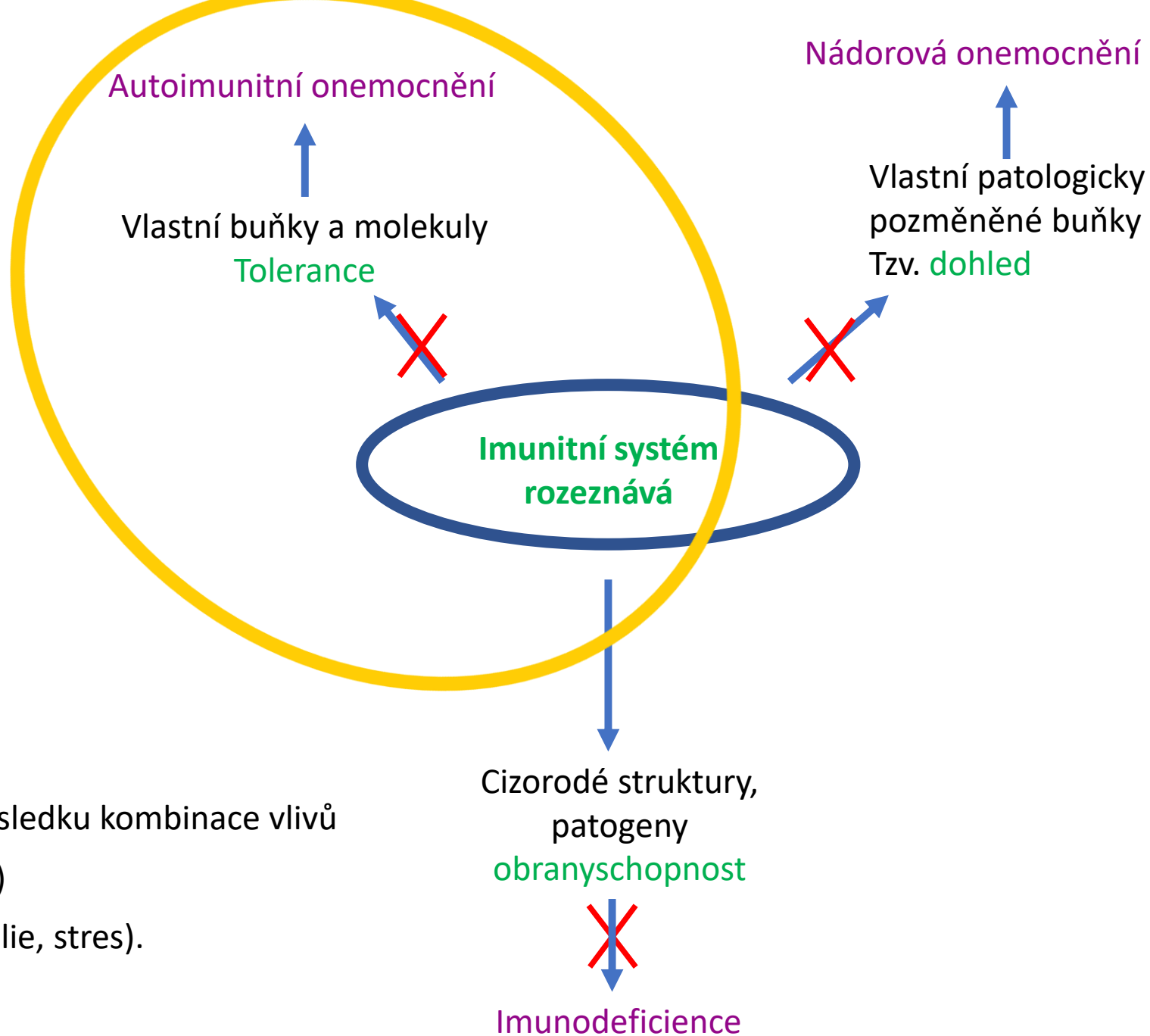


Protilátky 2

Ing. Eva Benešová, Ph. D.
Eva.Benesova@vscht.cz

Autoimunitní onemocnění

- Podstata : poškození vlastních tkání autoimunitní reakcí.
- Selhání mechanismu autotolerance.
- K poruše autotolerance dochází v důsledku kombinace vlivů
 - vnitřních (genetických, endokrinních)
 - vnějších (infekce, UV záření, chemikálie, stres).



Dělení autoimunitních onemocnění

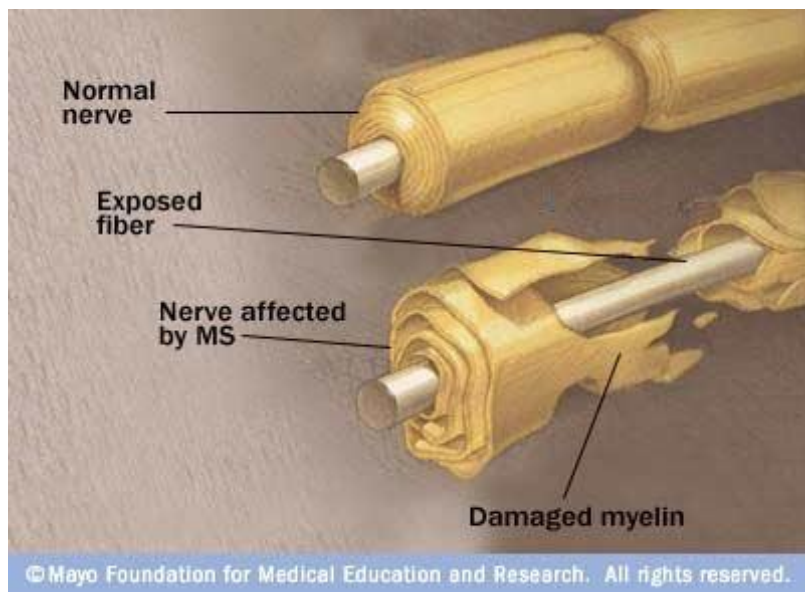
- **Systémová (orgánově nespecifická)** – např. revmatoidní artritida, lupus erythematoses
- **Orgánově lokalizovaná** – např. Crohnova choroba
- **Orgánově specifická** – např. roztroušená skleróza, diabetes mellitus typ 1,

Podstata léčby AI

utlumit imunitní systém pacienta
rizika

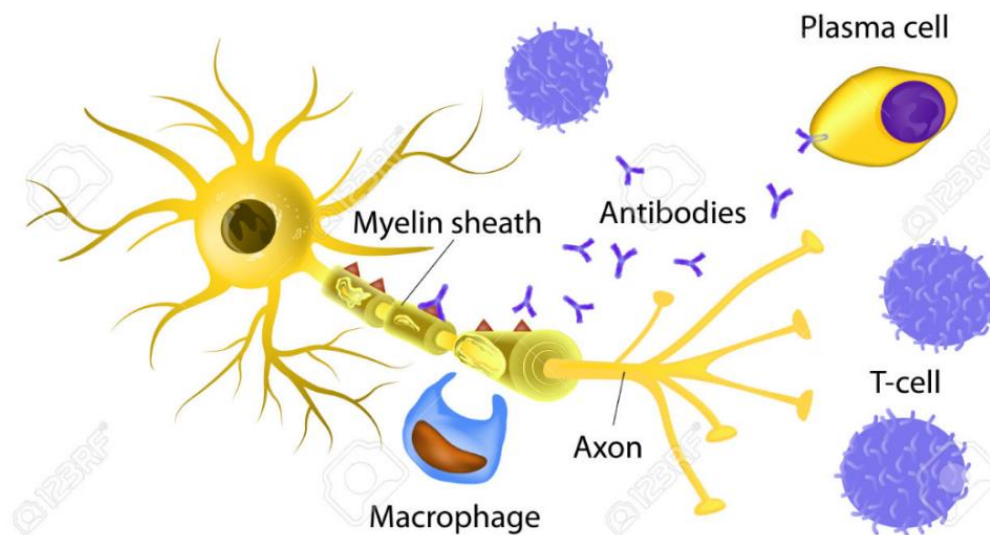
Roztroušená skleróza

chronické autoimunitní neurodegenerativní onemocnění
Abnormální reaktivita T-lymfocytů proti myelinovému proteinu
Poškození nervové tkáně
Přesná příčina není známa
Obvykle období atak a remisí



<http://www.domovsvatehojosefa.cz/roztrousena-skleroza.html> (23-11-2017)

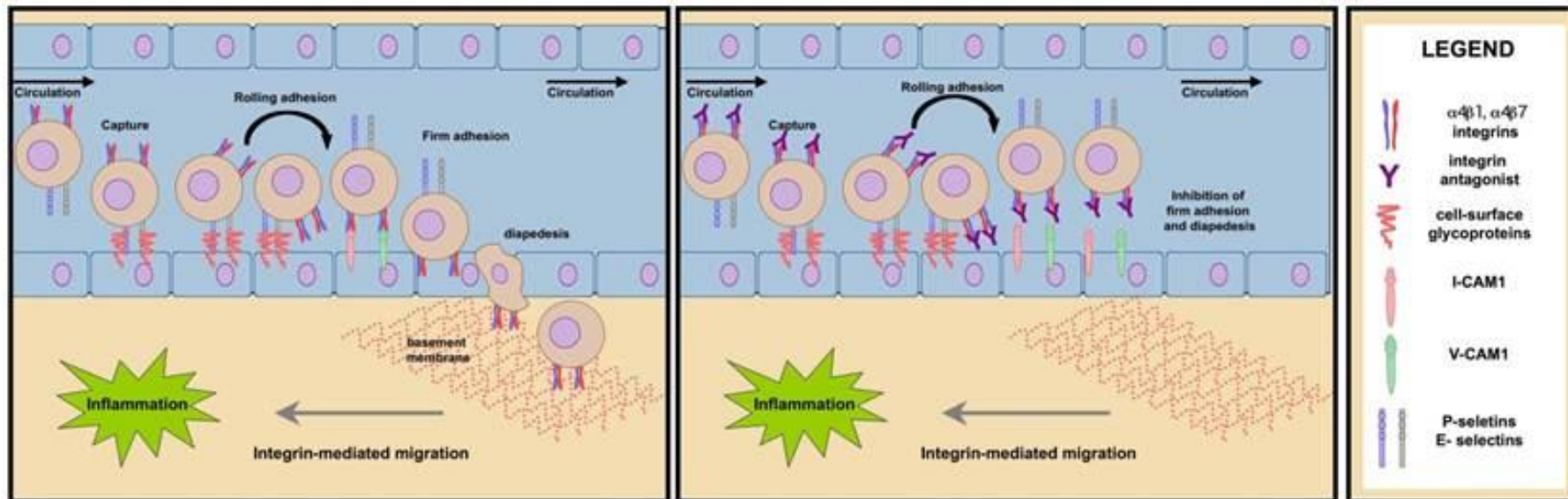
AUTOIMMUNE DISEASE



https://cz.123rf.com/photo_36569805_autoimunitn%C3%AD-onemocn%C4%9Bn%C3%AD.-roztrou%C5%A1en%C3%A1-skler%C3%B3za---imunitn%C3%AD-bu%C5%88ky-napadaj%C3%AD-myelinov%C3%A9-pochvy,-kter%C3%A1-obkl.html?fromid=c2ZFWHgXRoa1p4R3BxLzdJeklqUT09 (20.11.2017)

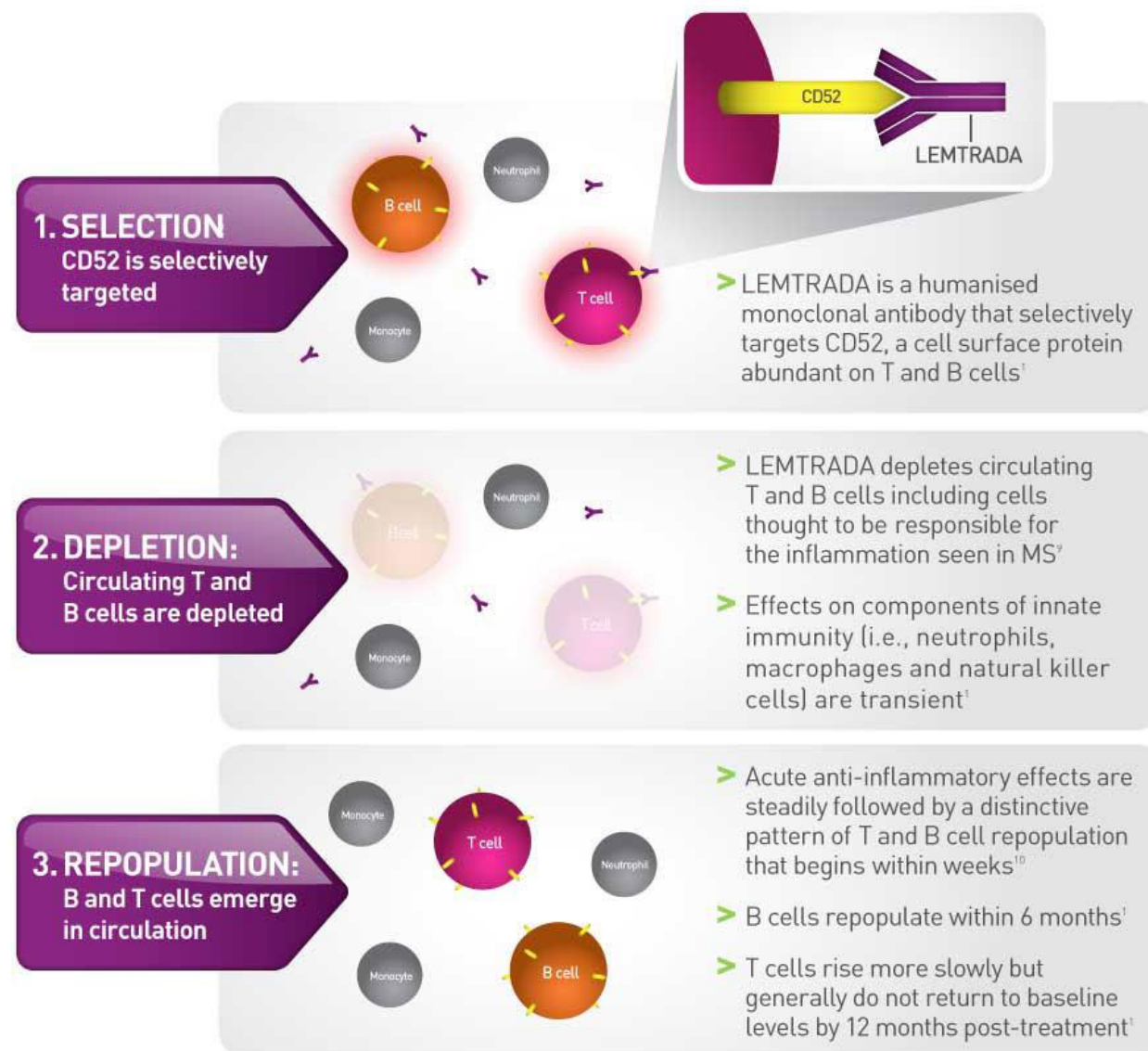
Natalizumab (Tysabri)

Tysabri/Antegren	
Generický název	Natalizumab
Látka	humanizovaná mAb proti $\alpha 4$ -integrinu
Indikace	aktivní relabující roztroušená skleróza Crohnova choroba
Výroba	myší myelomová linie (NS0)
Povolení	2004
Pozn.	<p>Blokování vazby $\alpha 4$-integrinu je důležité proto, že je tím zabráněno autoreaktivním leukocytům v jejich působení mimo krevní řečiště, především v místech s chronickými zánětlivými procesy, jako je tomu v případě roztroušené sklerózy i Crohnovy choroby.</p> <p>V roce 2005 byl Natalizumab na krátkou dobu stažen z trhu kvůli výskytu případů progresivní multifokální leukoencefalopatie. V roce 2006 byl po zvážení přínosů a rizik vrácen na trh.</p> <p>Aplikace 1x za 4 týdny.</p> <p>Léčivo je FDA schválené i pro léčbu Crohnovy choroby.</p> <p>„Blockbuster“</p>



Lemtrada/ Alemtuzumab

Lemtrada	
Generický název	Alemtuzumab
Látka	humanizovaná mAb proti povrchovému antigenu CD52
Indikace	Roztroušená skleróza
Výroba	CHO buňky
Povolení	2013
Pozn.	Historicky první „humanizovaná“ monoklonální protilátka. Původně pod názvem Campath schválen k léčbě chronické lymfocytární leukémie Využití i v transplantologii.

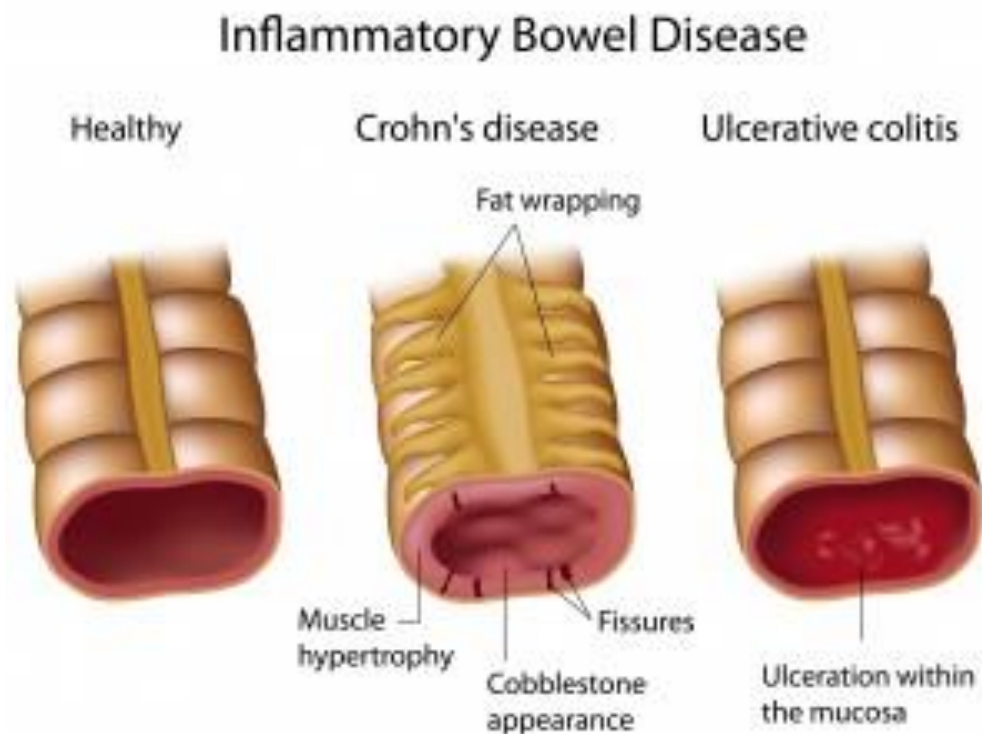


Bioléčiva pro léčbu roztroušené sklerózy

Zinbryta	
Generický název	Daclizumab
Látka	humanizovaná mAb proti IL-2 receptoru
Indikace	léčba relabující remitující roztroušené sklerózy
Výroba	myší buněčná linie (NS0)
Povolení	v procesu povolování
Pozn.	<p>Daclizumab (Zenapax) – povolený FDA v roce 1997 a EMA 1999 byl využíván v transplantologii. V této indikaci byl však z komerčních důvodů v roce 2008 (EU)/2009 (USA) stažen z trhu.</p> <p>Daclizumab inhibuje IL-2 zprostředkovanou aktivaci lymfocytů a dále jeho účinkem dochází k aktivaci NK buněk (CD56^{bright}), které hrají důležitou roli v regulaci imunitního systému.</p>

Ofatumumab/Arzerra (mAb proti CD20),
off-label rituximab/MabThera.

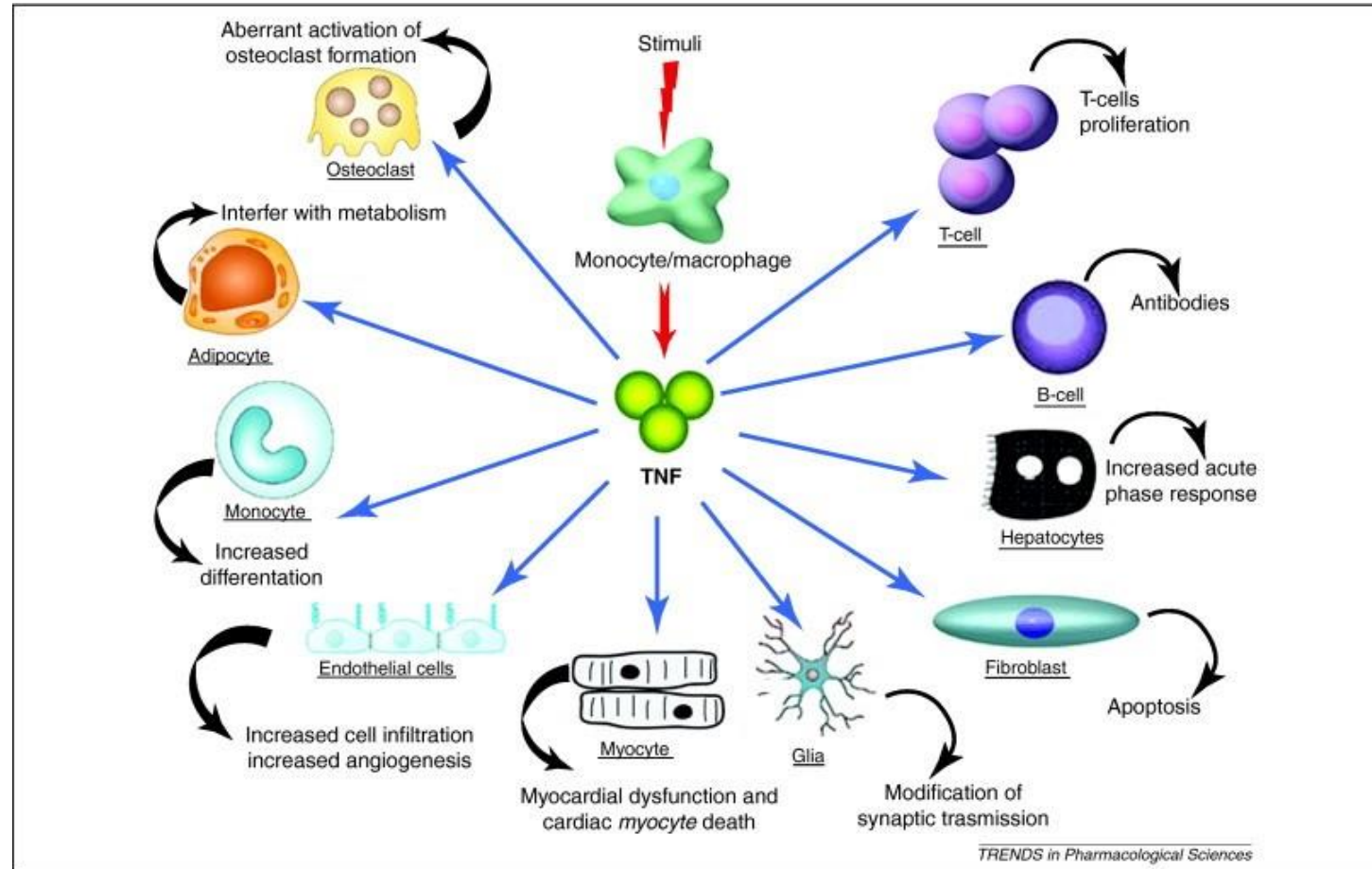
Idiopatické střevní záněty



- Crohnova choroba – chronické onemocnění některé části trávicí trubice, zánět v celém rozsahu střevní stěny
- Ulcerózní kolitida – chronické zánětlivé postižení sliznice tlustého střeva a rektu
- Mladí pacienti
- Období remise a relapsu

<https://www.reliablerxpharmacy.com/blog/wp-content/uploads/2014/08/Ulcerative-Colitis.jpg> (23-11-2017)

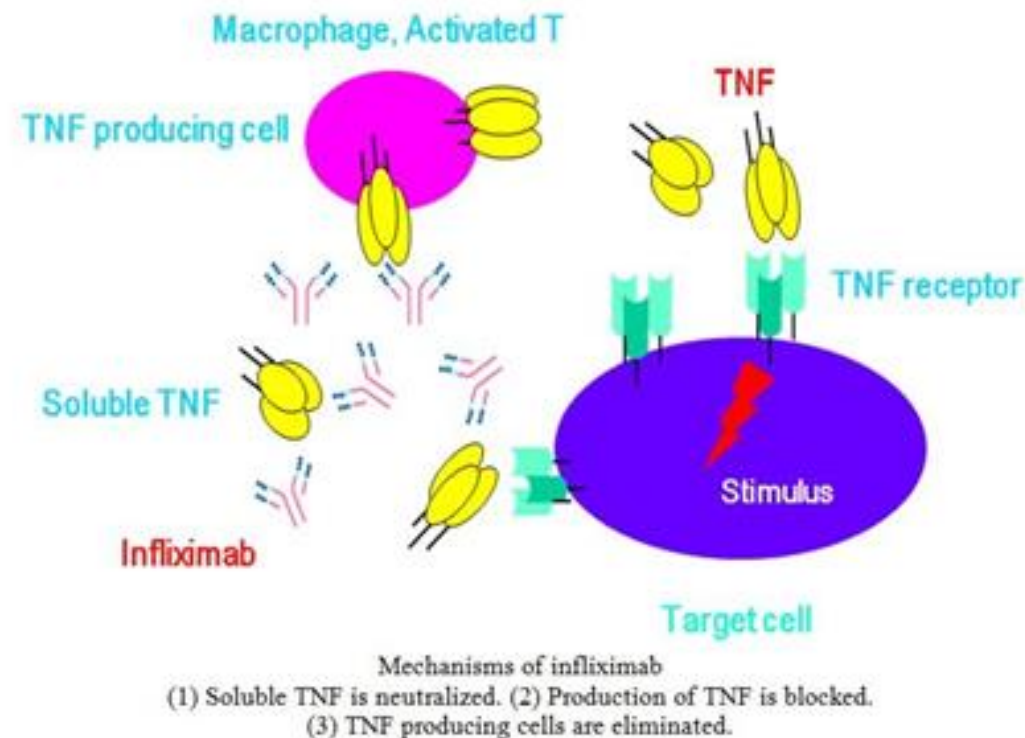
TNF



- *Studium interferonů a cytokinů*
- *stál u zrodu léčiva **Remicade** - patent*

Remicade	
Generický název	Infliximab
Látka	chimerická mAb proti TNF- α
Indikace	středně závažná až závažná aktivní Crohnova choroba středně závažná až závažná aktivní ulcerózní kolitida středně až velmi závažná psoriáza s plaky aktivní a progresivní psoriatická artritida těžká, aktivní a progresivní revmatoidní artritida závažná aktivní ankylozující spondylitida
Výroba	myší myelomové buňky Sp2/0
Povolení	1998
Pozn.	<p>Remicade je nejprodávanějším lékem na bázi inhibice TNF-α</p> <p>Remicade vazbou na TNF-α inhibuje jeho přirozenou biologickou aktivitu tím, že znemožňuje jeho vazbu na příslušné buněčné receptory. Při vazbě Remicadu na buňky, které exprimují transmembránový TNF-α může dojít k jejich destrukci komplementem a efektorovými buňkami.</p> <p>Přípravky Inflectra firmy Hospira UK Limited a přípravek Remsima firmy Celltrion Healthcare Hungary jsou biosimilars pro Remicade firmy Janssen Biotech, Inc. V EU byly povoleny v roce 2013.</p> <p>„Blockbuster“; „Orphan drug“</p>

Infliximab (Remicade)



Vzhledem k jistým podobnostem v patogenezi autoimunitních onemocnění, jsou některé léčivé preparáty často indikovány pro léčbu několika z nich.

Další léčiva pro léčbu střevních zánětů

Humira	
Generický název	Adalimumab
Látka	lidská mAb proti TNF- α
Indikace	středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba u dospělých a těžká aktivní Crohnova choroba u pediatrických pacientů středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida středně těžká až těžká chronická ložisková psoriáza u dospělých a těžká chronická ložisková psoriáza u dětí a dospívajících aktivní a progresivní psoriatické artritida u dospělých aktivní polyartikulární juvenilní idiopatická artritidy u pacientů od 2 let aktivní entezopatické artritida u pacientů ve věku od 6 let středně těžká až těžká aktivní a progresivní revmatoidní artritida u dospělých pacientů aktivní polyartikulární juvenilní idiopatická artritida u pacientů od 2let těžká aktivní ankylozující spondylitida léčba dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, ale s objektivními známkami zánětu aktivní středně těžká až těžká hidradenitis suppurativa (acne inversa)
Výroba	CHO buňky
Povolení	2002
Pozn.	Tato protilátka byla vyvinuta metodou „phage display“. Přípravek Humira byl v EU registrován i pod jménem Trudexa. V roce 2007 byl však tento preparát stažen z trhu. Adalimumab specificky váže TNF- α a znemožňuje jeho vazbu na receptory p55 a p75. Tím inhibuje jeho přirozenou biologickou aktivitu. Hidradenitis suppurativa je zánětlivé kožní onemocnění chronického charakteru, vyskytující se obvykle v místě potních žláz. „Blockbuster“; „Orphan drug“

Entyvio	
Generický název	Vedolizumab
Látka	humanizovaná mAb proti $\alpha 4\beta 7$ -integrinu
Indikace	středně těžká až těžká aktivní ulcerózní kolitida středně těžká až těžká aktivní Crohnova choroba
Výroba	CHO buňky
Povolení	2014
Pozn.	Vedolizumab inhibuje adhezi a migraci leukocytů do gastrointestinálního traktu tím, že blokuje vazbu $\alpha 4\beta 7$ -integrinu (exprimovaného na aktivovaných bílých krvinkách, hlavně na pomocných T-lymfocytech) na MAdCAM-1 (mukosální adresinová buněčná adhezí molekula).

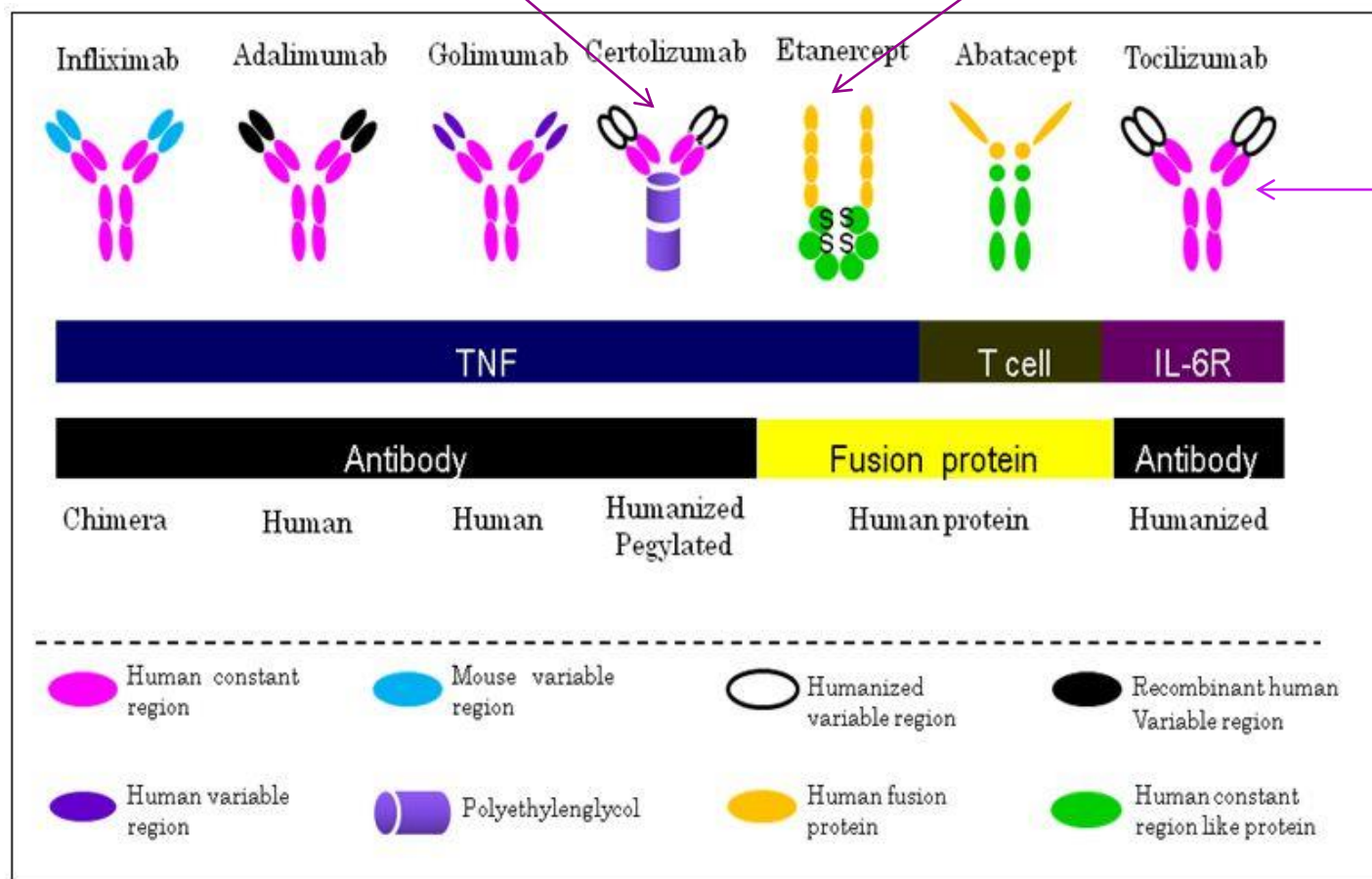
natalizumab (Tysabri/Antegren) - viz roztroušená skleróza
certolizumab pegol (Cimzia) – viz revmatická onemocnění
Infliximab (Remicade)
Adalimumab (Humira)

Riziko infekcí: tuberkulóza

Revmatoidní artritida

Fab fragment konjugovaný s PEG

Fc oblast IgG + extracelulární doména receptoru pro TNF (indikace i u dalších artritických chorob).



Tocilizumab lokuje signalizaci zprostředkovanou vznikem komplexu IL-6 a IL-6 receptoru.

<http://www.intechopen.com/books/innovative-rheumatology/treatment-of-rheumatoid-arthritis-with-biological-agents> (16.11.2014)

- Cca 1 % populace
- Systémové AI
- Chronické zánětlivé onemocnění
- Mladí pacienti
- Destrukce kloubní chrupavky, dekalifikace kostí
- Bolesti, otoky, ztuhlost, deformace kloubů

Dále též Rituximab/?MabThera, proti CD20 (využívaný i v dalších autoimunitních onemocněních)

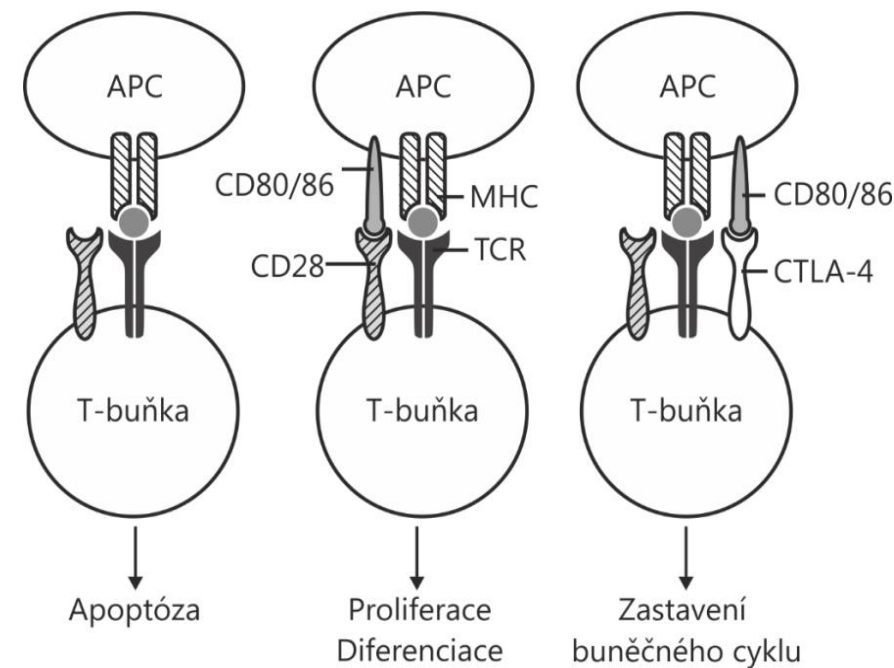
Enbrel	
Generický název	Etanercept
Látka	fúzní protein složený z extracelulární vazebné domény receptoru p75 pro TNF- α a Fc řetěze lidské IgG
Indikace	středně těžká až těžká aktivní a progresivní revmatoidní artritida polyartritida a rozvinutá oligoartritida u dětí a dospívajících ve věku od 2 let psoriatická artritida u dospívajících ve věku od 12 let artritida spojená s entesitidou u dospívajících ve věku od 12 let aktivní a progresivní psoriatická artritida aktivní ankylozující spondylitida léčba závažné radiograficky neprokazatelné axiální spondylartritidy s objektivními známkami zánětu středně těžká až těžká ložisková psoriáza chronická těžká ložisková psoriáza u dětí a dospívajících ve věku od 6 let
Výroba	CHO buňky
Povolení	1998
Pozn.	Látky tohoto typu se někdy nazývají imunoadhesiny. Jsou to látky, které vznikají jako chimerické proteiny fúzí vazebné části jednoho proteinu (například receptoru) a konstantní části imunoglobulinu. Etanercept inhibuje formou kompetitivní inhibice vazbu TNF- α na jeho receptory, čímž ruší jeho přirozenou prozánětlivou aktivitu. Enbrel inhibuje i TNF- β a významně tak snižuje zánětlivou aktivitu TNF. Spekuluje se o možném využití Etanerceptu při léčbě Alzheimerovy choroby. Léčivo je zatím ve fázi klinického testování. „Blockbuster“; „Orphan drug“

Cimzia	
Generický název	Certolizumab pegol
Látka	Fab fragment humanizované mAb proti TNF- α , vázaný s PEG
Indikace	středně závažná až závažná forma aktivní revmatoidní artritidy ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez rentgenového průkazu ankylozující spondylitidy aktivní psoriatická artritida Crohnova choroba
Výroba	E. coli
Povolení	2008
Pozn.	V zemích EU zatím Cimzia v indikaci léčby Crohnovy choroby nebyla povolena. Vazbou na polyethylenglykol dochází k prodloužení biologického poločasu preparátu. Cimzia stejně jako ostatní léčiva této sekce selektivně neutralizuje TNF- α . Protože neobsahuje Fc fragment, nevede působení tohoto léčiva k fixaci komplementu ani ke spuštění obranných mechanismů založeným na ADCC (cytotoxickou reakci závislou na protilátkách)

Simponi	
Generický název	Golimumab
Látka	lidská mAb specifická proti TNF- α
Indikace	středně těžká až těžká revmatoidní artritida aktivní a progresivní psoriatická artritida těžká aktivní ankylozující spondylitida těžká aktivní axiální spondylartritida bez radiologického průkazu s objektivními známkami zánětu středně těžká až těžká ulcerózní kolitida
Výroba	Sp2/0 buňky
Povolení	2009
Pozn.	Simponi zabraňuje vazbě TNF- α na příslušné receptory, čímž blokuje jeho přirozenou funkci v imunitní obraně organismu. „Orphan drug“

Orencia/ Abatacept

Orencia	
Generický název	Abatacept
Látka	fúzní protein složený z extracelulární domény molekuly CTLA4 a modifikované Fc části lidského IgG
Indikace	středně těžká až těžká revmatoidní artritida středně těžká až těžká aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritida u dětských pacientů ve věku od 6 let
Výroba	CHO buňky
Povolení	2005
Pozn.	Fc část molekuly je modifikována tak, aby nedocházelo k aktivaci komplementu. Orencia vazbou na CD80 a CD86 (přítomným na antigen prezentujících buňkách) zabraňuje jejich interakci s CD28 exprimovaným T-lymfocyty a tím i aktivaci těchto lymfocytů „Blockbuster“



APC – antigen prezentující buňka, MHC – hlavní histokompatibilní komplex.

Dermatologie – lupénka (psoriáza)

- systémové onemocnění (1 % populace)
- chronické recidivující zánětlivé onemocnění kůže



[http://www.chcizdravoukuzi.cz/psoriaza/psoriaza-co-obnasi\(25-11-2017\)](http://www.chcizdravoukuzi.cz/psoriaza/psoriaza-co-obnasi(25-11-2017))

Stelara	
Generický název	Ustekinumab
Látka	lidská mAb specifická proti p40 podjednotce IL-12 a IL-23
Indikace	plaková (ložisková) psoriáza u dospělých a dětí starších 12 let psoriatická artritida u dospělých
Výroba	Sp2/O buňky (myší myelomová buněčná linie)
Povolení	2009
Pozn.	Stelara vazbou na interleukiny 12 a 23 blokuje jejich vazbu na příslušný receptor na imunitních buňkách. „Blockbuster“

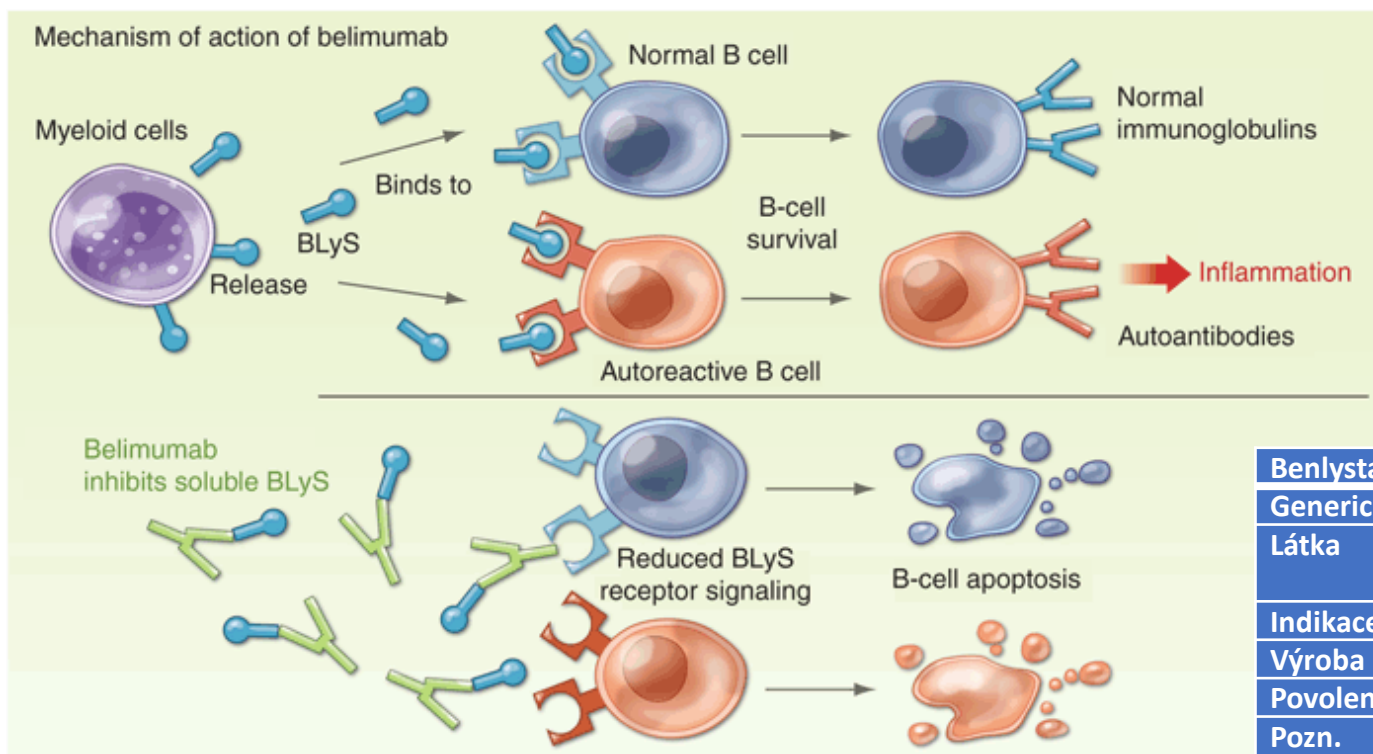
Cosentyx	
Generický název	Secukinumab
Látka	lidská mAb proti IL-17A
Indikace	středně těžká až těžká plaková psoriáza
Výroba	CHO buňky
Povolení	2015
Pozn.	Cosentyx svou vazbou na prozánětlivý interleukin 17A, jehož zvýšené hodnoty byly nalezeny v psoriatických placích, blokuje jeho vazbu na příslušný receptor.

Další léčiva - (Humira, Remicade, Enbrel).

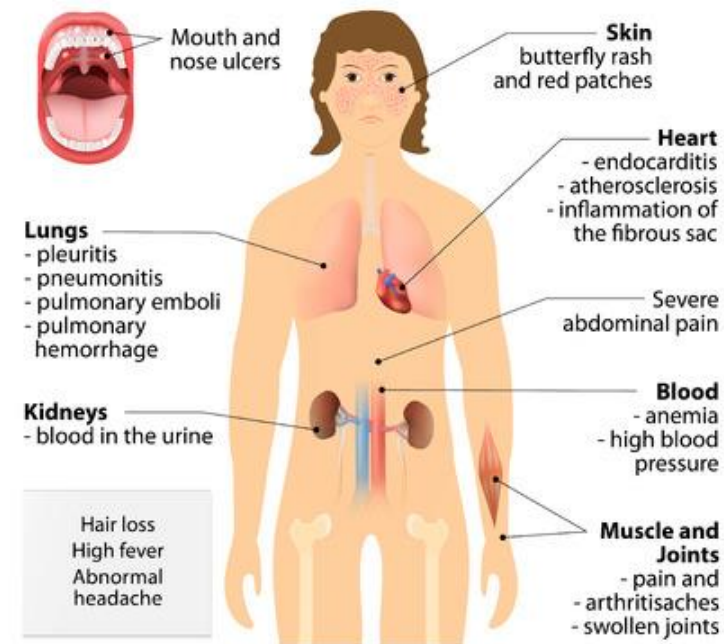
Léčiva pro psoriatickou artritidu (Cimzia/certolizumab pegol, Simponi/golimumab).

Systemový lupus erytematodes

- chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění
- hyperaktivita B buněk a nadprodukce orgánově nespecifických autoprotílátek



Systemic lupus erythematosus



<https://discover-health.center/wp-content/uploads/2016/10/systemischer-lupus-erythematosides-sle.jpg> (22-11-2017)

Benlysta	
Generický název	Belimumab
Látka	lidská mAb specifická proti solubilnímu aktivačnímu proteinu lidských B-lymfocytů (BLyS)
Indikace	aktivní systémový lupus erytematodes
Výroba	myší myelomové buňky NS0
Povolení	2011
Pozn.	Benlysta blokuje vazbu BLyS na jeho receptory na B-lymfocytech. V důsledku toho inhibuje jejich přežití a diferenciaci na plasmatické buňky.

<https://lupusadventurebetweenthehlines.files.wordpress.com/2013/08/blys-mech-benlysta.gif> (26.11.2014)

Dále se využívá rituximab (MabThera)
Testy i s preparátem abatacept (Orencia)

Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS)

Skupina onemocnění o různé závažnosti.

Porucha genu pro kryopyrin – role v zánětlivých reakcích – zesílení těchto reakcí

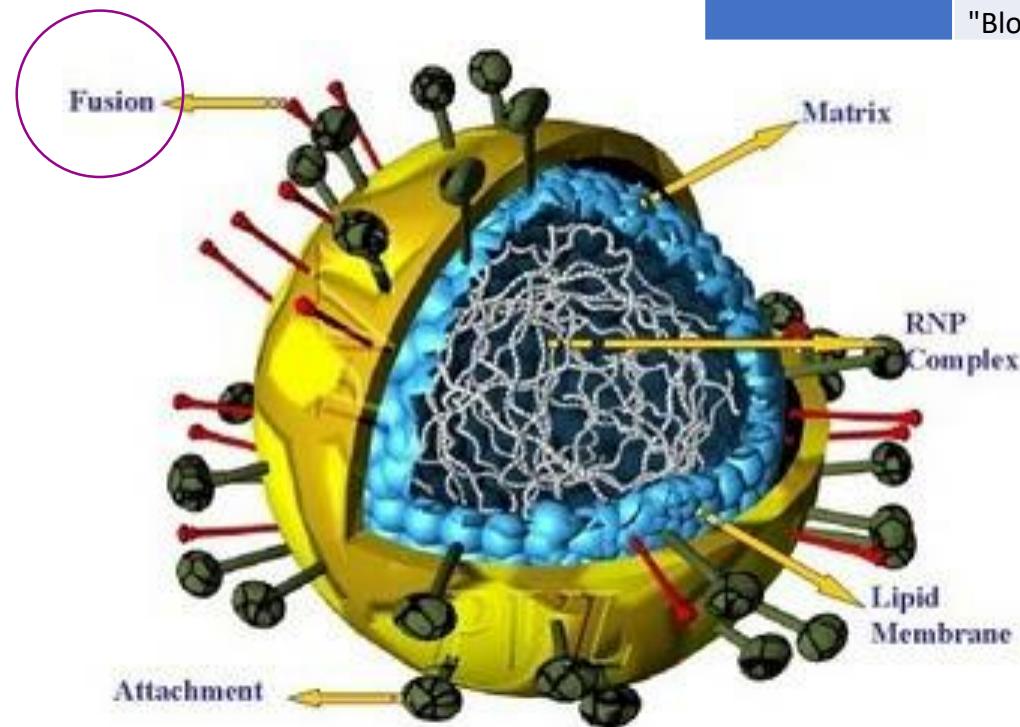
Ilaris	
Generický název	Canakinumab
Látka	lidská mAb proti IL-1 β
Indikace	periodické syndromy asociované s kryopyrinem u dospělých a dětí ve věku od 2 let systémová juvenilní idiopatická artritida dnavá artritida
Výroba	Sp2/0 buňky (myší myelomová buněčná linie)
Povolení	2009
Pozn.	Vazbou na IL-1 β blokuje jeho funkci a tím zmírňuje příznaky nemoci. Dnavá artritida – zánět kloubů způsobený usazeninami krystalů kyseliny močové „Orphan drug“

Arcalyst/Riloncept	
Generický název	Riloncept
Látka	dimerní fúzní protein složený z extracelulární části receptoru pro IL-1 (IL-1R1) a z jeho akcesorního proteinu (IL-1R-AcP) a Fc fragmentu
Indikace	léčba periodických syndromů asociovaných s kryopyrinem u dospělých a dětí ve věku od 12 let
Výroba	CHO buňky
Povolení	2008
Pozn.	Na základě rozhodnutí EMA byl přípravek v roce 2012 stažen z evropského trhu. Preparát svou vazbou na IL-1 blokuje jeho funkci a zabraňuje prozánětlivé signalizaci. „Orphan drug“

Palivizumab (Synagis)

PROFYLAKTICKÉ PODÁNÍ

Synagis	
Generický název	Palivizumab
Látka	humanizovaná IgG monoklonální protilátka, která je specifická pro fúzní povrchový protein (F protein) RSV viru (subtyp A nebo B)
Indikace	prevence onemocnění způsobeného respiračním syncytiálním virem u dětí předčasně narozených či u dětí s bronchopulmonální dysplazií nebo významnou srdeční vadou
Výroba	myší myelomová linie (NS0)
Povolení	1998
Pozn.	Synagis se specificky váže na F protein, zodpovědný za penetraci viru do buňky a za vznik syncytií, čímž dochází k neutralizaci viru. Povolení tento preparát získal v roce 1998 jako první monoklonální protilátka indikovaná pro léčbu infekčních chorob. "Blockbuster"



Tj. využití bioléciv v léčbě
(prevenci) infekčních onemocnění

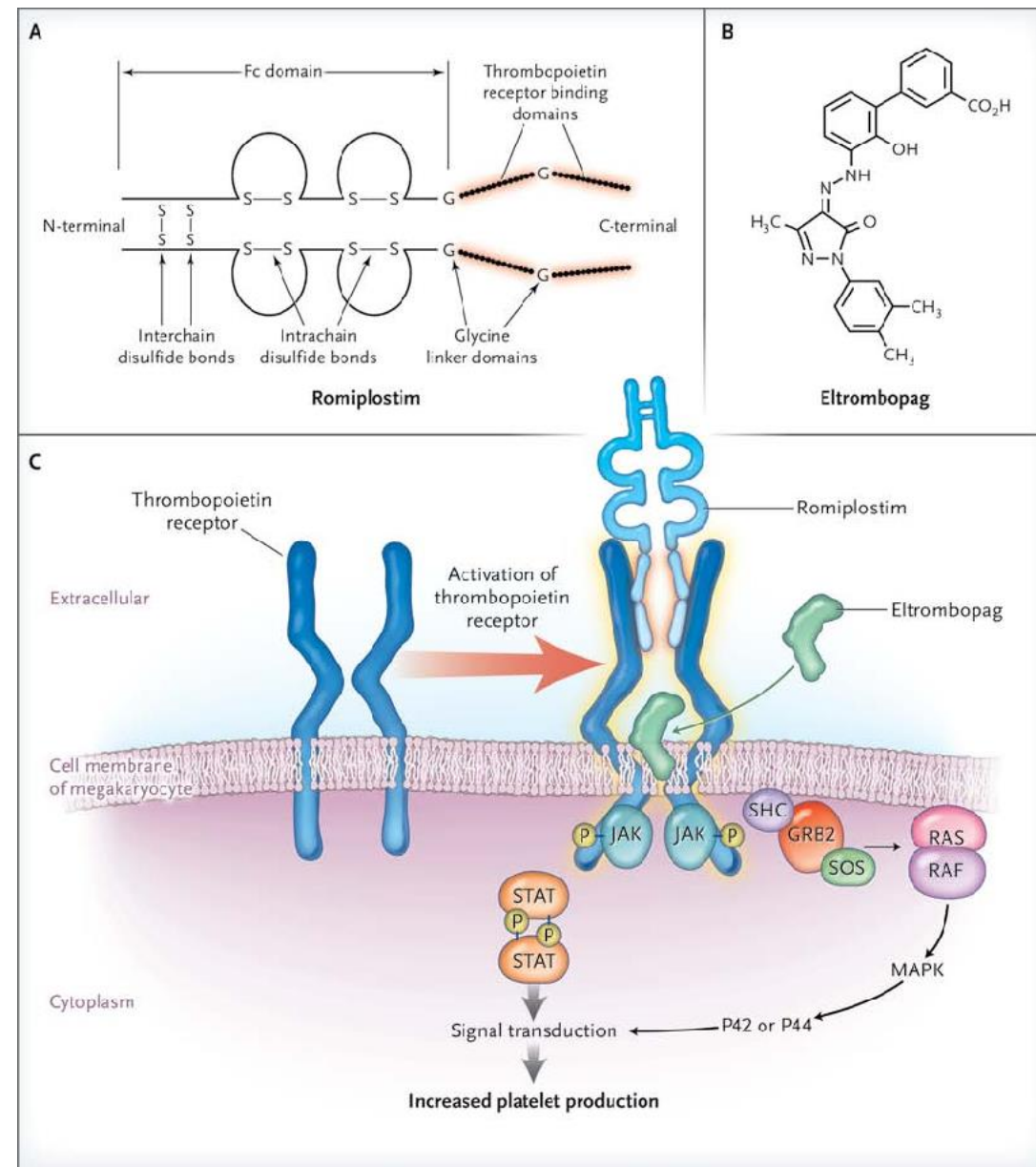
Trombocytopenie

Snížené množství krevních destiček.

Bioléčivo na chronickou formu imunitní (idiopatické) trombocytopenické purpury (ITP). Imunitní systém ničí vlastní krevní destičky.

Nplate	
Generický název	Romiplostim
Látka	fúzní protein složený z Fc oblasti lidské IgG a celkem čtyř (dvě a dvě řazené za sebou) vazebných domén s afinitou k receptoru pro trombopoetin (Mpl)
Indikace	chronická forma imunitní (idiopatické) trombocytopenické purpury (ITP) po prodělané splenektomii (popř. léčba u pacientů bez splenektomie, je-li tato kontraindikována)
Výroba	E. coli
Povolení	2008
Pozn.	Romiplostim patří mezi tzv. TPO mimetika. V podstatě napodobuje efekt trombopoetinu vazbou na TPO receptor, čímž spouští příslušné signální dráhy a zvyšuje tak tvorbu krevních destiček. Romiplostim nevykazuje žádnou homologii s nativním trombopoetinem. „Orphan drug“

V režimu off-label se i v tomto případě můžeme setkat s léčivem rituximab/MabThera.



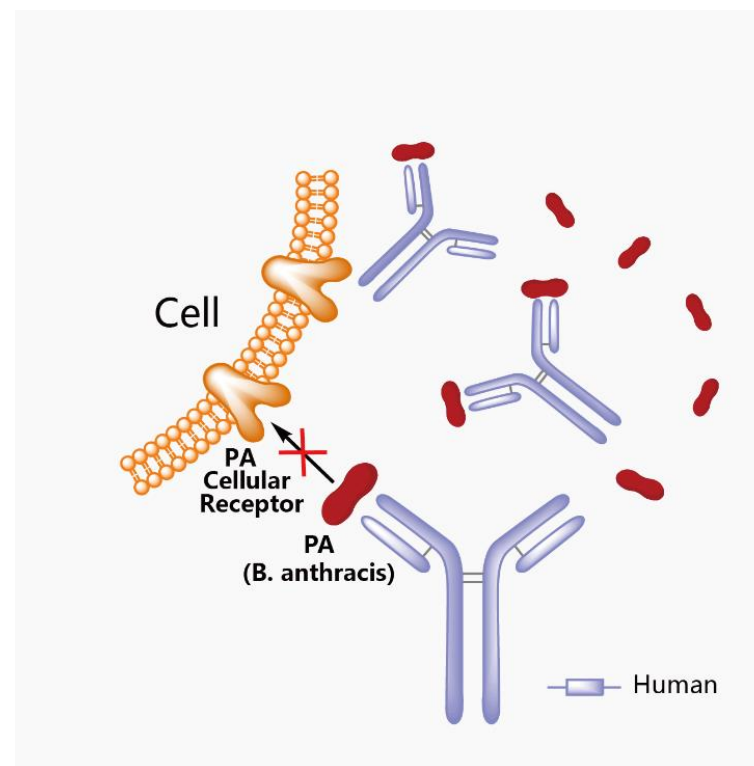
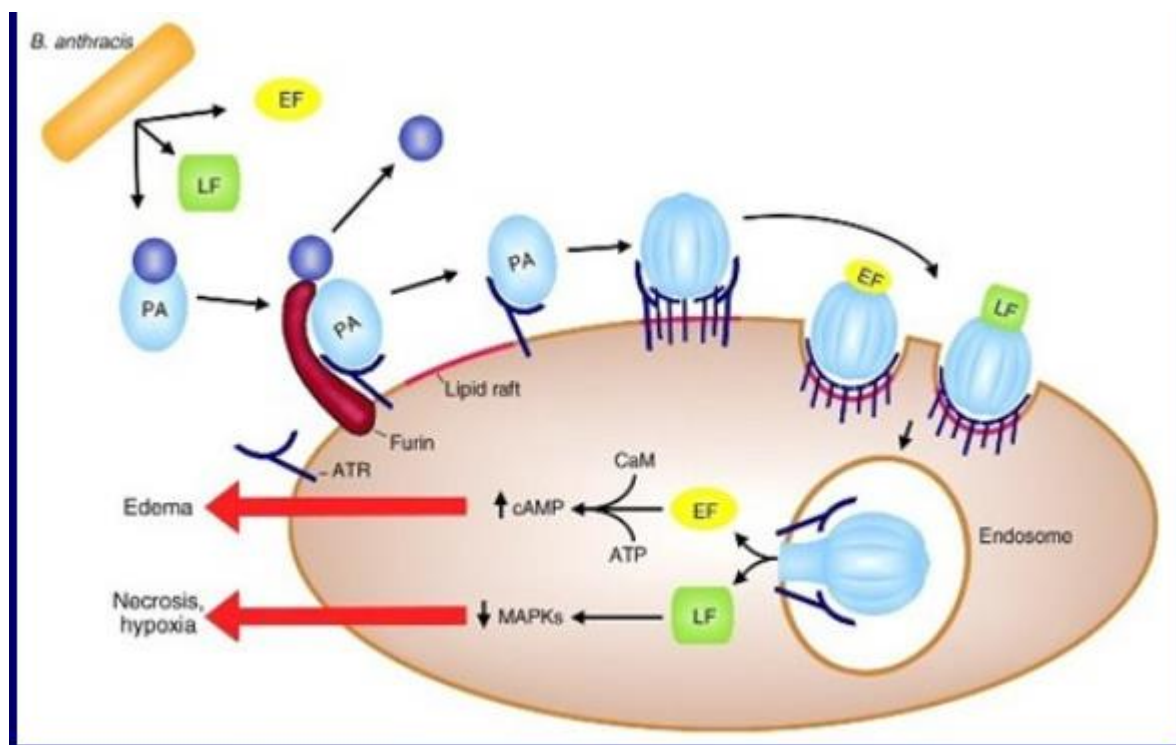
Plicní forma anthraxu

sněť slezinná

Původcem je bakterie *Bacillus anthracis*.

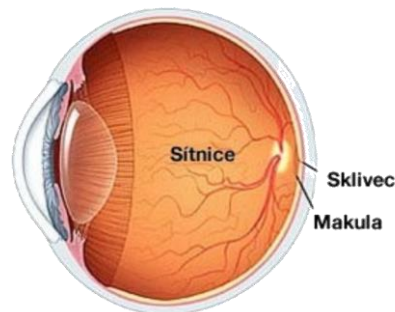
Bioléčba cílena na jednu ze složek antraxového toxinu – protektivní antigen

Abthrax	
Generický název	Raxibacumab
Látka	lidská mAb proti protektivnímu antigenu (PA) <i>Bacillus anthracis</i>
Indikace	plicní forma anthraxu
Výroba	myší myelomové buňky NS0
Povolení	2012
Pozn.	„Orphan drug“

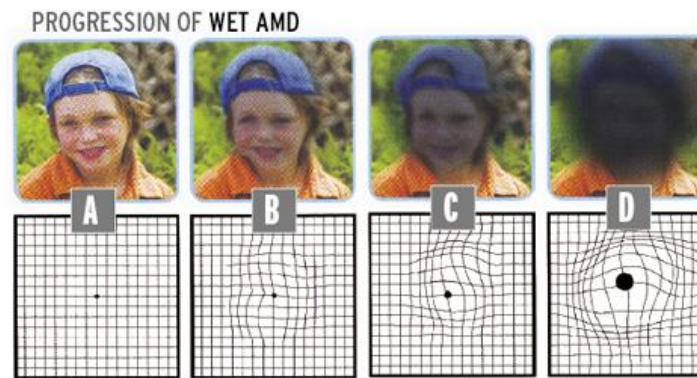


Oftalmologie a bioléčiva

potlačení angiogeneze
blokování interakce VEGFR a jeho ligandů
věkem podmíněná makulární degenerace
- Patologická neovaskularizace



<https://www.patentnimedicina.cz/cz/ze-supliku-tcm/makularni-degenerace-vpmd> (23-11-2017)



GRAPHIC ILLUSTRATES THE PROGRESSION OF EYESIGHT MOVING FROM NORMAL VISION TO WET AMD (A » D)

<https://www.oakleyeye.com/macular-degeneration/> (23-11-2017)

Lucentis	
Generický název	Ranibizumab
Látka	Fab fragment humanizované mAb proti VEGF-A
Indikace	vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace poškození zraku způsobeného diabetickým makulárním edémem poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku okluze retinální vény poškození zraku způsobeného choroidální neovaskularizací sekundární k patologické myopii
Výroba	E. coli
Povolení	2006
Pozn.	Lucentis brání vazbě VEGF-A na příslušné receptory a v důsledku toho zpomaluje angiogenezi. Aplikuje se injekčně do oka. „Blockbuster“

Eylea	
Generický název	Aflibercept
Látka	fúzní protein složený z vazebných částí VEGF receptorů 1 a 2 a Fc fragmentu lidské protilátky
Indikace	neovaskulární (vlhká) forma věkem podmíněné makulární degenerace poruchy zraku způsobené makulárním edémem v důsledku okluze retinální žíly poruchy zraku v důsledku diabetického makulárního edému
Výroba	CHO buňky
Povolení	2011
Pozn.	Preparát Zaltrap, obsahující stejnou účinnou látku, byl zmíněn u nádorových onemocnění Eylea (stejně jako Zaltrap) je inhibitor jak VEGF-A, tak PIGF (placentární růstový faktor, stejně jako VEGF-A podporuje angiogenezi) a VEGF-B. Podstata působení spočívá ve vazbě těchto ligandů, čímž nemůže dojít k jejich navázání na přirozené receptory a tedy k aktivaci signálních drah. Za povšimnutí stojí rozdíl mezi tímto preparátem a preparátem Lucentis, který váže pouze VEGF-A.

Dalším preparátem využívaným pro léčbu oftalmologických onemocnění je **Avastin** - zatím pouze v režimu off-label. Nejčastější indikací je léčba věkem podmíněné makulární degenerace.

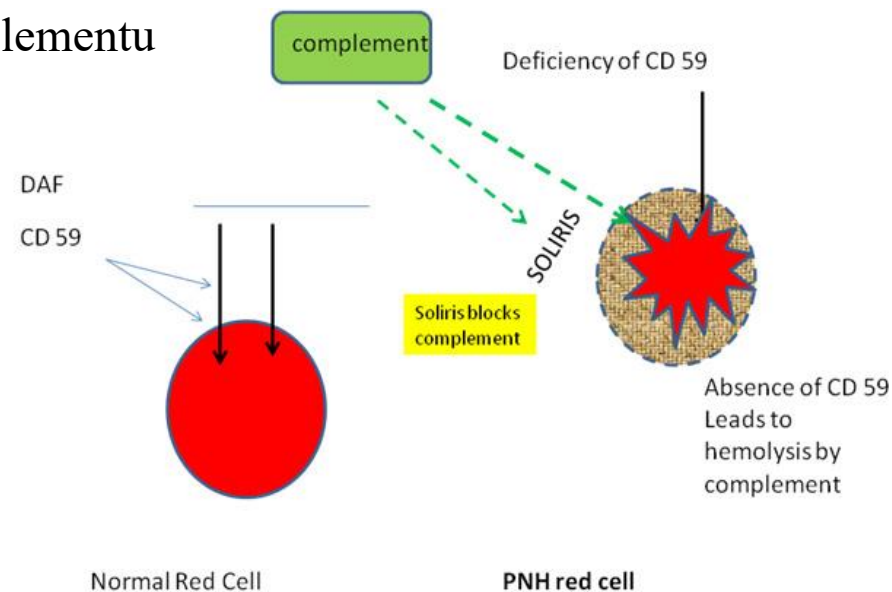
Paroxysmální noční hemoglobinurie

Chronické onemocnění krvevotvorby – rozpad červených krvinek účinkem komplementu

Příčina - mutace genu PIGA-A v kmenové buňce kostní dřeně, znemožňující vazbu některých membránových bílkovin včetně těch, které chrání buňku před účinky komplementu.

Soliris	
Generický název	Eculizumab
Látka	humanizovaná mAb proti lidskému proteinu komplementu C5
Indikace	paroxysmální noční hemoglobinurie atypický hemolyticko-uremický syndrom
Výroba	myší buněčná linie (NS0)
Povolení	2007
Pozn.	Účinek preparátu Soliris spočívá v inhibici aktivace terminálního komplementu vazbou protilátky na protein C5, a tak blokáci zbývajících částí aktivační kaskády. "Blockbuster"; „Orphan drug"

Blokáda komplementu



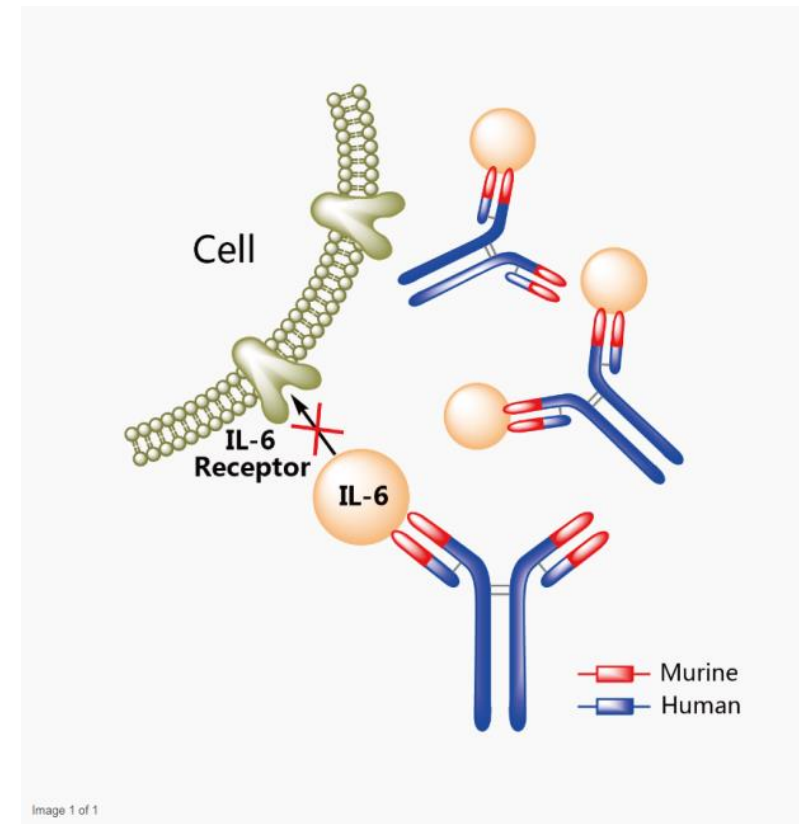
Castlemanova choroba

vzácné lymfoproliferativní onemocnění

Biologická léčba je mimo jiné zaměřena na nadprodukovaný IL-6

Sylvant	
Generický název	Siltuximab
Látka	chimerické mAb specifická pro IL-6
Indikace	multicentrická forma Castlemanovy choroby u dospělých pacientů
Výroba	CHO buňky
Povolení	2014
Pozn.	Siltuximab brání svou interakcí s prozánětlivým IL-6 jeho vazbě na příslušné receptory a tím neutralizuje jeho přirozenou biologickou funkci. „Orphan drug“

V režimu off-label (případně schválené jen v některých zemích)
tocilizumab (RoActemra/ Actemra)
rituximab (MabThera/ Rituxan).



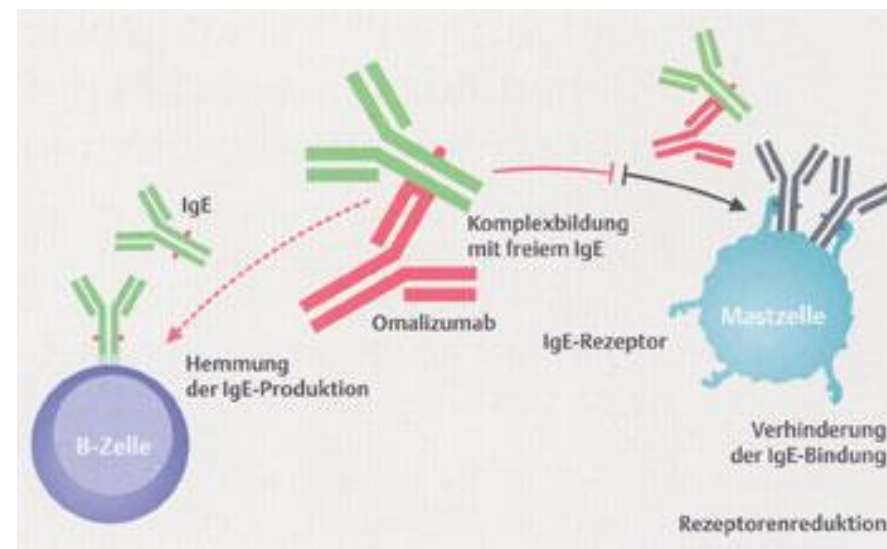
Astma a bioléčiva

- IgE – účast na obranných a alergických reakcích
- Interagují s povrchovými receptory na B-buňkách, na monocitech, eosinofilech a krevních destičkách.
- zvýšení obranných reakcí, sekrece velikého množství histaminu, cytokinů a mnoha dalších faktorů.

Xolair	
Generický název	Omalizumab
Látka	humanizovaná mAb , která specificky váže lidské IgE
Indikace	těžké alergické astma prokazatelně vyvolané IgE
Výroba	CHO buňky
Povolení	2003
Pozn.	Omalizumab blokuje interakci IgE s receptorem FcεRI a brání tak spuštění celé alergické reakce. „Blockbuster“

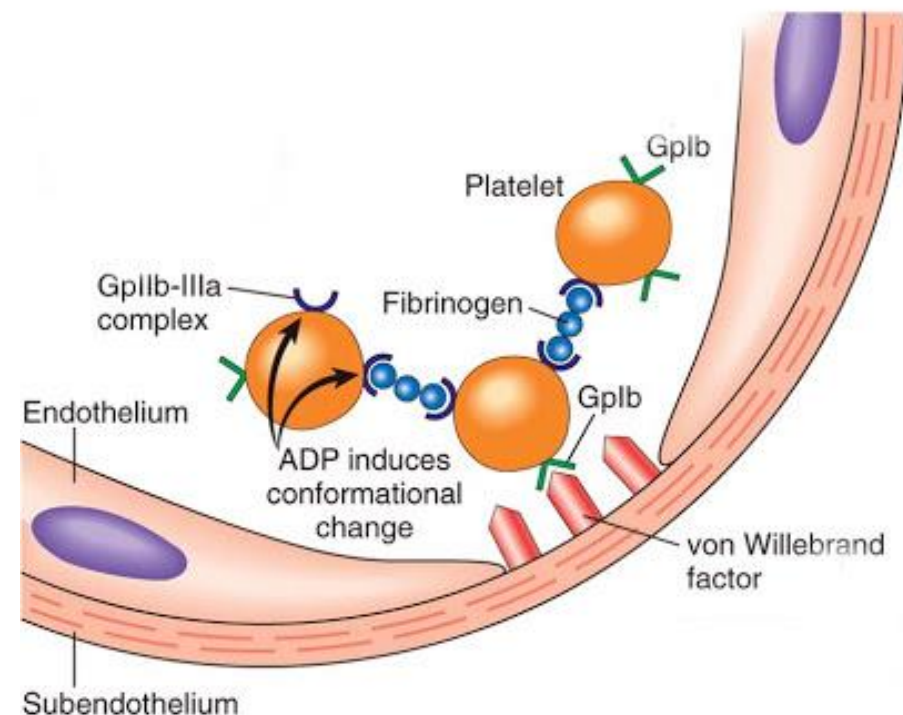
Omalizumab (Xolair)

Nucala	
Generický název	Mepolizumab
Látka	humanizovaná mAb proti IL-5
Indikace	těžké eosinofilní astma u pacientů ve věku 12 let a starších
Výroba	CHO buňky
Povolení	2015
Pozn.	Nucala svou vazbou zabraňuje vazbě IL-5 na příslušný receptor na povrchu eosinofilů, čímž následně způsobí snížení jejich hladiny v krvi. „Orphan drug“



Prevence embolie

ReoPro	
Generický název	Abciximab
Látka	Fab fragment chimerické mAb proti GP IIb/IIIa receptoru
Indikace	prevence tvorby krevních sraženin v srdci v průběhu nebo po angioplastice snížení krátkodobého rizika infarktu myokardu před angioplastickou operací plánovanou v průběhu 1 měsíce
Výroba	Sp2/0 buňky (myší myelomová buněčná linie)
Povolení	1994
Pozn.	ReoPro svou vazbou blokuje GP IIb/IIIa receptor (patří mezi integriny) nacházející se na krevních destičkách. Tím brání vazbě fibrinogenu (a dalších molekul) a v důsledku toho i agregaci krevních destiček (trombocytů).



<http://www.medicinehack.com/2012/01/abciximab-mechanism-of-action.html> (23-11-2017)

Protilátky při transplantacích

- Polyklonální i monoklonální

Muromonab-CD3
(Orthoclone OKT3)

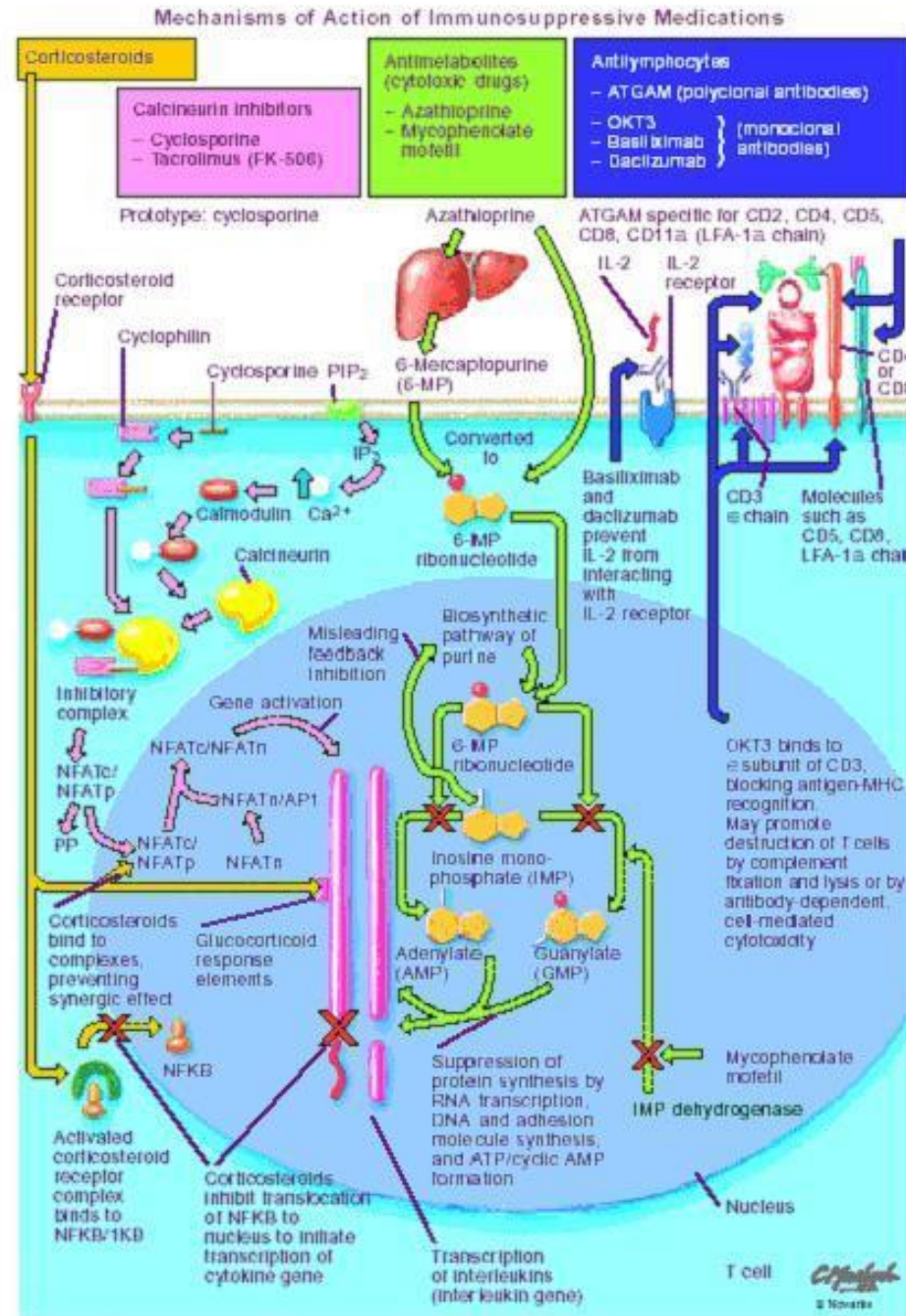
První monoklonální protilátka schválená pro terapeutickou praxi (1986).

Transplantace ledvin, srdce, jater.

Myší PI proti CD3 (membránový protein T-buněk).

Nahrazen protilátkami s nižším výskytem nežádoucích účinků.

Ukončení prodeje 2009.



http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_2004_Groups/Group04/ImmunosuppressantIntro.htm (19.11.2014)

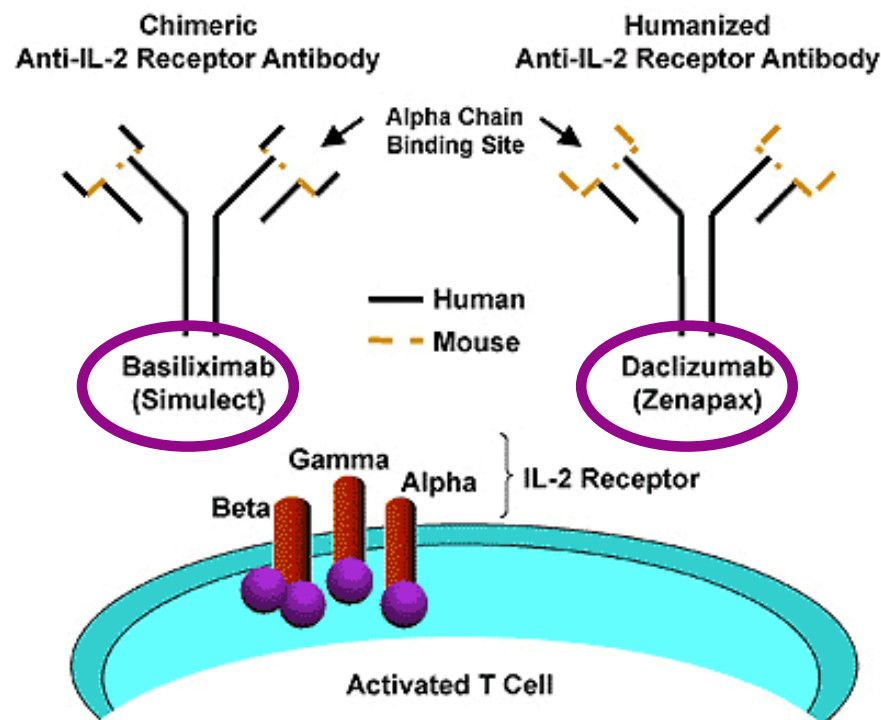
Protilátky při transplantacích

- Proti receptoru pro interleukin 2 (CD25)
- Prevence odmítnutí transplantovaného orgánu (ledvin)

Medscape® www.medscape.com

Novartis (1998)

Simulect	
Generický název	Basiliximab
Látka	chimerická mAb proti α -řetězci (CD25) receptoru pro IL-2
Indikace	prevence akutní rejekce orgánu u allogenních transplantací ledvin de novo dospělých i pediatrických pacientů
Výroba	Sp2/0 buňky (myší myelomová buněčná linie)
Povolení	1998
Pozn.	Basiliximab se specificky váže na receptor pro IL-2 na povrchu aktivovaných T-lymfocytů, čímž brání vazbě tohoto receptoru s jeho přirozeným ligandem, tedy IL-2. V důsledku toho je přerušena signální dráha zodpovědná mimo jiné za proliferaci T-buněk. Blokáda trvá asi 4-6 týdnů. „Orphan drug“



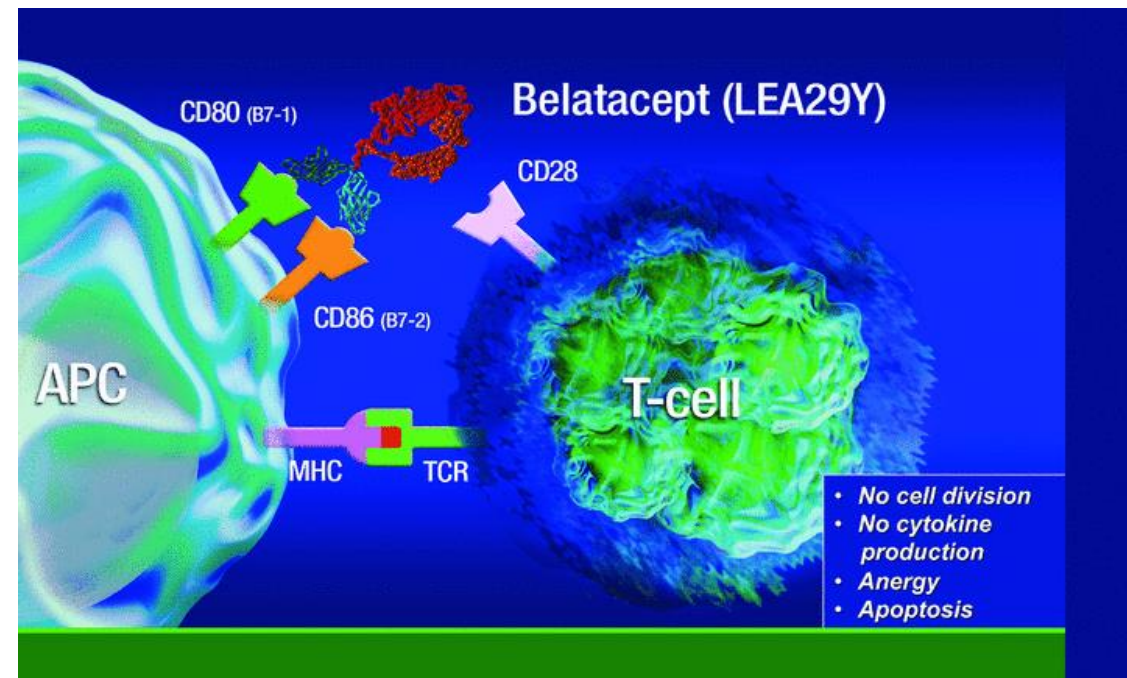
Roche (1997)

Zenapax	
Generický název	Daclizumab
Látka	humanizovaná mAb proti α -řetězci (CD25) receptoru pro IL-2
Indikace	prevence akutní orgánové rejekce u de novo allogenní renální transplantace
Výroba	myší buněčná linie (NS0)
Povolení	1997–1999 (EMA – 2008 stažen z trhu)
Pozn.	Daclizumab působí obdobným mechanismem jako Basiliximab Efekt přetrvává cca 90 dní. „Orphan drug“

Figure 3. The IL-2 receptor antagonists.

Nulojix/Belatacept

Nulojix	
Generický název	Belatacept
Látka	fúzní protein tvořený modifikovanou (L104-E, A29-Y) extracelulární doménou lidského cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (CTLA-4) a částí Fc domény lidského IgG
Indikace	prevence rejekce štěpu u dospělých příjemců transplantované ledviny
Výroba	CHO buňky
Povolení	2011
Pozn.	Nulojix, stejně jako Orencia, vazbou na CD80 a CD86 (přítomným na antigen prezentujících buňkách) zabraňuje jejich interakci s CD28 exprimovaným T-lymfocyty a tím i aktivaci těchto lymfocytů. „Orphan drug“



<http://www.nephjc.com/belatacept/> (26-11-2017)

Další léčiva využívaná v režimu off-label
 Alemtuzumab/Campath – hemat. malignity
 Rituximab/MabThera – hemat. malignity
 Eculizumab/Soliris – paroxysmální noční hemoglobinurie

Protilátky při transplantacích

Monoclonal antibody	Molecular weight (kDa)	Animal epitope	Molecular target	Target cells	Use
Alemtuzumab (Campath-1H [®])	150	Murine/human	CD52	Peripheral blood lymphocytes, natural killer cells, monocytes, macrophages, thymocytes	Induction antibody mediated rejection
Daclizumab (Zenapax [®])	14.4	Murine/human	CD25 alpha subunit	IL2-dependent T-lymphocyte activation	Induction
Basiliximab (Simulect [®])	14.4	Murine/human	CD25 alpha subunit	IL2-dependent T-lymphocyte activation	Induction
Muromonab-OKT3 (Orthoclone-OKT3 [®])	75	Murine	CD3	T-lymphocytes (CD2, CD4, CD8)	Treatment of polyclonal antibody resistant cellular mediated rejection
Rituximab (Rituxan [®])	145	Murine/human	CD20	B-lymphocytes	Desensitization antibody mediated rejection
Belatacept (Nulojix)	90	Humanized	CD80 and CD86	T-lymphocytes	Maintenance immunosuppression
Eculizumab (Soliris)	148	Murine/human	C5	Block formation of membrane attack complex	Desensitization Antibody-mediated rejection Hemolytic uremic syndrome

Protilátky při pasivní imunizaci

- A o tom si povíme příště 😊