

**Pekka Kurki**

LKT

Tutkimusprofessori, emeritus, Fimea  
Dosentti, Helsingin yliopisto**Paula Salmikangas**

FT, dosentti

Tutkimusprofessori, Fimea

# Terapeuttisten proteiinien immunogeenisyys

Ominaisuuksiensa ja tuotantotapansa vuoksi terapeuttiset proteiinit ovat lähes aina immunogeenisiä. Tämä on osoittautunut ongelmaksi tietyille lääkkeille ja edellyttää erityistä seuranta- ja mahdollista estolääkitystä tai annoksen kasvattamista. Biosimilaarilääkkeiltä vaaditaan erityisiä immunogeenisyystutkimuksia.

Ne ovat osoittaneet, että biosimilaarilääkkeet eivät ole alkuperäislääkkeitä immunogeenisempiä.

**I**mmuunijärjestelmä tunnistaa yleensä terapeuttisen proteiinin vieraaksi. Immuunivaste voi olla haitallinen, mikä on otettava huomioon lääkkeen kehityksessä ja käytössä.

Terapeuttisten proteiinien immunogeenisyys voi johtua itse tuotteesta, potilaasta tai hänen sairaudestaan. Immunogeenisyys voi johtua myös sairauteen käytettävistä muista hoidoista tai lääkkeistä. Proteiinilääkkeiden määrääjät joutuvatkin yhä useammin ottamaan kantaa mahdolliseen immunogeenisyyteen ja sen mahdollisiin seurauksiin potilaan hoidossa.

## Immuunireaktion periaatteet

Immuunijärjestelmän kaksi osaa, spesifinen ja ei-spesifinen, tekevät yhteistyötä ja suojelevat elimistöä vieraiden organismien invaasiolta. Immuunijärjestelmän perustehtävänä on erottaa normaalit omat proteiinit vaurioituneista ja vieraista. Sikiökehityksen ja ensimmäisten syntymän jälkeisten kuukausien aikana T- ja B-lymfosyytit koulutautuvat omien proteiinien tunnistamiseen kateenkorvassa ja suolistossa.

Immuunireaktiossa mahdollinen vieras materiaali fagositoidaan ja

---

## Ensimmäinen merkki lääkevasta-aineista on usein terapeuttisen proteiinin jäännöspitoisuuden lasku.

hajotetaan peptideiksi, jotka esitellään T-lymfosyyteille tunnistusta varten. Jos kyseessä on oma proteiini, immunologinen toleranssi estää immuunireaktion. Immunologinen toleranssi kehittyy lymfosyyttien koulutusvaiheessa, mutta se voi kehittyä myöhemminkin. Immunologinen toleranssi voi jäädä vajavaiseksi tai se voi murtua tietyissä tilanteissa.

### Immunogeenisyyteen vaikuttavat tekijät

Immunogeenisyys liittyy usein proteiinin ihmiselle vieraisiin rakenteisiin, jotka voivat johtua tuotanto-prosessista tai proteiinin tahalliseen muokkaamisesta (esim. fuusioproteiinit). Epäpuhtaudet ja huono säilyvyys lisäävät immunisaatoriskiä merkittävästi. Proteiinin itsellään voi olla immunologinen joko estävä tai stimuloiva vaikutus. Eri proteiinien välillä on raportoitu merkittäviä eroja immunogeenisyydessä. Immunisaatoriski näyttää olevan suurempi ihonalaisessa annossa verrattuna laskimonsisäiseen antoon. Geneettiset tekijät, kuten periytyvästä geeni-muutoksesta aiheutuva proteiinipuutos (esim. A-hemofilia), voivat lisätä immunisaation riskiä. Joihinkin autoimmuunitauteihin liittyy lisääntynyt vasta-ainemuodostus terapeuttisia proteiineja kohtaan.

### Lääkevasta-aineiden mittaaminen

Jokaisen uuden terapeuttisen proteiinin lääkkeen immunogeenisyys tutkitaan osana kliinisiä lääketutkimuksia. Mahdollisia lääkevasta-aineita (anti-drug antibodies, ADA) voi selvittää useilla eri määrittämenetelmillä, joista yleisimmin käytettyjä ovat niin sanotut ELISA-menetelmät (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ja

leimattuun antigeneihin perustuvat bridging-menetelmät. Immunogeenisyyden selvittäminen aloitetaan jo varhaisvaiheen tutkimuksissa, joissa potilaiden seeruminäytteistä tutkitaan mahdolliset vasta-aineet. Positiiviset tulokset varmistetaan inhibitiotestillä, jossa vasta-aineita sisältävään näytteeseen lisätään lääketä ja määritetään inhibitioprosentti. Positiivisiksi varmistetuista näytteistä tutkitaan vielä vasta-ainetiitterit ja mahdolliset lääkettä neutraloivat vasta-aineet.

Lääkkeiden vasta-aineanalytiikka on haasteellista ja vaatii useiden asioiden huomioimista. Menetelmät perustuvat positiivisiin kontrolleihin, joiden tulisi olla ihmisperäisiä. Ihmisen ADA-kontrolleja on kuitenkin hyvin vähän saatavilla kaupallisesti, ja toimijat käyttävät usein eläinperäisiä positiivisia kontrollivalmisteita (esim. apinan vasta-aineita). Lajien väliset erot voivat aiheuttaa eroja analytiikassa, mikä voi vääristää saatavia tuloksia. Toisaalta potilasnäytteiden sisältämät kohdeproteiinit (esim. TNF-alfa) ja itse lääke voivat häiritä määrittämenetelmiä ja vääristää tuloksia. Tutkimusten aikana olisikin varmistettava, että näytteet otetaan ajankohtina, jolloin menetelmiä häiritsevien tekijöiden määrä potilasseerumeissa olisi mahdollisimman alhainen.

### Lääkevasta-aineiden kliininen merkitys

Se, että immuunijärjestelmä tunnistaa terapeuttisen proteiinin, johtaa useimmiten vain tilapäiseen ja usein huomaamatta jäävään immuunireaktioon. Joskus, kuten esimerkiksi insuliinihoidossa, esiintyy pysyvää vasta-ainetuotantoa, jolla ei näytä

olevan olennaista vaikutusta lääkkeen tehoon tai turvallisuuteen. Toisaalta tunnetaan myös tilanteita, joissa vasta-ainemuodostus ja siitä aiheutuvat ongelmat lääkkeen turvallisuudessa ja tehossa voivat estää lääkkeen käytön. Lääkekehityksen ja sitä seuraavan viranomaisarvion tarkoitus on selvittää, onko lääkevasta-aineita todettavissa ja onko niillä merkittäviä vaikutuksia tehoon tai turvallisuuteen.

Tehon heikkeneminen on yleisin lääkevasta-aineiden haitta. Se voi johtua lääkkeen eliminaation nopeutumisesta tai terapeuttisen proteiinin sitoutumisen estosta. Tehoa huonontavat vasta-aineet lisääntyvät hoidon kuluessa. Vähitellen vapaan (sitoutumattoman) terapeuttisen proteiinin pitoisuus laskee liian alhaiseksi ja teho alkaa hiipua. Ensimmäinen merkki lääkevasta-aineista on usein terapeuttisen proteiinin jäännöspitoisuuden (juuri ennen lääkkeen antoa mitattava pitoisuus) lasku.

Tunnetuin esimerkki vakavasta tuoteperäisestä autoimmuunireaktiosta on epoetiini alfa -valmisteen apuaineiden ja pakkauksen muutoksesta seurannut immuunireaktio paitsi tuotteen epoetiinia, myös endogeenista erytropoetiinia vastaan. Vasta-aineet neutraloivat erytropoetiinin, ja yli kahdelle sadalle potilaalle kehittyi vakava haittavaikutus punasoluaplasiassa.

Osalla terapeuttisilla proteiineilla hoitoa saavista potilaista esiintyy yliherkkyysoireita, joiden syntymekanismi voi olla moninainen. Ne ovat kuitenkin yleisempiä lääkevasta-aine-positiivilla potilailla. Yleensä yliherkkyysoireet ilmenevät paikallisreaktioina, ihottumina ja infuusioreaktioina. Anafylaktiset IgE-välitteiset reaktiot ovat mahdolli-

sia, varsinkin entsyymikorvaushoitoa saavilla potilailla. Joskus potilailla on vasta-aineita jo ennen hoidon aloittamista ja ne voivat laukaista histamiinin vapautumisen syöttösoluista.

Immuunivälitteisten reaktioiden aiheuttajina voivat olla myös kiertävät immuunikompleksit. Infliksimabi-vasta-aineita esiintyy lähes puolella jatkuvassa hoidossa olevilla potilailla, mutta vakavat yliherkkyysoireiot ovat suhteellisen harvinaisia. Seerumitaudin kaltaisia vakavia oireita on esiintynyt aloitettaessa infliksimabihoito taudin jälkeen uudelleen. Tämän arvellaan johtuvan siitä, että hoitotauon jälkeen infliksimabi- ja infliksimabi-vasta-aineiden pitoisuudet ovat otollisia haitallisten suurten immuunikompleksien syntyyn plasmassa.

### Lääkevasta-aineet ja hoidon seuranta

Terapeuttisten proteiinien immunogeenisyyden monitorointi on hankalaa vasta-ainemäärittysten teknisistä haasteista johtuen. Tämän vuoksi on mahdotonta vertailla eri aikoina, eri laboratorioissa ja eri menetelmillä saatuja tuloksia keskenään, ja vasta-aineiden rutiininomainen määrittäminen lääkkeen myyntiluvan jälkeen ei yleensä ole perusteltua.

Infliksimabi- ja adalimumabi-vasta-ainemäärittäksiä ja hyytymistekijöiden vasta-ainemäärittäksiä käytetään hoidon seurannassa. Tavoitteena on tunnistaa tilanteet, joissa immunogeenisyys aiheuttaa ongelmia eli tehon tai siedettävyyden huononemista. Jotkut asiantuntijat suosittelivat vasta-ainemäärittysten lisäksi myös lääkkeen pitoisuusmittauksia. Molemmissa vaihtoehdoissa on tärkeää käyttää samaa määrittämenetelmää ja laboratoriota sekä varmistaa, että käytössä on seurantanäytteitä ajalta, jolloin potilaan hoitotasapaino oli hyvä.

### Immunogeenisyyden esto ja oireiden lieventäminen

Elimistön haitallisia immunologisia reaktioita terapeuttiselle protei-

nille voidaan usein lievittää esilääkityksellä, annosta suurentamalla, käyttämällä samanaikaista immunosuppressiivista lääkitystä tai jopa indusoimalla immunologista toleranssia lääkettä kohtaan. Kortikosteroidit ja antihistamiinit ovat usein tarpeellisia estämään odotettavissa olevia yliherkkyysoireita. Immunosuppressiivisella hoidolla voidaan paitsi vähentää immuunireaktiota myös ehkäistä niitä. Monoklonaalisten vasta-aineiden immunogeenisyyttä voidaan selvästi vähentää niveltulehduksen hoidossa samanaikaisella metotreksaattihoidolla, jolloin hoidon teho säilyy pitempään. Terapeuttisten vasta-aineiden vaatima esilääkitys, mahdollisuus suurentaa annosta ja immunosuppressiivisen hoidon tarve mainitaan useimmiten lääkkeen valmisteyhteenvetossa.

### Biosimilaarit ja immunogeenisyys

Biosimilaari sisältää samaa vaikuttavaa ainetta kuin sen vastaava alkuperäislääke. Koska eri valmistajien tuotantoprosessit ovat erilaisia, kyseessä on alkuperäislääkkeen vaikuttavan aineen uusi versio. Biosimilaarikelvyyden tarkoitus on osoittaa, ettei näiden kahden version välillä ole kliinisesti merkittäviä eroja eli että ne ovat vertailukelpoisia. Näihin vertailtavuustutkimuksiin kuuluu aina vertailevia immunogeenisyydetutkimuksia. On pelätty, että alkuperäislääkkeen vaihtaminen biosimilaariin aiheuttaisi immunologisia haittoja. Tällaisesta ei kuitenkaan ole havaittu viitteitä vaihtoja koskevissa tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä.

### Katse tulevaisuuteen

Voidaanko terapeuttisista proteiineista tehdä vähemmän immunogeenisiä? Immunogeenisyysskysymykset lisääntyvät sitä mukaa kuin markkinoille tulee yhä enemmän muokattuja terapeuttisia proteiineja, fuusioproteiineja ja konjugoituja proteiineja. Immunogeenisyyden hoito immuunijärjestelmää lamaamalla lisää haittoja, joten ennaltaehkäisy on tässäkin tapauksessa paras vaihtoehto. Nyky-

sillä menetelmillä voidaan jo tunnistaa proteiineissa T-lymfosyyttejä stimuloivia epitoppeja, jotka voidaan inaktivoida muuttamalla proteiinin aminohapposisäältä. Toinen mahdollisuus on aikaansaada immunologinen toleranssi uudelle proteiinille toleranssia edistävillä peptideillä tai stimuloida säätely-T-lymfosyyttien toimintaa. Tällöin immuunijärjestelmä oppii ehkä sietämään terapeuttisia proteiineja. ●

### KIRJALLISUUTTA

- Baker MP, ym. Immunogenicity of protein therapeutics: The key causes, consequences and challenges. *Self/Nonself* 2010; 1(4): 314–22.
- EMEA/CHMP/BMWP Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins (14327/2006, Rev1).
- Isomäki P. Biologisten lääkkeiden vasta-aineet reumataudeissa - teho katoaa? *Suom Lääkäril* 2014; 34: 2013.
- Krishna M, Nadler SG. Immunogenicity to biotherapeutics – The role of anti-drug immune complexes. *Front Immunol* 2016; 7: 21.
- McKoy JM, ym. Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. *Transfusion* 2008; 48(8): 1754–62.
- Wadhwa M, ym. Immunogenicity assessment of biotherapeutic products: An overview of assays and their utility. *Biologicals* 2015; 43: 298–306.
- Van de Weert M, Møller E. H, toim. Immunogenicity of biopharmaceuticals (e-kirja). Springer publishing, 2008.

