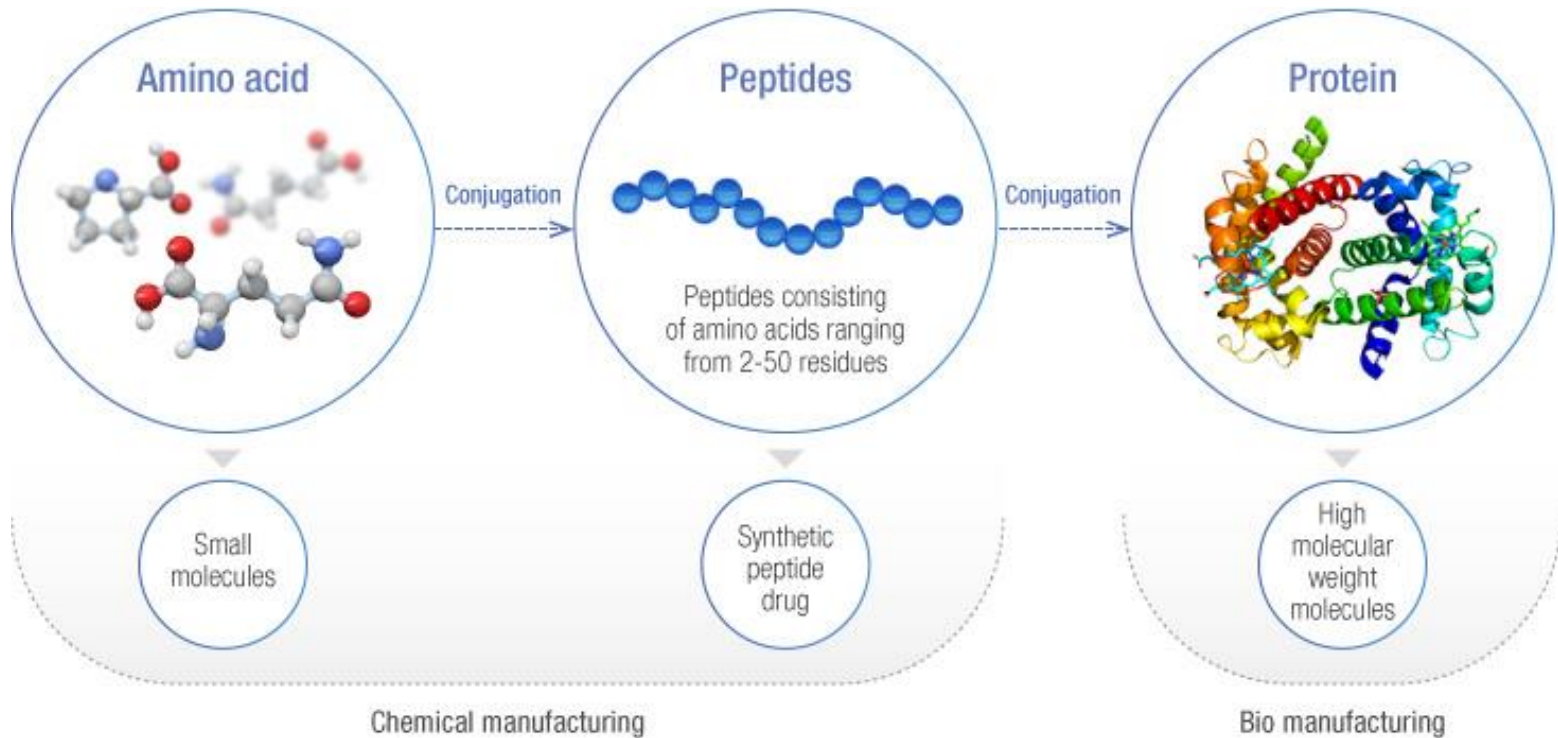


# PROTEINE TERAPEUTICHE



PM medio 120 dalton

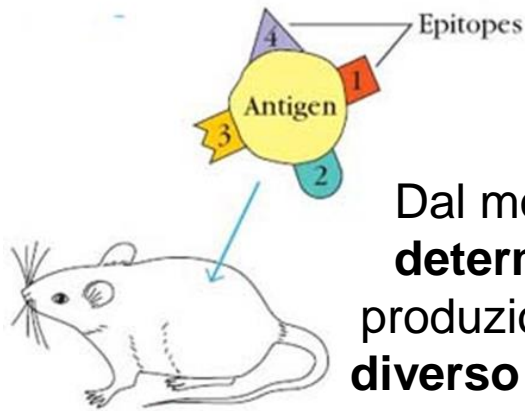
INSULINA  
PM = 5.800 dalton

ANTICORPI MONOCLONALI  
Fino a 150.000 dalton

# TOP SELLING PHARMA DRUGS IN 2016

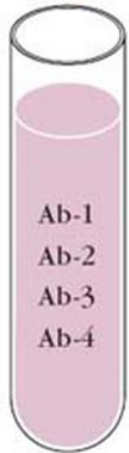


# ANTICORPI POLICLONALI



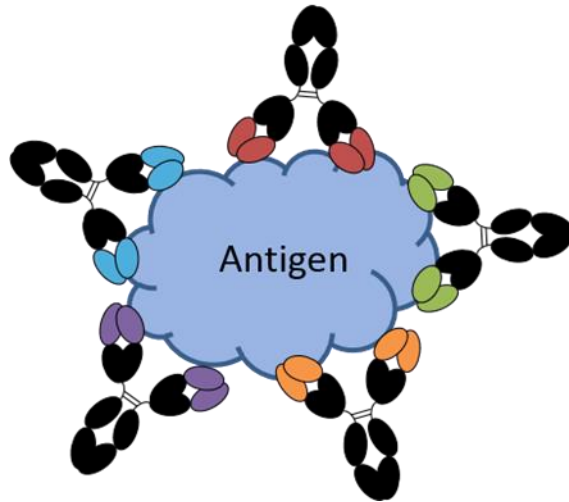
Dal momento che la maggior parte degli antigeni porta **diversi determinanti antigenici**, un singolo antigene darà origine alla produzione di una miscela di anticorpi, **ciascuno prodotto da un diverso clone di linfociti B**. Si parla allora di risposta immunitaria *policonale*.

Isolate serum



Polyclonal antiserum

**Polyclonal antibody**



**LIMITI**

È difficile eliminare dal siero altri tipi di anticorpi, non specifici per l'antigene che ci interessa.

L'affollamento di anticorpi diversi, ha l'inconveniente che a volte il siero riconosce anche sostanze simili, ma diverse, da quella cercata.

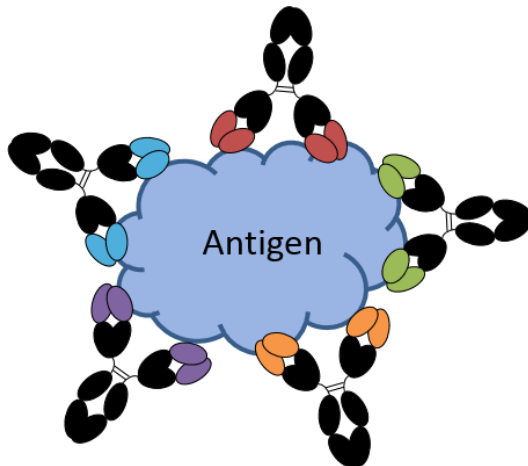
Inoltre la risposta anticorpale non è mai costante.

La quantità di anticorpi prodotti è in genere limitata.

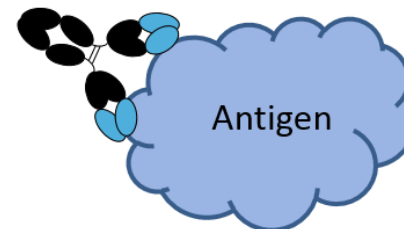
## ANTICORPI POLICLONALI e MONOCLONALI

Sarebbe quindi necessario disporre di **un clone di linfociti B** che producesse grandi quantità di un anticorpo in grado di legarsi a **un solo determinante antigenico**: un anticorpo monoclonale. Anticorpi tra loro identici in quanto derivati da cloni originati da un'unica cellula. Sono estremamente specifici nel legare una determinata sequenza (epitopo) presente su un antigene. **Ogni specifico anticorpo, che riconosce uno specifico epitopo (DETERMINANTE ANTIGENICO), è prodotto da uno specifico linfocita B.**

**Polyclonal antibody**



**Monoclonal antibody**



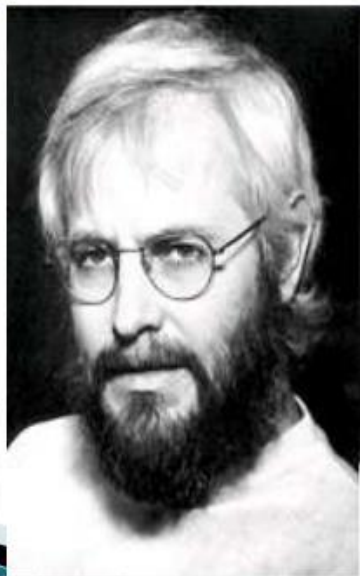
# ANTICORPI MONOCLONALI

Nobel Prize Award in Medicine and Physiology in 1984

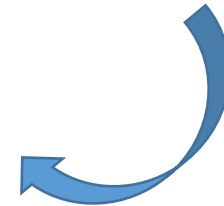
Prof. Niels Kaj Jerne

Prof. Georges J. F. Köhler

Prof. César Milstein

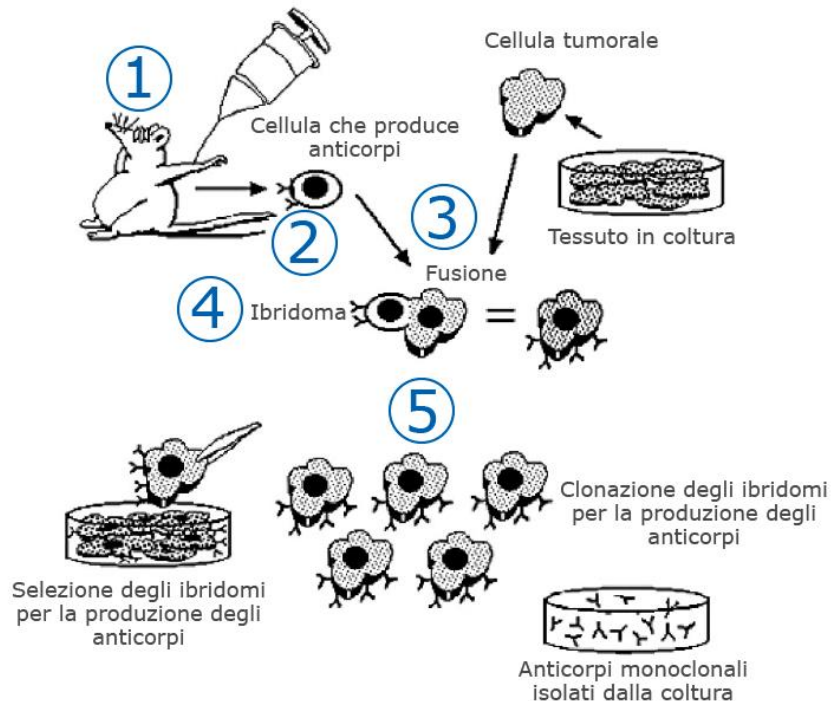


Tuttavia i linfociti B coltivati in vitro, muoiono dopo brevissimo tempo.



La scoperta degli anticorpi monoclonali (mAb) risale al 1975, quando 2 ricercatori Cesar Milstein e Georges Kohler (che nel 1984 vinsero il premio Nobel per la medicina) misero a punto la tecnica per la sintesi degli anticorpi monoclonali

## PRODUZIONE DI ANTICORPI MONOCLONALI: TECNICA DELL'IBRIDOMA



Per produrre un anticorpo monoclonale specifico per un certo antigene è necessario **immunizzare un topo con tale antigene (1)**, i **linfociti B vengono poi isolati** dalla milza o dai linfonodi dell'animale (2). Si procede poi alla **fusione dei linfociti B con la linea immortalizzata adatta (3)**. Le linee di **mieloma** sono i partners di fusione migliori per i linfociti B, dato che queste cellule tendono a fondere e dare origine ad ibridi stabili (4). Gli **ibridi generati vengono selezionati in terreni di coltura selettivi** in cui cresceranno e sopravvivranno solo gli ibridi (5). **Le cellule fuse vengono poi seminate e una volta identificati i pozzetti positivi (ossia i pozzetti contenenti l'anticorpo della specificità voluta)**, le cellule vengono clonate. Per ottenere grandi quantità di anticorpi è possibile far crescere i cloni di ibridoma che producono anticorpi della specificità voluta in colture su larga scala.

## ANTICORPI TERAPEUTICI: IgG

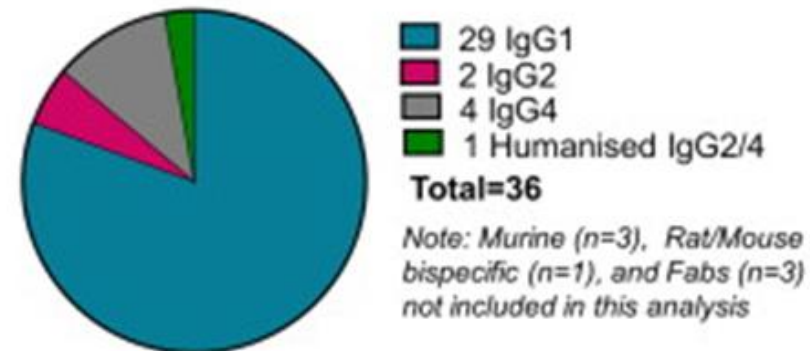
Tutti gli anticorpi terapeutici attuali sono della classe **IgG**.

- Costituiscono la principale Ig sierica (80 % ca).
- Hanno lunga emivita (ca 23 giorni).
- Producono opsonizzazione, attivazione del complemento, citotossicità cellulare anticorpo dipendente.

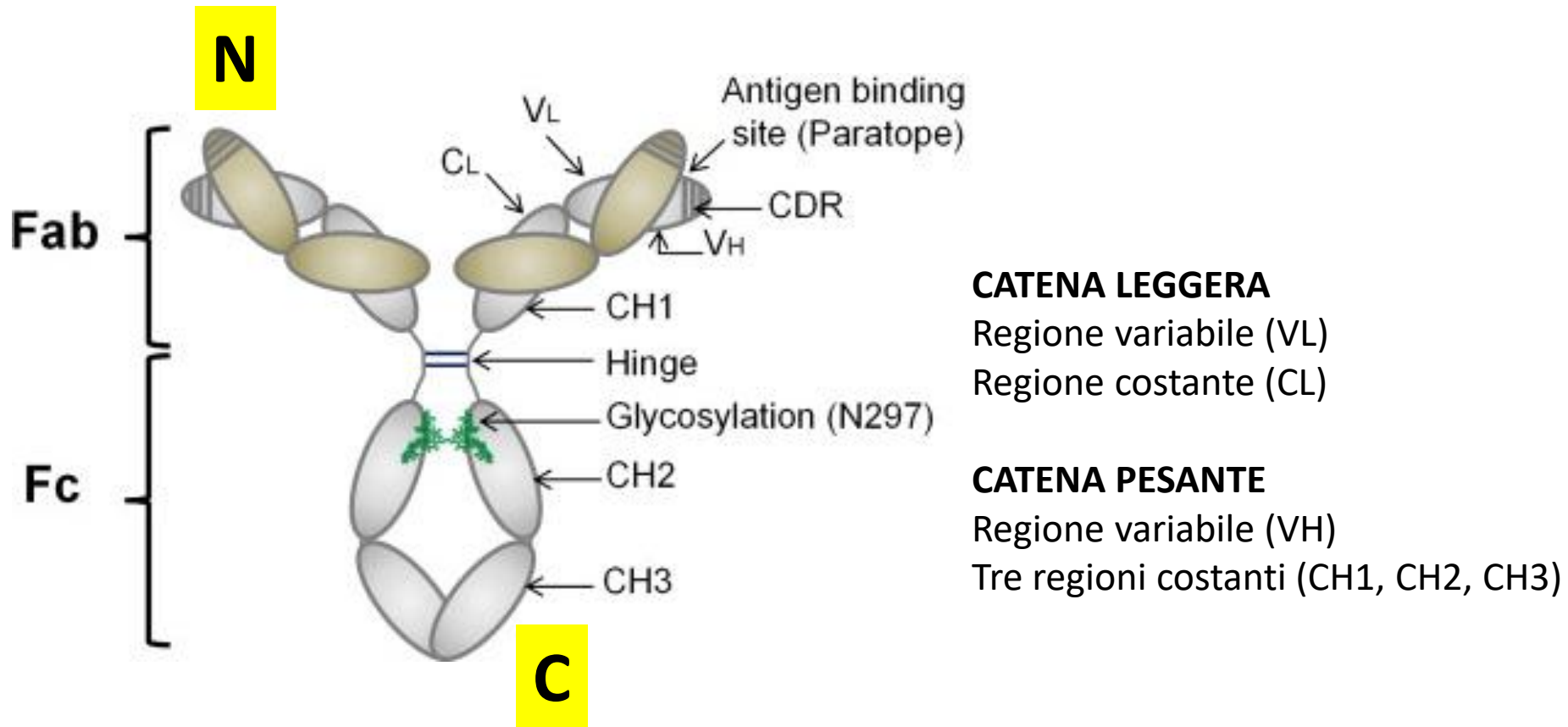


Poiché l'obiettivo della terapia anticorpo è uccidere direttamente la cellula bersaglio, l'isotipo di scelta è **IgG1**, poiché questo isotipo è ottimale per la fissazione del complemento.

Licensed therapeutic antibodies classified by subclasses



## ANTICORPI TERAPEUTICI: IgG



I ponti disolfuro intercatena nella regione cerniera stabilizzano la struttura complessiva

La glicosilazione influenza l'attività

Peso di circa 150.000 dalton

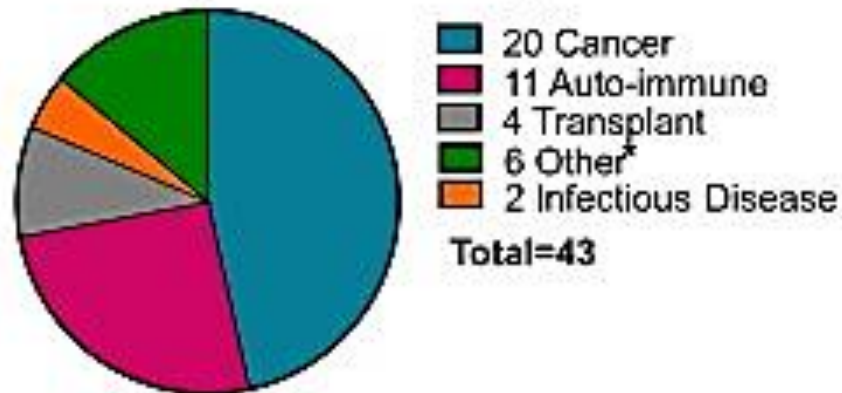


## ANTICORPI MONOCLONALI: AREE TERAPEUTICHE

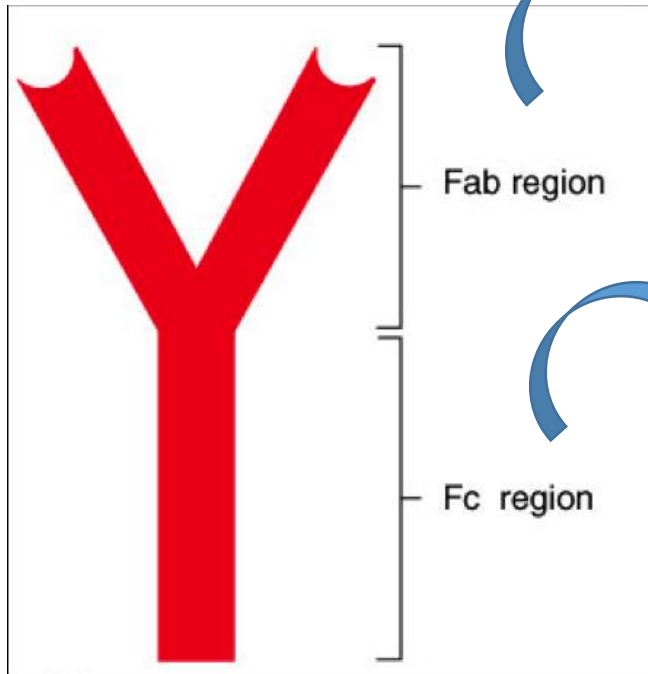
A scopo terapeutico vengono somministrati per una vasta gamma di condizioni, anche se la stragrande maggioranza sono utilizzati per il **cancro**, **malattie autoimmuni** (morbo di Crohn, artrite reumatoide) e il **trapianto**. Altre indicazioni comprendono la prevenzione della necrosi ischemica del miocardio secondaria a trombosi coronarica e l'osteoporosi.

A

Licensed therapeutic antibodies  
classified by Indication first approved



## ANTICORPI MONOCLONALI: MECCANISMO D'AZIONE



***I frammenti con sito di legame per l'antigene***

(*FAB* = Fragment Antigen Binding) possono esercitare **effetti diretti attraverso interazioni di legame con l'antigene** (ad esempio, bloccando una proteina di riconoscimento dell'ospite o inibiscono una tossina o un enzima di un agente patogeno).

***Il frammento cristallizzabile***

(*FC* = Fragment, crystallizable) interagisce con una varietà di molecole accessorie al fine di **mediare funzioni effettrici** indirette quali

- citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC)
- fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (ADCP)
- citotossicità complemento-dipendente (CDC)

**E' importante anche per le caratteristiche farmacocinetiche.**

## LIMITI DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI MURINI

- Inducono una risposta immunitaria
- Mostrano una emivita relativamente breve quando somministrati all'uomo (24 ore circa)
- Si ha uno scarso riconoscimento del dominio fc degli anticorpi murini da parte dei meccanismi effettori umani



**PERTANTO VENGONO DI SOLITO RESI  
CHIMERICI O UMANIZZATI**

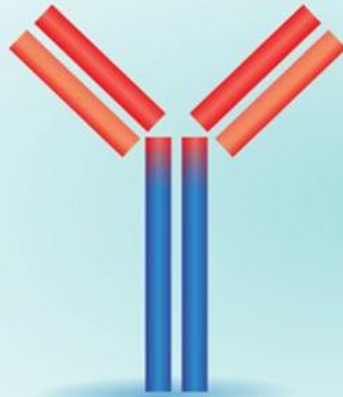
# EVOLUZIONE DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI

**Murine  
(0% human)**

**Chimeric  
(65% human)**

**Humanized  
(> 90% human)**

**Fully Human  
(100% human)**



Generic suffix

-omab

-ximab

-zumab

-umab



## EVOLUZIONE DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI

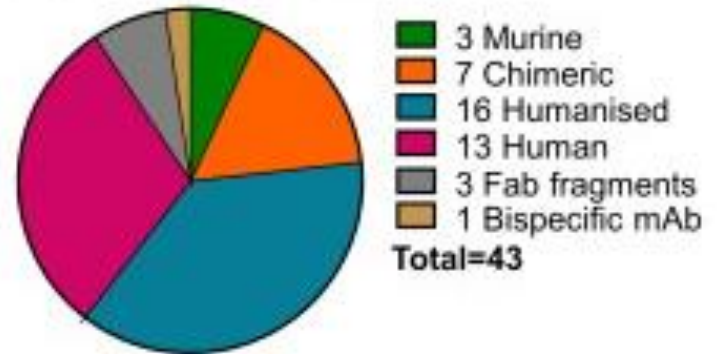
La maggior parte degli anticorpi monoclonali in commercio sono umanizzati o totalmente umani



- Non inducono una risposta immunitaria
- Mostrano un'emivita più lunga (23 giorni contro le 24 ore dei murini)
- Si ha adeguato riconoscimento del dominio fc da parte dei meccanismi effettori umani

C

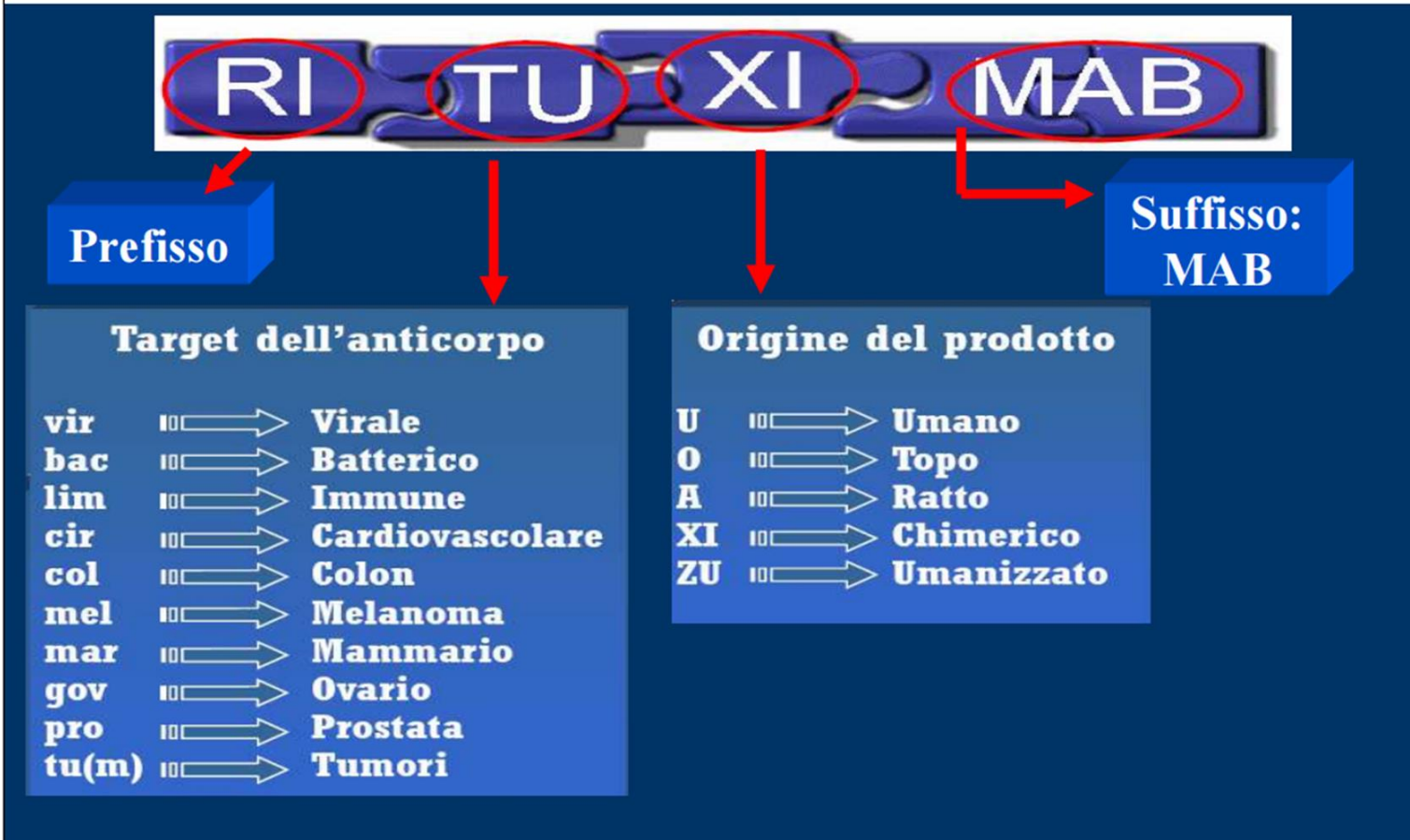
Licensed therapeutic antibodies classified by type of antibodies



# ANTICORPI MONOCLONALI: NOMENCLATURA

Terminano tutti con lo desinenza (-MAB)

la nomenclatura di un anticorpo monoclonale usa differenti parti della parola a seconda della struttura e funzione.



# Nomenclature of Monoclonal Antibodies

Prefix	Target		Source		Suffix
<i>variable</i>	<i>-o(s)-</i>	bone	<i>-u-</i>	human	<i>-mab</i>
	<i>-vi(r)-</i>	viral	<i>-o-</i>	mouse	
	<i>-ba(c)-</i>	bacterial	<i>-a-</i>	rat	
	<i>-li(m)-</i>	immune	<i>-e-</i>	hamster	
	<i>-le(s)-</i>	infectious lesions	<i>-i-</i>	primate	
	<i>-ci(r)-</i>	cardiovascular	<i>-xi-</i>	chimeric	
	<i>-mu(l)-</i>	musculoskeletal	<i>-zu-</i>	humanized	
	<i>-ki(n)-</i>	interleukin	<i>-axo-</i>	rat/murine hybrid	
	<i>-co(l)-</i>	colonic tumor			
	<i>-me(l)-</i>	melanoma			
	<i>-ma(r)-</i>	mammary tumor			
	<i>-go(t)-</i>	testicular tumor			
	<i>-go(v)-</i>	ovarian tumor			
	<i>-pr(o)-</i>	prostate tumor			
	<i>-tu(m)-</i>	miscellaneous tumor			
	<i>-neu(r)-</i>	nervous system			
	<i>-tox(a)-</i>	toxin as target			

## ANTICORPI MONOCLONALI: MECCANISMO D'AZIONE ANTITUMORALE

In base al meccanismo d'azione possono essere classificati in

**ANTICORPI MONOCLONALI NUDI** : lisano direttamente le cellule neoplastiche

**ANTICORPI MONOCLONALI CONIUGATI**

Tossine

Sostanze Radioattive

Farmaci

Enzimi attivatori di un profarmaco



# ANTICORPI MONOCLONALI APPROVATI PER IL TRATTAMENTO DI VARIE FORME DI CANCRO

FDA approved antibodies for the treatment of cancer.

Generic name (trade name)	Origin	Isotype (conjugate)	Target	Approved uses/trials	Initial approval
<b>Unconjugated MAbs</b>					
Rituximab (Rituxan)	Chimeric	IgG1	CD20	Various leukemias and lymphomas	1997
Ofatumumab (Arzerra)	Human (XenoMouse)	IgG1	CD20	CLL/NHL	2009
Obinutuzumab (Gazyva)	Humanized	IgG1	CD20	CLL/NHL	2013
Alemtuzumab (Campath-1H)	Humanized	IgG1	CD52	CLL (no longer in clinical use)	2001
Trastuzumab (Herceptin)	Humanized	IgG1	HER2	Breast and gastric cancer/esophageal	1998
Pertuzumab (Perjeta)	Humanized	IgG1	HER2	Breast/esophageal, neuroendocrine, gastric	2012
Cetuximab (Erbix)	Chimeric	IgG1	EGFR	Colorectal, HNSCC, lung	2004
Panitumumab (Vectibix)	Humanized	IgG2	EGFR	Colorectal/pancreatic	2006
Bevacizumab (Avastin)	Humanized	IgG1	VEGF-A	Colorectal, NSCLC, glioblastoma, RCC, cervical, ovarian	2004
Denosumab (Xgeva)	Human	IgG2	RANKL	GCTB	2010
Ramucirumab (Cyramza)	Humanized	IgG1	VEGFR2	Gastric cancer, NSCLC/HCC, RCC, Breast	2014
Ipilimumab (Yervoy)	Human	IgG1	CTLA-4	Melanoma	2011
Nivolumab (Opdivo)	Human	IgG4	PD-1	Melanoma	2014
Pembrolizumab (Keytruda)	Humanized	IgG4	PD-1	Melanoma/NSCLC, glioblastoma, ovarian, colon, RCC	2014
Dinutuximab (UNITUXIN)	Humanized	IgG1	GD2	High risk neuroblastoma	2015
<b>Immunoconjugates</b>					
Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin)	Murine	IgG1 ( <sup>90</sup> Y)	CD20	Non-Hodgkin's lymphoma	2002
Brentuximab vedotin (Adcetris)	Chimeric	IgG1 (MMAE)	CD30	Hodgkin's lymphoma, SALCL	2011
Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla)	Humanized	IgG1 (DM1)	HER2	Breast cancer	2013
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	Humanized	IgG1 (calicheamicin)	CD33	AML	2000 <sup>a</sup>

MAB, monoclonal antibody; IgG, immunoglobulin-G; CLL, Chronic Lymphocytic Leukemia; NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer; <sup>90</sup>Y, yttrium-90; <sup>131</sup>I-Iodine-131; MMAE, monomethyl auristatin E; DM1, Mertansine; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; SRE, skeletal-related event; GTCB, giant cell tumor of bone; SALCL, Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma.

<sup>a</sup> Withdrawn in 2010, currently reentered clinical trials for AML in France.

**Ce-tu-xi-mab (Erbitux, 2004)**  
**Pani-tum-u-mab (Vectibix, 2006)**  
**Neci-tum-u-mab (Portrazza, 2015)**

L'EGFR (il recettore per il fattore di crescita epidermico) è una **glicoproteina transmembrana** che fa parte di una sottofamiglia di recettori tirosinchinasici. Quando attivato il recettore **dimerizza** con conseguente attivazione del dominio tirosin chinasi citoplasmatico. Questo **promuove la crescita cellulare nei tessuti epiteliali normali, inclusi la cute ed il follicolo pilifero.**

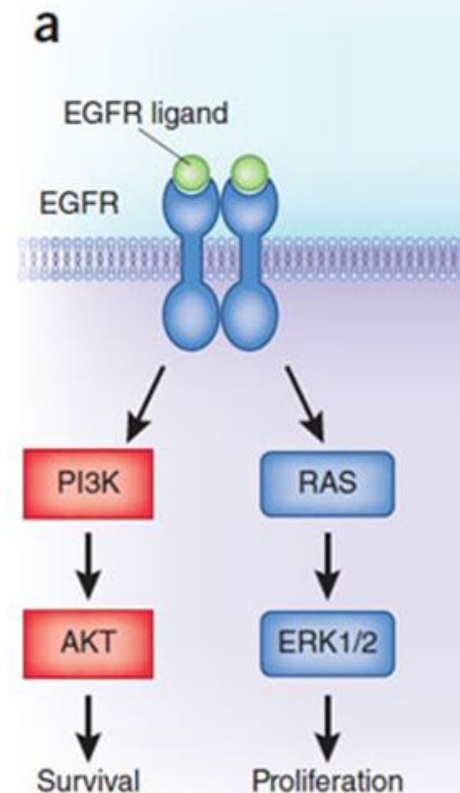
Il prodotto proteico del **proto-oncogene RAS** è un trasduttore centrale del segnale a valle per l'EGFR. Nei tumori, l'attivazione di RAS tramite l'EGFR contribuisce ad un aumento della proliferazione, della sopravvivenza e della produzione di fattori pro-angiogenici mediati da EGFR. **RAS è una delle famiglie di oncogeni attivate più di frequente nei tumori umani.**

**EGFR viene sovraespresso in diversi tipi di cellule tumorali (colon-retto, ovarico, polmone e cervello) dove appare mutato e costitutivamente attivato** favorendo proliferazione e invasione/migrazione delle cellule tumorali che portano a metastasi cellulare.

**EGFR**



**Tumore colon-retto**



# Espressione di EGFR nei tumori umani

**Ipere espressione del recettore è associata con:**

**Invasione**

**Metastasi**

**Resistenza alla Chemioterapia**

**Diagnosi negativa**

**Ce-tu-xi-mab (Erbix, 2004)**  
**Pani-tum-u-mab (Vectibix, 2006)**  
**Neci-tum-u-mab (Portrazza, 2015)**

**EGFR**

**Cetuximab** è un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 specificamente diretto EGFR. Cetuximab si lega all'EGFR con un'affinità che è circa 5-10 volte più alta di quella dei ligandi endogeni.

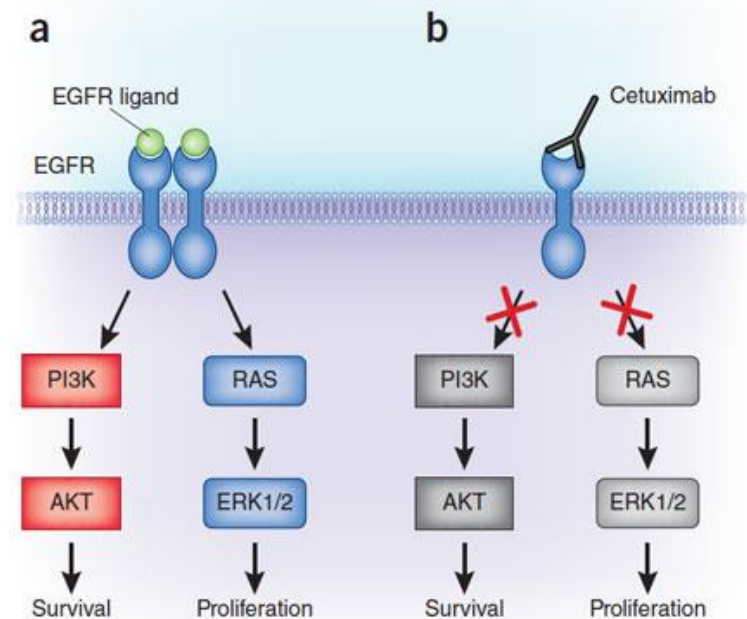
**1)** Cetuximab blocca il legame con i ligandi endogeni dell'EGFR, **inibendo così la funzione del recettore.**

**2)** Esso inoltre **induce l'internalizzazione dell'EGFR**, il che può provocare la down-regulation dell'EGFR stesso.

**3)** Cetuximab inoltre indirizza le cellule immunitarie effettrici citotossiche verso le cellule tumorali che esprimono l'EGFR (**citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente, ADCC**).

**Panitumumab** è un anticorpo monoclonale ricombinante completamente umano del tipo IgG2. Il suo meccanismo d'azione è analogo

**Necitumumab** è un anticorpo monoclonale IgG1 umano approvato da FDA nel 2015 anche per il trattamento di alcune forme di cancro polmonare.



**Ce-tu-xi-mab (Erbix, 2004)**  
**Pani-tum-u-mab (Vectibix, 2006)**  
**Neci-tum-u-mab (Portrazza, 2015)**

**EGFR**

Indicati per il trattamento di pazienti affetti da **carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR)**

- in associazione con chemioterapia a base di irinotecan (inibitore della DNA topoisomerasi I)
- in prima linea in associazione con FOLFOX (5-fluorouracile, leucovorin e oxaliplatino)
- in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan.

Indicati per il trattamento di pazienti affetti **da carcinoma a cellule squamose di testa e collo**

- in associazione con radioterapia per la malattia localmente avanzata;
- in associazione con chemioterapia a base di platino nella malattia ricorrente e/o metastatica.

**Tras-tu-zu-mab (Herceptin, 1998)**  
**Per-tu-zu-mab (Perjeta, 2012)**

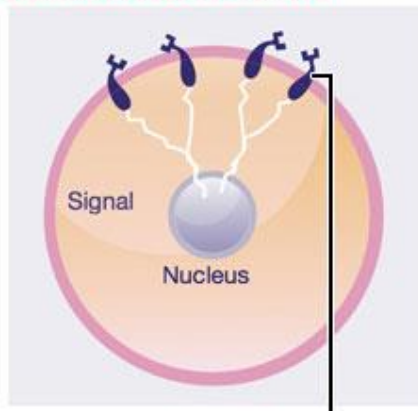
**HER2** (il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano) è un **recettore orfano** di membrana del tipo tirosin chinasi, coinvolta nelle vie di trasduzione del segnale che portano alla crescita ed al differenziamento cellulare. **L'iperespressione di HER2 si osserva nel 20 %-30 % dei tumori mammari primari.** Studi svolti indicano che i pazienti affetti da tumore mammario con iperespressione di HER2 hanno una **sopravvivenza libera da malattia più breve rispetto ai pazienti affetti da tumore senza iperespressione di HER2**

**HER2**



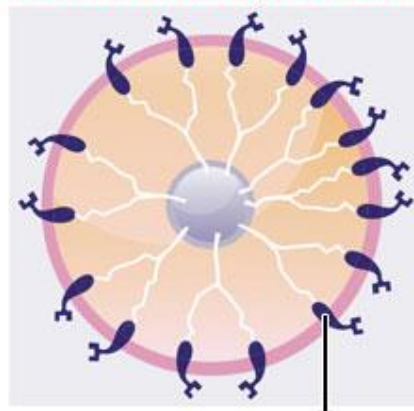
**Tumore al seno**  
**Tumore dello stomaco**

**Normal breast cancer cell**



Normal amount of HER2 receptors send signals telling cells to grow and divide.<sup>1</sup>

**Abnormal HER2+ breast cancer cell**



Too many HER2 receptors send more signals, causing cells to grow too quickly.<sup>1</sup>



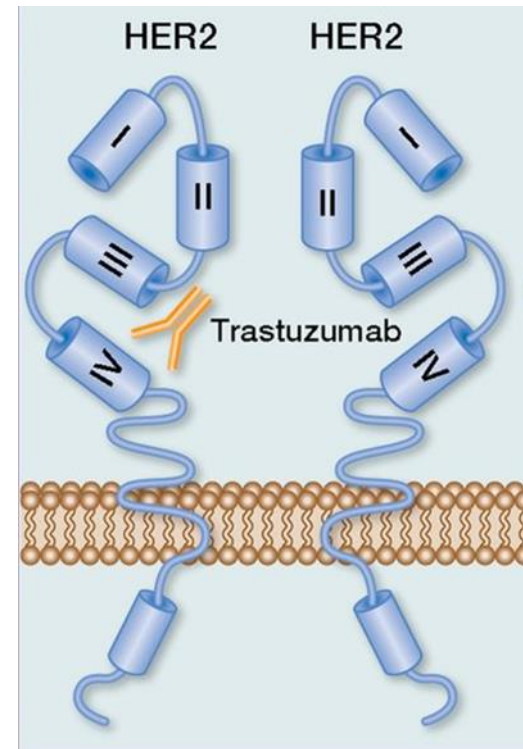
**Proliferazione neoplastica**

## Tras-tu-zu-mab (Herceptin, 1998)

HER2

Trastuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante contro il recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2). Trastuzumab **si lega con un'elevata affinità e specificità al subdominio IV**, una regione perimembranosa del dominio extracellulare di HER2.

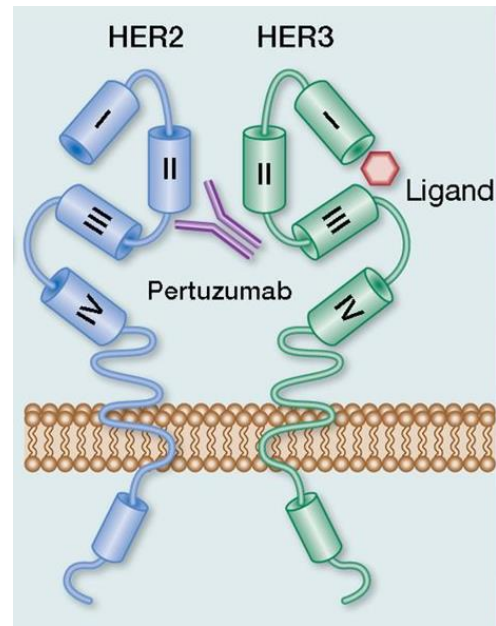
- 1) Il legame di trastuzumab con HER2 ne **inibisce l'attivazione**. Conseguentemente, **inibisce la proliferazione** delle cellule tumorali umane che iperesprimono HER2.
- 2) Il farmaco attiva il **complemento**.
- 3) Inoltre il trastuzumab è un potente **mediatore della citotossicità anticorpo dipendente cellulo-mediata (ADCC)**. In vitro la ADCC mediata da trastuzumab ha dimostrato di essere esercitata in maniera preferenziale sulle cellule tumorali con iperespressione di HER2, rispetto alle cellule tumorali che non iperesprimono HER2.
- 4) Il farmaco induce **eliminazione endocitotica del recettore**.



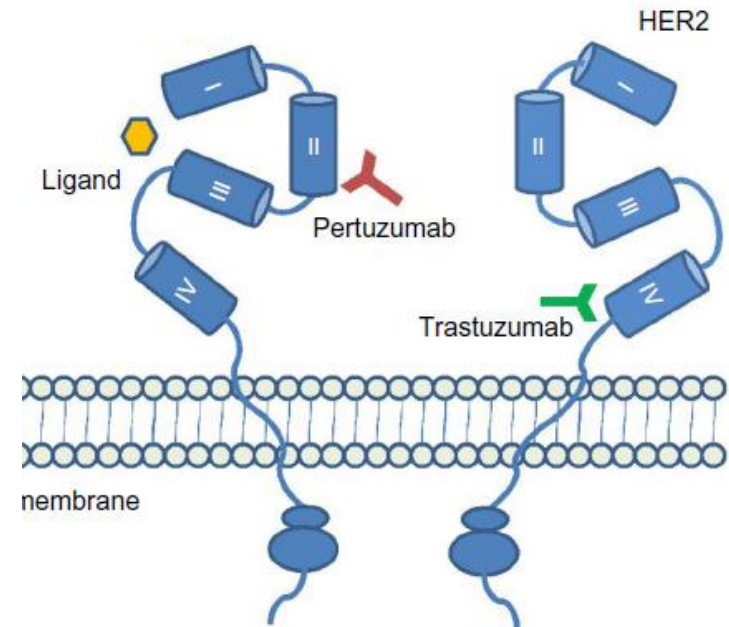
## Per-tu-zu-mab (Perjeta, 2012)

**Perjeta** è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante **mirato specificamente al dominio di dimerizzazione extracellulare (sottodominio II)** del recettore del fattore di crescita epiteliale umano 2 (HER2) e, quindi, blocca la eterodimerizzazione ligando-dipendente di HER2 con altri membri della famiglia HER, compresi EGFR, HER3 e HER4.

L'associazione **trastuzumab, pertuzumab** e **docetaxel** è stata approvata come **trattamento di prima linea per i tumori al seno positivi per HER2.**



**HER2**





**Ri-tu-xi-mab (Rituxan, Mabthera, 1997)**  
**Ofa-tum-u-mab (Arzerra, 2009)**  
**Obinu-tu-zu-mab (Gazyvaro, 2013)**

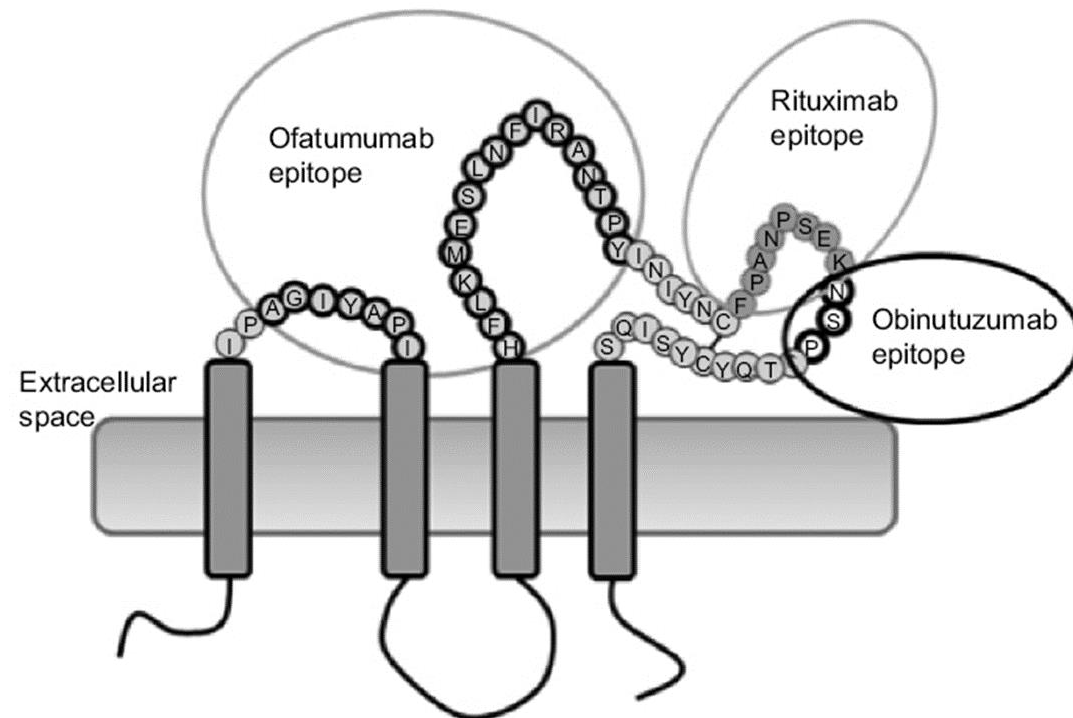
**CD20**



**Leucemie e linfomi**

L'antigene transmembranico **CD20** è una **fosfoproteina non glicosilata**, che **si trova sui linfociti B** ma viene persa durante il differenziamento a plasmacellule. L'antigene viene espresso su oltre il **95 % di tutti i linfomi non-Hodgkin a cellule B**.

Presenta una regione idrofobica che attraversa 4 volte la membrana, rendendola simile alla struttura di un canale ionico. Entrambe le porzioni N-terminale e C-terminale della molecola sono localizzate nel citoplasma. L'esatta funzione del CD20 rimane ancora sconosciuta (CANALE  $\text{Ca}^{++}$ ?).



## Beva-ci-zu-mab (Avastin, 2004)

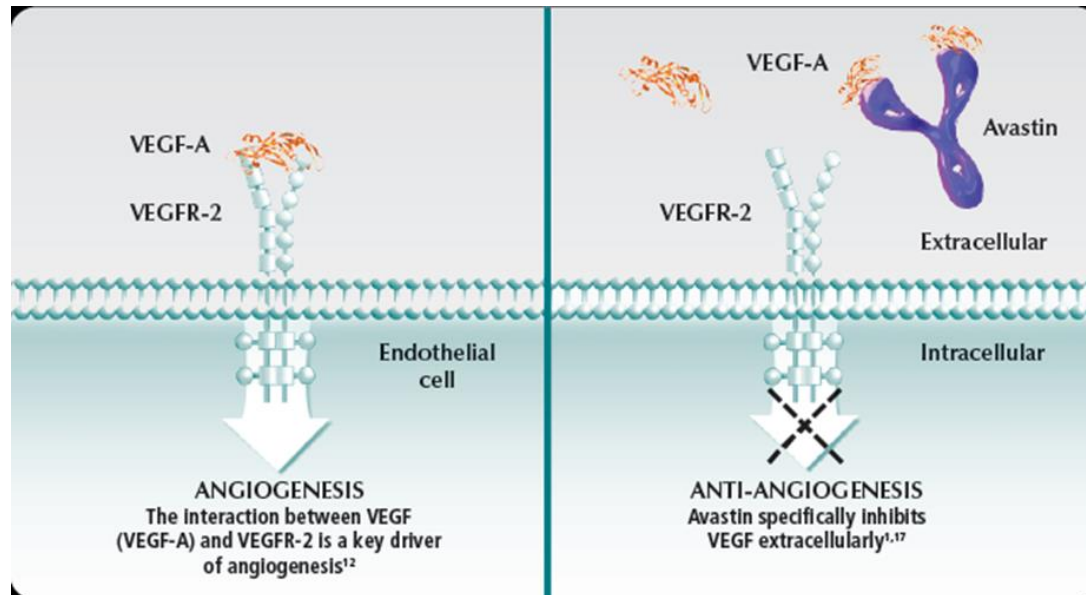
Bevacizumab, legandosi al fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF), promotore chiave della vasculogenesi e dell'angiogenesi, impedisce a quest'ultimo di legarsi ai suoi recettori sulla superficie delle cellule endoteliali.

Il blocco dell'attività biologica del VEGF fa regredire la vascolarizzazione dei tumori, normalizza la vascolarizzazione tumorale residua, e inibisce la formazione di nuova vascolarizzazione, impedendo perciò la crescita tumorale.

**VEGF**

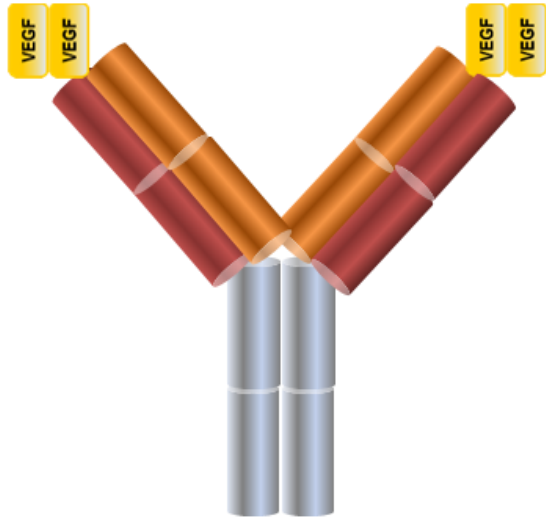


**Carcinoma metastatico del colon-retto**  
**Cancro seno**  
**Cancro ovarico**



# VEGF

## Bevacizumab\*



### Monoclonal antibody

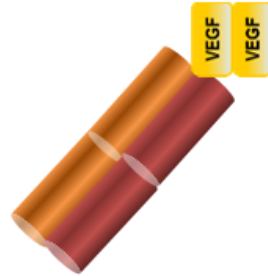
Binds all VEGF-A isoforms



2005

Roche

## Ranibizumab



### Antibody fragment

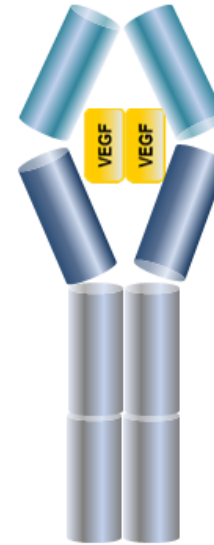
Binds all VEGF-A isoforms with a higher affinity than bevacizumab



2006

Novartis

## Aflibercept



### Fusion protein

Binds VEGF-A with higher affinity than bevacizumab and ranibizumab<sup>1</sup>  
Also binds VEGF-B and PlGF

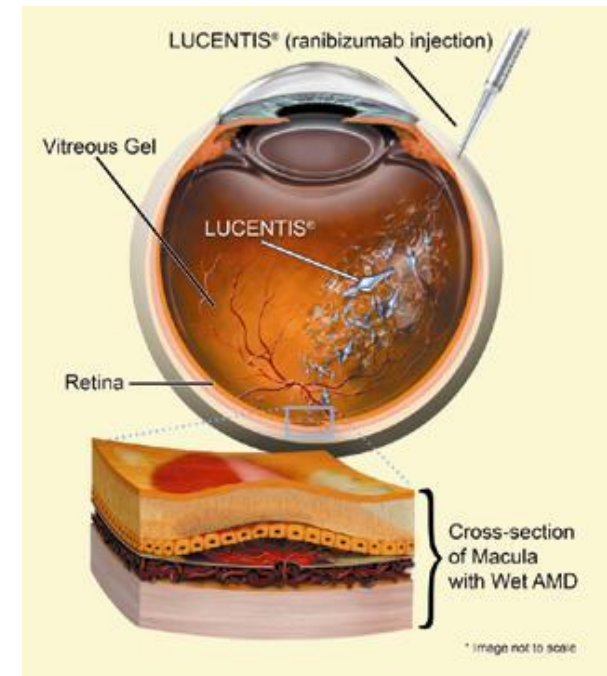


2011

2013



- Ranibizumab è un **frammento di un anticorpo monoclonale** ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di crescita endoteliale vascolare umano A (VEGF-A).
- Categoria farmacoterapeutica: **Oftalmologici**, agenti anti-neovascolarizzazione
- Lucentis è indicato negli adulti per:
  - Il trattamento della **degenerazione maculare neovascolare** legata all'età
- Lucentis è somministrato con singola iniezione mensile intravitreale sotto anestesia locale.
- Rispetto al bevacizumab, Lucentis è una molecola più piccola che ha delle proprietà peculiari quali il minor peso molecolare (48 kD) che giustifica la maggior capacità di penetrare tutti gli strati della retina e quindi di diffondere nello spazio sottoretinico dopo somministrazione intravitreale.



Aflibercept, conosciuto anche in letteratura come **VEGF TRAP**, è una proteina di fusione ricombinante costituita dalle porzioni di legame con il VEGF dei domini extracellulari dei recettori umani del VEGF fusi con la porzione Fc dell'IgG1 umana.

Aflibercept funge da **recettore solubile di captazione che lega il VEGF con un'affinità maggiore di quella dei recettori nativi.**



ZALTRAP in combinazione con chemioterapia è indicato nei pazienti adulti con **carcinoma coloretale metastatico.**

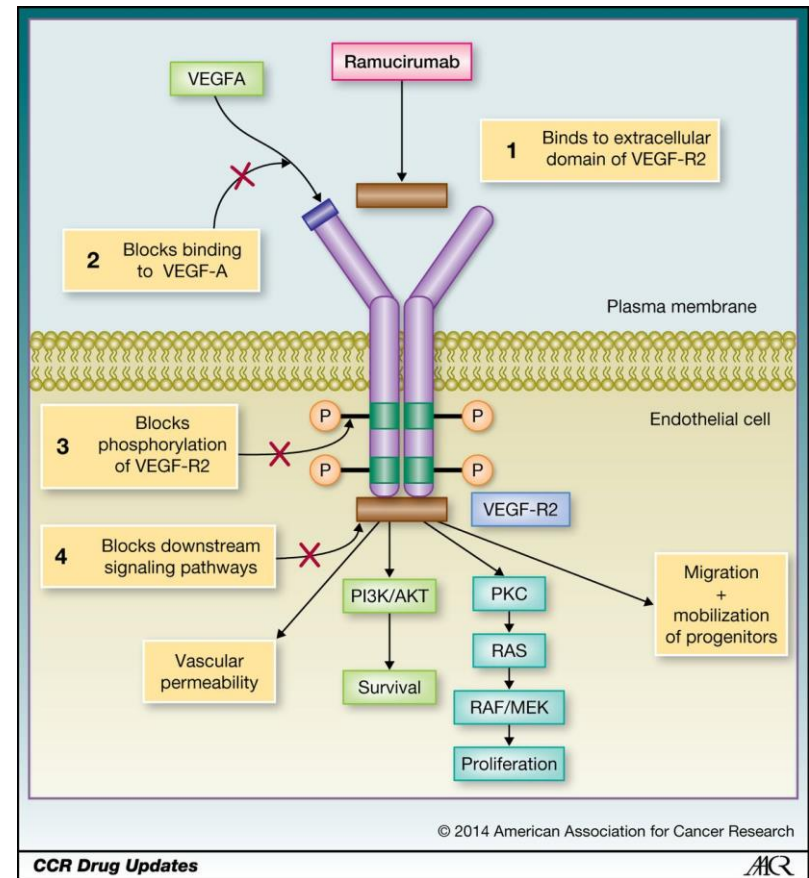


EYLEA è indicato nei pazienti adulti con **degenerazione maculare neovascolare**

## Ramu-cir-u-mab (Cyramza, 2015)

Ramucirumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 diretto contro il recettore del VEGF e blocca il legame a quest'ultimo di VEGF. Su queste basi ramucirumab inibisce l'attivazione ligando indotta e la cascata a valle dei secondi messaggeri, comprese le proteine chinasi mitogeno-attivate p44/p42, neutralizzando la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali umane normalmente indotta dal legame del ligando al recettore.

## VEGFR



## INDICAZIONI

In associazione a chemioterapici è indicato per il trattamento di pazienti adulti con

- carcinoma **gastrico avanzato**
- carcinoma del colon-retto metastatico
- carcinoma del polmone

L'attività antitumorale di anticorpi non modificati indirizzati al tumore è ridotta quando questi vengono utilizzati per il **trattamento di alcuni tumori solidi**. Queste limitazioni possono essere dovute ad uno **scarso uptake** dell'anticorpo dalla massa neoplastica, e all'insorgenza di forme di **resistenza**.

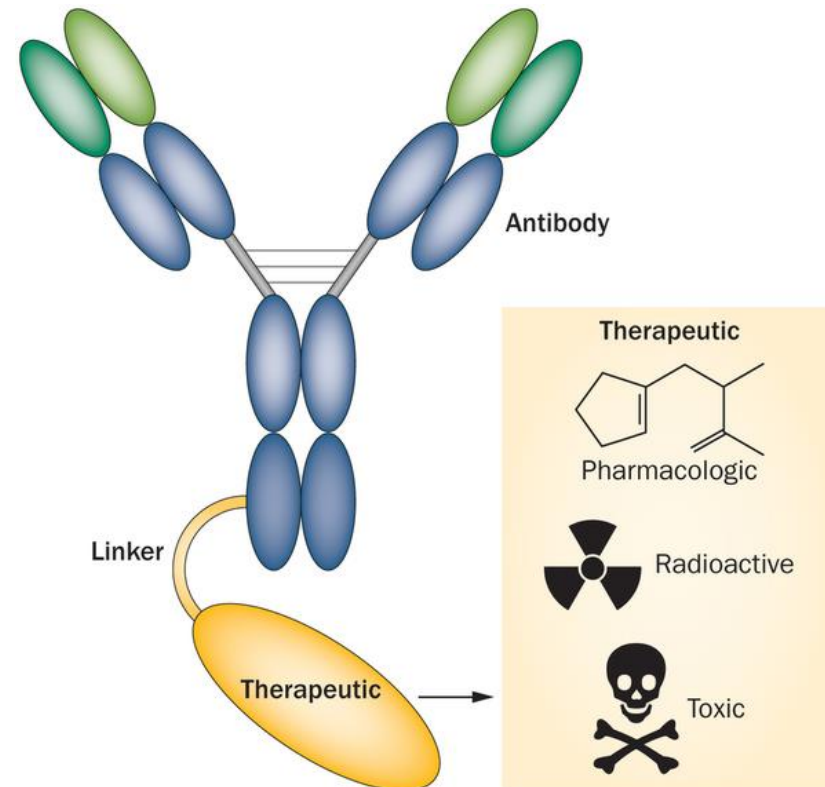


## ANTICORPI MONOCLONALI CONIUGATI come strategia di PHARMACODELIVERY

Diversi **farmaci, sostanze radioattive e tossine** sono efficaci antitumorali che tuttavia sono **tossici per le cellule sane**. Questo ne limita l'impiego terapeutico.

Coniugare tali sostanze ad anticorpi può limitarne gli effetti collaterali.

In questo senso l'anticorpo ideale dovrebbe riconoscere **solo antigeni esposti sulle cellule tumorali**. In realtà riconoscono antigeni sovraespressi sulle cellule tumorali.



## ANTICORPI MONOCLONALI APPROVATI PER IL TRATTAMENTO DI VARIE FORME DI CANCRO

FDA approved antibodies for the treatment of cancer.

Generic name (trade name)	Origin	Isotype (conjugate)	Target	Approved uses/trials	Initial approval
<b>Unconjugated MABs</b>					
Rituximab (Rituxan)	Chimeric	IgG1	CD20	Various leukemias and lymphomas	1997
Ofatumumab (Arzerra)	Human (XenoMouse)	IgG1	CD20	CLL/NHL	2009
Obinutuzumab (Gazyva)	Humanized	IgG1	CD20	CLL/NHL	2013
Alemtuzumab (Campath-1H)	Humanized	IgG1	CD52	CLL (no longer in clinical use)	2001
Trastuzumab (Herceptin)	Humanized	IgG1	HER2	Breast and gastric cancer/esophageal	1998
Pertuzumab (Perjeta)	Humanized	IgG1	HER2	Breast/esophageal, neuroendocrine, gastric	2012
Cetuximab (Erbix)	Chimeric	IgG1	EGFR	Colorectal, HNSCC, lung	2004
Panitumumab (Vectibix)	Humanized	IgG2	EGFR	Colorectal/pancreatic	2006
Bevacizumab (Avastin)	Humanized	IgG1	VEGF-A	Colorectal, NSCLC, glioblastoma, RCC, cervical, ovarian	2004
Denosumab (Xgeva)	Human	IgG2	RANKL	GCTB	2010
Ramucirumab (Cyramza)	Humanized	IgG1	VEGFR2	Gastric cancer, NSCLC/HCC, RCC, Breast	2014
Ipilimumab (Yervoy)	Human	IgG1	CTLA-4	Melanoma	2011
Nivolumab (Opdivo)	Human	IgG4	PD-1	Melanoma	2014
Pembrolizumab (Keytruda)	Humanized	IgG4	PD-1	Melanoma/NSCLC, glioblastoma, ovarian, colon, RCC	2014
Dinutuximab (UNITUXIN)	Humanized	IgG1	GD2	High risk neuroblastoma	2015
<b>Immunoconjugates</b>					
Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin)	Murine	IgG1 ( <sup>90</sup> Y)	CD20	Non-Hodgkin's lymphoma	2002
Brentuximab vedotin (Adcetris)	Chimeric	IgG1 (MMAE)	CD30	Hodgkin's lymphoma, SALCL	2011
Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla)	Humanized	IgG1 (DM1)	HER2	Breast cancer	2013
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	Humanized	IgG1 (calicheamicin)	CD33	AML	2000 <sup>a</sup>

MAB, monoclonal antibody; IgG, immunoglobulin-G; CLL, Chronic Lymphocytic Leukemia; NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer; <sup>90</sup>Y, yttrium-90; <sup>131</sup>I-Iodine-131; MMAE, monomethyl auristatin E; DM1, Mertansine; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; SRE, skeletal-related event; GTCB, giant cell tumor of bone; SALCL, Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma.

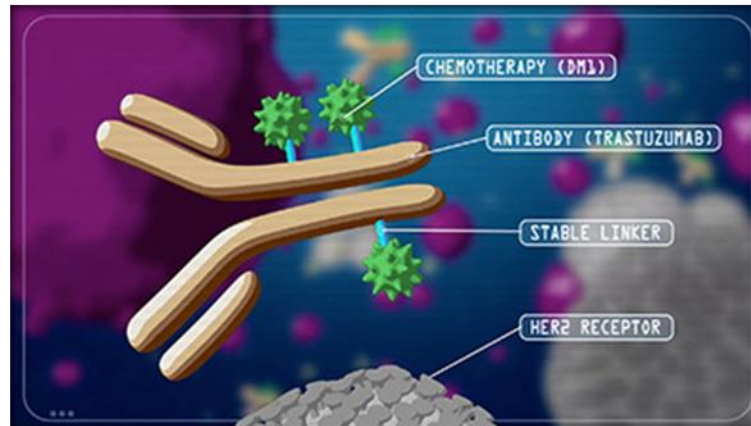
<sup>a</sup> Withdrawn in 2010, currently reentered clinical trials for AML in France.



# CHEMOIMMUNOCONIUGATI Antibody Drug Conjugates (ADC)

APPROVATI

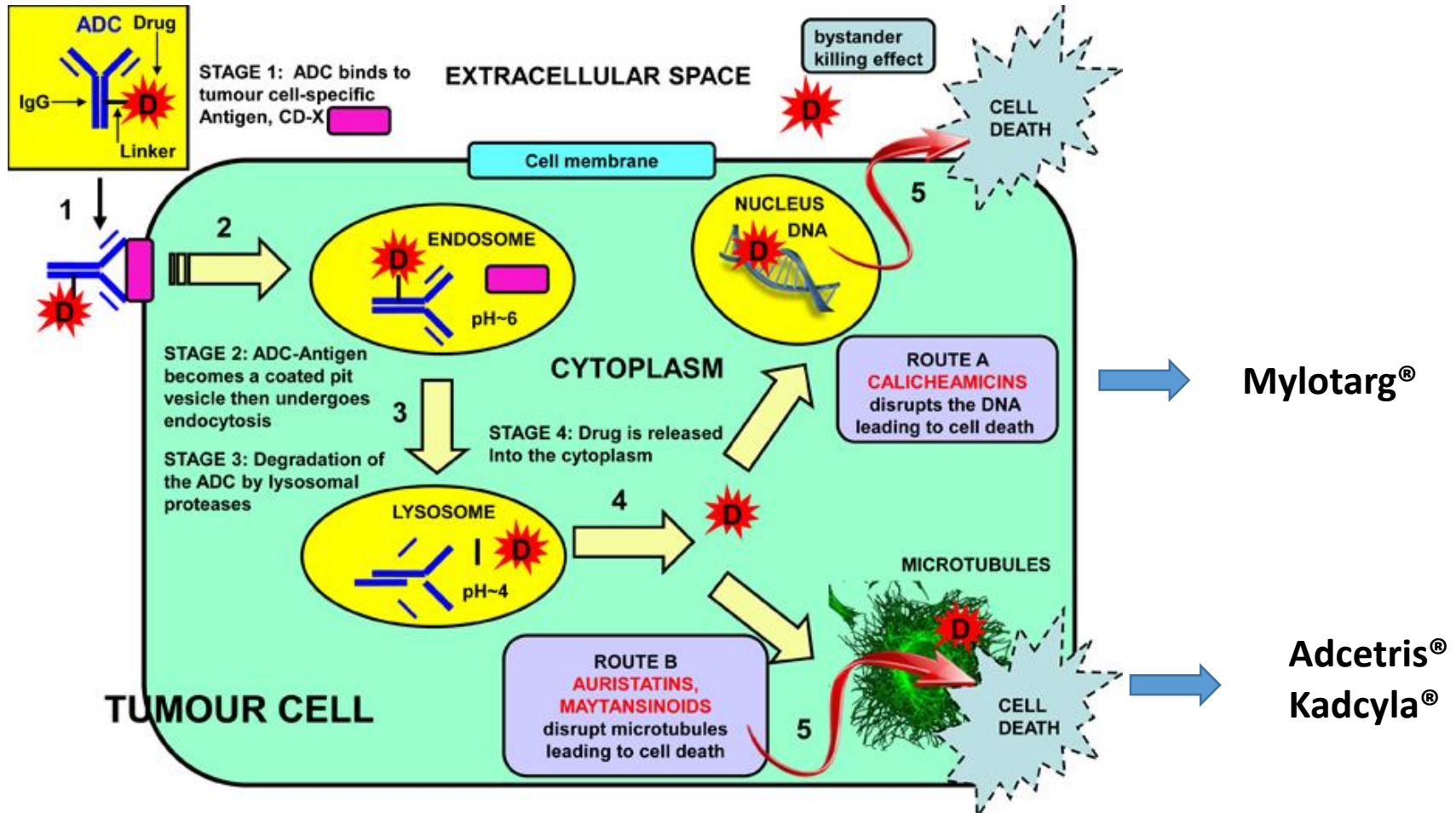
- **Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)**: Approved 2000.  
An anti-CD33 antibody conjugated to the cytotoxin **calicheamicin**: withdrawn from market in 2010.
- **Brentuximab vedotin (Adcetris®)**: Approved 2012; Takeda  
An anti-CD30 antibody conjugated via cleavable linker to cytotoxic monomethyl **auristatin** (MMAE) - Hodgkins lymphoma.
- **Ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla®)** Approved 2013; Genentech  
An anti-Her2 antibody conjugated to cytotoxic “DM-1” (derivative of **maytansine**) - Her2 metastatic breast cancer.



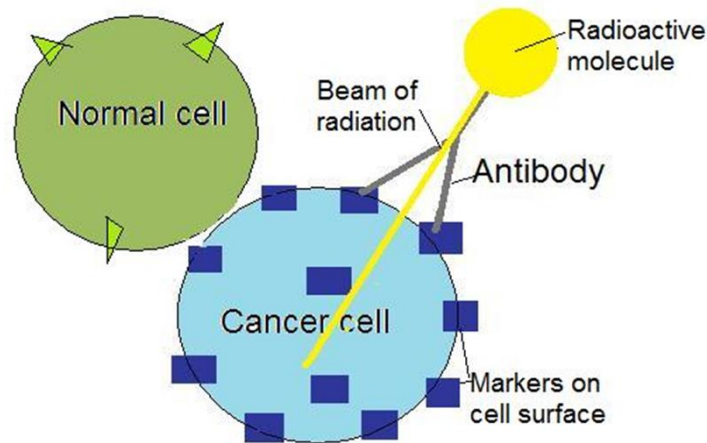
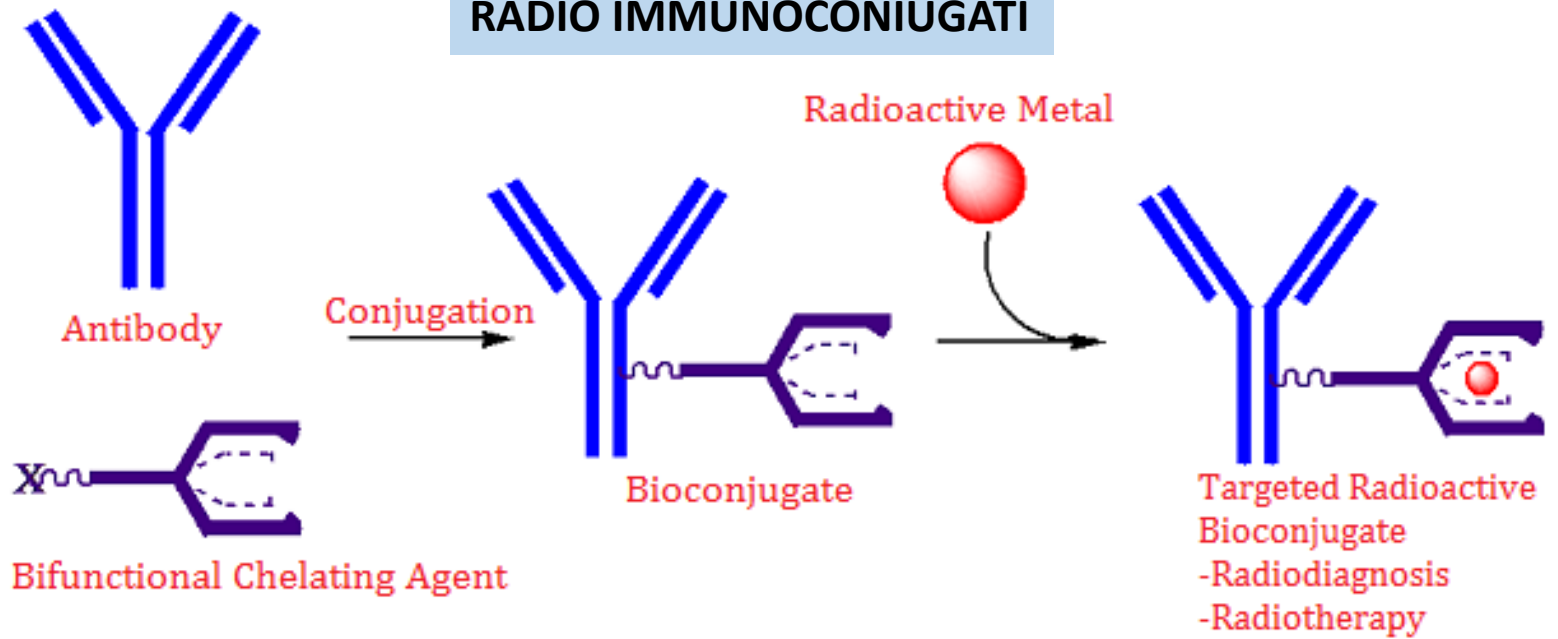
# CHEMOIMMUNOCONIUGATI Antibody Drug Conjugates (ADC)

## Meccanismo d'azione

LINKER SENSIBILI ALLE PROTEASI LISOSOMIALI  
O AL PH ACIDO LISOSOMIALE



# RADIO IMMUNOCONIUGATI



## Ibri-tum-o-mab Tiuxetan (Zevalin, 2002)

L'ibritumomab tiuxetano è un anticorpo monoclonale IgG1 ricombinante murino specifico per l'antigene CD20 delle cellule B.

L'ibritumomab tiuxetano radiomarcato con [ $^{90}\text{Y}$ ] si lega in modo specifico alle cellule B che esprimono il CD20, incluse le cellule maligne. L'isotopo ittrio-90 è un puro  $\beta$ -emittente con una **penetrazione media della radiazione nei tessuti di circa 5 mm**. Da questo deriva la sua capacità di distruggere sia le cellule bersaglio sia quelle vicine.

Zevalin radiomarcato con [ $^{90}\text{Y}$ ] è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non-Hodgkin follicolare a cellule B CD20+ recidivanti o refrattari a rituximab.

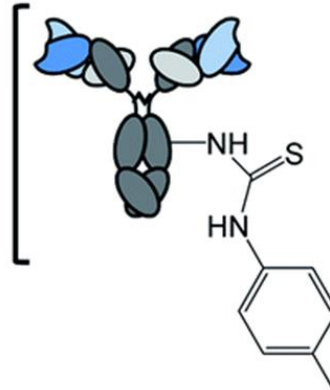
CD20



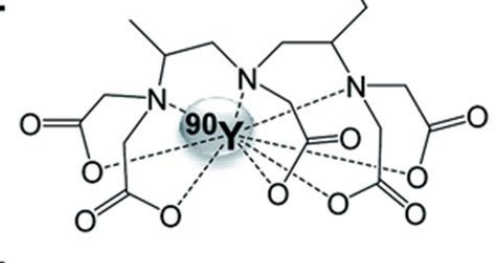
Leucemie e linfomi

### $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetan (Zevalin<sup>®</sup>)

Anti-CD20 monoclonal antibody



DTPA chelating moiety



**MAB PER IL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE  
INFIAMMATORIE/IMMUNO-MEDIATE**

INF-LI-XI-MAB (Remicade, 1999)  
ADA-LIM-U-MAB (Humira, 2003)  
GO-LIM-U-MAB (Simponi, 2009)  
CERTO-LI-ZU-MAB (Cimzia, 2008)

TNF $\alpha$



MALATTIA DI CHRON  
ARTRITE REUMATOIDE  
PSORIASI

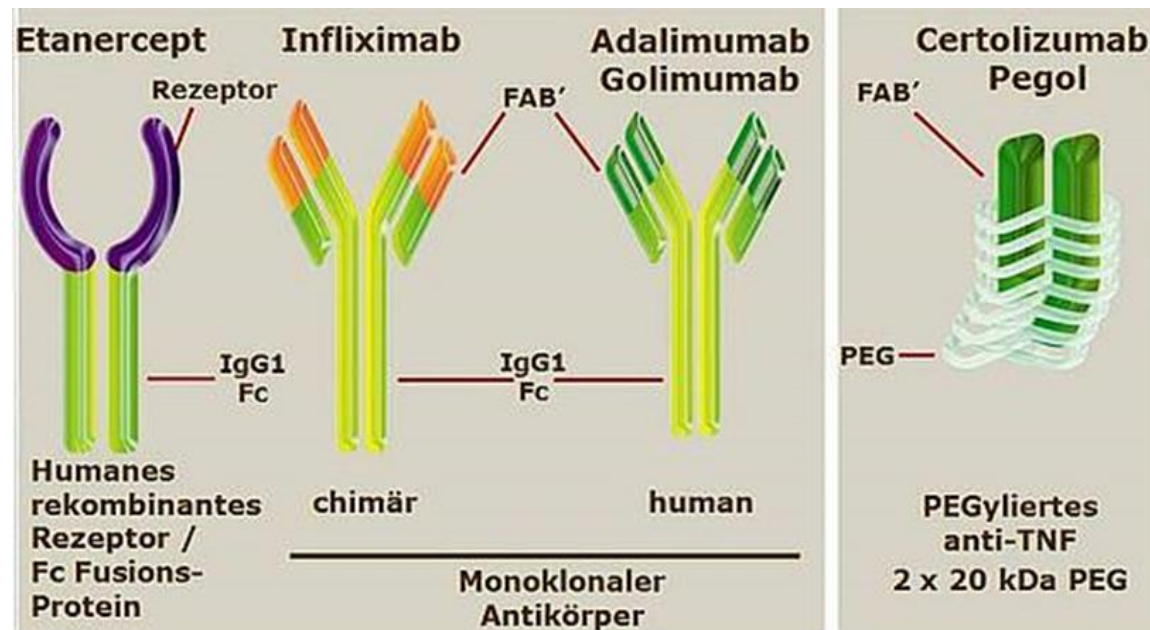
Formano rapidamente **complessi stabili con TNF $\alpha$  umano**, sia nella sua forma solubile che in quella associata alla membrana cellulare **neutralizzandolo**.

Infliximab è un anticorpo chimerico. Golimumab e Adalimumab sono anticorpo monoclonali umani.

**Cimzia non contiene il frammento cristallizzabile (Fc).**

E' composto dal solo frammento Fab ed è pegilato.

Cimzia ha mostrato di neutralizzare in maniera dose-dipendente il TNF $\alpha$  umano, sia nella sua forma solubile che in quella associata alla membrana cellulare.



## Injecting HUMIRA® with the HUMIRA® Pen



## POSOLOGIA

Per i pazienti adulti che soffrono di artrite reumatoide la dose abituale è di 40 mg di adalimumab ogni 15 giorni sotto forma di iniezione sottocutanea.

## BASI-LI-XI-MAB (Simulect, 1998)

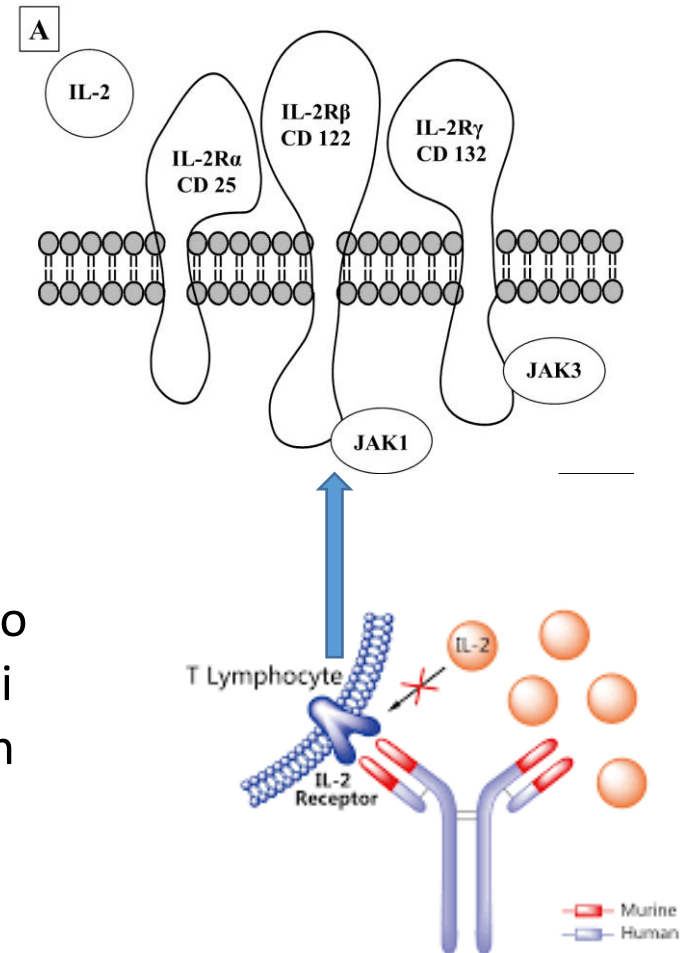
Basiliximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto **contro la catena  $\alpha$  del recettore dell'interleuchina-2 (antigene CD25)**, che viene espresso sulla superficie dei **linfociti T** in risposta ad uno stimolo antigenico. Impedisce il legame con l'interleuchina-2, segnale critico per la proliferazione dei linfociti T nella risposta immunocellulare coinvolta nel rigetto del trapianto.

Simulect è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti adulti e pediatrici (1-17 anni) sottoposti a **trapianto renale** allogenico. Deve essere usato in **associazione ad un trattamento immunosoppressivo a base di ciclosporina e corticosteroidi**

IL-2R



## PROFILASSI DEL RIGETTO D'ORGANO





## OMA-LI-ZU-MAB (Xolair, 2003)

Omalizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato che **lega le IgE e ne previene il legame con i recettori specifici posto su mastociti e basofili** riducendo in tal modo la quantità di IgE libera che può innescare la cascata allergica.

Il **rilascio in vitro di istamina** dai basofili isolati dai soggetti trattati con Xolair si è **ridotto di circa il 90%** a seguito di stimolazione con un allergene rispetto ai valori precedenti al trattamento.

Xolair è indicato, come **terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma** in pazienti con asma allergica grave persistente che hanno ridotta funzionalità polmonare.

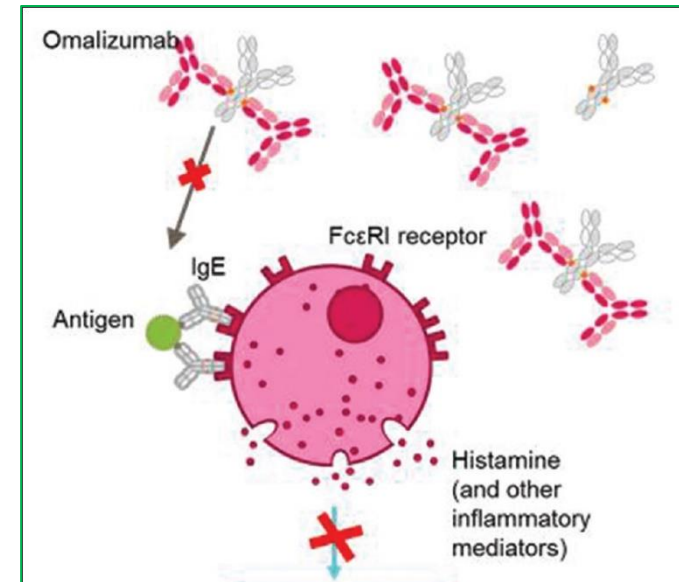
E' anche indicato come terapia aggiuntiva, per il trattamento dell'**orticaria cronica**

La dose appropriata e la frequenza di somministrazione di Xolair sono determinate dai livelli di IgE basali, rilevati prima di iniziare il trattamento, e dal peso corporeo.  
Somministrazione sc.

IgE



**Asma allergica e orticaria**



BRONCOSPASMO  
EDEMA  
SECREZIONE DI MUOCO

**MEPO-LI-ZU-MAB (Nucala, 2015)**  
**RES-LI-ZU-MAB (Cinquaero, 2016)**

Sono anticorpi monoclonali umanizzati diretti **contro l'interleuchina-5** umana (IL-5). Interferiscono con il legame dell'IL-5 con il suo recettore sulla superficie degli eosinofili.

**IL-5 è una citochina fondamentale, responsabile della differenziazione, della maturazione, del reclutamento e dell'attivazione degli eosinofili umani.** Il blocco di IL-5 comporta una riduzione della sopravvivenza e dell'attività degli eosinofili.

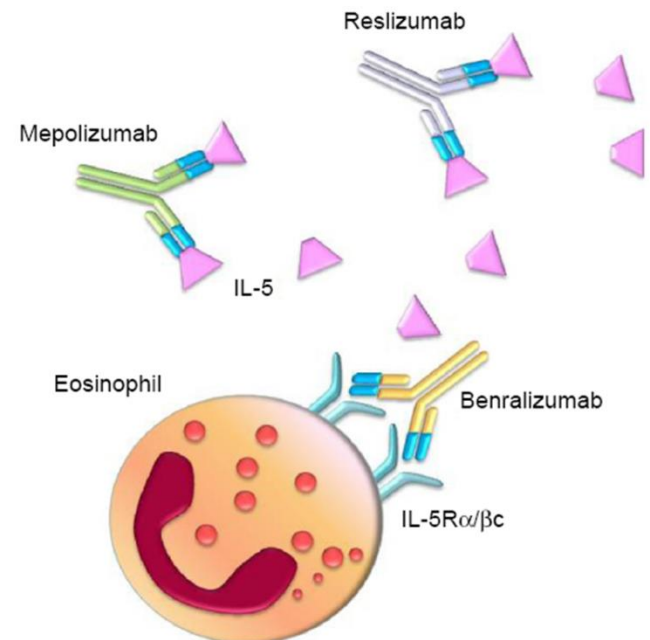
La presenza di un infiltrato significativo di eosinofili attivati è una delle principali caratteristiche della fase tardiva dell'infiammazione allergica nell'asma. Gli eosinofili contribuiscono al danno tissutale delle vie aeree rilasciando prodotti quali **leucotrieni**.

Sono indicati **come terapia aggiuntiva in pazienti adulti con asma** non adeguatamente controllata nonostante l'uso di corticosteroidi per via inalatoria. **Somministrazioni mensili sc (Nucala) o ev (Cinquaero)**

**IL-5**

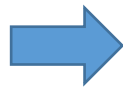


**Asma GRAVE**  
a componente  
eosinofila



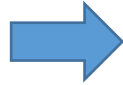
**MAB PER IL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE  
VARIE**

DEN-OS-U-MAB (Prolia, 2010)



OSTEOPOROSI

DEN-OS-U-MAB (Xgeva, 2010)



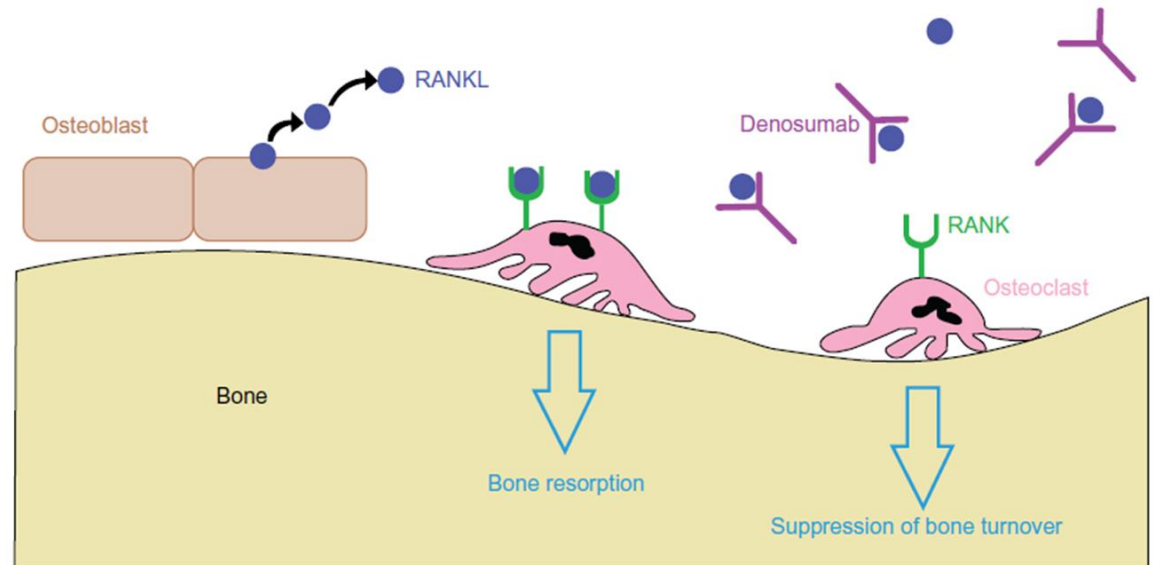
FRATTURE OSSEE  
DOVUTE A METASTASI

RANKL

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2) **diretto contro il RANKL (ligando dell'attivatore recettoriale del fattore nucleare kB)**, al quale si lega con elevata affinità e specificità, prevenendo l'attivazione del suo recettore RANK, presente sulla superficie degli osteoclasti. **Il blocco dell'interazione tra RANKL e RANK inibisce la formazione, la funzionalità e la sopravvivenza degli osteoclasti**, riducendo in tal modo il riassorbimento osseo.

Prolia, indicato per il trattamento dell'**osteoporosi** (60 mg) in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture. Nelle donne in post-menopausa, Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore.

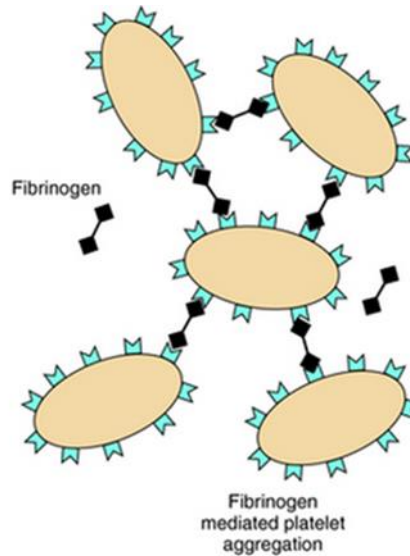
Xgeva (**120 mg**) è indicato per la prevenzione di eventi patologici correlati all'apparato scheletrico **negli adulti con metastasi ossee**. **RANKL, è un mediatore chiave della distruzione dell'osso nella malattia ossea metastatica**



## AB-CI-XI-MAB (ReoPro, 1997)

Abciximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro il recettore glicoproteico IIb/IIIa a livello delle piastrine.

Il blocco dei **recettori GPIIb/IIIa** con antagonisti impedisce la reticolazione mediata dal fibrinogeno in piastrine attivate, prevenendo così la crescita di trombi.



Viene utilizzato nel **trattamento delle complicazioni ischemiche in pazienti a rischio di infarto o sottoposti ad angioplastica**. Il trattamento con abciximab consente l'inibizione dell'aggregazione piastrinica.

## Glicoproteina IIb/IIIa



### Terapie antitrombotiche

