

# **Biologická léčba v kardiologii**

---

**Jan Bultas**

Farmakologický ústav

3. LF UK Praha

**XXV výroční sjezd ČKS,**

**Brno 2017**

# „Biologická léčba“

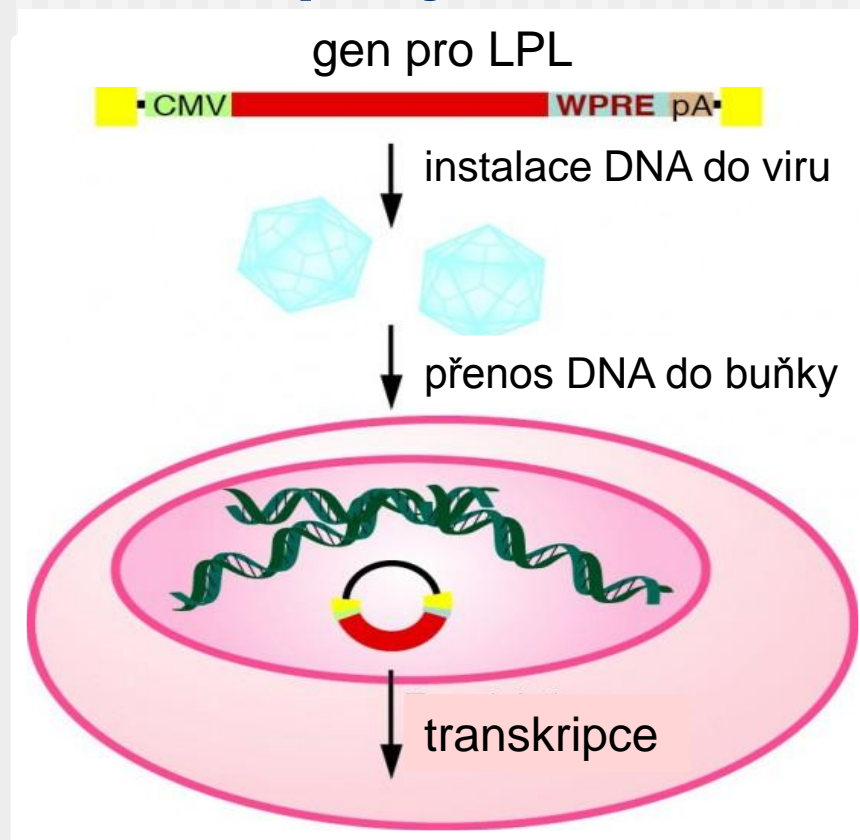
## léčebné užití tělu vlastních molekul či tkání

---

- **substituce proteinů** (nejen defektních)
  - enzymů, hormonů, apolipoproteinů, transkripčních faktorů, ...
- **buněčná léčba** – kmenovými bb.,...
- **genová léčba** – inhibice, substituce, aktivace
- **inhibice/aktivace regulačních systémů**
  - monoklonálními protilátkami
  - interferující RNA (miRNA)

# Prvá genová léčba – *alipogen* (Glybera®)

- léčba deficiencie lipoproteinové lipázy
- transmise genetické informace do všech buněk těla pomocí triliónů virových částic
- cena 1,6 mil. USD/pac.



# Monoklonální protilátky (mAb)

## - exploze „biologické“ léčby

- v éře „molekulárního“ přístupu k léčbě můžeme inhibovat funkci přesně definované molekuly, konkrétní struktury
- >500 různých monoklon. protilátek:
  - *onkologie*
  - *autoimunní choroby*
  - *Alzheimerova choroba*
  - *infekční choroby*
  - *alergie*
  - *kardiovaskulární choroby*

# Příklady cílových struktur působení mAb

---

- regulátory metabol. a reparačních dějů
  - *cytokiny aj. – TNF $\alpha$ , IL, sclerostin, RANKL,...*
  - *enzymy – transferázy, konvertázy,...*
  - *receptory – HER1,2,...*
  - *transportéry, iontové kanály,...*
- somatické buňky (*tumorózní bb.,...*)
- cizorodé antigeny (bakterie, viry,...)

# Historie vývoje

## cesta dlážděná řadou Nobelových cen

Astrid Fagraeus objevil, že za tvorbu protilátek jsou zodpovědné B buňky (plazmatické buňky)<sup>5</sup>

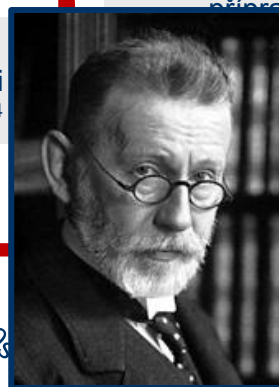
Paul Ehrlich navrhuje „teorii postranních řetězců“ pro interakci mezi protilátkou a antigenem (teorie zámek-klíč)

Objev tetanového a difterického antitoxinu



1901 Nobelova cena  
Emil Adolf von Behring

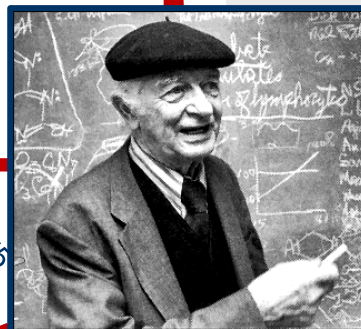
Linus Pauling potvrzuje teorii zámku a klíče<sup>4</sup>



1908 Nobelova cena  
Paul Ehrlich

První mAb schválená ke klinickému použití u rejekce transplantátu: Muromonab-CD3 – myší protilátka<sup>1,2</sup>

César Milstein a Georges Köhler vyvinuli metodu pro výrobu „vlastních“ protilátek in vitro prostřednictvím přirozeny hybridomu



1954 Nobelova cena  
Linus Pauling

**Daclizumab** – první humanizovaná mAb (rejekce transplantátu)

**Abciximab** – první chimérická protilátka (fragment)

Adalimumab – antiTNF $\alpha$  první plně humánní mAb

**Alirocumab, evolocumab** – první plně humánní mAb PCSK9-inhib.

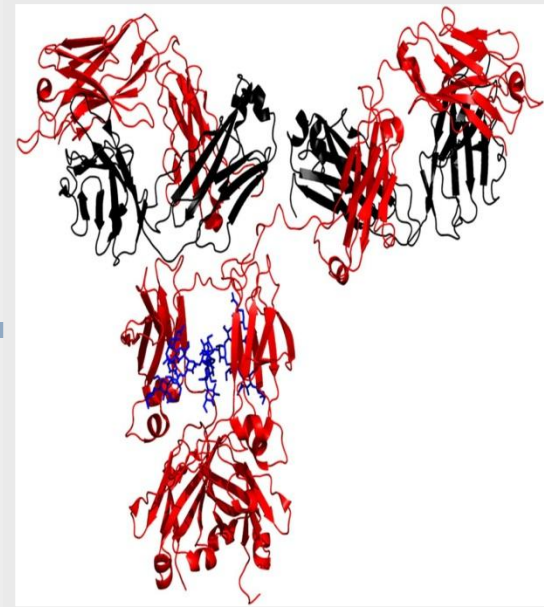
**Idarucizumab** - fragment humaniz. (antidotum (igatranu))



1984 Nobelova cena  
César Milstein

2015

# Struktura a funkce imunoglobulinu



- produkce B-buňkami
- imunitní odpověď na různé noxy
- 5 isotypů Ig (cirkulující či vázané)
  - **IgM** – multivalentní rychlá aktivace fagocytózy
  - **IgD** – význam v maturaci B-bb.
  - **IgA** – secernovány do vnějších sekretů (sliny, mléko,...)
  - **IgE** – alergické reakce, kontrola fce mastocytů,...
  - **IgG** – cílená odpověď „druhé fáze“,  $\approx 80\%$  všech Ig, vysoká specifita a dlouhý efekt ( $t_{1/2}$  – 3 týdny) terapeut. monoklon. protilátky jsou typu IgG

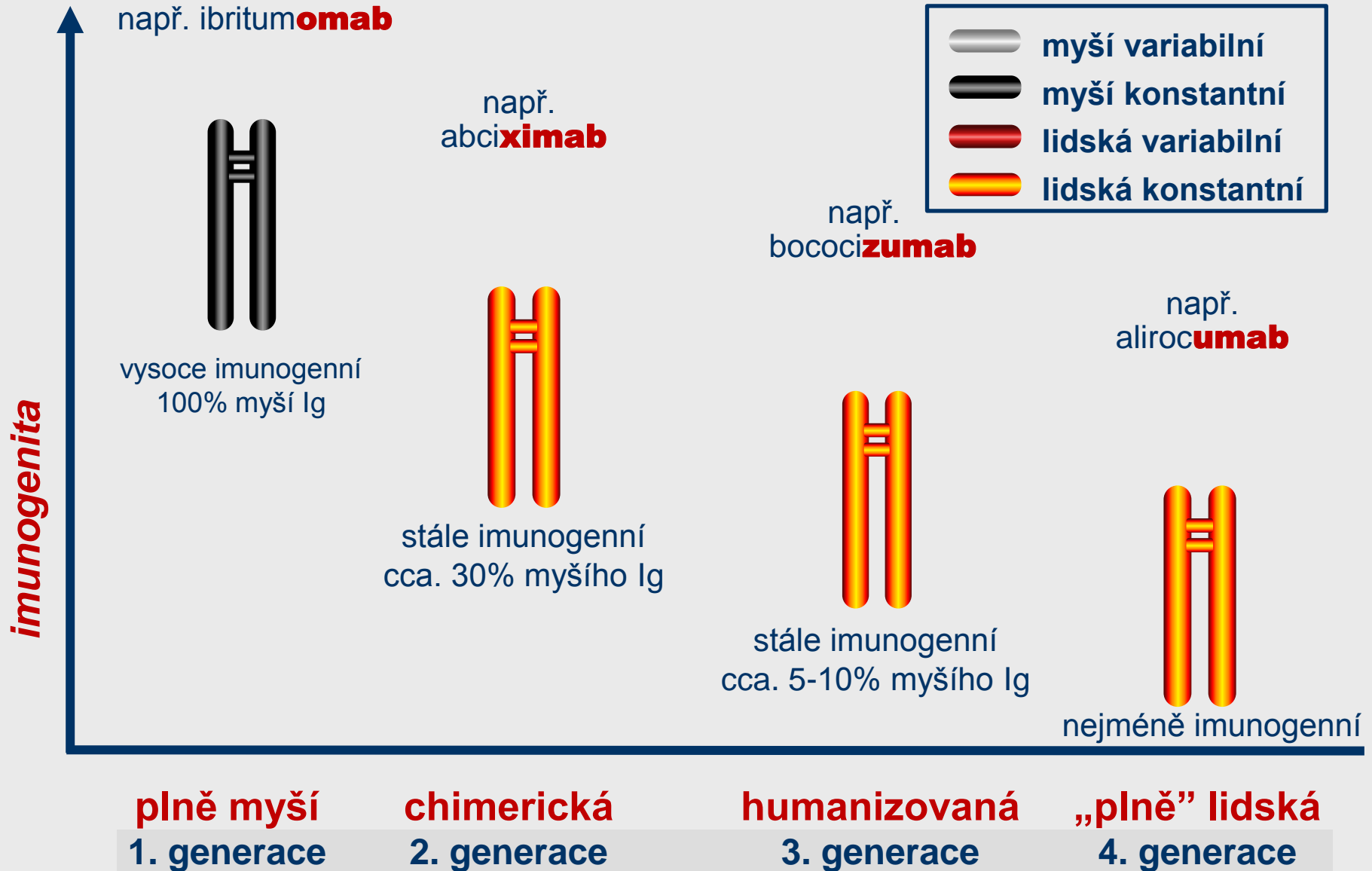
# Protilátky – imunoglobuliny

**variabilní oblast** – rozpoznání  
a vazba specifického cíle (antigenu)





# Vývoj monoklonálních protilátek



# Inkompletní protilátky – fragmenty imunoglobulinů

## základní typy fragmentů imunoglobulinu vázajících protilátku

**Fab**



**F(ab)<sub>2</sub>**



**scF**

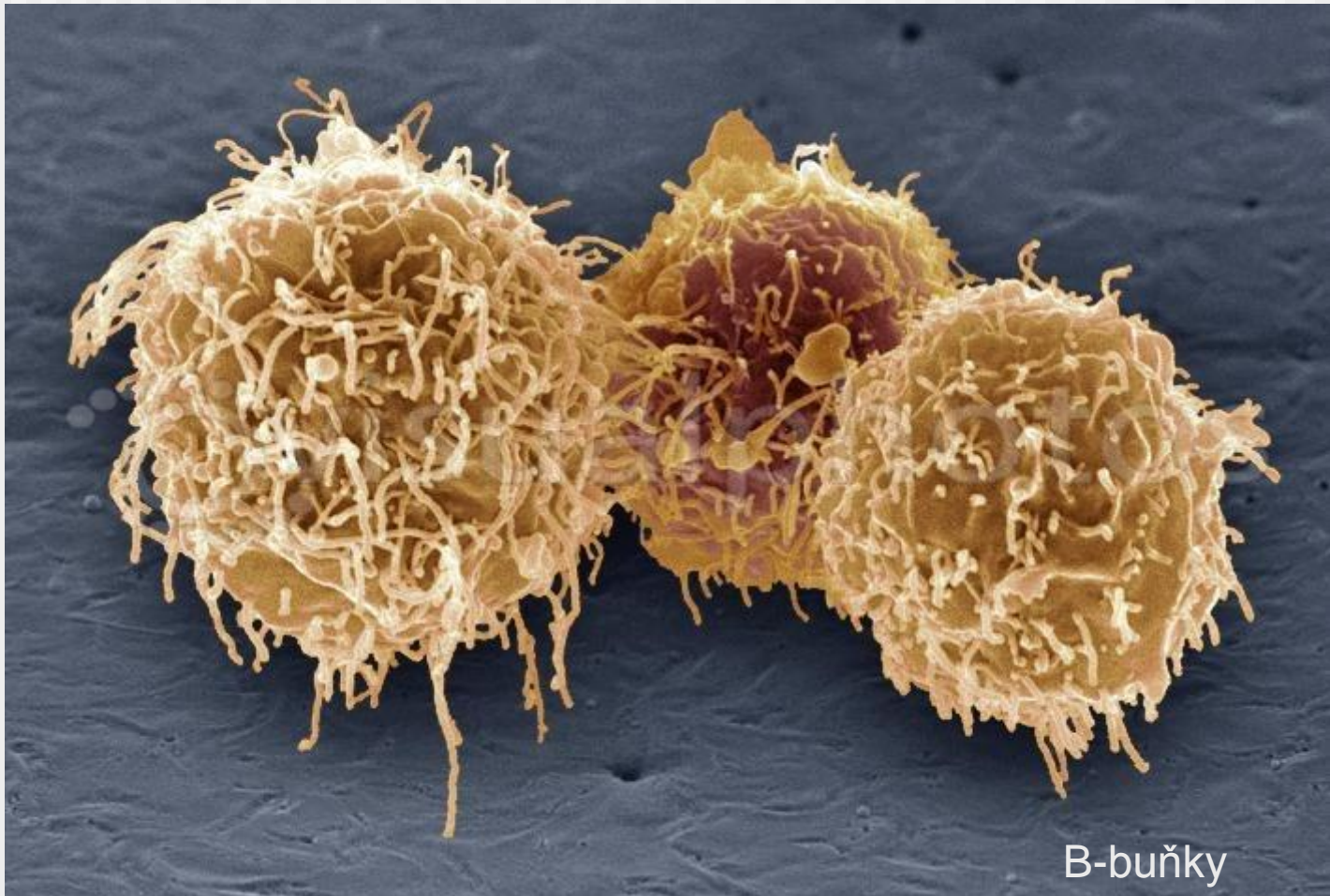
„single chain“ fragmenty

lepší dostupnost po s.c. podání, nižší náklady,  
**výrazně rychlejší degradace**

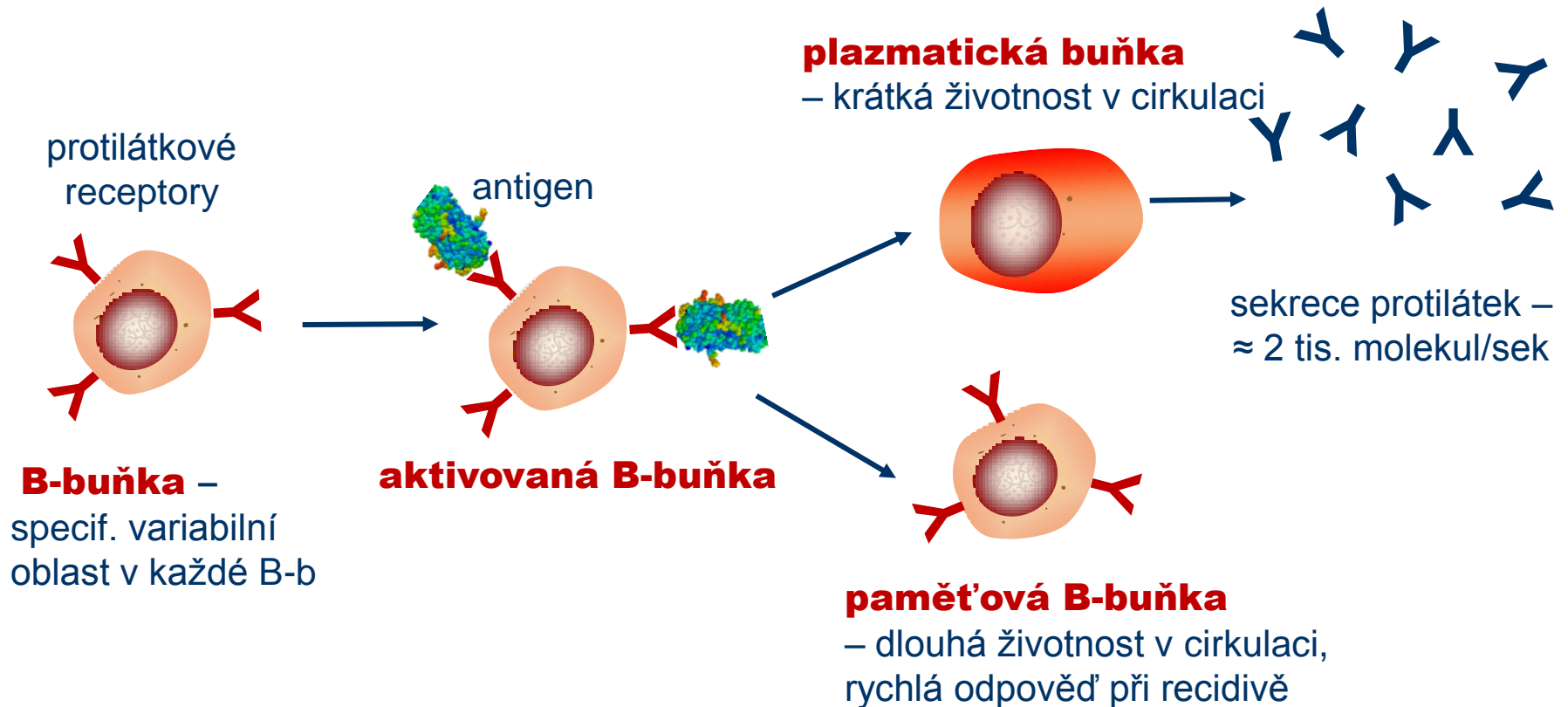
např.: *idarucizumab* (antidotum dabigatranu)

# Tvorba imunoglobulinů – polyklonální vs. monoklonální

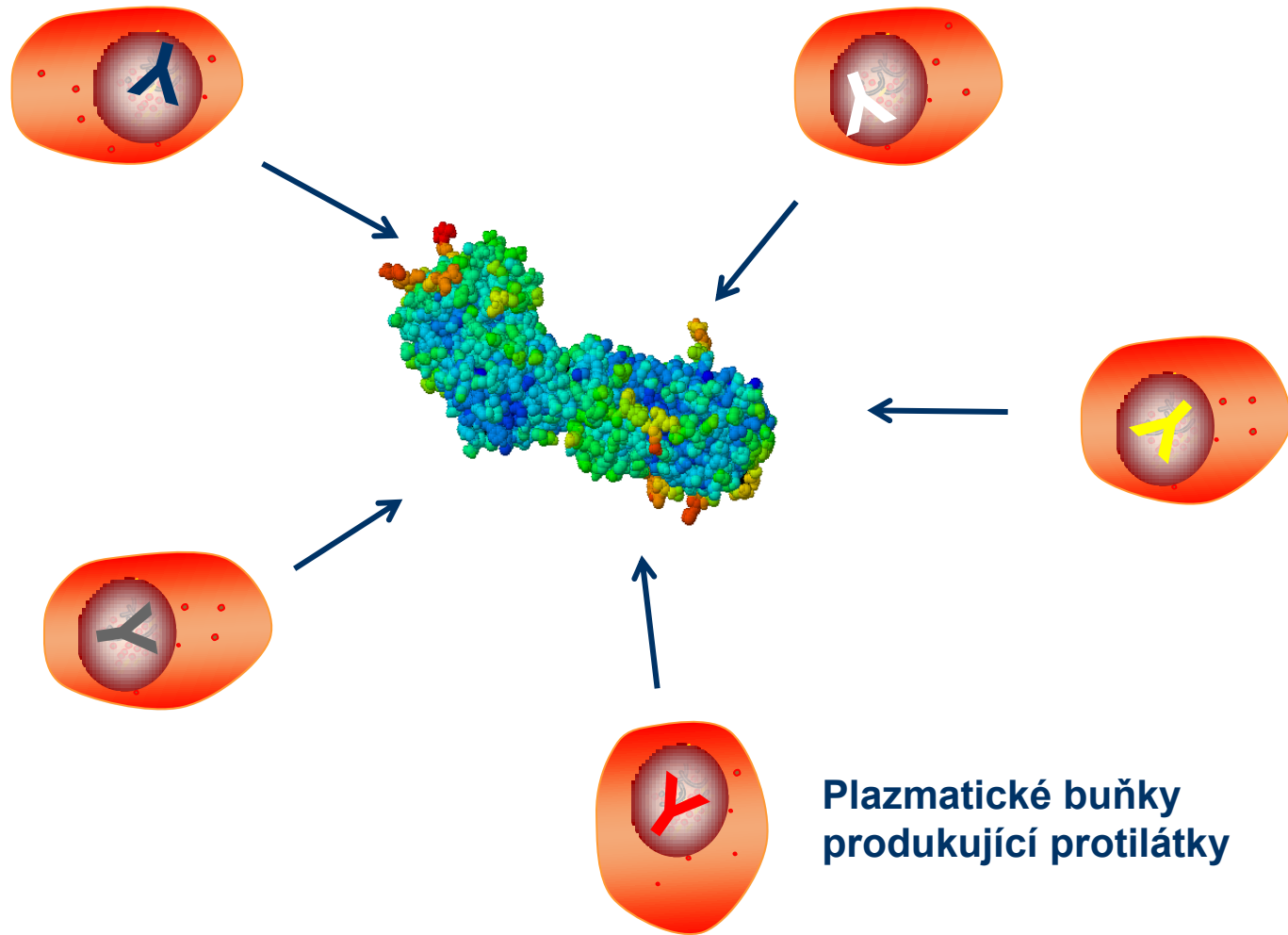
---



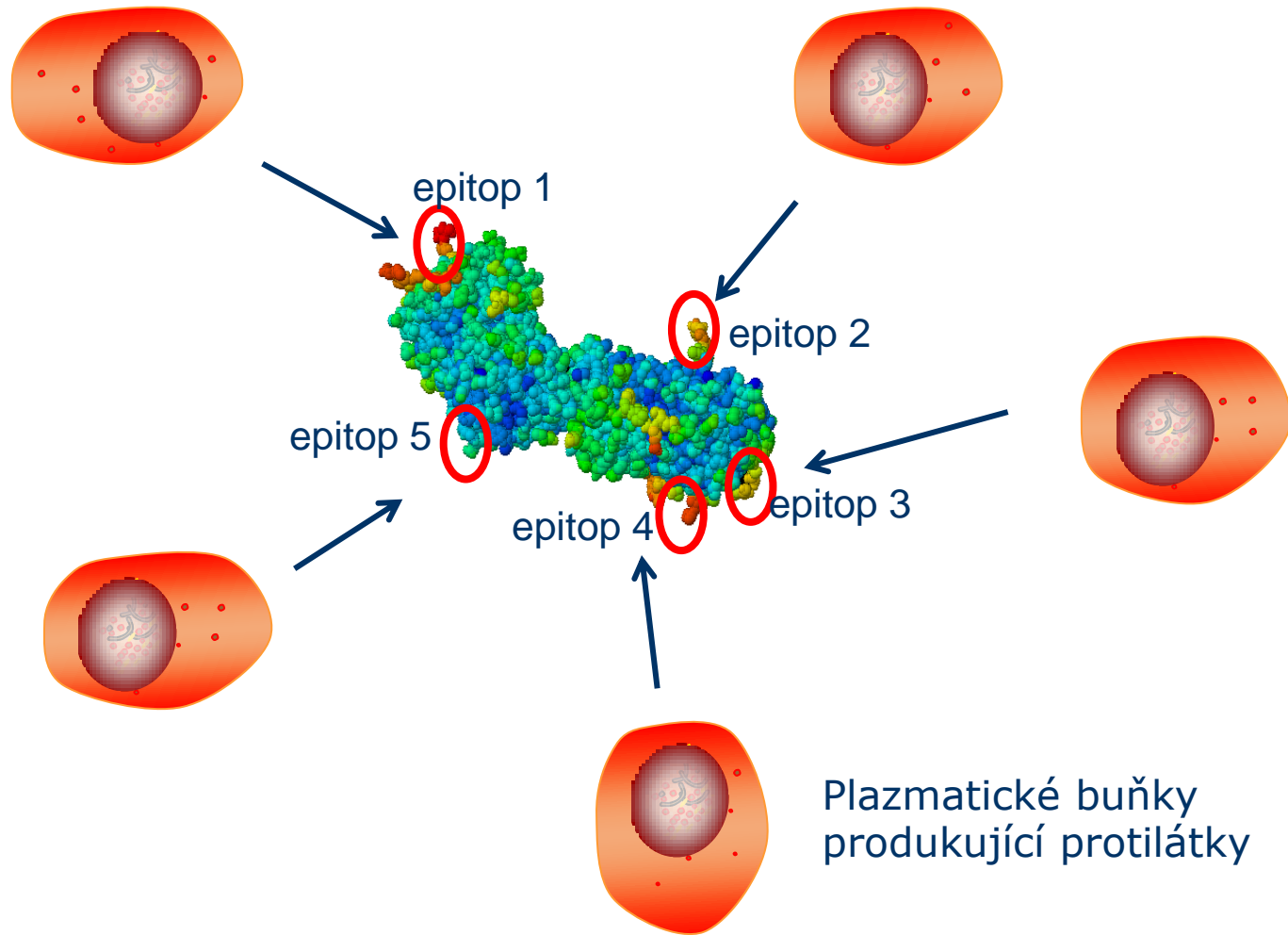
# Sekrece imunoglobulinů B-buňkami



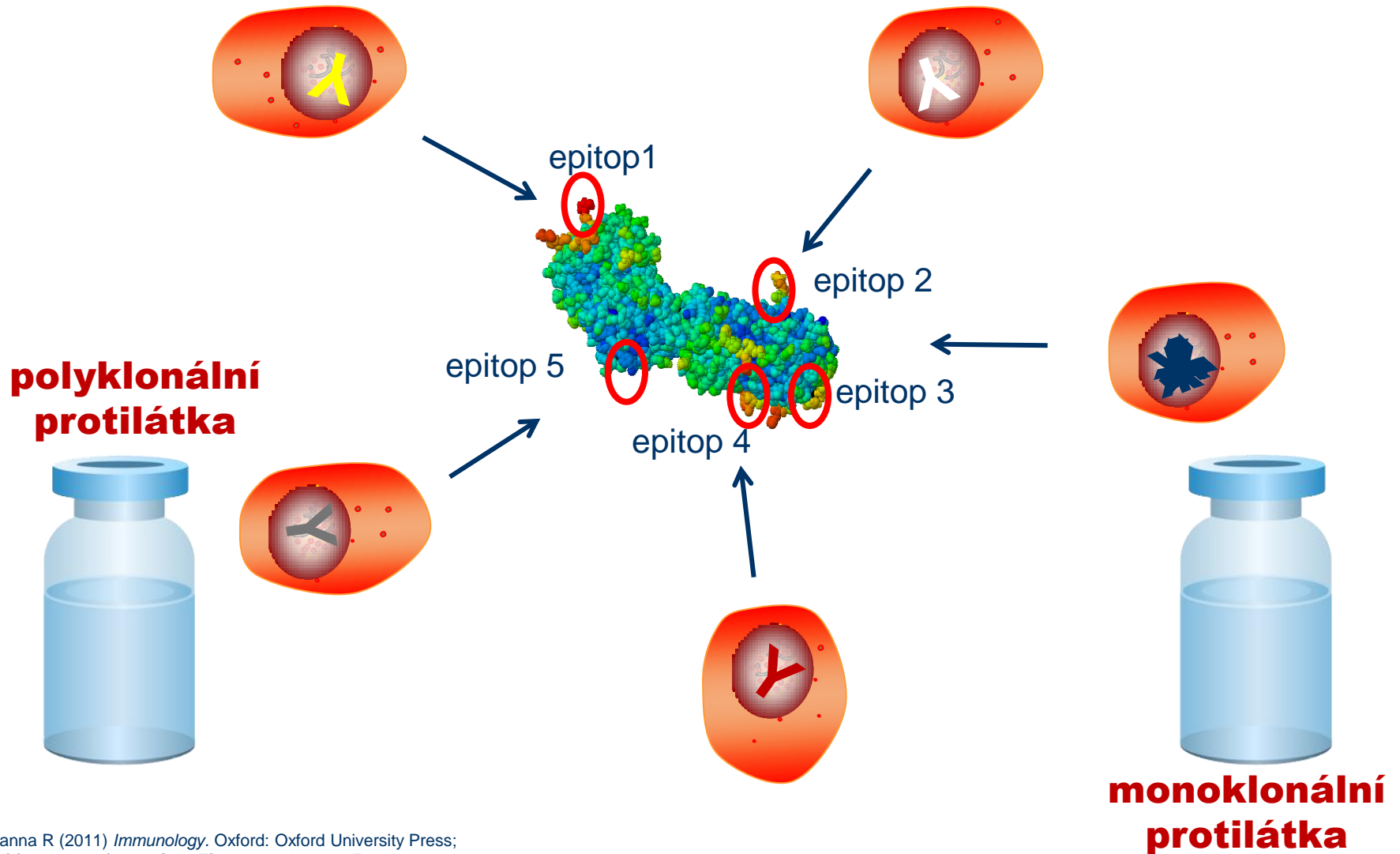
# Početné B-buňky produkují protilátky, které se vážou na různé oblasti antigenu



# Početné B-buňky produkují protilátky, které se vážou na různé oblasti antigenu



# Polyklonální vs. monoklonální protilátky



# **Způsob aplikace**

## **– rozdíly v působení**

---

### **■ nitrožilní**

- **kompletní biol. dostupnost**
- **možnost aplikace velkého množství látky**
- **vyšší riziko alerg. reakce a nižší komfort**

### **■ podkožní a intramuskulární**

- **nižší biol. dostupnost (25-95%)**
- **možnost autoaplikace doma**
- **vyšší bezpečnost**



# Eliminace z cirkulace

- **zprostředkovaná cílovou strukturou**
  - po vazbě na antigen rychlá eliminace endocytózou, degradace v lysozomu
  - závislost na vazbě s antigenem, při jeho nedostatku je eliminace *nelineární*
- **zprostředkovaná RES** (endotelie, fagocyty,...)
  - pomalejší, ale *lineární* eliminace
  - vazba humánních Ig na **Fc receptor** buněk RES, výrazné prodloužení účinku, vysvětluje krátkodobý efekt myších Ig

# **Monoklonální protilátky: potenciální omezení**

---

- **nutnost parenterální aplikace (s.c., i.v.)**
- **zpravidla vyšší náklady**
- **imunogenita – tvorba protilátek proti mAB (vyšší riziko u myších mAB)**
- **bezpečnostní profil monoklon. protilátky obvykle souvisí s cílovou strukturou a je specifický pro terapeutickou oblast použití**

# **NÚ - specifická toxicita**

## **- imunitní reakce**

- **toxicita vazbou na cílovou strukturu**
  - specifická podle mechanismu účinku – např. anti TNF $\alpha$  potlačuje imunitní odpověď – vyšší riziko infekce
- **toxicita imunitní reakcí**
  - relativně vzácná u humánních mAb
  - snížení výsledného efektu (zvýšená eliminace či inaktivace mAb)
  - lokální či celková imunitní reakce (pruritus, exantém,...)

# Srovnání se „*starými tahouny*“ – tj. s klasickými léčivy



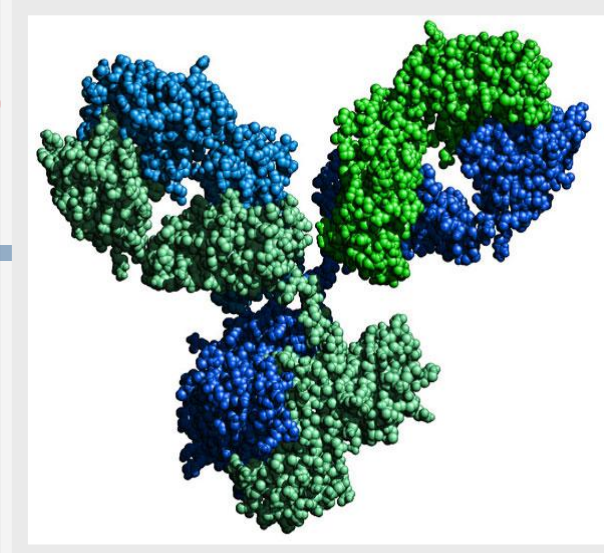
# Rozdíly mezi biologickými (makromol.) a klasickými (malomolekul.) léčivými

velké molekuly (biologika)	malé molekuly (malomolekulární léky)
produkce geneticky upravenými buňkami nebo purifikované z přírodních zdrojů	syntetizované chemicky nebo purifikované z přírodních zdrojů
mimořádně vysoká specifita	dostatečná specifita, někdy však variabilní
výhradně parenterální podání	zpravidla perorální podání
eliminace endocytózou po vazbě na antigen, či fagocytózou v RES	metabolizovány a eliminovány játry a ledvinami
účinek výhradně extracelulárně	účinek intracelulárně i extracelulárně
lékové interakce nepravděpodobné	relativně časté lékové interakce
delší poločas (týdny), méně častá frekvence podání (1x za 2-4 týdny)	kratší poločas, častější frekvence podání (1 až vícekrát denně)
zpravidla neprocházejí HE bariérou	některé procházejí HE bariérou
mohou být imunogenní	imunogenní jen vzácně

# Monoklonální protilátky v kardiologii

Název mAb	Rok	Indikace	Komentář	Obch. název
<b><i>abciximab</i></b>	1994	protidestičková léčba, inhibitor GP rec. IIb-IIIa,	<i>chimerický fragment (Fab) inhib. rec. IIb/IIIa trombocytů</i>	ReoPro
<b><i>digoxin Immune Fab</i></b>	2001, 2008	digoxinová toxicita	<i>fragment ovčího Ig (Fab) vázajícího digoxin</i>	DigiFab, DigiBind
<b><i>alirocumab, evolocumab</i></b>	2015	hypolipidemikum, inhibice konvertázy PCSK9 – zvýšení nabídky LDL-rec. a snížení nabídky apoB100	plně <i>humánní</i> mAb – blokuje vazbu PCSK9 na LDL-rec. a na apoB100 –	Praluent, Repatha
<b><i>idarucizumab</i></b>	2015	antidotum dabigatranu	<i>humanizovaný fragment myší protilátky (Fab) vázající volný dabigatran</i>	Praxbind
<b><i>MEDI2452</i></b>	klinické hodn.	antidotum tikagreloru	<i>fragment humánní protilátky (Fab) – vázající tikagrelor</i>	-
<b><i>caplacizumab</i></b>	klinické hodn.	antitrombotikum, trombotická trombocytopen. purpura	<i>humanizovaný fragment variabilní domény myší protilátky (nanobody), blokáda vazby trombocytu na multimery vWF</i>	-

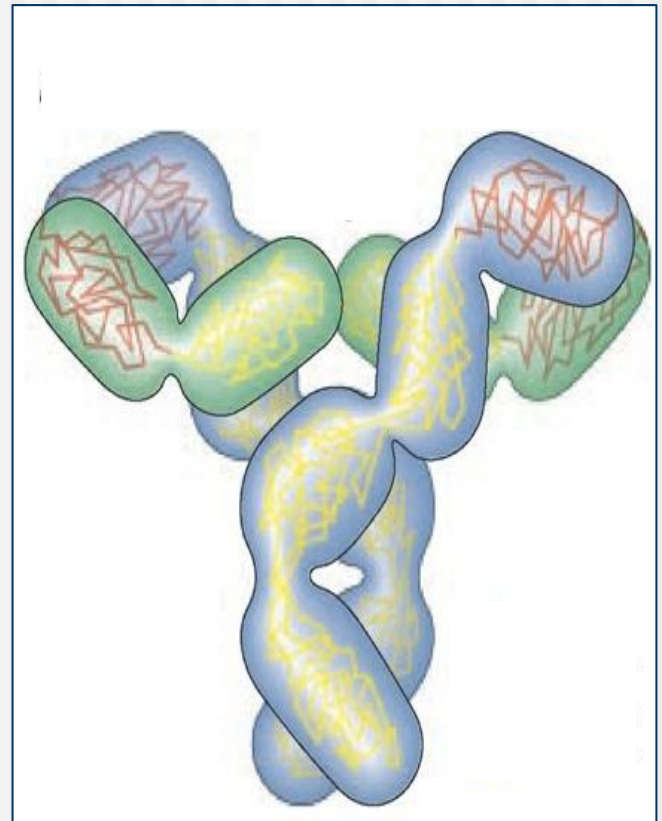
# ***Abciximab (ReoPro®)***



- **protidestičkový lék**
  - **blokáda agregace**
- **blokáda vazných receptorů IIb/IIIa**
- **fragment chimérické protilátky (myší/lidské) anti rec. IIb/IIIa**
- **inhibice agregace u vaskulárních intervencí a akut. koron. příhod**

# ***Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>)*** ***Evolocumab (Repatha<sup>®</sup>)***

- plně humánní mAB
- nízké riziko vzniku neutralizačních protilátek
- specifická inhibice vazby PCSK9 na LDL- R
- efekt přetrvávající 2-4 týdny po s.c. podání



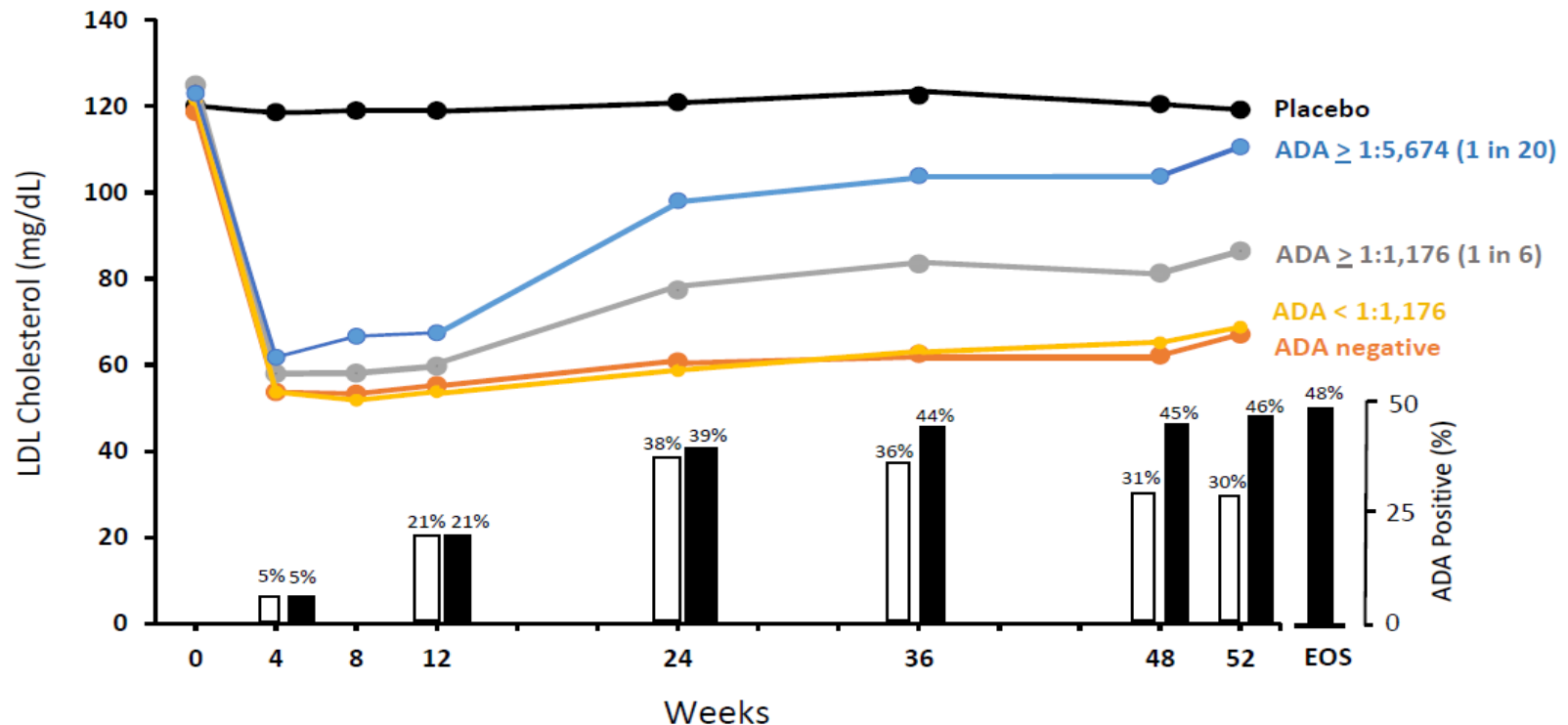


# Bococizumab - humanizovaná mAB

- riziko vzniku neutralizačních protilátek (≈20%)

## The SPIRE Bococizumab Lipid Lowering Trials :

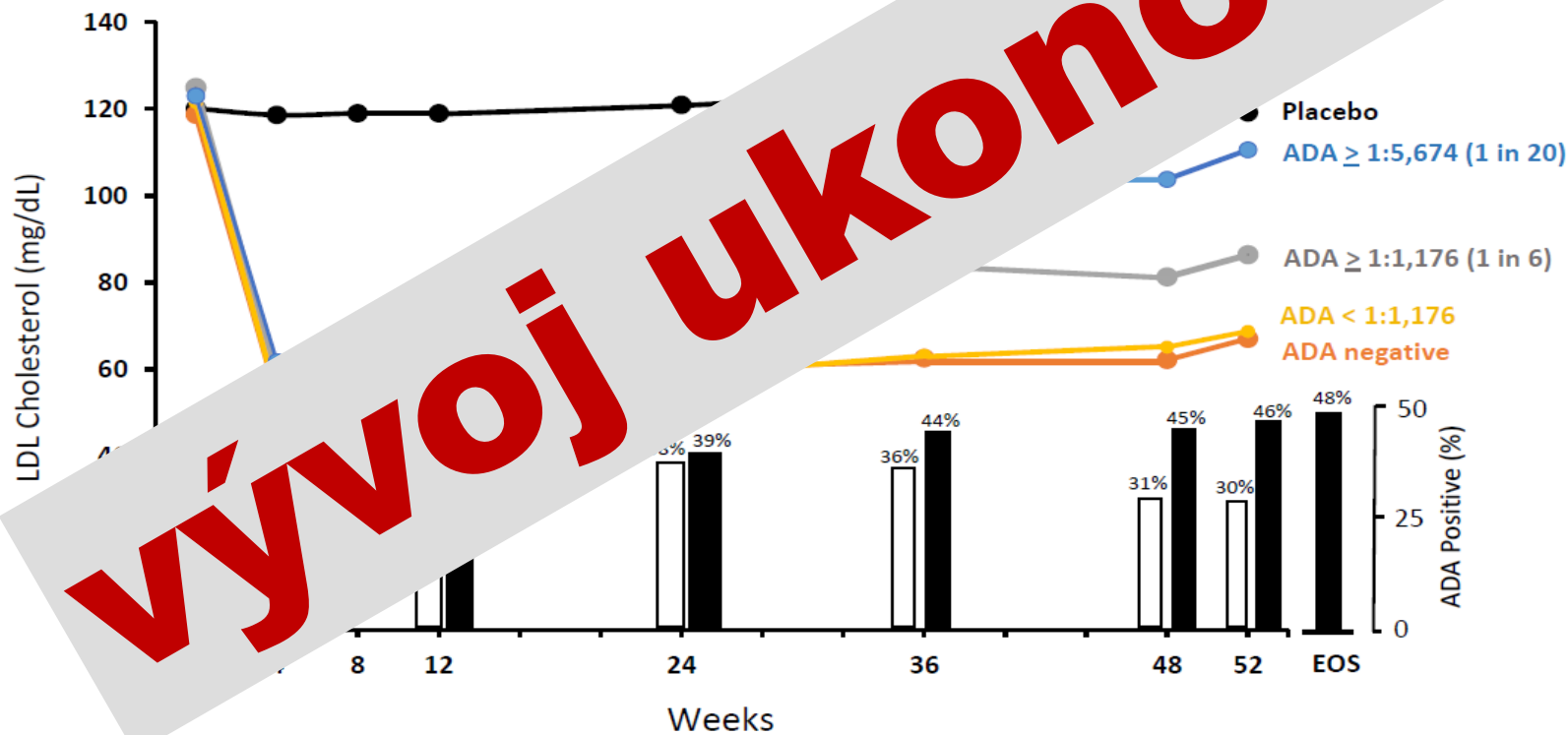
Development of Antidrug Antibodies (ADAs) and Attenuation of LDL Response Over Time



# Bococizumab - humanizovaná mAB

– vyšší riziko vzniku neutralizačních protilátek

The SPIRE Bococizumab Lipid Lowering Trials :  
Development of Antidrug Antibodies (ADAs) and Attenuation



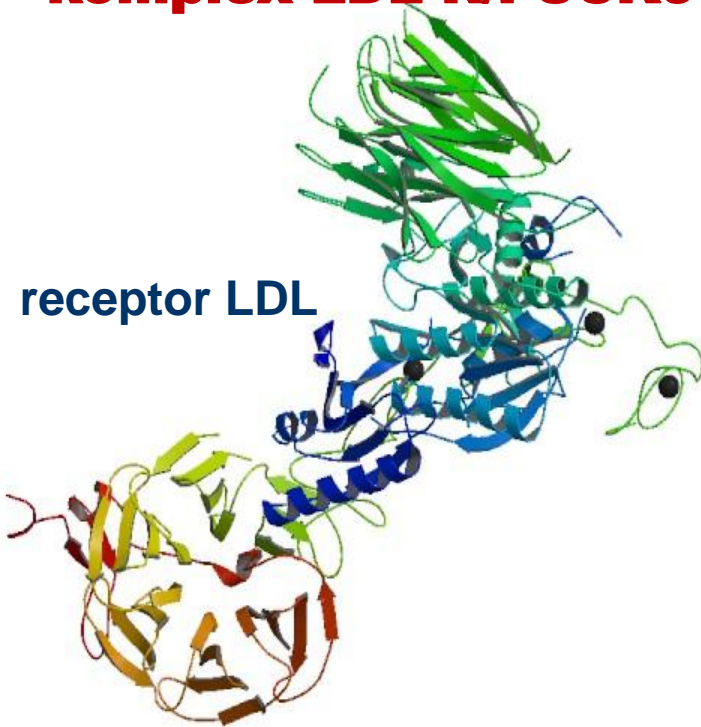
**...inu někdy se chybička vloudí**



# Izoenzym PCSK9

(proproteinová konvertáza subtilisin/kexinového typu - 9)

## komplex LDL-R/PCSK9



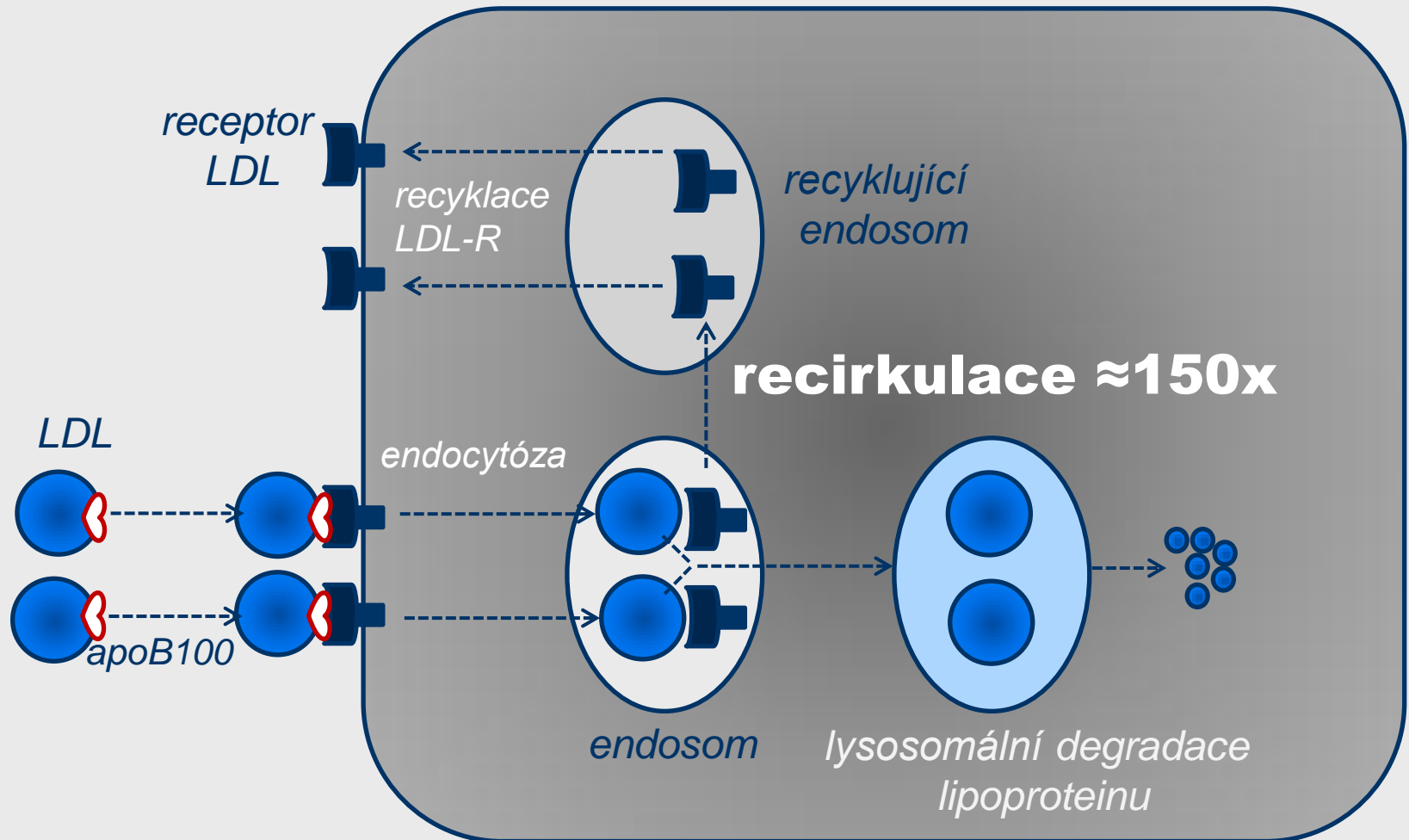
receptor LDL

izoenzym PCSK9

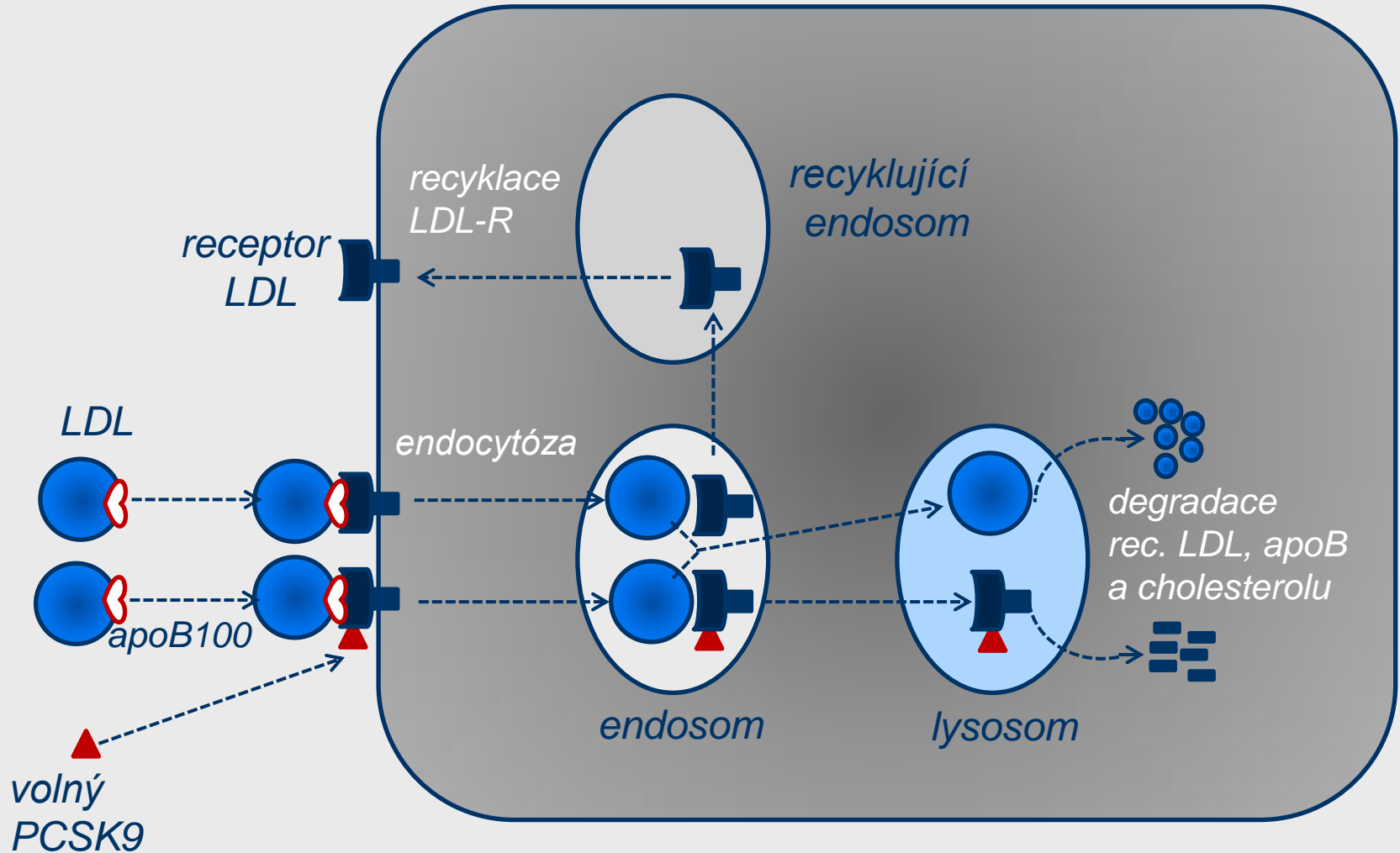
## proproteinové konvertázy

- soubor 9 enzymů aktivujících proproteiny (prohormony, proenzymy,...)
- aktivace insulinu, natriuret. peptidů,...
- kontrola metabolismu lipidů, glycidů, krevního tlaku,...
- „historické“ označení izoenzymů podle podobnosti s proteiny stěny kvasinek

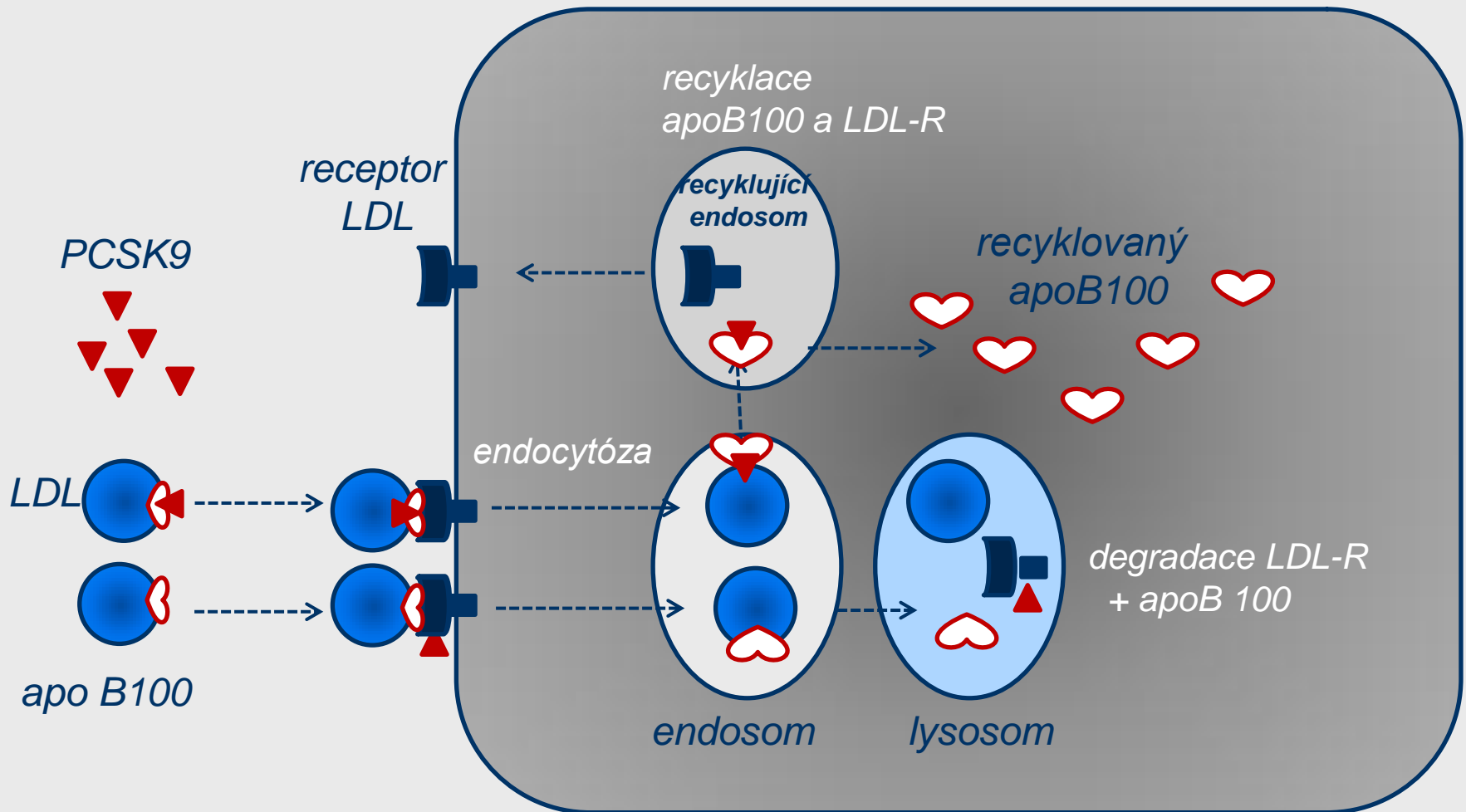
# Regulační funkce izoenzymu PCSK9 - kontrola recyklace receptoru LDL



# Regulační funkce izoenzymu PCSK9 - kontrola recyklace receptoru LDL

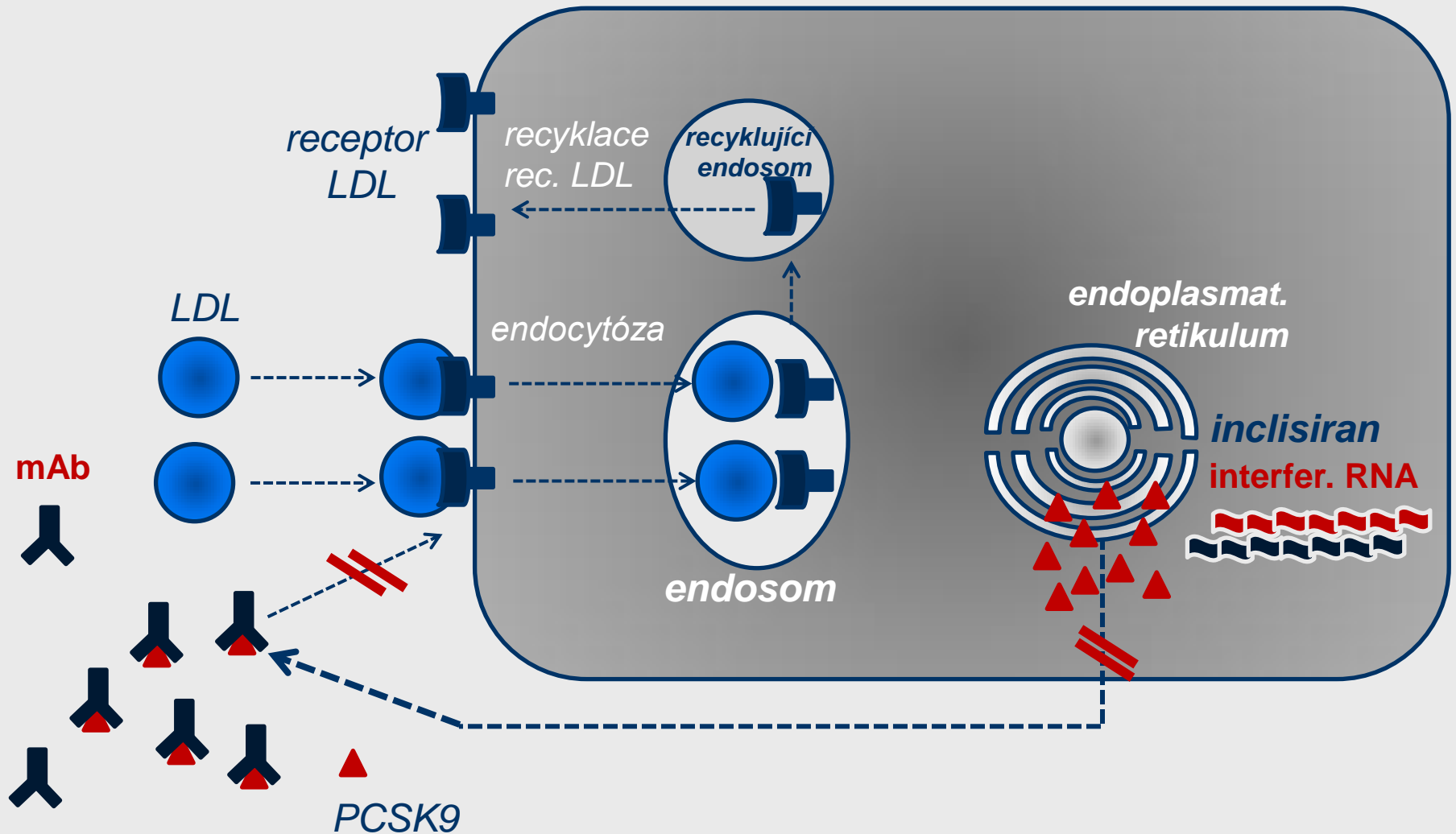


# Regulační funkce izoenzymu PCSK9 - kontrola recyklace apoB100



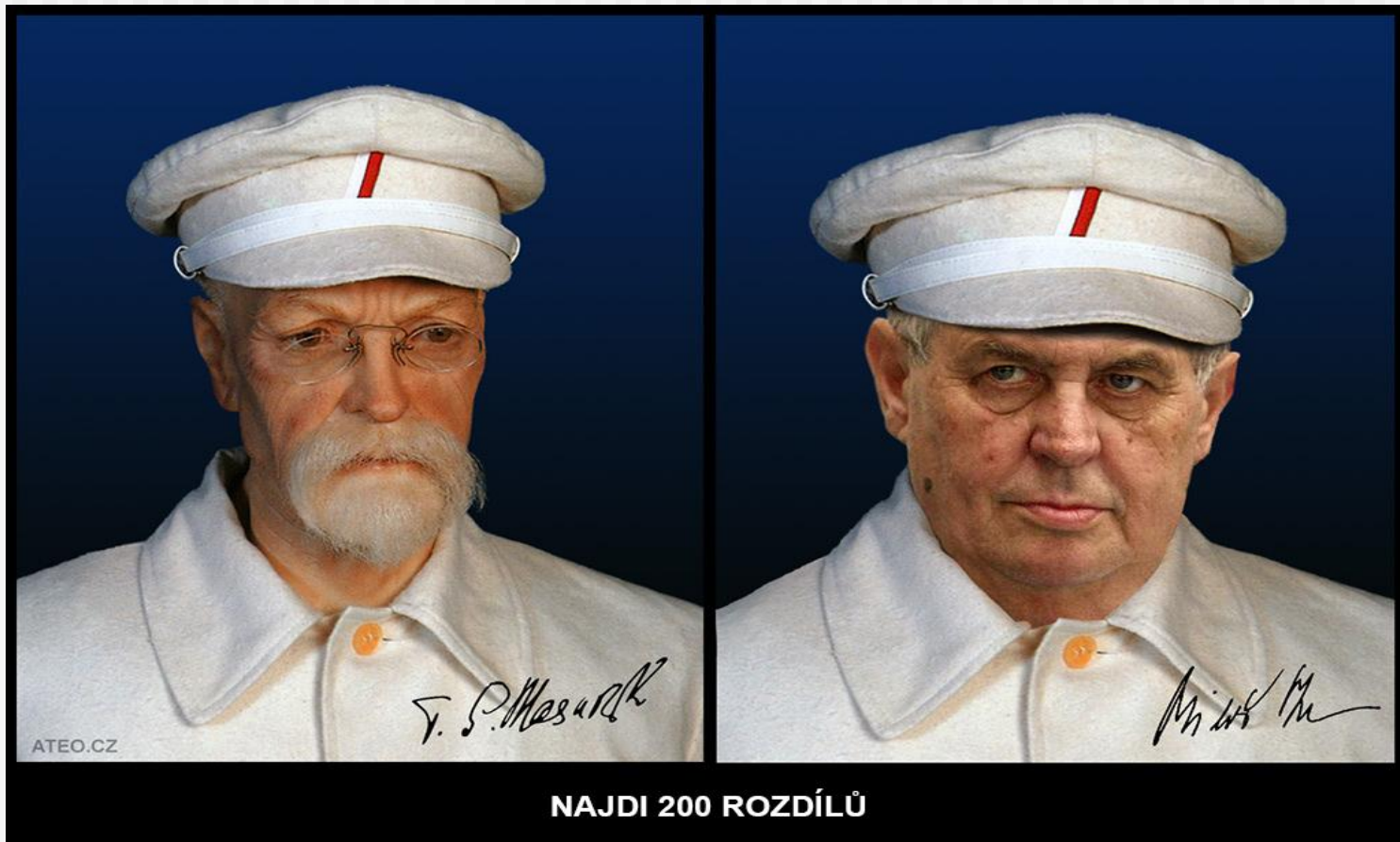
# Blokáda izoenzymu PCSK9

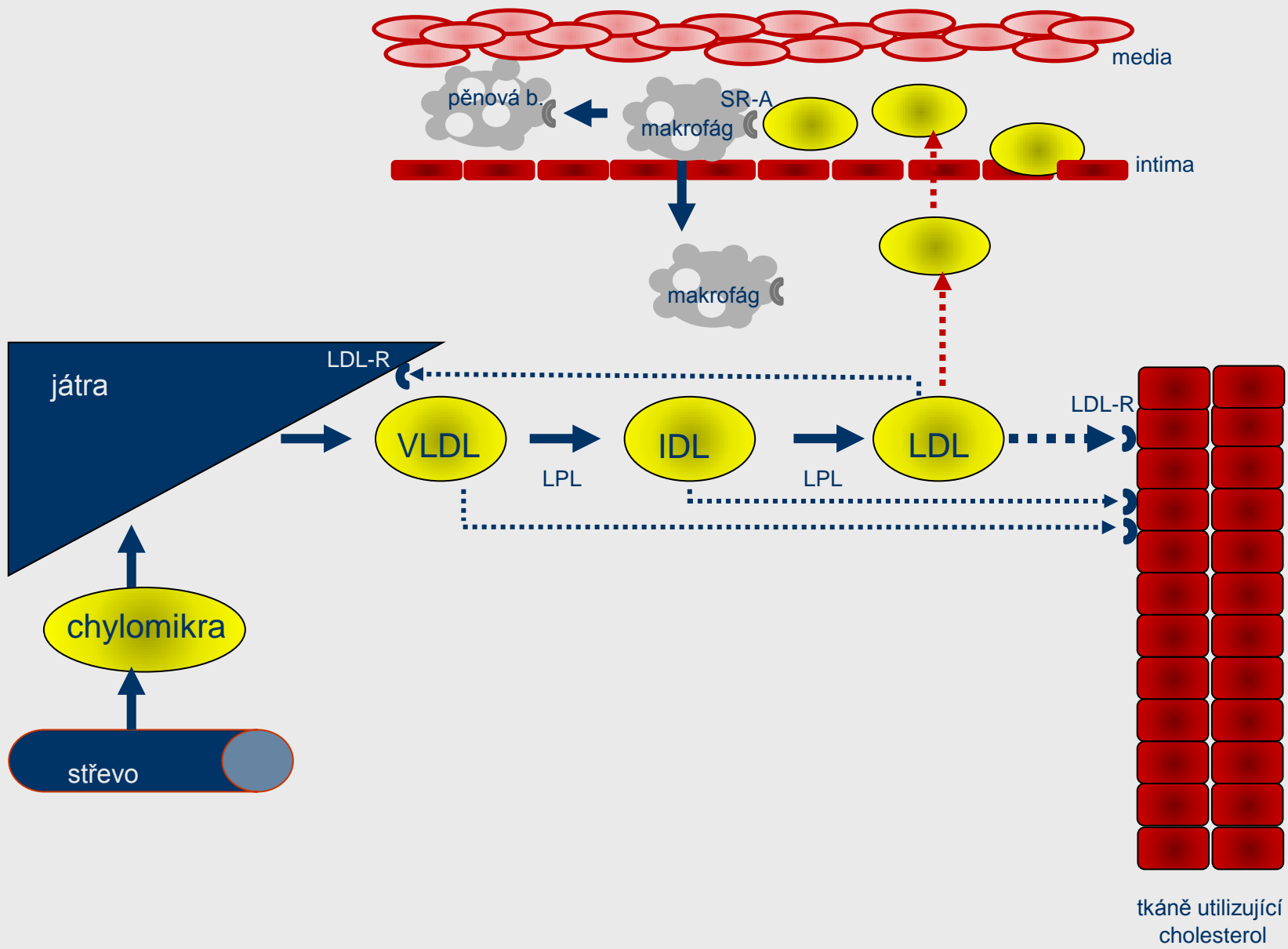
- snížení hladiny aterogenních LP bez deplece cholesterolu v buňce

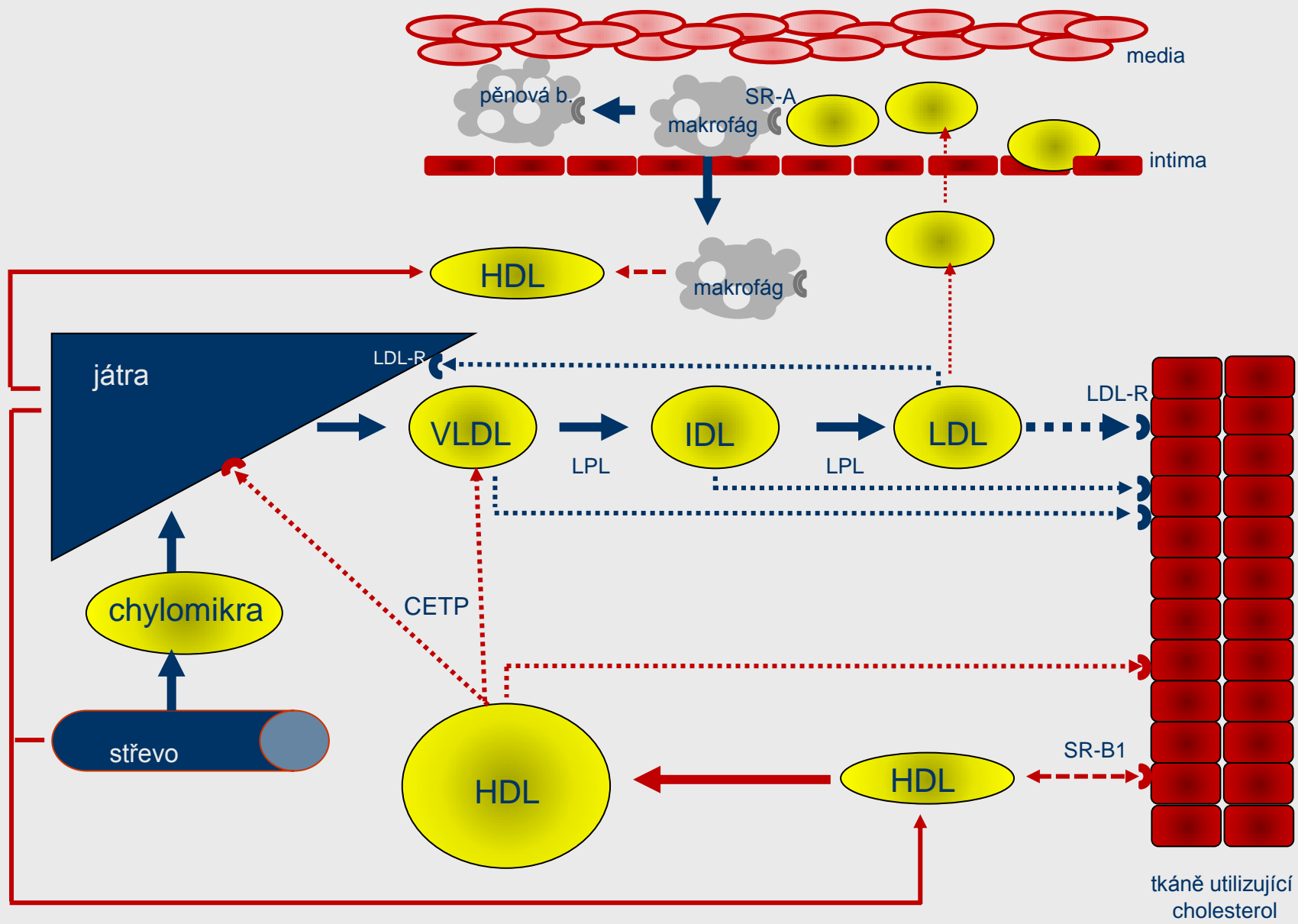




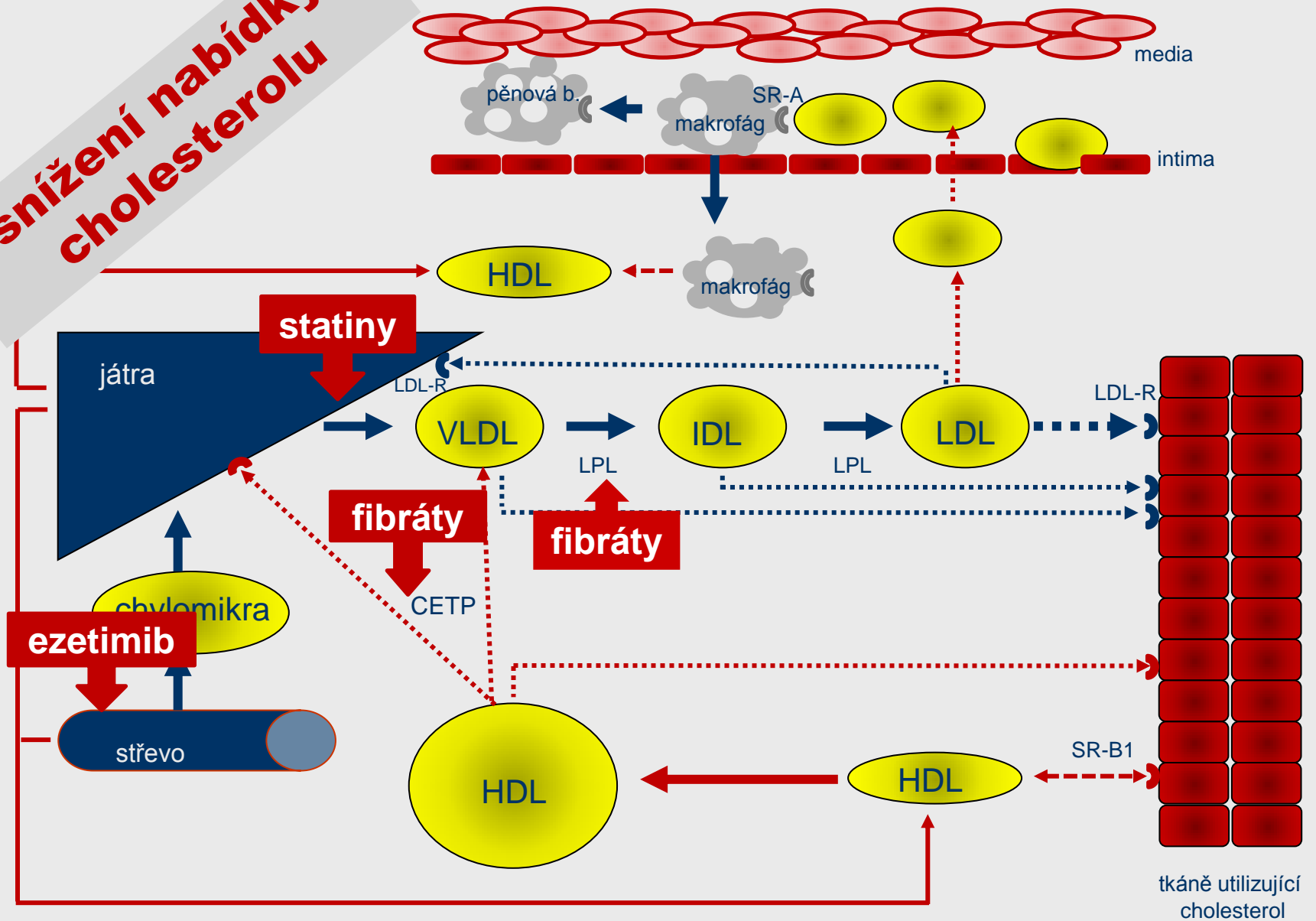
# ...i mezi hypolipidemiky lze najít rozdíly



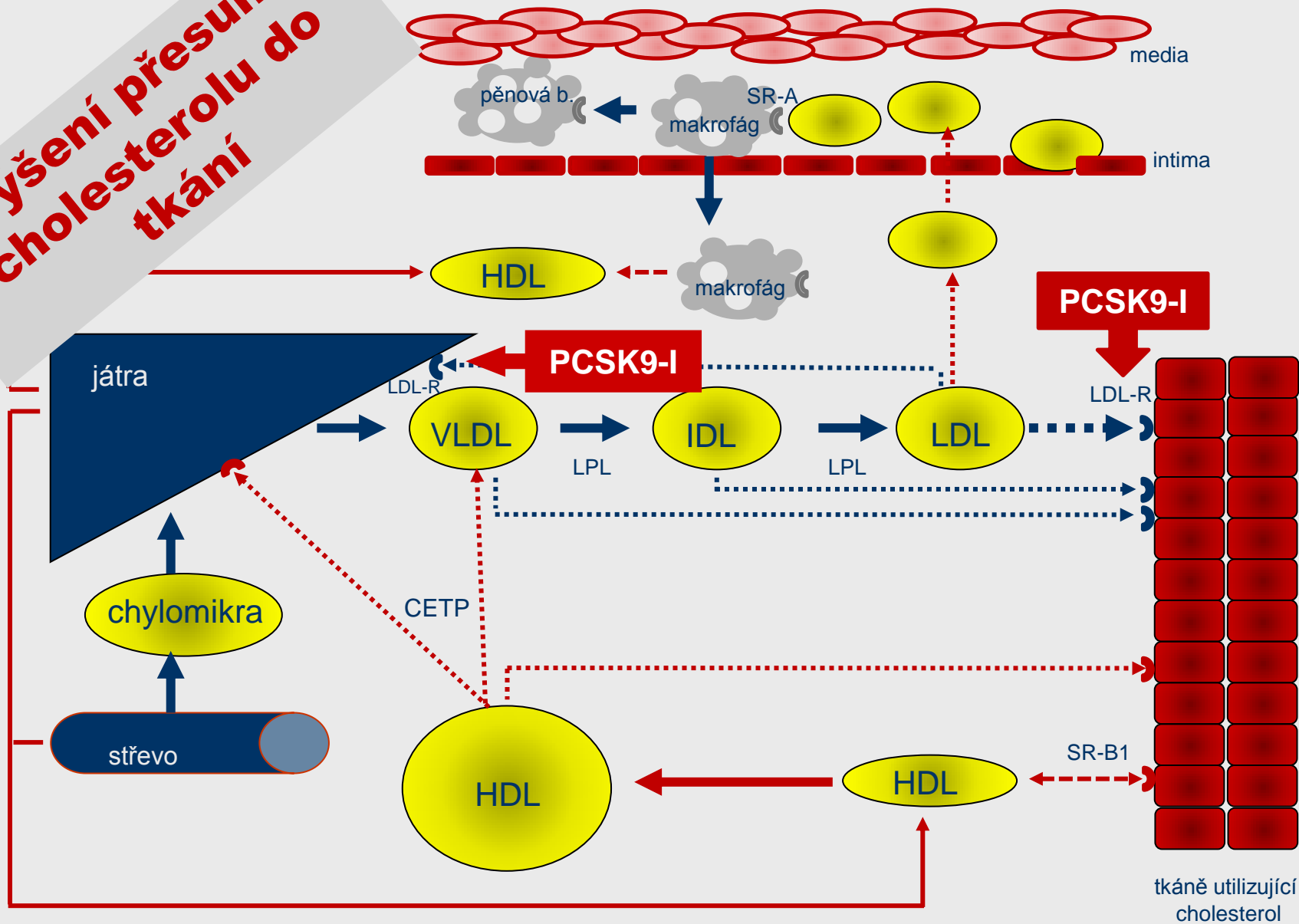




# snížení nabídky cholesterolu



**zvýšení přesunu  
cholesterolu do  
tkání**



# Účes dělá člověka,...

## ...lék dělají reálná data



# Efekt evolocumabu na pokles KV příhod během 36 měs. podávání

- st. FOURIER  
(3. fáze hodnocení)
- medián sledování – 2,2 roky
- počet: N – 27 tis.
- standardní bazální léčba (včetně statinu, ezetimibu,...)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D., Narimon Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Julia F. Kuder, M.A., Huei Wang, Ph.D., Thomas Liu, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D., Peter S. Sever, Ph.D., F.R.C.P., and Terje R. Pedersen, M.D., for the FOURIER Steering Committee and Investigators\*

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Evolocumab is a monoclonal antibody that inhibits proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) and lowers low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels by approximately 60%. Whether it prevents cardiovascular events is uncertain.

#### METHODS

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving 27,564 patients with atherosclerotic cardiovascular disease and LDL cholesterol levels of 70 mg per deciliter (1.8 mmol per liter) or higher who were receiving statin therapy. Patients were randomly assigned to receive evolocumab (either 140 mg every 2 weeks or 420 mg monthly) or matching placebo as subcutaneous injections. The primary efficacy end point was the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization. The key secondary efficacy end point was the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke. The median duration of follow-up was 2.2 years.

#### RESULTS

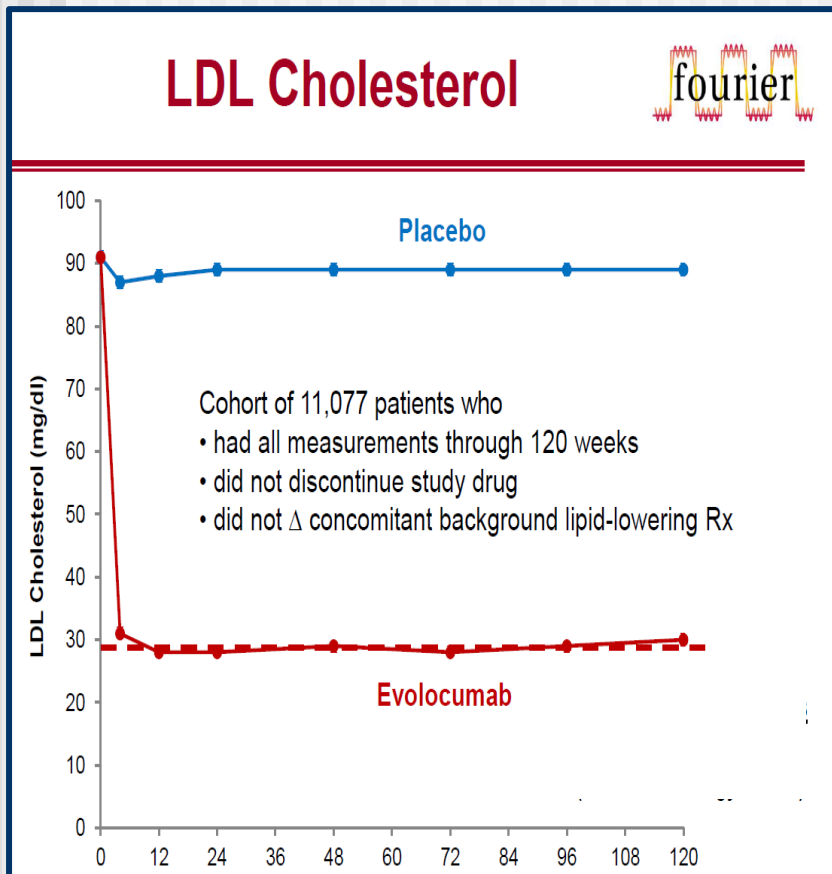
At 48 weeks, the least-squares mean percentage reduction in LDL cholesterol levels with evolocumab, as compared with placebo, was 59%, from a median baseline value of 92 mg per deciliter (2.4 mmol per liter) to 30 mg per deciliter (0.78 mmol per liter) ( $P < 0.001$ ). Relative to placebo, evolocumab treatment significantly reduced the risk of the primary end point (1344 patients [9.8%] vs. 1563 patients [11.3%]; hazard ratio, 0.85; 95% confidence interval [CI], 0.79 to 0.92;  $P < 0.001$ ) and the key secondary end point (816 [5.9%] vs. 1013 [7.4%]; hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.73 to 0.88;  $P < 0.001$ ). The results were consistent across key subgroups, including the subgroup of patients in the lowest quartile for baseline LDL cholesterol levels (median, 74 mg per deciliter [1.9 mmol per liter]). There was no significant difference between the study groups with regard to adverse events (including new-onset diabetes and neurocognitive events), with the exception of injection-site reactions, which were more common with evolocumab (2.1% vs. 1.6%).

#### CONCLUSIONS

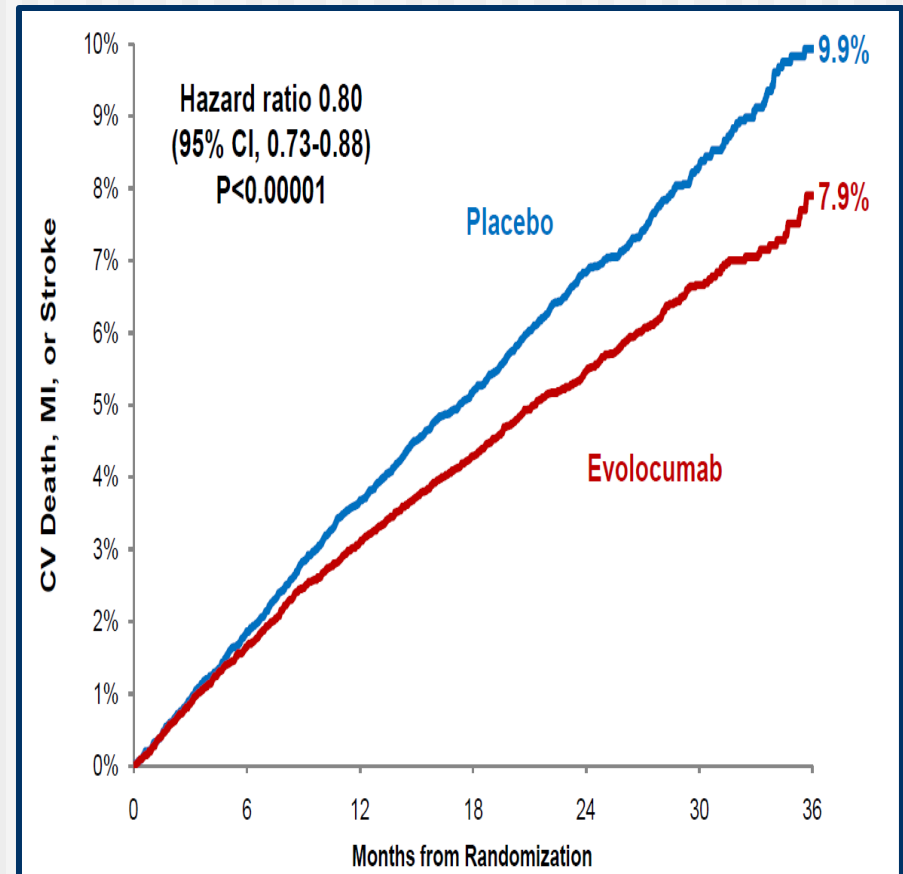
In our trial, inhibition of PCSK9 with evolocumab on a background of statin thera-

# Efekt evolocumabu na pokles KV příhod během 36 měs. podávání

**pokles LDL-C o 59%**



**pokles příhod typu MACE o 20%**





# Klady a zápory inhibitorů PCSK9



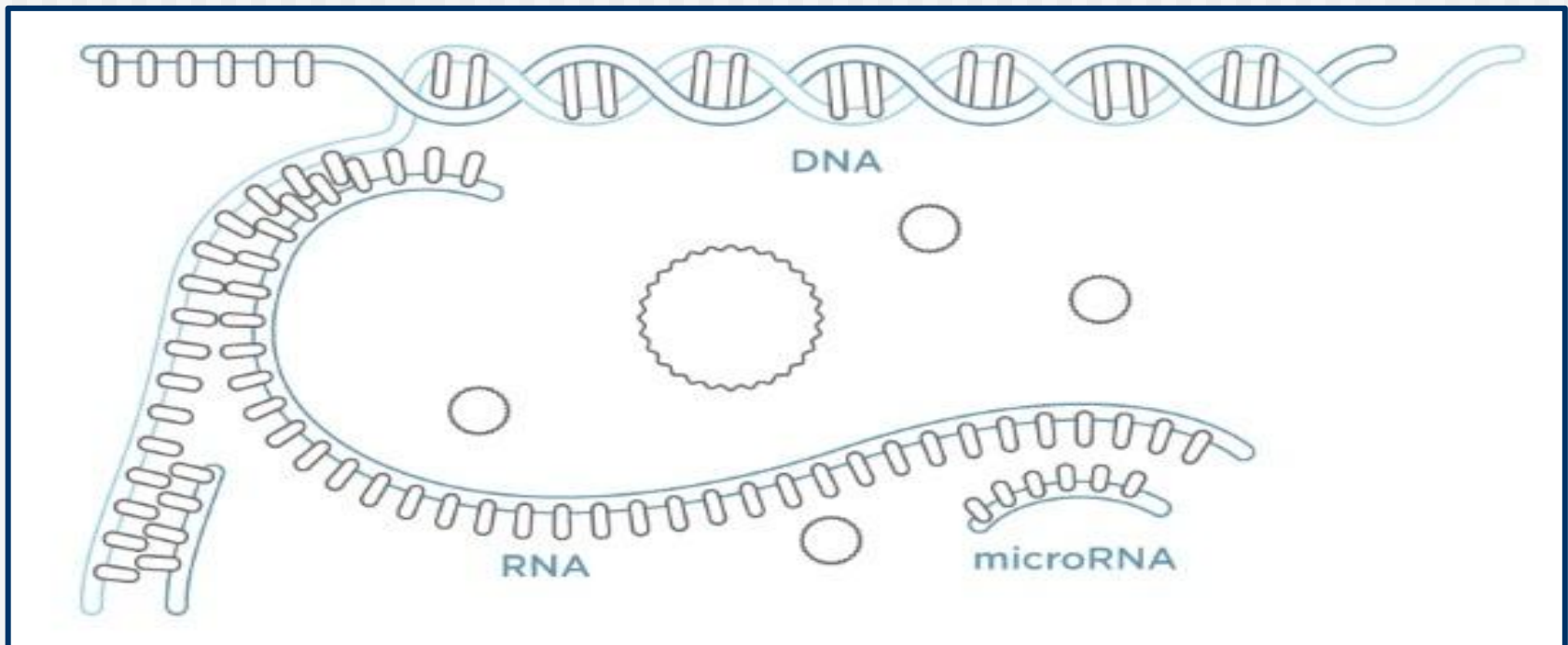
- **prvá hypolipidemika nesnižující zásobování tkání cholesterolem**
- **efekt srovnatelný se statiny (pokles mortality/morbidity)**
- **prvá data ukazují lepší toleranci i bezpečnost**



- **vysoké náklady, t.č. v ČR 1 dávka ≈ 12 tis. Kč (24 tis. Kč/měsíc)**

# Inhibice genové transkripce pomocí miRNA (siRNA)

- jednovláknové řetězce nekódující RNA o délce 21-23 nukleotidů
- fyziologicky se podílejí na regulaci genové exprese



# *Inclisiran* – oligonukleotid (miRNA) inhibující RNA a snižující PCSK9

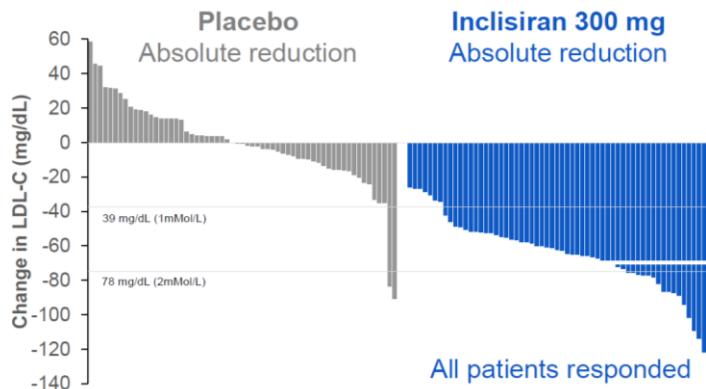
ORIGINAL ARTICLE

## Studie ORION

Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol

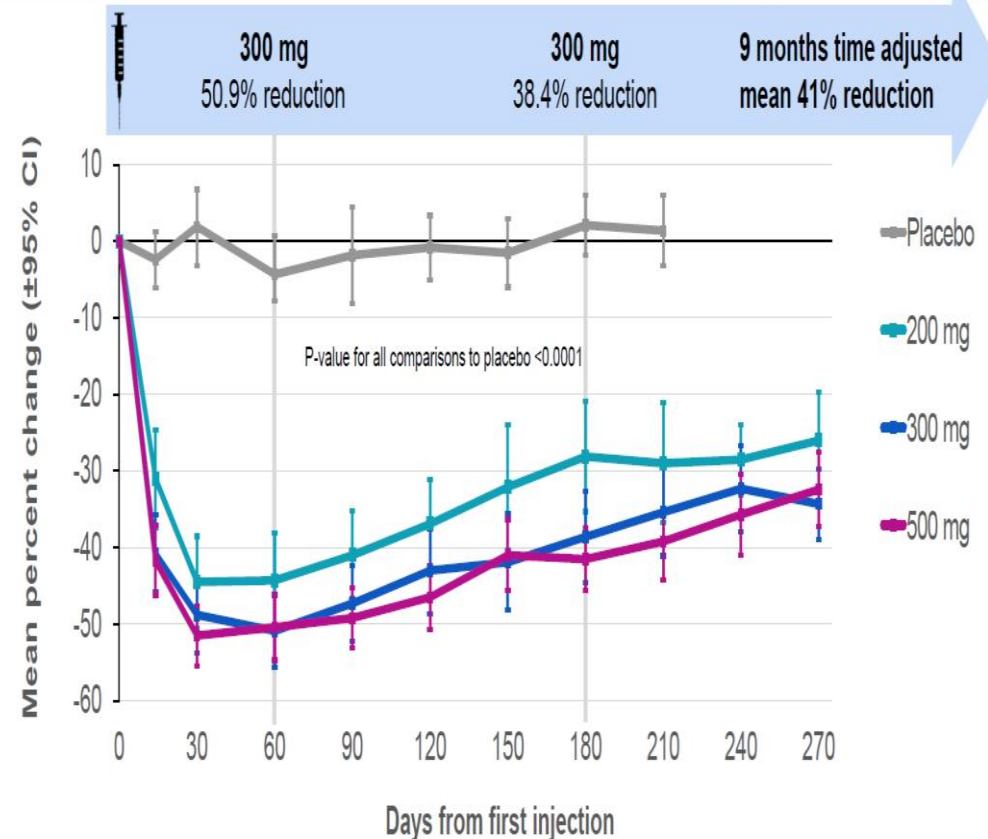
Kausik K. Ray, M.D., Ulf Landmesser, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., David Kallend, M.D., Robert Dufour, M.D., Mahir Karakas, M.D., Tim Hall, M.D., Roland P.T. Troquay, M.D., Traci Turner, M.D., Frank L.J. Visseren, M.D., Peter Wijngaard, Ph.D., R. Scott Wright, M.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D.

**Efficacy: Two dose starting regimen**  
Individual patient responses (mg/dL) at day 180



**Efficacy: One dose starting regimen**

**Robust, sustained LDL-C reductions – 300 mg optimal**



A group of approximately 15 dogs of various breeds, including a Rottweiler, a Golden Retriever, a Boxer, a Chihuahua, and several smaller breeds, are sitting in a neat line on a green lawn. They are positioned in front of a large, leafy tree. The scene is outdoors with a clear sky.

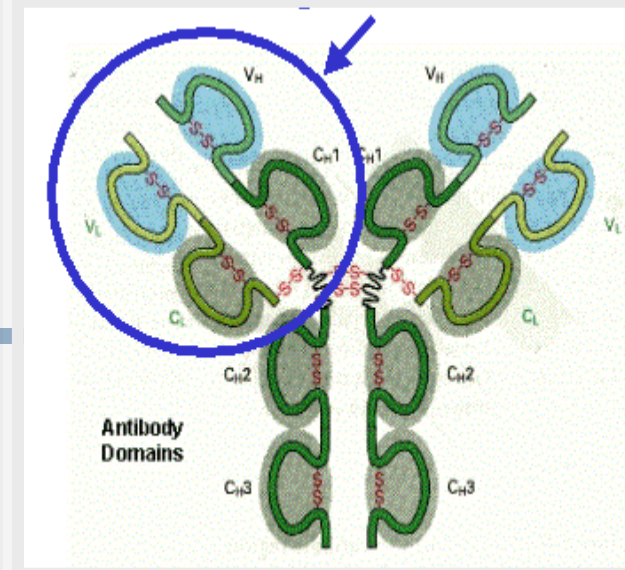
**Děkuji za pozornost**

**...ještě mnoho mAb  
čeká na příležitost**

***Děkuji za pozornost***



# *Digoxin Immune Fab (Digibind<sup>®</sup>)*

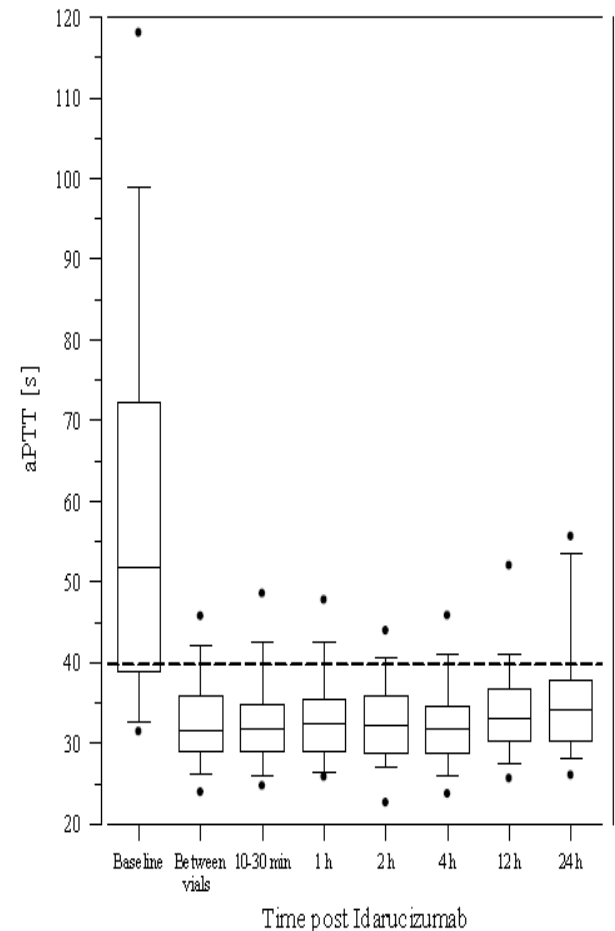


- léčba digoxinové toxicity
- fragment ovčího Ig (Fab) vázajícího digoxin
- vyšší antigenicita, kratší efekt

# ***Idarucizumab (Praxbind®)***

- **antidotum dabigatranu**
- **fragment humanizované Fab**
- **okamžité odeznění účinku dabigatranu s přetrvávajícím efektem**

Figure 7 Change of aPTT from Baseline in 90 Dabigatran-exposed Patients



# Kam směřuje vývoj?

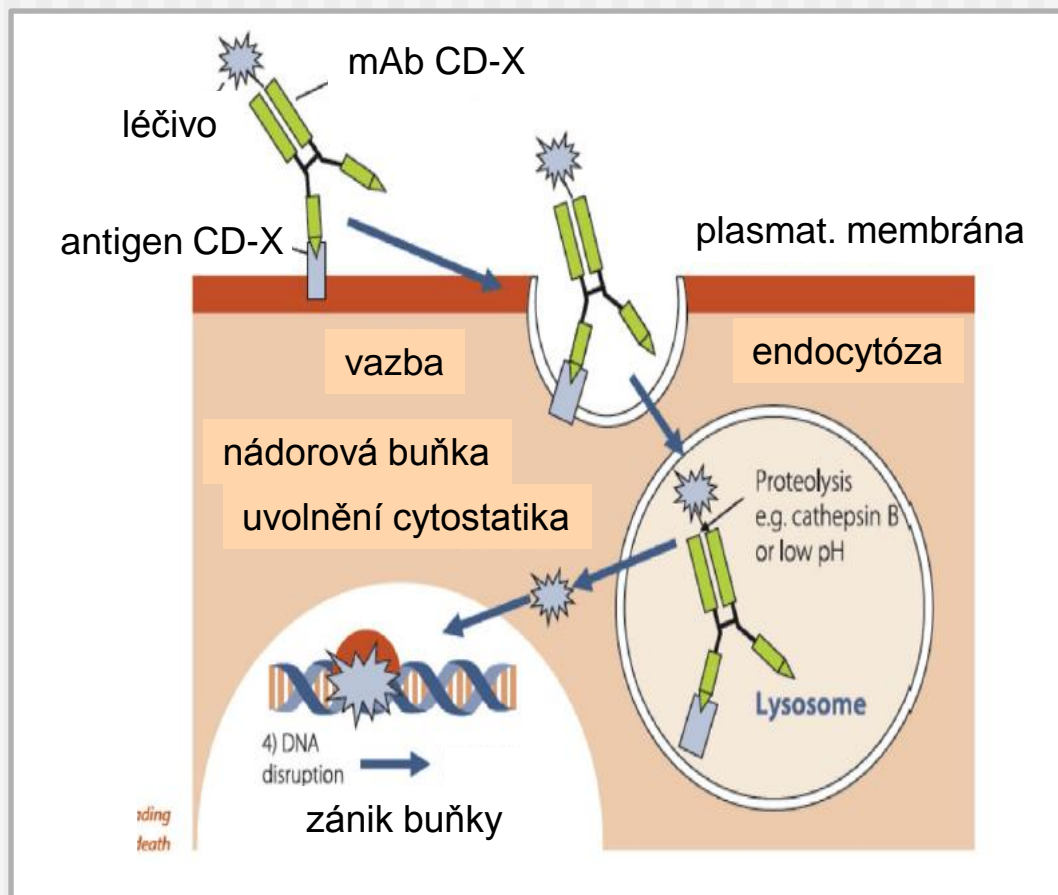
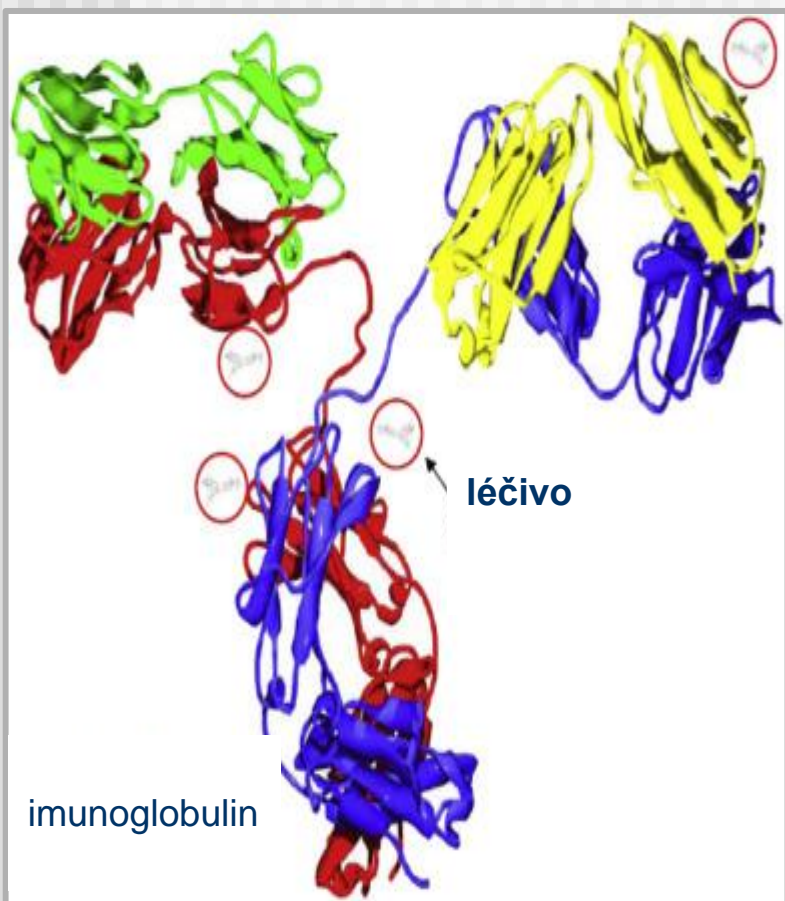
---





# Konjugáty mAb s „klasickým“ lékem – léčba cílená na specif. strukturu

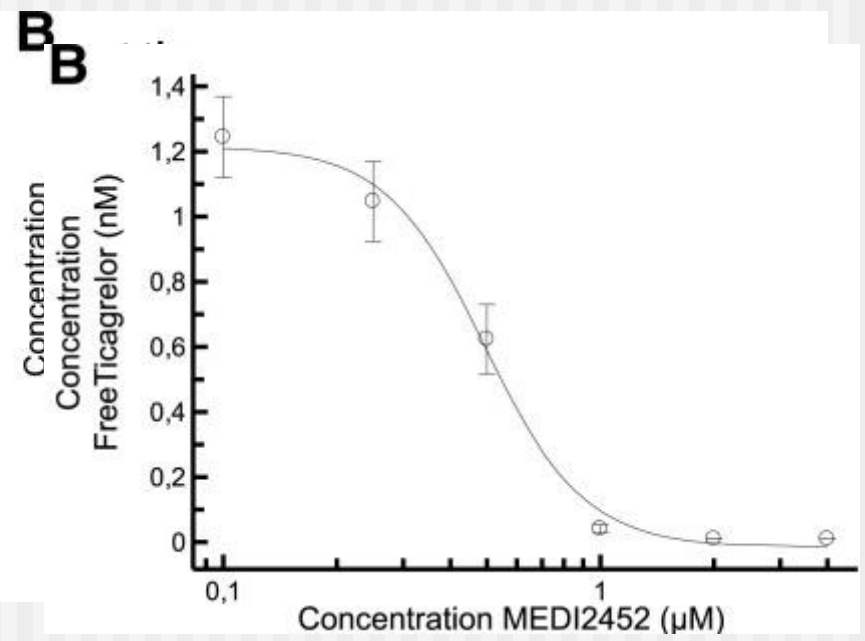
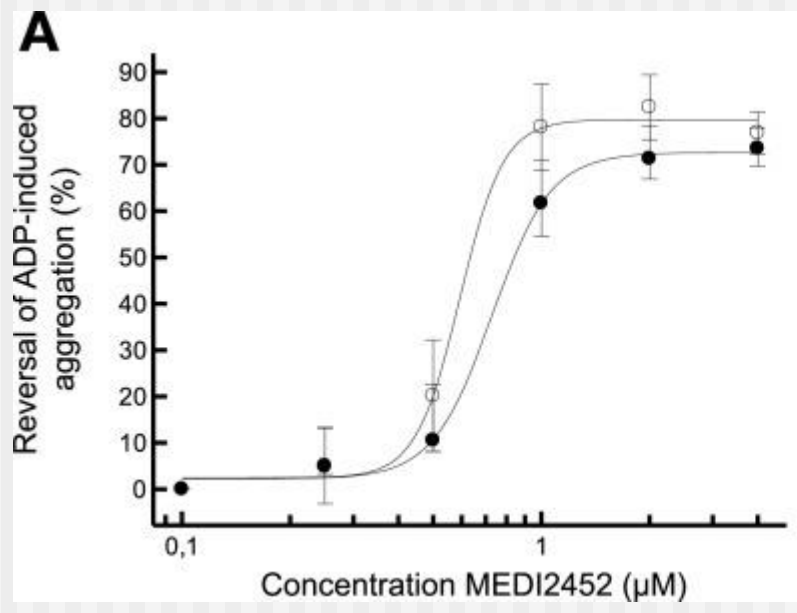
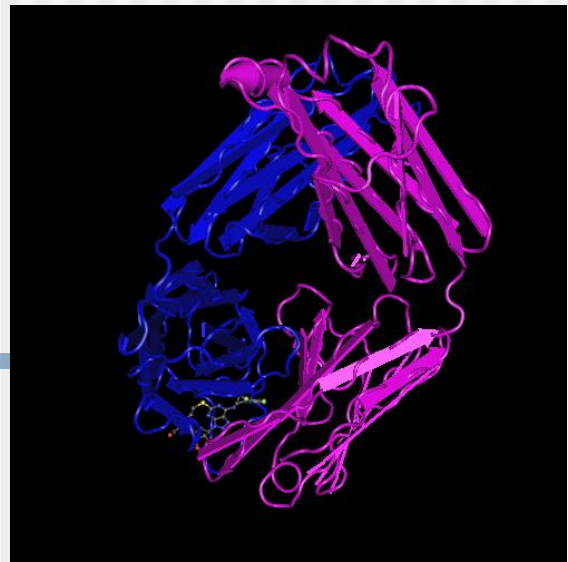
desítky léků ve fázi klinického hodnocení – nejen v onkologii



# Závěr

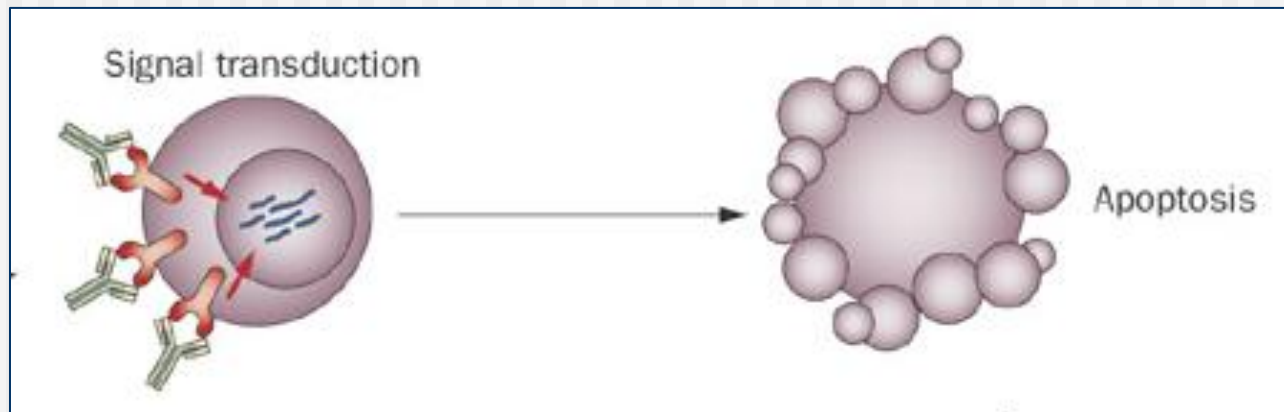
- **Monoklon. protilátky se používají v řadě klin. indikací, předností je velmi specifické ovlivnění daného cíle**
  - **astma**
  - **autoimunitní onemocnění**
  - **onkologická onemocnění**
  - **oční degenerativní poruchy**
  - **Alzheimerova choroba**
  - **kardiovaskulární onemocnění**
  - **infekční onemocnění**
  - **osteoporóza**
- **Humanizované a plně lidské mAb jsou spojeny s nižším výskytem imunogenity než myší monoklonální protilátky**
- **Monoklonální protilátky lze použít k označení buňky pro zničení, k obsazení buněčných receptorů nebo k navázání na signální molekuly s cílem přerušit patologii onemocnění**
- **Řada mAb již je v kardiologii užívána, „zlatý věk“ však lze teprve očekávat (inhib. PCSK9, ...)**





# *Muronomab-CD3 (Orthoclone<sup>®</sup>)*

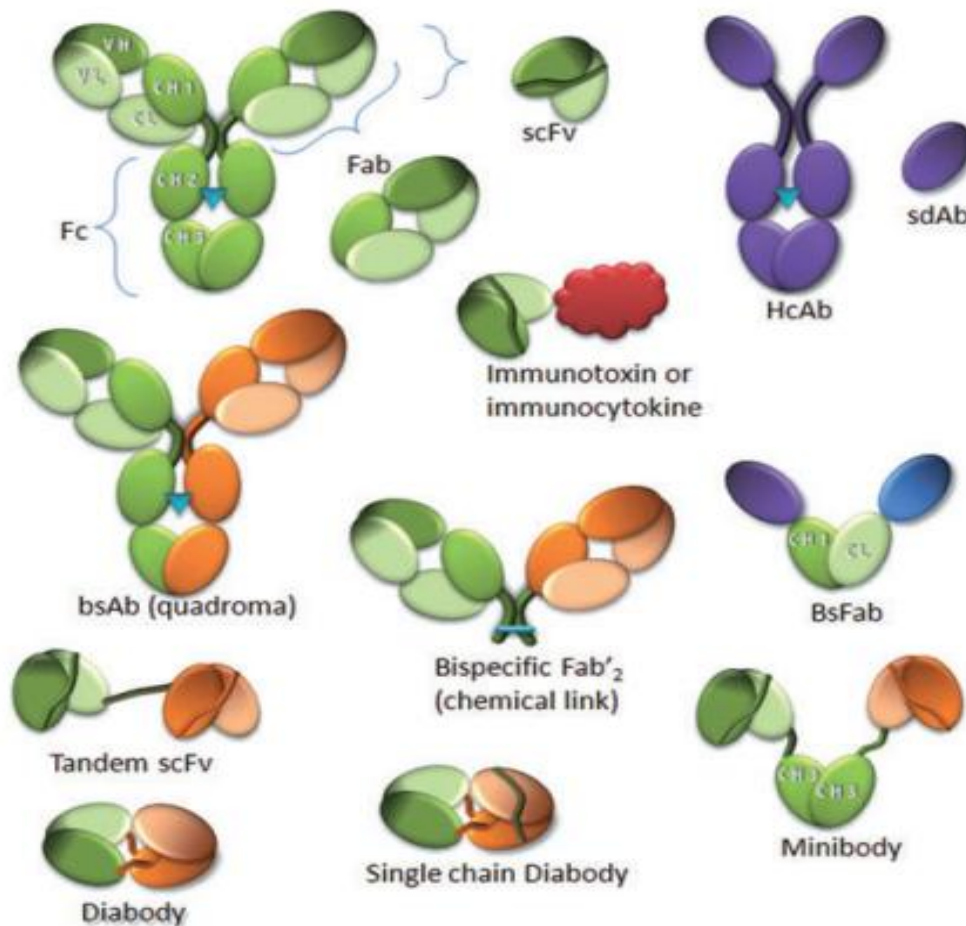
- léčba akutní rejekce srdečního či renálního transplantátu
- myší protilátky proti komplexu CD3 na membráně T-buňky
- indukuje apoptózu T-buněk



**Table 1** Monoclonal antibodies approved for therapeutic use

Generic name	Trade name	Antibody format	Antigen	Approved indication	<sup>13</sup> FDA approval	<sup>13</sup> EMEA approval
Muromomab	Orthoclone	Murine, IgG2a	CD3	Allograft rejection in allogeneic renal transplantation	86/06/19	NA
Abciximab <sup>1</sup>	ReoPro	Chimeric, IgG1	GP1Ib/IIIa r	Maintenance of coronary patency	94/12/22	NA
Rituximab <sup>2</sup>	Mabthera	Chimeric, IgG1	CD20	CD20-positive B-cell non-Hodgkin's lymphoma	97/11/26	98/06/02
Daclizumab	Zenapax	Humanized, IgG1	CD25 (II2r)	Allograft rejection	97/12/10	99/02/26
Basiliximab	Simulect	Chimeric, IgG1	CD25 (II2r)	Allograft rejection	98/05/12	98/10/09
Palivizumab	Synagis	Humanized, IgG1	Protein F	Respiratory syncytial virus (RSV inhibitor) in children	98/06/19	99/08/13
Infliximab	Remicade	Chimeric, IgG1	TNF $\alpha$	Crohn's disease and rheumatoid arthritis	98/08/24	99/08/13
Trastuzumab	Herceptin	Humanized, IgG1	HER2/Neu	Metastatic breast cancer	98/09/25	00/08/28
Etanercept <sup>3</sup>	Enbrel	huFc $\gamma$ 1/TNFr	TNF $\alpha$ and $\beta$	Autoimmune diseases such as ankylosing spondylitis	98/11/02	00/02/03
Gemtuzumab <sup>4</sup>	Mylotarg	Humanized, IgG4	CD33	CD33-positive acute myeloid leukemia	00/05/17	NA
Alemtuzumab <sup>5</sup>	Mabcampath	Humanized, IgG1	CD52	B-cell chronic lymphocytic leukemia	01/05/07	01/07/06
Ibritomomab <sup>6</sup>	Zevalin <sup>90</sup> Y	Mouse, IgG1	CD20	B-cell non-Hodgkin's lymphoma	02/02/19	04/01/16
Adalimumab <sup>7</sup>	Trudexa	Human, IgG1 (PD)	TNF $\alpha$	Crohn's disease and rheumatoid arthritis	02/12/31	03/09/01
Alefacept <sup>3</sup>	Amevive	huFc $\gamma$ 1/LFA-3	CD2	Chronic plaque psoriasis	03/01/30	NA
Omalizumab	Xolair	Humanized, IgG1	IgE	Treatment of asthma	03/06/20	05/10/25
Tositumomab <sup>6,8</sup>	Bexxar <sup>131</sup> I	Murine, IgG2a	CD20	CD20-positive B-cell non-Hodgkin's lymphoma	03/06/27	NA
Efalizumab	Raptiva	Humanized, IgG1	CD11a	Moderate to severe plaque psoriasis	03/10/27	04/09/20
Cetuximab	Erbix	Chimeric, IgG1	EGFR	Metastatic colorectal and head and neck carcinoma	04/02/12	04/06/29
Bevacizumab	Avastin	Humanized, IgG1	VEGF-A	Metastatic colorectal and non-small cell lung carcinoma	04/02/26	05/01/12
Natalizumab <sup>9</sup>	Tysabri	Humanized, IgG4	Integrin- $\alpha$ 4	Multiple sclerosis	04/11/23	06/06/27
Ranibizumab	Lucentis	Humanized, IgG1	VEGF-A	Wet-type age-related macular degeneration	06/06/30	07/01/22
Panitumumab <sup>10</sup>	Vectibis	Human, IgG2	EGFR	Metastatic colorectal carcinoma	06/09/27	07/12/19
Eculizumab <sup>11</sup>	Soliris	Humanized, IgG2/4	C5	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	07/03/16	07/06/20
Certolizumab <sup>12</sup>	Cimzia	Humanized, IgG1	TNF $\alpha$	Crohn's disease	08/04/18	NA

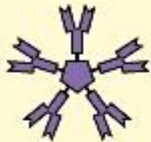
<sup>1</sup>Abciximab is a Fab fragment.<sup>2</sup>Rituximab is commercialized under the trade name Rituxan in USA.<sup>3</sup>These molecules are fusions between the IgG1 Fc portion and a receptor. On 2 May 2008, the FDA placed a black box warning on Etanercept due to a number of serious infections associated with the drug.<sup>4</sup>Gemtuzumab 'ozogamicine' is coupled to calicheamicin, an anti-tumoural antibiotic.<sup>5</sup>Alemtuzumab is commercialized under the trade name Campath in USA.<sup>6</sup>Ibritomomab 'tiuxetan' and Tositumomab are coupled to radioisotopes.<sup>7</sup>Adalimumab is commercialized under the trade name Humira in USA.<sup>8</sup>All approved antibodies have a  $\kappa$  light chain except Tositumomab that has a  $\gamma$  light chain.<sup>9</sup>Natalizumab was voluntarily withdrawn from the market in February 2005. On 5 June 2006, FDA approved a special restricted distribution programme.



**Figure 2** Antibody fragments with therapeutic potential. A conventional antibody is depicted in green (light for light chain, dark for heavy chain, blue triangle indicate the glycosylation site) and the derived fragments (shaded areas represent the binding sites). The orange colour symbolizes a different specificity. HcAb from camelids and their fragments (sdAb for single-domain antibodies) are depicted in mauve or blue. The red molecule represents a cytokine or a toxin. bsAb, bispecific antibodies; bsFab, bispecific Fab fragment; HcAb, heavy chain only antibodies.

**Table 43.1 The Five Classes of Immunoglobulins**

IgM  
(pentamer)



IgMs are the first circulating antibodies to appear in response to an initial exposure to an antigen; their concentration in the blood then declines rapidly. Thus the presence of IgM usually indicates a current infection. IgM consists of five Y-shaped monomers arranged in a pentagonal structure. The numerous antigen-binding sites make it very effective in agglutinating antigens and in reactions involving complement. IgM is too large to cross the placenta and does not confer maternal immunity.

IgG  
(monomer)



IgG is the most abundant of the circulating antibodies. It readily crosses the walls of blood vessels and enters tissue fluids. IgG also crosses the placenta and confers passive immunity on the fetus. IgG protects against bacteria, viruses, and toxins in the blood and lymph, and triggers action of the complement system.

IgA  
(dimer)



IgA is produced by cells in mucous membranes. The main function of IgA is to prevent the attachment of viruses and bacteria to epithelial surfaces. IgA is also found in many body secretions, such as saliva, perspiration, and tears. Its presence in the first milk produced helps protect the infant from gastrointestinal infections.

IgD  
(monomer)

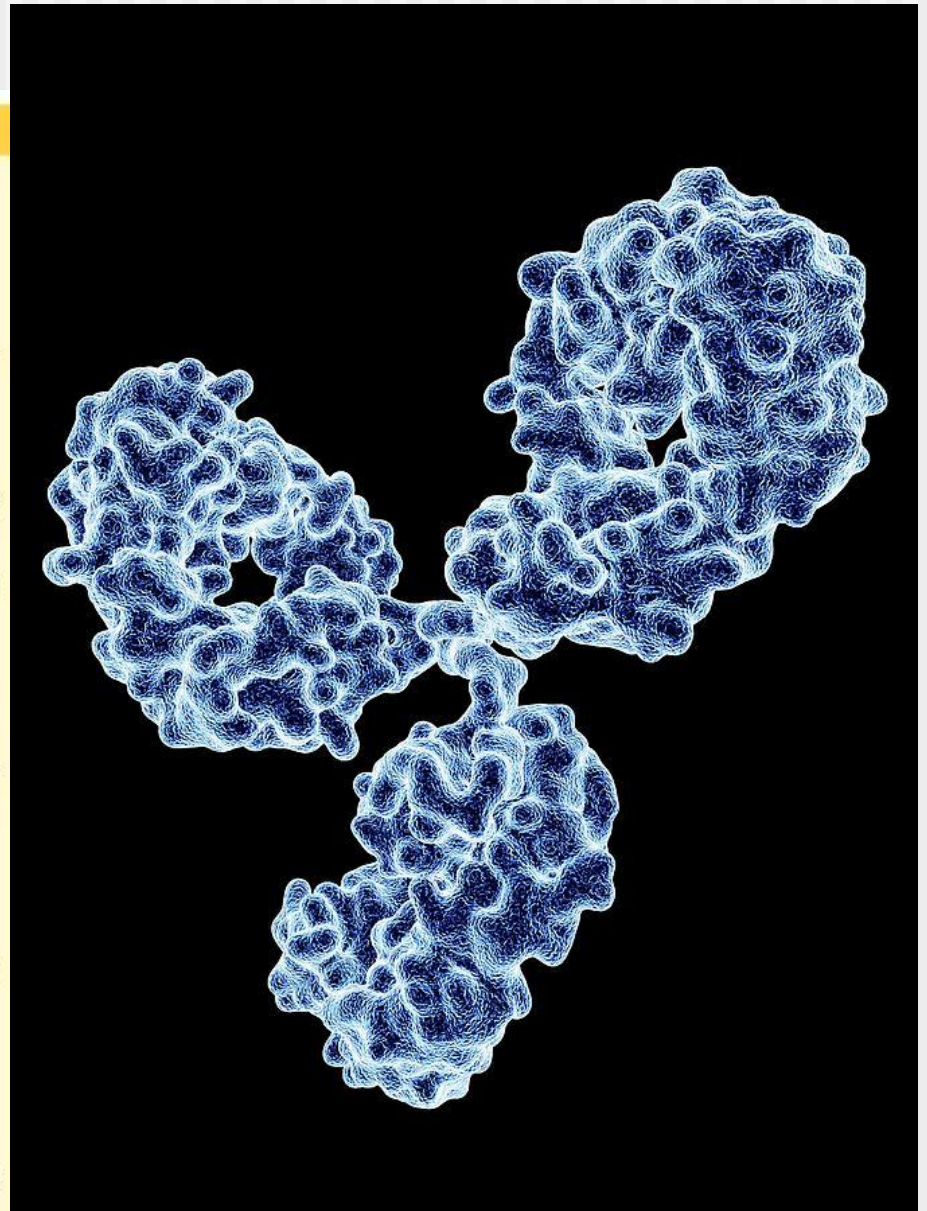


IgD antibodies do not activate the complement system and cannot cross the placenta. They are mostly found on the surfaces of B cells, probably functioning as antigen receptors that help initiate the differentiation of B cells into plasma cells and memory B cells.

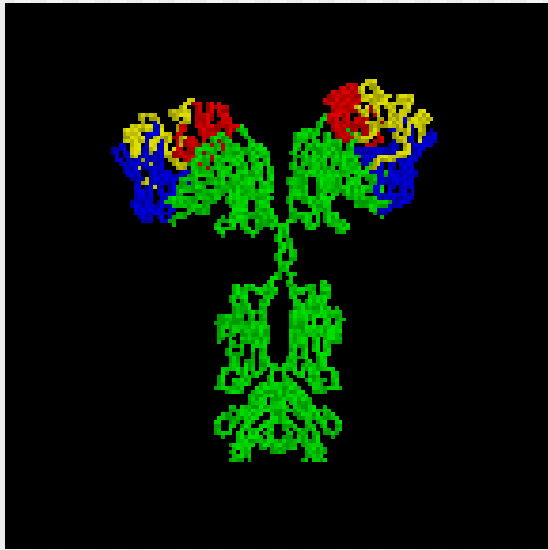
IgE  
(monomer)



IgE molecules are slightly larger than IgG and represent only a small fraction of the antibodies in the blood. The tails attach to mast cells and basophils and, when triggered by an antigen, cause the cells to release histamine and other chemicals that cause an allergic reaction.

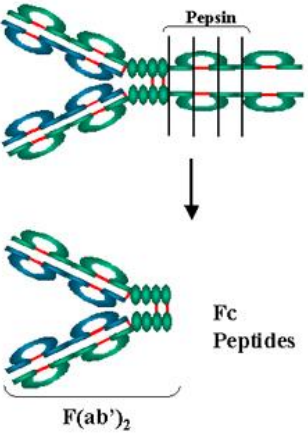




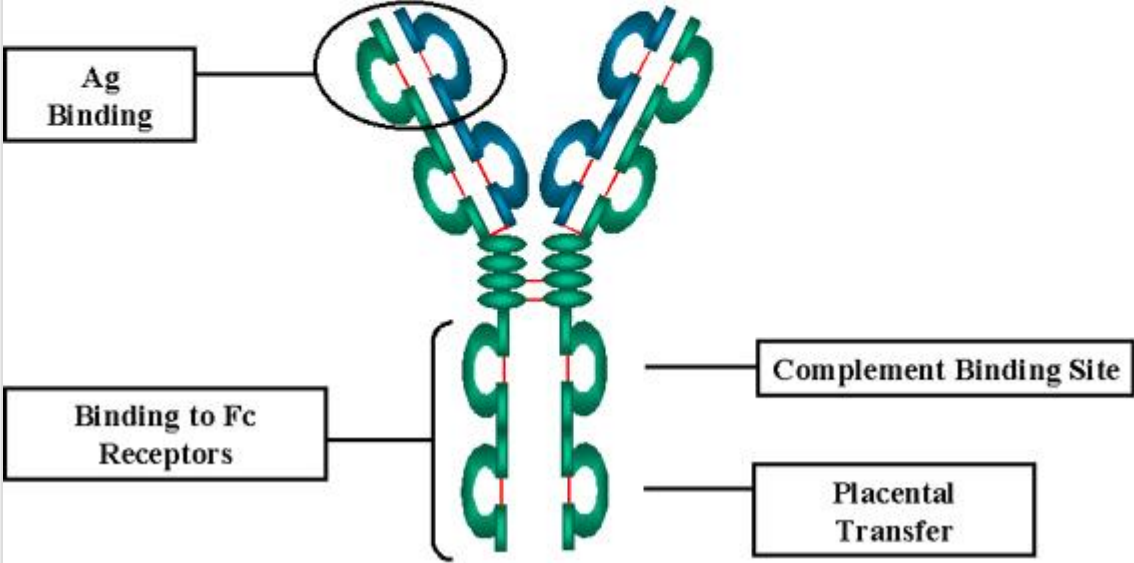


# Immunoglobulin Fragments: Structure/Function Relationships

- Fab
  - Ag binding
- Fc
  - Effector functions
- F(ab')<sub>2</sub>



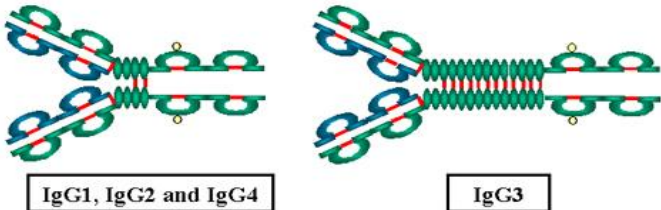
# Immunoglobulin Fragments: Structure/Function Relationships



# IgG

- Structure

- Monomer (7S)



- IgG is the most versatile immunoglobulin because it is capable of carrying out all of the functions of immunoglobulin molecules.
- a) IgG is the major Ig in serum - 75% of serum Ig is IgG
- b) IgG is the major Ig in extra vascular spaces
- c) Placental transfer - IgG is the only class of Ig that crosses the placenta. Transfer is mediated by a receptor on placental cells for the Fc region of IgG. Not all subclasses cross equally well; IgG2 does not cross well.
- d) Fixes complement - Not all subclasses fix equally well; IgG4 does not fix complement
- e) Binding to cells - Macrophages, [monocytes](#), [PMNs](#) and some lymphocytes have Fc receptors for the Fc region of IgG. Not all subclasses bind equally well; IgG2 and IgG4 do not bind to Fc receptors. A consequence of binding to the Fc receptors on PMNs, monocytes and macrophages is that the cell can now internalize the antigen better. The antibody has prepared the antigen for eating by the phagocytic cells. The term **opsonin** is used to describe substances that enhance phagocytosis. IgG is a good opsonin. Binding of IgG to Fc receptors on other types of cells results in the activation of other functions.

