

ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ И БИОИНФОРМАТИКИ

Методические рекомендации для обучающихся к практическим занятиям по дисциплине:
«Иммунобиологические и генотерапевтические препараты»

Тематический блок: **Иммунобиологические лекарственные препараты**

Тема занятия:

Рекомбинантные лекарственные препараты: моноклональные антитела в ревматологии, в трансплантологии, в онкологии и онкогематологии, в лечении COVID-19.

Фармацевтический факультет

1. ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ

- научиться студентам анализировать действие рекомбинантных лекарственных препаратов (моноклональных антител), применяемых в ревматологии, в трансплантологии, в онкологии и онкогематологии, для лечения COVID-19 по совокупности их фармакологических свойств, механизмов и локализации действия;
- научиться студентам оценивать возможности использования рекомбинантных лекарственных препаратов (моноклональных антител) для терапии онкологических, аутоиммунных, вирусных заболеваний (COVID-19), для профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата;
- научиться студентам оценивать возможные побочные и токсические эффекты данной группы иммунобиологических лекарственных средств;
- ознакомиться с необходимостью проведения просветительской работы с населением по вопросам эффективности применения моноклональных антител для терапии онкологических, аутоиммунных, вирусных заболеваний (COVID-19), для профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата - как значимом факторе в борьбе с тяжелыми, хронически протекающими заболеваниями;

2. ЗАДАЧИ

- Для рекомбинантных препаратов на основе моноклональных антител, применяемых в онкологии, ревматологии, для лечения и профилактики вирусной инфекции COVID-19 и реакции отторжения трансплантата изучить:
 - классификацию;
 - общую характеристику и механизм действия;
 - основные механизмы действия и клинические мишени;
 - побочные эффекты препаратов;
 - применение в медицине;

3. НА ЗАНЯТИИ ОТРАБАТЫВАЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ НАВЫКИ И УМЕНИЯ

- умение классифицировать препараты изучаемых групп в зависимости от их механизма действия и по клиническому применению;

- умение по названию рекомбинантного терапевтического препарата определить тип моноклонального антитела, оценить его иммуногенность;

- умение оценить возможности применения рекомбинантных лекарственных препаратов (моноклональных антител) в онкологии, ревматологии, для лечения и профилактики вирусной инфекции COVID-19 и реакции отторжения трансплантата;

- умение анализировать возможные побочные и токсические эффекты рекомбинантных лекарственных препаратов (моноклональных антител)

4. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ЗАНЯТИЙ:

Место проведения: учебная аудитория кафедры фармакологии и биоинформатики.

Время проведения: часть 1 –2 АЧ

Формируемые компетенции: УК-1.1.3, УК-1.2.1, УК-1.2.2, УК-1.2.3., УК-1.3.1, УК-1.3.2., УК-6.1.1., УК-6.2.1, УК-6.2.2, УК-6.3.1, УК-6.3.2, УК-6.3.3, УК-6.3.4, ОПК-1.1.1., ОПК-1.2.1, ОПК-1.2.2., ОПК-1.3.1, ОПК-6.1.1, ОПК-6.2.1, ОПК-6.3.1, ПК-7.1.1, ПК-7.2.1, ПК-7.3.1.

4.1 Технологическая карта занятия

Часть	№	Этап занятия	Время
1	1	Проверка присутствующих студентов на занятии, режим занятия, тема занятия.	5 мин
	2	Проверка исходного уровня знаний студентов (письменный опрос).	10 мин
	3	Опрос по теме занятия.	45 мин
	4	Самостоятельная работа студентов (по рецептуре с разбором наиболее сложных рецептов (если есть в теме), разбор ошибок врачебных рецептов, выписанных студентами; работа с синонимами).	15 мин
	5	Проверка самостоятельной работы	5 мин
	6	Подведение итогов занятия. Задание на следующее занятие.	5 мин
	7	Уборка рабочих мест.	5 мин

4.2 Демонстрации

1. Демонстрация рекламных проспектов по данной теме при опросе по теме занятия.

4.3 План занятия

4.3.1 Занятие начинается со вступительного слова преподавателя, формулировки цели занятия и ответов на вопросы студентов.

Значение темы в системе подготовки и деятельности провизора:

4.3.2 информирование населения по вопросам эффективности применения моноклональных антител в онкологии, ревматологии, для лечения и профилактики вирусной инфекции COVID-19 и реакции отторжения трансплантата.

4.3.3 Проверка исходного уровня знаний студентов (письменный опрос).

4.3.4 Разбор теоретического материала

I Применение моноклональных антител в онкологии и онкогематологии

В терапии опухолей используют два типа МАТ:

1. Простые (неконъюгированные) МАТ- воздействующие непосредственно на опухолеассоциированные антигены, запускают естественные механизмы иммунного ответа организма, разрушают опухолевые клетки за счет цитотоксического действия или блокируют пролиферацию и рост опухолевых клеток

2. Конъюгированные препараты МАТ - комплекс антител, специфичных к опухолеассоциированным антигенам, лечебный эффект которых обусловлен связыванием с активными веществами (изотопом, цитостатиком или токсином), которые доставляются в опухолевые клетки.

В иммунотерапии злокачественных новообразований чаще **используются неконъюгированные МАТ**, связывающиеся с рецепторами на опухолевых клетках и вызывающие их гибель за счет иммунных и неиммунных механизмов.

1.1. Механизмы противоопухолевого действия терапевтических

моноклональных антител

Иммунные механизмы:

-Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ)

Моноклональные антитела могут активировать АЗКЦ за счет распознавания их Fc-домена рецепторами, которые расположены на поверхности иммунных эффекторных клеток (в первую очередь, естественных киллеров). Эффекторные клетки распознают опухолевые клетки, покрытые антителами, и вызывают их лизис

-Комплемент-зависимая цитотоксичность (КЗЦ)

При КЗЦ происходит формирование многоэтапного протеолитического каскада, в результате которого происходит гибель чужеродных клеток за счет сборки мембраноатакующего комплекса. Антитело связывается с антигеном, находящимся на поверхности клетки-мишени, что приводит к активации системы комплемента по классическому пути. Образование мембраноатакующего комплекса и последующее высвобождение анафилинов и опсонинов приводит к лизису и фагоцитозу клеток-мишеней

-Антитело-зависимый фагоцитоз (АЗФ)

Макрофаги (и моноциты) также могут фагоцитировать опухолевые клетки в присутствии МАТ. АЗФ усиливается после опсонизации антителами, поскольку макрофаги экспрессируют специфические Fc-рецепторы. Моноклональное антитело своим гиперварибельным доменом связывается с соответствующим антигеном на поверхности опухолевой клетки, а постоянным

доменом -с Fc рецептором цитотоксического лимфоцита, так называемого «киллера». Последние синтезируют и выделяют белки перфорины и сериновые протеазы, повреждающие клеточную мембрану, вызывая ее лизис.

Неиммунные механизмы:

- Изменение клеточных сигналов

Некоторые злокачественные клетки имеют на своей поверхности большое количество рецепторов к факторам роста, активирующим каскад реакций, направленный на усиление размножения клетки. Если заблокировать рецептор с помощью моноклонального антитела, он не сможет связаться с лигандом (фактором роста), и каскад этих реакций не будет запущен, что ведет к гибели клетки.

- Индуцирование апоптоза

МАТ могут индуцировать апоптоз по внутреннему (митохондриальному) пути, приводя к высвобождению цитохрома С из митохондрий и подавляя антиапоптотические белки, либо увеличивать экспрессию проапоптотического многодоменного белка

1.2.Классификация противоопухолевых моноклональных антител по механизму воздействия на клетки-мишени

I Моноклональные антитела, специфичные к антигенам, экспрессированным на опухолевых клетках (к белку CD20)

Ритуксимаб*, Обинутумаб*, Офатумумаб*

II Моноклональные антитела, оказывающие влияние на ростовые факторы.

1.Препараты, блокирующие активность эпидермального фактора роста (ЭФР, EGFR2)
Цетуксимаб*, Панитумумаб*

2.Моноклональные антитела, специфичные к рецептору HER2.
Трастузумаб*, Пертузумаб*

3.Моноклональные антитела, блокирующие активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).
Бевацизумаб*, Афлиберцепт*

III Моноклональные антитела, воздействующие на лиганды, подавляющие активность Т-лимфоцитов (PD-1/PD-L1), или воздействующие на костимулирующие молекулы (CTLA-4)-чекпойнт-ингибиторы

1. Моноклональные антитела, специфичные к PD1 (белок запрограммированной клеточной гибели-1)
Ниволумаб*, Пембролизумаб*

2. Моноклональные антитела, специфичные к PD-L1 (лиганды программируемой клеточной гибели PD-L1)
Атезолизумаб*, Авелумаб*, Дурвалумаб*

3. Моноклональные антитела, специфичные к CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4)
Ипилимумаб*

1.3. Фармакологическая характеристика моноклональных антител, специфичных к антигенам, экспрессированным на опухолевых клетках (к белку CD20), механизмы действия, применение.

Ритуксимаб (Мабтера) – химерные МАТ, обладающие специфичностью к рецептору CD20, который экспрессируется на поверхности пре- В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов. Антиген экспрессируется более чем у 90% В-клеточных неходжкинских лимфом.

Обинутузумаб – гуманизированные МАТ, избирательно взаимодействует с внеклеточным участком трансмембранного АГ CD20, расположенного на поверхности нормальных и злокачественных зрелых В-лимфоцитов и их предшественников.

Офатумумаб – человеческие МАТ, специфически связывающиеся с эпитопом, который включает внеклеточные петли молекулы CD20, вызывает связывание и активацию комплемента, что приводит к развитию КЗЦ и лизису опухолевой клетки. Офатумумаб вызывает лизис клеток, устойчивых к ритуксимабу.

Механизм антинеопластического действия:

-комплемент-зависимая цитотоксичность

-антителозависимая цитотоксичность

Применение лечение неходжкинской лимфомы, фолликулярной лимфом, хронического лимфолейкоза.

1.4. Фармакологическая характеристика моноклональных антител, блокирующих активность эпидермального фактора роста РЭФР (EGFR Epidermal Growth Factor Receptor), механизмы действия, применение.

- **Цетуксимаб (Эрбитукс)** – химерные МАТ, специфичные к РЭФР
- блокирует связывание факторов роста с рецептором
- ингибирует пролиферацию опухолевых клеток
- вызывает индукцию апоптоза опухолевых клеток
- подавляет продукцию факторов, стимулирующих ангиогенез, клетками опухоли и миграцию эпителиальных клеток.

Применение – метастатический колоректальный рак, немелкоклеточный рак лёгких

- **Панитумумаб** – человеческие МАТ (IgG2), характеризующиеся высоким сродством и специфичностью к рецепторам ЭФР-человека
- ингибирует процесс аутофосфорилирования
- подавляет процессы клеточного роста
- индуцирует апоптоз
- снижает продукцию ИЛ-8 и фактора роста эндотелия сосудов.

Применяется в виде монотерапии при метастатическом колоректальном раке с экспрессией РЭФР после предшествующего курса химиотерапии.

1.5. Фармакологическая характеристика моноклональных антител, специфичных к рецептору HER2, механизмы действия, применение.

Рецептор Her-2/ neu относят к семейству рецепторов ЭФР II типа, который присутствует в тканях и в норме, участвуя в регуляции деления и дифференцировке клеток. При опухолевом процессе уровень экспрессии существенно увеличивается (при раке молочной железы, при аденокарциноме желудка и раке лёгкого).

- **Трастузумаб (Герцептин)** – гуманизированные МАТ (IgG1), селективно взаимодействуют с рецептором HER-2, экспрессированным на опухолевых клетках, подавляет пролиферацию опухолевых клеток за счет комплемент-зависимой цитотоксичности (КЗЦ).
- **Применение** - рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2, распространённый рак желудка.

- **Пертузумаб** – гуманизированные МАТ, ингибируют передачу внутриклеточных сигналов по двум основным сигнальным путям – путь митогенактивированной протеинкиназы (МАР) и путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), что ведет к подавлению пролиферации клеток опухоли и включению механизма апоптоза и АЗКЦ.
- **Применение** при метастатическом раке молочной железы в виде монотерапии. Препарат более эффективен при сочетанном применении с трастузумабом.

1.6. Фармакологическая характеристика моноклональных антител, блокирующие активность фактора роста эндотелия сосудов, механизмы действия, применение.

Многие злокачественные опухоли выделяют факторы, обеспечивающие ангиогенез, например **фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)**, который обладает митогенными, хемотаксическими свойствами, поэтому блокирование этого фактора способно подавлять рост опухоли **Бевацизумаб (Авастин)** – гуманизированные МАТ (IgG1), специфичные к VEGF. Подавляет ангиогенез опухолевой ткани и метастазирование опухоли, усиливает противоопухолевый эффект ряда цитостатиков

Применение - при метастатическом **колоректальном раке, РМЖ, раке лёгкого, почечно-клеточном раке, глиобластоме, эпителиальном раке яичника, раке шейки матки**

1.7. Фармакологическая характеристика МАТ, воздействующих на лиганды, подавляющие активность *T-лимфоцитов (PD-1/PD-L1)* или на *костимулирующие молекулы (CTLA-4)* (ингибиторы иммунных контрольных точек)

Контрольная терапия использует антитела и другие методы, чтобы обойти защитные механизмы, которые опухоли используют для подавления иммунной системы. Каждая защита известна как контрольная точка. Противоопухолевое действие препаратов МАТ – **чекпойнт-ингибиторов (ингибиторов «контрольных точек»)** основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1, контролирующих разные этапы иммунного ответа.

Ипилимумаб – человеческие МАТ, **специфичные к CTLA-4 АГ, экспрессированному на Т-Лф**, способствует пролиферации и созреванию противоопухолевых цитотоксических Т-Лф, активации эффекторных механизмов противоопухолевого иммунитета и гибели опухолевых клеток.

Применение: метастатическая меланома при неэффективности предшествующей терапии.

Ниволумаб – человеческие МАТ, направленные к рецептору PD-1, экспрессированному на Т-клетках, блокируют его взаимодействие с **лигандом PD-L1** и PD-L2, представленных на опухолевых клетках

- препятствует гибели Т-клеток организма
- активизирует противоопухолевый иммунный ответ
- подавляет рост злокачественного новообразования

Применение – лечение меланомы при её метастазировании

Пембролизумаб – гуманизированное МАТ, **высокоселективный блокатор PD-1** рецепторов, экспрессированных на Т-клетках, предупреждает подавление противоопухолевого иммунитета, ограничивая пути ускользания опухолевых клеток от надзора иммунной системы

Применение – лечение поздних стадий меланомы, метастатического немелкоклеточного рака легкого, анапластической лимфомы

2. Конъюгированные МАТ

В зависимости от **активного вещества**, присоединенного к антителу, конъюгированные МАТ подразделяют на следующие группы:

- **с радиоактивными частицами (радиоиммунотерапия)**
ибритумаб туксетан*, тозигумаб*

- с цитостатиками –конъюгации с антрациклинами, митомицином С
- с токсинами (или иммунотоксинами) -трастузумаб эмтанзин*, брентуксимаб*, гемтузумаб озогамицин*, инотузумаб озогамицин *

За счёт МАТ препарат специфически связывается с опухолевыми клетками, экспрессирующими соответствующие АГ, оказывая на них двойное воздействие путём включения механизмов АЗКЦ и КЗЦ, а также действия радиоактивного изотопа или другого противоопухолевого компонента

2.1. Конъюгаты антител с токсинами (или иммунотоксинами)

Основными цитотоксинами являются ингибиторы микротрубочек или химиотерапевтические агенты, повреждающие ДНК.

Трастузумаб эмтанзин* (Кадсила)– конъюгат гуманизированного МАТ (IgG1), специфичного к рецептору человеческого HER2 (**трастузумаб**), и ингибитора полимеризации **тубулина DM1 (производное мейтанзина)**, оказывающим цитотоксический эффект.

Трастузумаб эмтанзин* обеспечивает **специфичность** взаимодействия с HER2 и доставку DM1 внутрь опухолевых клеток с гиперэкспрессией указанного рецептора.

DM1 вызывает блокаду клеточного цикла в фазе G2/M и апоптоз опухолевых клеток. При связывании препарата с рецептором подавляется передача внутриклеточного сигнала по пути фосфатидилинозитол-3- киназы (PI3-K), что способствует активации АЗКЦ и КЗЦ, вызывающей гибель опухолевых клеток.

Применение- при метастатическом РМЖ.

Брентуксимаб* (Адцетрис) конъюгат МАТ к CD30 и противоопухолевого агента монометилэуристатина Е для **лечения лимфом**.

Иммунотоксины получают присоединением к МАТ бактериальных (дифтерийного токсина, экзотоксина синегнойной палочки) или растительных токсинов (рицина А или сапорина).

Гемтузумаб озогамицин* (Милотарг) - человеческие антитела к антигену CD33, который присутствует на большинстве лейкоэмических клеток, в комбинации с токсином калихеамицином, разрушающим ДНК. Применение - терапия **острого миелобластного лейкоза у пожилых**.

Инотузумаб озогамицин* (InO/CMC-544) представляет собой гуманизированный антителолекарственный конъюгат, направленный против CD22, связанный с калихеамицином. Соединение было одобрено FDA для использования при рецидивирующем или рефрактерном **остром лимфобластном лейкозе**

2.2. Конъюгаты моноклональных антител с радиоактивными частицами (радиоиммуноконъюгаты)

При разработке радиоиммуноконъюгированных препаратов используют МАТ с коротким периодом полужизни (мышинные). Более чувствительны к облучению **гематологические опухоли (лимфомы, лейкозы) по сравнению с солидными опухолями**.

- **Ибритумомаб тиуксетан* (Зевалин)** является конъюгатом АТ с радиоактивным изотопом, который состоит из рекомбинантного мышинного МАТ, специфичного к В-клеточному АГ CD20 и радиоактивного изотопа иттрия-90. Специфически связываясь с опухолевыми клетками, экспрессирующими CD20, меченые иттрий-90 МАТ оказывают на них двойное воздействие – путем включения механизмов АЗКЦ и КЗЦ, а также действия радиоактивного изотопа.

Применение: фолликулярная **В-клеточной лимфома**

- **Тозитумомаб* (Бексар)** — мышинные МАТ к антигену CD20, к которым прикреплен радиоактивный изотоп йода-131. Препарат получил одобрение FDA в 2003 г. для **лечения рецидивов фолликулярных лимфом**.

2.3. Конъюгаты моноклональных антител с противоопухолевыми средствами

В качестве **противоопухолевых средств** в конъюгированных препаратах МАТ могут быть использованы **антрациклины** (доксорубин, даунорубин, эпирубин), **алкалоиды**, **митомин-С**.

В настоящее время **ни один лекарственный препарат МАТ, конъюгированных с химиотерапевтическими препаратами, не зарегистрирован**, продолжаются исследования по их разработке.

II Моноклональные антитела в современной ревматологии

Основные мишени- цитокины и их рецепторы, мембранные молекулы лимфоцитов.

1. Классификация моноклональных антител в зависимости от точки приложения

-Ингибиторы ФНО (фактора некроза опухолей) — инфликсимаб*, этанерцепт*, цертолизумаб, голимумаб, адалимумаб*.

-Блокаторы интерлейкиновых рецепторов — тоцилизумаб* (ИЛ-6R), сарилумаб* (ИЛ-6), канакинумаб* (ИЛ-1R), секукинумаб* (ИЛ-17R).

-Анти-В-клеточные антитела (антитела к мембранным молекулам CD20) — ритуксимаб*, белимумаб*, окрелизумаб*

-Анти-Т-клеточные антитела (ингибиторы слияния Т-клеток с АПК) (антитела к молекулам CD80 и CD86) — абатацепт*.

2.Ингибиторы ФНО —связываются с ФНО-а, препятствуя его взаимодействию со специфическими рецепторами. ФНО- эндогенный цитокин, который участвует в иммунном ответе, в развитии патологического воспаления и разрушении суставной ткани, характерных для ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний.

- **Инфликсимаб (Ремикейд)** – это химерные МАТ с высокой специфичностью, связывает и нейтрализует трансмембранный и растворимый ФНО-а в жидких средах. вызывает лизис ФНО-продуцирующих клеток путем фиксации комплемента или за счет антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ), угнетает пролиферацию активированных В-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов
- **Этанерцепт (Энбрел)** - рекомбинантный белковый препарат, который получают соединением ФНО-рецепторов с Fc- фрагментом молекулы IgG1, блокирует избыток ФНО, связывая и инактивируя молекулы ФНО-а

3.Блокаторы интерлейкиновых рецепторов

Тоцилизумаб - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG₁.

Механизм действия -селективно связывает растворимые и мембранные рецепторы ИЛ- 6, ингибируя оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации.

- **Анакинра (Кинерет)**—рекомбинантный растворимый конкурентный ингибитор рецепторов ИЛ-1, подавляющий функциональную активность ИЛ-1.
- **Сарилумаб, левилимаб-** рекомбинантные человеческие моноклональные антитела против рецептора интерлейкина-6 (IL-6R), специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6
- **Силтуксимаб** – химерное моноклональное антитело, которое связывается с интерлейкином-6 (IL-6), препятствует опосредованному IL-6 росту В-лимфоцитов и плазматических клеток, секреции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и аутоиммунным процессам

- **Применение-** ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания (псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический артрит)

4. Анти-В-клеточная терапия

В-клетки, синтезирующие **ревматоидные факторы**, обладают способностью взаимодействовать с иммунными комплексами и «презентировать» широкий спектр аутоантигенов, а активированные В-клетки экспрессируют ко-стимуляторные молекулы. **CD20** – В-клеточный поверхностный антиген (фосфопротеин), который экспрессируется только пре-В- и зрелыми В-клетками. При «выключении» активности **CD20** антигена не нарушается ни образование новых лимфоцитов, ни выработка нормальных антител.

Ритуксимаб - химерные анти CD20 моноклональные антитела

Окрелизумаб (ОКР, Ocrelizumab) – гуманизированные антитела к CD20 В-клеток, селективно связывают и удаляют CD20+В клетки.

Механизм действия ритуксимаба, окрелизумаба

1.Антителозависимая клеточная цитотоксичность, в которой участвуют естественные киллеры, присоединяясь с помощью своих Fc-рецепторов к антителу на поверхности **CD20+ В-клетки**, что индуцирует лизис **CD20+ В-клеток**

2. Комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность

активация системы комплемента и образование мембраноатакующего комплекса вызывает лизис CD20+ В-клеток

3. Стимуляция апоптоза CD20+ В-клеток.

Окрелизумаб индуцирует АЗКЦ более выражено, чем КЗЦ клеток-мишеней, за счет этого вызывает менее выраженные нежелательные эффекты (инфузионные реакции), чем ритуксимаб

5. Анти-Т-клеточная терапия

У пациентов с **ревматоидным артритом** Т-лимфоциты обнаруживаются в синовиальной жидкости. Для полной активации Т-лимфоцитов требуется **2 сигнала** от антиген-презентирующих клеток: **первый** — для распознавания специфического антигена рецепторами Т-клеток; **второй** — (неспецифический) костимулирующий сигнал предполагает связывание молекул CD80 и CD86 на поверхности антиген-презентирующих клеток с рецептором CD28 на поверхности Т-лимфоцитов. Сочетание этих взаимодействий вызывает активацию Т-клеток, которые стимулируют выработку провоспалительных цитокинов.

Абатацепт – гибридный растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена-4-цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG₁ человека.

-селективно модулирует ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов,

-связывает белки CD80 и CD86 на поверхности антиген-презентирующих клеток

-уменьшает зависимое от Т-лимфоцитов образование антител и воспаление

III Применение МАТ при лечении COVID-19

1. Классификация препаратов для лечения и профилактики COVID-19 на основе МАТ по механизму действия

1.Препараты для лечения и профилактики COVID-19 на основе МАТ, специфичных к SARS- CoV-2 (вируснейтрализующие МАТ)

однокомпонентные — сотровимаб, регданвимаб, бамланивимаб

комбинированные — бамланивимаб +этесевимаб; казиривимаб +имдевимаб, тиксагевимаб и цилгавимаб

2. Препараты для лечения COVID-19 на основе МАТ, не специфичных к вирусу SARS-CoV-2.

-Блокаторы рецепторов ИЛ-6

Тоцилизумаб* (атлизумаб, актемра), сарилумаб*, силтуксимаб, левилимаб* (ильсира), олокизумаб* (артлегия)

-Моноклональные антитела против CD6

Итолизумаб (Алзумаб)

1.3. Механизм действия нейтрализующих МАТ для лечения и профилактики COVID-19

Мишенью для всех МАТ, нейтрализующих SARS-CoV-2, является **гликопротеин шипа (S-белок)** вируса, который придает SARS-CoV-2 вид «вируса с короной» и обеспечивает проникновение вируса в клетку человека. Представляет собой трансмембранный гомотример, имеет 2 функциональные субъединицы, которые опосредуют прикрепление вируса к клетке-хозяину. Субъединица S₁ образована 4 доменами, наиболее важными из них являются N-концевой домен (NTD) и домен, связывающий рецептор. Связывание S-белка МАТ нейтрализуют проникновение SARS-CoV-2 в клетку, блокируя эпитопы, которые участвуют в связывании вируса с рецептором ACE2 (АПФ2).

МАТ, нейтрализующие SARS-CoV-2

- связываются с неперекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена (RBD) S-белка SARS-CoV-2
- блокируют взаимодействие S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2)
- нейтрализуют проникновение SARS-CoV-2 в клетку
- останавливают репликацию вируса

1.2. Механизм действия блокаторов рецепторов ИЛ-6 для лечения COVID-19

Иммунный ответ при тяжелом течении COVID-19 может спровоцировать внезапный выброс в кровоток большого количества провоспалительных цитокинов (включая ИЛ-6), что сопровождается развитием синдрома «цитокинового шторма» и угрожающей жизни системной воспалительной реакции. Повышенные концентрации ИЛ-6 в крови пациентов коррелируют с тяжелыми исходами при COVID-19.

Блокаторы рецепторов ИЛ-6

- связывают и блокируют как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 предотвращают развитие ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада
- препятствует активации антиген-презентирующих клеток - В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток, фибробластов, избыточной продукции других провоспалительных цитокинов.

1.3. Механизм действия моноклональных антител против CD6 для лечения COVID-19

Моноклональные антитела против **CD6** также работают для предотвращения цитокинового шторма, воздействуют на специфические молекулы, находящиеся на поверхности клетки, которые участвуют в регуляции иммунного ответа.

Итолизумаб (Алзумаб)— гуманизированное моноклональное антитело IgG1 -избирательно связывается на **CD6**, участвующий в костимуляции, адгезии и созревании Т-клеток

- снижает регуляцию активации Т-клеток
- вызывает снижение синтеза провоспалительных цитокинов
- уменьшает инфильтрацию Т-клеток в местах воспаления

2.Классификация препаратов на основе МАТ для профилактики и лечения COVID-19 по клиническому применению

1. Препараты для доконтактной профилактики заражения COVID-19

комбинация МАТ **тиксагевимаб и цилгавимаб*** (Evushheld)

2. Препараты МАТ для постконтактной профилактики и лечения COVID-19

комбинации МАТ **казиривимаб + имдевимаб** (REGN-COV2)

комбинации МАТ **бамланивимаб + этесевимаб**

комбинация МАТ **тиксагевимаб и цилгавимаб*** (Evushheld)

3. Препараты МАТ, для лечения COVID-19

сотровимаб, бектеловимаб

комбинации **бамланивимаб + этесевимаб, казиривимаб + имдевимаб** комбинация МАТ

2.1. Препараты МАТ для доконтактной профилактики COVID-19

Тиксагевимаб и цилгавимаб -препараты на основе МАТ с Fc-фрагментом, модифицированным методом мутаций. Модификация Fc-фрагмента позволяет удлинить период полувыведения препарата при внутримышечном введении. Препарат предполагает защиту от заражения на срок до 6–12 мес.

Применение - предназначен лицам, которые еще не инфицированы SARS-CoV-2 и не имели недавнего контакта с инфицированным SARS-CoV-2) в качестве альтернативы вакцинам для лиц, которые имеют противопоказания для вакцинации, рекомендован лицам, которые находятся на лечении иммунодепрессантами

2.2. Препараты для постконтактной профилактики и лечения COVID-19

Казиривимаб и имдевимаб - нейтрализующие человеческие МАТ, специфичные к SARS-CoV-

2. Применение - лечение COVID-19 легкой и средней степени тяжести, которые подвержены высокому риску прогрессирования заболевания

-для постконтактной профилактики COVID-19 у пациентов, контактировавших с SARS-CoV-2, которые подвержены высокому риску прогрессирования тяжелой формы COVID-19 (лица, которые не могут быть вакцинированы, иммунодефицитные состояния)

2.3. Препараты МАТ для лечения COVID-19

бамланивимаб, регданвимаб, сотровимаб

комбинация бамланивимаба с этесевимабом- МАТ, нейтрализующие S-белок, которые были разработаны на основе исходных специфических иммуноглобулинов, продуцируемых В-лимфоцитами, полученными от двух отдельных пациентов, переболевших COVID-19. Комбинирование этих 2 нейтрализующих МАТ при клиническом применении может способствовать снижению вирусной нагрузки и уменьшению вероятности образования резистентных вариантов, появляющихся при лечении

Сотровимаб -МАТ с модификацией Fc-фрагмента. Сотровимаб имеет замену 2 аминокислот в домене Fc-фрагмента. Данная модификация выполнена для увеличения периода полувыведения при сохранении эффекторной функции

Регданвимаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, иммуноглобулин G1, ингибитор интернализации вирусов, таргетирован на спайковый белок SARS-CoV-2

Показания- для лечения легкой и средней степени тяжести заболевания у пациентов с положительным результатом теста на COVID-19 с высоким риском прогрессирования тяжелой формы COVID-19.

Препараты, как однокомпонентные, так и комбинированные, не зарегистрированы в России. Порядок назначения моноклональных антител против S-белка коронавируса в России полностью регламентируется временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Согласно им, назначение МАТ возможно при решении врачебной комиссии.

IV Применение МАТ в трансплантологии

Механизмы трансплантационного иммунитета. Иммунный ответ на трансплантат обусловлен распознаванием антигенов HLA (человеческие лейкоцитарные антигены) и антигенов системы ABO (могут быть причиной отторжения органов после пересадки) донора лимфоцитами реципиента. Это вызывает активацию Т-хелперов, которые стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Антитела к чужеродным антигенам HLA могут присутствовать в сыворотке реципиента и до трансплантации. Их выявление свидетельствует о предшествующей иммунизации антигенами HLA. Она возможна при переливании цельной крови и во время беременности. Выявление в сыворотке реципиента антител к антигенам HLA донора свидетельствует о высоком риске сверхострого отторжения трансплантата. Оно обусловлено образованием комплексов, состоящих из антигенов трансплантата и антител реципиента, которые активируют свертывание крови и приводят к тромбозу сосудов трансплантата.

Поскольку отторжение трансплантата вызывают чужеродные антигены HLA, лучший способ его профилактики — подбор донора, совместимого с реципиентом по антигенам HLA.

Фармакологическая характеристика препаратов МАТ, применяемых в трансплантологии

1. Анти-В- и Т- клеточные антитела

Муромонаб-CD3 -мышинные моноклональные антитела против антигена CD3, находящегося на поверхности Т-лимфоцитов, специфично реагирует с гликопротеином CD3, входящим в состав антиген -распознающего рецепторного комплекса Т-лимфоцитов, изменяет его, в результате чего последние теряют иммунологические свойства. Вследствие этого взаимодействия предотвращается реакция отторжения трансплантата.

Применение- для профилактики, и лечения отторжения трансплантата, при остром отторжении аллотрансплантатов (почек, сердца и печени), в опасных для жизни ситуациях, когда отторжение не купируется стероидами и антилимфоцитарным глобулином.

Недостатки: для человека полностью чужеродные, может развиваться синдром высвобождения цитокинов, отек легких, неврологические расстройства, повторное применение возможно только в отсутствие признаков иммунизации, для выявления которых необходимы специальные исследования

Алемтузумаб -гуманизированное моноклональное антитело против антигена CD52, присутствующего на Т- и В-лимфоцитах, на естественных клетках-киллерах, моноцитах и макрофагах. После связывания с клеточной поверхностью Т- и В-лимфоцитов алемтузумаб приводит к антителозависимому клеточному цитолизу и комплементопосредованному лизису, быстрому и стойкому снижению числа Т- и В-лимфоцитов

Применение- в трансплантологии для вводной иммуносупрессии, что позволяет обеспечить поддерживающую иммуносупрессию без применения ГКС

Побочные эффекты -лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, нарушения глотания, тошнота, рвота, миалгия, инфекции, злокачественные опухоли, гипотензия и др.

Ритуксимаб - химерные анти CD20 моноклональные, блокирующее пролиферацию В-клеток за счет АЗКТ, АЗФ, КЗЦ.

Применение - в качестве десенсибилизирующей терапии при отторжении органов, для проведения АВО-несовместимой трансплантации, для лечения отторжения, связанного с В-клетками и антителами.

2. Антагонисты рецепторов IL-2

Механизм действия -угнетение опосредованной интерлейкином-2 активации лимфоцитов и торможением иммунной реакции отторжения трансплантата

Базиликсимаб -химерное МАТ, специфически связывается и блокирует α -субъединицу интерлейкин-2 рецепторного комплекса (IL- 2R α , CD25 антиген) на поверхности активированных Т- лимфоцитов. препятствует взаимодействию с ними интерлейкина-2. Предупреждает интерлейкин-2- опосредованную активацию лимфоцитов и нарушает ответ иммунной системы на антиген. Не вызывает высвобождения цитокинов или миелосупрессии.

Показания -профилактика отторжения трансплантатов органов.

Даклизумаб -гуманизированное МАТ, высокоспецифично связывается с альфа-субъединицей высокоаффинного рецепторного комплекса ИЛ–2, который экспрессируется на активированных Т-клетках. Угнетает опосредованную ИЛ–2 активацию лимфоцитов, тормозит иммунную реакцию отторжения трансплантата.

Побочные эффекты- анафилактоидные реакции, судороги, депрессия, тревога, нарушение зрения, артериальная гипертензия или гипотензия, тахикардия, кровотечение или тромбоз, кашель, одышка, отек легких, поражение почек, гидронефроз, почечная недостаточность, задержка жидкости, обезвоживание, гематурия, задержка мочи.

3.Ингибиторы системы комплемента

Экулизумаб - гуманизированное моноклональное антитело, обладающее антикомплементарной активностью за счет блокирования терминального комплекса комплемента, специфически связывается с протеином С5, предотвращает образование конечного комплементарного звена - мембраноатакующего комплекса.

Применение- для десенсибилизации при **ABO несовместимой трансплантации почки и поджелудочной железы, при реакции гуморального отторжения трансплантата**, ключевым моментом которого является активация системы комплемента с последующим повреждением эндотелия микроциркуляторного русла трансплантата.

4.3.5. Самостоятельная работа студентов:

1.Ответить на теоретические вопросы, включающие классификацию, механизмы действия, фармакологические характеристики препаратов МАТ, применяемых в онкологии, онкогематологии, ревматологии, трансплантологии, для лечения COVID-19. Информация заносится в рабочие тетради студентов.

2.Работа с рекламными проспектами лекарственных средств по данной теме.

4.3.5 Проверка выполнения самостоятельной работы студентов.

4.3.6 Подведение итогов занятия. Ответы на вопросы студентов.

4.3.7 Заключительное слово преподавателя.

Составитель,
доцент, к.м.н.

О.А. Салазникова

Перечень рекомендуемой литературы, включая электронные учебные издания:

1. Харкевич Д. А. Фармакология : учебник / Харкевич Д. А. - 11-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 755, [5] с. : ил. - Текст: непосредственный.
2. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. - 13-е изд., перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 752 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-6820-3. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468203.html>
3. Фармакология : учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. - 6-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1104 с. - ISBN 978-5-9704-6819-7. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468197.html>
4. Майский, В. В. Фармакология с общей рецептурой : учебное пособие / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 240 с. - ISBN 978-5-9704-4132-9. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970441329.html>
5. Аляутдин, Р. Н. Фармакология. Ultra light : учеб. пособие / Р. Н. Аляутдин. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 584 с. - ISBN 978-5-9704-1985-4. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970419854.html>
6. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев [и др.]. - Москва : ГЭОТАР Медиа, 2020. - 920 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5616-3. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>
7. Онкология : учебник / под ред. С. Б. Петерсона. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАРМедиа, 2018. - 288 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-4704-8. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970447048.html>
8. Онкология / под ред. Чиссова В. И., Давыдова М. И. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1072 с. - ISBN 978-5-9704-3284-6. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970432846.html>
9. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Т. 1 : учебник / под ред. Зверева В. В., Бойченко М. Н. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 448 с. - ISBN 978-5-9704-5835-8. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458358.html>
10. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Т. 2 : учебник / под ред. Зверева В. В., Бойченко М. Н. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 472 с. - ISBN 978-5-9704-5836-5. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458365.html>
11. Этиотропная терапия острых вирусных инфекций у детей : учеб. пособие для спец. 06010365 "Педиатрия" / Крамарь Л. В., Арова А. А., Желудков Ю. А. и др. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2012. - 156 с. - Текст: непосредственный.
12. Иоанниди Е. А. Хронические вирусные гепатиты В, D и С : этиопатогенез, эпидемиология, клиника, лечение и профилактика : учеб. пособие / Иоанниди Е. А., Божко В. Г., Беликова Е. А., Александров О. В. ; ВолгГМУ Минздрава РФ. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2016. - 71, [1] с. : табл. - Текст : электронный // ЭБС ВолгГМУ : электронно-библиотечная система. - URL: http://library.volgmed.ru/Marc/MObjectDown.asp?MacroName=%D5%F0%EE%ED%E8%F7%E2%E8%F0%F3%F1_%E3%E5%EF%E0%F2%E8%F2%FB_2016&MacroAcc=A&DbVal=47
13. Kharkevitch D.A., Pharmacology / Kharkevitch D.A. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 672 с. - ISBN 5-9704-0264-8 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. -

URL : <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN5970402648.html> (дата обращения: 28.02.2020).
- Режим доступа : по подписке.

Перечень профессиональных баз данных, информационных справочных систем, электронных образовательных ресурсов, рекомендуемых для подготовки:

1. <http://vrachirf.ru/> - Информационный портал Врачи России
2. <https://pharmarf.ru> – информационный портал Фарма России
3. <https://www.rlsnet.ru/> - РЛС (регистр лекарственных средств России)
(информационная справочная система)
4. <http://www.drugs.com> - Информационная база о лекарственных препаратах
(информационная справочная система)
5. <https://grls.pharm-portal.ru/> - государственный реестр лекарственных средств.
6. <http://elibrary.ru> – Электронная база, электронных версий периодических изданий на платформе Elibrary.ru (профессиональная база данных)
7. <http://www.consultant.ru/> – Справочно-правовая система «Консультант-Плюс»
(профессиональная база данных)