

The background features four 3D molecular models of antibodies, rendered in a semi-transparent, multi-colored (pink, purple, cyan) mesh style. Each antibody has several green spheres attached to its surface, representing antigens or epitopes. The antibodies are arranged in a scattered pattern across the light blue background.

SZABÓ MELINDA:

AUTOIMMUNITÁS ANTITESTEK

2017.03.02.

Miről lesz szó?

- Röviden: az immunrendszer felépítése
- Az autoimmunitás kialakulása, tolerancia megszűnése
- Autoimmun betegségek patogenetikája
- Terápiás ellenanyagok a reumatológiában

Mi az immunrendszer?

- A szervezet egészére kiterjedő, sejtés és molekuláris elemekből álló, komplex **HÁLÓZAT**.
- Legfőbb funkciója az egyedi állandóság és integritás folyamatos fenntartása, azaz mind a külső behatolók (kórokozók), mind a saját struktúrák megváltozása (vírusfertőzések, mutációk, rosszindulatú daganatok) elleni védekezés.
- A támadó és a toleráló immunválasz egyensúlya alakítja ki azt a hálózatot, amely folyamatosan és nagyon hatékonyan képes a szervezet védelmére.

Az immunrendszer részei

- Fehérvérsejtek
 - Bekebelezik a kórokozókat
 - Feldolgozzák
 - Antitesteket termelnek
- Antitestek
 - Beburkolják, blokkolják a kórokozókat
 - Aktiválják a védekezésért felelős sejteket és a gyulladáshoz vezető választ
- „immunfehérjék”
 - Természetes védekező anyagok
 - Komplement
 - Közvetítenek a sejtek közötti kommunikációban
 - TNF- α , IL-6 (!)

Az immunrendszer felépítése

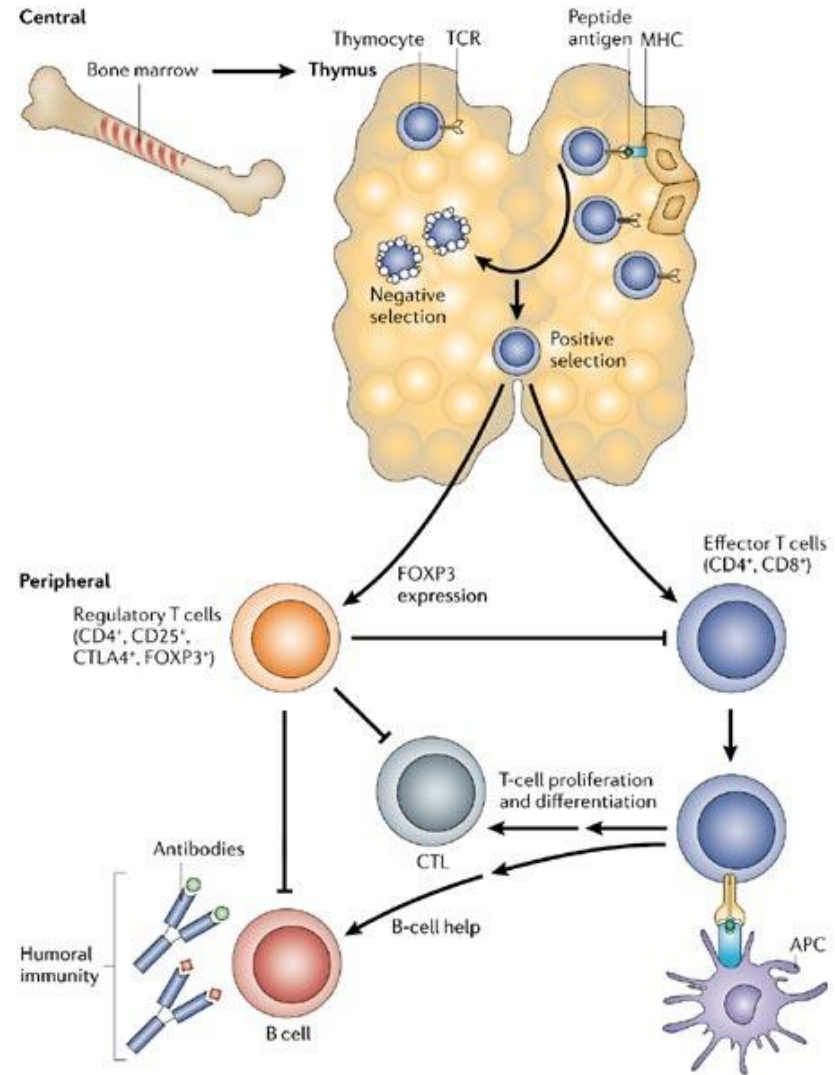
Veleszületett

- Nem antigén specifikus
- Nincs immunológiai memória
- Gyors reaktivitás
- Az immunválasz lineáris erősítése

Szerzett

- Antigén specifikus
- Immunológiai memória
- Latencia után aktiválódik
- Az immunválasz exponenciális erősítése

Klónszelekció: A centrális és perifériás tolerancia kialakulása



Tolerancia megszűnése



Autoimmune disorders in a nutshell
•Beatrice the Biologist•

Az autoimmunitás kialakulásának fő mechanizmusai

Fertőzés, gyulladás, trauma

Elzárt antigén szabadon kerülése
(szöveti destrukció)

Kriptikus epitóp expresszáldása
(molekuláris destrukció)

Antigén expresszió fokozódása

Fehérjék, szénhidrátok módosulása
(megváltozott saját)

Antigénprezentáció

Sajátot felismerő
T-sejtek aktiválása

Target felismerés és
pusztítás a periférián

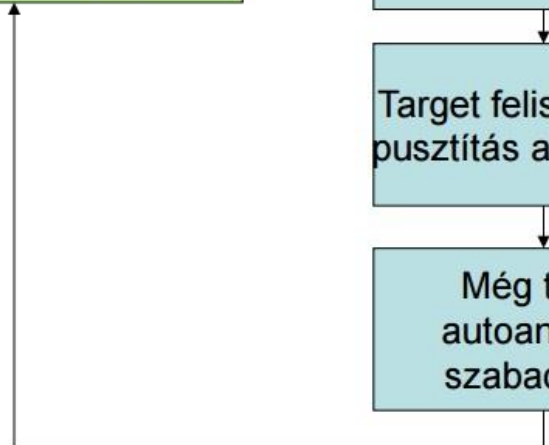
Még több
autoantigén
szabadul fel

Fertőzés, kolonizáció

Keresztreakgáló mikrobiális
antigén

Gátló citokinkörnyezet
felfüggesztődése
Anergia visszafordulása/ reguláció
csökkenése

Fertőzés, gyulladás, trauma



Az autoimmunitás definíciója, posztulátumai

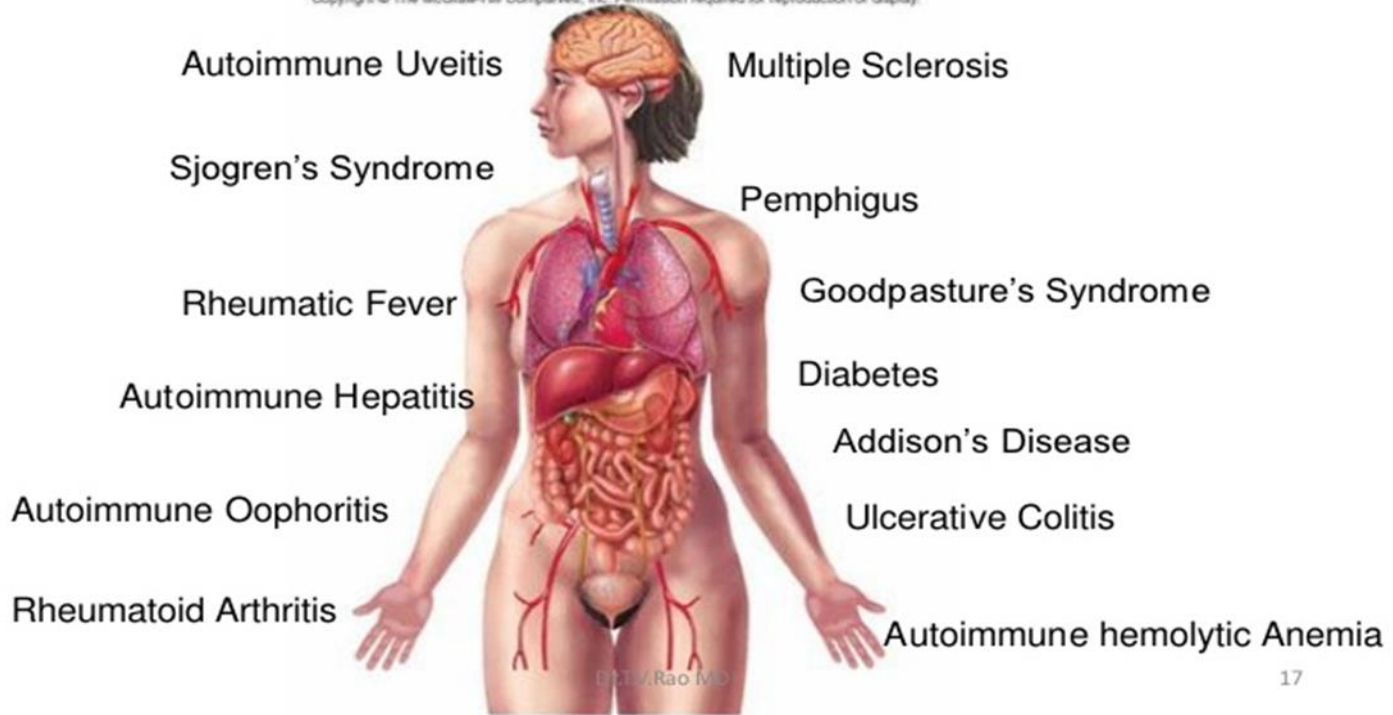
- Definiált autoantigén
- Kimutatható autoantitest vagy autoreaktív T-sejt
- Állatmodell igazolja a betegséget
- Passzív transzferrel igazolni lehessen az autoantitestek vagy autoreaktív T-sejtek patogén szerepét

A diagnosztika fejlődésével, a patogenezis jobb megértésével és az autoimmun betegségek sokrának színesedésével a fenti posztulátumok nem minden esetben igazolhatók (3., 4. pont)

Pick an organ, any organ . . .

Autoimmunity can affect ANY organ/organ system in the human body

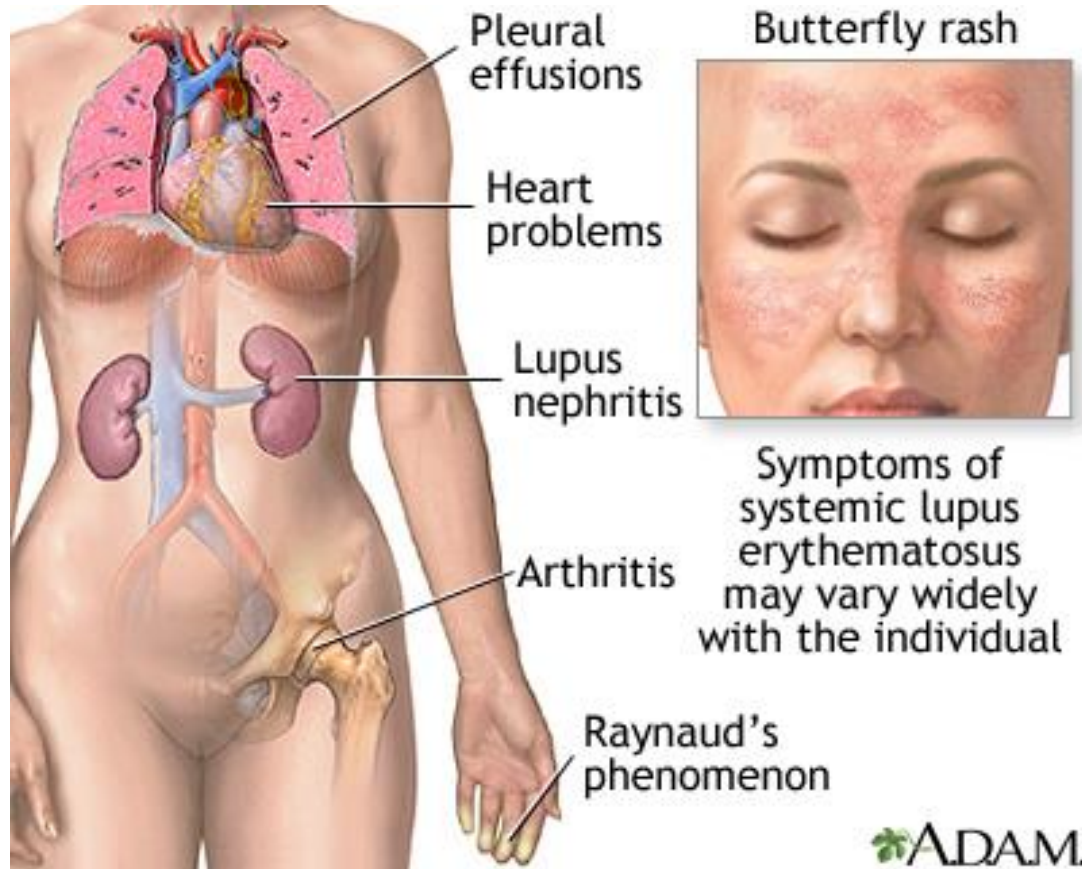
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



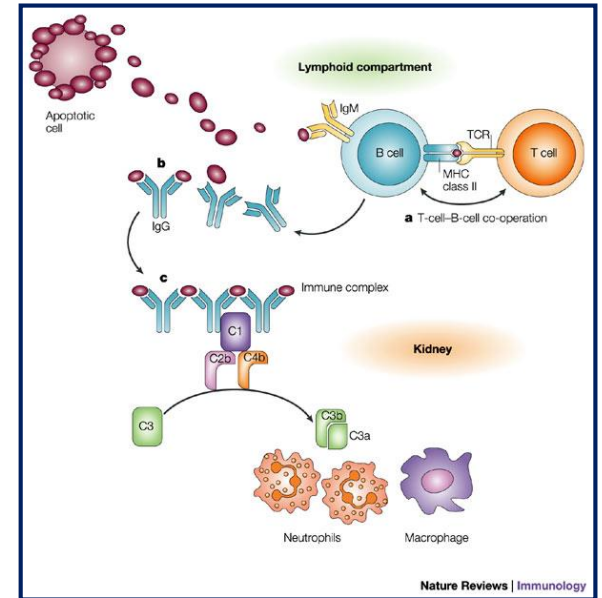
Szisztémás autoimmun betegségek

- ✓ Szisztémás lupus erythematosus
- ✓ Sjögren kór
- ✓ Kevert kötőszöveti betegségek
- ✓ Gyulladásos izombetegségek
- ✓ Szisztémás sclerosis
- ✓ ANCA-asszociált vasculitisek
- ✓ Nagyérvasculitisek
- ✓ Antifoszfolipid szindróma
- ✓ Rheumatoid arthritis
- ✓ Spondylitis ankylopoetica

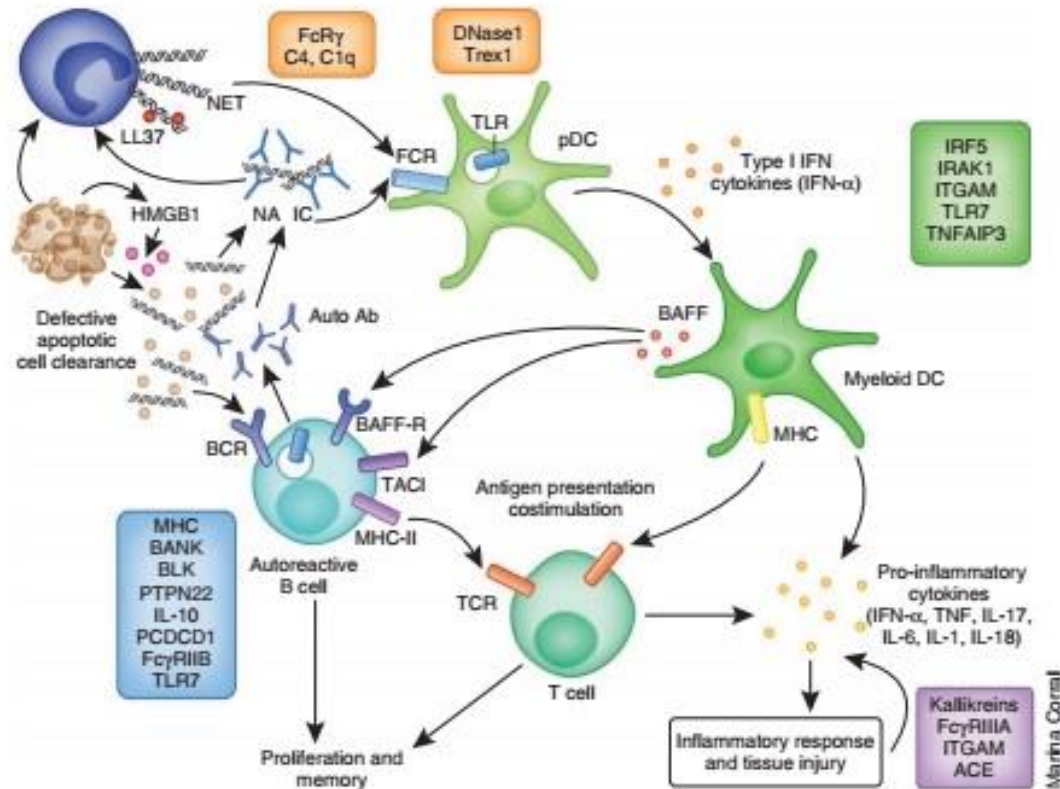
1. Szisztémás lupus erythematosus



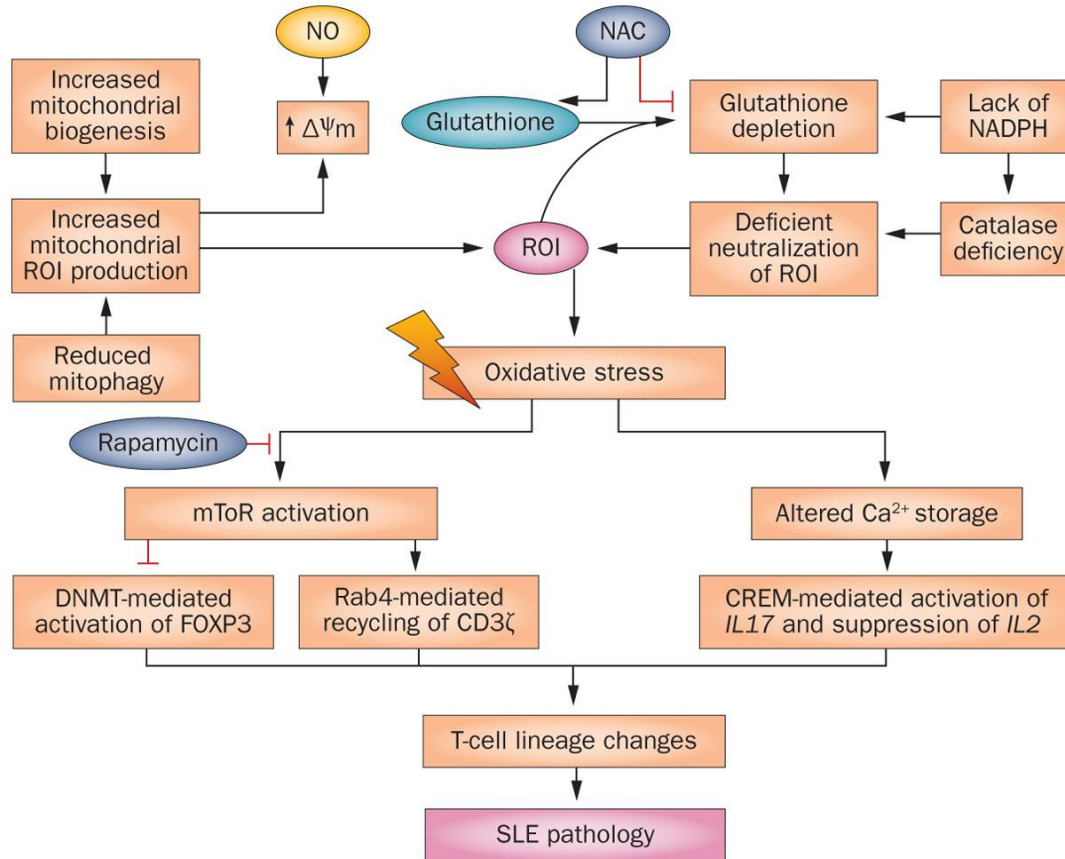
A veleszületett IR védő hatása lupusban:



SLE pathogenesis

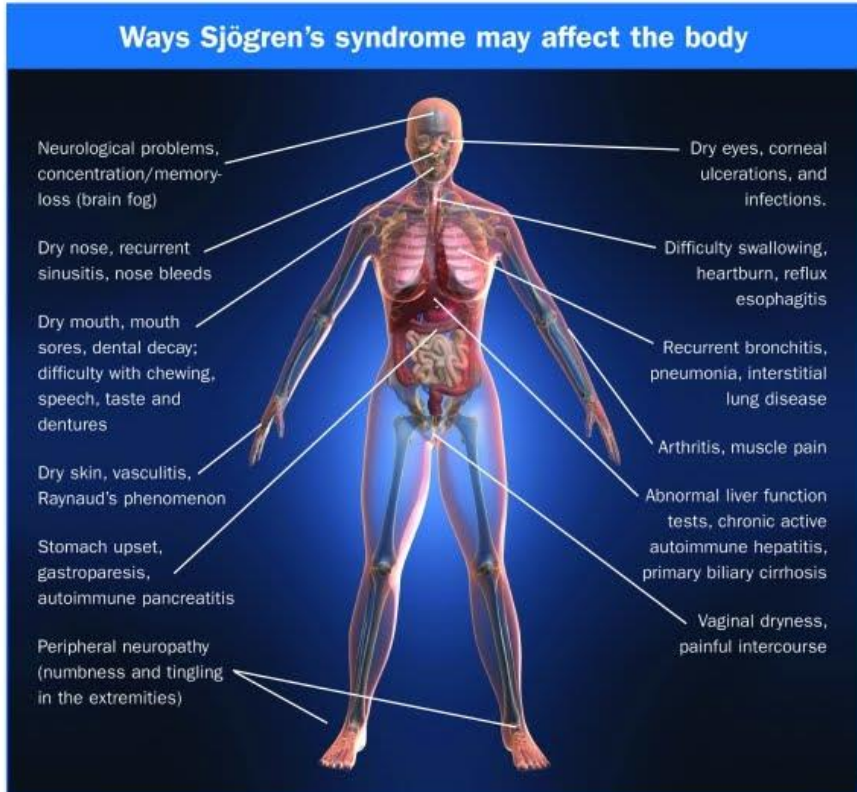


Oxidatív stressz SLE-ben



Perl, A. (2013) Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus
Nat. Rev. Rheumatol.
doi:10.1038/nrrheum.2013.147

2. Sjögren kór



Venus Williams Brings Attention to Sjogren's Syndrome

By TARA PARKER-POPE SEPTEMBER 2, 2011 12:44 PM 53

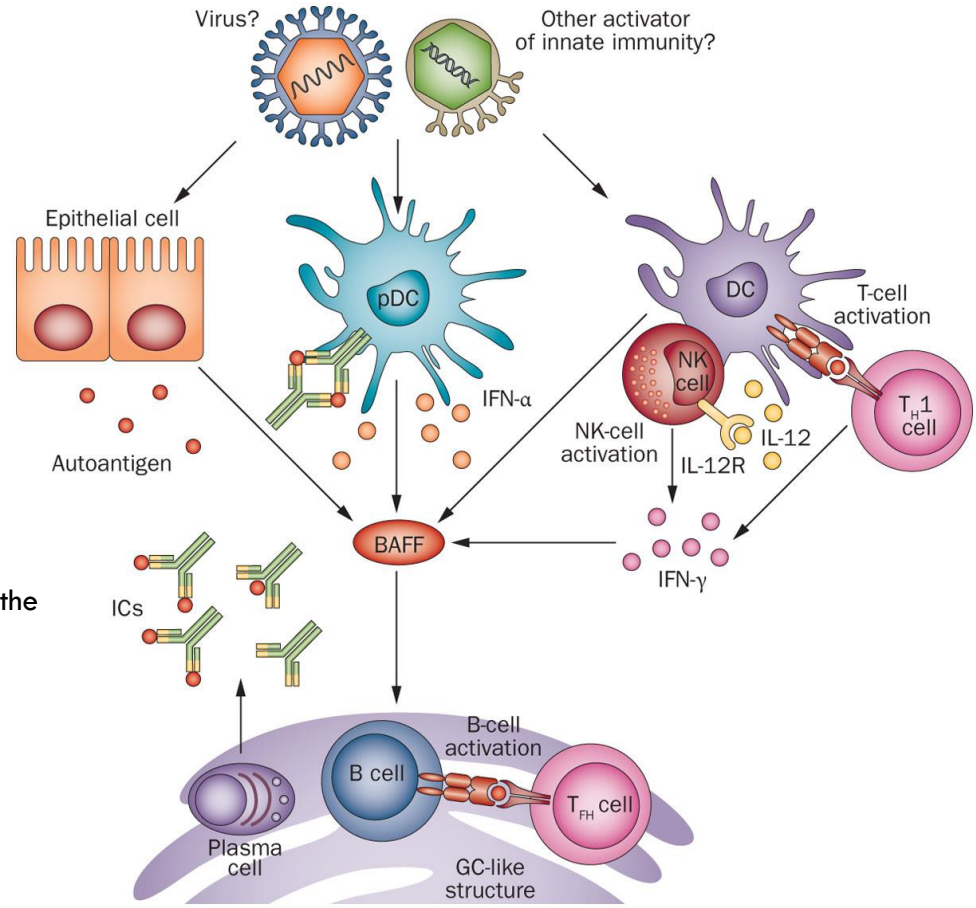
Before this week, many people had probably never heard of Sjogren's syndrome, one of the most prevalent autoimmune disorders. But the recent announcement by tennis star Venus Williams that she was suffering from fatigue and other symptoms related to Sjogren's has brought needed attention to a troubling condition.

The disease often starts out as an uncomfortable feeling in the eyes and mouth, writes medical reporter Gina Kolata.



Suzy Allman for The New York Times Venus Williams was forced to

A Sjögren kór patogenezise



Nocturne, G. & Mariette, X. (2013) Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome
Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2013.110

3. Gyulladásos izombetegségek



Explore Myositis, Simply Put

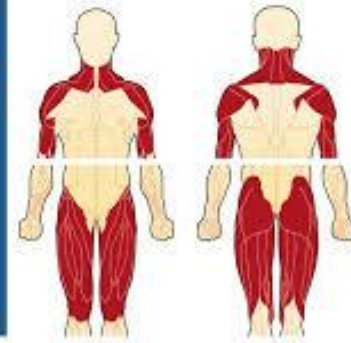
TYPES OF MYOSITIS

INFLAMMATORY MYOPATHIES

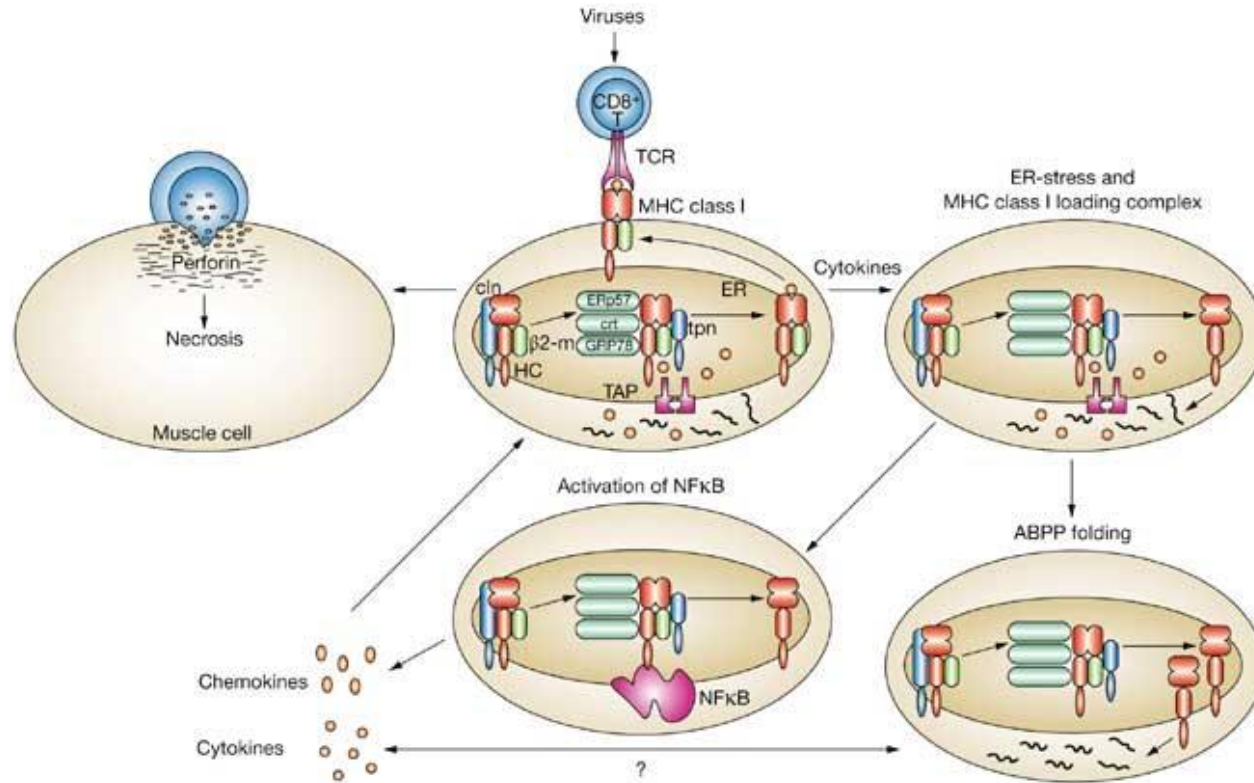
Myositis, like many autoimmune diseases, is a complex illness that is often misunderstood. Each patient presents differently, making the diagnostic process that much harder. Learn more about the different types of Myositis.

.....

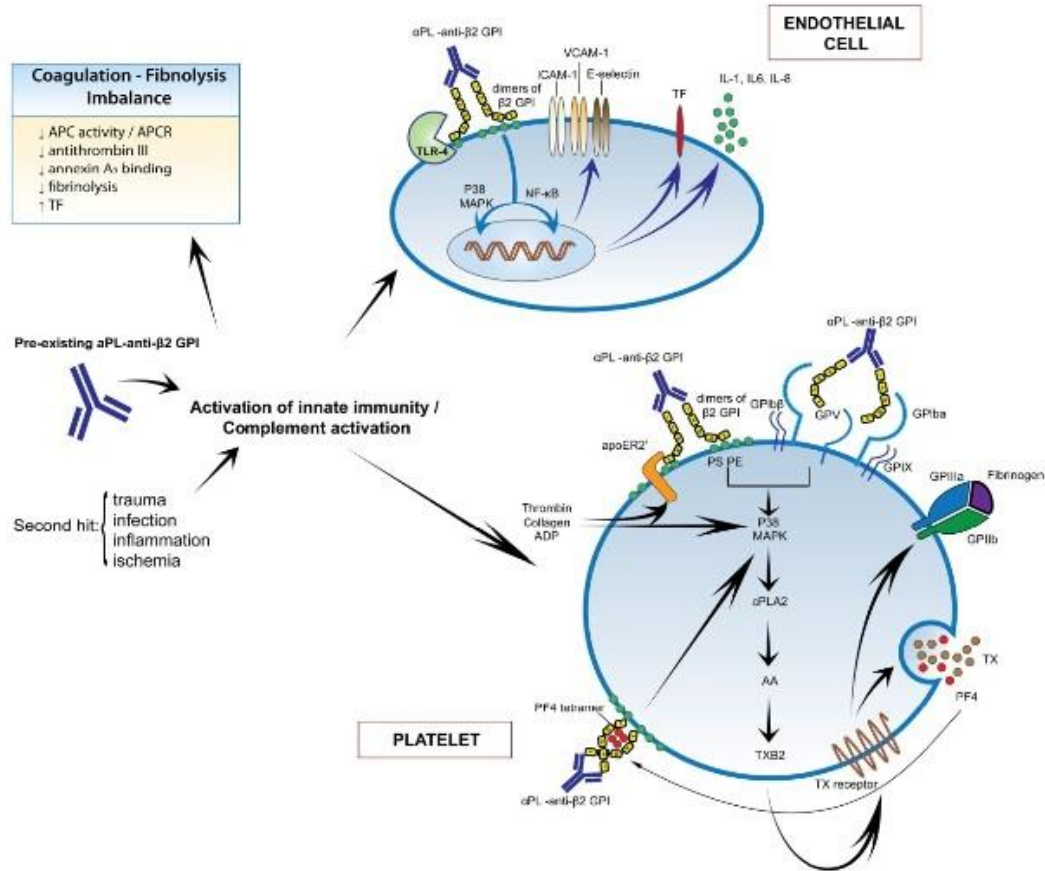
UNDERSTANDINGMYOSITIS.ORG/TYPES-OF-MYOSITIS



Myositisek patogenezise



4. Antifoszfolipid szindróma

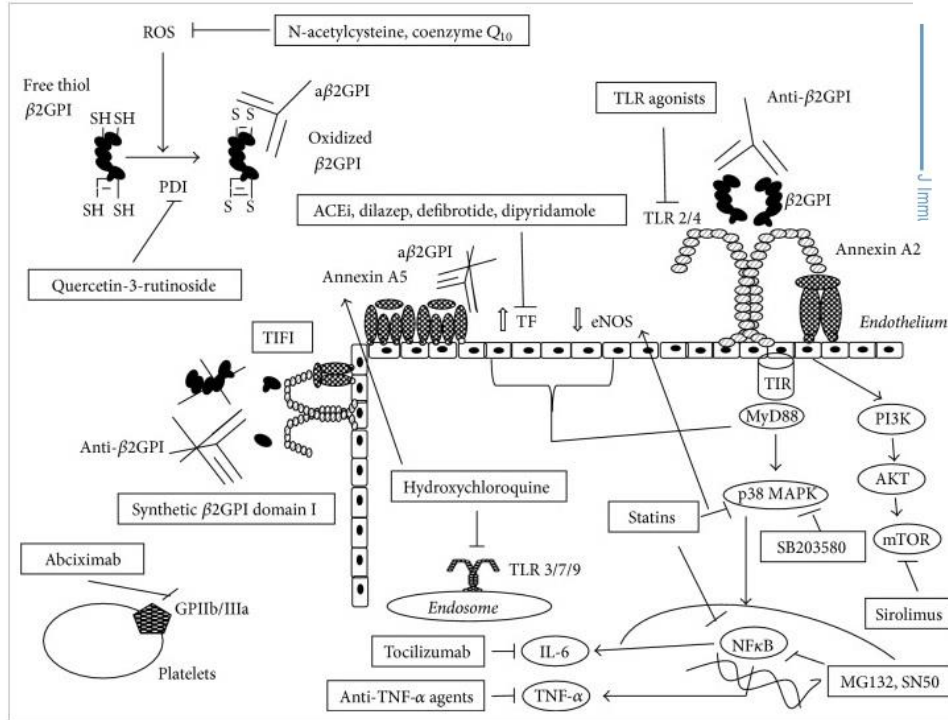


APS kezelése

Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management—An Insight into Future Approaches

Cecilia Beatrice Chighizola,^{1, 2} Tania Ubbiali,^{2, 3} and Pier Luigi Meroni^{1, 2, 3, *}

Author information ► Article notes ► Copyright and License information ►



Mechanisms of action of potential future therapeutic tools in APS. ROS: reactive oxygen species; $\beta 2$ GPI: $\beta 2$ glycoprotein I; $\alpha \beta 2$ GPI: antibodies against $\beta 2$ GPI; PDI: protein disulfide isomerase; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitors; TLR: Toll-like receptor; TF: tissue factor; eNOS: endothelial nitric oxide synthase; GP: glycoprotein; IL: interleukin; TNF: tumour necrosis factor; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; mTOR: mammalian target of rapamycin.

5. Szisztémás sclerosis



Szisztémás sclerosis

Complications of systemic sclerosis



Esophagus



Lung fibrosis



Pulmonary hypertension



Renal crisis



Cardiac fibrosis



Bowel



Abdomen



Hand contracture

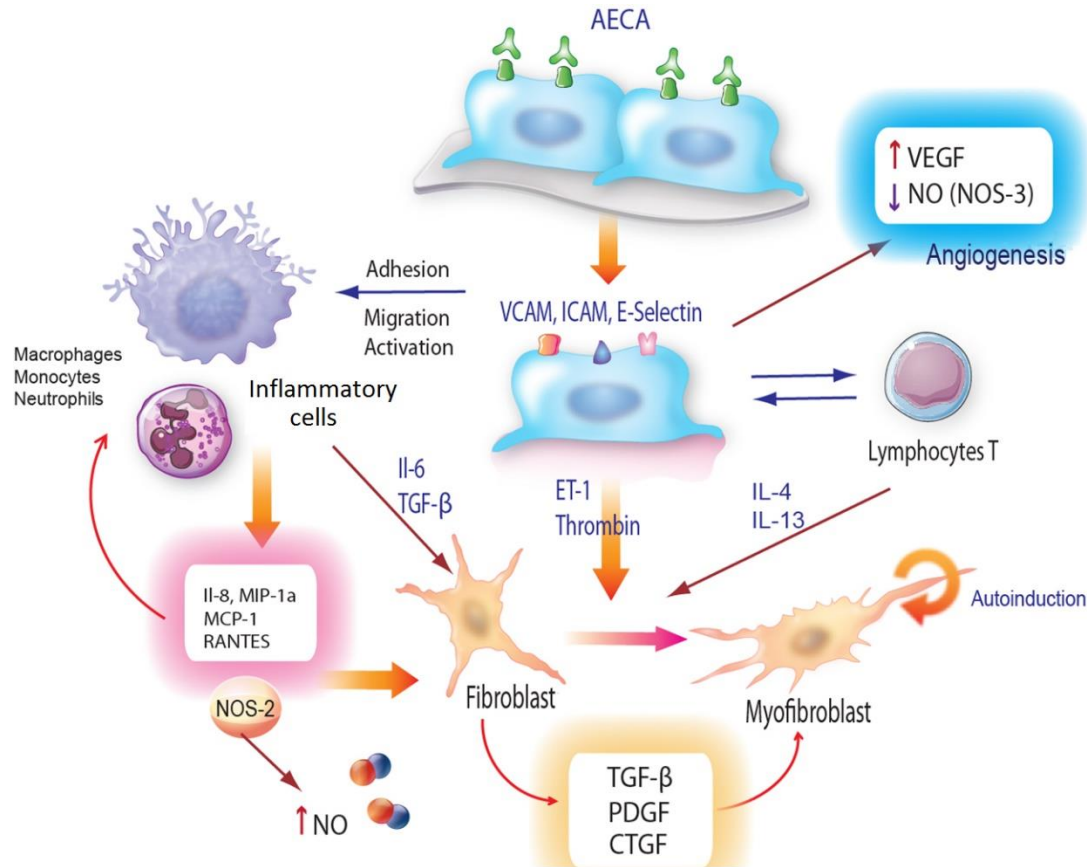


Calcinosis



Severe Raynaud's with gangrene

Szisztémás sclerosis patogenezeise



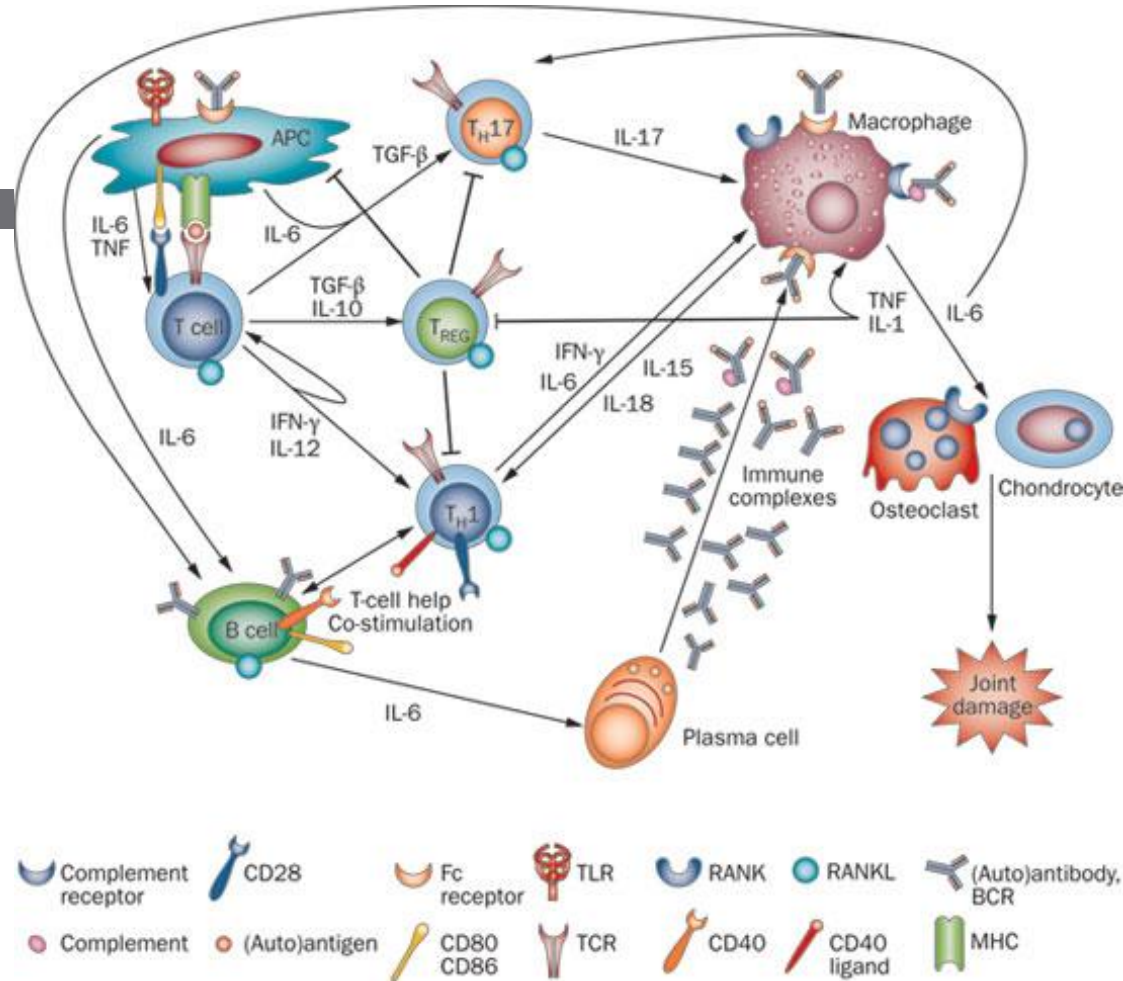
6. Szisztémás vasculitisek



7. Rheumatoid arthritis



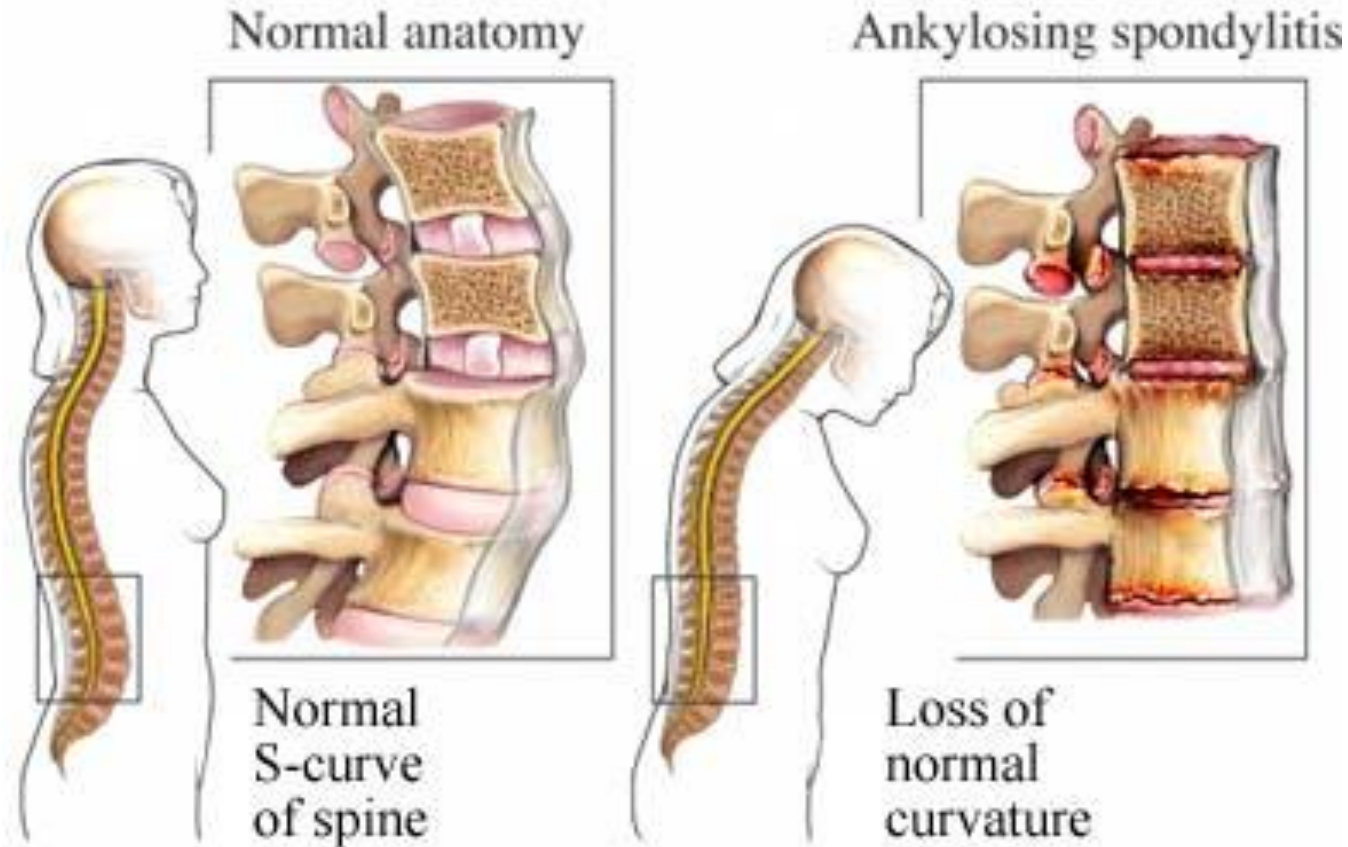
RA patogeneze



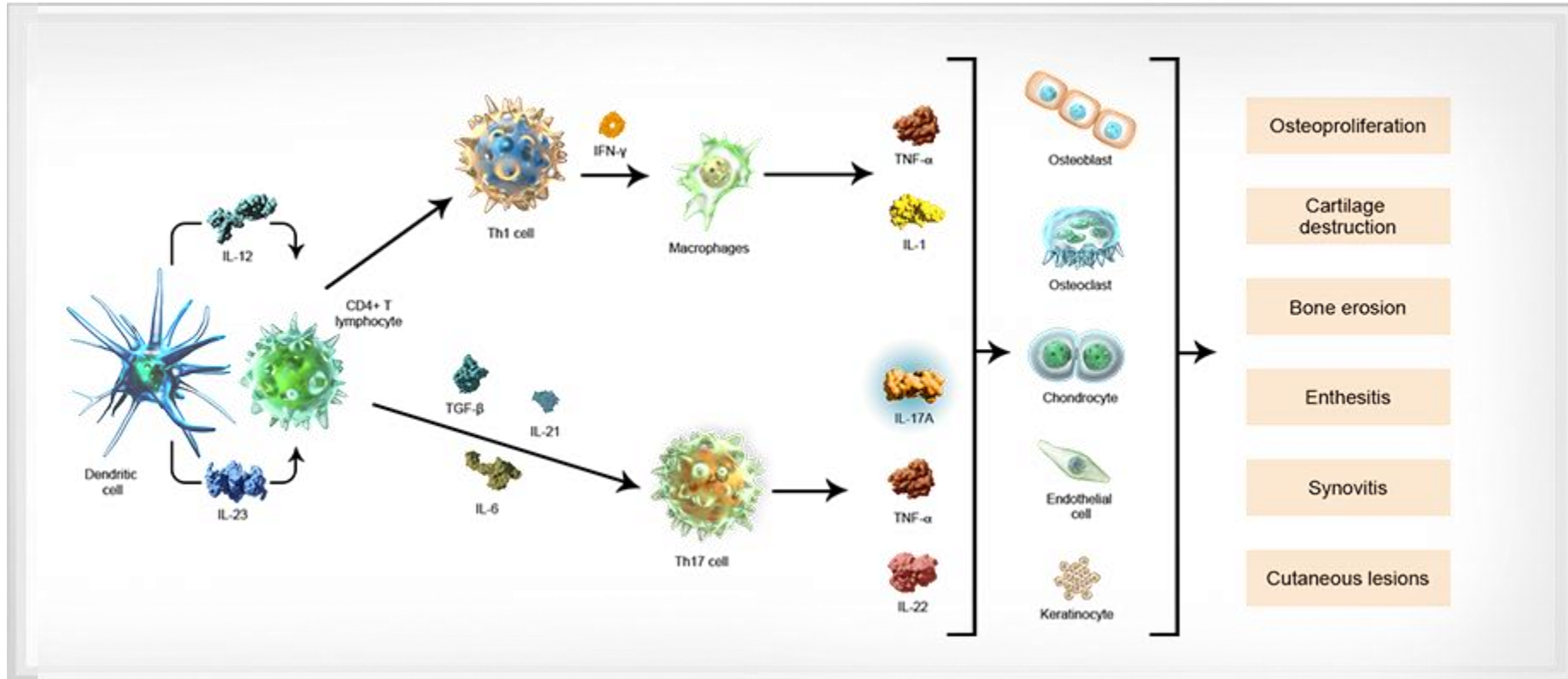
nature
REVIEWS **RHEUMATOLOGY**

Smolen, J. S. et al. (2012) The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data?
Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2012.23

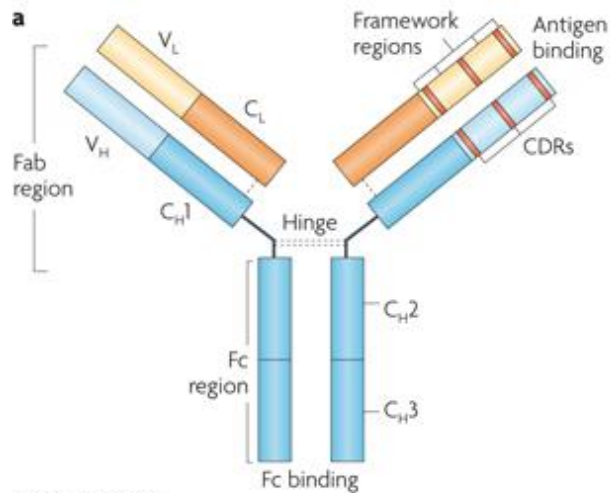
8. Spondylitis ankylopoetica



SPA patogeneze

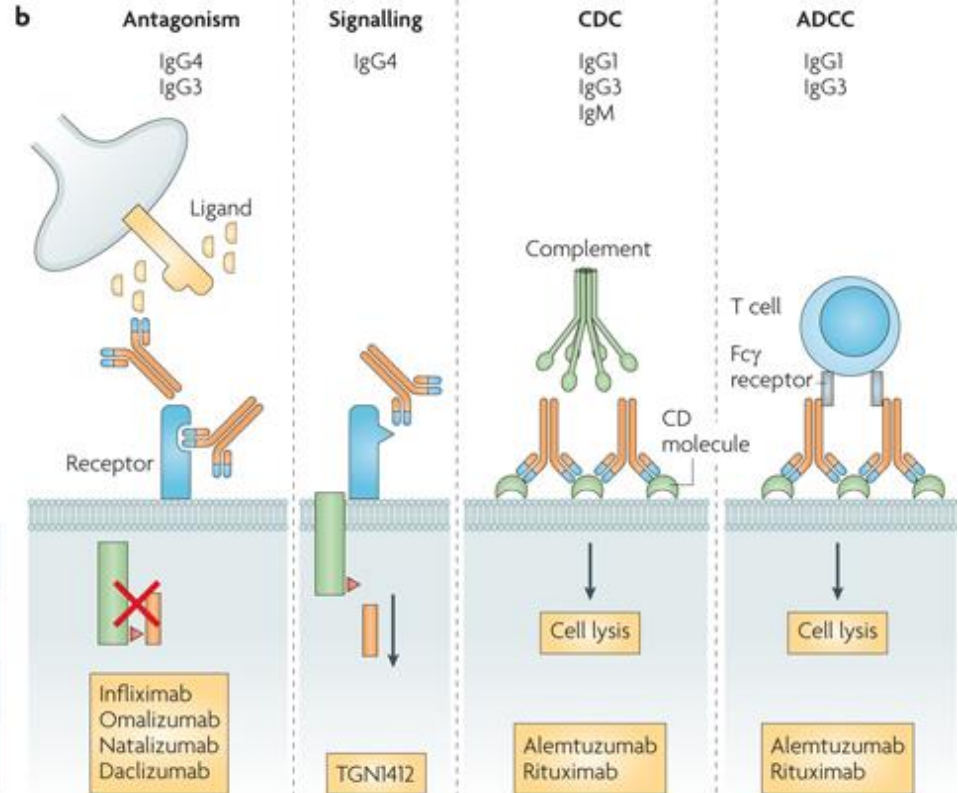


Antitestek

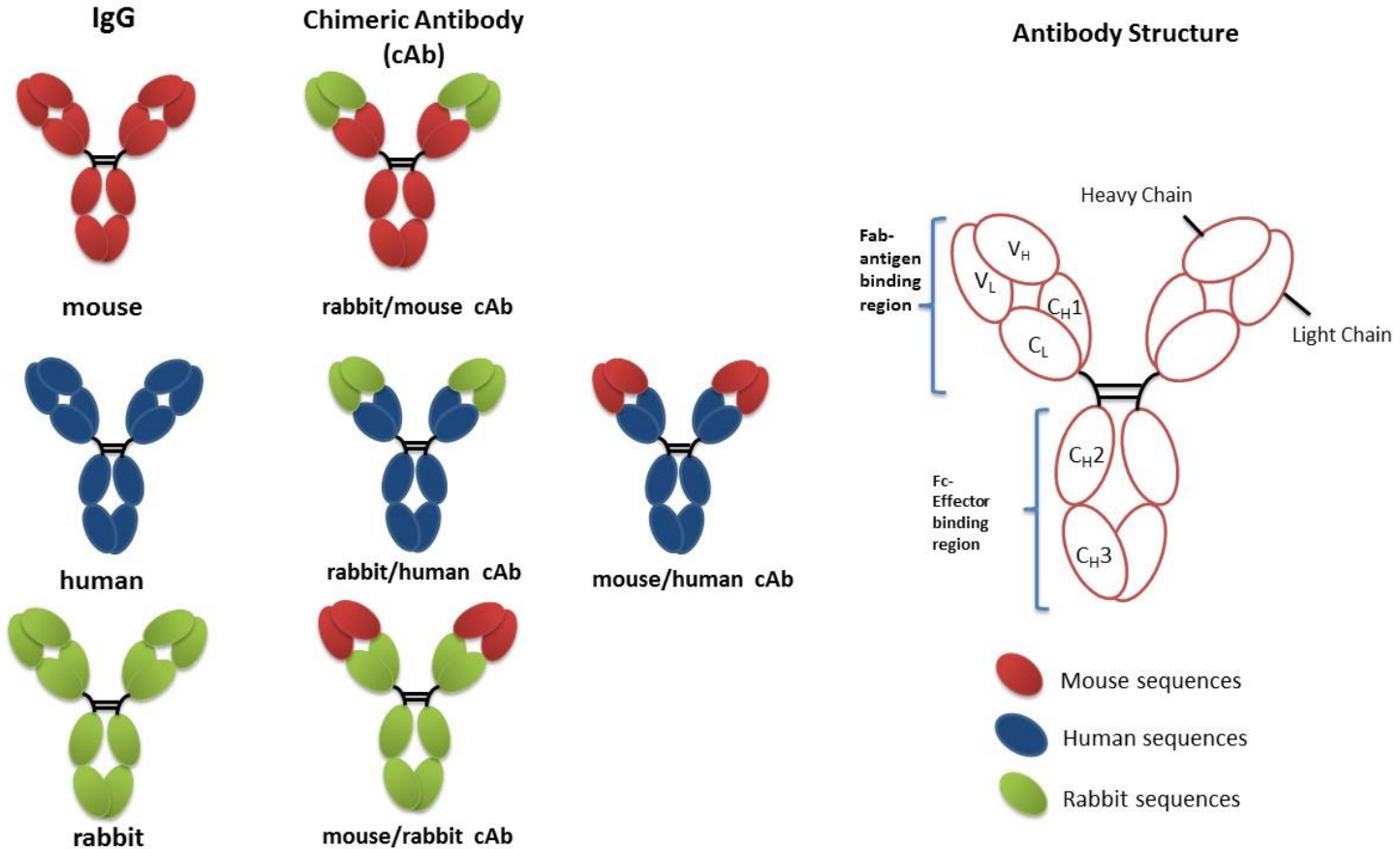


Types of mAbs

Murine	Entirely murine amino acids	'o' = mouse e.g. muromonab
Chimeric	Human constant (C) + murine variable (V) regions	'xi' = chimeric e.g. rituximab
Humanized	Murine complementarity determining regions (CDRs)	'zu' = humanized e.g. alemtuzumab
Human	Entirely human amino acids	'u' = human e.g. adalimumab



Antitestek



Antitestek, monoklonális ellenanyagok

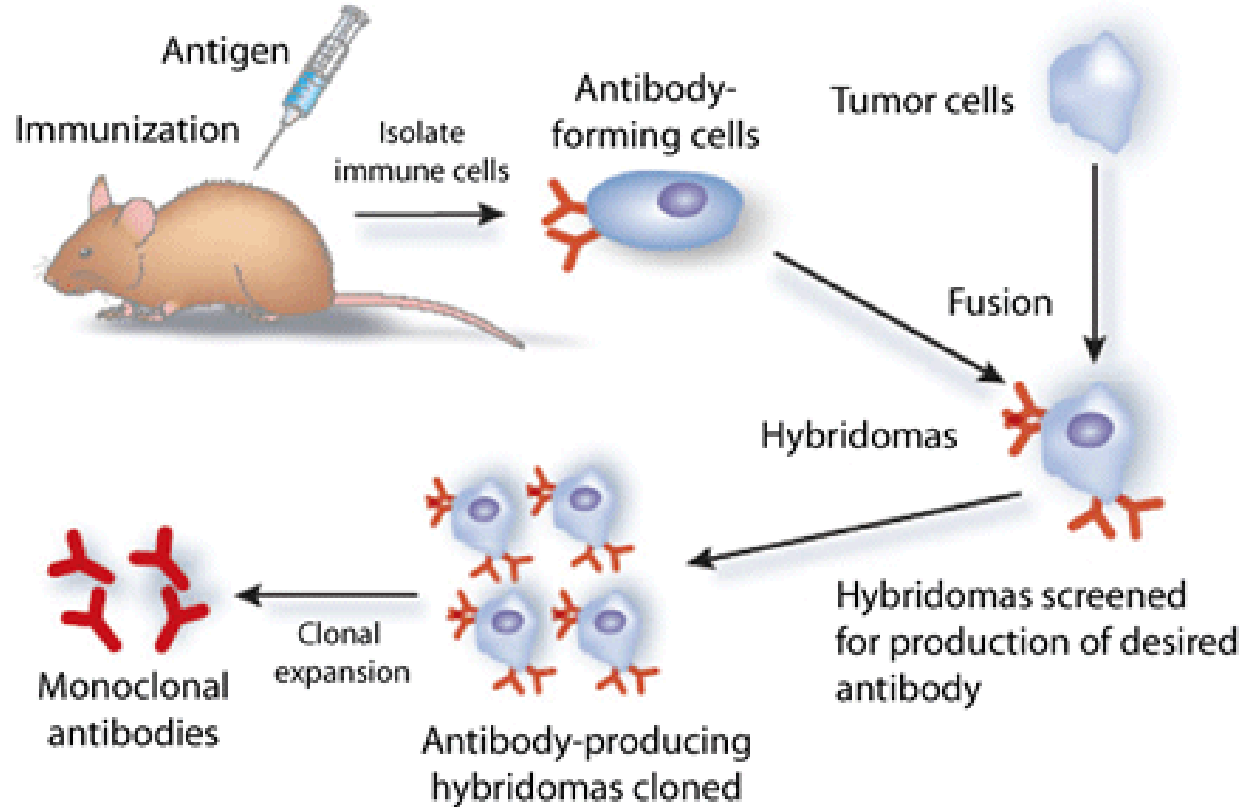
Antitestek:

- IgG fehérjecsald tagjai
- Specifikusan az antigénhez kapcsolódnak → hatástalanítás
- Eritóp: az Ag felületén a kapcsolódási rész

Monoklonális ellenanyagok:

- Egyetlen B ly klón termékei
- Homogének (antigén specificitás, affinitás, izotípus)
- Nagy mennyiségben és azonos minőségben állíthatók elő

Monoklonális ellenanyag

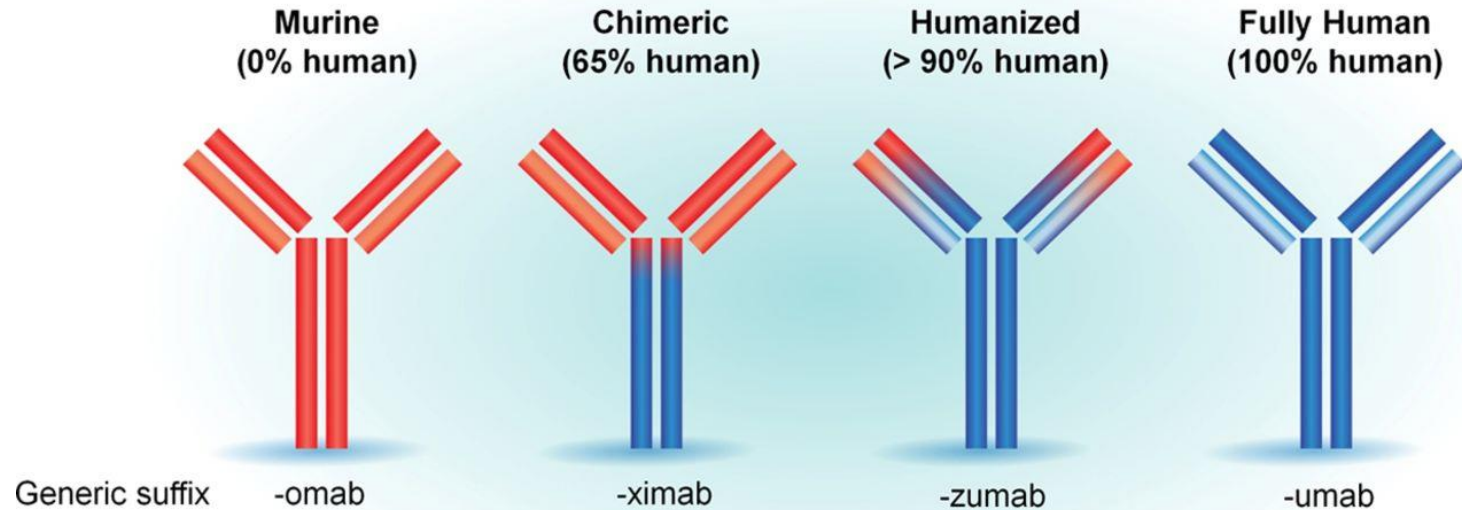


1984. Nobel-díj - Milstein, Köhler, Jerne



„for theories concerning the specificity in development and control of the immune system and the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies“.

Immunogenitás



Autoimmun gyulladós betegségek (RA, IBD, psoriasis, SM, stb.) – terápiás antitestek

➤ gyulladós citokinek elleni antitestek

TNF α -gátlók

*infliximab (Remicade, Remsima, Inflectra),
adalimumab (Humira),
certolizumab pegol (Cimzia),
golimumab (Simponi),
etanercept (Enbrel)*

IL-6 gátló

tocilizumab (RoActemra)

IL-12/23 gátló

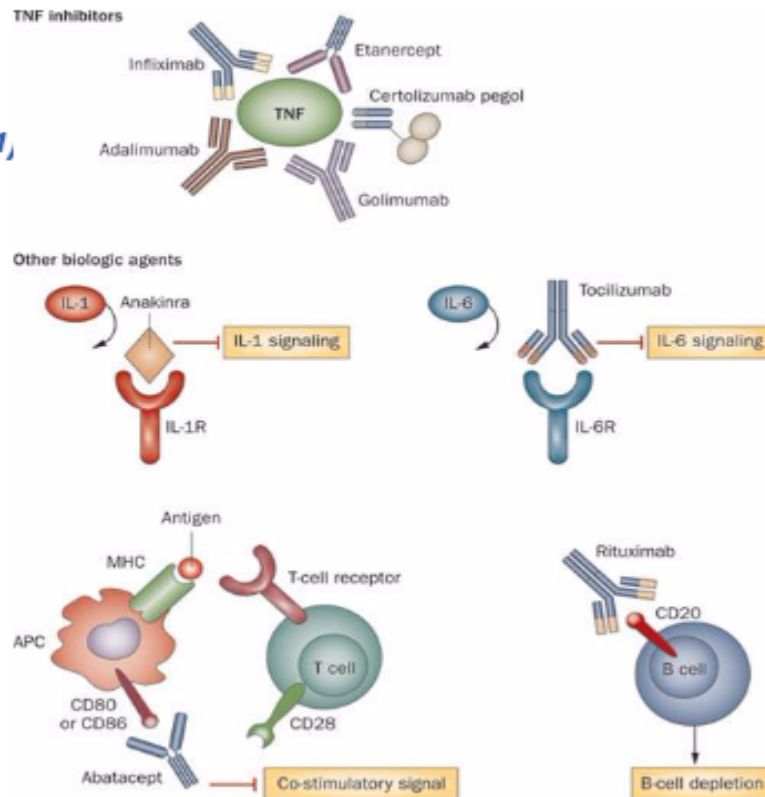
ustekinumab (Stelara)

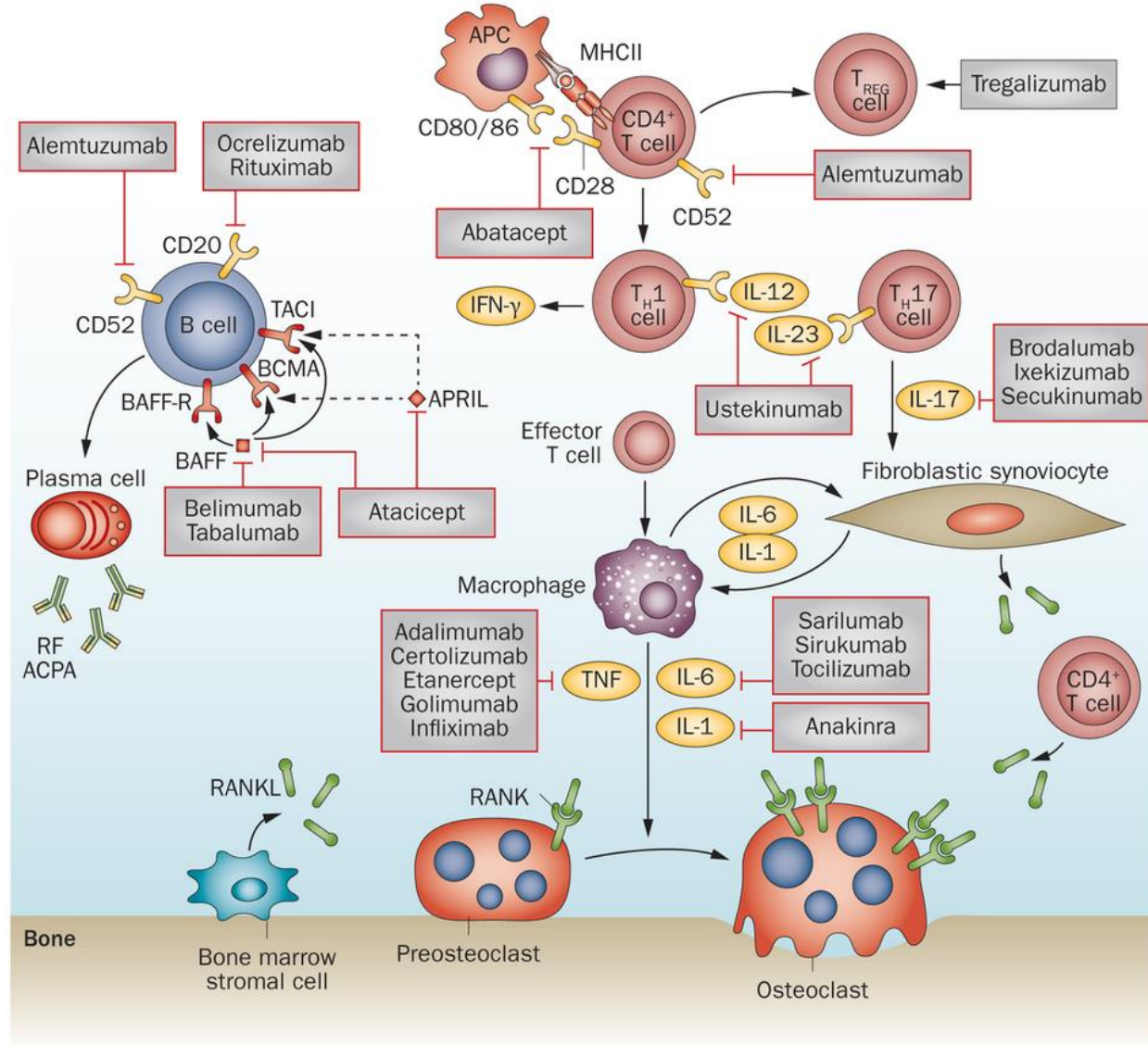
➤ adhéziós molekula blokkoló

natalizumab (Tysabri, α 4-integrin)

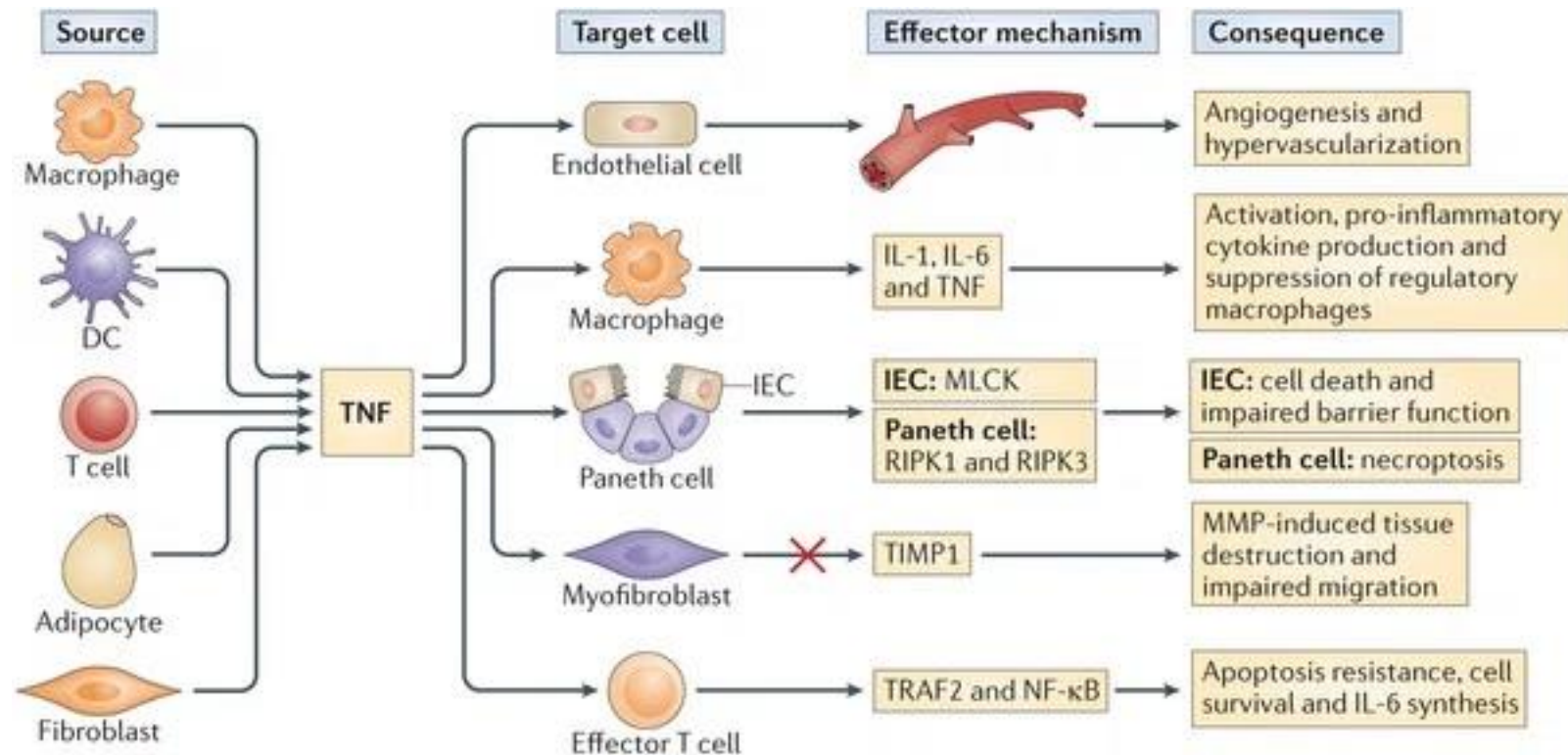
➤ ko-stimuláció gátló

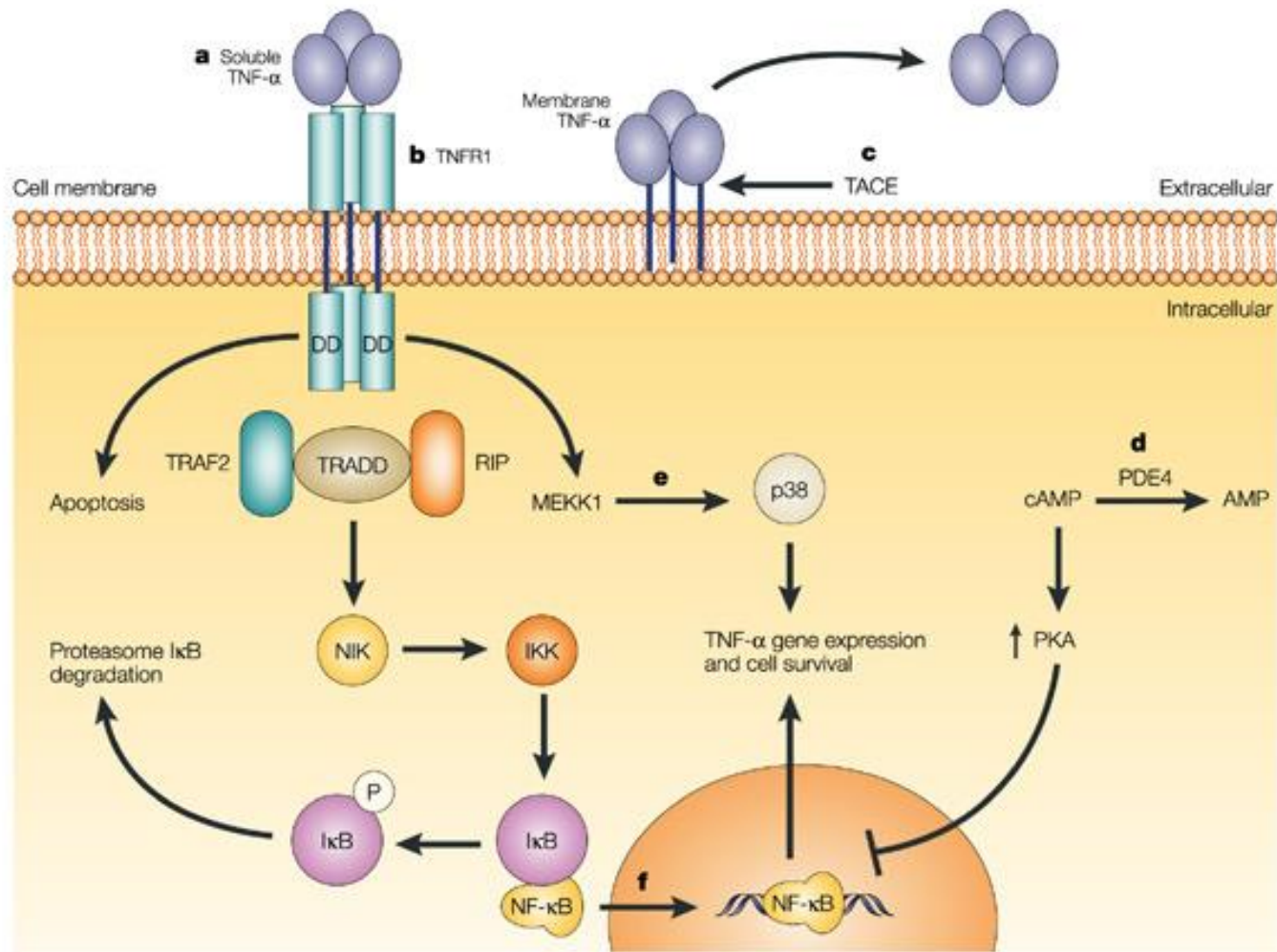
abatacept (Orencia, CD 80/86)



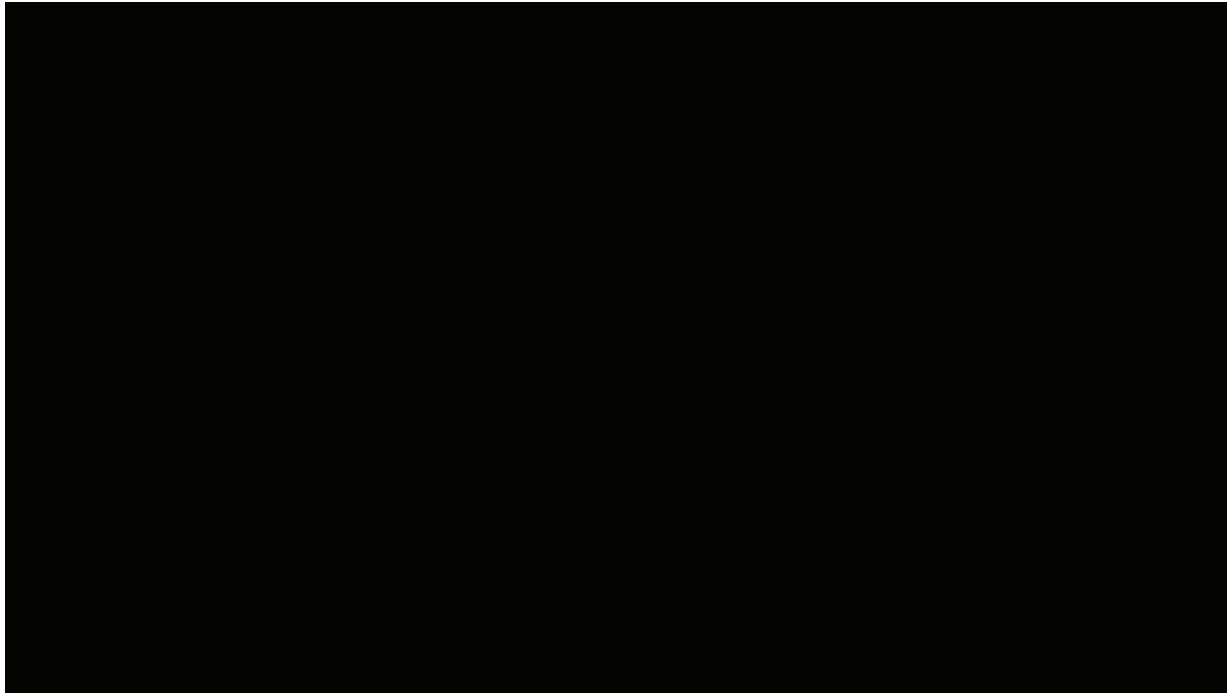


TNF- α





TNF- α gátlás



Autoimmun gyulladásoos betegségek (RA, IBD, psoriasis, SM, stb.) – terápiás antitestek

➤ gyulladásoos citokinek elleni antitestek

TNF α -gátlók

*infiximab (Remicade, Remsima, Inflectra),
adalimumab (Humira),
certolizumab pegol (Cimzia),
golimumab (Simponi),
etanercept (Enbrel)*

IL-6 gátló

tocilizumab (RoActemra)

IL-12/23 gátló

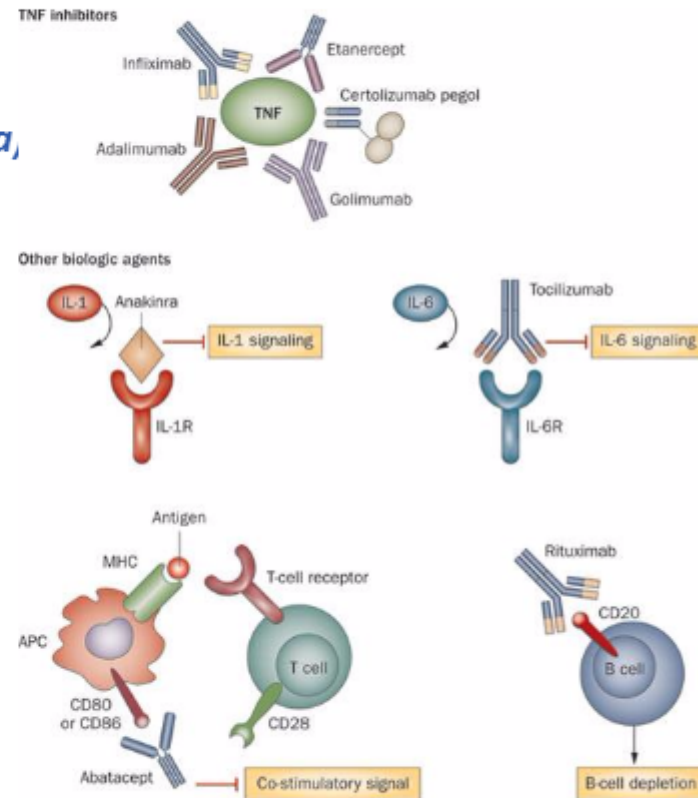
ustekinumab (Stelara)

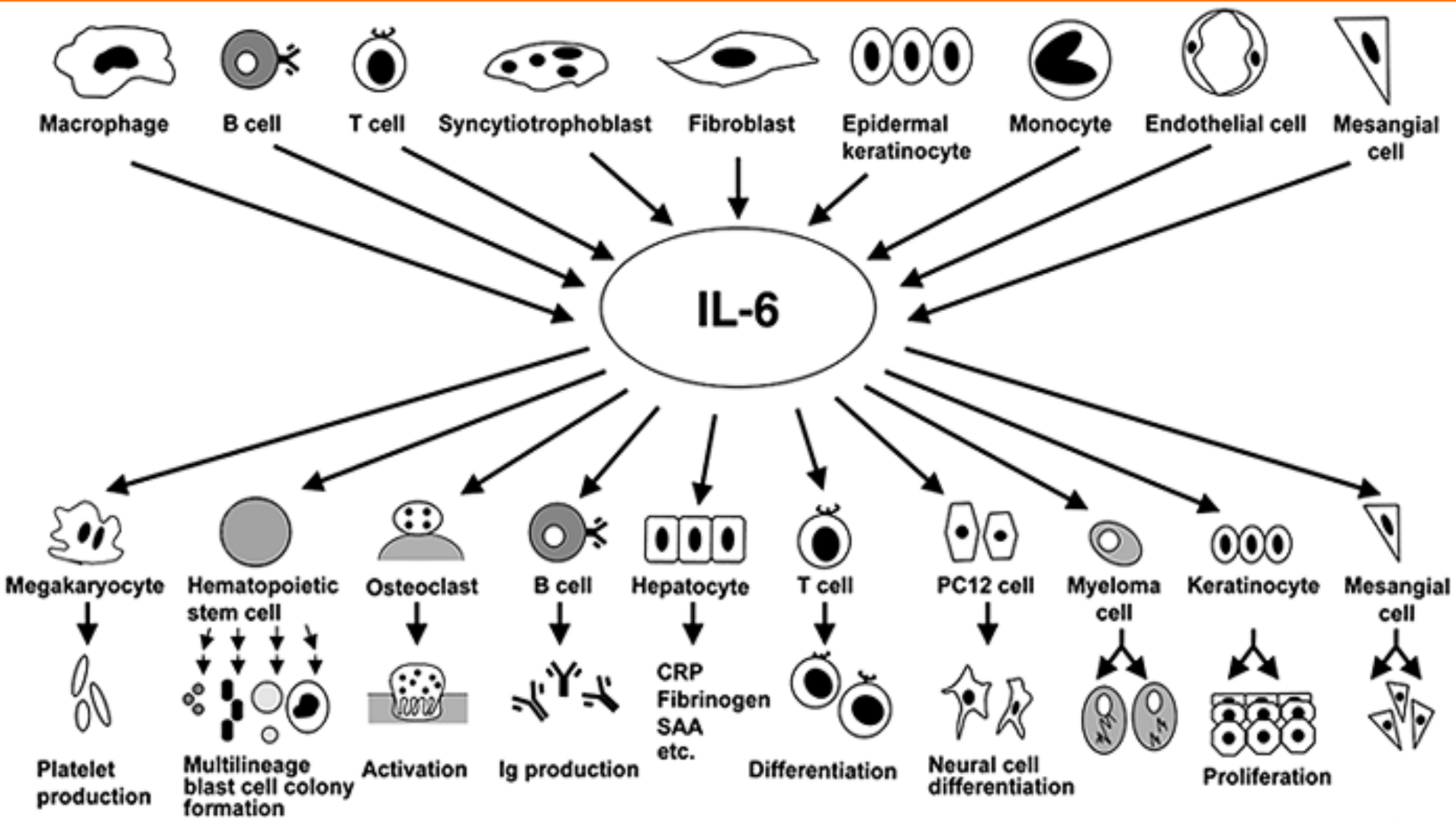
➤ adhézióo molekula blokkoló

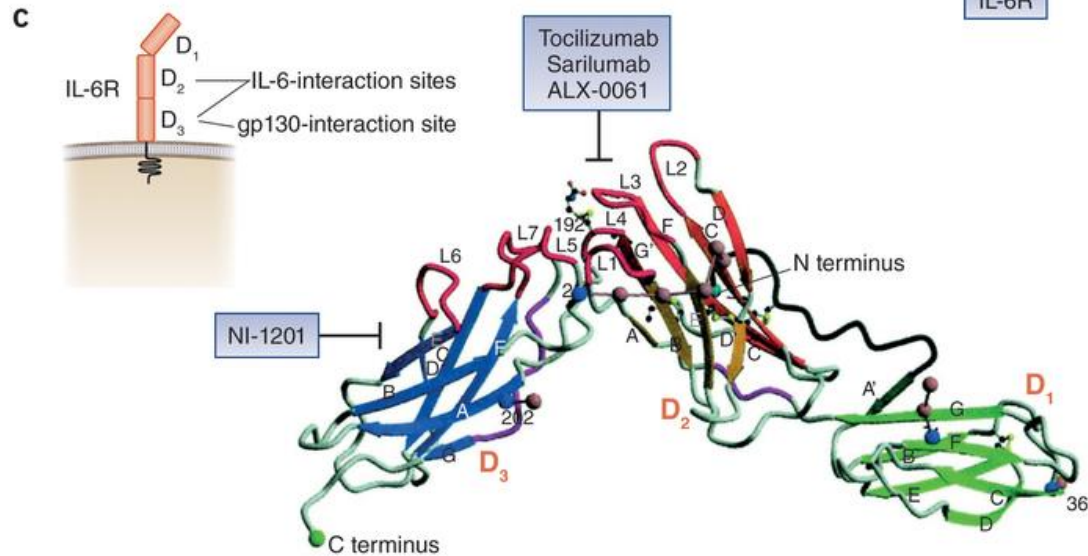
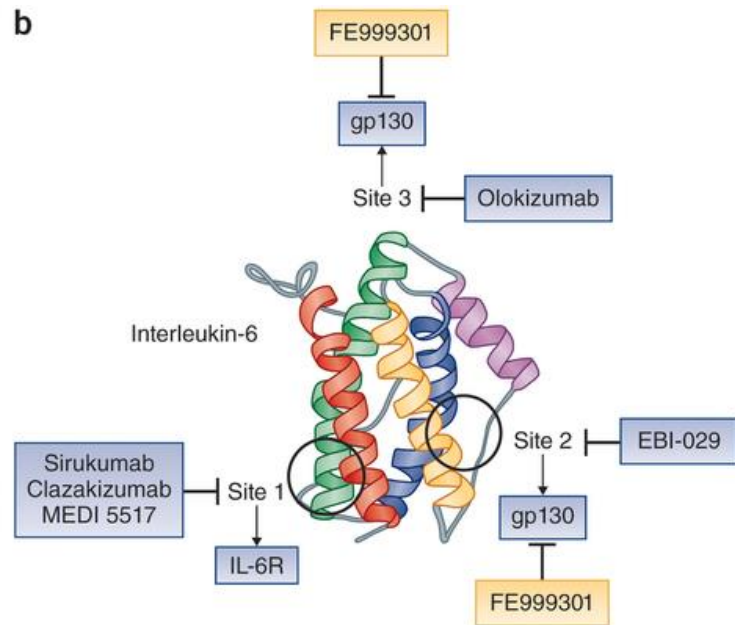
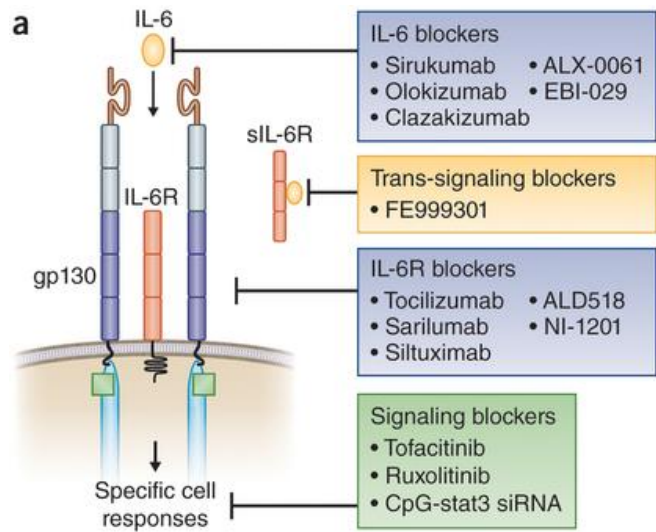
natalizumab (Tysabri, α 4-integrin)

➤ ko-stimuláció gátló

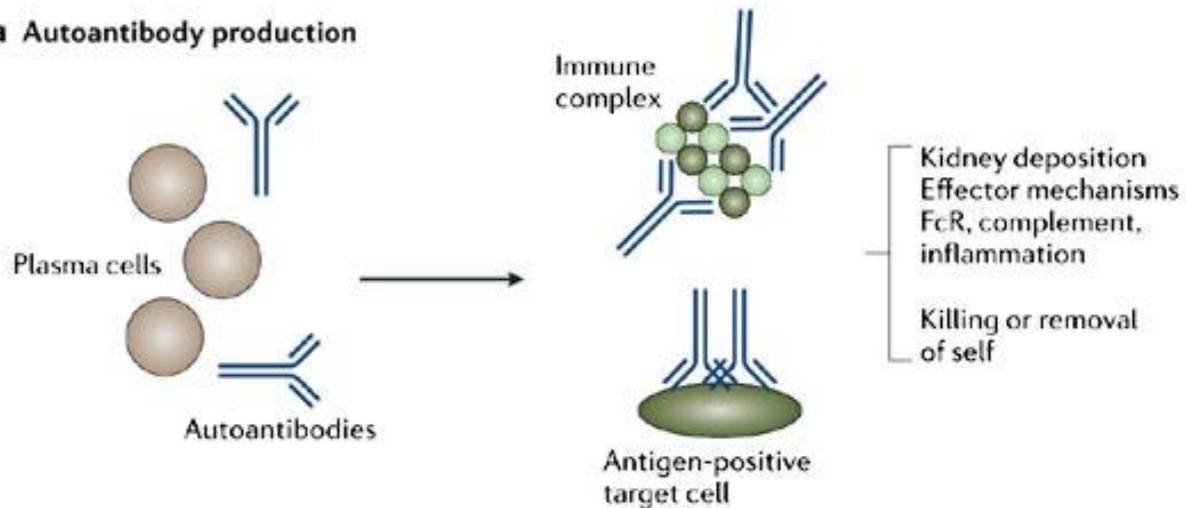
abatacept (Orencia, CD 80/86)



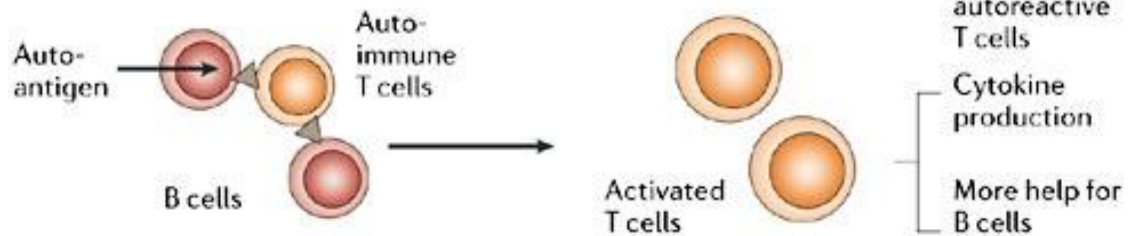




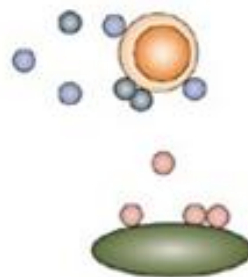
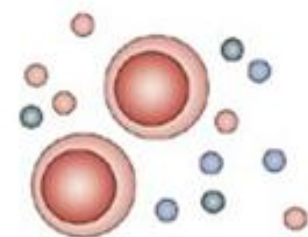
a Autoantibody production



b Autoantigen presentation to T cells



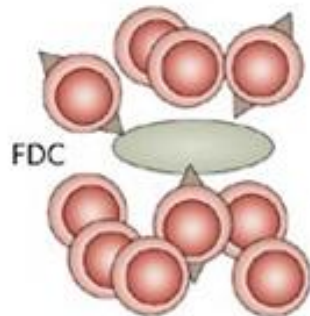
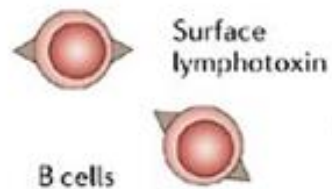
c Cytokine production



Effects on
leukocytes and
stromal cells

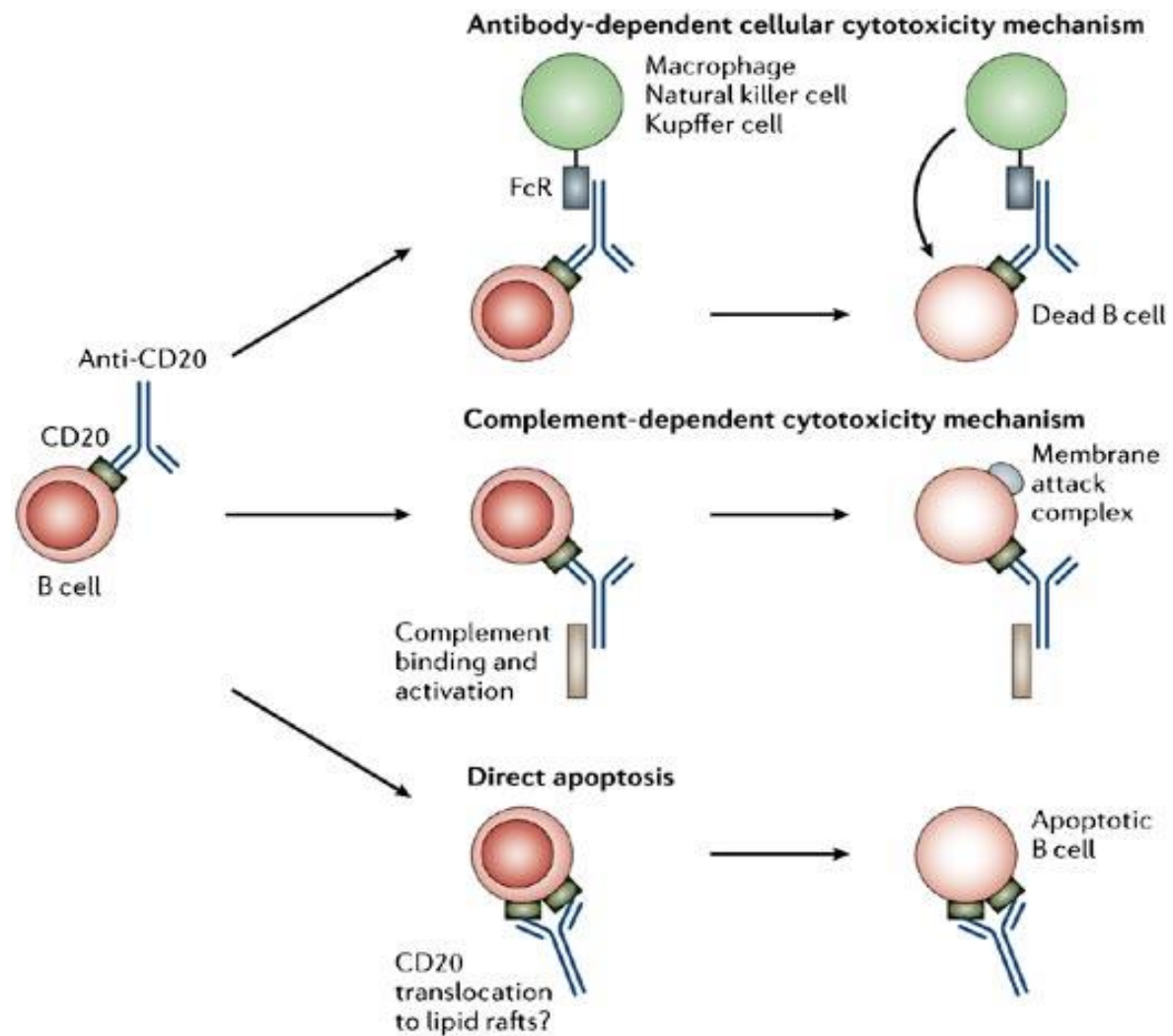
Inflammation

d Induction of ectopic architecture



Organized lymphoid
tissue in chronic
inflammation

Increased efficiency



Autoimmun gyulladákos betegségek (RA, IBD, psoriasis, SM, stb.) – terápiás antitestek

➤ gyulladákos citokinek elleni antitestek

TNF α -gátlók

*infliximab (Remicade, Remsima, Inflectra),
adalimumab (Humira),
certolizumab pegol (Cimzia),
golimumab (Simponi),
etanercept (Enbrel)*

IL-6 gátló

tocilizumab (RoActemra)

IL-12/23 gátló

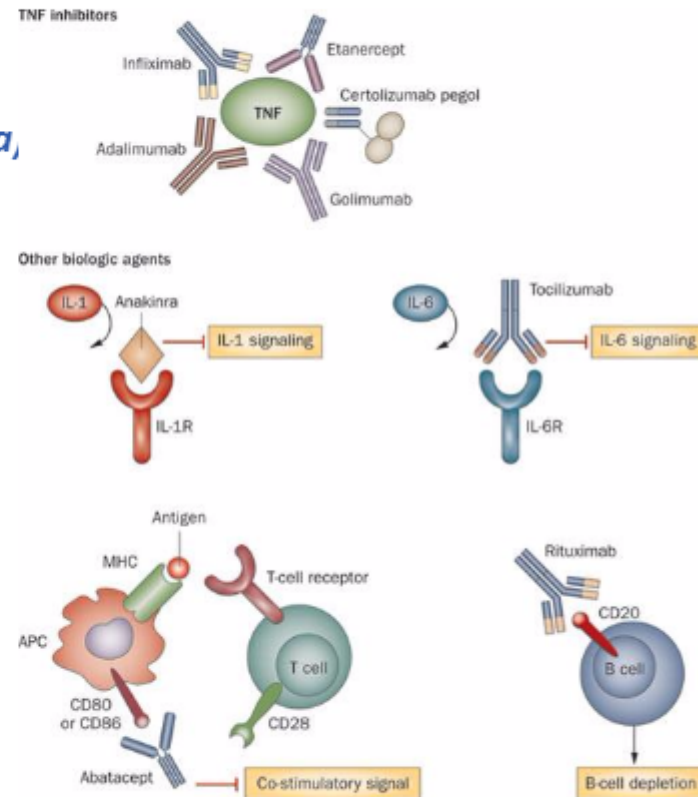
ustekinumab (Stelara)

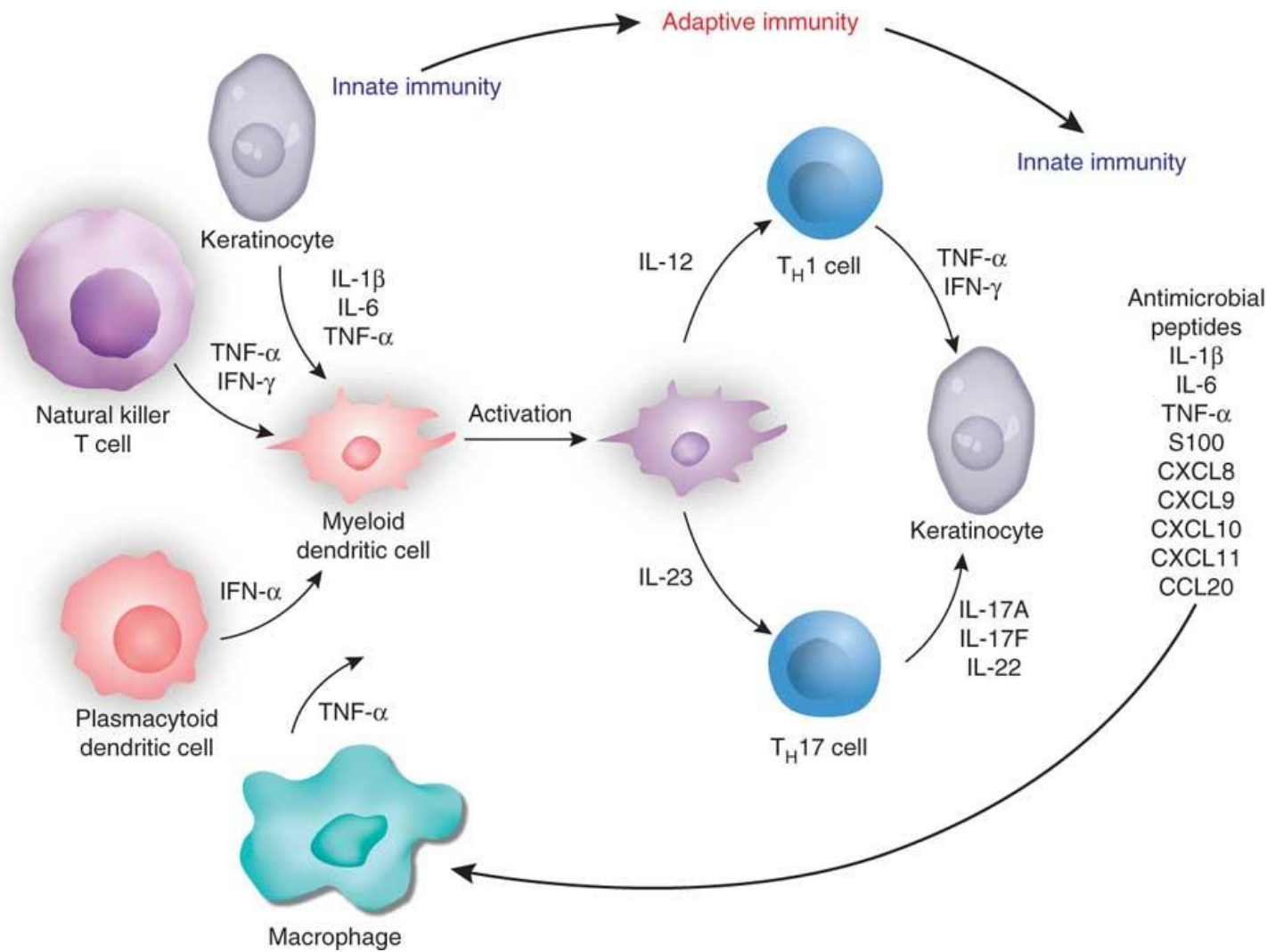
➤ adhéziós molekula blokkoló

natalizumab (Tysabri, α 4-integrin)

➤ ko-stimuláció gátló

abatacept (Orencia, CD 80/86)





Autoimmun gyulladásoos betegségek (RA, IBD, psoriasis, SM, stb.) – terápiás antitestek

➤ gyulladásoos citokinek elleni antitestek

TNF α -gátlók

*infiximab (Remicade, Remsima, Inflectra),
adalimumab (Humira),
certolizumab pegol (Cimzia),
golimumab (Simponi),
etanercept (Enbrel)*

IL-6 gátló

tocilizumab (RoActemra)

IL-12/23 gátló

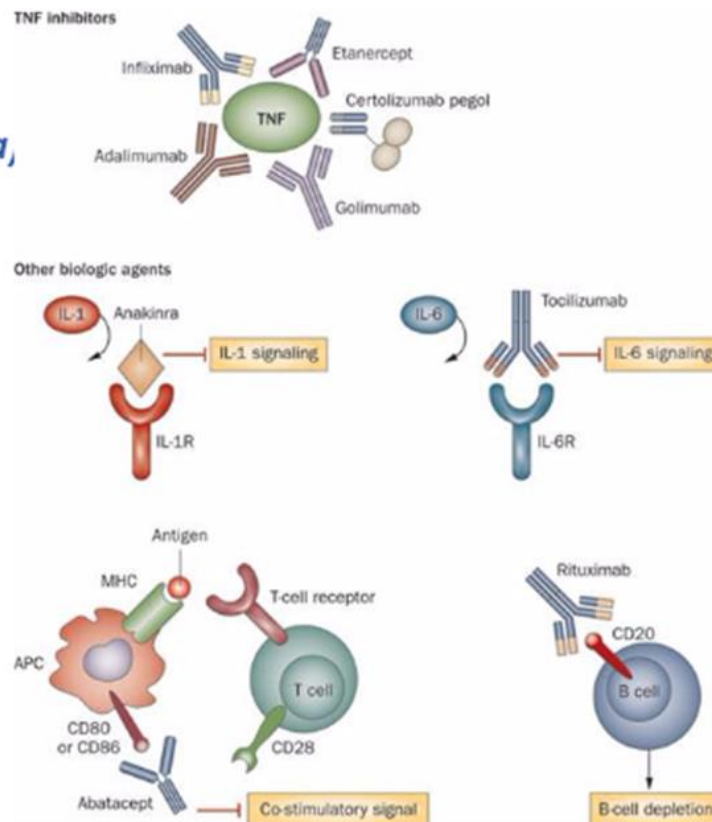
ustekinumab (Stelara)

➤ adhéziós molekula blokkoló

natalizumab (Tysabri, α 4-integrin)

➤ ko-stimuláció gátló

abatacept (Orencia, CD 80/86)





150 mg

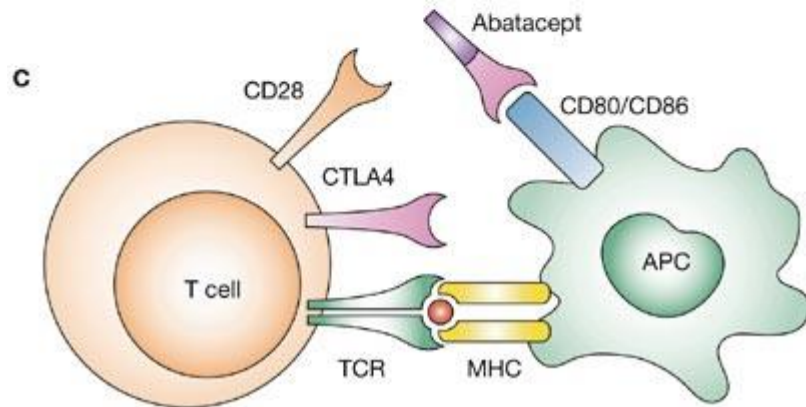
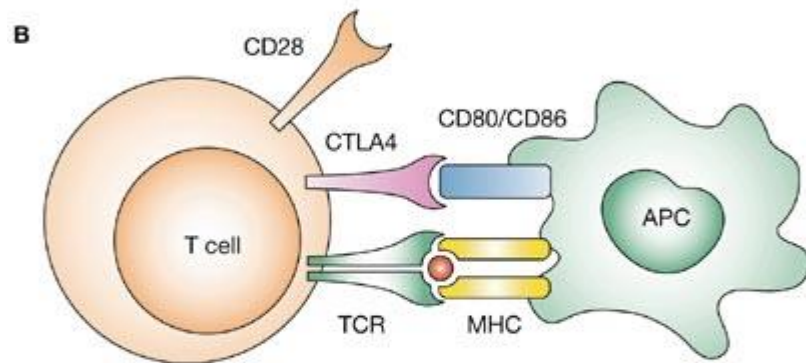
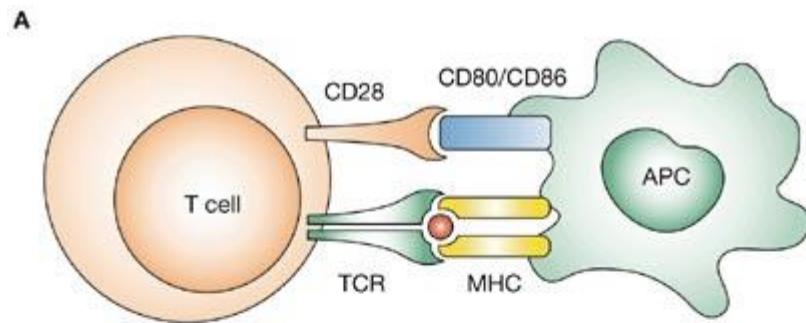
ORENCIA

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
Poezier voor concentrat voor oplossing voor infusie
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

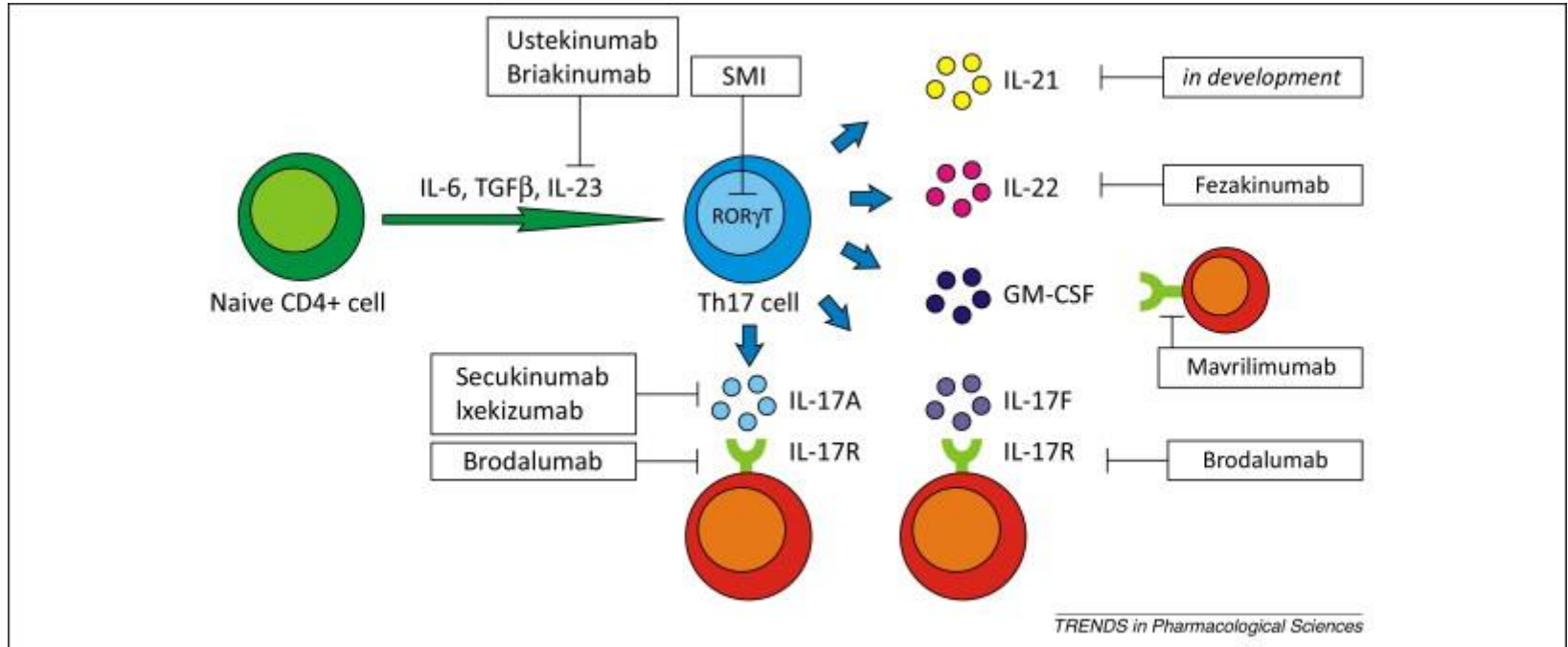
(Axiciclib)

Lire la notice avant utilisation.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Vor Anwendung Packungsbeilage lesen.

Novartis, Novartis Pharma AG



Újabb célzott terápiák



Apremilast: PDE4 inhibitor – hatékony PsA-ben

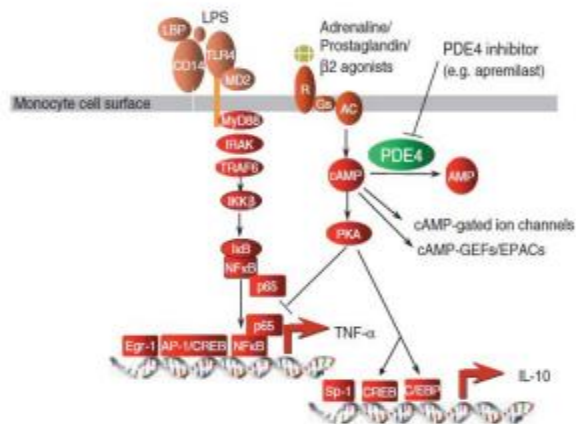
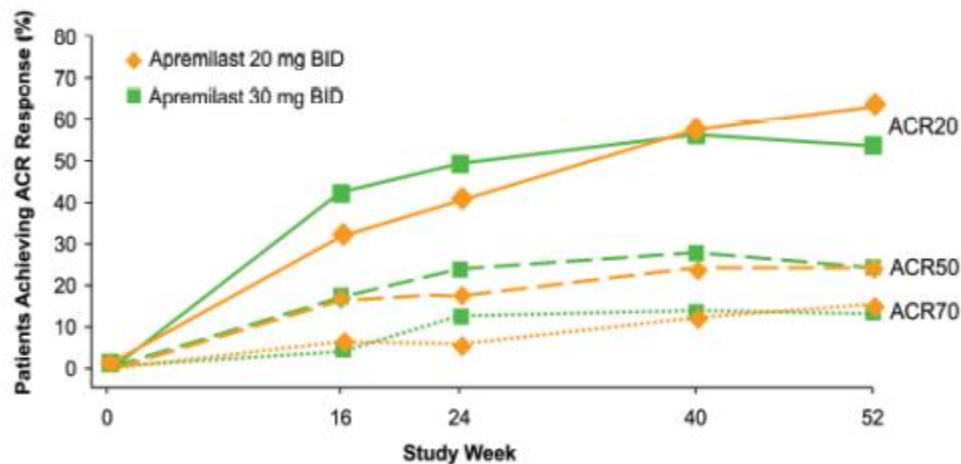
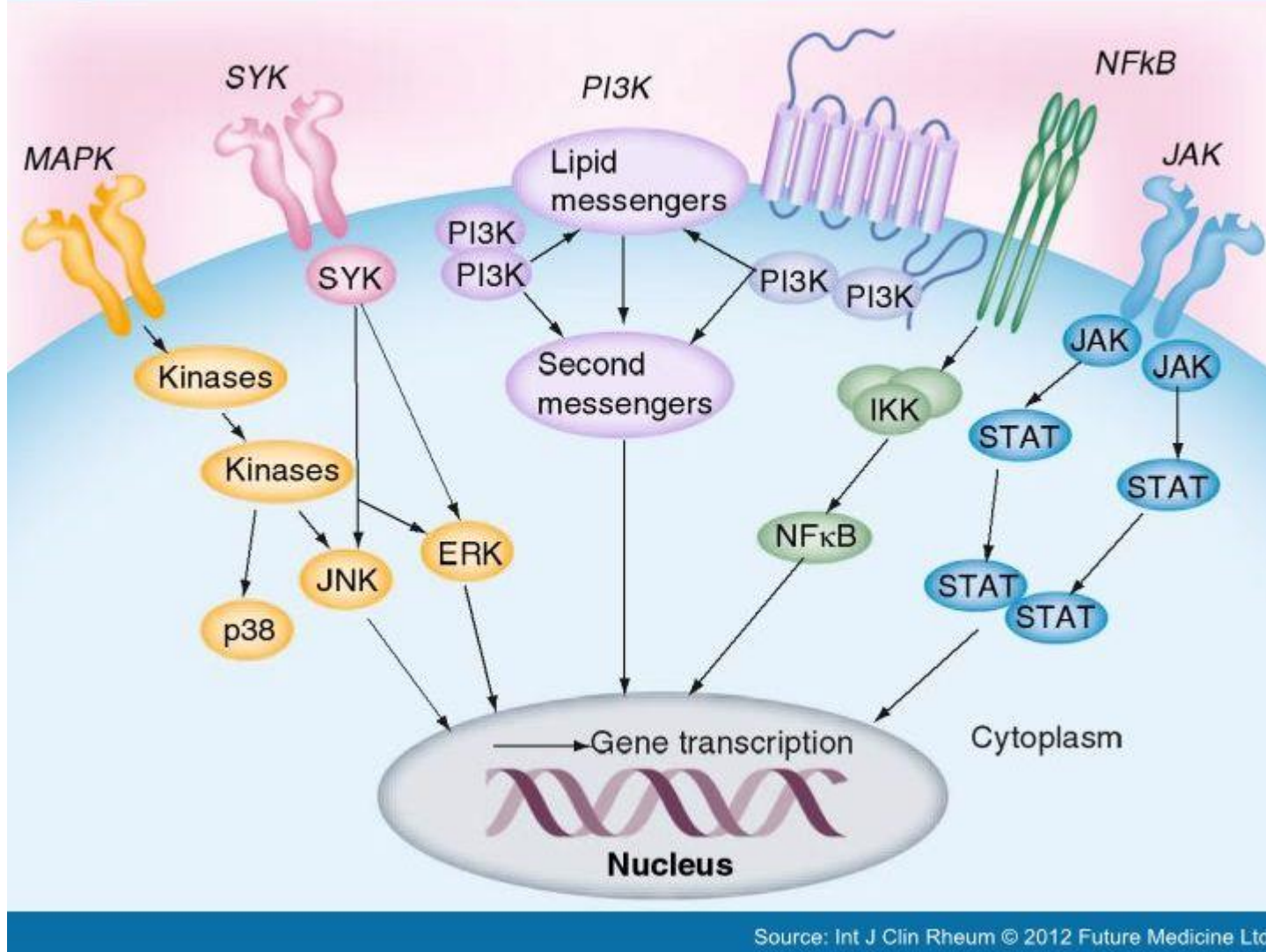
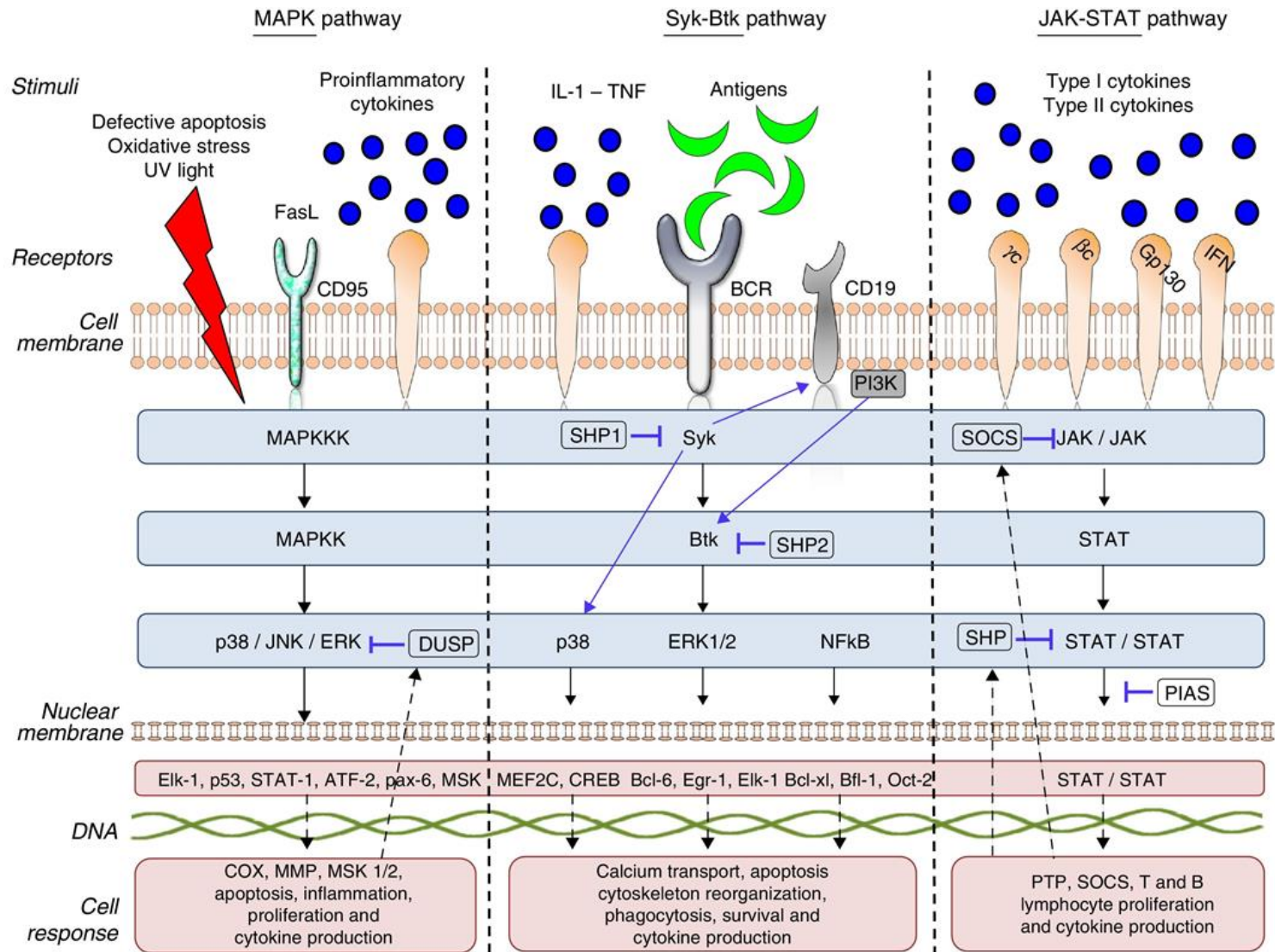


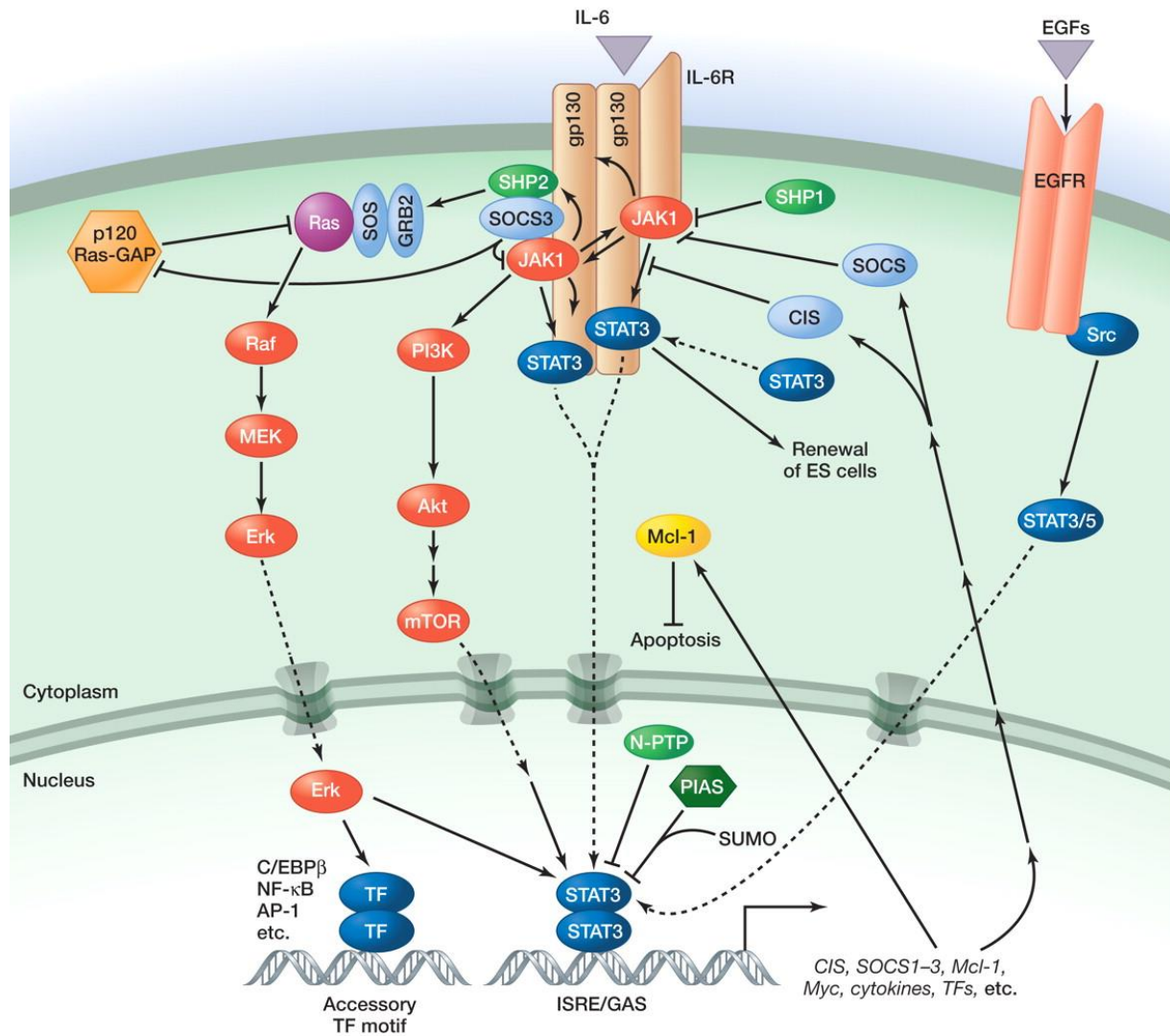
Figure 1. Mechanism of action of PDE4 inhibition in monocytes.

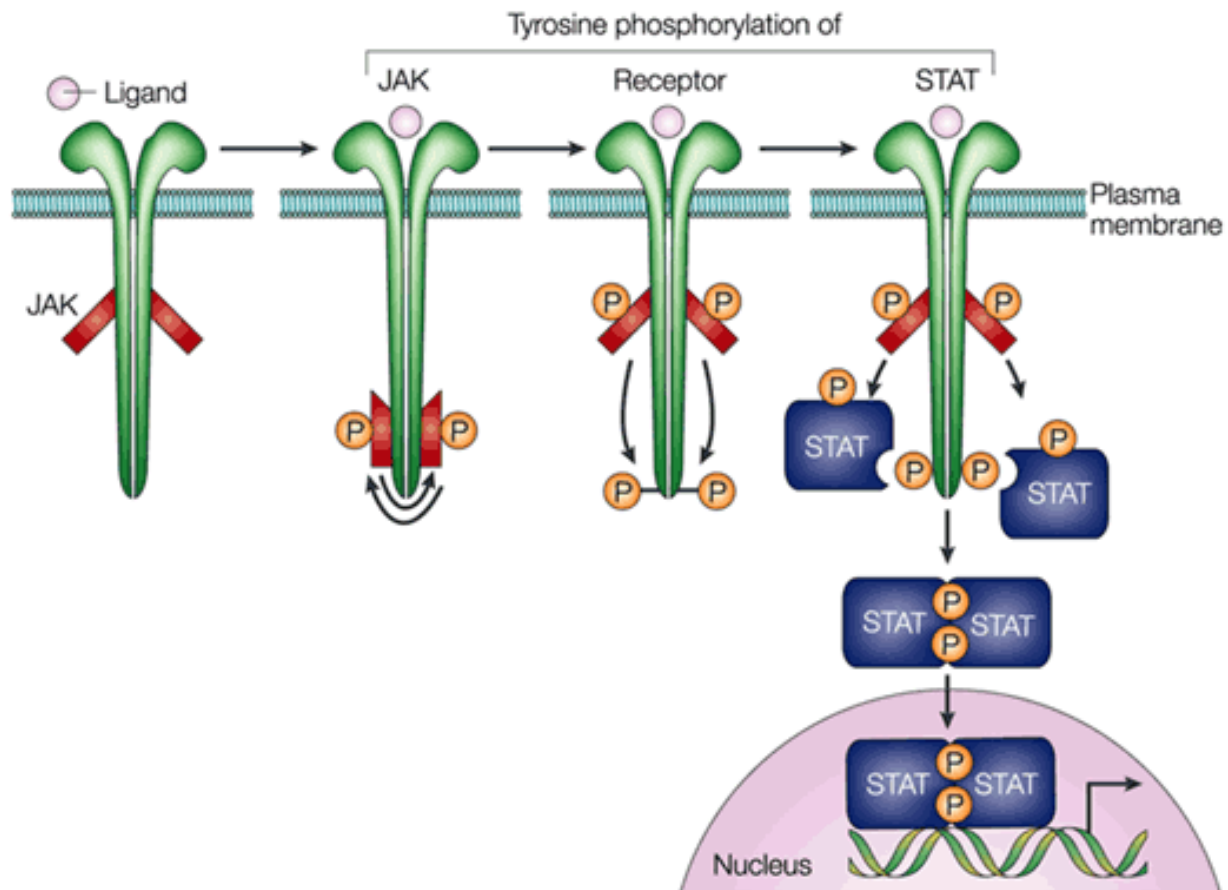


- Schett et al. Ther Adv Musc Dis. 2010;2:271–278;
- Kavanaugh et al. J Rheumatol. 2015;23:479–488.









JAK gátlók fejlesztés alatt

Tofacitinib

- JAK1 és JAK3 specificitás
- 41 országban törzskönyv - RA

Baricitinib

- JAK1 and JAK2 specificitás
- Fázis III

Decernotinib

- VX-509; JAK3 specificitás
- Fázis II. termináció

Filgotinib

- GLPG0634; JAK1 specificitás
- Fázis II

INCB039110

- JAK1 specificitás
- Fázis II

Take home message...



Köszönöm a figyelmet!

