



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

ΑΣΗΜΙΝΑ ΣΑΦΑΡΙΚΑ
ΙΑΤΡΟΣ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΟΣ
ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ

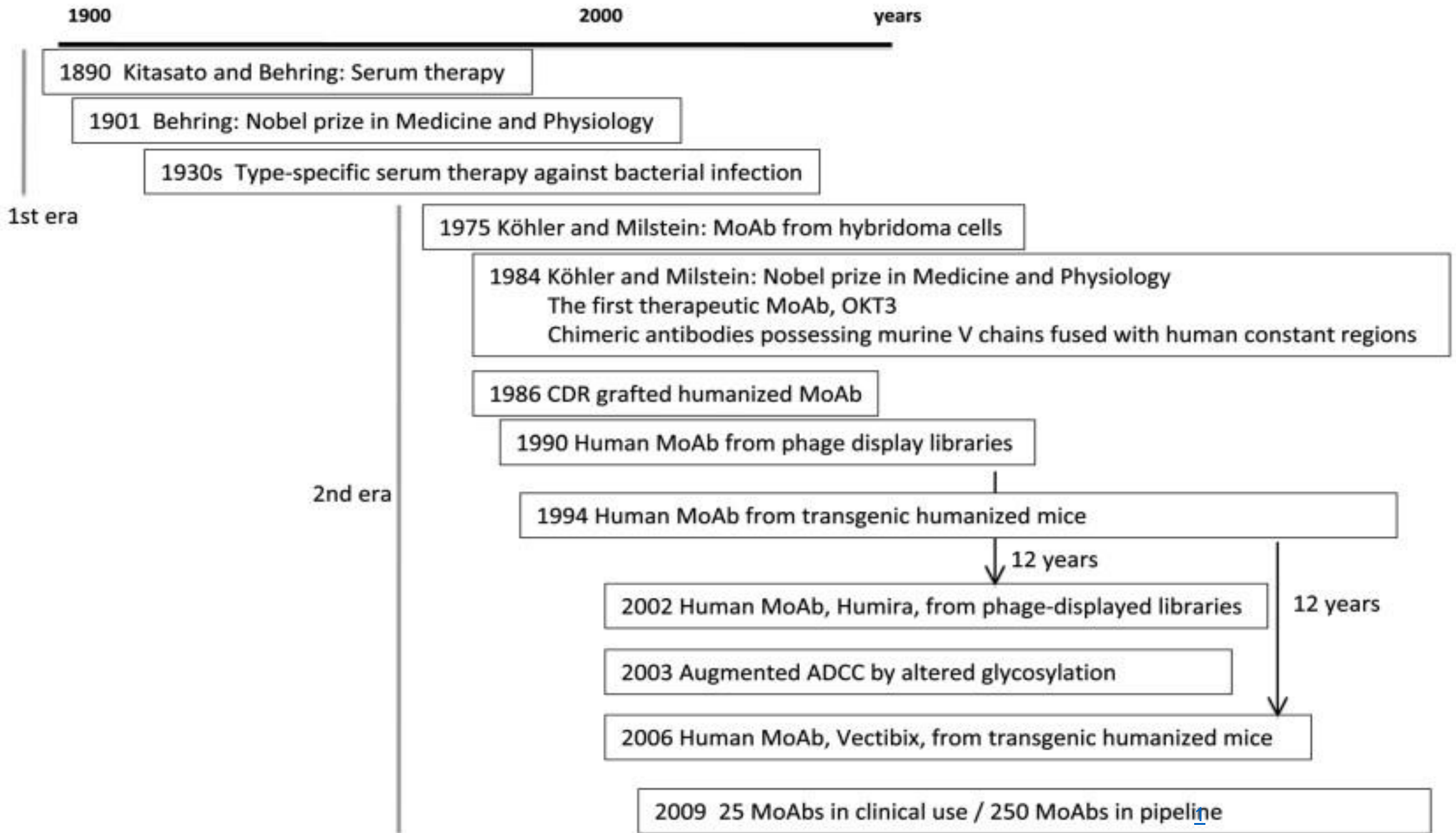
Δ΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΟΝ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Υπάρχουν δύο βασικά στάδια στην ανακάλυψη των θεραπευτικών αντισωμάτων

1. Η ανακάλυψη της θεραπείας με ορό (1890~) και
2. Η ανάπτυξη των μονοκλωνικών αντισωμάτων(1975~).

Τα θεραπευτικά μονοκλωνικά αντισώματα MoAbs αναπτύχθηκαν 10-12 χρόνια μετά την ανακάλυψη της νέας τεχνολογίας



1890: EMIL VON BEHRING ΚΑΙ SHIBASABURO KITASATO



Από τις αντιτοξίνες στη θεραπεία με ορό για τη diphtheria, και τον τέτανο.

Βραβείο Nobel για τον von Behring το 1901

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- Ο **Behring** έκανε κάποιες παρατηρήσεις που οδήγησαν στη σύλληψη της θεραπείας με ορό. Παρατήρησε ότι το αίμα αρουραίων ανθεκτικών στον άνθρακα ήταν ικανό να σκοτώσει το βακτήριο του άνθρακα.
 - Μαζί με τον **Wernicke**, ανέπτυξε την πρώτη θεραπεία με ορό για την diphtheria.
 - Οι **Kitasato** και **Behring** απομόνωσαν τον βάκιλλο του τετάνου και καθόρισαν ότι η παθογένεια τους οφείλεται στη δραστικότητα μιας τοξίνης, και κατόπιν απέδειξαν ότι η μεταφορά ορού από χοίρο γουινέας που έχει ανοσοποιηθεί με τοξίνη diphtheria σε άλλο χοίρο γουινέας πρόσφερε προστασία από την τοξίνη.
 - Οι **Kitasato** και **Behring** δημιούργησαν επίσης αντι-ορούς έναντι της τοξίνης του τετάνου
 - 1894: **Hoechst** έβγαλε την πρώτη ανοσοβιολογική θεραπεία με 25,000 δόσεις αντι-diphtheria ορού για την πρόληψη επιδημίας διφθερίτιδας
- 1901: **Behring** , Βραβείο Νόμπελ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- Ο ορός για την θεραπεία με ορό ήταν ακατέργαστος και ήρθε από ανοσοποιημένες μη-ανθρώπινες πηγές(άλογα ή κουνέλια). Περιείχε αρκετές ξένες πρωτεΐνες και δημιουργήθηκε το φαινόμενο που γενικά ονομάζεται «ασθένεια του ορού». Η έναρξη της ασθένειας του ορού στο 100% των ασθενών που θεραπεύτηκαν με ορό οδήγησε σε προσπάθειες βελτίωσης αυτής της προσέγγισης.
- Ο **Behring** αναγνώρισε αυτές τις τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες του ορού και εισήγαγε βελτιωμένες μεθόδους για την κάθαρση του ορού. Εν τω μεταξύ ένα άλλο μέλος της ομάδας ο **Ehrlich**, συνειδητοποίησε την τυποποίηση της θεραπείας με ορό που οδήγησε στην ανάπτυξη διαδικασιών για την ποσοτικοποίηση της θεραπευτικής δράσης του ορού. Αυτή η θεραπεία με ορό χρησιμοποιήθηκε ευρέως μέχρι περίπου την έναρξη του Β΄ Παγκοσμίου πολέμου για διάφορες βακτηριακές παθήσεις περιλαμβανομένης της διφθερίτιδας της μηνιγγίτιδας και της πνευμονίας. Ένα παράδειγμα του πόσο διαδεδομένη ήταν η θεραπεία με ορό είναι ότι το 86% των ασθενών που διαγνώσθηκαν με τύπου I στρεπτοκοκκική πνευμονία στα τέλη 1930s στο Boston City Hospital έλαβαν ειδικού τύπου θεραπεία με ορό .
- Η δεύτερη έρευνα για τη θεραπεία με ορό έγινε απομονώνοντας φυσικά αντισώματα από εμβολιασμένους , που ακολουθήθηκε από απομόνωση κλασμάτων IgG από ορό για τη θεραπεία ασθενών με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

- Το 1975 οι Cesar Milstein και Georges Köhler ανέπτυξαν τεχνική για την παρασκευή μονοκλωνικών αντισωμάτων
- Βραβείο Nobel: 1982
- Σήμερα \$140,000,000,000 / year market



ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- Οι **Köhler** και **Milstein** ανέπτυξαν μεθόδους για την απομόνωση μονοκλωνικών αντισωμάτων από υβριδικά κύτταρα το 1975. Έδειξαν ότι η τεχνική της σύντηξης κυττάρων θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή υβριδίων μεταξύ κυττάρων μυελώματος και κυττάρων που παράγουν αντισώματα. Οι υβριδικές γραμμές που παράχθηκαν προσαρμόστηκαν μόνιμα ώστε να αναπτύσσονται σε καλλιέργειες ιστών και ήταν ικανές να προκαλούν την παραγωγή αντισωμάτων σε ποντίκια
- Αυτή η ανακάλυψη οδήγησε στο βραβείο Nobel το 1984 για τους Köhler, Milstein, and Jerne.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- Στα τέλη του 1980, ήταν σε κλινική ανάπτυξη μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού (κατάληξη: -omab). Παρ'όλα αυτά είχαν σημαντικά μειονεκτήματα. Τα mAbs ποντικού σχετίζονται συχνά με αλλεργικές αντιδράσεις, και την επαγωγή αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (anti-drug antibodies) (ADAs) Επίσης έχουν ένα σχετικά μικρό χρόνο ημίσειας ζωής στον άνθρωπο σε σύγκριση με τα ανθρώπινα IgG.
- Τελικά τα αντισώματα ποντικού έχουν φτωχή δράση στην εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα (ADCC) και στην εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα, το οποίο μπορεί να είναι κρίσιμο για την αποτελεσματικότητα τους ειδικά επί ογκολογικών ενδείξεων

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- Σε μια προσπάθεια να ξεπεραστεί η εγγενής ανοσογονικότητα και η μειωμένη λειτουργική δράση των μονοκλωνικών αντισωμάτων ποντικού mAbs στον άνθρωπο αναπτύχθηκαν χιμαιρικά ποντικού –ανθρώπου αντισώματα (κατάληξη: -ximab)
- Αυτό έγινε δυνατό εμβολιάζοντας την ειδική για το αντιγόνο μεταβλητή περιοχή από το αντίσωμα ποντικού στις σταθερές περιοχές του ανθρώπινου αντισώματος χρησιμοποιώντας τεχνικές γενετικής μηχανικής, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα μόρια τα οποία είναι περίπου 65% ανθρώπινα. Αυτά τα χιμαιρικά μονοκλωνικά αντισώματα είχαν παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής τους στον άνθρωπο και έδειξαν μειωμένη ανοσογονικότητα , αλλά παρ'όλα αυτά η τάση για παραγωγή ADAs είναι ακόμα σημαντική .
- Για την επιπλέον βελτίωση των ιδιοτήτων των μονοκλωνικών αντισωμάτων, αναπτύχθηκαν τα ανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα (κατάληξη:-zumab)εμβολιάζοντας τις υπερμεταβλητές περιοχές του ποντικού στο ανθρώπινο αντίσωμα , το οποίο είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μορίων τα οποία είναι 95% ανθρώπινα.
- Ενώ τα ανθρωποποιημένα mAbs φαίνεται να ξεπερνούν τα εγγενή προβλήματα ανοσογονικότητας των αντισωμάτων ποντικού καθώς και των χιμαιρικών αντισωμάτων η διαδικασία της ανθρωποποίησης έχει περιορισμούς και μπορεί να είναι εργώδης.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- Η έλευση της *in vitro* phage display τεχνολογίας και η δημιουργία διαφόρων διαγονιδιακών στελεχών ποντικών που εκφράζουν ανθρώπινες μεταβλητές περιοχές έκανε δυνατή την παραγωγή πλήρως ανθρωπίνων μονοκλωνικών αντισωμάτων (κατάληξη: -umab). Τα ανθρωποποιημένα και τα πλήρως ανθρώπινα mAbs έχουν σημαντικά μειωμένη ανοσογονικότητα και εμφανίζουν ιδιότητες παρόμοιες με αυτές των ενδογενώς παραγόμενων IgGs.



**Murine
(-omab)**



**Chimeric
(-ximab)**



**Humanized
(-zumab)**



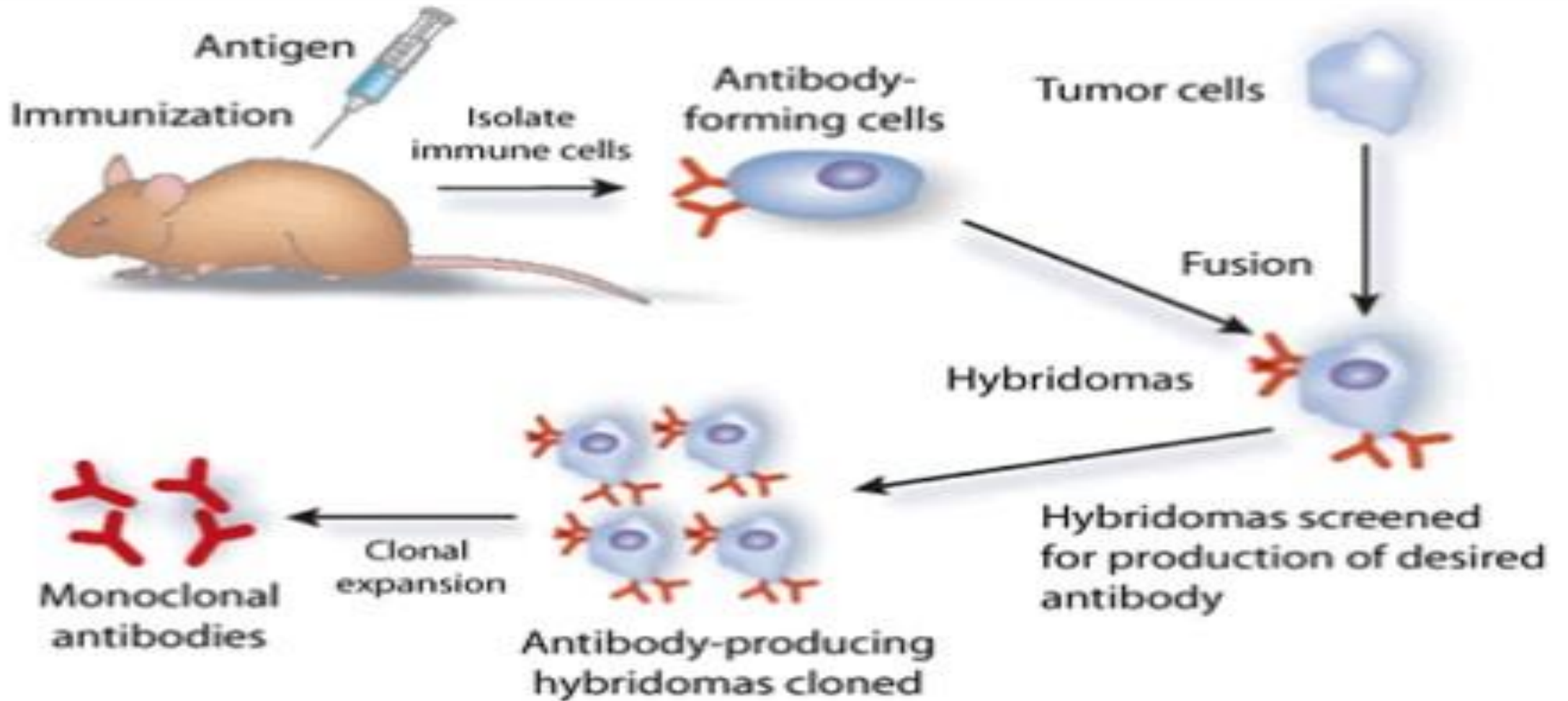
**Human
(-umab)**

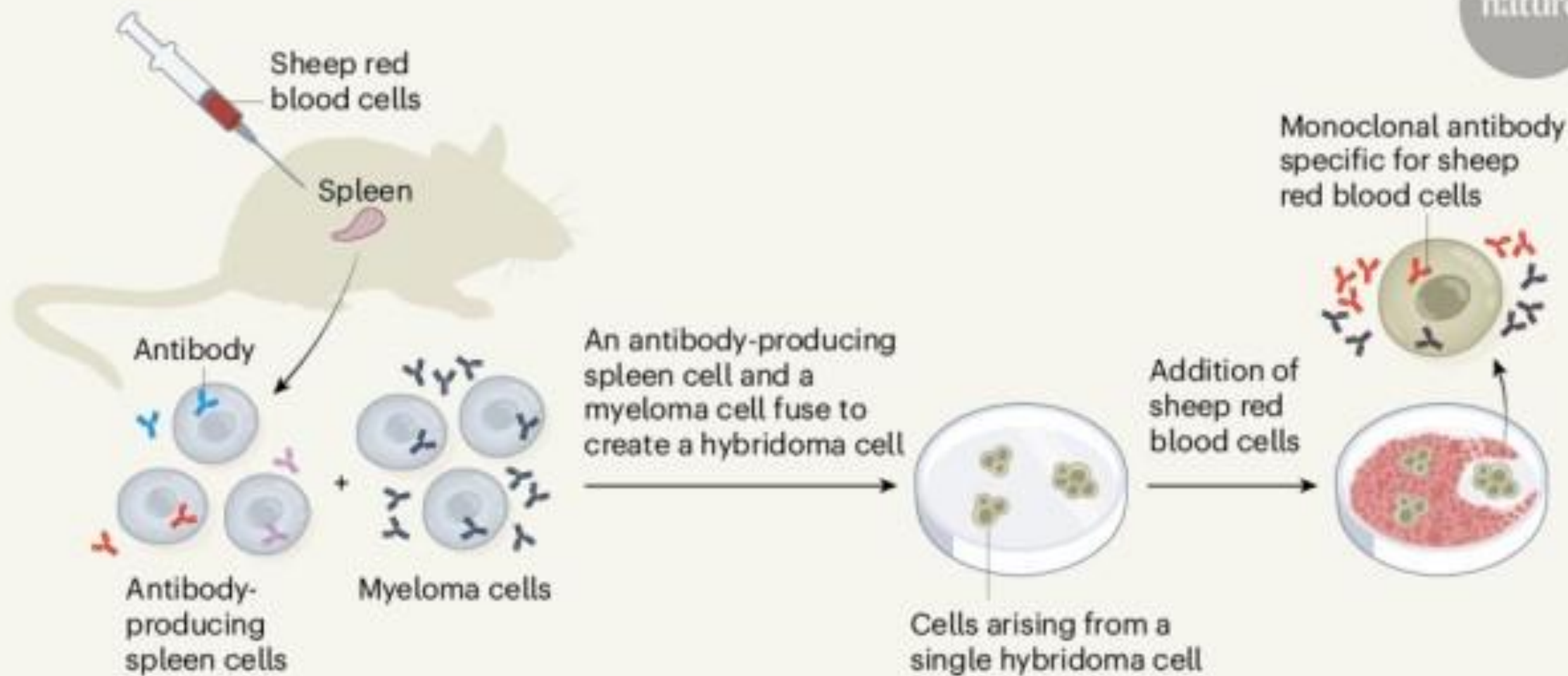
Monoclonal antibody types and nomenclature. Therapeutic mAbs can be murine (suffix: -omab), chimeric (suffix: -ximab), humanized (suffix: e.g. -zumab) or human (e.g. -umab) and are named accordingly
Current Opinion in Pharmacology

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

1. Ανοσοποιούμε ποντίκι με το αντιγόνο για το οποίο θέλουμε να δημιουργήσουμε το μονοκλωνικό αντίσωμα.
2. Μετά από κάποιες μέρες απομονώνουμε τα Β-λεμφοκύτταρα που παράγουν αντισώματα γι' αυτό το αντιγόνο, (για συγκεκριμένο αντιγονικό καθοριστή του αντιγόνου).
3. Τα Β-λεμφοκύτταρα φυσιολογικά έχουν περιορισμένη διάρκεια ζωής στην κυτταροκαλλιέργεια.
4. Για να ξεπεράσουμε αυτόν τον περιορισμό, τα Β-λεμφοκύτταρα συντήκονται με καρκινικά κύτταρα (Β-λεμφοκύτταρα) και τα κύτταρα που προκύπτουν λέγονται “υβριδώματα”.
5. Από όλο αυτό το ετερογενές μίγμα υβριδικών κυττάρων, επιλέγονται εκείνα τα υβριδώματα που έχουν και τη δυνατότητα να φτιάξουν ένα συγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα και επιπλέον έχουν τη δυνατότητα να πολλαπλασιάζονται ανεξάρτητα σε κυτταροκαλλιέργεια.
6. Αυτά τα “υβριδώματα” πολλαπλασιάζονται σαν ανεξάρτητοι κλώνοι καθένας από τους οποίους είναι μία μόνιμη και σταθερή πηγή παραγωγής ενός συγκεκριμένου μονοκλωνικού αντισώματος. Αυτό το μονοκλωνικό αντίσωμα θα αναγνωρίζει μία εξειδικευμένη περιοχή (“αντιγονικός καθοριστής”) του συγκεκριμένου αντιγόνου.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ



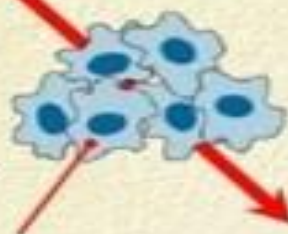


Making Monoclonal Antibodies



1a A mouse is injected with a foreign protein (**antigen**).

2 The mouse's B-cells produce an antibody to recognize the antigen.

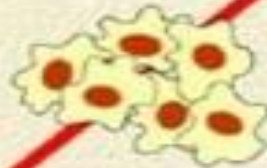


3 A few days later, antibody-producing B-cells are taken from the mouse's spleen.

4 The mouse cells and tumor cells are mixed together in suspension.



1b Pure **tumor** cells are harvested from culture



5 Some of the mouse cells fuse with tumor cells to make hybrid cells called **hybridomas**.



Hybridoma cells

Mouse cell and tumor cell fusing

Unfused cell

6 The mixture of cells is placed in a selective medium that allows only hybrid cells to grow.



7 **Hybridomas** are screened for antibody production. They are then cultured to produce large numbers of monoclonal antibodies.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

ΕΜΑ(Ευρώπη)

- 1999: Έγκριση του palivizumab, το οποίο χορηγείται για την πρόληψη σοβαρών λοιμώξεων του κατώτερου ανανευστικού συστήματος από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό(respiratory syncytial virus) (RSV) που απαιτούν νοσηλεία σε παιδιά με υψηλό κίνδυνο νοσηλείας.
- Το 2017, το bezlotoxumab έγινε το δεύτερο μονοκλωνικό αντίσωμα εγκεκριμένο για κατευθυνόμενη χρήση έναντι ενός λοιμογόνου παράγοντα. Στοχεύει στην τοξίνη B του Clostridium difficile και ως εκ τούτου στοχεύει στην πρόληψη αναζωπυρώσεων λοίμωξης σε ενήλικες σε υψηλό κίνδυνο επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

FDA (Αμερική)

- 2012 ενέκρινε την raxibacumab και την obiltoxaximab(2016), και τα δύο για την θεραπεία του εισπνεόμενου άνθρακα (σε συνδυασμό με κατάλληλα αντιβακτηριακά φάρμακα) και για προφύλαξη όταν οι εναλλακτικές θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες ή δεν είναι κατάλληλες
- 2018 : αδειδότησε την ibalizumab σαν θεραπεία διάσωσης σε ενήλικες ασθενείς με πολυανθεκτική HIV-1 λοίμωξη.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ

Antibody	Type	Target	Medical uses
Bezlotoxumab	Human, mAb, IgG1	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i> colitis
Ibalizumab	Humanized, mAb, IgG4	CD4	Multidrug-resistant HIV infection
Oblitoxaximab	Chimeric, mAb, IgG1	<i>Bacillus anthracis</i> anthrax	Anthrax (prophylaxis and treatment)
Palivizumab	Human, mAb, IgG1	F protein of respiratory syncytial virus	Respiratory syncytial virus (prevention)
Raxibacumab	Human, mAb, IgG1	Anthrax toxin	Anthrax (prophylaxis and treatment)
Rmab	Human, mAb, IgG4	Rabies virus G glycoprotein	Post-exposure prophylaxis of rabies

ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ-ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΤΩΝ

- Οι πολυσακχαρίτες-στόχοι, που περιλαμβάνουν τον λιποπολυσακχαρίτη (LPS) και τον capsular πολυσακχαρίτη (CPS), είναι δημοφιλείς στόχοι από την έναρξη της ανοσοθεραπείας. Η CPS για παράδειγμα είναι αναγκαία για πολλά βακτήρια ώστε να αποφύγουν το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή καθιστώντας την έτσι μεταξύ των πιο αποτελεσματικών στόχων στην ανάπτυξη των εμβολίων. Αντισώματα τα οποία συνδέονται με την CPS βελτιώνουν την οψωνινοφαγοκυττάρωση των φυσιολογικά 'slippery' βακτηρίων και έχει αποδειχτεί επίσης ότι επηρεάζουν άμεσα το μεταβολισμό των μικροβίων. Σαν συνέπεια η πίεση επιλογής είναι μεγάλη για αυτούς τους πολυσακχαρίτες και αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι περισσότεροι πολυσακχαρίτες να είναι εξαιρετικά μεταβλητοί και είναι δύσκολος ο σχεδιασμός μονοκλωνικών αντισωμάτων.
- Ενώ η κάλυψη με πολλαπλούς οροτύπους είναι βασική στους εμβολισμούς, αυτό είναι αρκετά δύσκολο για τα μονοκλωνικά αντισώματα. Τα περισσότερα mAbs που χρησιμοποιούνται στις θεραπείες σε ανθρώπους είναι IgG ισότυποι υψηλής ειδικότητας και απαιτούνται συνδυασμοί πολλαπλών μονοκλωνικών αντισωμάτων.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ

- Έχει πραγματοποιηθεί ενδιαφέρουσα δουλειά για τα αντισώματα που στοχεύουν τις πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης των βακτηρίων.
- Περιλαμβάνουν τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην προσκόλληση, την ανοσοδιαφυγή και την βιοσύνθεση του βακτηρίου. Πολλές από αυτές τις πρωτεΐνες είναι ενσωματωμένες στη λειτουργία αυτών των βακτηρίων που καθιστά αυτές ευκολότερους στόχους καθώς είναι πιο πιθανό να είναι καλύτερα διατηρημένες περιοχές στα κλινικά στελέχη.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ

- Το πιο αποτελεσματικό έναντι αυτών έως σήμερα είναι το **MEDI3902** [MedImmune], αντίσωμα με διπλή ειδικότητα έναντι της πρωτεΐνης PcrV και του εξωπολυσακχαρίτη Psl της *P.aeruginosa* δύο καλά συντηρημένων περιοχών σε όλα τα κλινικά στελέχη *P.aeruginosa*. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το **MEDI3902** μπορεί να θεραπεύσει επιτυχώς κουνέλια με οξεία πνευμονία από *P. aeruginosa*, βελτιώνοντας την επιβίωση και την οξυγόνωση των πνευμόνων καθώς και μειώνοντας το βακτηριακό φορτίο του οργάνου και την παθολογία. Επιπρόσθετα μελέτες Φάσης I έδειξαν ότι τα επίπεδα του αντισώματος στον ορό μετά τη χορήγηση ήταν επαρκή ώστε να προάγουν την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα οψωνινοφαγοκυτταρική βακτηριοκτόνο δράση (ΟΡΚ) της *Pseudomonas* in vitro .
- Αν και αυτή η δράση μπορεί να είναι μειωμένη στον πνεύμονα εξ' αιτίας της αναφερόμενης χαμηλής κατανομής στους ιστούς αυτό το μονοκλωνικό αντίσωμα υπόσχεται να είναι ένα από τα πρώτα στην κλινική ανάπτυξη που χρησιμοποιεί τις μεσολαβούμενες από το Fc λειτουργίες των αντισωμάτων για τη θεραπεία νόσου.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΞΙΝΩΝ

- Οι θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι τοξινών θεωρείται ότι αναστέλλουν την λοιμογονικότητα του οργανισμού, περιορίζουν την εισβολή ή την καταστροφή του ξενιστή, χωρίς να δημιουργούν πίεση επιλογής στον οργανισμό.
- Τα προηγούμενα χρόνια απόπειρες για παραγωγή mAbs έναντι τοξινών των *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridia species*, και *Escherichia coli* έχουν λάβει χώρα, με διαφορετική επιτυχία. Το εγκεκριμένο από τον FDA bezlotoxumab, που έχει ως στόχο την TcdB του *C. difficile*, έχει επί του παρόντος εγκριθεί για την πρόληψη της αναζωπύρωσης της λοίμωξης από *C. difficile*, αλλά δεν έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να θεραπεύσει ενεργό λοίμωξη.
- Πρόσφατα κλινικές μελέτες του mAb **MEDI4893** (survatoxumab) έδειξαν την ικανότητα επίτευξης επιπέδων στο αίμα και τα ρουθούνια ικανών να εξουδετερώσουν την α-αιμολυσίνη του *S. aureus*, ώστε να προλάβουν την εισβολή. Χάρη στην υψηλή διατήρηση της α-αιμολυσίνης, είναι δύσκολο να αναπτυχθεί αντοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά η ανικανότητα του να μεταβάλλει τον αποικισμό με *S. aureus* ή την έκφραση του βακτηρίου μπορεί να περιορίσει την χρήση του ως προφύλαξης. Έτσι ενώ η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι τοξινών, φαίνεται αποτελεσματική ως στρατηγική πρόληψης ή ως συμπληρωματική θεραπεία για την βελτίωση της επιτυχίας των αντιβιοτικών, η ικανότητα τους να θεραπεύουν άμεσα οξεία λοίμωξη είναι περιορισμένη. Αυτός ο περιορισμός θα μπορούσε να ξεπεραστεί με τον συνδυασμό αντισωμάτων έναντι τοξινών με αυτά με άμεση δράση έναντι των βακτηρίων, όπως τα αντισώματα με διπλή ειδικότητα. Παρ' όλα αυτά χρειάζεται προσοχή στην περίπτωση των αντισωμάτων με διπλή ειδικότητα καθώς η εγγύτητα των δύο στόχων τους in vivo πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΞΙΝΩΝ

- Πρόσφατα η Arsanis [Waltham, MA] ανακοίνωσε την διακοπή της ανάπτυξης του κοκταίηλ μονοκλωνικών αντισωμάτων. Παρά την ικανότητα των δυο αντισωμάτων στην εξουδετέρωση πολυάριθμων κυτταροτοξινών του *S. aureus* και της επιτυχίας σε *in vitro* και *ex vivo* μοντέλα , η μελέτη φάσης II ελέγχου της ικανότητας του ASN100 στην πρόληψη της πνευμονίας από *S. aureus* σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό έληξε πρόωρα εξαιτίας της αποτυχίας της να επιτύχει το πρωτογενές καταληκτικό σημείο .

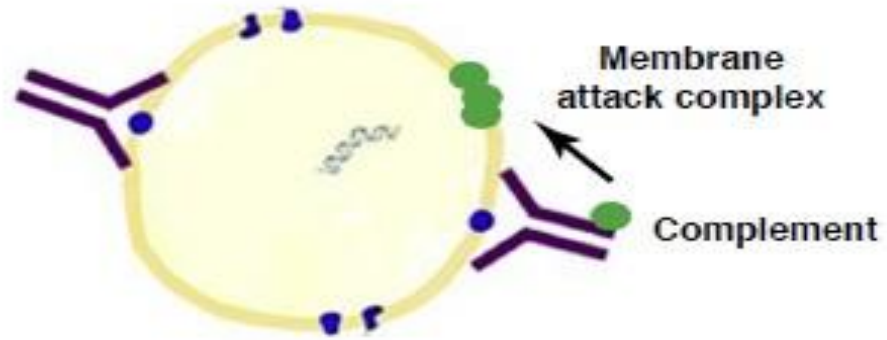
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορεί να έχουν θεραπευτική δράση στις λοιμώξεις από βακτήρια μέσω διαφορετικών μηχανισμών.

- Η σύνδεση του αντισώματος στο σχετικό αντιγόνο στην επιφάνεια του βακτηριακού κυττάρου επάγει δομική αλλαγή στην Fc περιοχή του αντισώματος που διευκολύνει τη σύνδεση του C1 συστατικού του συμπληρώματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη του καταρράκτη του συμπληρώματος, που επιφέρει τη λύση του βακτηριακού κυττάρου μέσω του σχηματισμού συμπλέγματος επίθεσης στην μεμβράνη (membrane attack complex) (Fig. 1a).
- Η σύνδεση των αντισωμάτων στα αντιγόνα επιφανείας μπορεί επίσης να προάγει την οψωνινο-φαγοκυττάρωση των βακτηρίων μέσω αλληλεπίδρασης μεταξύ της Fc περιοχής και του αντίστοιχου υποδοχέα των φαγοκυττάρων. (Fig. 1b).
- Τέλος τα αντισώματα έναντι βακτηριακών εξοτοξινών μπορούν να εξουδετερώσουν την δράση αυτών των μορίων είτε αναστέλλοντας τη σύνδεση στους κυτταρικούς στόχους τους ή αναστέλλοντας τον πολυμερισμό με άλλες υπομονάδες τοξινών. (Fig. 1c). Αυτά τα αντισώματα με στόχο την τοξίνη μπορεί να μην έχουν σημαντική αντιβακτηριακή δράση έναντι του παθογόνου. Παρ'όλα αυτά η εξουδετέρωση της τοξίνης πιθανώς δίνει στον ξενιστή επαρκή χρόνο για την παραγωγή επαρκούς ανοσολογικής απάντησης έναντι των βακτηρίων.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

(a)



(b)

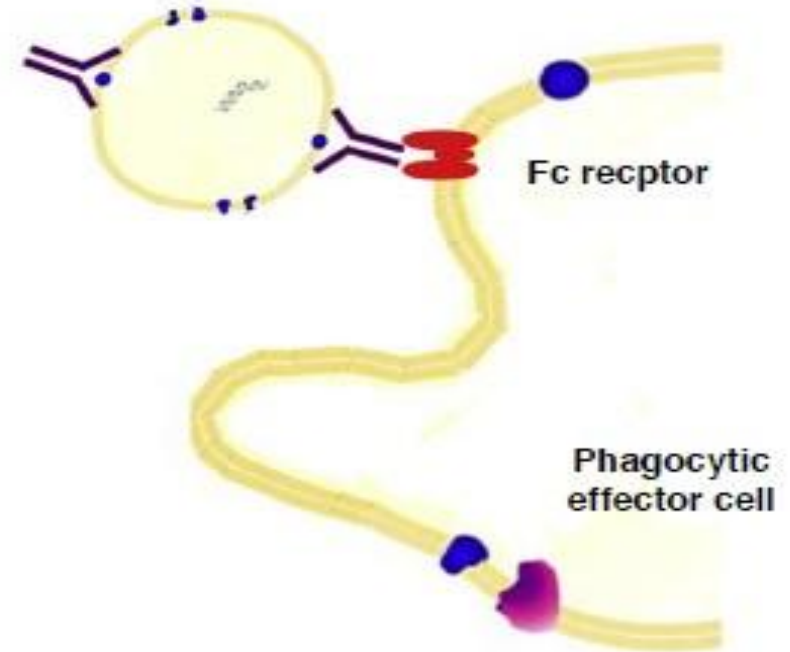
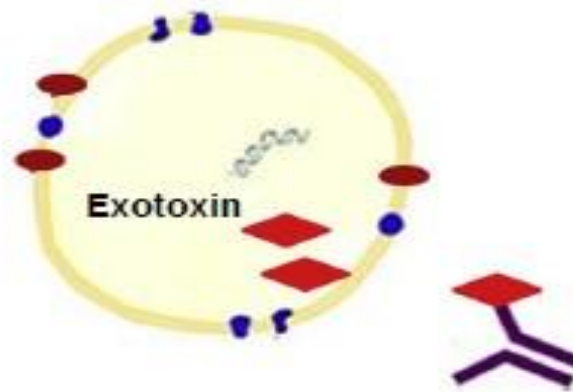


Image of Figure 1

(c)



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Υπάρχουν πολλά χαρακτηριστικά των μονοκλωνικών αντισωμάτων που θα μπορούσαν να τα καταστήσουν κατάλληλα για τη θεραπεία λοιμώξεων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά ,πιο ειδικά λοιμώξεων που προκαλούνται από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά είδη.

- Τα αντιβακτηριακά μονοκλωνικά αντισώματα τυπικά στοχεύουν επιφανειακά αντιγόνα ή τις τοξίνες που εκκρίνονται που δεν είναι στόχοι των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος .Για αυτό το λόγο, η αποτελεσματικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι απίθανο να επηρεάζεται από τους υπάρχοντες μηχανισμούς αντοχής. Αντίθετα, διαφορετικά αντιβιοτικά τα οποία δρούν στους ίδιους βακτηριακούς στόχους μπορεί να επηρεάζονται από την διασταυρούμενη αντοχή,η οποία συμβαίνει όταν η ανάπτυξη αντοχής σε ένα αντιβιοτικό μειώνει την ευαισθησία σε ένα διαφορετικό αντιβιοτικό.
- Τα μονοκλωνικά αντισώματα πιστεύεται ότι έχουν ελάχιστη δράση στα βακτήρια μη-στόχους όπως σε αυτά που αποτελούν τη φυσιολογική χλωρίδα. Αυτό είναι εντελώς αντίθετο με τα αντιβιοτικά ειδικά τα ευρέως φάσματος,που έχει αποδειχθεί ότι έχουν σημαντική επίδραση στη σύνθεση των βακτηρίων που διαβιούν στον ξενιστή σε ανθρώπους και ζώα.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

- Η χρήση αντιβακτηριακών μονοκλωνικών αντισωμάτων έχει δυνατότητα να μειώσει την ανάγκη για χορήγηση αντιβιοτικών, που θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα λιγότερη πίεση επιλογής για την εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών.
- Επιπρόσθετα τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν επηρεάζουν τα βακτήρια μη-στόχους που βρίσκονται στον ξενιστή. Η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα θα μπορούσε έτσι να μην παράγει πίεση επιλογής στην ανθρώπινη φυσιολογική χλωρίδα, το οποίο μπορεί να είναι σημαντικό με βάση μελέτες που δείχνουν ότι αυτή η χλωρίδα μπορεί να χρησιμεύσει ως δεξαμενή για γενετικά καθοριζόμενη αντοχή.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Υπάρχουν όμως και σημαντικοί περιορισμοί.

- Εξ' αιτίας της υψηλής ειδικότητας των μονοκλωνικών αντισωμάτων για το παθογόνο-στόχο τους, τα βακτηριακά είδη που είναι υπεύθυνα για τη λοίμωξη πρέπει ιδανικά να αναγνωριστούν πρίν την έναξη της θεραπείας. Αυτό είναι σημαντικό σε σοβαρές λοιμώξεις σε νοσηλευόμενους ασθενείς, που συχνά προκαλούνται από πολυανθεκτικούς Gram(-) μικροοργανισμούς. Επί κλινικής υποψίας λοίμωξης αυτοί οι ασθενείς λαμβάνουν εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία πριν να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα του μικροβιολογικού ελέγχου. Για αυτούς τους λόγους, η χρήση των θεραπειών που βασίζονται σε μονοκλωνικά αντισώματα σε αυτές τις περιπτώσεις θα διευκολυνόταν από την ανάπτυξη και την εκτέλεση διαγνωστικών εξετάσεων που θα επέτρεπαν γρήγορη αναγνώριση του είδους άμεσα από τα κλινικά δείγματα. Πολυάριθμες τεχνικές αναπτύσσονται για τη γρήγορη αναγνώριση βακτηριακών παθογόνων και την αντιμικροβιακή τους ευαισθησία.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

- Ένας επιπλέον περιορισμός των μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι ότι τυπικά χορηγούνται ενδοφλέβια. Αν και αυτό μπορεί να μην είναι προβληματικό σε νοσηλευόμενους ασθενείς, που πιθανά αντιπροσωπεύουν τον πιο σημαντικό πληθυσμό-στόχο των μονοκλωνικών, οι ενδοφλέβιες θεραπείες δεν είναι ιδανικές σε περιπτώσεις εξωτερικών ασθενών.
- Μια τελική άποψη είναι ότι η αποτελεσματικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων εξαρτάται από την έκφραση και την διατήρηση του αντίστοιχου επιτόπου. Αν και υπάρχει πολύ μικρή κλινική εμπειρία με τα αντιβακτηριακά μονοκλωνικά αντισώματα, υπάρχει η πιθανότητα επιλογής μεταλλακτών στους οποίους οι μεταλλάξεις αλλάζουν την αλληλουχία του επίτοπου-στόχου ή την έκφραση του αντιγόνου-στόχου.

ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΣΤΟΧΩΝ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

- Επί απουσίας παραγωγής εξωτοξινών τα μονοκλωνικά αντισώματα για τη θεραπεία πολυ-ανθεκτικών Gram-αρνητικών βακτηρίων είναι πιθανό να έχουν ως στόχους αντιγόνα στην επιφάνεια των βακτηριακών κυττάρων, όπως πολυσακχαρίτες επιφανείας και πρωτείνες εξωτερικής μεμβράνης. Τα χαρακτηριστικά των δυνητικών αντιγόνων-επιφανείας που θα τα έκαναν επιθυμητά περιλαμβάνουν : (i) αντιγόνα που είναι παρόντα στα πιο πολλά στελέχη μέσα σε ένα βακτηριακό είδος (ii) αντιγόνα τα οποία είναι υψηλά διατηρημένα στα πιο πολλά στελέχη, ειδικά οι εκτεθειμένοι στην επιφάνεια επίτοποι που εμπλέκονται στη σύνδεση του αντισώματος και (iii) αντιγόνα τα οποία εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό κατά τη διάρκεια της λοίμωξης ή του αποικισμού. Μπορεί επίσης να είναι επιθυμητή η στόχευση επιτόπων που έχουν βασικούς ρόλους στην παθογένεια του βακτηρίου ή στην επιβίωση κατά τη διάρκεια της λοίμωξης, όπως η λήψη τροφής ή η σύνδεση στα κύτταρα του βλεννογόνου. Τα βακτηρια μπορεί να είναι λιγότερο ικανά να αντέξουν την μειωμένη έκφραση αυτών των αντιγόνων ή των μεταλλάξεων σε αυτούς τους επιτόπους (για πρωτείνες-αντιγόνα), που δυνητικά μειώνει την πιθανότητα επιλογής μεταλλακτών που δεν αναγνωρίζονται πλέον από το μονοκλωνικό αντίσωμα

ΙΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

- Τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να παρέχουν μια ευρεία ισχυρή εξουδετερωτική δράση,έναντι υψηλά συντηρημένων ιικών επιτόπων.
- Εναλλακτικά τα αντισώματα μπορούν να στοχεύσουν υποδοχείς και συνυποδοχείς στα κύτταρα του ξενιστή.
- Με την έρευνα ακόμα σε πρώιμα στάδια, τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία αναγνωρίζουν κύτταρα μολυσμένα από ιούς και προκαλούν εξαρτώμενη από αντίσωμα κυτταροτοξικότητα μπορούν να προσφέρουν έναν επιπλέον μηχανισμό δράσης

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ-RSV

- Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (Respiratory syncytial virus) είναι RNA ιός της οικογένειας των Paramyxoviridae. Ο ιός χρησιμοποιεί τις γλυκοπρωτεΐνες επιφανείας G και F, που στερούνται δράσης νευραμινιδάσης και αιμοσυγκολλητίνης, για να μολύνουν τα κύτταρα. Η Palivizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα G1, που περιλαμβάνει 95% ανθρώπινες και 5% ποντικού αλληλουχίες αμινοξέων. Παράγεται από τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA και κατεύθεται έναντι του επιτόπου της F γλυκοπρωτεΐνης του RSV. Η Palivizumab συνδέεται με αυτή τη γλυκοπρωτεΐνη και προλαμβάνει την εισβολή του ιού στα κύτταρα της αναπνευστικής οδού του ξενιστή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ιικής δράσης, τη μετάδοση από κύτταρο σε κύτταρο, και μπλοκάρει τη σύντηξη των μολυσμένων κυττάρων. Είναι δραστική έναντι και των δύο RSV υποτύπων (A και B).
- Πήρε έγκριση για ιατρική χρήση το 1998.

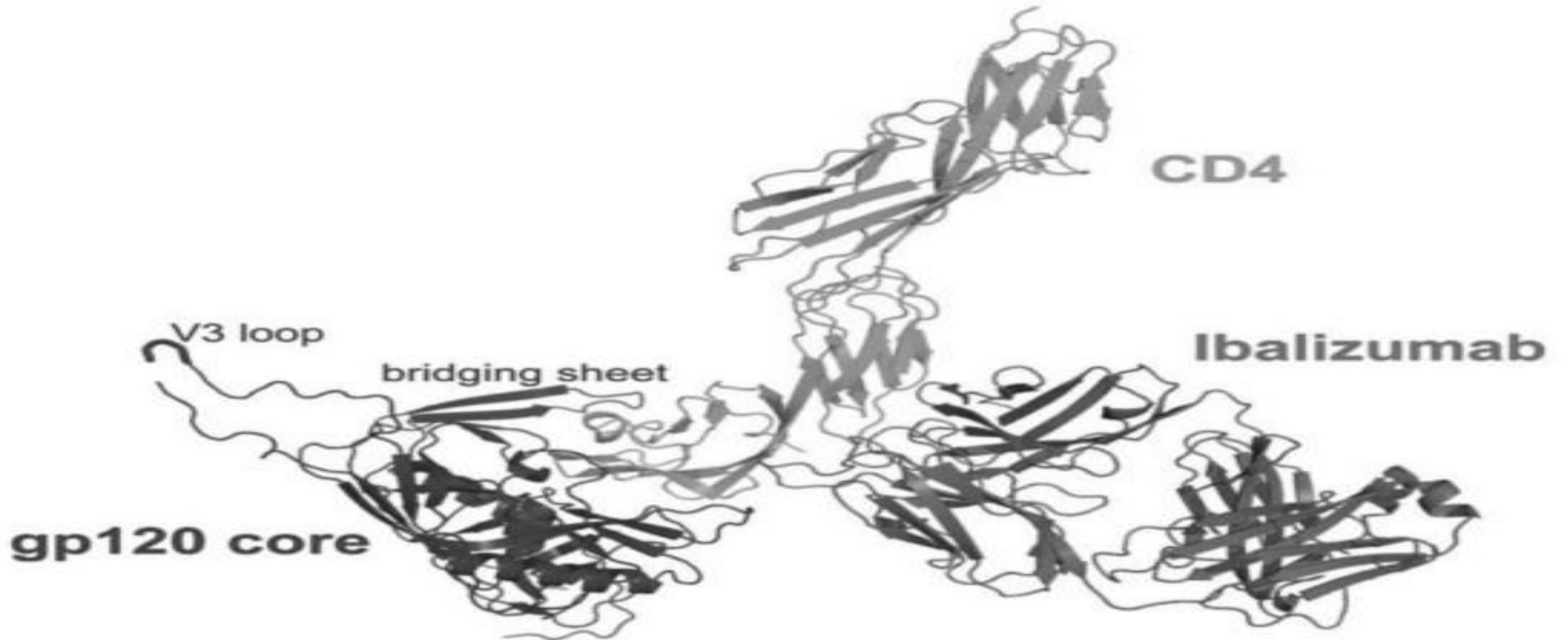
ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ-RSV

- Η Palivizumab, έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά και με ασφάλεια την σχετιζόμενη με RSV νοσηλεία σε πληθυσμούς βρεφών σε αυξημένο κίνδυνο . Η Palivizumab έχει πρωταρχική ένδειξη για τις ακόλουθες καταστάσεις: πρωρότητα (κύηση ≤ 35 εβδομάδες), βρογχοπνευμονική δυσπλασία /χρόνια πνευμονική νόσος, αιμοδυναμικά σημαντική συγγενής καρδιακή νόσος. Βρέφη με αυτές τις ιατρικές συνθήκες είναι σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν πιο σοβαρή νόσο και πιο σοβαρά επακόλουθα.
- Η Palivizumab πρέπει να χορηγείται σε βρέφη πιο ευάλωτα για ανάπτυξη σοβαρής RSV νόσου με υψηλή πιθανότητα νοσηλείας ,ειδικά τους πρώτους 6 μήνες ζωής . Η Palivizumab δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της RSV νόσου και δεν έχει πάρει έγκριση ούτε συστήνεται για αυτό το λόγο.
- Σήμερα η έρευνα πάνω στον RSV επικεντρώνεται στην παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής των RSV μονοκλωνικών αντισωμάτων ώστε να παρέχεται προστασία κατά την πρώτη τους εποχή έξαρσης του RSV με μια μονή δόση χορήγησης.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ-HIV

- Μηχανισμός δράσης : Η είσοδος του HIV-1 στο ανθρώπινο κύτταρο αρχίζει με την πρωτεΐνη-φάκελο gp120 που συνδέεται στον τομέα 1 του CD4 υποδοχέα.Μορφολογικές αλλαγές στην gp120 του επιτρέπουν να συνδεθεί ταυτόχρονα είτε στον συν-υποδοχέα CXCR4 είτε στον CCR5. Ακολούθως , περαιτέρω μορφολογικές αλλαγές οδηγούν σε σύντηξη του HIV-1 φακέλου με την κυτταρική μεμβράνη , επιτρέποντας την είσοδο του ιού στο κύτταρο .
- Η ιβαλιζουμάβη συνδέεται με τον τομέα 2 του CD4 υποδοχέα και δεν παρεμβαίνει στην σύνδεση του MHC τάξης II στον τομέα 1 .Δεν φαίνεται να είναι ανοσοκατασταλτική . Η ιβαλιζουμάβη δεν αναστέλλει την σύνδεση του HIV gp120 στον τομέα 1, αλλά μέσω παρεμβολών, μπλοκάρει τα μετά τη σύνδεση με το CD4 γεγονότα που οδηγούν στην είσοδο στο κύτταρο.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ-HIV



ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ-HIV

- Η ιβαλιζουμάβη είναι ένα ανθρωποποιημένο IgG4 anti-CD4 μονοκλωνικό αντίσωμα για τη θεραπεία της πολυανθεκτικής HIV-1 λοίμωξης. Η ιβαλιζουμάβη, έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να προσκολλάται στον υποδοχέα (στόχο) CD4 στην επιφάνεια των ανοσοποιητικών κυττάρων τα οποία ονομάζονται T κύτταρα. Τα «T-κύτταρα» αποτελούν τον κύριο στόχο του ιού HIV, ο οποίος τα χρησιμοποιεί ως «ξενιστές» για να αναπαραχθεί. Η ιβαλιζουμάβη, με την προσκόλλησή της στον CD4, εμποδίζει τον ιό να εισέλθει στα T-κύτταρα και διακόπτει την αναπαραγωγή του ιού, επιβραδύνοντας έτσι την εξάπλωση της λοίμωξης.
- Η ιβαλιζουμάβη δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον ιό HIV-1 ούτε το AIDS, αλλά μπορεί να επιβραδύνει τη βλάβη που προκαλείται στο ανοσοποιητικό σύστημα και την ανάπτυξη λοιμώξεων και ασθενειών που συνδέονται με το AIDS.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ-HIV

- Η ιβαλιζουμάβη, χορηγούμενη σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για το HIV, αποδείχθηκε αποτελεσματικό στη μείωση του ιικού φορτίου (επίπεδα του ιού HIV στο αίμα) σε ασθενείς με πολυανθεκτική λοίμωξη HIV, συγκεκριμένα σε περιπτώσεις όπου οι συνήθεις συνδυασμοί φαρμάκων για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV δεν μείωσαν επαρκώς τα επίπεδα HIV στο αίμα. Σε μια κύρια μελέτη στην οποία μετείχαν 40 ενήλικες με πολυανθεκτική λοίμωξη HIV οι οποίοι δεν είχαν ανταποκριθεί σε θεραπεία κατά του HIV, τα επίπεδα του ιού HIV στο αίμα ήταν μη ανιχνεύσιμα (λιγότερα από 50 αντίγραφα/ml) στο 43 % των ασθενών μετά από 25 εβδομάδες συνδυαστικής αγωγής με ιβαλιζουμάβη. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μια δεύτερη κύρια μελέτη, στην οποία μετείχαν 113 ενήλικες, όπου το 44 % των ασθενών που προσέθεσαν δόσεις συντήρησης ιβαλιζουμάβης στη συνήθη θεραπεία εμφάνισαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HIV μετά από 25 εβδομάδες.

SARS-COV-2

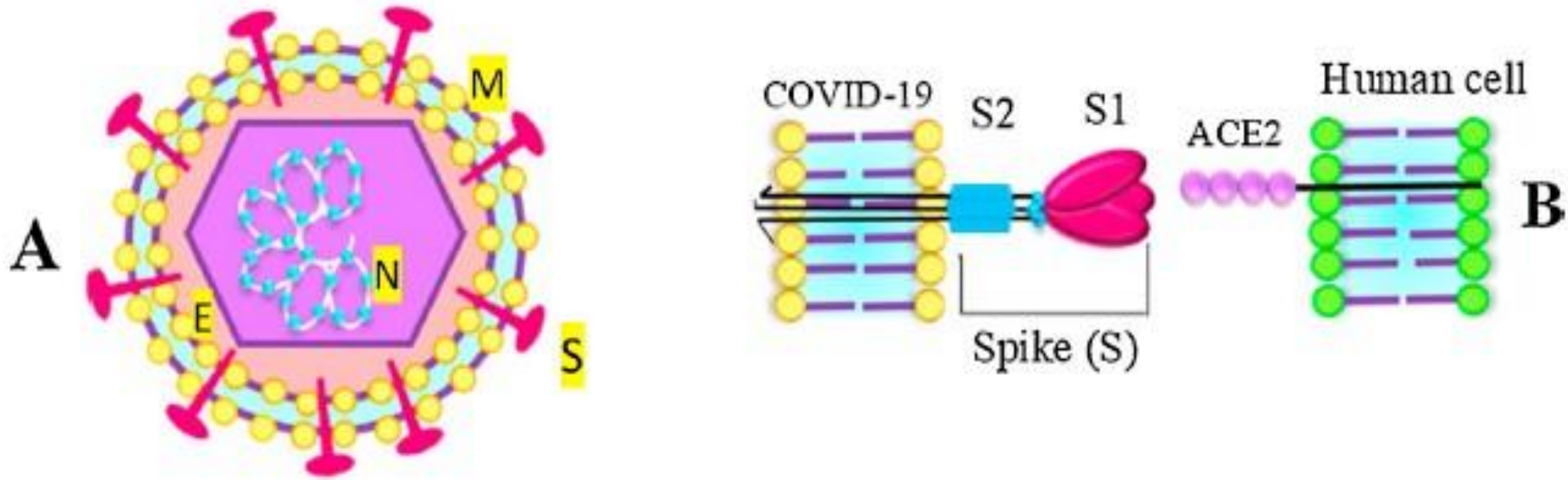


Fig. 1. (A) The novel coronavirus structure. (B) Spike protein consists of two subunits S1 and S2. Studies have shown that COVID-19 through ACE2 receptor binds to human epithelial cells. ACE2 is used as its receiver to the host. The connection between the amplitude of the receptor binding in the spike protein and the cell receptor mediated by membrane fusion and the onset of the virus life cycle.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ SARS-COV-2

- Οι Casirivimab και imdevimab είναι μονοκλωνικά αντισώματα που κατευθύνονται ειδικά έναντι της spike πρωτεΐνης του SARS-CoV-2, και είναι σχεδιασμένα ώστε να μπλοκάρουν την σύνδεση του ιού και την είσοδο του στα ανθρώπινα κύτταρα
- Οι Casirivimab και imdevimab είναι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες G1 (IgG1 αντισώματα).

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ SARS-COV-2

- Τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε 799 μη-νοσηλευόμενους ασθενείς με ήπια έως μέτρια συμπτώματα COVID-19. Από αυτούς τους ασθενείς ,οι 266 έλαβαν μια μονή ενδοφλέβια έγχυση 2,400 milligrams casirivimab and imdevimab (1,200 mg από το καθένα), 267 έλαβαν 8,000 mg casirivimab and imdevimab (4,000 mg από το καθένα), και 266 πήραν εικονικό φάρμακο ,σε διάστημα 3 ημερών από την στιγμή που λήφθηκε θετικό SARS-CoV-2 τεστ

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ SARS-COV-2

- Το προκαθορισμένο **πρωτογενές καταληκτικό σημείο** για την έρευνα ήταν η μείωση του ιικού φορτίου στη διάρκεια του χρόνου από την έναρξη. Η μείωση του ιικού φορτίου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με casirivimab και imdevimab ήταν μεγαλύτερη από ότι σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με εικονικό φάρμακο την μέρα 7.
- Παρ'όλα αυτά ,η πιο σημαντική απόδειξη ότι οι casirivimab and imdevimab μπορεί να είναι αποτελεσματικές όταν χορηγούνται μαζί ήρθε από το προκαθορισμένο **δευτερογενές καταληκτικό σημείο** που αφορά τις νοσηλείες και τις επισκέψεις στα ΤΕΠ που σχετίζονται με τον COVID-19 μέσα σε 28 μέρες μετά τη θεραπεία .Για ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για πρόοδο της νόσου, οι νοσηλείες και οι επισκέψεις στα ΤΕΠ έλαβαν χώρα στο 3% κατά μέσο των ασθενών που θεραπεύτηκαν με casirivimab και imdevimab συγκρινόμενο με το 9% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Οι δράσεις στο ιικό φορτίο ,η μείωση των νοσηλειών και των επισκέψεων στα ΤΕΠ ήταν παρόμοιες σε ασθενείς που έλαβαν οποιαδήποτε από τις δύο δόσεις casirivimab και imdevimab.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ SARS-COV-2

- Οι Casirivimab και imdevimab δεν έχουν λάβει άδεια για ασθενείς που νοσηλεύονται ή απαιτούν θεραπεία με οξυγόνο εξ' αιτίας του COVID-19. Δεν έχει αποδειχτεί όφελος από τη θεραπεία με casirivimab και imdevimab σε νοσηλευόμενους ασθενείς λόγω COVID-19. Τα μονοκλωνικά αντισώματα ,όπως οι casirivimab και imdevimab, μπορεί να σχετίζονται με χειρότερη κλινική έκβαση όταν χορηγούνται σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 που απαιτούν υψηλή ροή οξυγόνου ή μηχανικό αερισμό.