

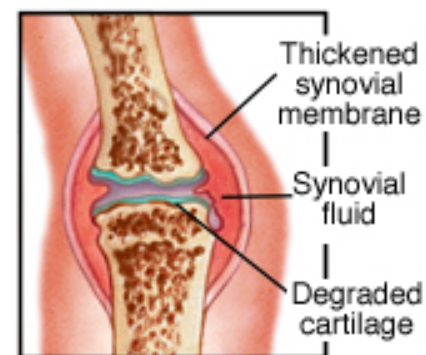
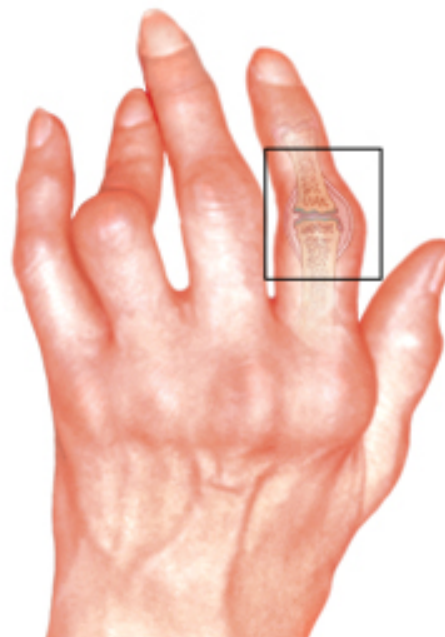
# Farmaci biotecnologici e autoimmunità

# L'effetto immunosoppressore può essere ottenuto bloccando:

- Fattori solubili, come le citochine (TNF $\alpha$ , IL6, IL17, IL 12/23, etc) coinvolte nell'amplificazione della risposta immune
- Molecole accessorie (quali CD4, CD8, CD28) che inviano alla cellula un segnale costimolatorio
- Molecole di adesione (CD11/ CD18, CD54, VCAM-1, le selectine) deputate tanto a mediare i contatti intercellulari quanto la migrazione cellulare nel sito di flogosi
- Molecole responsabili dell'iniziazione della risposta immune cellulomediata (molecole HLA di classe II, recettore T cellulare)

# Artrite reumatoide

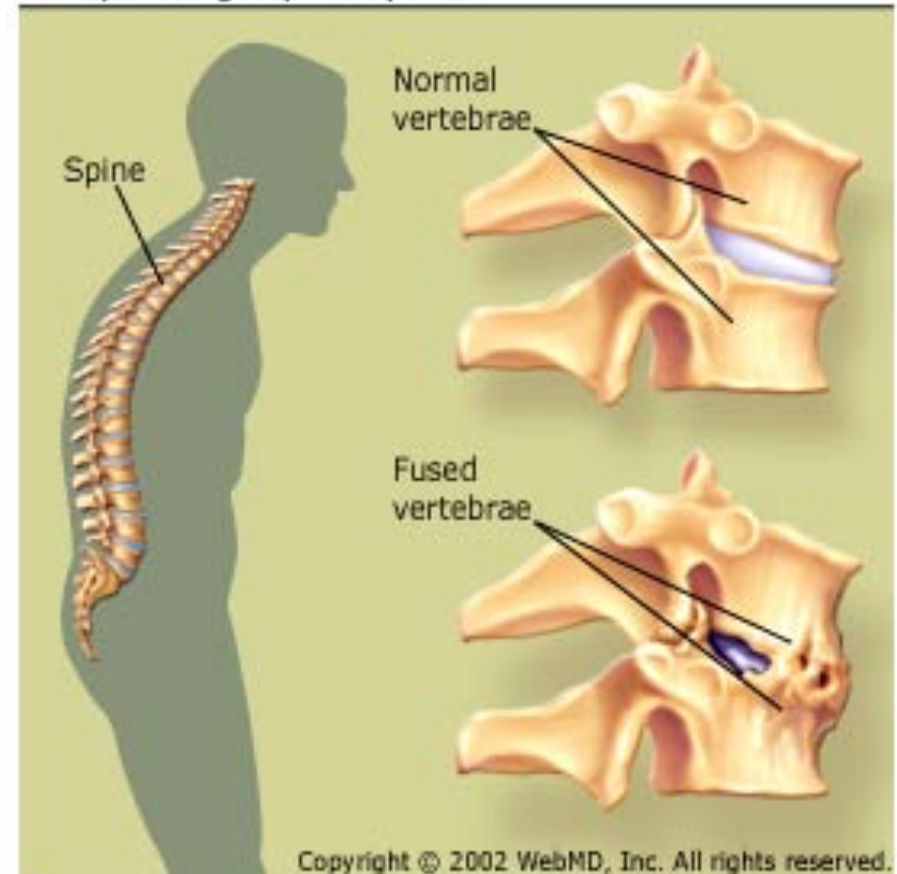
- Farmaci anti TNFa
  - Infliximab
  - Adalimumab
  - Etanercept
  - Golimumab
  - Certolizumab
- Altri bersagli
  - Abatacept
  - Tocilizumab
  - Rituximab



# Spondilite sclerosante e spondiloartrite

- Farmaci anti TNF $\alpha$ 
  - Infliximab
  - Adalimumab
  - Etanercept
  - Golimumab
  - Certolizumab
- Altri bersagli
  - Secukinumab

Ankylosing Spondylitis





# Psoriasi e Artrite psoriasica

- Farmaci anti TNFa

- Infliximab
- Adalimumab
- Etanercept
- Golimumab
- Certolizumab

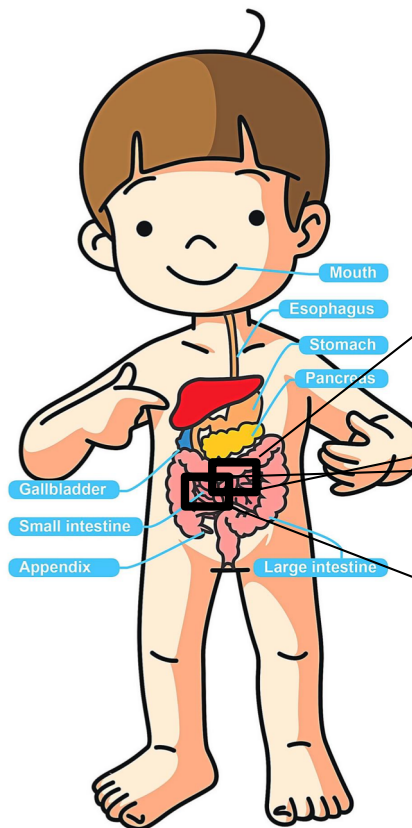
- Altri bersagli

- Ustekinumab
- Secukinumab



# Malattie infiammatorie croniche intestinali

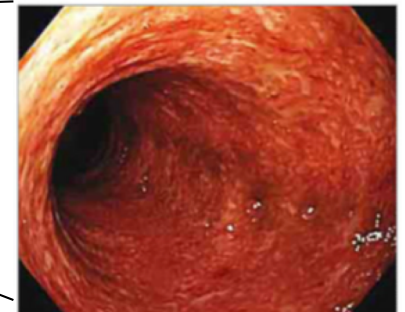
- Farmaci anti TNF $\alpha$ 
  - Infliximab
  - Adalimumab
  - Golimumab
- Altri bersagli
  - Vedolizumab



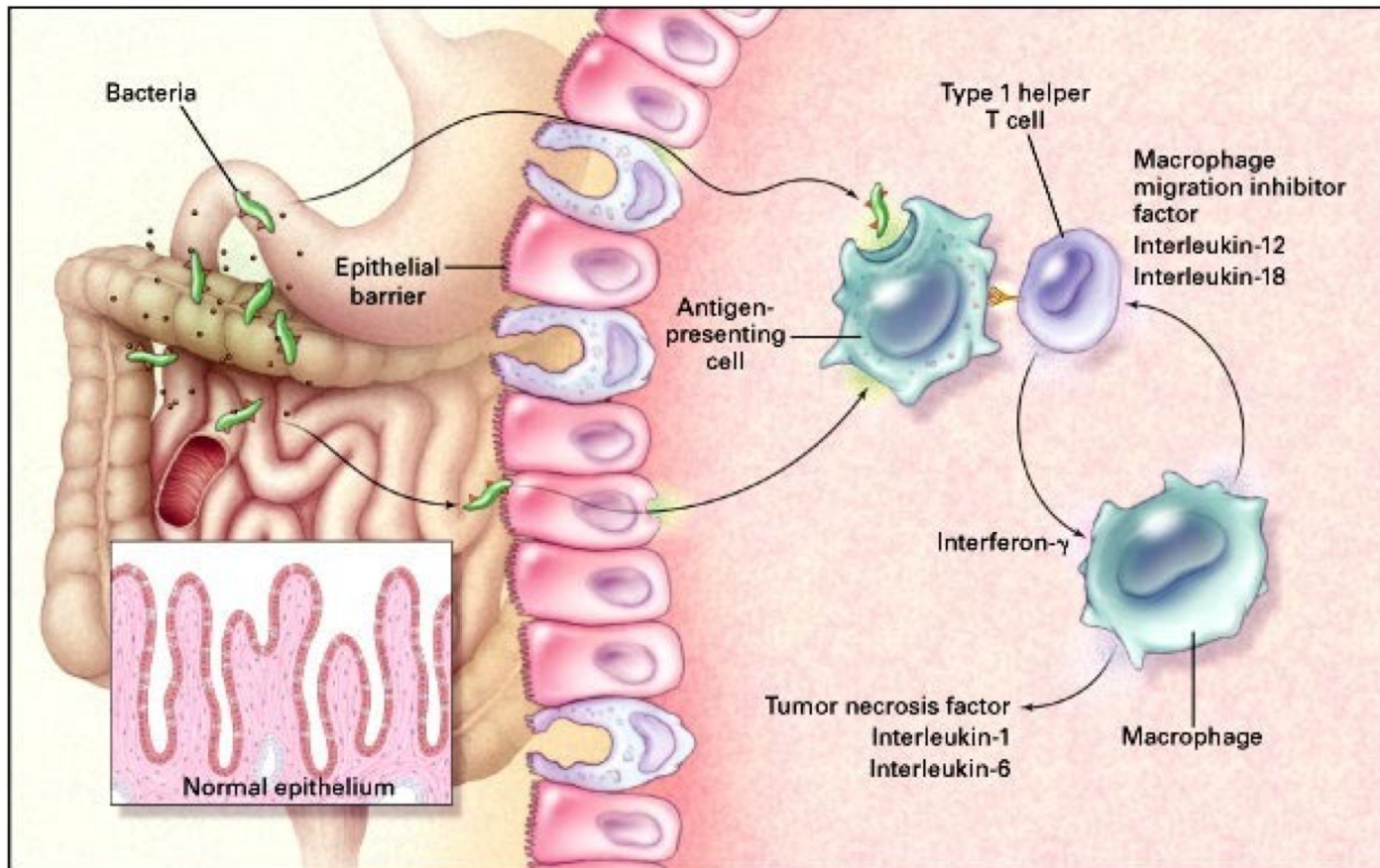
Crohn Disease



Ulcerative Colitis



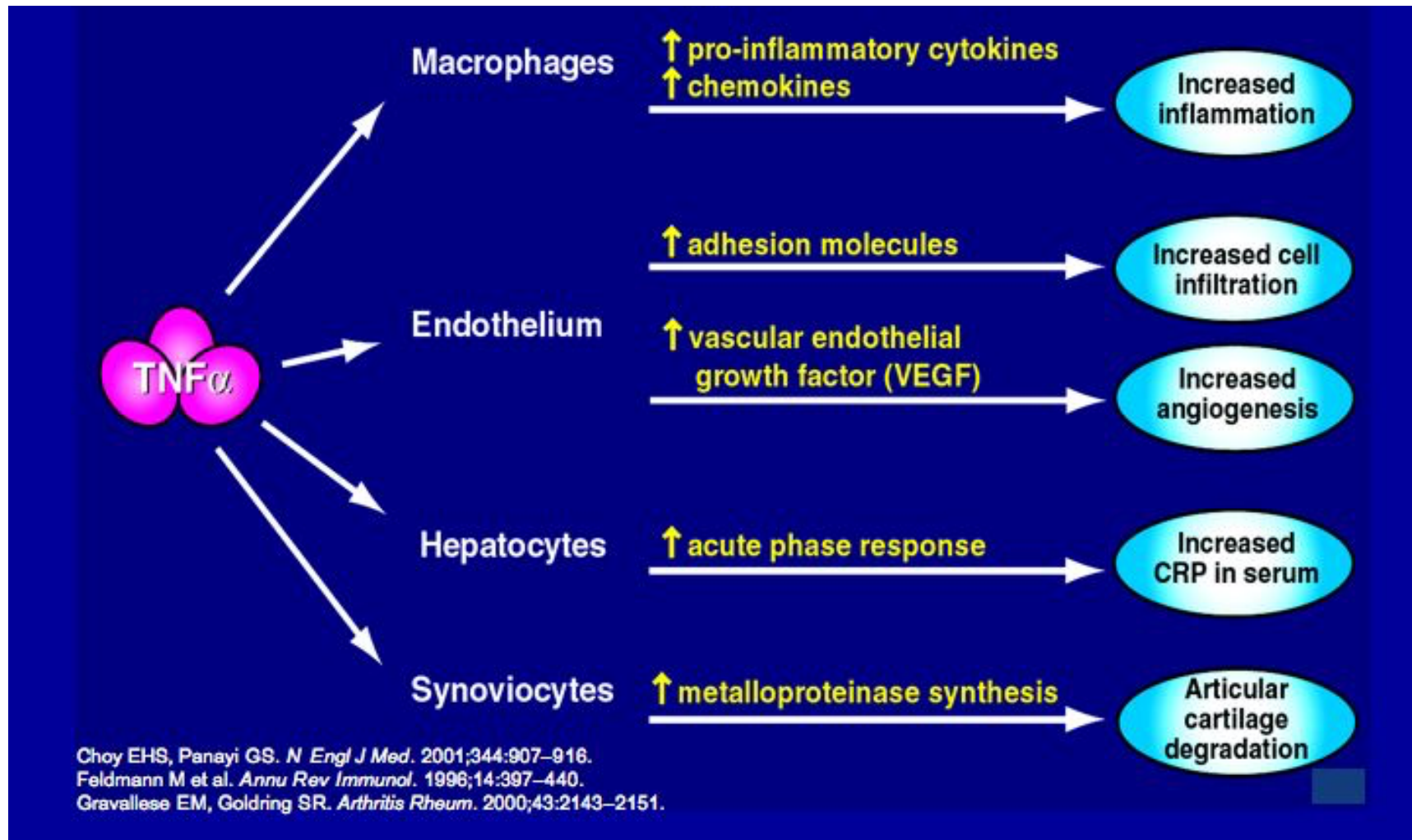
# Malattie infiammatorie croniche intestinali





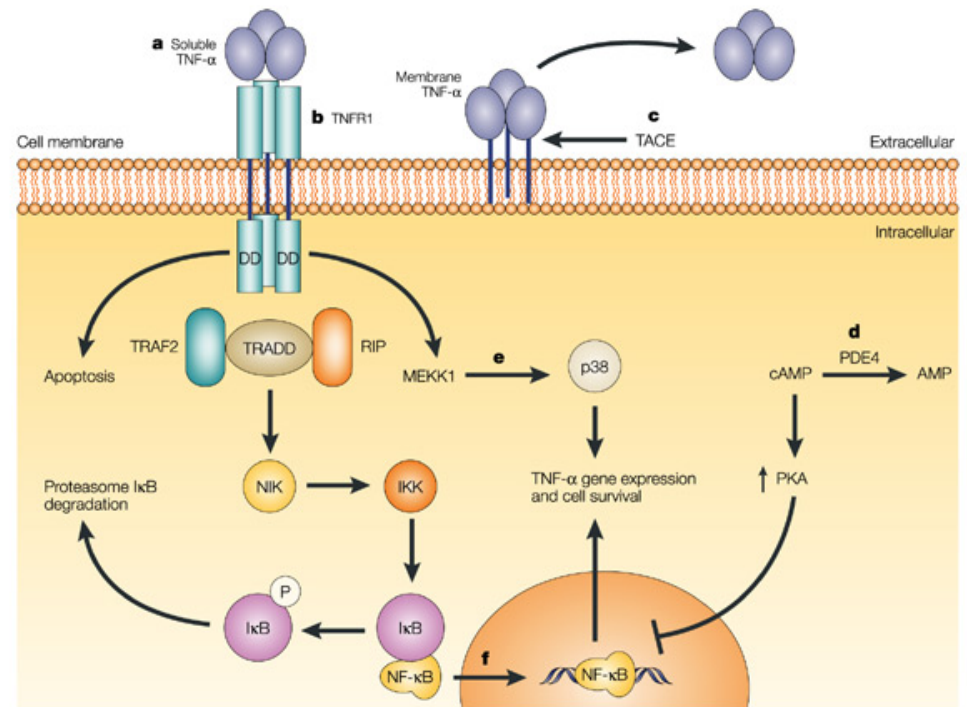
# TNF $\alpha$ (fattore di necrosi tumorale alfa)

- Citochina coinvolta nell'inflammatione sistemica.
- Prodotta principalmente da macrofagi, ma anche da linfociti T CD4+, cellule NK, neutrofili, mastociti, eosinofili e neuroni.

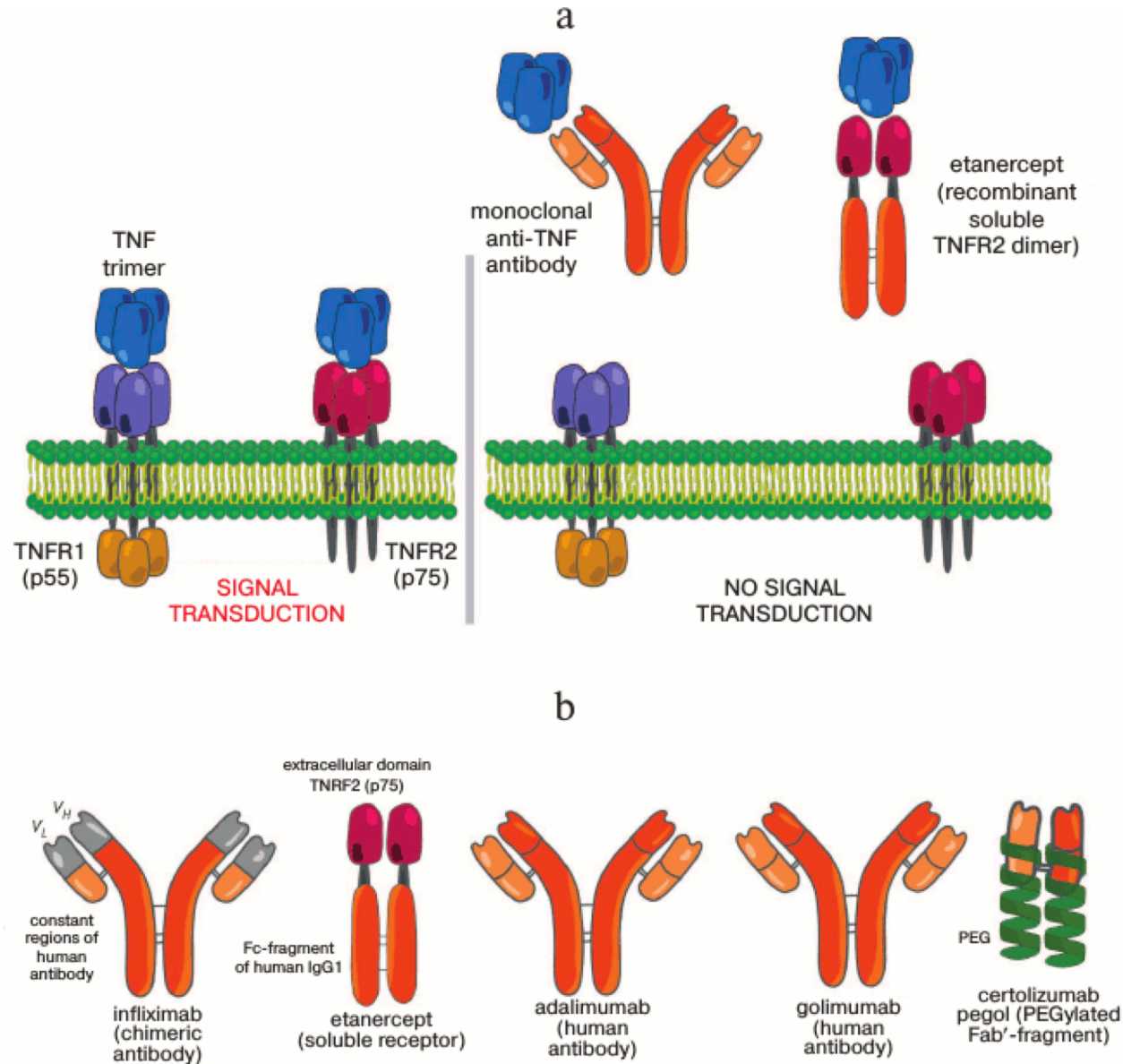


TNF-R1 espresso nella maggior parte dei tessuti, attivato sia dalla frazione di TNF legata alla membrana sia dalla forma solubile.

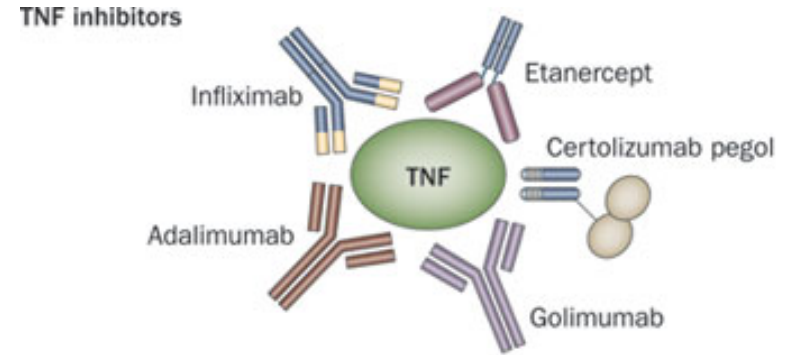
TNF-R2 si trova solo nelle cellule del sistema immunitario, risponde solo alla forma solubile del TNF.



# Anticorpi anti TNFa

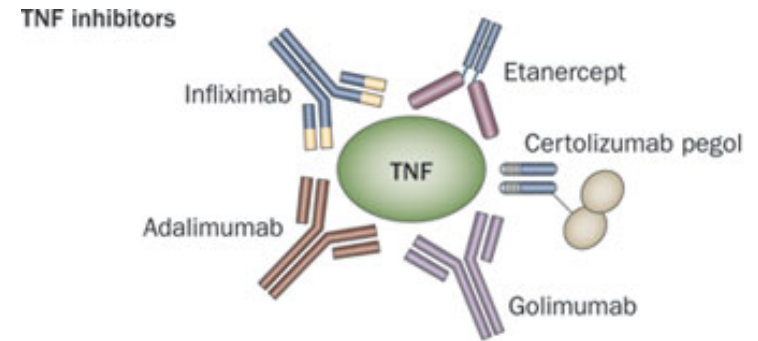


# Infliximab (Remicade, Flixabi, Inflectra, Remsima)



- Anticorpo monoclonale chimerico IgG1.
- Bersaglio: TNF alfa solubile e di membrana.
- Via di somministrazione: infusione endovenosa, in 2 ore, premedicazione con steroide, antistaminico e/o paracetamolo.
- Dosaggio: 3-5 mg/kg peso.
- Frequenza: dopo carico, ogni 8 settimane.
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, spondilite anchilosante, colite ulcerosa, malattia di Crohn

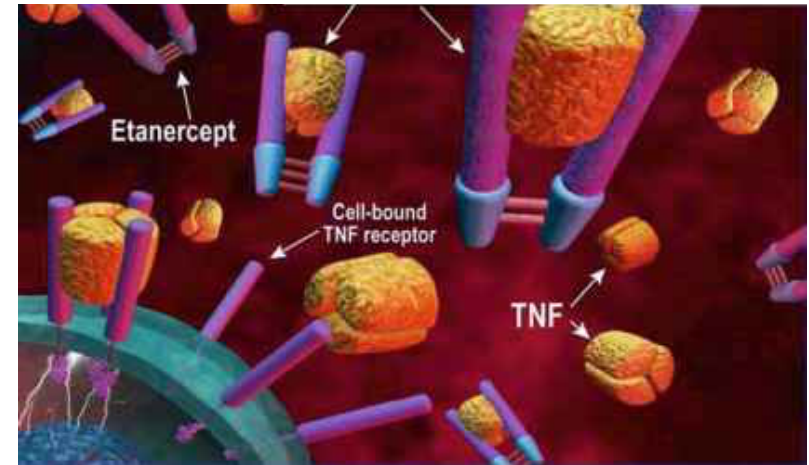
# Adalimumab (Humira)



- Anticorpo monoclonale umano IgG1.
- Target: TNF alfa solubile e di membrana.
- Via di somministrazione: sottocute.
- Dosaggio: 40mg.
- Frequenza: ogni 14 giorni
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante, spondiloartrite, colite ulcerosa, malattia di Crohn....



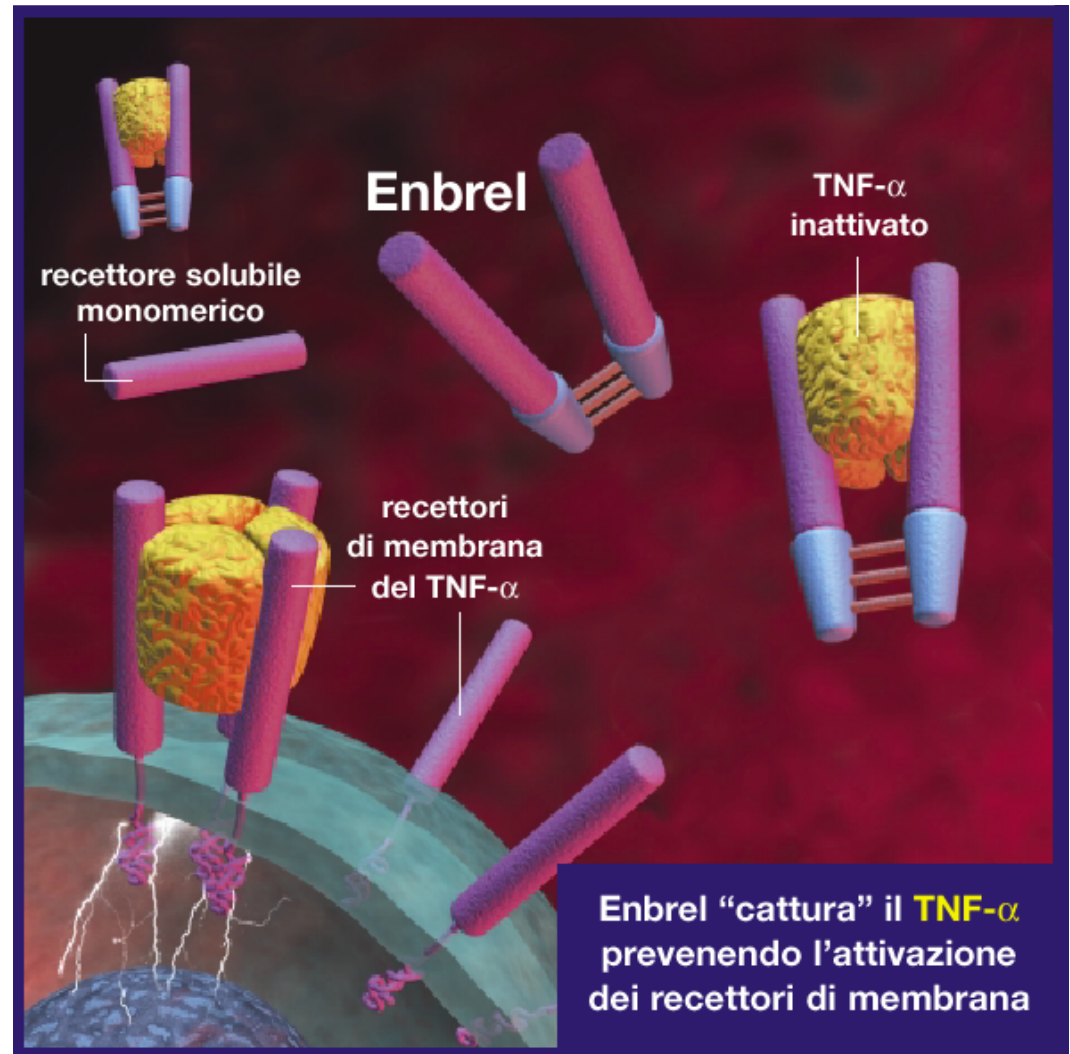
# Etanercept (Enbrel, Benepali, Erelzi)



- Proteina chimerica di fusione del recettore umano del TNF alfa (TNFR2) con la frazione Fc dell'IgG1 umana.
- Target: TNF alfa solubile e TNF  $\beta$ .
- Via di somministrazione: sottocute.
- Dosaggio: 50 mg.
- Frequenza: settimanale
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante.

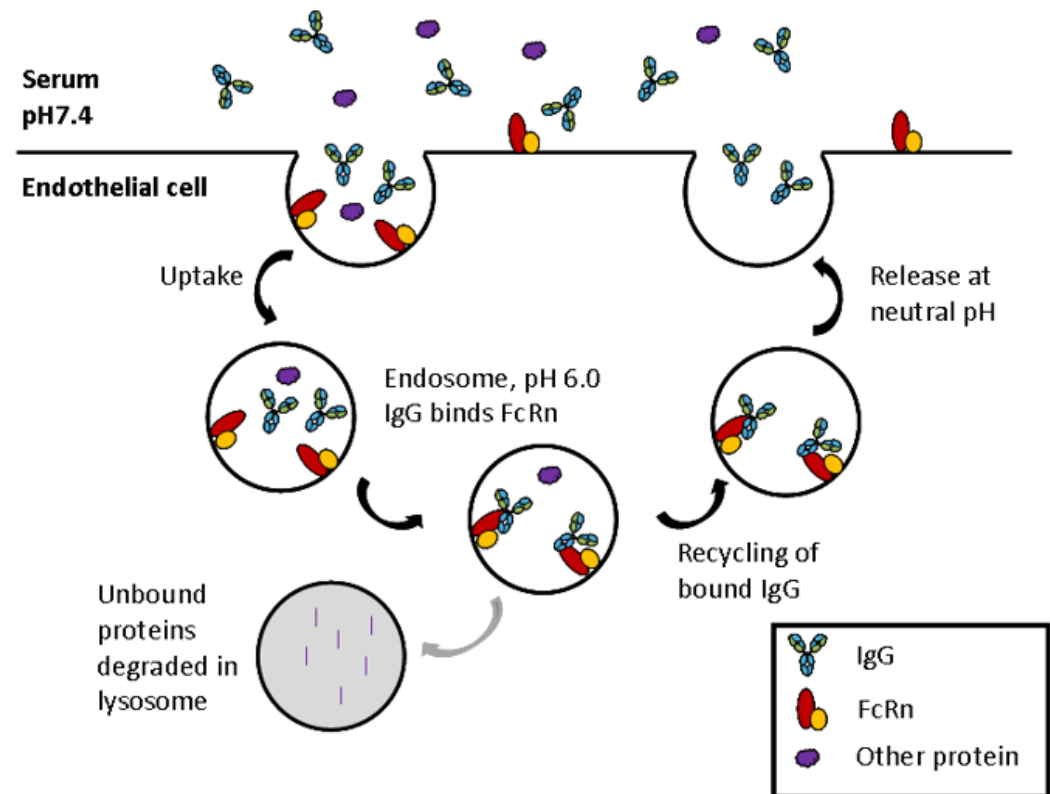
# Utilizzo della porzione Fc per stabilizzare proteine ingegnerizzate: l'etanercept

- Questo fenomeno è stato utilizzato per stabilizzare proteine di fusione prodotte a scopo terapeutico.
- L'efficacia clinica Etanercept è legata anche all'aumento del tempo di emivita dovuto all'interazione del frammento Fc con il recettore di Brambell

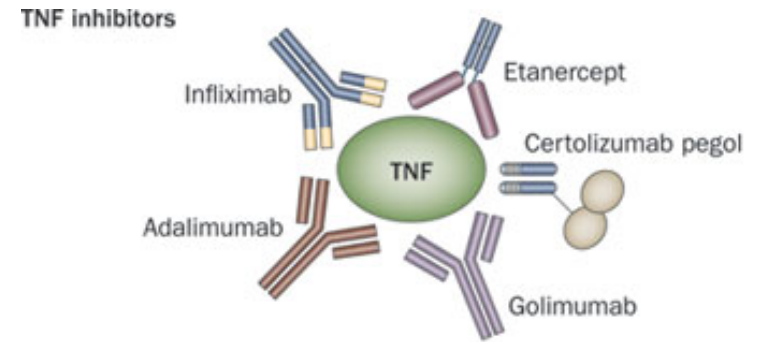


# L'emivita delle IgG è relativamente lunga

- Il tempo di emivita di un anticorpo nel plasma è molto lungo anche per la proprietà delle IgG di legare delle proteine specifiche per Fc (FcRn o **recettore di Brambell**). Questa interazione stabilizza le IgG e previene la loro degradazione nel plasma.
- FcRn è un eterodimero di una catena alfa di 50 kDa ed una beta di 18 kDa chiamata beta 2-microglobulina.
- Il meccanismo molecolare con cui il recettore di Brambell protegge gli anticorpi comprende il legame a livello degli endosomi e la conseguente inibizione della degradazione da parte delle peptidasi nel sistema endosoma/lisosoma e le riporta sulla membrana dove vengono riciclati.



# Golimumab (Simponi)



- Anticorpo monoclonale umano IgG1k.
- Target: TNF alfa solubile e di membrana.
- Via di somministrazione: sottocute.
- Dosaggio: 50 mg.
- Frequenza: mensile
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante, spondiloartrite, colite ulcerosa.

# Certolizumab pegol (Cimzia)

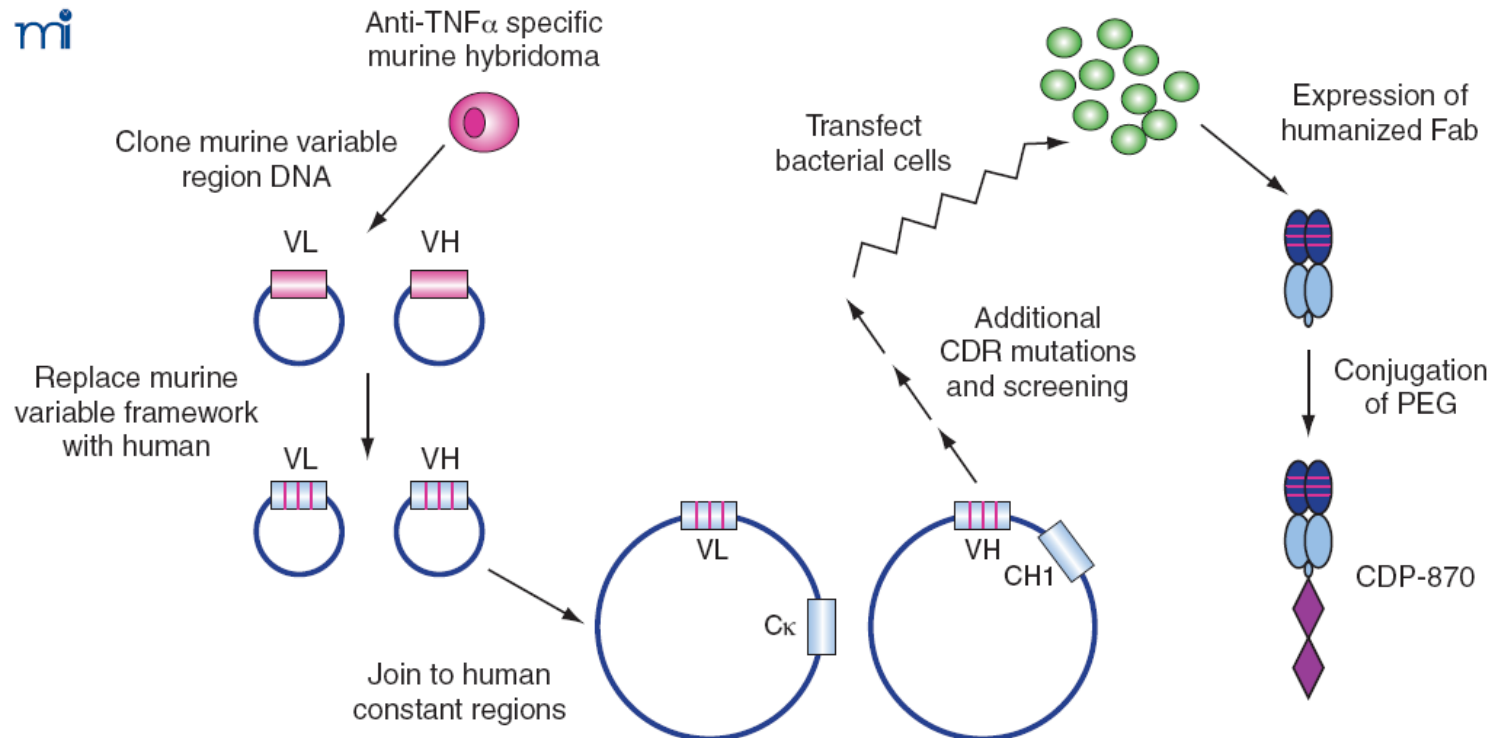


Certolizumab pegol  
Humanized Fab'  
fragment linked to  
two PEG molecules

Nature Reviews | Drug Discovery

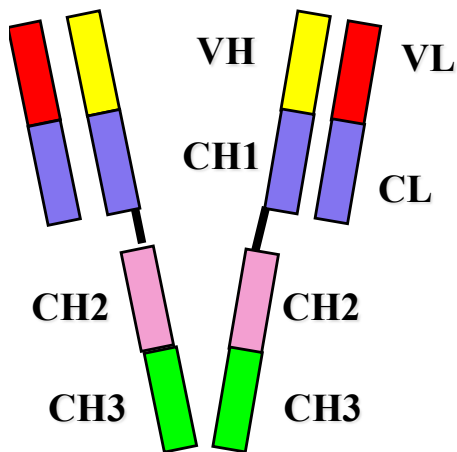
- Frammento Fab (manca Fc) di anticorpo ricombinante umanizzato coniugato con polietilenglicole (PEG).
- Target: TNF alfa solubile e di membrana.
- Via di somministrazione: sottocute.
- Dosaggio: dopo carico, 200 mg.
- Frequenza: ogni 2 settimane
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante

# Produzione di FAb' umanizzato: certolizumab pegol (Cimzia®)



**Figure 4. Derivation of CDP870 from a murine TNF $\alpha$ -specific MAb using recombinant DNA technology and protein engineering.** The cloned murine variable light and heavy chain cDNAs are modified to insert human framework sequences, and thus only the CDR sequences remain from the original mouse monoclonal antibody. Because this may reduce affinity for the original antigen, additional site-specific mutations may be necessary within the CDR sequences. Because the native Fab is typically not glycosylated, CDP-870 can be expressed in bocterial cells; PEG is conjugated to the purified humanized molecule.

da Fleischmann & Shealy, Molecular Interventions 2003



La peghilazione prolunga il  $t_{1/2}$   
e riduce l'immunogenicità

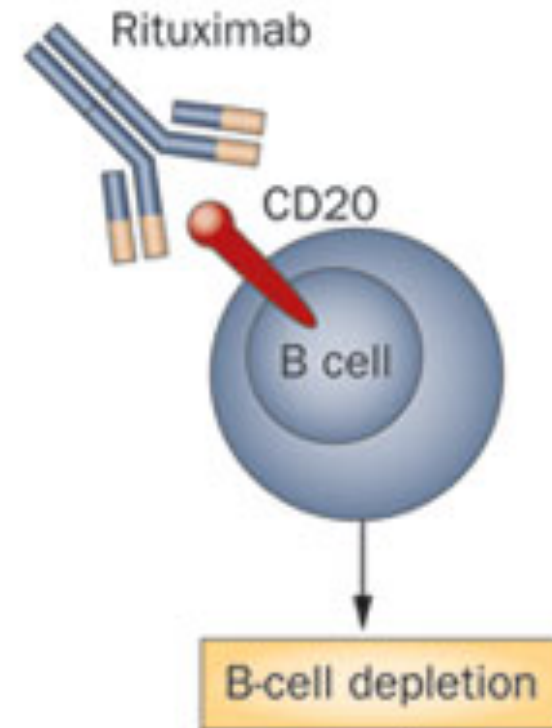
# Farmaci biotecnologici non anti TNF

- Negli ultimi anni sono stati prodotti nuovi farmaci biotecnologici che agiscono bloccando altre vie patogenetiche (IL6, attivazione dei T linfociti e costimolazione, IL17, integrine, IL 12/23, etc).



Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Rituximab	Mabthera®, Truxima®, Rixathon®	Linfoma non H, LLC, RA	CD20	i.v., s.c.

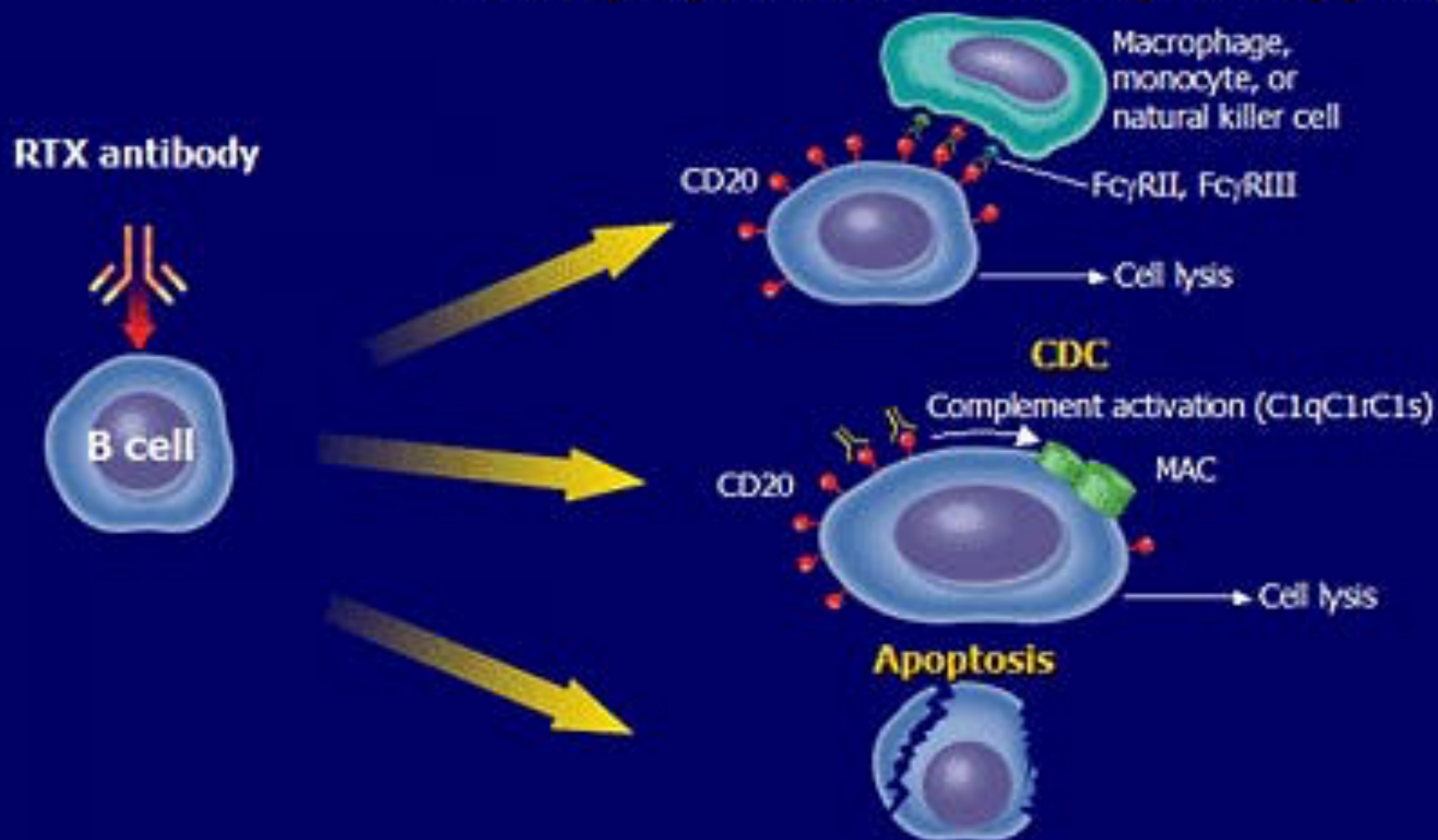
Anticorpo chimerico (IgG1)





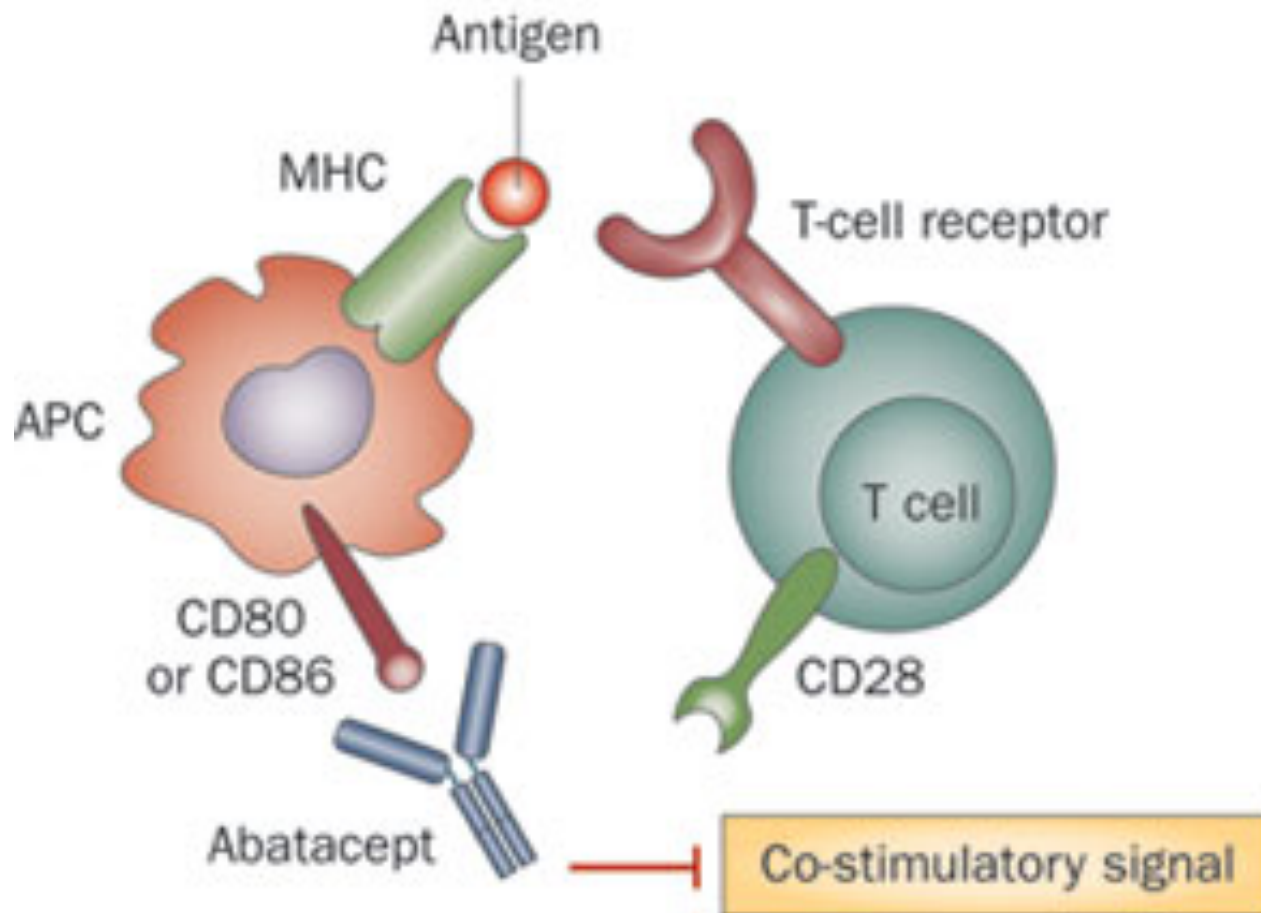
# Rituximab: Mechanism of Action

## Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC)



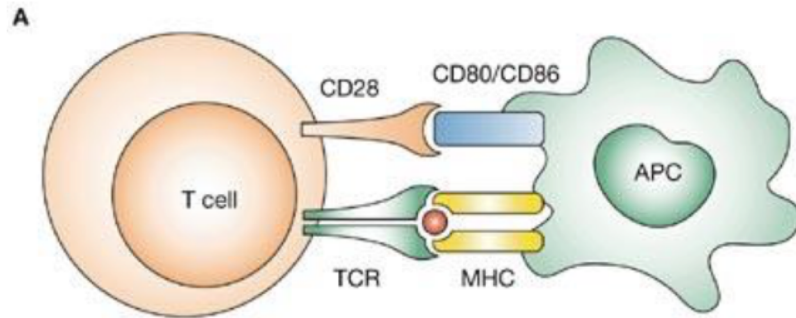
Anderson DR et al. *Biochem Soc Trans*. 1997;25:705-708; Golay J et al. *Blood*. 2000;95:3900-3908; Reff ME et al. *Blood*. 1994;83:435-445; Oynes RA et al. *Nat Med*. 2000;6:443-446; Shan D et al. *Cancer Immunol Immunother*. 2000;48:673-683; Silverman GJ et al. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1484-1492.

# Abatacept (Orencia®)

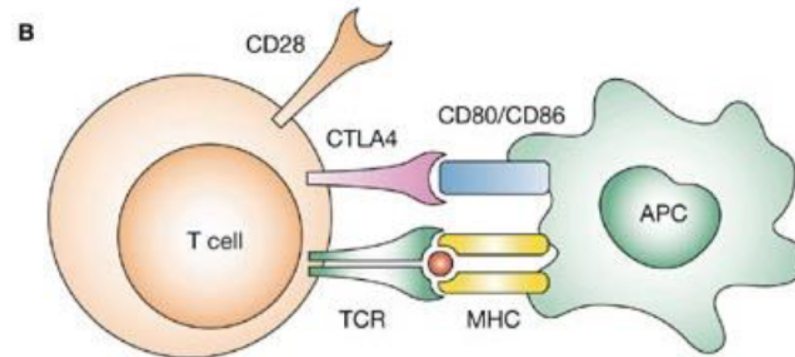


Modula la risposta immune legandosi al CD80/CD86 sulle cellule presentanti l'antigene, e previene il legame costimolatorio col CD28 sulla cellula T naive riducendo l'attivazione delle cellule T

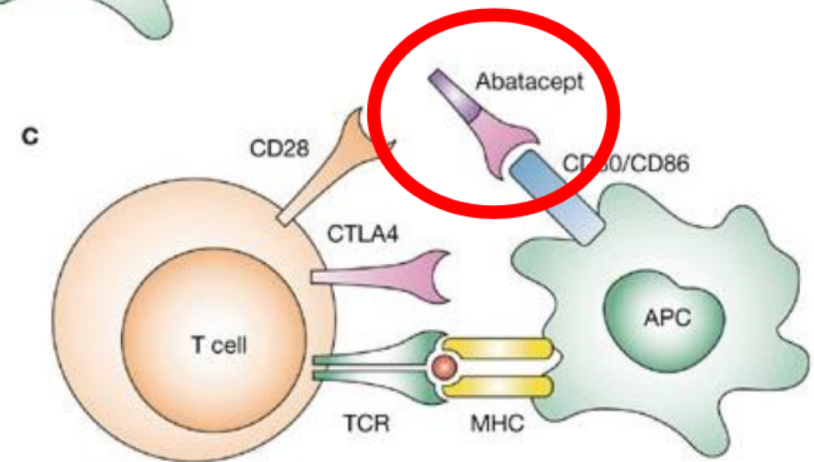
# Costimolazione dei linfociti



CTLA4 come segnale di controllo fisiologico alla iperattivazione Linfocita T.

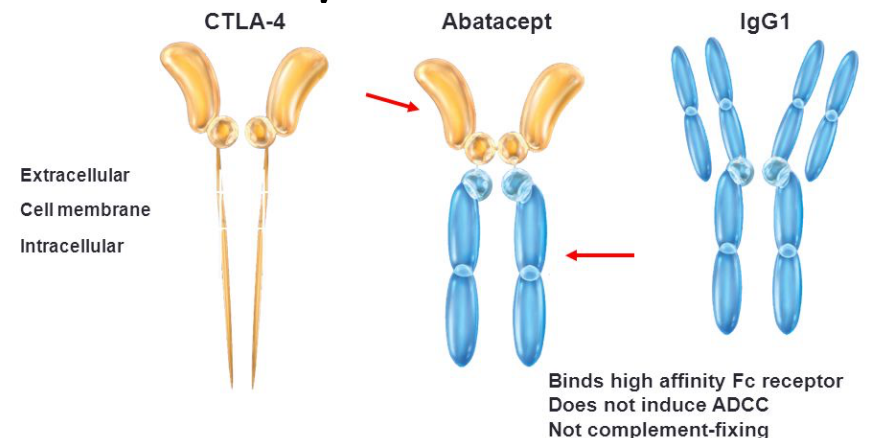


Ruolo di abatacept nel blocco della costimolazione.



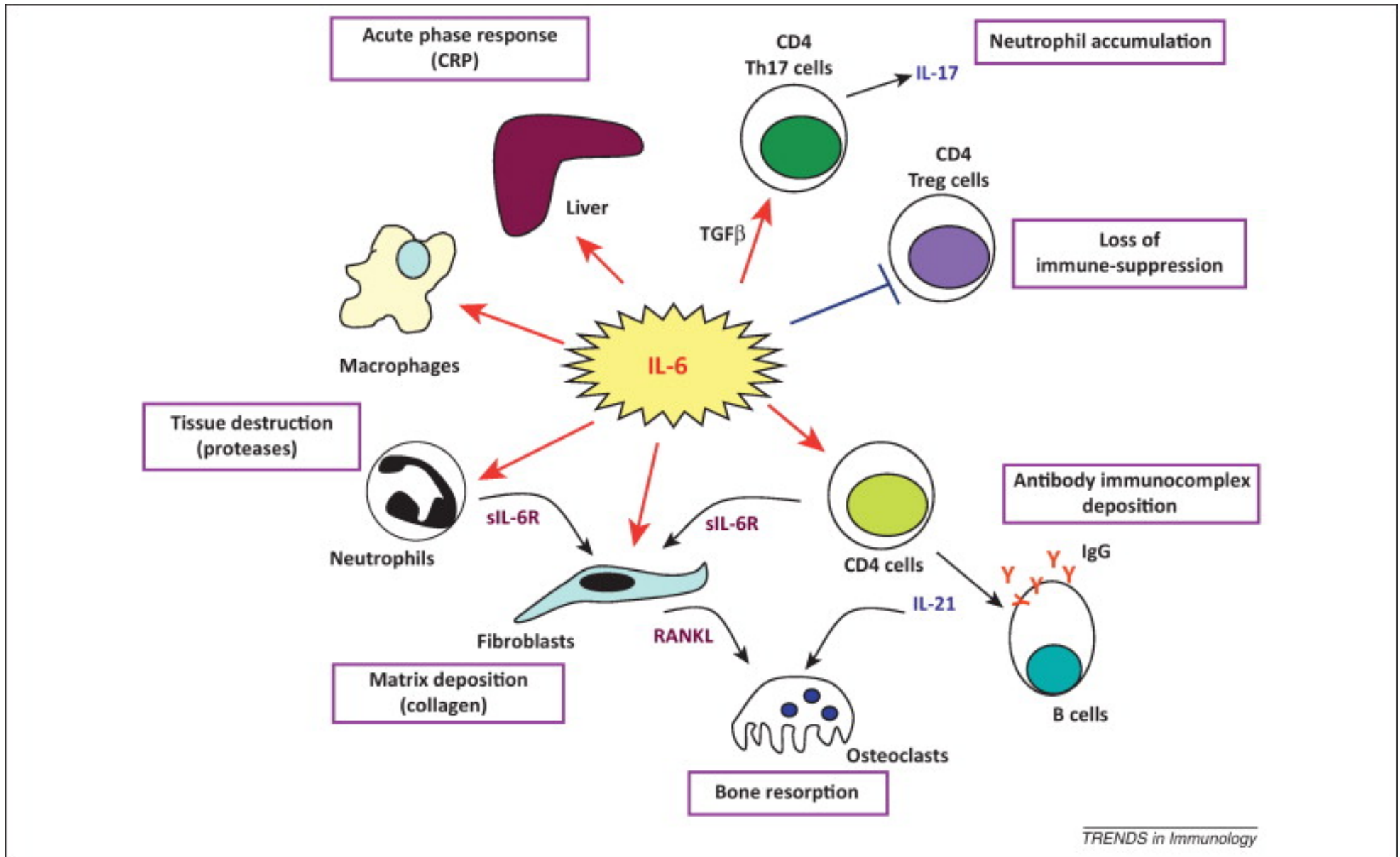
# Abatacept (Orencia)

- Proteina di fusione composta da regione Fc di IgG1 fusa al dominio extracellulare di CTLA-4.
- Target: CD80/86 sulle APC.
- Via di somministrazione: infusione endovenosa di 30 minuti / sottocute.
- Dosaggio: 10 mg/kg e.v. / 125 mg s.c.
- Frequenza: ogni 4 settimane / settimanale
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile.



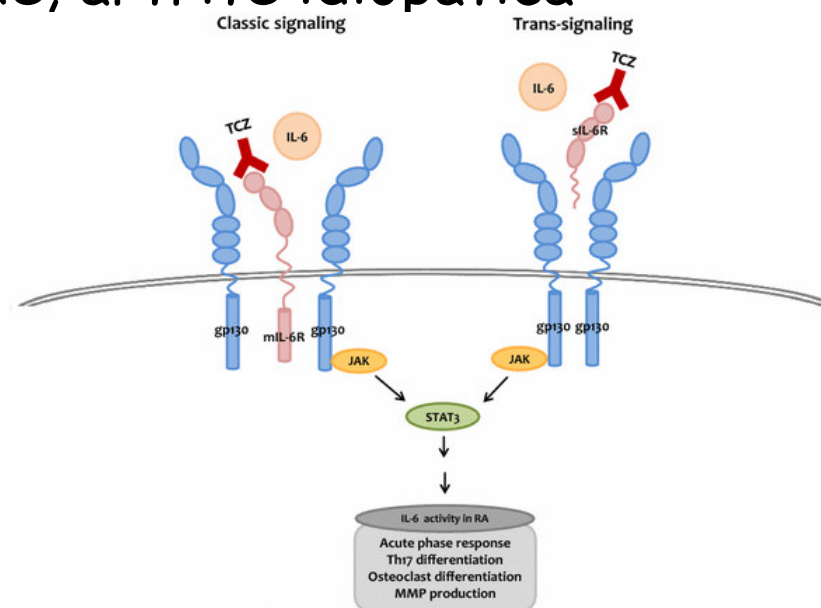


# Interleukina 6

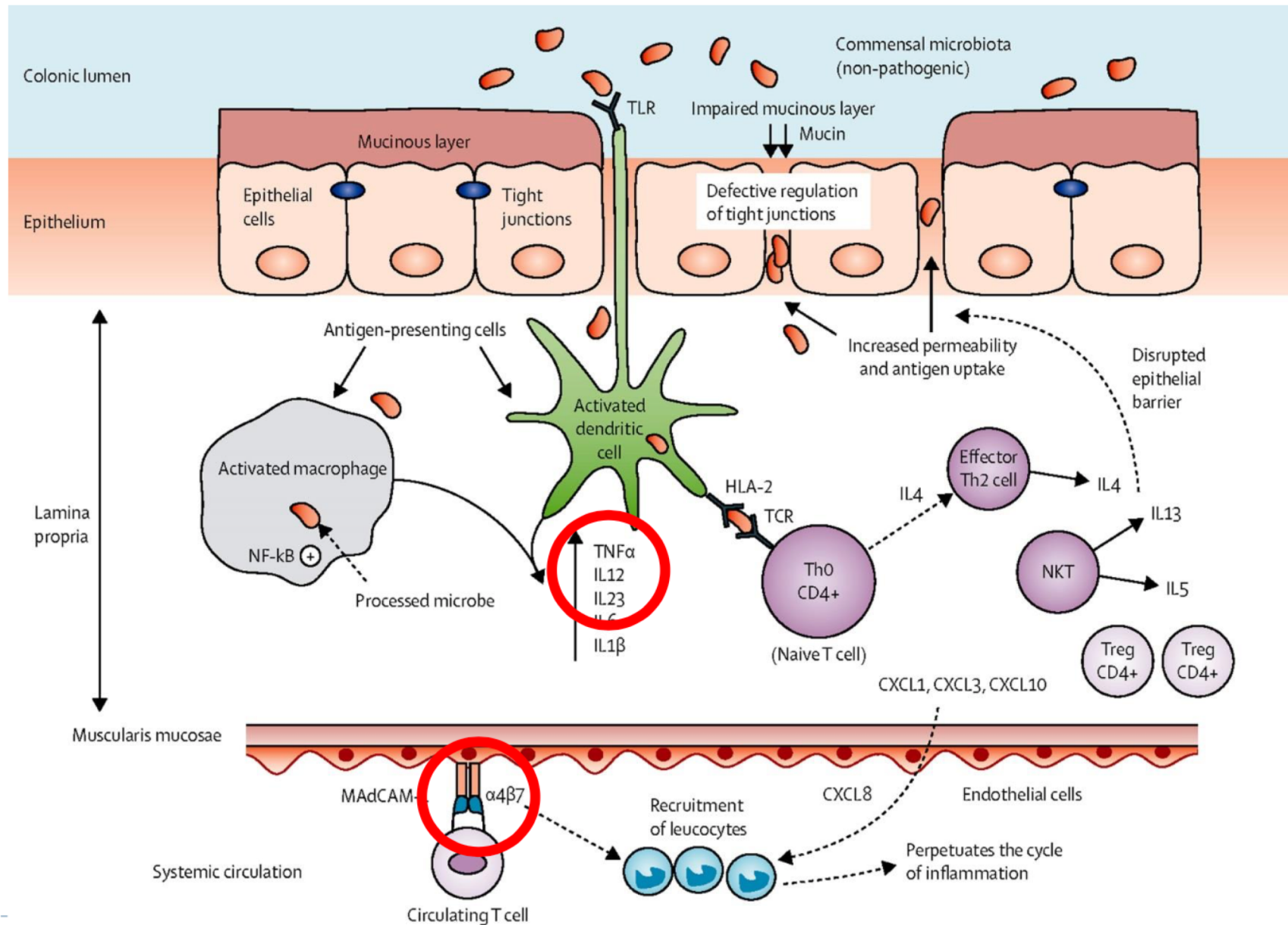


# Tocilizumab (Roactemra®)

- Anticorpo monoclonale umanizzato IgG1k.
- Target: recettore umano dell'IL-6.
- Via di somministrazione: infusione endovenosa di 1 ora / sottocute.
- Dosaggio: 8 mg/kg e.v. / 162 mg s.c.
- Frequenza: ogni 4 settimane / settimanale
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile.



# MICI



# Vedolizumab (Entyvio)

- Anticorpo monoclonale umanizzato IgG1.  
Target: integrina  $\alpha 4\beta 7$ .  
Via di somministrazione: infusione endovenosa, 30 minuti. Dosaggio: 300 mg.  
Frequenza: dopo carico iniziale, ogni 8 settimane.  
Indicazioni: rettocolite ulcerosa, morbo di Crohn.



# Vie di somministrazione

- Endovena
  - Infliximab
  - Abatacept
  - Tocilizumab
  - Rituximab
  - Vedolizumab
- Sottocute
  - Adalimumab
  - Etanercept
  - Golimumab
  - Certolizumab
  - Ustekinumab
  - (Secukinumab)
  - Abatacept
  - Tocilizumab

# Infusione endovenosa

## Reazioni alle infusioni.

- Forme acute (entro 24 h, 3-6%): eritema, prurito, orticaria, rare crisi vasomotorie (anafilassi).
  - Rallentare i tempi di infusione, somministrare premedicazioni (antistaminico, steroidi, paracetamolo).
  - Con reazioni severe, sospendere infusione, iniziare trattamento antistaminico e steroideo. Prendere in considerazione sospensione e/o switch.
- Forme ritardate (fino a 14 giorni dopo, 1-2%): malattia da siero (astenia, mialgie, febbre, angioedema, orticaria), spesso associate a anticorpi anti farmaco.
  - Prevenzione con immunosoppressori. Sospendere biologico e switch.

# Iniezione sottocutanea

- Reazione al sito di iniezione (eritema, prurito, dolor e tumor).
- Cambiare continuamente il sito di inoculazione, iniettare lentamente, farmaco a temperatura ambiente.
- Non rappresenta una controindicazione alla terapia, per la maggior parte di moderata entità, gestibili con terapie sintomatiche.

# Infezioni

- Le infezioni sono l'effetto collaterale più frequente, nella maggior parte dei casi interessano il tratto respiratorio, urinario, cute e tessuti molli, non gravi.
- In corso di malattie croniche il rischio di infezioni è comunque aumentato rispetto alla popolazione generale.
- Gli Anti TNF possono riattivare le infezioni da H. Zoster.
- Basso rischio di infezioni da HHV, CMV e EBV.
- Screening per HIV in pazienti selezionati a rischio.

# Nelle infezioni

- Comuni le infezioni vie aeree superiori con sintomi similinfluenzali: valutazione clinico/laboratoristica per eventuale infezione batterica e relativa terapia antibiotica, altrimenti sintomatici.
- Infezioni maggiori intercorrenti: **sospensione!**
- Va iniziata antibioticoterapia, o terapia antivirale (Zoster) con ripresa del biologico alla guarigione.

# Infezione tubercolare

- Anti-TNF determinano lisi del granuloma che isola il micobatterio
- Il rischio varia a seconda del biologico: etanercept e non anti TNF hanno un rischio minore rispetto agli anti TNF.
- *Necessario screening*, mediante anamnesi, intradermo-reazione di Mantoux e/o test IGRA (Quantiferon) e RX torace.
- Ripetizione test annualmente nei soggetti a rischio di esposizione in aree ad alta prevalenza, per sviluppo di nuove infezioni.

# Infezione tubercolare

- TB latente prima della terapia:
  - Profilassi anti-tubercolare per ridurre il rischio di riattivazione, con isoniazide o rifampicina (solitamente ISO 300 mg per 9 mesi), almeno 1 mese prima del biologico.
- TB attiva durante la terapia:
  - Sospendere il biologico, iniziare terapia per TB attiva, ripresa con altri immunosoppressori o biologici a rischio ridotto, dopo almeno 2 mesi.

# Biologici e vaccini

- Aumentato rischio di infezioni in corso di terapia immunosoppressiva e malattia infiammatoria cronica.
- Le vaccinazioni conferiscono elevata probabilità di protezione, anche se il titolo anticorpale è ridotto rispetto ai controlli sani.
- Anche con terapie concomitanti (steroidi, altri immunosoppressori) la risposta protettiva non è compromessa ai dosaggi abituali.
- Il rischio di eventi avversi e riacutizzazione di malattie autoimmuni è raro e trascurabile, rispetto ai benefici.



# Biologici e vaccini

- Vaccini acellulari: (influenza, pneumococco): **CONSENTITI**. Sono raccomandate le comuni vaccinazioni (anti influenzale annuale, anti pneumococcica ogni 5 anni).
- Vaccini vivi o vivi attenuati (morbillo, rosolia, parotite, HZV, febbre gialla, tifo): **DA EVITARE**

# Biologici e chirurgia

- Evidenze cliniche controverse per aumentato rischio di complicanze infettive e rallentamento della guarigione.
- Per chirurgia minore (es. cataratta): Non sospendere.
- Per interventi maggiori: Sospendere, 1 settimana prima e riprendere 1-2 settimane dopo.
- Sospensione anche in base ai tempi di emivita del farmaco (2-4 volte, da 1 a 10 settimane prima) e ripresa alla guarigione della ferita, in assenza di segni di infezione.