

ПРОБЛЕМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ ИММУНОГЕННОСТЬЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ

Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Бондарев В.П., Медуницын Н.В.

ФГБУ НЦ ЭСМП

Адрес для корреспонденции:
119002, Россия, г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 41, стр. 1
E-mail: avd-cytok@yandex.ru

PROBLEMS CAUSED UNWANTED IMMUNOGENICITY OF THERAPEUTIC PROTEINS

Avdeeva Zh. I., Soldatov A. A., Bondarev V. P., Medunitsyn N. V.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation

Иммуногенность в отношении терапевтических белков определяется, как способность терапевтических белков вызывать развитие иммунного ответа на себя или связанные с ними белки, а также индуцировать развитие иммуно-опосредованных побочных реакций. Информация, касающаяся проявлений иммуногенности терапевтических белков, важна как для разработчиков и производителей лекарственных препаратов данной группы, так и клиницистов, непосредственно оценивающих эффективность и безопасность применения лекарственного препарата. Принципы оценки иммуногенности имеют особую значимость в плане определения потенциальных рисков, связанных с проявлениями нежелательной иммуногенности, с целью снижения иммуногенного потенциала препарата на этапе его разработки и производства, а также изучения возможности разработки рекомендаций по проведению мероприятий для смягчения или предупреждения развития побочных реакций, связанных с иммуногенностью¹.

Изложенные в статье положения касаются только терапевтических белков и не относятся к вакцинным препаратам, используемым для профилактики инфекционных заболеваний и противоопухолевых вакцин для лечения онкологических заболеваний, поскольку иммуногенная активность вакцинных препаратов определяет их эффективность.

Иммуно-опосредованные побочные реакции могут представлять угрозу в плане безопасности биотехнологических лекарственных препаратов за счет развития анафилактических реакций, синдрома высвобождения цитокинов, перекрестных реакций, приводящих к подавлению активности эндогенных белков.

Подавление терапевтической активности лекарственных препаратов может быть обусловлено формированием индуцированных антител (АТ) к терапевтическому белку или перекрестной реактивностью с эндогенным белком, что приводит к подавлению его физиологической функции. Примером может служить развитие парциальной красно-клеточной аплазии при применении препарата эритропоэтина, что явилось следствием взаимодействия сформированных АТ с эндогенным белком эритропоэтина [1, 2].

Поскольку большинство побочных реакций связано с формированием АТ к терапевтическим белкам, определение индуцированных АТ является главным критерием определения формирования иммунного ответа на лекарственный препарат. Индуцированные введением препарата АТ могут относиться к иммуноглобулинам различных классов – IgM, IgG, IgE и IgA.

Критичными в оценке степени риска иммуногенности терапевтических белков являются факторы, связанные с пациентом или свойствами лекарственного препарата. Однако, как правило, причиной проявления иммуногенности терапевтических белков является комплексное воздействие ряда факторов. Следует отметить, что формирование иммунного ответа может не сопровождаться какими-либо клиническими проявлениями, однако в ряде случаев возможно развитие серьезных реакций и тяжелых опасных для жизни состояний.

Клинические последствия в плане подавления или ограничения эффективности препарата могут быть обусловлены активностью индуцированных нейтрализующих АТ, способных связывать эпитоп, ответственный за проявление специфического действия лекарственного препарата, например, препарата с ферментативной активностью. Особую значимость

¹ Guidance for Industry FDA. Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) August 2014 Clinical/Medical.

угроза потери эффективности имеет для препаратов, применяемых по жизненным показаниям. Как нейтрализующие, так и не-нейтрализующие (связывающие) АТ могут изменять фармакокинетику (ФК) препарата, увеличивая или сокращая период его полувыведения, что может оказать влияние на эффективность лекарственного препарата [3, 4]. В ряде случаев АТ, не оказывая никакого очевидного влияния на клиническую безопасность и эффективность, могут индуцировать в дальнейшем образование нейтрализующих АТ к белку препарат за счет механизма «растекания эпитопа» (epitope spreading) [5, 6].

Проявления иммуногенности в плане безопасности могут значительно различаться и быть часто непрогнозируемыми, к ним относятся анафилаксия, синдром высвобождения цитокинов, инфузионные реакции, реакции замедленного типа, перекрестная реактивность с эндогенным белком и др.

Анафилаксия – острая аллергическая реакция, характеризующаяся определенными тяжелыми клиническими симптомами. В плане оценки безопасности терапевтических белков рекомендуется фиксировать все случаи, соответствующие клиническим критериям анафилаксии, независимо от предполагаемых механизмов, обуславливающих их развитие. Определение в сыворотке крови таких пациентов гистамина, триптазы, компонентов комплемента и IgE специфических АТ позволит получить более полную информацию о патофизиологии анафилактического ответа для последующей разработки подходов для предотвращения и смягчения проявлений подобных реакций при применении препарата.

Синдром высвобождения цитокинов – комплекс симптомов, обусловленный быстрым выбросом провоспалительных цитокинов иммунными клетками-мишенями [7, 8]. Следует отметить, что указанный синдром не имеет прямого отношения к иммуногенности, но его клинические проявления совпадают с реакцией анафилаксии и другими побочными реакциями, обусловленными иммунными механизмами. Причина развития указанного комплекса симптомов полностью не ясна, однако в ряде случаев, его причиной может быть перекрестное связывание с рецепторами, экспрессированными на активированных клетках, которые являются мишенью для терапевтического белка (например, CD28, экспрессированные на Т-клетках). Результаты доклинических исследований *in vivo* и *in vitro* могут указать на необходимость исследования уровня цитокинов до и после введения препарата на ранних этапах клинической разработки препарата с целью идентификации острых побочных реакций, в случае их развития.

Инфузионные реакции объединяют спектр клинических проявлений от симптомов дискомфорта до

развития острых жизнеугрожающих реакций, которые могут не иметь прямой связи с наличием АТ и синдромом высвобождения цитокинов. Оптимальным является описание клинических признаков и симптомов с указанием времени и продолжительности реакции; при описании клинических проявлений важно использование рекомендованных терминов.

Реакции замедленной гиперчувствительности (т.е. сывороточная болезнь) и вторичный иммунный ответ с формированием иммунных комплексов, как правило, характеризуются подострым проявлением, в связи с этим сложно установить их взаимосвязь с применением терапевтического белка. Клинически такие реакции проявляются в виде сыпи, артралгии, миалгии, гематурии, протеинурии, поздней температурной реакции, комплекса неврологических симптомов, гемолитической анемии на фоне стойкого гуморального ответа на терапевтический белок. Необходима оценка наличия иммунных комплексов и активации системы комплемента, что может подтвердить зависимость клинических проявлений от иммунного ответа на терапевтический белок.

Индукцированные АТ могут вызвать серьезные последствия, если они перекрестно реагируют и ингибируют эндогенный аналог терапевтического белка или связанные с ним белки. Если эндогенный белок ответственен за избыточную биологическую функцию, ингибция терапевтического и эндогенного белков может не сопровождаться развитием определенного клинического синдрома, поскольку все биологические функции эндогенного белка могут быть полностью не охарактеризованы [9, 10]. Кроме того, клинические последствия могут быть обусловлены перекрестной реактивностью АТ к терапевтическому белку, который является копией эндогенного клеточного рецептора или копией эндогенного цитокина, экспрессированных на мембране клеток. Связывание АТ с указанными рецепторами или белками может провоцировать высвобождение цитокинов или другие эффекты, обусловленные активацией клеток. Особую значимость оценка иммуногенности имеет для терапевтических белков, являющихся копией эндогенных белков, играющих важную роль в эмбриональном и неонатальном развитии. Определяя безопасность таких препаратов необходимо оценить потенциальную возможность поступления индуцированных АТ через плаценту или новорожденному при грудном вскармливании.

Учитывая множество факторов, которые определяют иммуногенный потенциал терапевтических белков, программа изучения иммуногенности на этапах клинической разработки препарата, должна предусмотреть оценку степени риска проявлений иммуногенности и

проведение исследований по контролю и минимизации последствий клинических проявлений, связанных с иммунным ответом на лекарственный препарат. Разработка программы исследования иммуногенности требует индивидуального подхода для каждого конкретного препарата.

Программой клинических исследований должно быть предусмотрен тщательный подбор популяции целевых пациентов, условия подбора первых доз, вводимых пациенту, определены критерии эскалации дозы и временные интервалы между включением дополнительной когорты пациентов и изменением дозирования препарата с целью оценки потенциальных побочных реакций и влияния на фармакокинетику и фармакодинамику. Должен быть определен дизайн отбора проб для изучения иммунологических показателей, определены наиболее чувствительные параметры оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата. Следует отметить необходимость изучения исходных иммунологических показателей на наличие предсуществующих АТ к терапевтическому белку. Наиболее важным является выбор соответствующих методик для

последовательного проведения вначале скрининговых, затем подтверждающих исследований с целью отбора истинно положительных образцов, которые в последующем должны быть охарактеризованы не только на наличие АТ, но и титру, специфичности, классу иммуноглобулинов, функциональной активности (прежде всего нейтрализующей активности) и др. Основной целью проведения таких исследований является установление корреляции выявленных показателей нежелательного иммунного ответа на терапевтический белок с неблагоприятными клиническими последствиями его развития. При разработке лекарственного препарата и программы клинической оценки иммуногенности должны быть использованы результаты собственных предварительных исследований, а также сведения о препаратах терапевтических белков, имеющих опыт клинического применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Hermeling S., Crommelin D. Structure-immunogenicity relationships of therapeutic proteins. *Pharm. Res.* 2004; 21(6): 897-903.

ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ ПИЩЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ВЕТ V 1 ГОМОЛОГАМ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ НА ПЫЛЬЦУ СЕМЕЙСТВА BETULACEAE И КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ОРАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Агафонова Е.В.^{1,2}

Решетникова И.Д.^{1,3}, Тюрин Ю.А.^{1,2}, Гатина Г.Ч.¹

¹ ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Россия

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

³ Приволжский федеральный университет

E-mail: reshira@mail.ru

EXPERIENCE OF STUDYING FOOD SENSITIZATION TO BET V 1 HOMOLOGISTS IN PATIENTS WITH ALLERGY ON FUNNEL OF BETULACEAE FAMILY AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF ORAL ALLERGIC SYNDROME

Agafonova E.V.^{1,2}, Reshetnikova I. D.^{1,3}, Tyurin Y.A.^{1,2}, Gatina G.CH.¹

¹ Research Institute of Epidemiology and Microbiology Rospotrebnadzor, Kazan, Russia

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

³ Kazan Federal University, Kazan, Russia

Сенсибилизация к пыльце семейства Betulaceae является одной из наиболее распространенных на территории России и стран Европы [1,2]. Пыльца березы – сложный аллерген содержащий большое количество аллергокомпонентов. Для определения сенсибилизации к берёзе в современной аллергологической практике ис-

пользуется аллергокомпонент rBet v 1 из семейства патогенреактивных протеинов (PR-10) обнаруживаемый у 95 % пациентов [3]. Структура rBet v 1 гомологична с белками пыльцы других деревьев из семейств берёзовых, а также буковых, ореховых и таксономически связанных фруктов (яблоки, абрикосы, персики, черешня)