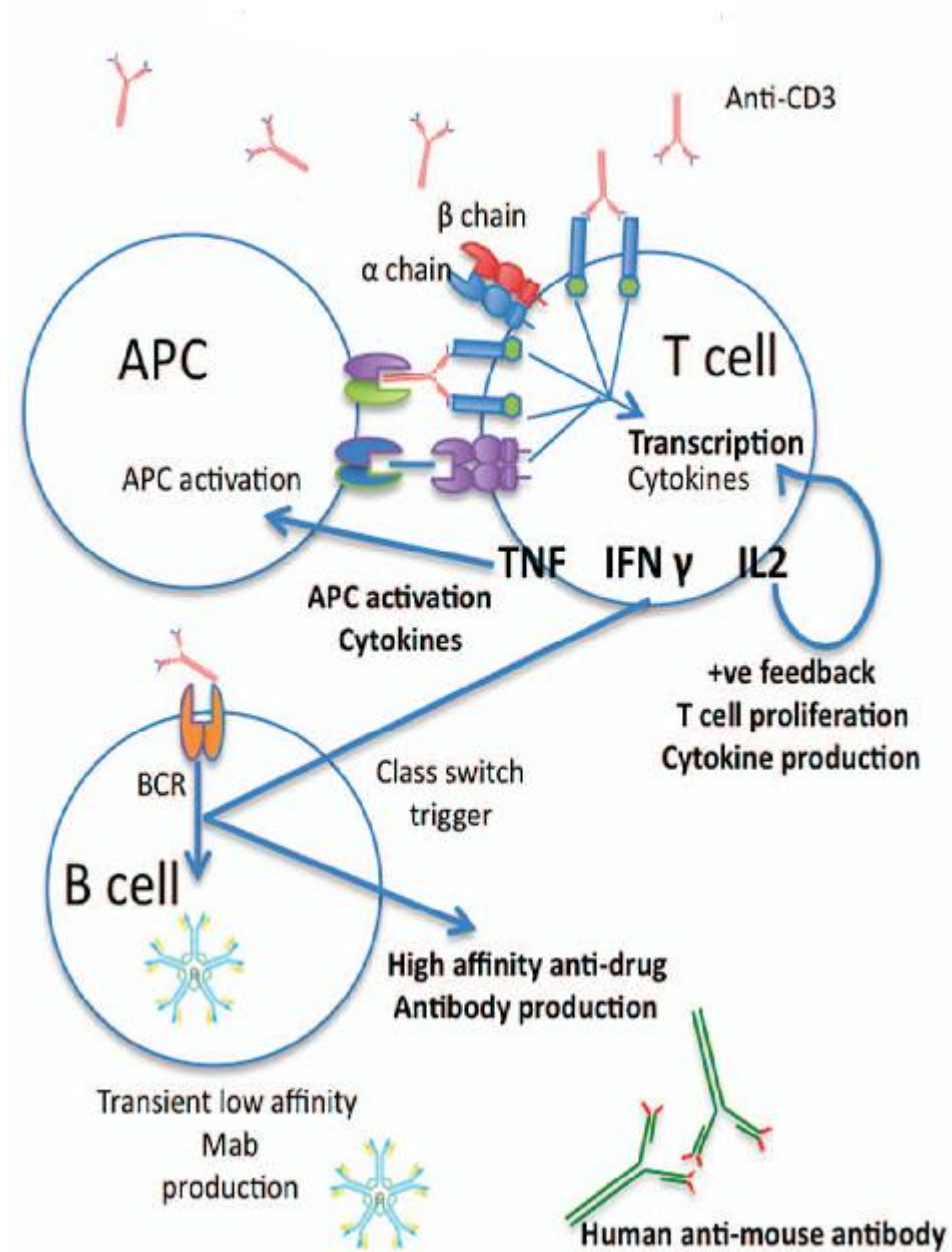
# Ο μηχανισμός

Αντιγονοπαρουσίαση

Ενεργοποίηση Τ λεμφοκυττάρου

Ενεργοποίηση Β λεμφοκυττάρου

Παραγωγή αντισωμάτων



## Από τι επηρεάζεται η αντιγονικότητα ;

1. Φάρμακο
2. Ασθένεια
3. Ασθενής
4. Μέθοδο μέτρησης!

# Από τι επηρεάζεται η αντιγονικότητα ;

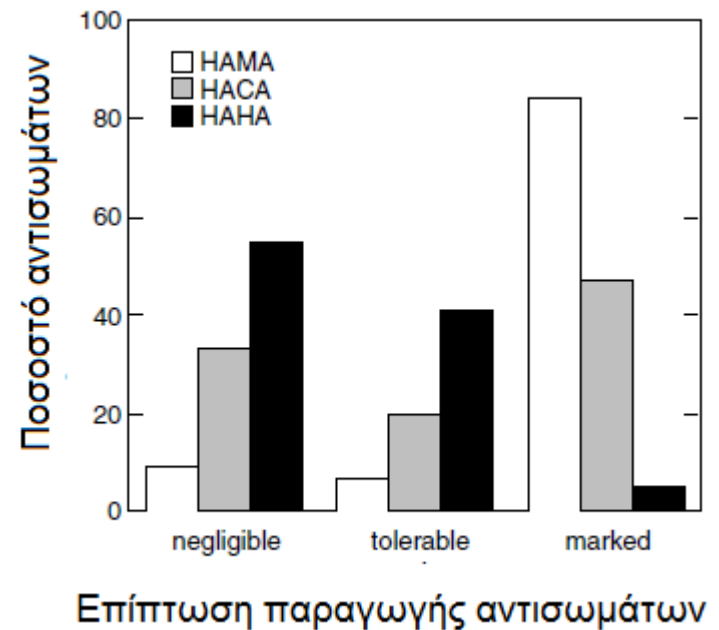
## Μοριακή δομή;

Θεωρητικά:

- Αντιγονικότητα

χιμαιρικά > εξανθρωπισμένα >  
ανθρώπινα αντισώματα

- Η πεγκυλίωση μειώνει την αντιγονικότητα



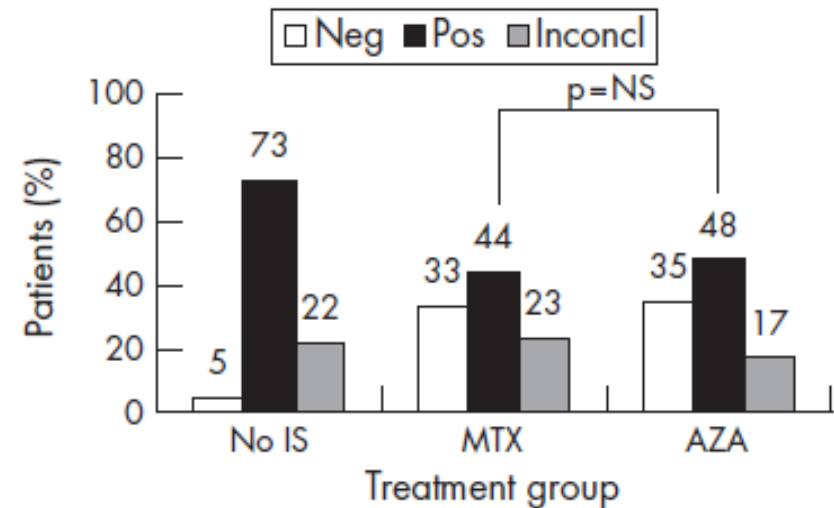
Hwang and Foote, Methods 2005

Από τι επηρεάζεται η αντιγονικότητα ;

Ταυτόχρονη ανοσοκατασταλτική αγωγή;

Η συνχορήγηση MTX μειώνει  
το ποσοστό παραγωγής  
αντισωμάτων

Το ίδιο συμβαίνει με AZA και  
κορτικοειδή

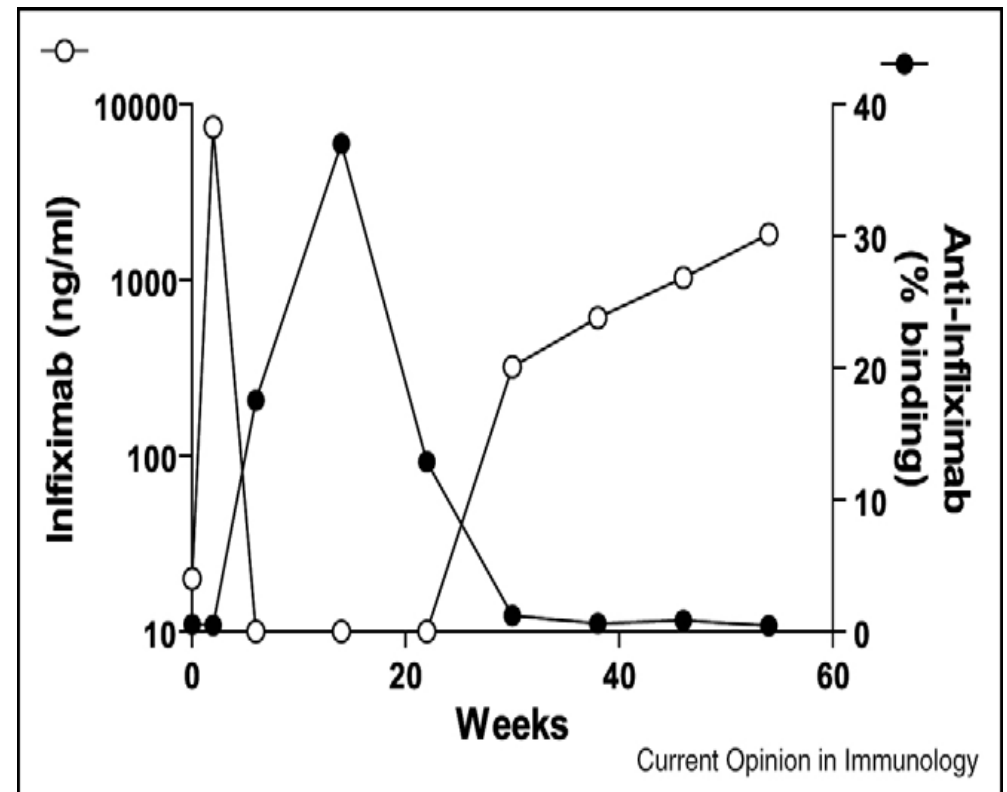


Van Assche, Gut 2011  
Vermeire et al, Gut 2007

# Από τι επηρεάζεται η αντιγονικότητα ;

Δόση;

Οι μεγαλύτερες δόσεις (και συγκεντρώσεις) των βιολογικών φαρμάκων σχετίζονται με μειωμένη αντιγονικότητα



Aarden et al, Curr Opin Immunol 2008

Από τι επηρεάζεται η αντιγονικότητα ;

Νόσημα;

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Συστηματικός ερυθηματώδης  
λύκος

Νόσος Crohn

Ελκώδης κολίτιδα

Ψωριασική αρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική  
σπονδυλοαρθρίτιδα

Καρκίνος

Αιματολογικές κακοήθειες

Πολλαπλή σκλήρυνση

Από τι επηρεάζεται η αντιγονικότητα ;

Νόσημα;

Αδύνατη η σύγκριση:

- Διαφορετικά δοσολογικά σχήματα
- Διαφορετικές συνχορηγούμενες θεραπείες
- Διαφορετικές μέθοδοι ανίχνευσης
- Διαφορετικοί πληθυσμοί

# Από τι επηρεάζεται η αντιγονικότητα ;

## Ασθενής;

Πολυμορφισμοί γονιδίου IL-10  
σχετίζονται με μειωμένη  
αντιγονικότητα

SNP, genotype	Anti-adalimumab antibodies		OR (95% CI)	<i>P</i>
	No. (%) negative (n = 167)	No. (%) positive (n = 25)		
-2849				
AA or GA	78 (47)	17 (68)		
GG	89 (53)	8 (32)	0.41 (0.17–1.01)	0.05
-1082				
GG or GA	121 (73)	25 (100)		
AA	46 (28)	0 (0)	0.05 (0.003–0.86)	0.001
-819				
TT or TC	77 (46)	4 (16)		
CC	90 (54)	21 (84)	4.49 (1.48–13.65)	0.004

Bartelds et al, Arthritis Rheum 2009



# Συγκριση μεταξύ διαφόρων τύπων αντισωμάτων έναντι φαρμάκου

- Πολυκλωνικά
- Εναντι ολόκληρου του ανισώματος ή τμήματος (πχ infliximab, abatacept)
- Παροδικά ή μόνιμα;
- Εξουδετερωτικά ή όχι;

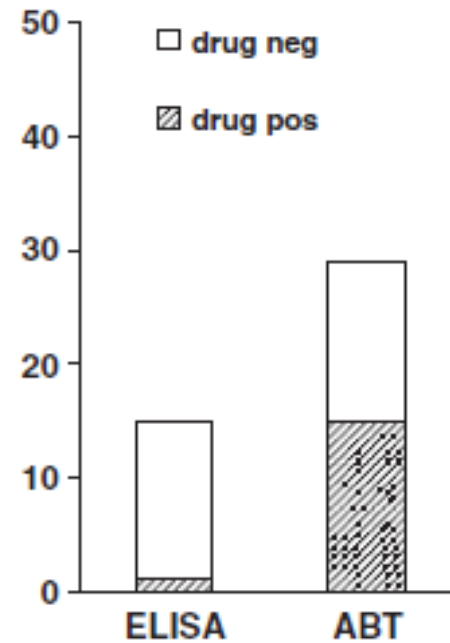
# Η αντιγονικότητα επηρεάζεται από τη μέθοδο μέτρησης

- ELISA
- Antigen binding assays
- Ψευδώς θετικά:  
Ρευματοειδείς παράγοντες
- Ψευδώς αρνητικά:  
Παρεμβολή φαρμάκου (drug interference)

# Drug interference

## ELISA

Δεν μετρούνται τα αντισώματα που είναι συνδεδεμένα με φάρμακο (ψευδώς αρνητικό)



Hart et al, JIM 2011

# Μέτρηση αντισωμάτων ή μέτρηση φαρμάκου;

		Disease control		
		Optimal	Acceptable	Inadequate
Serum level	High	Dose reduction	Dose unchanged <sup>*</sup>	Switch
	Target range	Dose unchanged	Consider increasing the dose <sup>#*</sup>	
	Low	Dose unchanged <sup>§</sup>	Increase the dose <sup>#</sup>	

Mulleman et al, Joint Bone Spine 2012