



IMMUNOLÓGIAI ÉS
BIOTECHNOLÓGIAI
INTÉZET

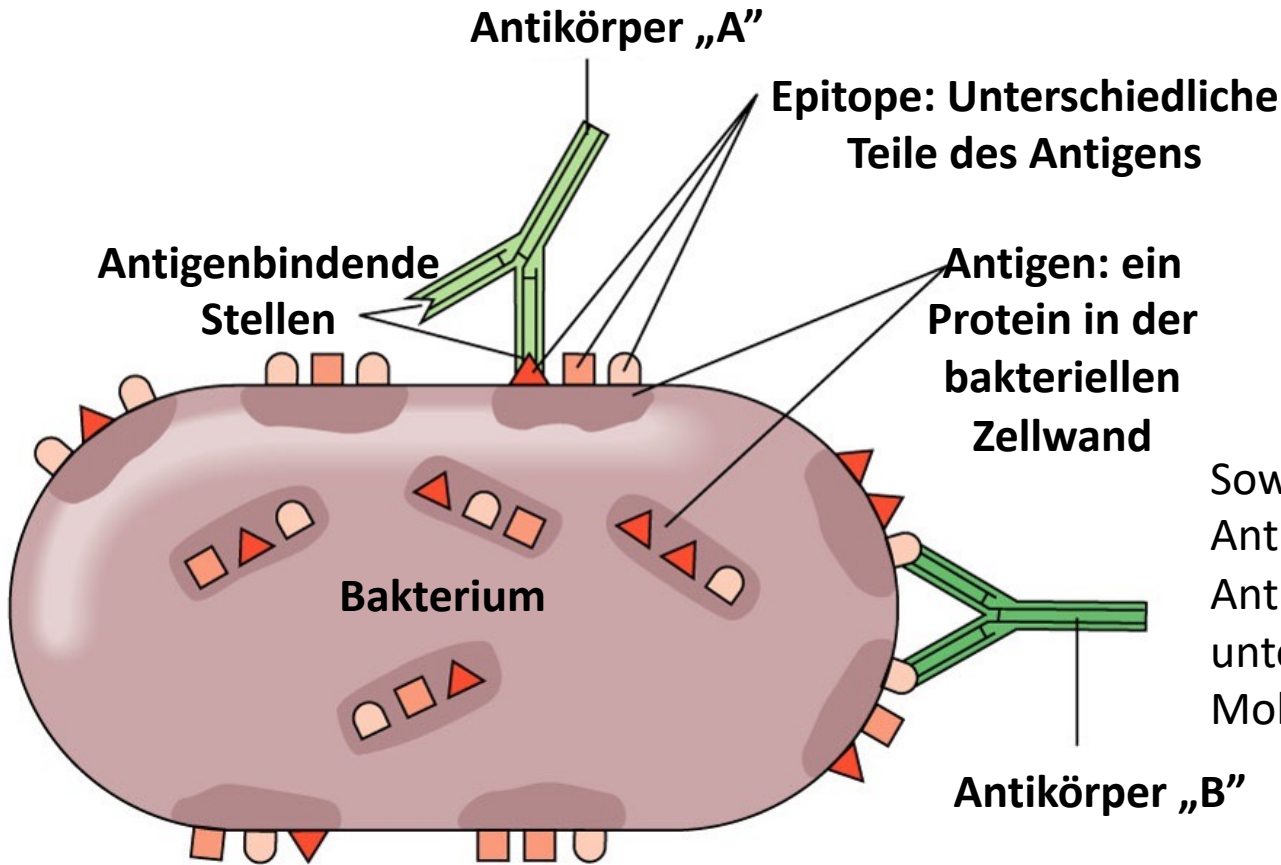


11. Praktikum: Antikörper-Herstellung für Diagnostik und Therapie Mono- und Polyklonale Antikörper

Grundlagen der Immunologie

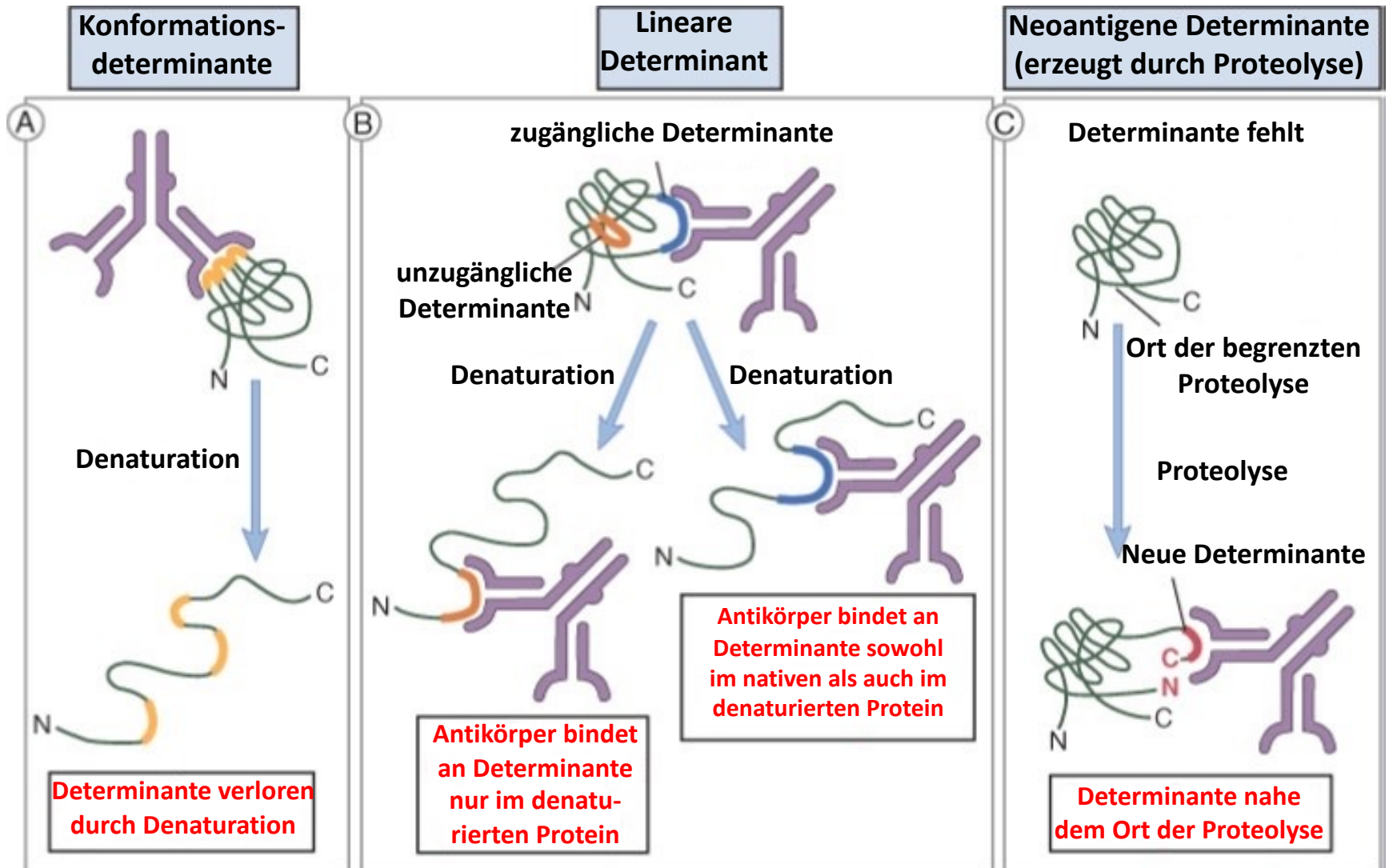
Universität Pécs, Klinisches Zentrum
Institut für Immunologie und Biotechnologie
Pécs, 2023.

Unterschied zwischen Antigen und Epitop

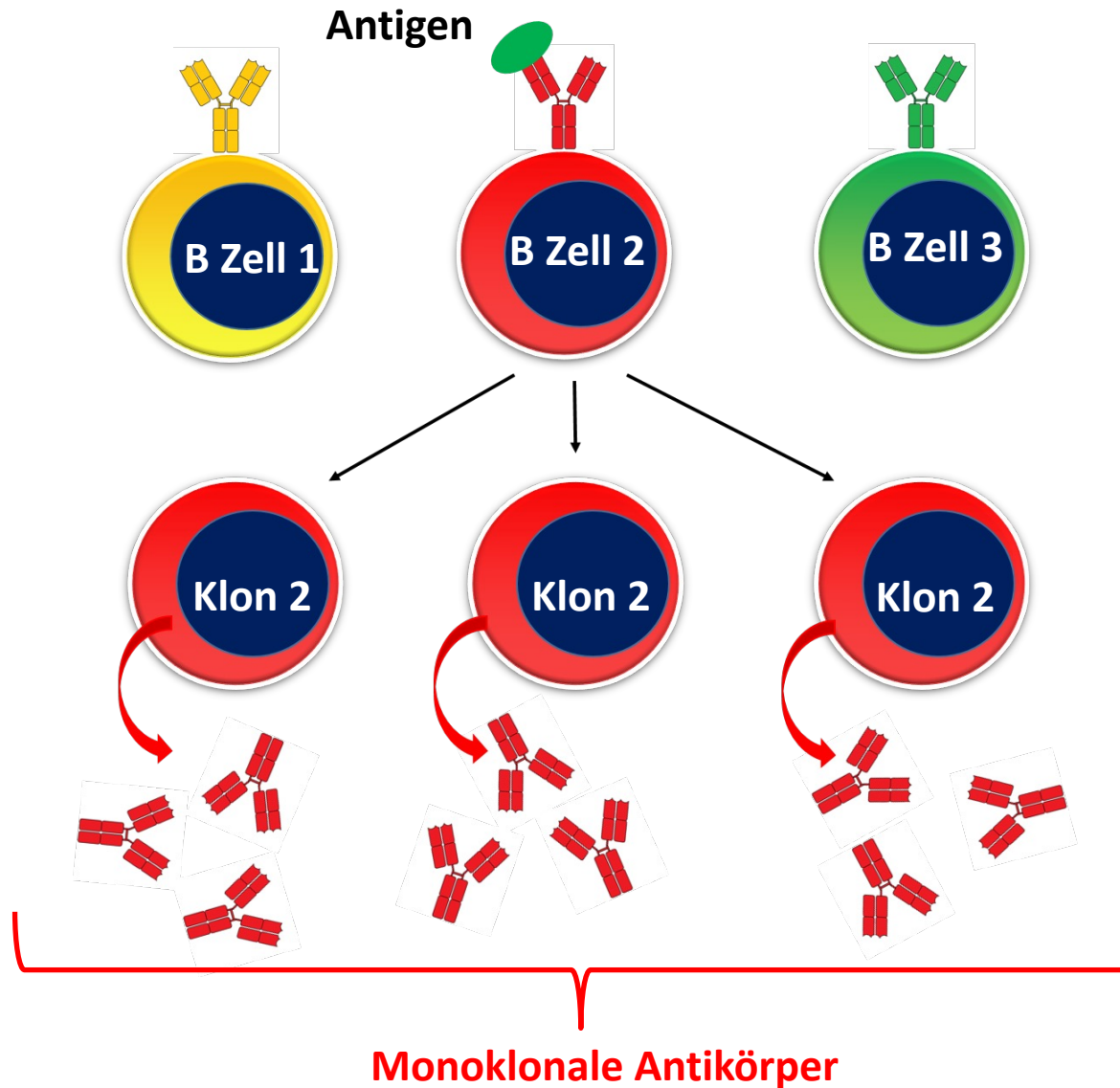


Sowohl „A“ als auch „B“ Antikörper binden dasselbe Antigen aber sie erkennen unterschiedliche Teile des Moleküls, so genannte Epitope.

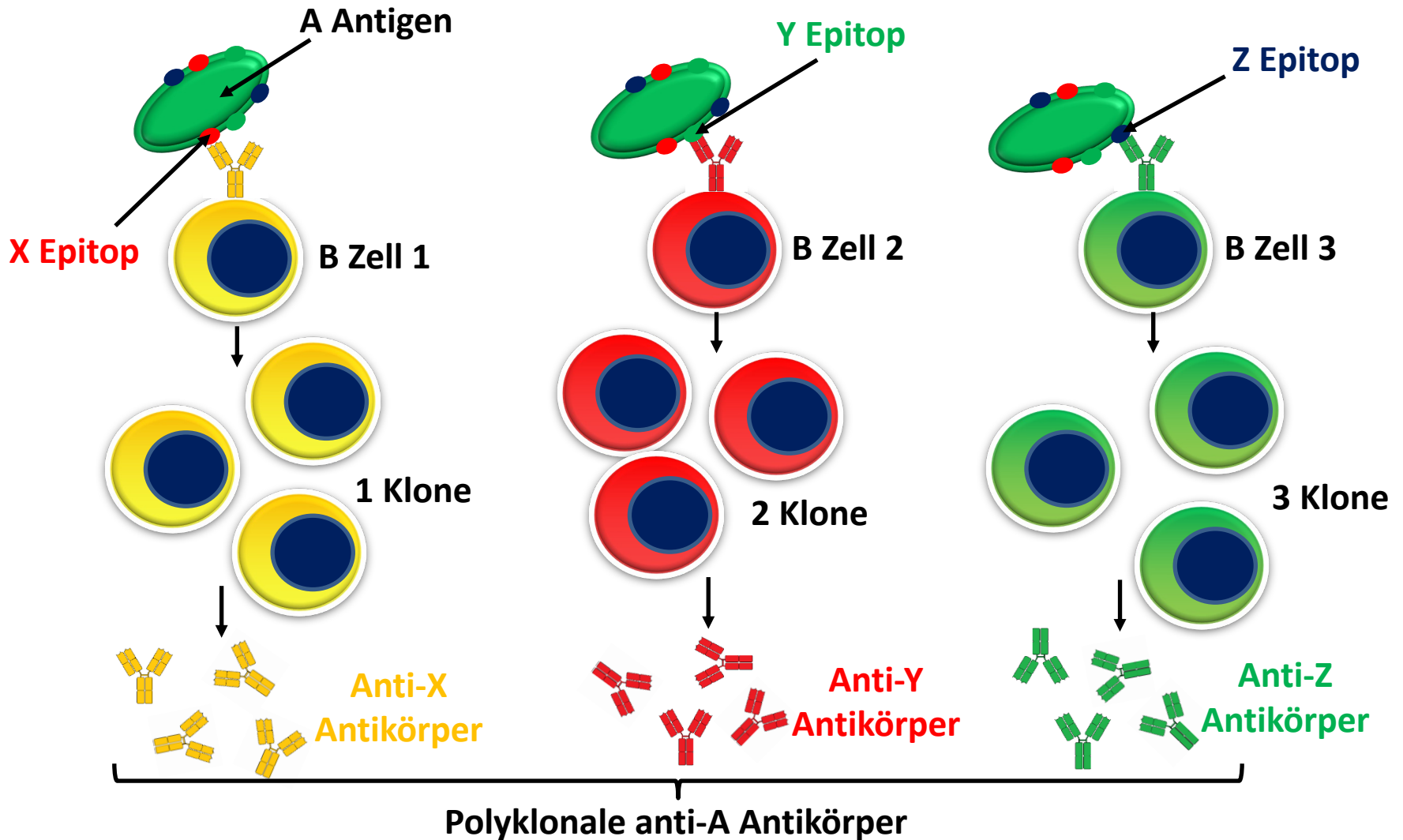
Typen von antigenen Determinanten



Monoklonale Antikörper



Polyklonale Antikörper



Antigene verursachen **polyklonale Zell Aktivierung** in lebenden Organismen die immer zur Produktion von polyklonalen Antikörpern während einer **Immunantwort** führt!

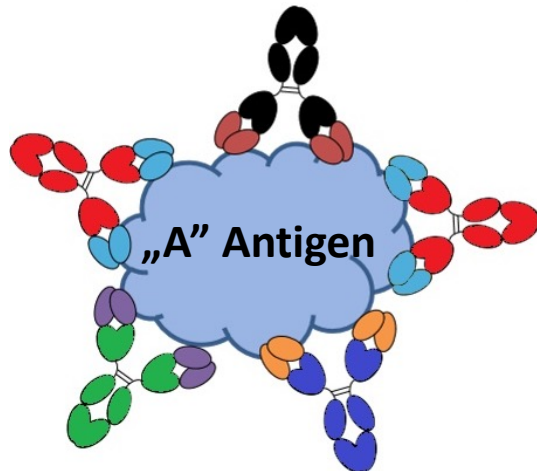
Vergleich von monoklonalen und polyklonalen Antikörpern



MONO-POLY

„You wanna play a little game?“

Polyklonale anti-„A“ Antikörper



Polyklonal:

- Produkt **mehrerer B Zell Klone**
- Erkennt **verschiedene Epitope** des Zielantigens
- **Variable Spezifität** und **Affinität**
- (Betrachtet sie als verschiedene Monoklonale Antikörper)

Monoklonale anti-„A“ Antikörper



Monoklonal:

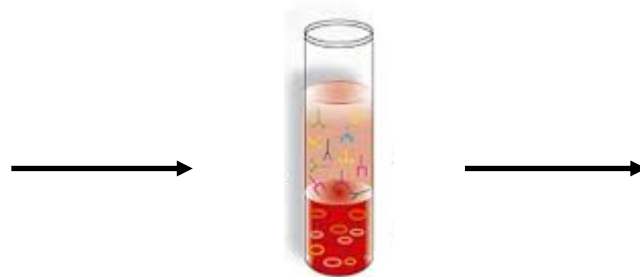
- Produkt eines **einigen B Zell Klons**
- Erkennt ein **einziges, spezifisches Epitope** des Antigens
- Antikörper haben die **selbe Spezifität** und **Affinität**

Immunisierung

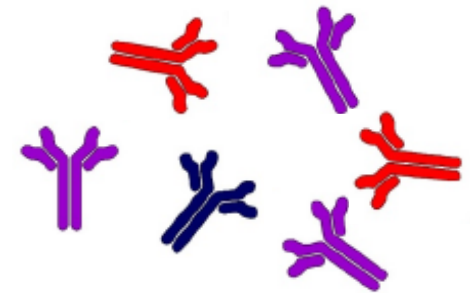
- Immunisierung: Einem lebenden Organismus ein Antigen verabreichen damit der Organismus eine Immunantwort entwickeln und Antikörper gegen das Antigen produzieren kann. [2.]
- Immunisierung zur Prävention von infektiösen Krankheiten = Vakzination/Impfung
- Produktion polyklonaler Antikörper:
 - Immunisierung eines Tiers mit dem Antigen
 - **Polyklonale Antikörper** die **das Antigen erkennen** können **vom Blutserum** des immunisierten Tiers nach einer Immunantwort isoliert und gereinigt werden.[1.]
- Problem: Monoklonale Antikörper können so nicht produziert werden.
- Lösung: Hybridom Technologie (siehe später) z.B.: Polyklonale Hasen anti-A IgG



1. Verabreichung des Antigen „A“



2. Blutserum des immunisierten Tiers mit polyklonalen Antikörpern



3. Reinigung und Isolierung der Antikörper

Für Immunisierung genutzte Tiere

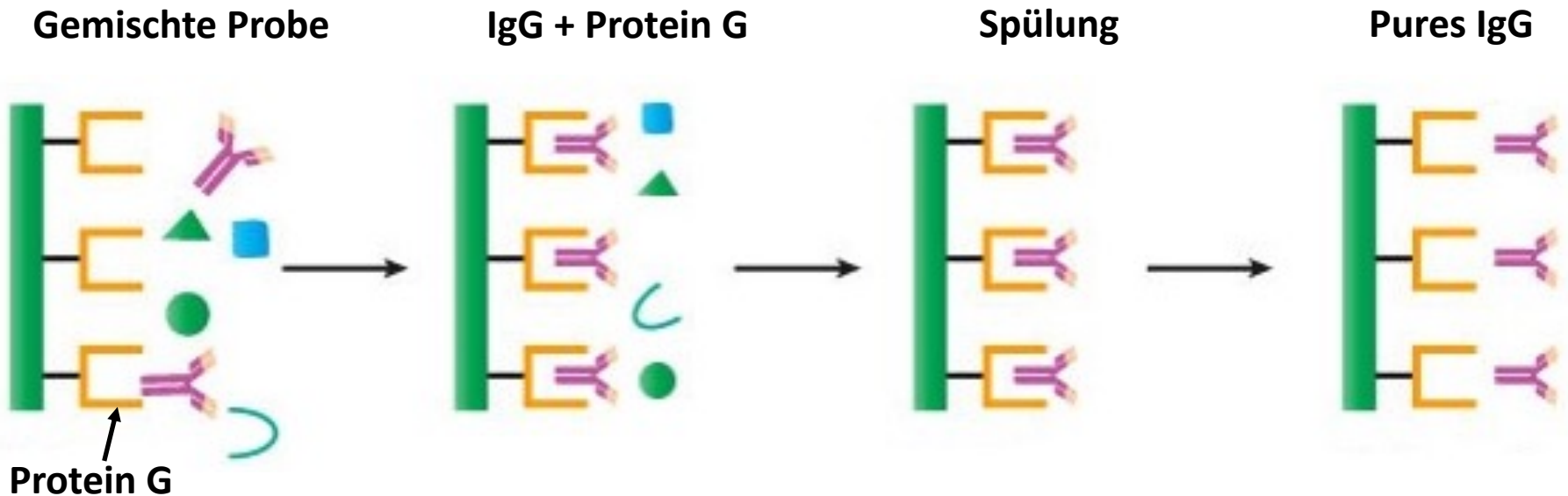


Adjuvantien

- Substanzen die eine **Immunantwort** gegen ein verabreichtes Antigen **verzögern und verstärken** und in einer verstärkten Antikörperproduktion resultieren.
- Adjuvantien werden auch in menschlichen Impfungen verwendet. (siehe später)^[3,4.]
- Wirkmechanismen u.a.:
 - Sie erhöhen die Antigenaufnahme
 - Sie aktivieren die angeborenen Immunzellen (z.B. Makrophagen) via Mustererkennungsrezeptoren (PRRs)
 - Sie verbessern die Antigenpräsentation durch MHC II
- Einige Beispiele:
 - **Aluminium Salze** (z.B. Aluminium-Phosphat, Aluminium-Hydroxid-Oxid, dies sind die häufigsten Adjuvantien in menschlichen Impfungen)
 - Lipid A Analoga (z.B. Cervarix[®] = HPV Vakzin)
 - **Freund-Adjuvans**: Das Antigen ist in Mineralöl emulgiert
 - Komplettes (CFA): enthält abgetötete *Mycobacterium* Bakterien (z.B. *M. tuberculosis*)^[5.]
 - Inkomplettes (IFA): enthält kein *Mycobacterium*
 - **Liposomen** enthalten Virale Proteine^[6.]

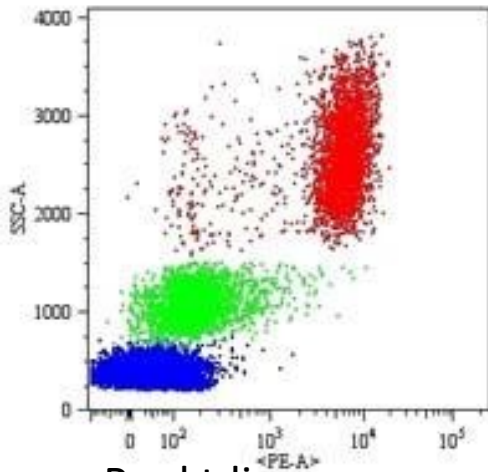
Reinigung von Antikörpern

- Antikörper werden von den **Blutsera** immunisierter Tiere gewonnen.
- Es existieren verschiedene Methoden zur Reinigung der verschiedenen Antikörper Isotypen
- IgG^[7.]
 - Präzipitation (z.B. durch die Nutzung von Ammonium-Sulfat)
 - **Chromatographie**, vor allem Affinitätschromatographie unter Benutzung von **Protein A** (*Staphylococcus*) oder **Protein G** (*Streptococcus*) oder Ionenaustauschchromatographie

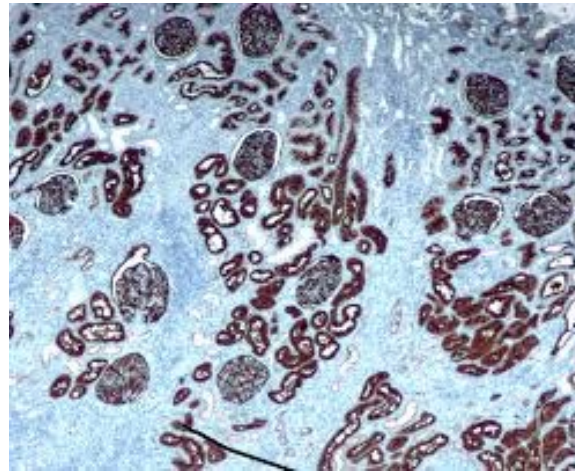


Antikörper Tests

- Die Spezifität und der Titer (Quantität) des gereinigten Antikörpers müssen mit dem Antigen in genau dem gleichen System getestet werden dem später der Antikörper verabreicht wird. Beispiele (werden später im Detail erörtert):
 - Durchflusszytometrie
 - ELISA
 - Immunhistochemie



Punktdiagramm
(Durchflusszytometrie)



Immunhistochemie
(CD10 Färbung in einer gesunden
menschlichen Niere)



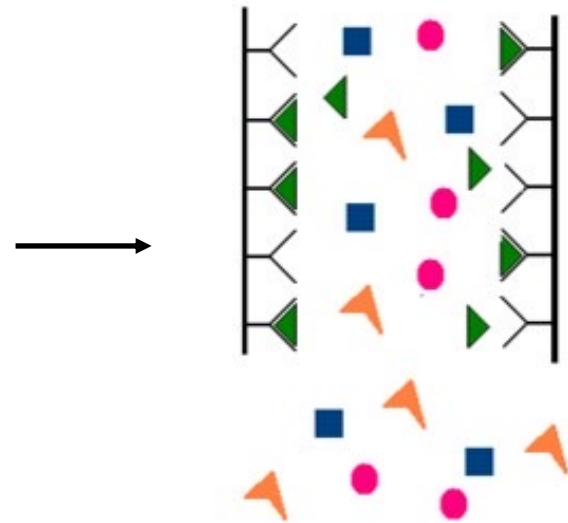
ELISA-Platte

Signifikanz monoklonaler Antikörper

- **Polyklonale** Antikörper haben **variable Spezifität** und **Affinität** was die Anwendungsmöglichkeiten begrenzt. (z.B. Kreuzreagibilität, ein anderes Antikörperset kann von einem immunisierten Tier gewonnen werden)
- Die Fähigkeit **monoklonale** Antikörper zu produzieren die ein **einziges spezifisches Epitop mit konstanter Spezifität und Affinität** erkennen ist von großer Bedeutung.

ANWENDUNGEN MONOKLONALER ANTIKÖRPER

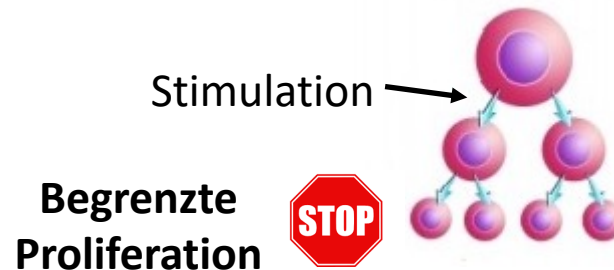
- Präparative Methoden:
 - **Spezifische Reinigung von Proteinen** (z.B. Immunaffinitätschromatographie)
- **Analytise** (Diagnostik und Forschung):
 - **Serologische Tests** (siehe später)
 - **Identifikation und Isolation unterschiedlicher Zellpopulationen** (z.B. Identifikation von CD Markern)
- **Therapeutische Anwendungen:**
 - Hemmung oder Verstärkung bestimmter Zielmoleküle oder –zellen (siehe Später)



Die Proteine die aus einer gemischten Probe isoliert werden sollen **werden die Immunglobuline** in der Säule binden und können dann eluiert werden.

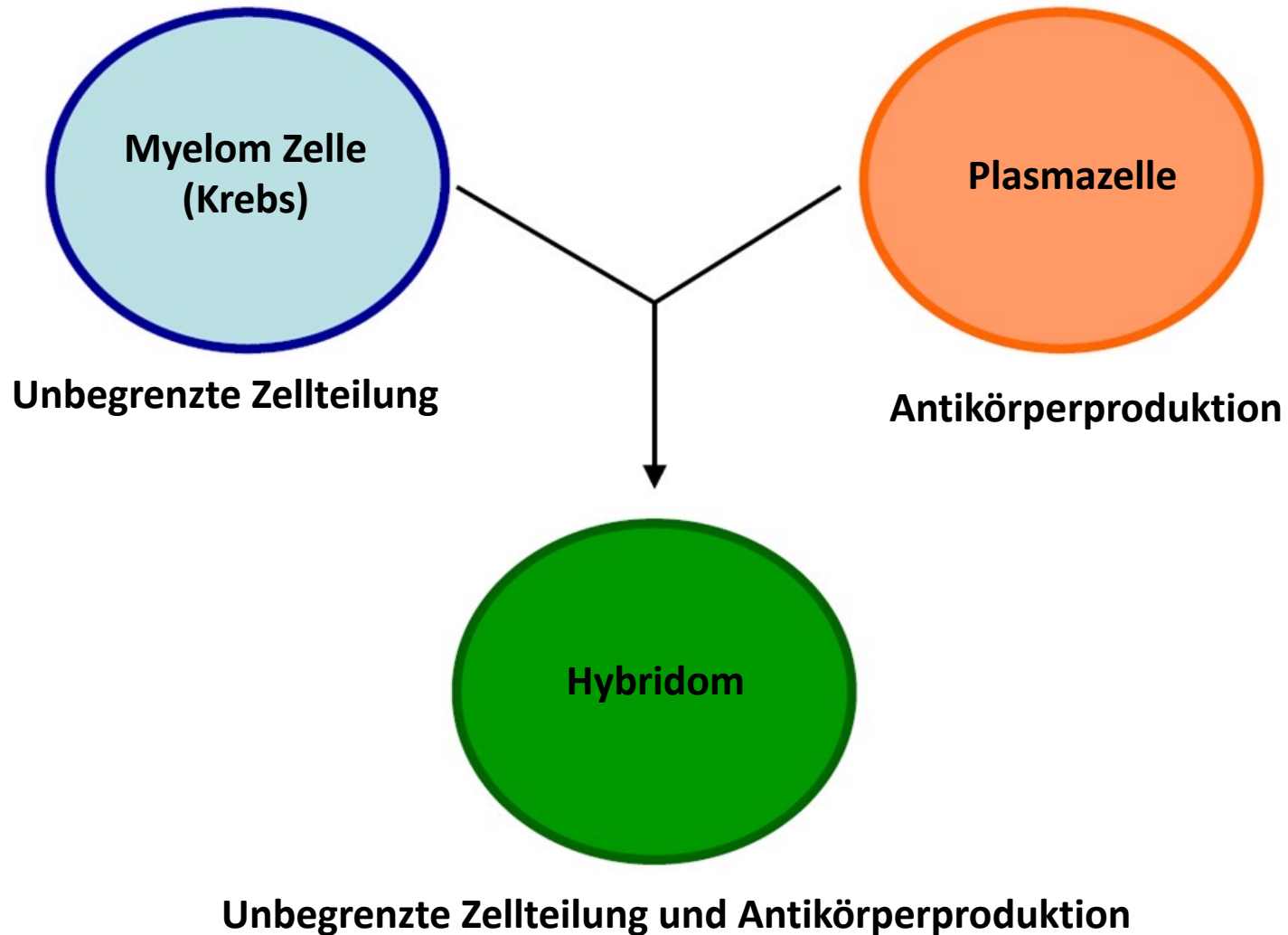
Produktion monoklonaler Antikörper

- Was ist das Problem?
 - Es müssen Antikörper produziert werden die von einem einzigen B Zell Klon kommen. → Selbst wenn man den Klon isoliert und stimuliert wird die **Zellteilung irgendwann aufhören** und die **Zellen werden sterben**

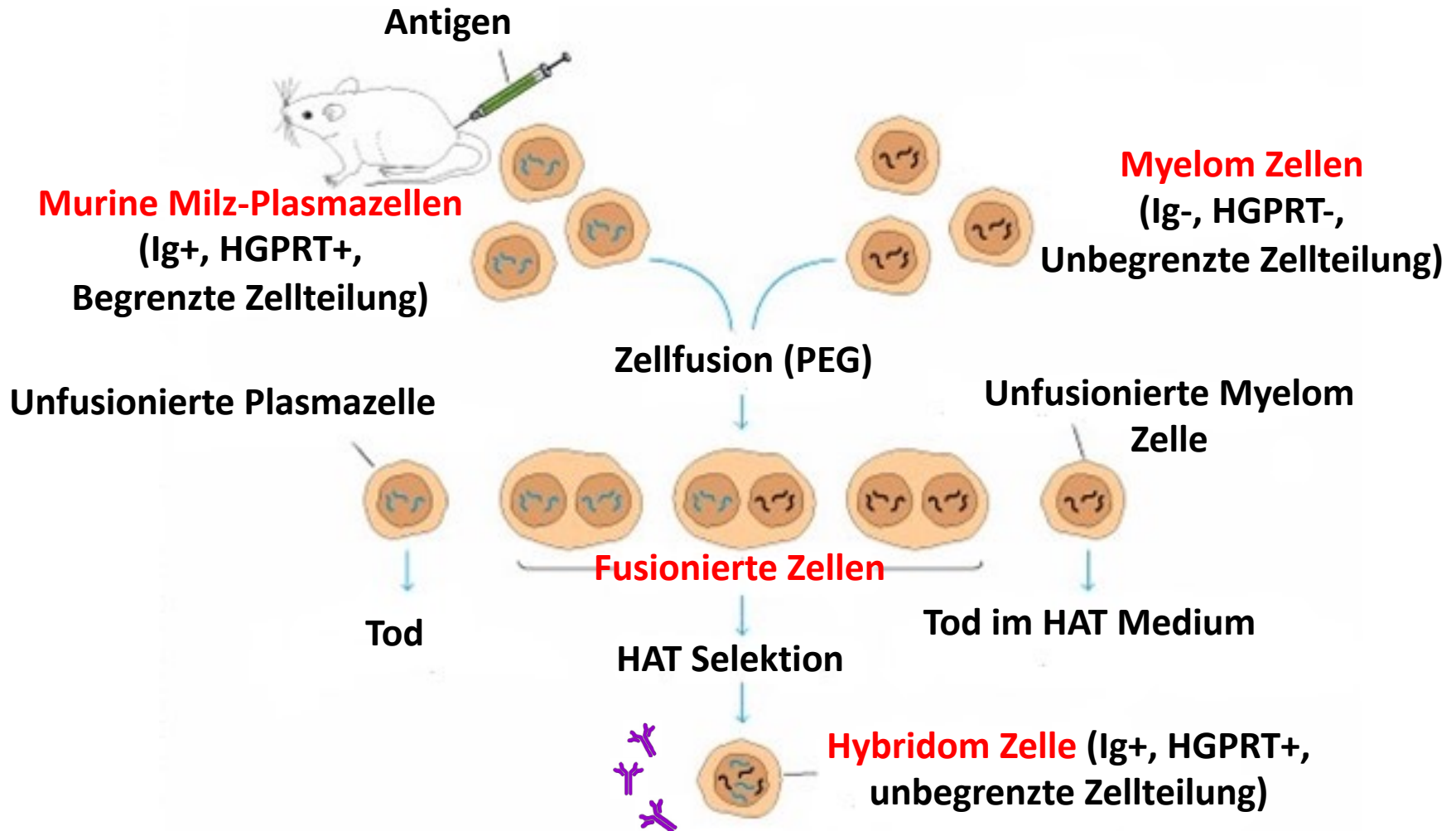


- Lösung: **Immortalisierung von Plasmazellen**
 - Wie? → Sie werden mit Krebszellen fusioniert
 - Warum? → Krebszellen sind unsterblich und haben unbegrenztes Teilungspotential.
- Ergebnis: **Hybridom Technologie**^[8,9.]
 - Die künstliche in Vitro **Fusion der Plasmazellen und Krebszellen**
 - Daraus resultierende **Hybrid Zellen** (=Hybridom) haben vorteilhafte Eigenschaften beider Zelltypen: Sie produzieren Antikörper die mit denen der ursprünglichen B Zelle identisch sind und sie können unbegrenzt proliferieren.

Das zugrundeliegende Prinzip



Hybridom Technologie 1.



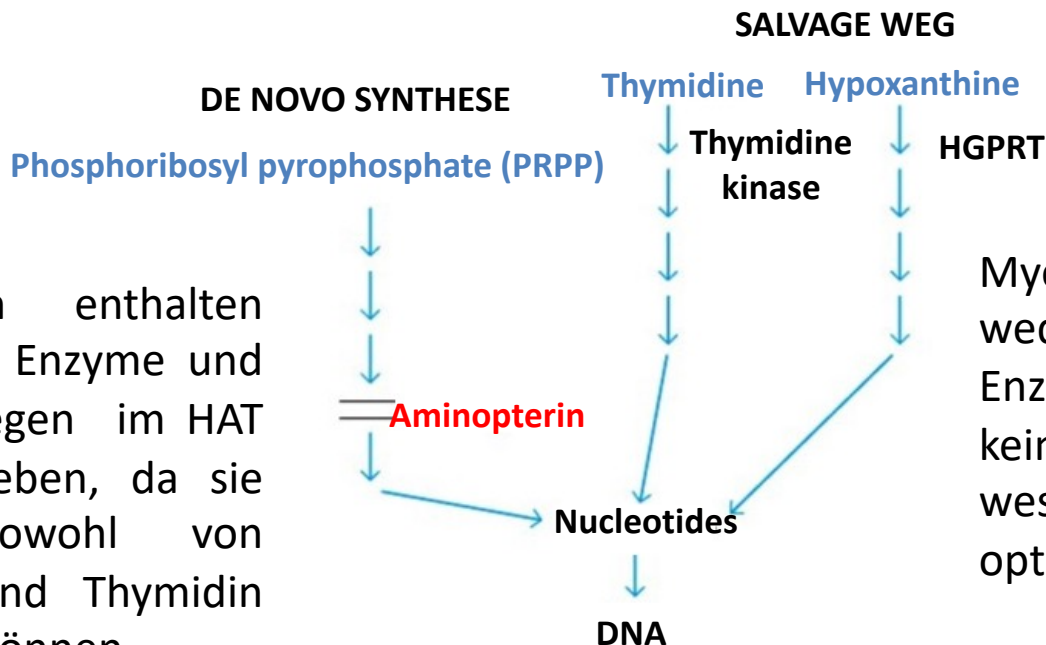
HGPRT: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (Siehe nächste Folie)

PEG: Polyethylene glycol

HAT: Hypoxanthine-aminopterin-thymidine medium (Siehe nächste Folie)

Hybridom Technologie 2.

1. **Immunisierung** von Tieren (normalerweise Mäuse oder Ratten)
2. **Isolation von Plasmazellen** aus der Milz
3. **Zellfusion**: murine Plasmazelle + **nicht-sekretorische Myelom Zelle** (kanzeröse Myelom Zelllinien, z.B. Sp2): Mit der Nutzung von **Polyethylenglykol (PEG)** oder einem **elektrischen Strom** (Elektrofusion)
4. **Selektion**: Gewünschte Plasmazell-Myelom-Hybride werden durch die Nutzung des **HAT Mediums** (enthält Hypoxanthin, Aminopterin und Thymidin) ausgewählt. Unfusionierte Zellen oder fusionierte Krebszellen werden sterben.

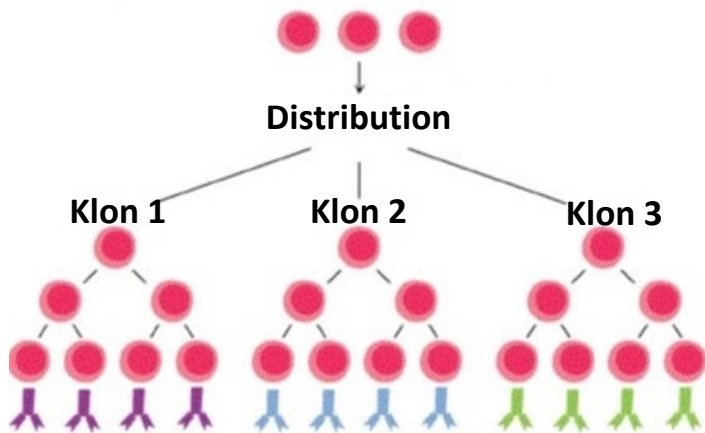


Hybrid Zellen enthalten HGPRT und TK Enzyme und können deswegen im HAT Medium überleben, da sie Nucleotide sowohl von Hypoxanthin und Thymidin synthetisieren können.

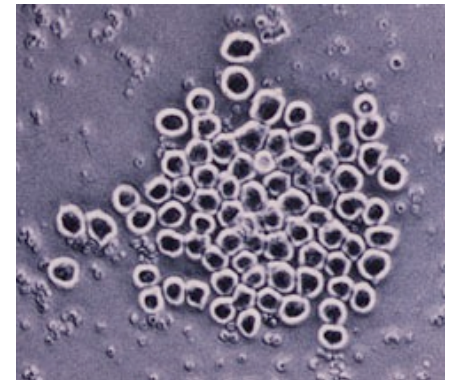
Myelom Zellen haben weder HGPRT noch TK Enzyme und können keine Nucleotide in Anwesenheit von Aminopterin synthetisieren.

Hybridom Technologie 3.

- **Selektion der Monoklone:** Die Zellen die die HAT-Selektion überleben werden auf eine **96-Well (Loch) Mikrotiterplatte transferiert**, jeder "Well" enthält **eine einzige Zelle**. Zellen in den *Wells* werden proliferieren und damit Klone schaffen die alle den selben Antikörper produzieren. → Monoklonale Antikörperproduktion
- **Tests** der produzierten Antikörper werden mit dem original Antigen durchgeführt.
- Selektion des besten Klons.



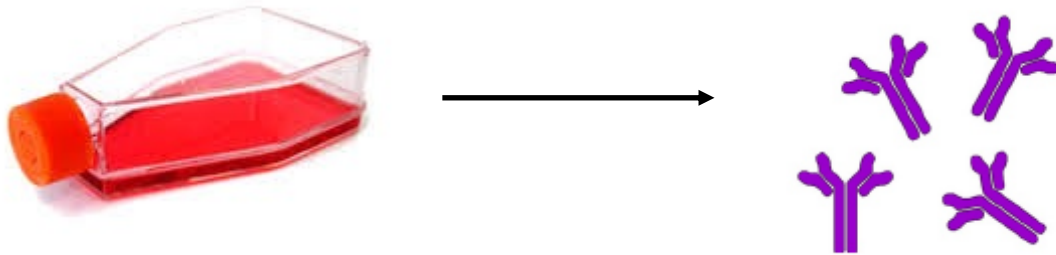
96-well Mikrotiterplatte



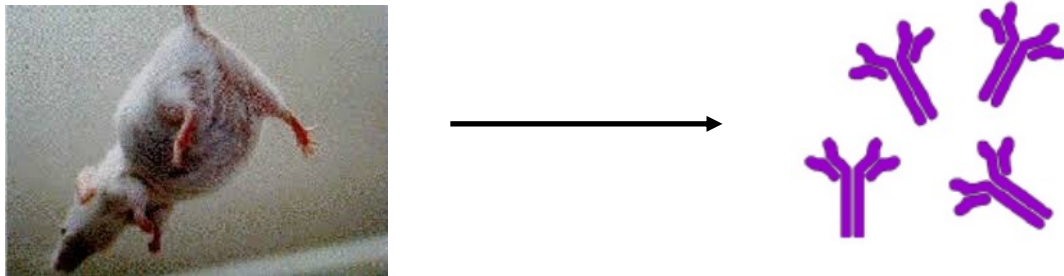
Hybridomzellen in einem Zellkulturmedium

Kontinuierliche Antikörperproduktion

- Hybridomzellen sekretieren die Antikörper in das Medium. → Sie können aus dem **Überstand** des Zellkulturmediums gewonnen werden.



- Hybridomzellen können in die Peritonealhöhle injiziert werden wo sie überleben, proliferieren und Antikörper sekretieren. → Die Antikörper können aus der **Aszitesflüssigkeit** gewonnen werden.

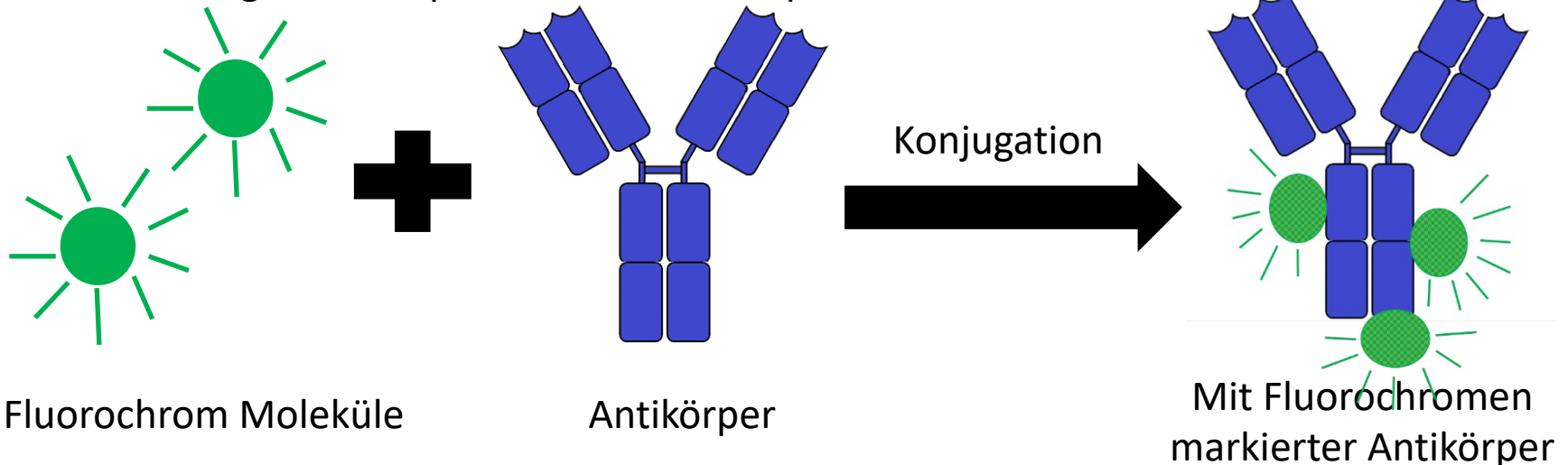


- Industrielle Produktion: Nutzt **Fermentationskessel**.
(künstliche Maus)



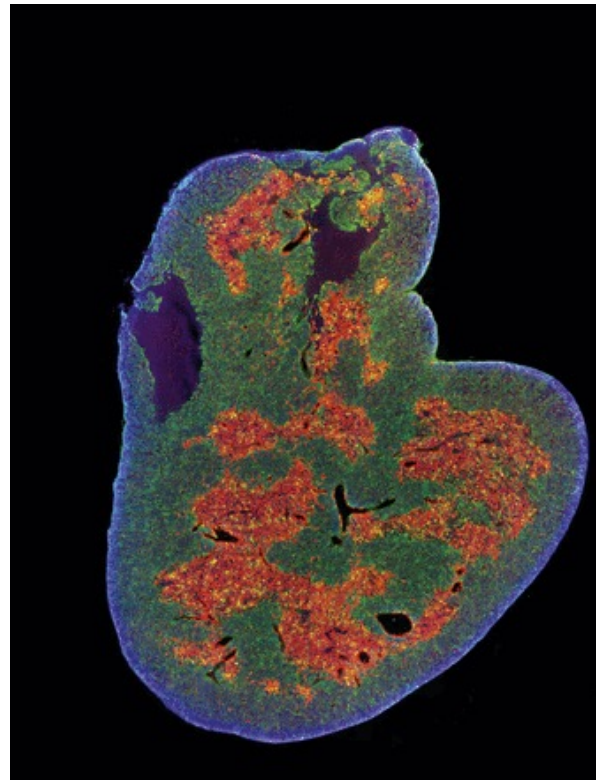
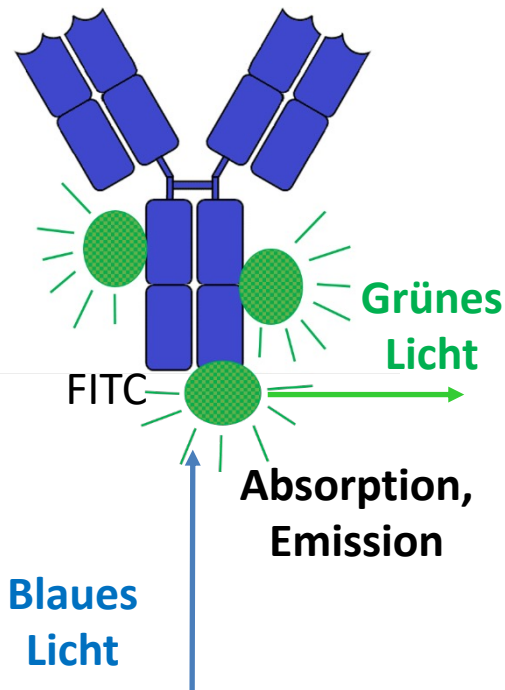
Konjugation

- Die Antigen-Antikörper Reaktion kann allein nicht detektiert werden, aber wenn der genutzte Antikörper mit einem Kennzeichnungsmolekül konjugiert wird, dann kann sie unter Verwendung verschiedener Methoden, abhängig vom Konjugat, beobachtet werden.
- Konjugate:
 - **Fluoreszente Moleküle** (Fluorophore oder Fluorochrome, sind Synonyme), z.B. FITC, PE, usw. (siehe später) → **Durchflusszytometrie, Fluoreszenzmikroskopie**
 - **Enzyme** (Sie konvertieren Chromogen zu Färbemittel in Anwesenheit eines Substrats), z.B. HRP, ALP (siehe später) → **Immunhistochemie, ELISA, Western blot**
 - **Radioaktive Isotope:**
 - Diagnostik → γ -emittierende Isotope



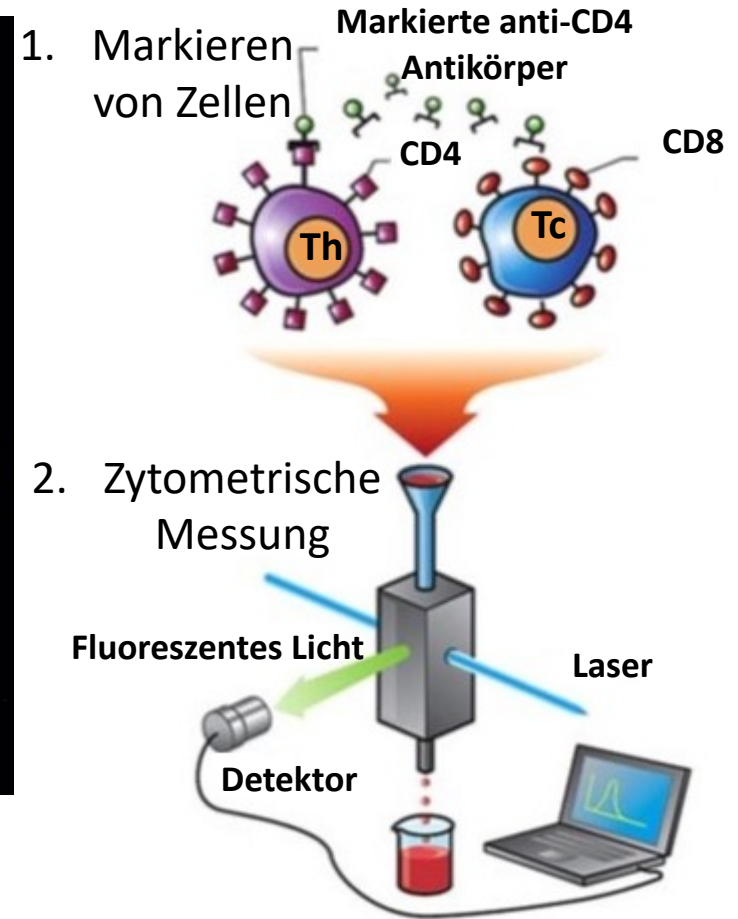
Fluoreszente Konjugate

Fluoreszenzmicroscopie

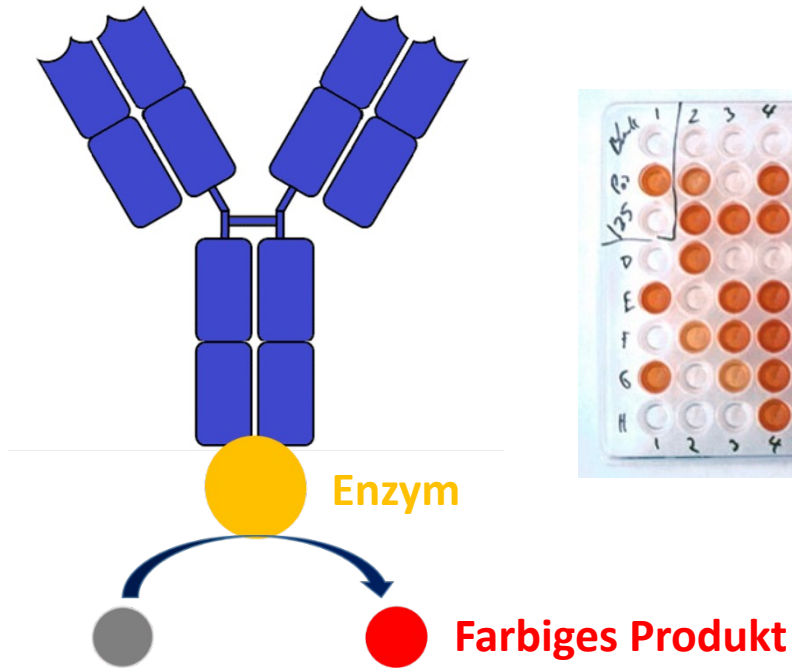


Maus Thymus IF^[10.]:
Rot: Medulläre Epithelzellen
Grüne: Kortikale Epithelzellen
Blau (DAPI): Zell Nuklei

Durchflusszytometrie



Enzymkonjugate

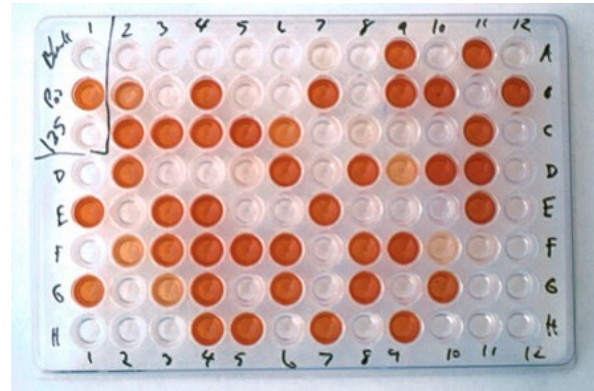


Enzym konjugiert mit dem Antikörper
+ Chromogen und Substrate

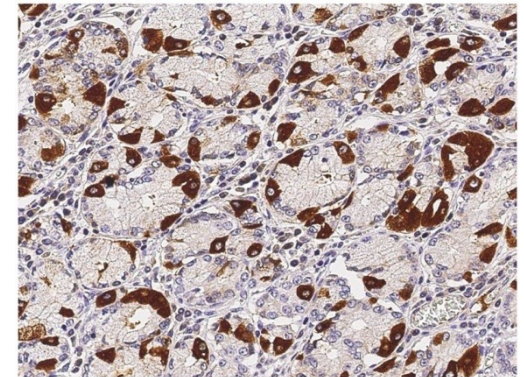


Farbreaktion

ELISA

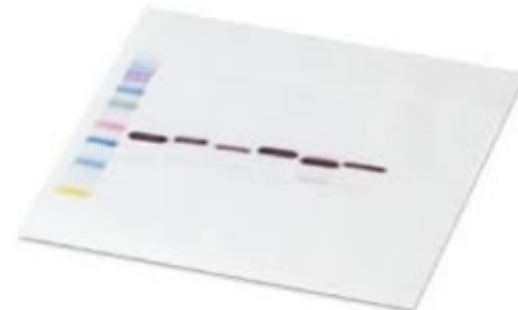


Immunohistochemistry



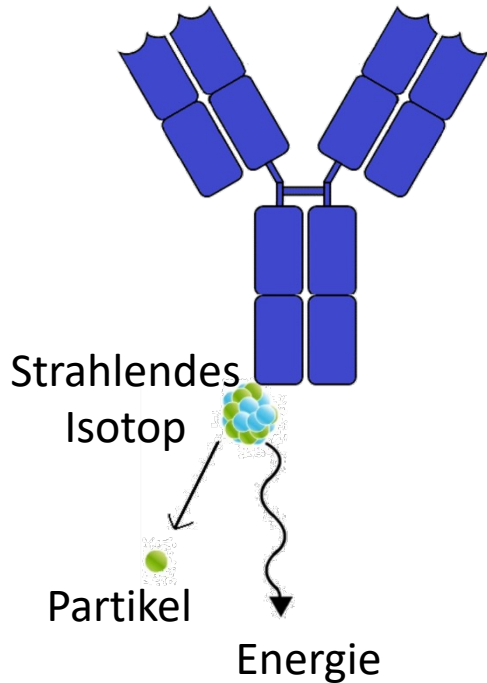
(Bestimmung des Intrinsic Factor
im menschlichen Magen)

Western blot

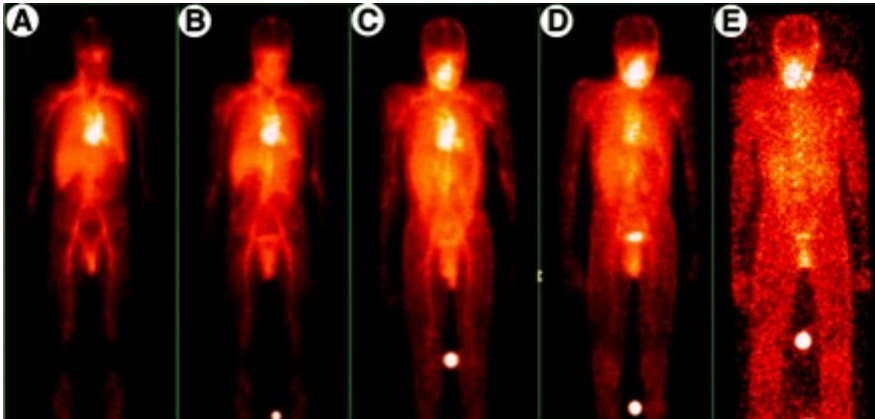


Häufig genutzte Enzyme: **HRP** (horseradish Peroxidase), **ALP** (Alkalische Phosphatase)

Radioaktive Konjugate



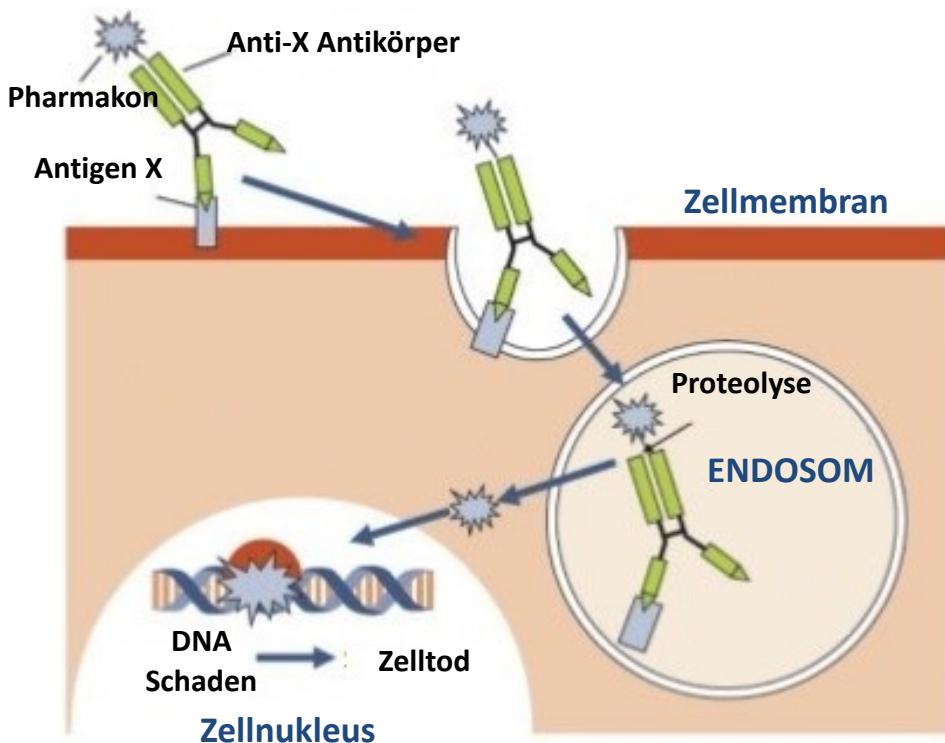
- **Diagnostischer Nutzen** (Radioimmun Imaging):^[13.]
 - γ -emittierende Isotope oder Positronen-emittierende Isotope sind an Antikörper gebunden
 - Antikörper wird die Zielzelle binden (z.B. Krebszelle)
 - Das Signal kann mit Gammakameras oder PET (Positronen Emmissions Tomographie) detektiert werden, die sogar in der Lage sind Mikrometastasen zu erkennen.
- **Therapeutischer Nutzen:**
 - α - oder β -emittierende Isotope genutzt \rightarrow Der Tumor erhält lokal große Strahlungs Dosen.



Immun-PET Bilder eines Patienten mit Oropharyngealkrebs. Die Bilder wurden nach 1 (A), 24 (B), 72 (C), 144 (D) and 312 Stunden (E) nach Gabe der markierten Antikörper gemacht.^[14.]

ADC (Antikörper-drug Konjugat)

- Der Antikörper liefert **selektiv** das Medikament an die Zielzellen, wo sowohl Antikörper als auch Medikament in das Zytoplasma internalisiert werden. Diese therapeutische Methode wird vor allem gegen **Krebs** verwendet, vor allem mit Chemotherapeutika die an Antikörper gebunden sind. [11.]



Einige Beispiele für Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Medikament	Zielmolekül	Krankheit
Brentuximab vedotin	CD30	Hodgkin-Lymphom
Gemtuzumab ozogamicin*	CD33	Akute myeloische Leukämie
Trastuzumab emtansine	HER2	Mamma-CA

*Von Pfizer® im Jahr 2010 vom Markt genommen. [12.]

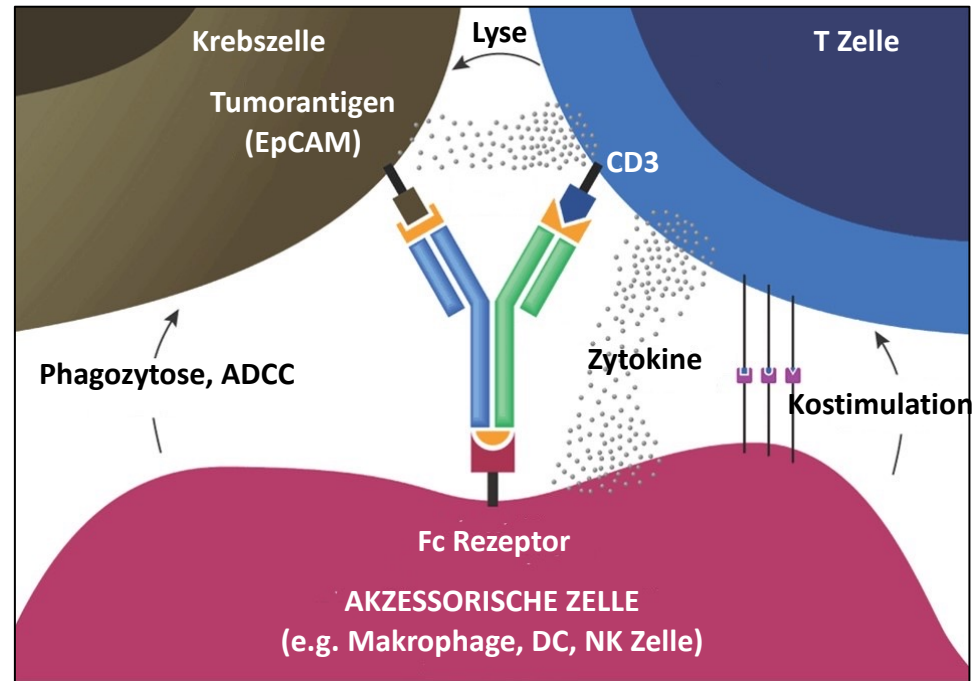
Der Wirkmechanismus von ADCs gegen Krebskrankheiten

Andere Modifikationen

- **Bispezifische Antikörper:**^[15.]
 - Rekombinante Antikörper die in der Lage sind 2 unterschiedliche Antigene gleichzeitig zu binden.
 - Anwendung: Sie werden zur Behandlung von **Krebs** durch Kreuzbindung von Immunzellen und kanzerösen Zellen genutzt.

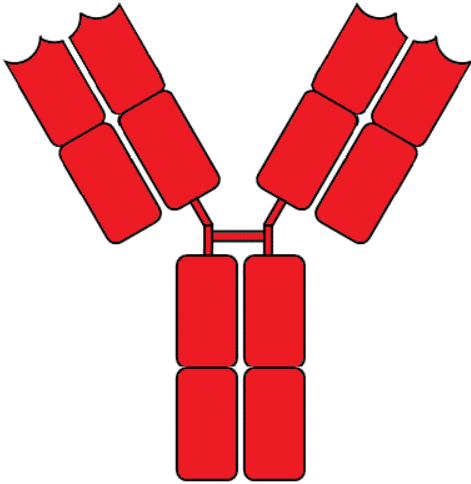
- **Fusionsproteine:**^[17.]
 - Rekombinante Proteine die normalerweise an das Fc Fragment von IgG gebunden sind. Einige Beispiele (siehe später):

- Abatacept (CTLA-4 + IgG1) } Rheumatoide Arthritis (RA)
- Etanercept (TNF α R + IgG1) }
- Romiplostim (TPO + IgG1) → Immunthrombozytopenie (ITP)



Wirkmechanismus eines bispezifischen Antikörpers (catumaxomab)^[16.]

Murine Antikörper



- Der erste therapeutische monoklonale Antikörper (muromonab) war ein Maus Immunglobulin.
- Es wurde nach Organtransplantationen zur Prävention und Behandlung von Abstoßungsreaktionen genutzt. (siehe Später)
- Nachteil: Es ist ein **fremdes Protein** für das menschliche Immunsystem!



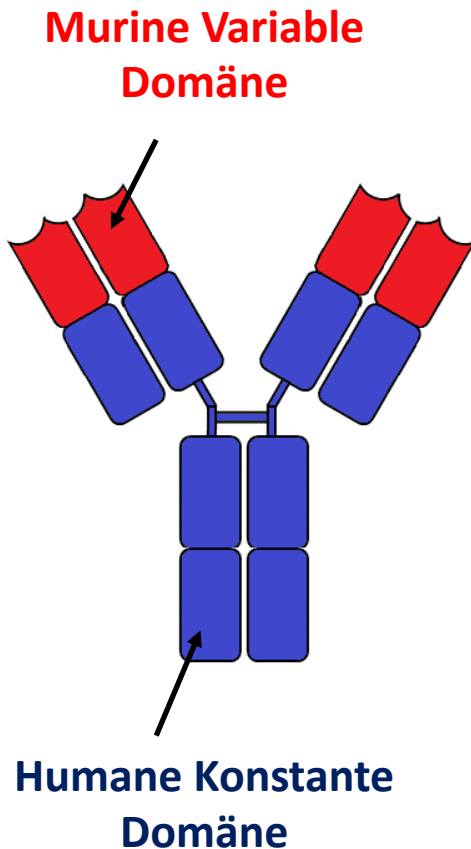
Viele Patienten bilden Antikörper gegen das Medikament und einige entwickelten eine schwere Anaphylaxie (siehe später):^[18.]

HAMA (Humaner Anti-Maus Antikörper)

Obwohl die konstanten Domänen evolutionär konservative Strukturen sind, sind sie in unterschiedlichen Spezies doch nicht identisch.

Muromonab ist der einzige therapeutische monoklonale Maus-Antikörper. Es wird noch heute in ansonst nicht behandelbaren akuten Abstoßungen verwendet, aber nicht mehr zur Prophylaxe.^[19.]

Chimäre Antikörper



- Das Gensegment das die variable Region (Fv) des gewählten Maus-Antikörpers kodiert wird mit dem Segment fusioniert dass die menschliche konstante Region (Fc) kodiert.
- Das daraus resultierende chimäre Immunglobulin wird die **gleiche Spezifität** wie der ursprüngliche Maus-Antikörper haben, aber die konstante Region ist identisch zu dem menschlichen Immunglobulin.

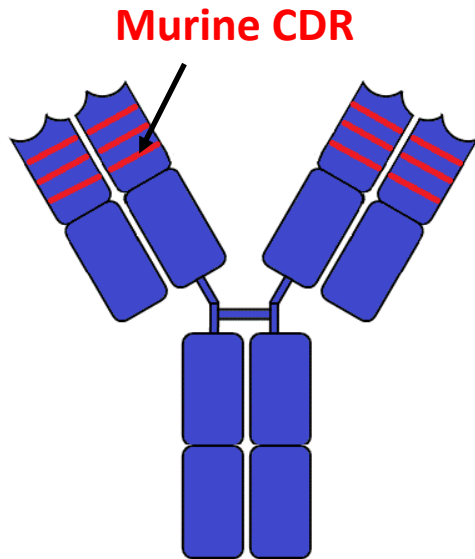
Ca. 75% des Moleküls ist menschlichen Ursprungs.

Vorteil gegenüber Maus-Antikörpern: Enthält weniger sequenzen murinen Ursprungs und hat deswegen ein **niedrigeres Risiko** vom menschlichen Immunsystem **als Fremd erkannt zu werden**. Die menschliche Fc Region erhöht auch die **Halbwertszeit** und verfügt über **Effektorfunktionen**.

Nachteil: Einige Patienten produzieren Antikörper gegen diese Medikamente.^[20.] → **HACA: Humane Anti-Chimäre Antikörper**

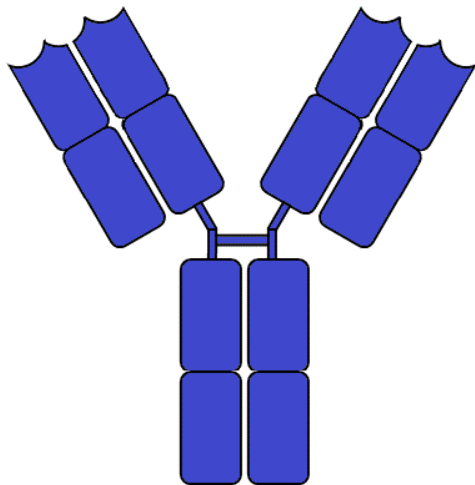
- Chimäre Antikörper werden noch weitgehen genutzt um Krankheiten zu behandeln (siehe Tabelle am Ende der Präsentation)

Humanisierte und humane Antikörper



HUMANISIERT:

- Die Gensegmente die die Hypervariable Regionen (CDRs) des Mausantikörpers kodieren werden in die Gene von menschlichen Immunoglobulinen implantiert.
- > 90 % des Moleküls ist menschlichen Ursprungs.
- Die Spezifität des Antikörpers ähnelt der des ursprünglichen Maus-Antikörpers während Halbwertszeit und Effektorfunktionen menschlichen Immunoglobulin ähneln.



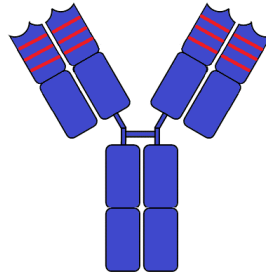
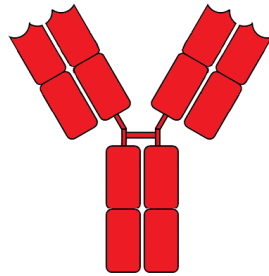
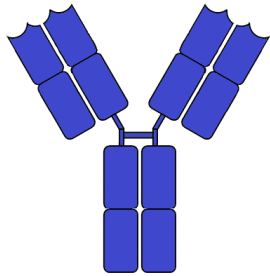
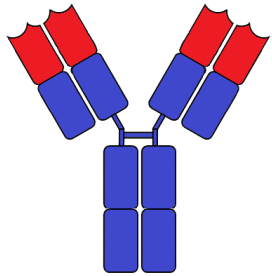
HUMAN:

- Gene des menschlichen Immunoglobulin werden in Mäuse inseriert, dann entstehen, nach Immunisierung, Hybridome die menschliches Immunoglobulin produzieren. [21.]



Vollständig humanes Immunoglobulin

Nomenklatur



Infliximab
Rituximab
Abciximab

Adalimumab
Ipilimumab

Muromonab

Daclizumab
Trastuzumab

mab = monoklonale Antikörper

xi = chimäre Antikörper

zu = humanisierte Antikörper

mu = vollständig humane Antikörper

li = hat immunmodulatorischen Effekt

tu = Antitumor Effekt

ci = kann zur Behandlung Kardiovaskulärer Krankheiten verwendet werden

Die WHO hat eine **standardisierte Nomenklatur** für monoklonale therapeutische Antikörper.^[22.]

Muromonab ist eine Ausnahme da es der erste therapeutische monoklonale Antikörper war.

Mur – o – mon – ab



murin



monoklonal



Antikörper

Einige Antikörper mit FDA-Zulassung 1.

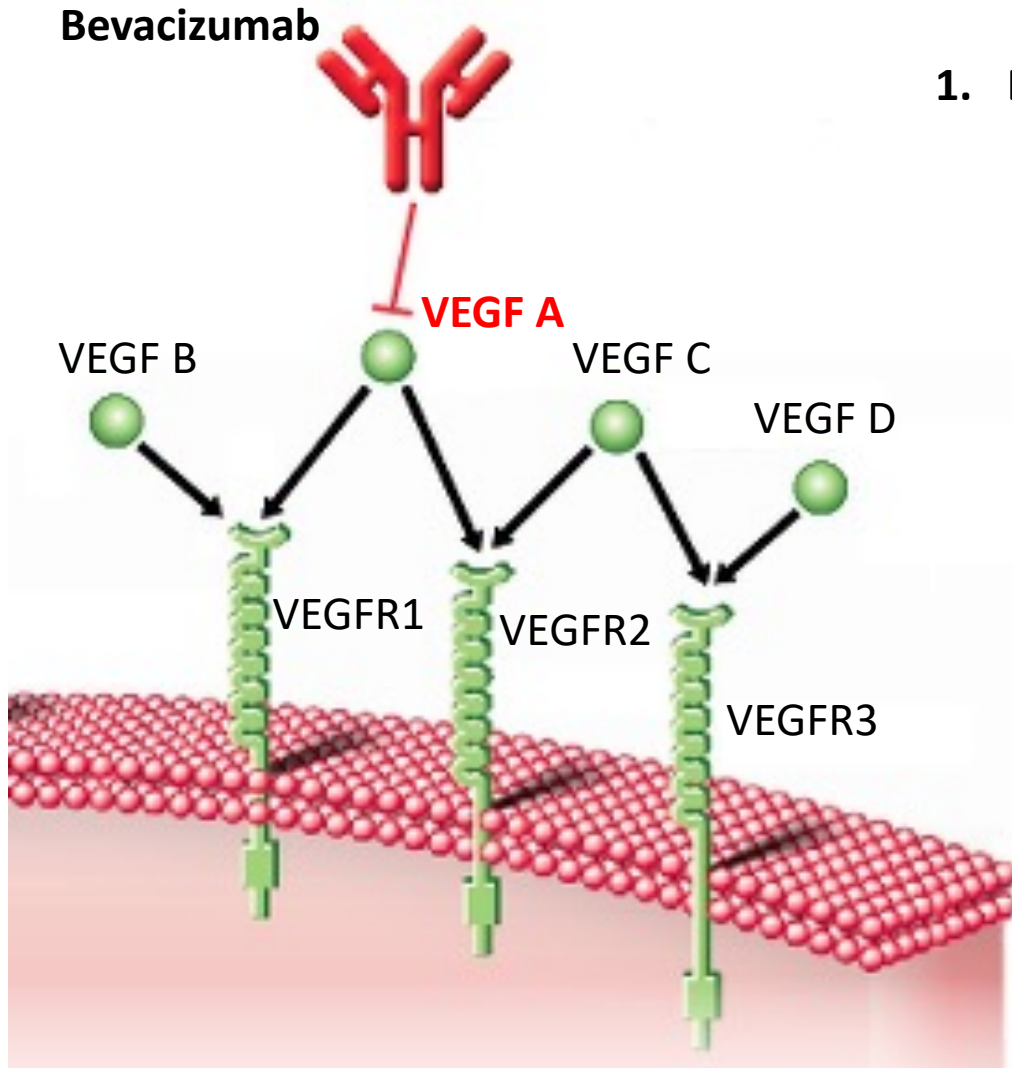
Year	Drug	Type	Trade name	Target	Application
1986	muromonab	murin	Orthoclone-OKT-3	CD3	Abstoßungsreaktion
1994	abciximab	chimär	ReoPro	Gp IIb/IIIa	PCI
1997	daclizumab	humanisiert	Zenapax	CD25	Abstoßungsreaktion
1997	rituximab	chimär	Rituxan, Mabthera	CD20	B-Zell-NHL
1998	infliximab	chimär	Remicade	TNF α	RA, Morbus Crohn, Psoriasis
1998	trastuzumab	humanisiert	Herceptin	HER2	Mamma-CA
1998	basiliximab	chimär	Simulect	CD25	Abstoßung
2001	alemtuzumab	humanisiert	Campath	CD52	CLL
2002	adalimumab	human	Humira	TNF α	RA
2004	bevacizumab	humanisiert	Avastin	VEGF-A	Kolorektal-CA

Einige Antikörper mit FDA-Zulassung 2.

Year	Drug	Type	Trade name	Target	Application
2004	cetuximab	chimär	Erbix	EGF-R	Kolorektal-CA
2006	natalizumab	humanisiert	Tysabri	α 4 integrin	SM, Morbus Crohn
2006	panitumumab	human	Vectibix	EGF-R	Kolorektal-CA
2006	ranibizumab	humanisiert	Lucentis	VEGF-A	Makula-degeneration
2009	golimumab	human	Simponi	TNF α	RA
2010	denosumab	human	Amgen	RANK-L	Osteoporose
2010	tocilizumab	humanisiert	Actemra	IL-6 R	RA
2011	ipilimumab	human	Yervoy	CTLA-4	Melanom
2014	nivolumab	human	Opdivo	PD-1	Melanom, nicht-kleinzelliges Lungen-CA
2015	secukinumab	human	Cosentyx	IL-17A	Psoriasis

ANTIKÖRPER FÜR KREBSTHERAPIE

Monoklonale Antikörper gegen Krebs I.



1. Bevacizumab (Avastin®)

- Anti-VEGF A Antikörper



**Hemmen die
Angiogenese^[40.]**

Wir im Therapie vielen solide Tumoren
benutzt:

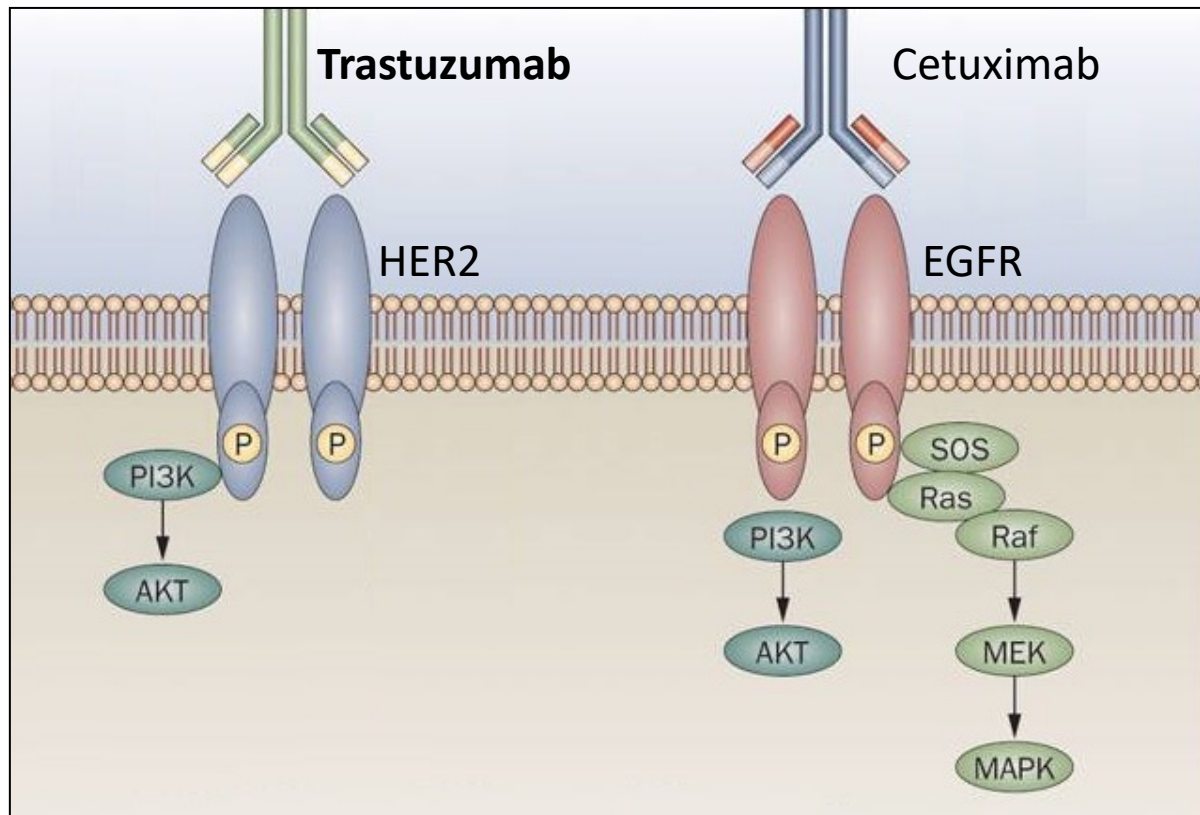
- Kolonkrebs
- Lungenkrebs
- Ovariumkrebs
- Nierekrebs
- Glioblastoma

Monoklonale Antikörper gegen Krebs

II.

2. EGFR Inhibitoren:

- **Trastuzumab** (Herceptin®): anti-EGFR2 (HER2) → **HER2+ Brustkrebs**^[41.] und **Magenkrebs**^[42.]
- Cetuximab (Erbix[®]) → Kolonkrebs^[43.], Lungenkrebs, Kopf-Hals Tumoren



Monoklonale Antikörper gegen Krebs

III.

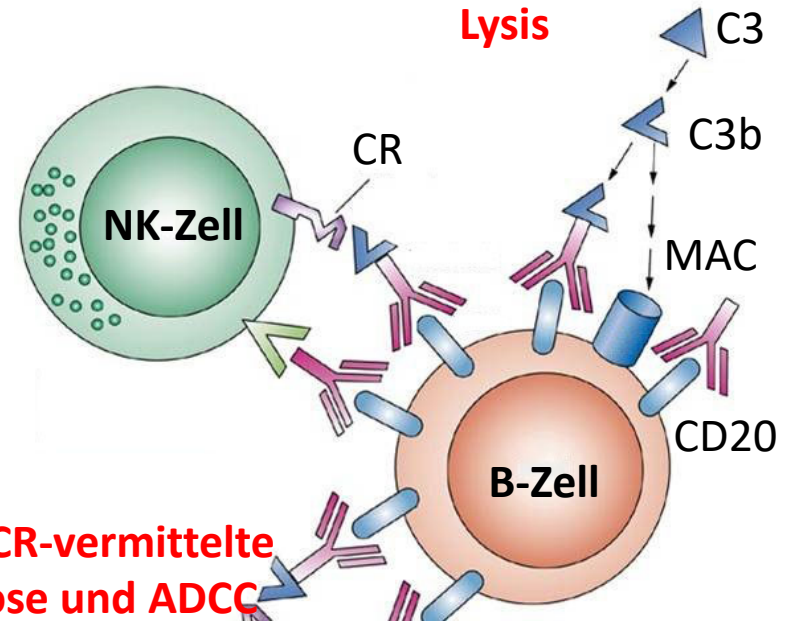
3. Antikörper gegen Zielzellen:

- **Rituximab** (MabThera®):
anti-CD20 → Depletion die **B-Zellen**,
zB.:
B-Zell Tumoren^[44.],
Autoimmunerkrankungen^[45.]
- Alemtuzumab: anti-CD52 → CLL^[46.],
Multiple Sklerose^[47.]

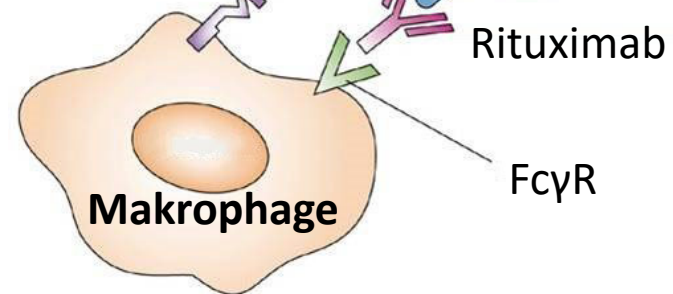


1. Komplement-vermittelte

Lysis



2. FcγR oder CR-vermittelte Phagozytose und ADCC



Wirkung der Rituximab

Monoklonale Antikörper gegen Krebs

IV.

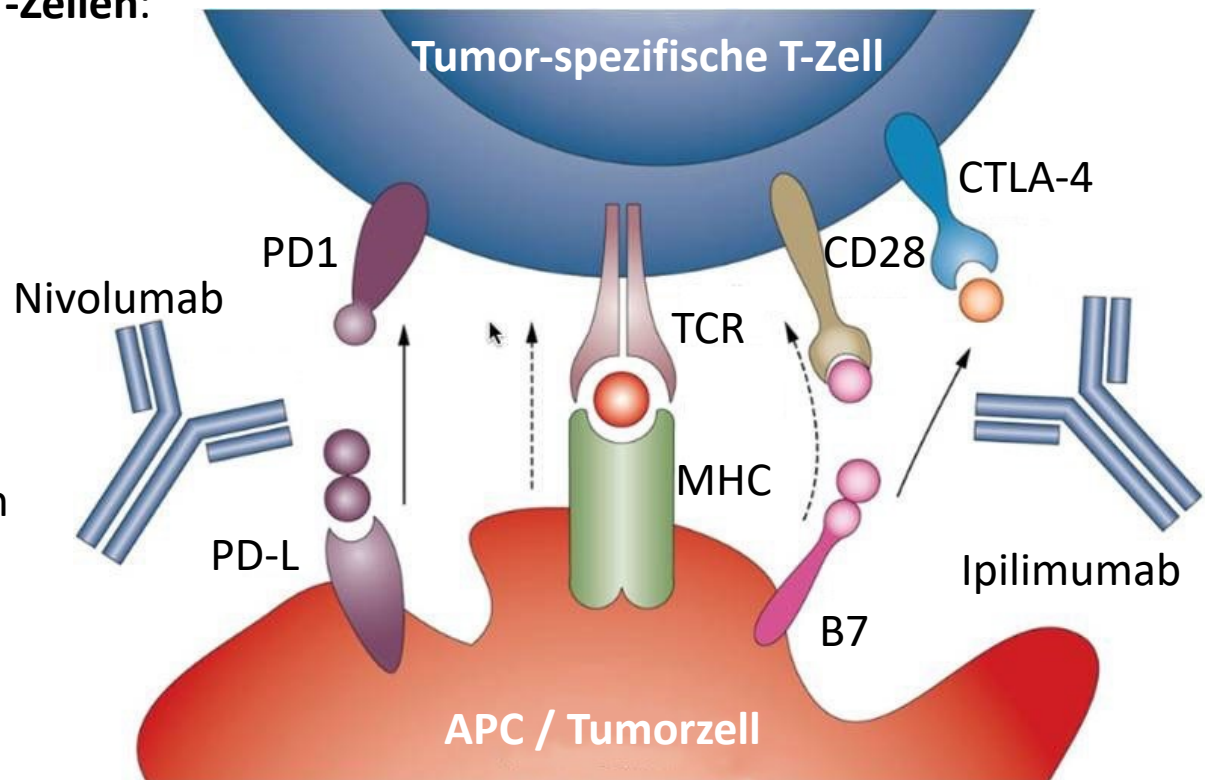
4. Antikörper aktivieren die T-Zellen:

Nivolumab:
Anti-PD1 Antikörper

Ipilimumab:
Anti-CTLA-4 Antikörper

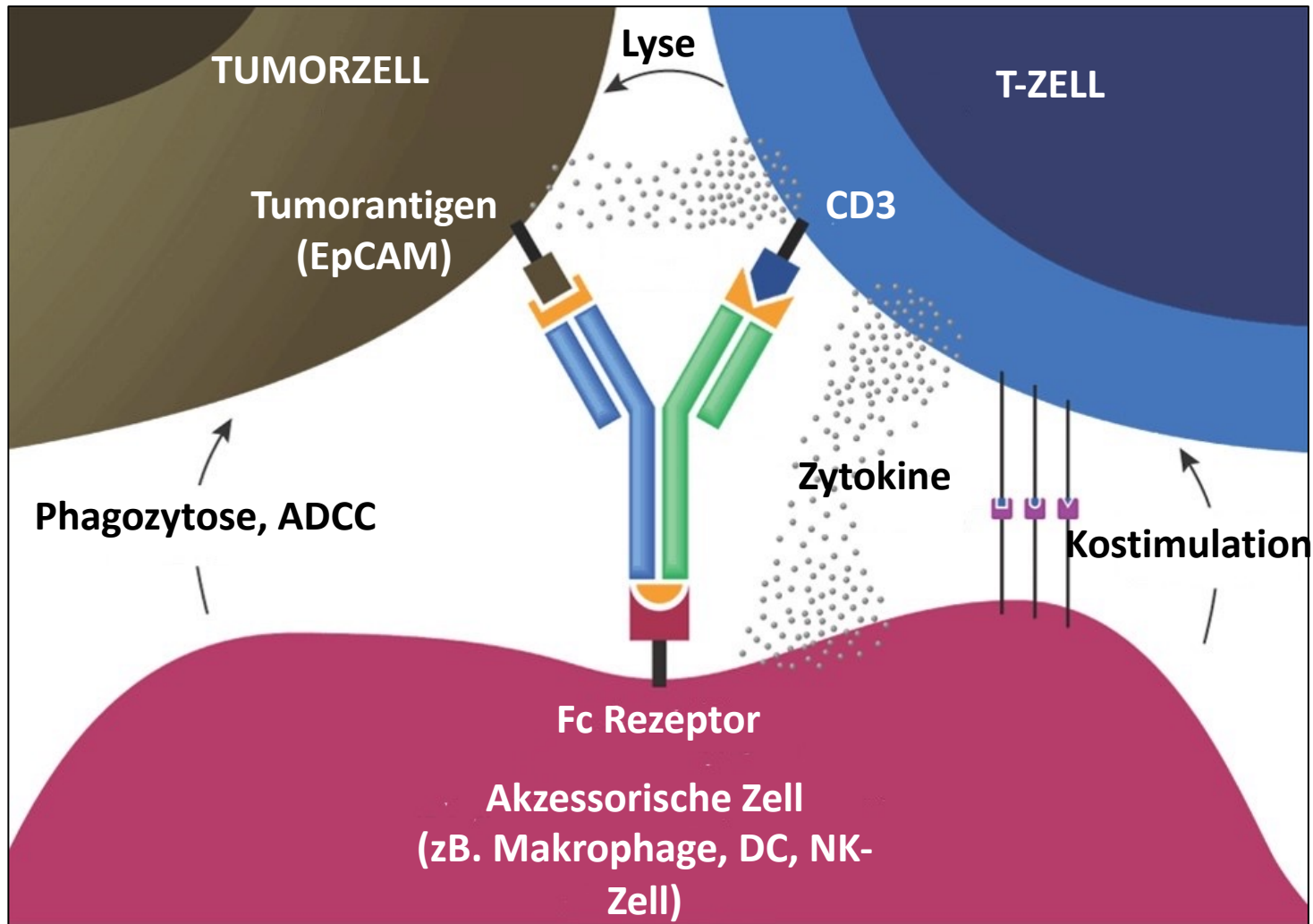
Sie neutralisieren die Effekten von
PD1 und CTLA-4

T-Zell Toleranz ist
vermindern^[48.]



Benutzt gegen Melanom^[49.] (Die T-Zellen können leichter die Tumorzelle eliminieren, wenn es keine Hemmungssignale gibt. **HEMMUNG DER INHIBITOREN = AKTIVIERUNG!**)

Bispezifische Antikörpertherapie



Wirkung von Catumaxomab (erste Akkreditation von bispezifische und trifunktionale Antikörper) .^[31,50.]

ANTIKÖRPER FÜR IMMUNSUPPRESSION

Immunsuppressive poliklonale Antikörper^[17.]

- Anti-Thymozyt Globulin (ATG):
 - Poliklonale IgG isoliert aus dem Serum von immunisierten Pferde (eATG) oder Kaninchen (rATG) → Verursacht **die Depletion** von **T-Zellen**.
 - Wird im akute Abstossungsreaktion gegeben.
 - Benutzt gegen aplastische Anämie.^[18.]
- Anti-Lymfozyten Globulin (ALG):
 - Die Herkunft ist auch aus Tieren, und depletiert T-Zellen.
 - Wird im Abstossung und aplastische Anämie benutzt.^[18.]



ATGAM[®], ATG von Pfizer[®] .

Immunsuppressive monoklonale Antikörper

- Vorteile: Diese Molekülen hemmen **selektiv die** Zielmolekülen . („Zielte“ biologische Therapie)

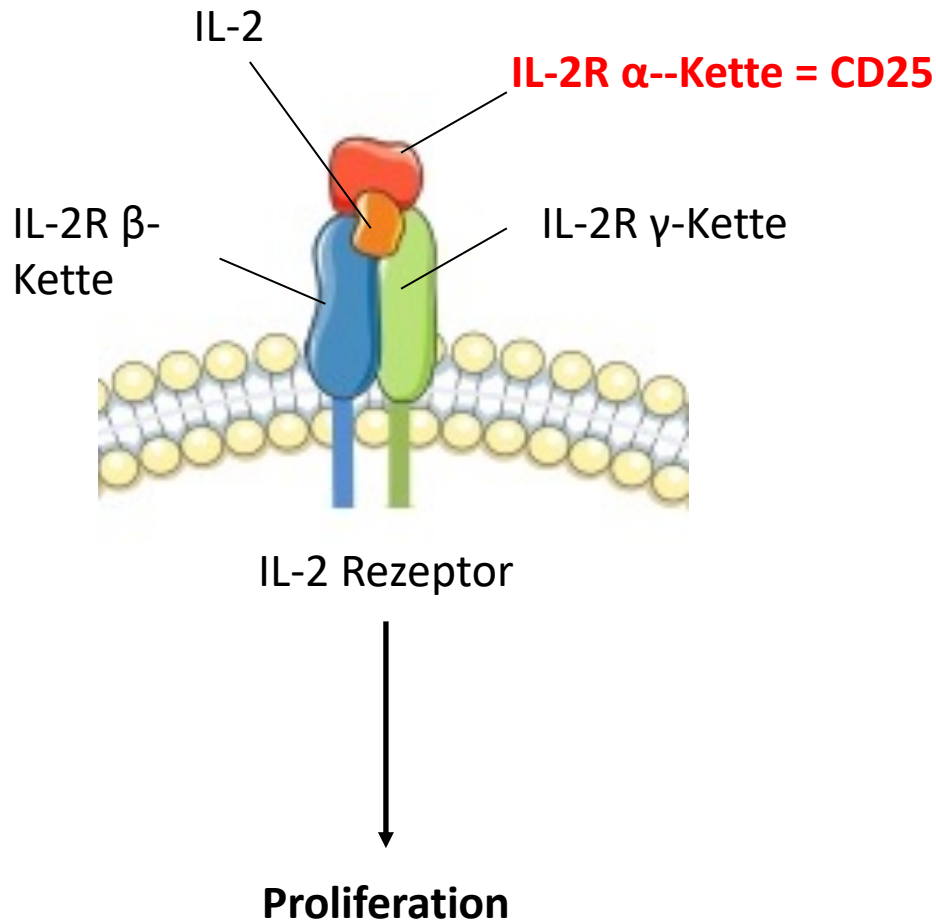


Vielhafte Ausnutzung ist möglich



- Sie **hemmen spezifische** eine bestimmte Immunfunktion.^[19.] (Zellaktivierung, Proliferation, Kostimulation, Zytokine, usw.)
- Mit ihren Selektivität gibt es **wenigere Nebenwirkungen**.
- Sie sind relative **teuer**.

IL-2 Inhibitoren



1. **Basiliximab**^[20.]
 - Anti-CD25 Antikörper
 - Organtransplantation

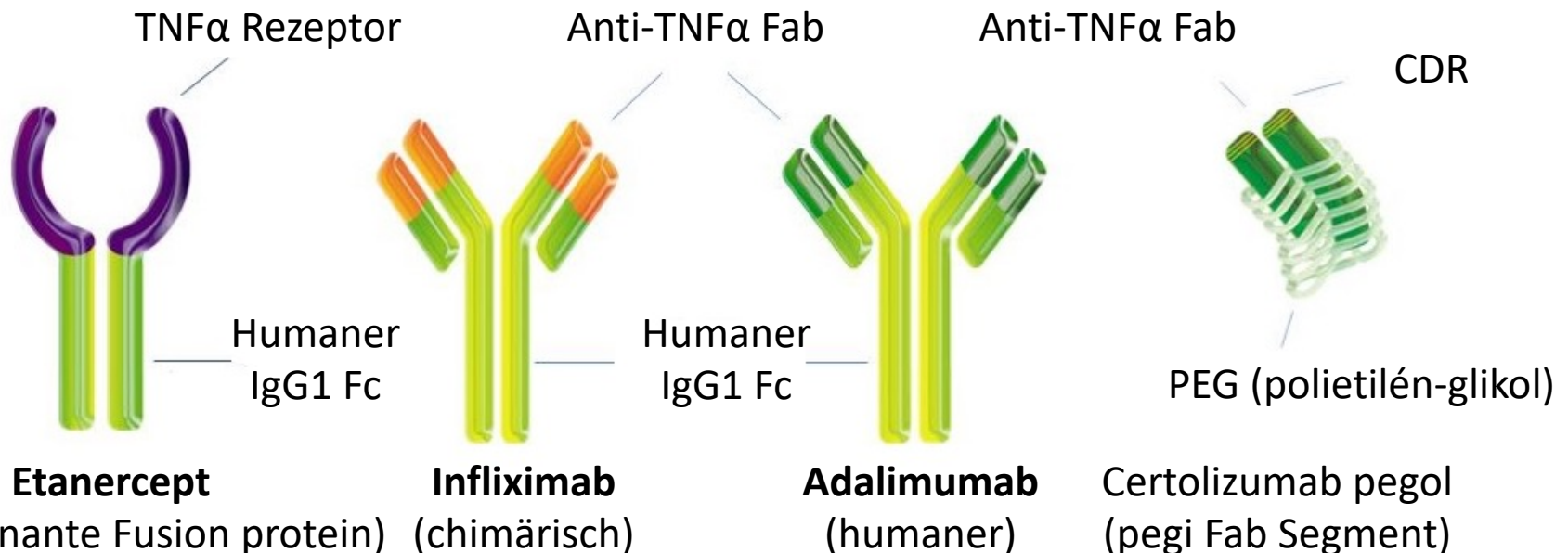


2. **Daclizumab**^[21.]
 - Anti-CD25 Antikörper
 - Organtransplantation

TNF α -Inhibitoren

Sie vermindern **die Entzündung** ^[22.], oft benutzt in viele **Autoimmunerkrankungen**:

- Rheumatoid arthritis
- Morbus Bechterew
- Psoriasis (= Schuppenflechte)
- Entzündliche Darmkrankungen(IBD)



IL-1 Inhibitoren

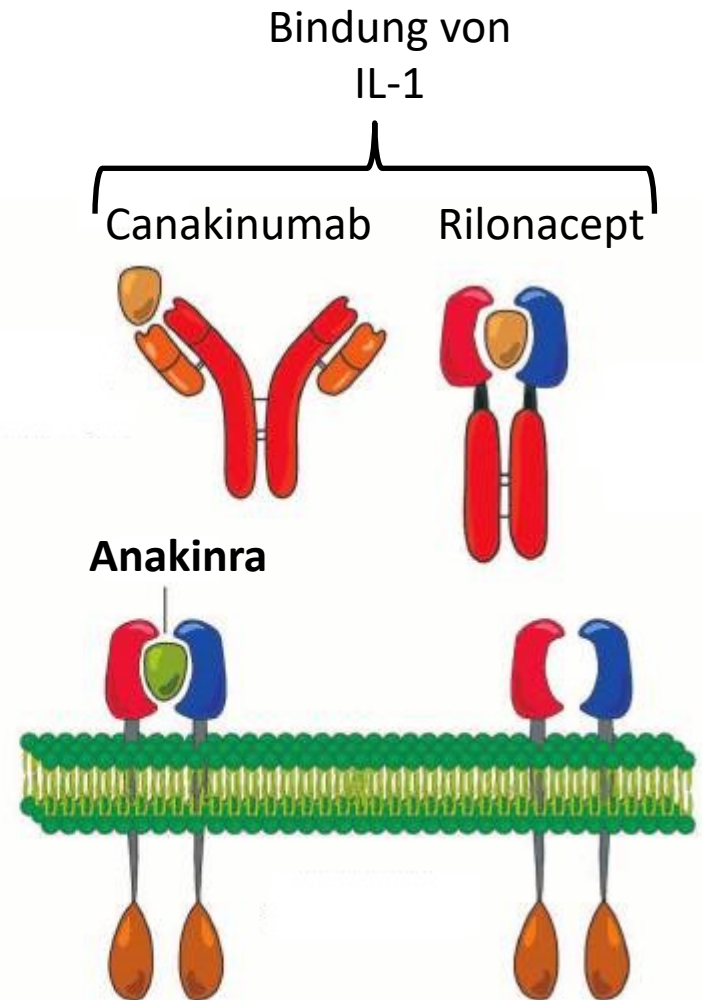
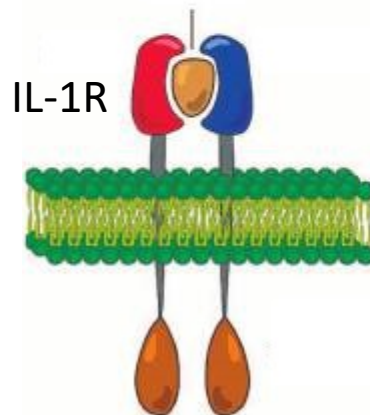
Die IL-1 ist ein **entzündliches Zytokin**, viele blockende Faktoren wurden dagegen entwickelt^[23.]:

1. Anakinra:

- Diese ist ein **IL-1R Antagonist**, (NICHT Antikörper!), das hemmt die Bindung von IL-1.
- Gegen Reumatoid arthritis.

2. Canakinumab: Anti-IL-1 β Antikörper

3. Rilonacept: Phusion protein, IL-1R + IgG1 Fc



Inhibitoren von anderen Zytokinen

1. IL-5: **Th2 Zytokine**, Stimuliert die Produktion und Funktion von Eosinophil Granulozyten
 - Mepolizumab^[24,25.] → Asthma
2. IL-6: **Entzündliche Zytokine**
 - Tocilizumab^[26.] → Rheumatoid arthritis
3. IL-17: **Entzündliche Zytokine**
 - Secukinumab^[27,28.] → Schuppenflechte

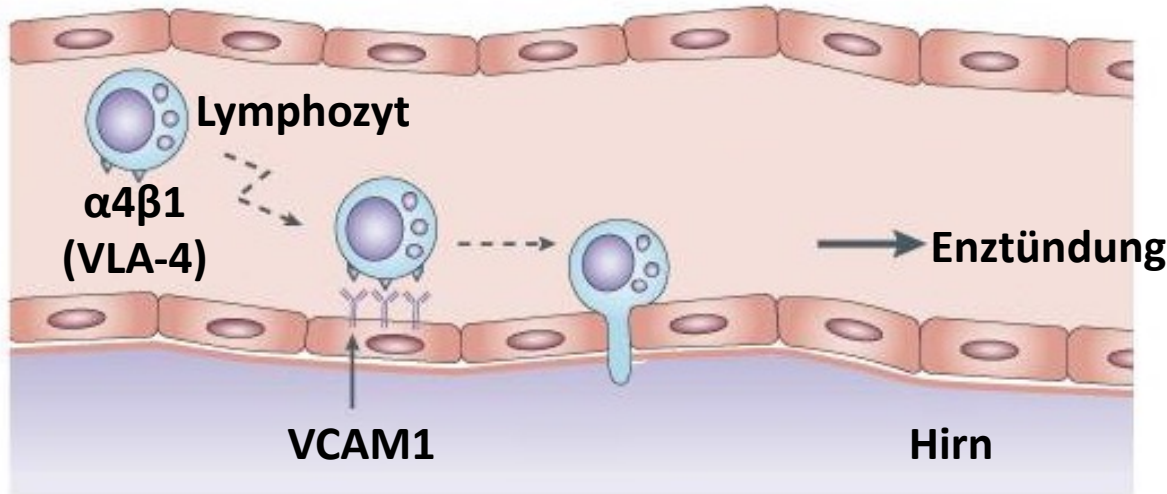


Novartis® Cosentyx®
(secukinumab) Produkt

A: Patient mit Schuppenflechte

B: Stadie nach 36 Wochen Behandlung mit Cosentyx®

Antikörper gegen Adhäsionmolekülen

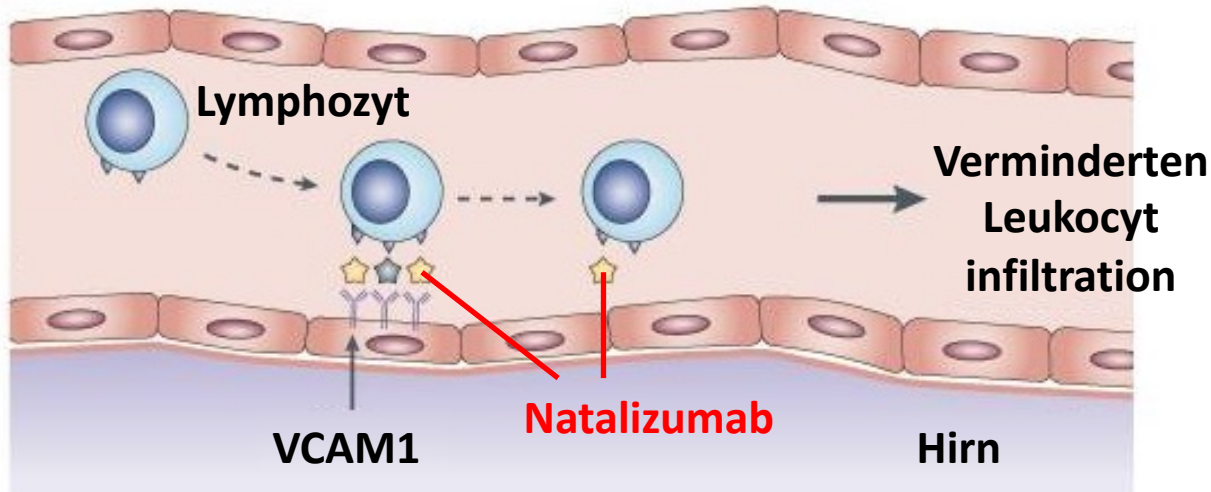


1. Natalizumab

- Anti- $\alpha 4$ integrin Antikörper
- Gegen Multiple Sklerose [29.] und Morbus Crohn [30.]

2. Catumaxomab [31.]

- Bispezifische Antikörper
- Anti-CD3 und anti-EpCAM (gegen EpCAM+ Krebs)

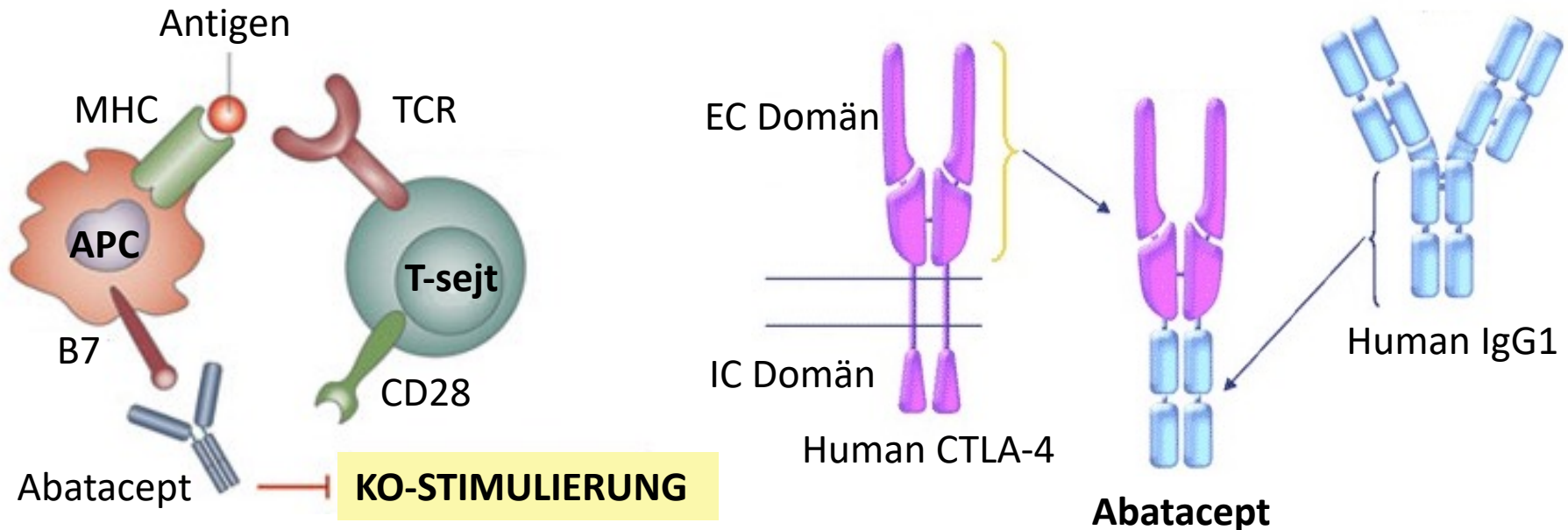


Selektive Hemmung von T-Zell Kostimulation

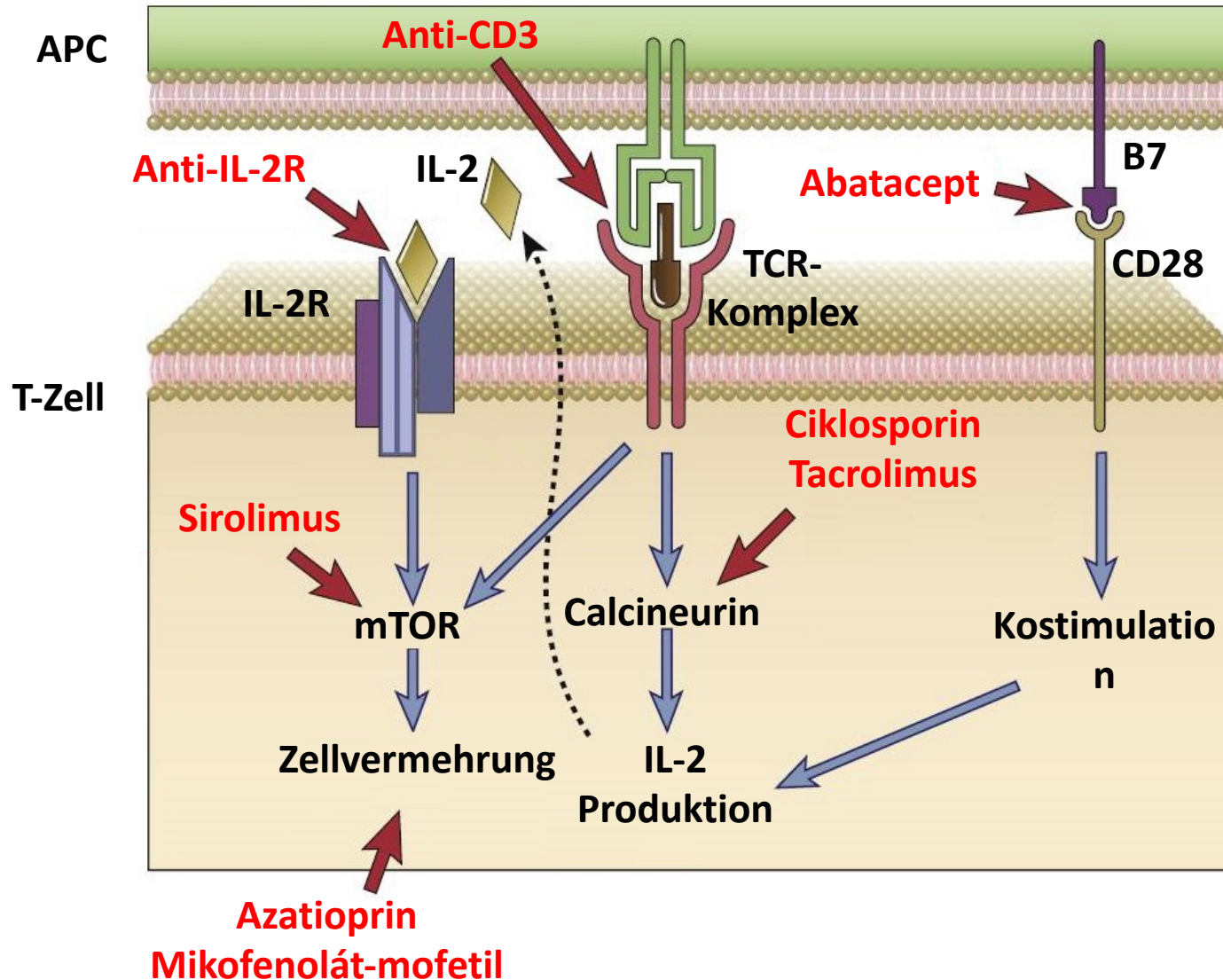
- **Abatacept: Rekombinante Fusionproteine** aus dem extrazellulären Domän von CTLA-4 mit Fc Region von IgG1, benutzt gegen Rheumatoid Arthritis.^[32.]
- Die CTLA-4 hat **hochere Affinität gegen B7**, als die CD28!

Abatacept bindet **bindet an B7** an den APC.

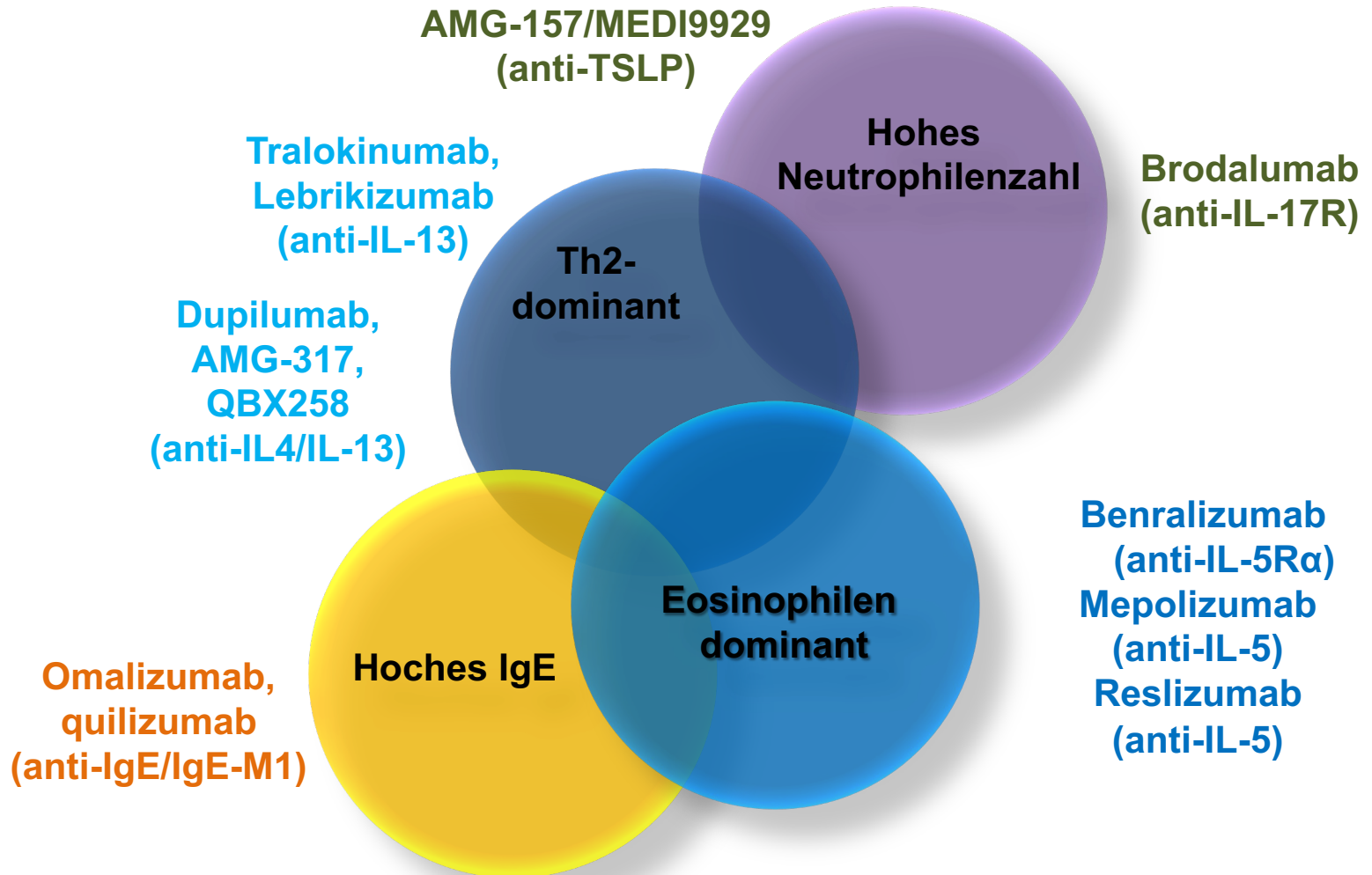
Die T-Zellen haben keine **freie B7 zu binden** → **KEIN KOSTIMULATION**



Möglichkeiten in der Hemmung von T-Zellen (Zusammenfassung)



Neue therapeutische Möglichkeiten in Asthma



Markt der therapeutischen Antikörper^[23.]



1 g Gold

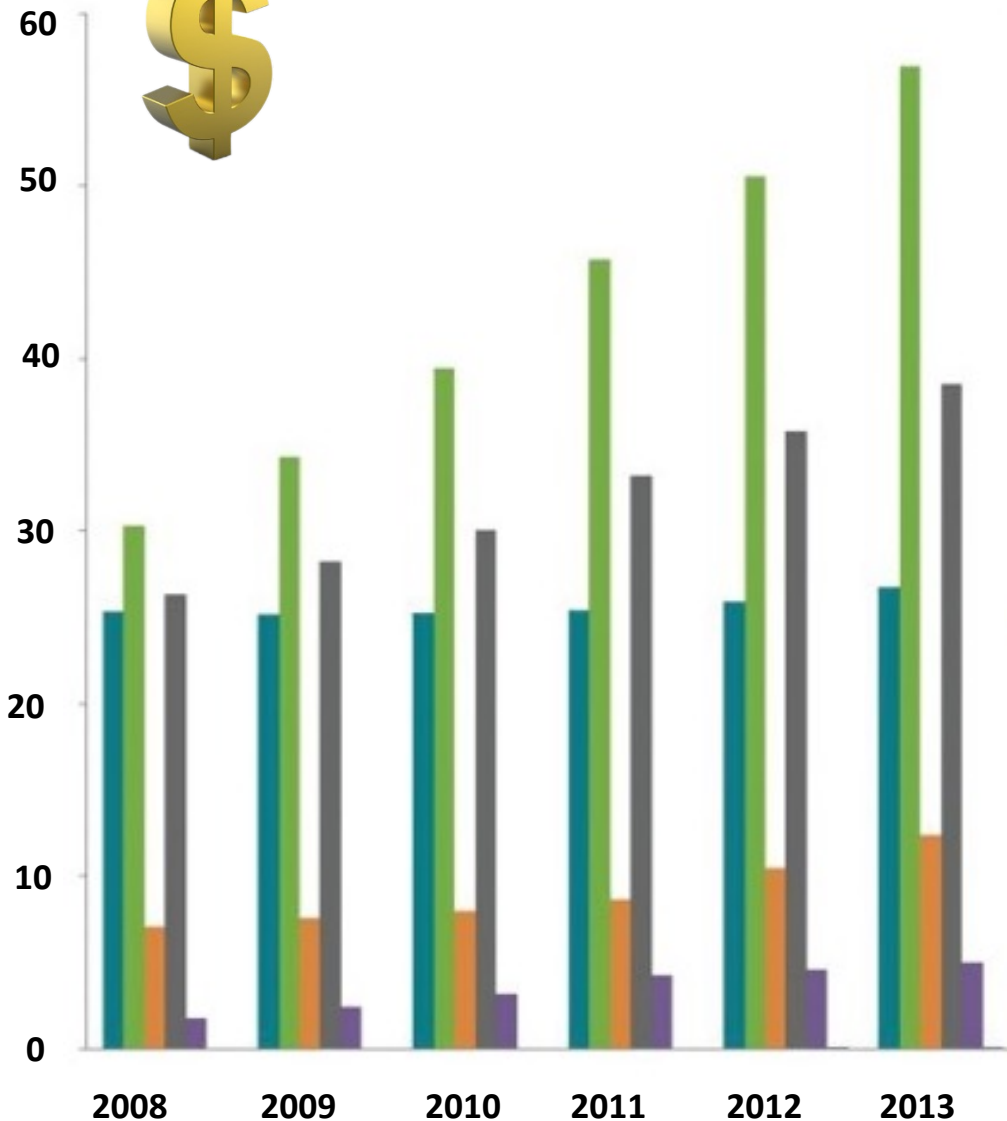
vs 100 mg Infliximab

39.84 \$

1025 \$ (USA)

(2016.02.13.)

Verkäufe (Milliarden USD)



- Rekombinante Proteine in Säugtierzellkulturen produziert (133 Kg in 2013)
- **Monoklonale Antikörper** in Säugtierzellkulturen produziert (8182 Kg in 2013)
- **Monoklonale Antikörper** Fragmente, Konjugate oder Fusionsproteine in Säugtierzellkulturen produziert (1677 Kg in 2013)
- Rekombinante Proteine (inkl. Insulin) durch Mikrobenfermentation (8497 Kg in 2013)
- **Monoklonale Antikörper** durch Mikrobenfermentation produziert (102 Kg in 2013)
- Produkte von Pflanzenzellkulturen (189 g in 2013)