

CTF
Corso Farmaci Biologici

Farmacocinetica e Farmacodinamica
dei Farmaci Biologici
2024

Farmacocinetica dei Farmaci biotecnologici

SOMMINISTRAZIONE

La maggior parte degli anticorpi monoclonali viene somministrata **per via sottocutanea o endovenosa.**

Via e.v.:

Vantaggi: biodisponibilità sistemica completa, rapido raggiungimento del circolo sistemico, alte concentrazioni ematiche, volumi relativamente elevati rispetto ad altre vie parenterali.

Svantaggi: necessità di ospedalizzazione con aumento dei costi.

Via orale non praticabile per tutti i farmaci biotecnologici.

Il pH acido dello stomaco e i suoi enzimi causano denaturazione di tutti i farmaci a struttura proteica e degradazione proteolitica.

Inoltre, la diffusione attraverso l'epitelio gastrointestinale e quindi l'assorbimento, risulterebbe molto ridotto a causa del loro grande peso molecolare e della polarità.

- Tuttavia, immunoglobuline intatte possono raggiungere il circolo sistemico attraversando le cellule epiteliali mediante un trasporto paracellulare o un processo recettore-mediato. Per esempio, nei neonati di molte specie animali (topi, ratti, cani ecc,) le IgG sono assorbite in maniera efficiente dopo somministrazione orale. Questo assorbimento gastrointestinale, che permette il trasferimento delle IgG dal latte materno al neonato, è saturabile ed è osservato solo nelle prime 2-3 settimane di vita nei topi e nei ratti.

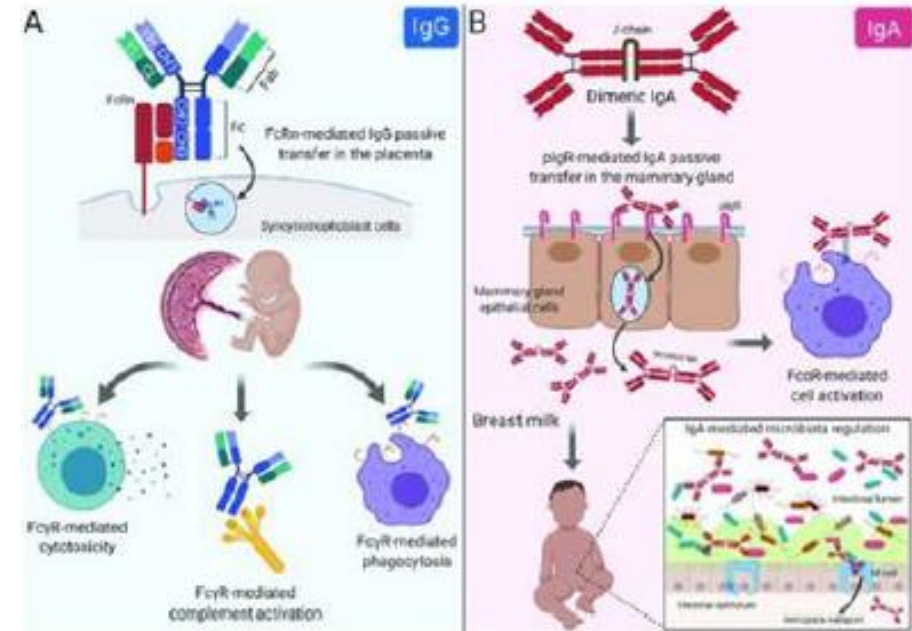
- Il recettore associato al trasporto delle IgG è l'**FcRn** (neonatal Fc receptor).

FcRn espresso anche nell'adulto a livello delle cellule endoteliali del rene, del fegato, del polmone, negli epatociti, nei macrofagi intestinali, nei monociti circolanti e nelle cellule dendritiche.

L'**FcRn** espresso in questi diversi distretti corporei gioca un ruolo chiave nella distribuzione e nella degradazione dei mAb.

Sebbene l'**FcRn** sia stato identificato anche a livello dell'epitelio gastrointestinale, l'assorbimento delle IgG nell'organismo umano risulta essere minimo

Fig 1. Maternal antibody passive transfer and functional activity in the neonate. (A) IgG passive transfer in the placenta influences FcγR-mediated cell cytotoxicity, phagocytosis, and complement activation in the developing fetus/newborn. (B) IgA passive transfer in the mammary gland results in FcαR- and IgA-mediated cell activation and microbiota ... [Read more](#)



L'assorbimento sistemico degli anticorpi dopo somministrazione per via s.c o i.m. avviene molto probabilmente mediante il sistema linfatico.

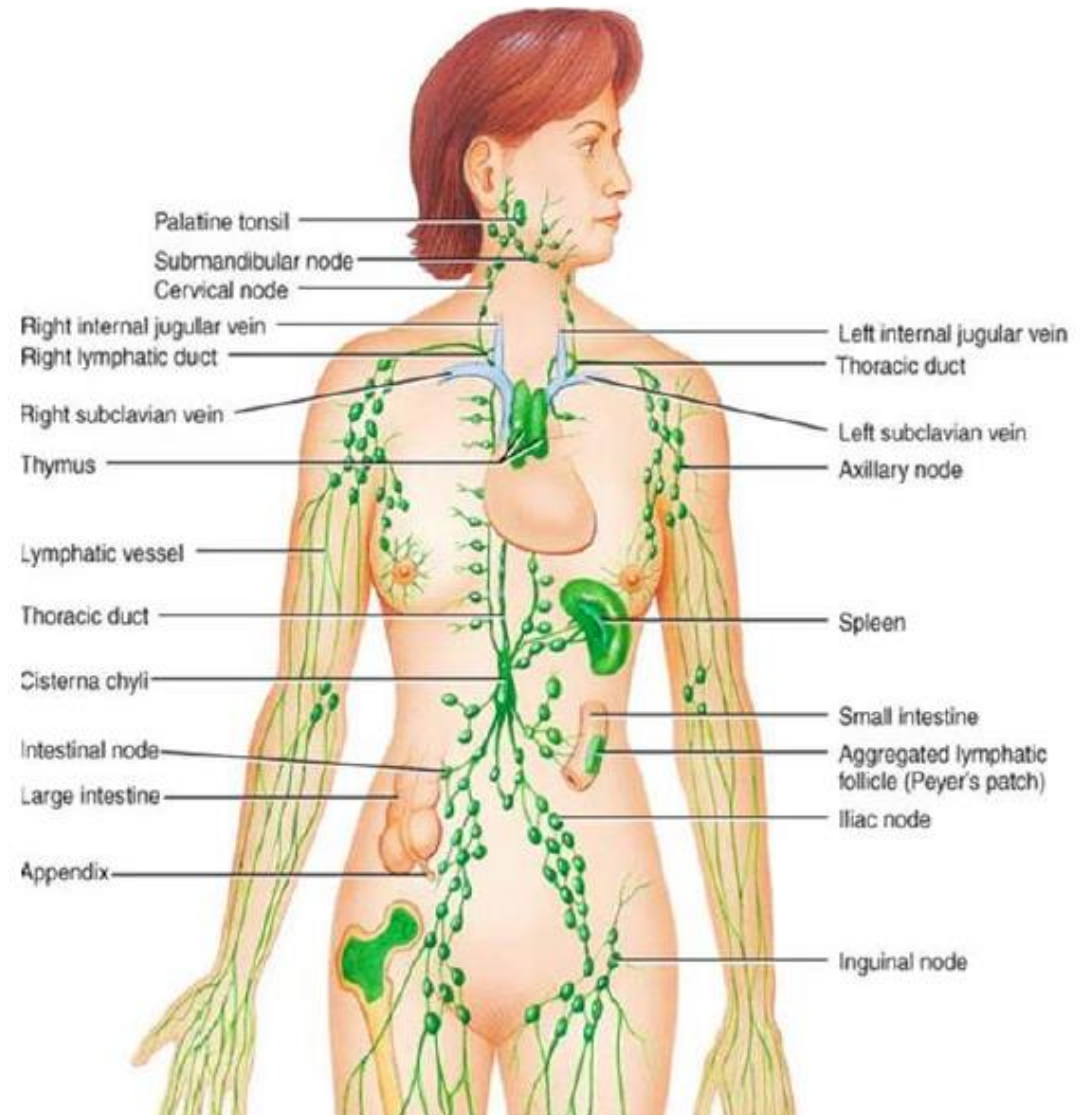
Il sistema linfatico è il sistema circolatorio che si sviluppa parallelamente a quello sanguigno. Al suo interno scorre la linfa, fluido organico composto da acqua, proteine, lipidi e detriti cellulari.

A differenza del sistema cardiovascolare, il sistema linfatico non è un sistema chiuso (dott linf destro e toracico, vene succlavie) .

La sua funzione principale è quella di drenare i fluidi corporei dai tessuti (periferia) al torrente sanguigno (centro), per evitarne l'accumulo e favorire l'eliminazione di sostanze di scarto.

Un altro importante ruolo che esso svolge per il nostro organismo è la purificazione da agenti patogeni, grazie alle apposite stazioni nelle quali si organizza la risposta immunitaria.

Infine, grazie al sistema linfatico avviene l'assorbimento dei grassi nell'intestino.



Il sistema linfatico altamente poroso permette il trasporto di macromolecole ($> 20\,000$ g/mol) attraverso il flusso convettivo dei fluidi interstiziali.

Visto il lento drenaggio del fluido interstiziale nel sistema vascolare, l'assorbimento degli anticorpi monoclonali dal sito di iniezione potrebbe continuare per ore/giorni.

Negli esseri umani e negli altri animali, la concentrazione massima (C_{max}) degli anticorpi si osserva solitamente dopo 1-8 giorni dalla somministrazione s.c. o i.m.

Ad esempio, il tempo per raggiungere la concentrazione massima (T_{max}) plasmatica per adalimumab, etanercept e omalizumab è, rispettivamente, di 131 ± 56 ore, 69 ± 34 ore e 7-8 giorni.

La biodisponibilità di farmaci biotecnologici dopo somministrazione s.c./i.m. è in genere tra 50 e 100%.

DISTRIBUZIONE

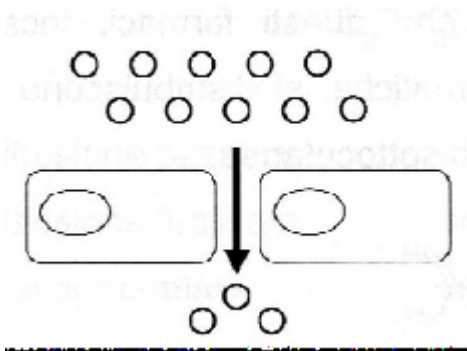
La velocità e la quantità della distribuzione degli anticorpi monoclonali dipendono dalla loro extravasazione, distribuzione ed eliminazione dai tessuti.

L'extravasazione (uscita dai vasi) degli anticorpi monoclonali può avvenire mediante

movimenti a) **paracellulari** o b) **transcellulari**

e in seguito a

a) **processi convettivi** (movimento dell'anticorpo con il flusso del fluido dal sangue al tessuto),



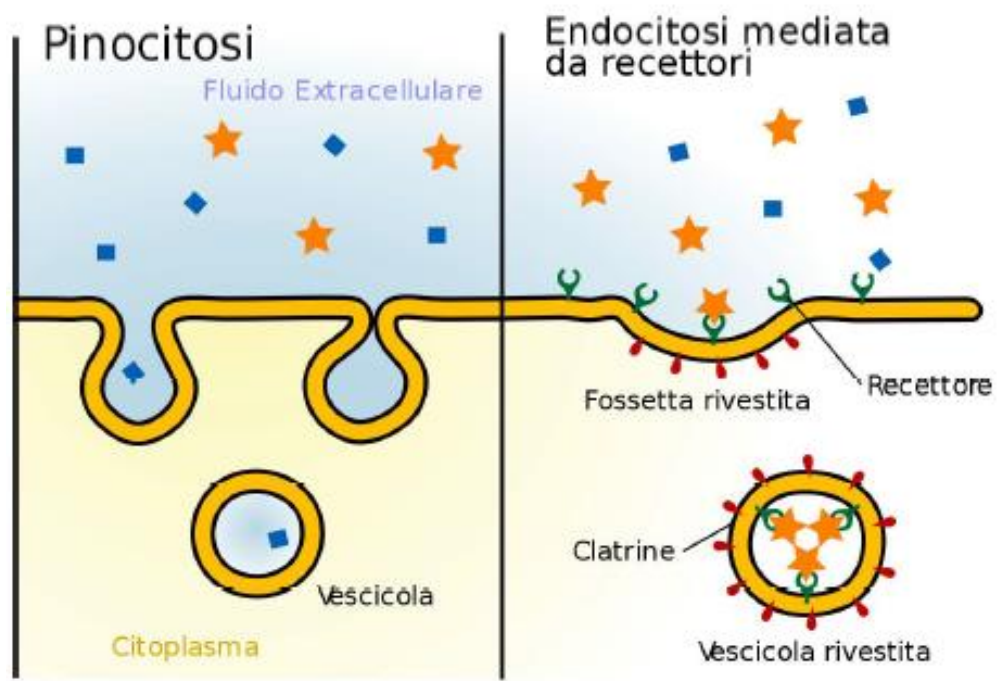
Il **trasporto convettivo** è guidato dal gradiente di pressione idrostatica tra torrente circolatorio e tessuto; inoltre, dipende dal gradiente di pressione osmotica e dalla natura dei pori paracellulari (diametro effettivo, tortuosità ecc.).

Oppure **mediante movimenti b) transcellulari**

b) **diffusione o endocitosi recettore-mediata.**

b) **Transcellulari** : diffusione o endocitosi recettore-mediata

I mAb presenti nel sangue o all'interno dei fluidi interstiziali possono entrare nelle cellule dei tessuti mediante pinocitosi (ossia endocitosi recettore-mediata, endocitosi in fase liquida).



Gli anticorpi monoclonali nel sangue o all'interno dei fluidi interstiziali possono entrare nelle cellule dei tessuti mediante pinocitosi (ovvero endocitosi recettore-mediata, endocitosi in fase liquida).

L'endocitosi recettore-mediata può avvenire mediante:

- a) i recettori **Fcy (FcyR)** presenti in molte cellule (monociti, macrofagi, linfociti B, piastrine ecc.)
o tramite
- b) internalizzazione dell'anticorpo legato ad antigeni di membrana.

L'endocitosi in fase liquida può rappresentare un'importante via di internalizzazione degli anticorpi nelle cellule, **ed è stato stimato che la maggior parte dell'extravasazione degli anticorpi avviene mediante questa via** a livello delle cellule endoteliali. Una volta che si trovano nell'ambiente acido degli endosomi cellulari, le IgG possono legarsi ai recettori Brambell FcRn, o recettori di riciclo, in grado di proteggerli dalla degradazione intracellulare e, quindi, vengono rilasciati nello spazio interstiziale e/o nel plasma.

Quindi questi meccanismi appena citati hanno importanza sia nel tragitto:

sangue -> cellula endoteliale del capillare -> liquido interstiziale

sia nel tragitto:

liquido interstiziale -> cellula tissutale

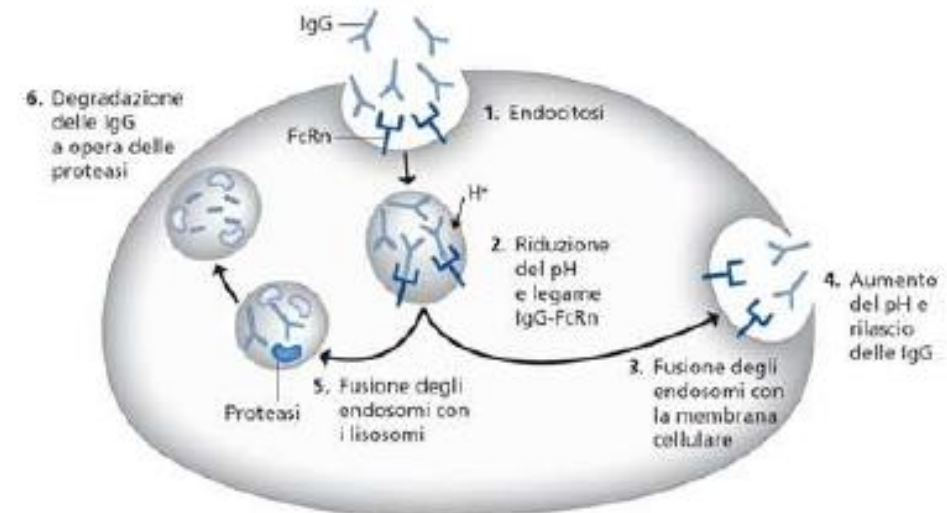
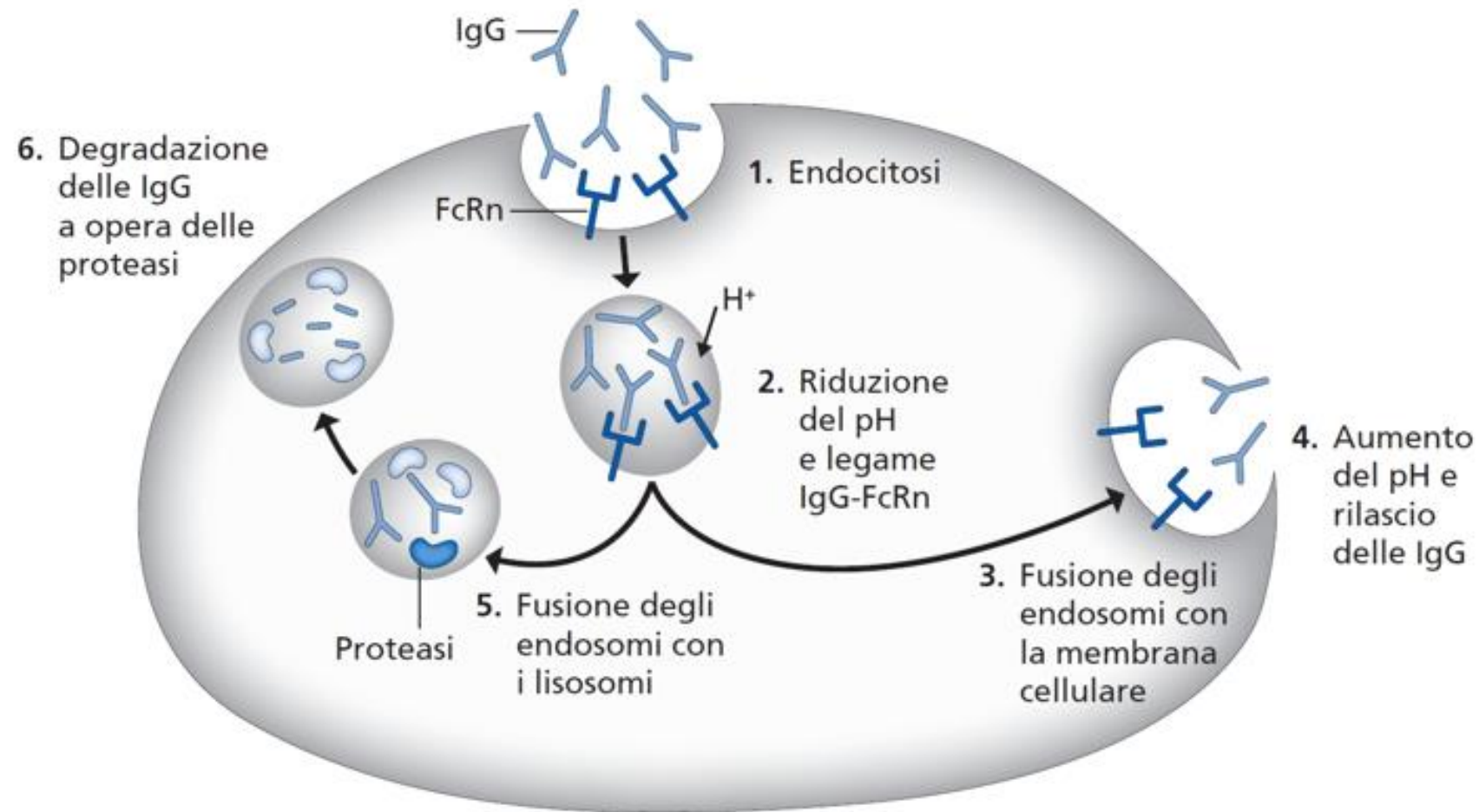


Figura 17.1 Meccanismo proposto

per la protezione degli anticorpi monoclonali a opera del recettore FcRn. **(1)** Le IgG entrano nelle cellule (cellule endoteliali, macrofagi ecc.) mediante pinocitosi; **(2)** gli ioni H^+ entrano negli endosomi riducendo il pH e facilitando il legame tra IgG e FcRn; **(3)** gli endosomi si fondono con la membrana cellulare e il complesso IgG-FcRn viene riesposto al pH fisiologico e **(4)** le IgG sono rilasciate nel plasma o nei fluidi interstiziali; **(5)** gli endosomi si fondono con i lisosomi ma il complesso IgG-FcRn non viene rilasciato dai lisosomi; **(6)** la porzione non legata delle IgG viene catabolizzata dalle proteasi nei lisosomi.



VOLUME DI DISTRIBUZIONE

Come per gli altri farmaci, il volume di distribuzione degli anticorpi monoclonali utilizzati in terapia, viene calcolato mediante il rapporto tra la massa (peso) dell'anticorpo nell'organismo e la concentrazione plasmatica allo stato stazionario.

Il volume di distribuzione dei farmaci si definisce come: $V_d = D/C$
dove : D = quantità totale di farmaco nell'organismo (in mg) C = concentrazione di farmaco nel plasma (mg/l)

Solitamente, gli anticorpi monoclonali mostrano un volume di distribuzione ridotto, spesso simile a quello plasmatico. Questo lo si osserva anche per anticorpi monoclonali aventi un'alta affinità ai tessuti e per i quali ci si attenderebbe un volume apparente di distribuzione più elevato.

Questa discrepanza potrebbe derivare dal fatto che per il calcolo del volume di distribuzione si assume che il sito di eliminazione dell'anticorpo sia in rapido equilibrio con il plasma (cioè per filtrazione renale ed eliminazione dal compartimento centrale = plasma).

Tuttavia, questa assunzione potrebbe non essere valida per anticorpi che legano o che vengono captati dalle cellule dove vanno incontro a degradazione.

La valutazione della distribuzione degli anticorpi valutata in maniera diretta mediante l'analisi di campioni di tessuti da biopsie o necropsie ed è stato valutato un Volume di Distribuzione reale per i mAb circa pari a 2-5 volte il volume plasmatico.

ELIMINAZIONE E METABOLISMO

La clearance dall'organismo degli anticorpi monoclonali, come per gli xenobiotici, è dipendente dalla loro escrezione o dal loro metabolismo.

A causa del loro alto PM, solo una piccola quota di anticorpi monoclonali va incontro a filtrazione glomerulare renale e, quindi, solo piccole quantità possono essere rilevate nelle urine.

I frammenti anticorpali *Fab* (+ piccoli) possono invece essere filtrati a livello renale e hanno solitamente un tempo di emivita considerevolmente inferiore (intorno alle 0,5-21 ore) rispetto ai mAb (giorni e settimane).

Piccole quantità di IgG si ritrovano nella bile (ad es. per le IgA la secrezione biliare conta per il 3% circa dell'eliminazione)

La maggior parte delle immunoglobuline viene quindi eliminata mediante processi di catabolismo.

Il contributo dei vari organi nell'eliminazione dei mAb è circa corrispondente a :

33 % per la cute

24% per il muscolo

16% per il fegato

12% per l'intestino.

Le vie di eliminazione non sono ben documentate ma sono coinvolti diversi meccanismi:

- metabolismo epatico
- sistema reticoloendoteliale (**RES**, principalmente macrofagi, cellule di Kupffer e reticolari presenti a livello di polmoni, milza, midollo osseo e linfonodi)
- eliminazione mediata dall'interazione con l'antigene
- formazione di immunocomplessi con anticorpi anti-anticorpi

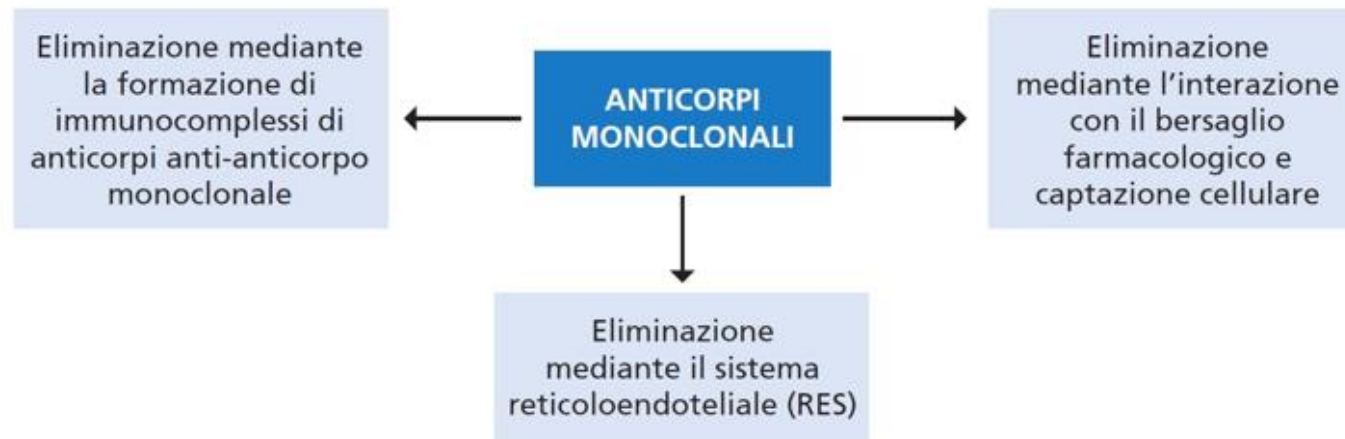


Figura 17.2 Vie di eliminazione degli anticorpi monoclonali.

I fattori che possono alterare la eliminazione (**clearance totale** dall'organismo) dei **mAb** sono numerosi, tra questi ricordiamo:

1. l'interazione della regione costante delle IgG con i recettori Fc (**FcRn**) denominata come **salvage pathway**;
2. le proprietà dell'antigene (solubile o di membrana e ad alta o bassa espressione);
3. i fattori legati al paziente;
4. la concomitante somministrazione di altri farmaci;
5. l'immunogenicità.

1. interazione della regione costante delle IgG (o Fc) con i recettori Fc (FcRn) denominata **salvage pathway**;

L'emivita delle IgG è pari a circa 23 gg, un tempo ben più lungo rispetto ad altri isotipi di anticorpi (2,5-6 giorni). Gli anticorpi monoclonali si distinguono dai farmaci convenzionali per il fatto che la loro eliminazione è, in alcuni casi, dipendente dalla concentrazione, con l'emivita che diminuisce all'aumentare della loro concentrazione plasmatica.

(ATTN: non dose ma CONC PLASMATICA ! Se questa è alta significa che entra poco nelle cellule e viceversa !!!

non significa + è alta la dose + cala l'emivita;

*ma piuttosto: meno entrano nelle cell legandosi al FcRn (meccanismo saturabile) + resta alta la conc plasm e non percorre la **salvage pathway** (o mecc di riciclo).*

Questo fenomeno ha portato a ipotizzare l'esistenza di un trasportatore saturabile coinvolto nella loro eliminazione, ovvero il legame con il recettore FcRn.

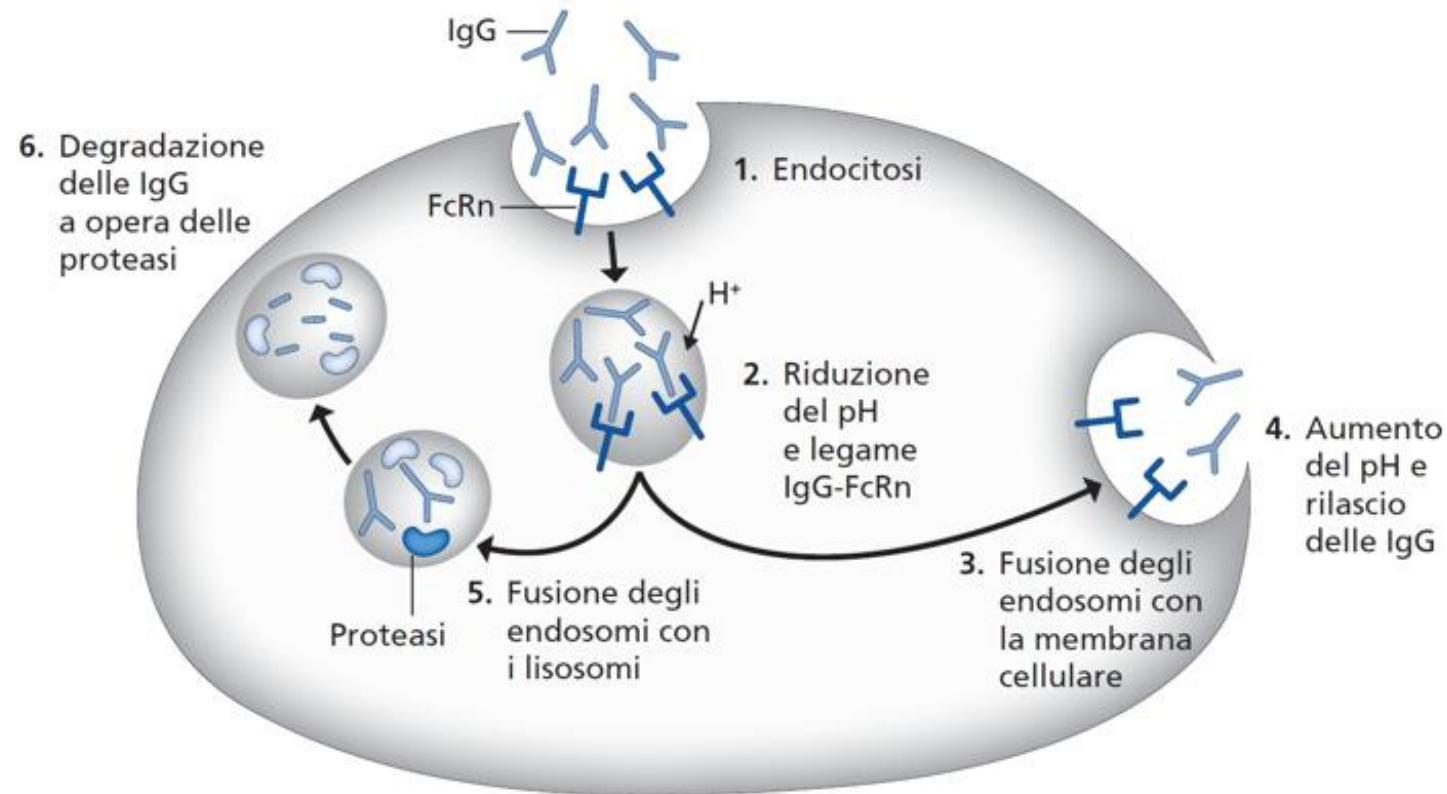
I **mAb**, una volta captati dalle cellule del reticolo endoteliale (RES, principalmente macrofagi, cellule di Kupffer e reticolari presenti a livello di polmoni, milza, midollo osseo e linfonodi), arrivano negli endosomi cellulari a seguito di processi di pinocitosi.

I bassi valori di pH aumentano l'affinità degli stessi con l'FcRn mediante il coinvolgimento della porzione Fc della molecola delle IgG.

La IgG (o mAb), a seguito del legame con questi recettori, non viene degradata ma ritorna nel compartimento centrale, mentre la frazione libera va incontro a catabolismo nei lisosomi intracellulari.

Il compartimento principale coinvolto in questo processo di captazione e, quindi, di regolazione della clearance degli anticorpi, sembra essere quello del RES che esprime vari recettori **FcRn** (e non il plasma in equilibrio con il rene -> elimin).

I frammenti Fab, che mancano del dominio Fc, non possono legare il recettore **FcRn** e quindi hanno solitamente un'emivita molto più breve, dell'ordine di 0,5- 21 ore.



I fattori che possono alterare la eliminazione (clearance totale dall'organismo) dei mAb sono numerosi, tra questi ricordiamo:

2. le proprietà dell'antigene (solubile o di membrana e ad alta o bassa espressione);

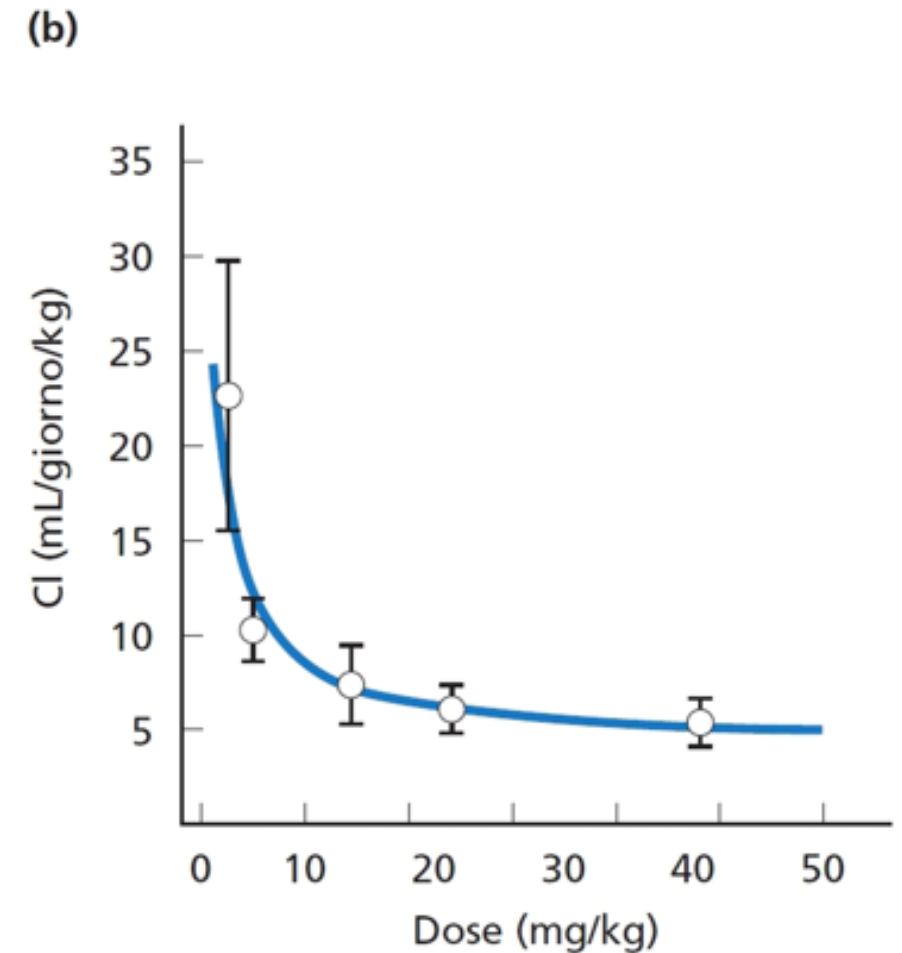
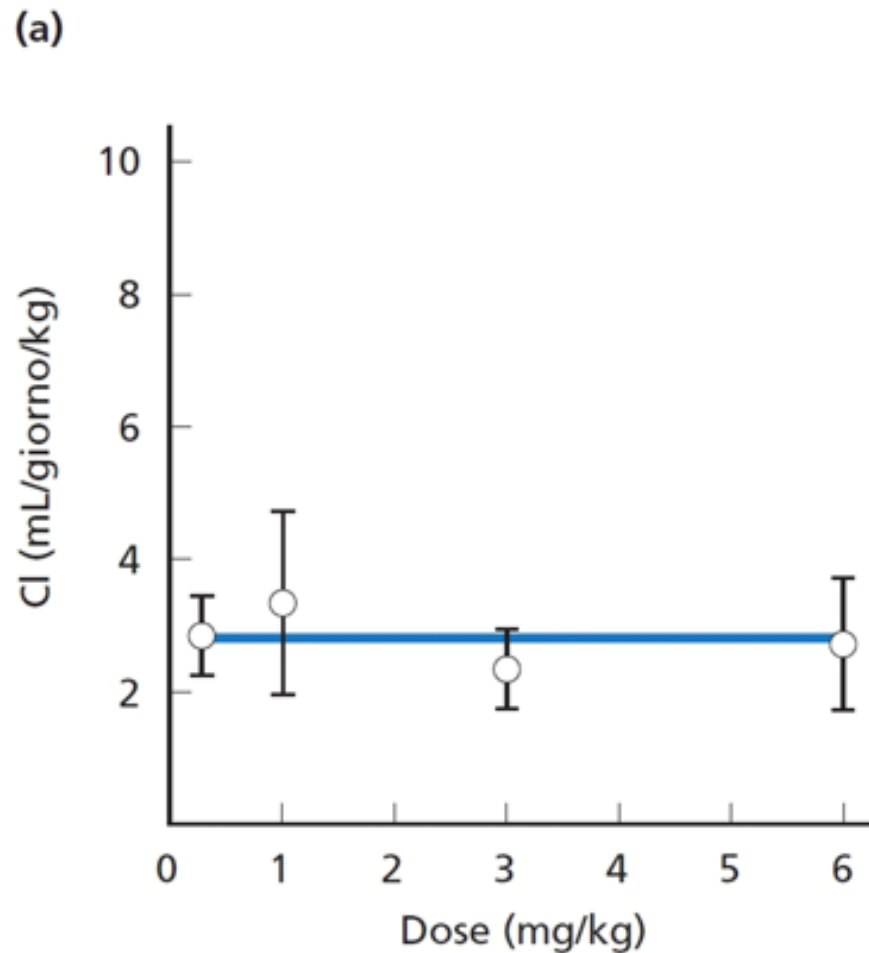
Figura 17.3 Relazione tra clearance di anticorpi monoclonali e dose dopo somministrazione singola per via endovenosa.

(a) Relazione tra clearance e dose per anticorpi umanizzati diretti verso un antigene solubile

e circolante. Il valore di clearance alle diverse dosi rappresenta la clearance non specifica (non mediata dall'antigene) per opera del sistema reticoloendoteliale umano.

(b) Relazione tra clearance e dose per anticorpi umanizzati diretti verso un antigene associato

alla membrana che va incontro a processi di internalizzazione. La clearance elevata dell'anticorpo a basse dosi rappresenta l'impatto dell'antigene sulla clearance dell'anticorpo. Ad alte dosi, quando l'*antigen sink* è saturato, il valore della clearance si avvicina a quello non specifico del sistema reticoloendoteliale.

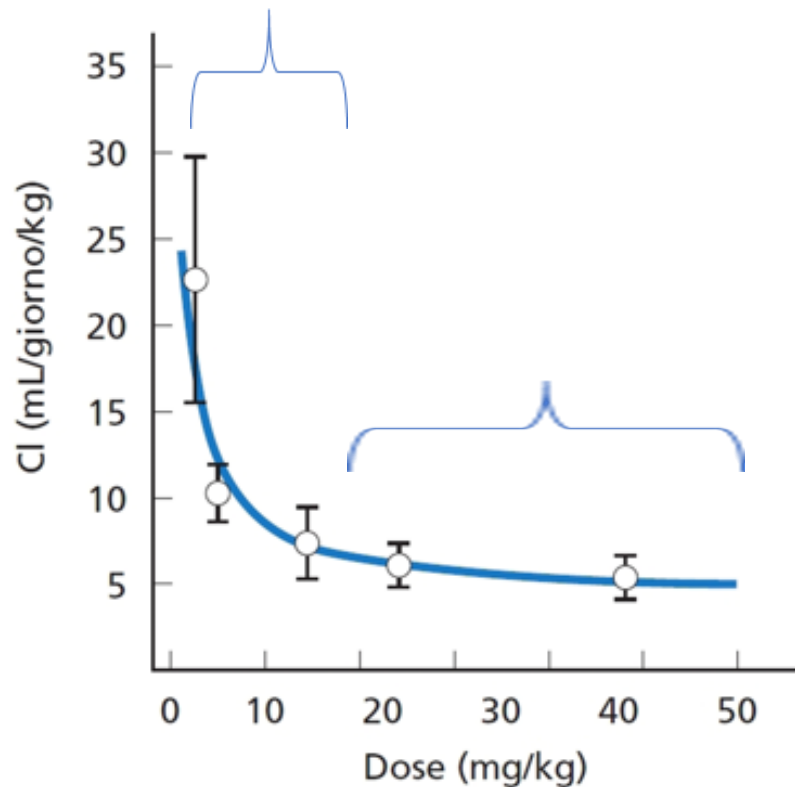


Il fenomeno descritto come «*antigen sink*» (scarico, immersione, discesa) produce una farmacocinetica dipendente dalla dose.

1) Se i livelli della dose sono insufficienti a saturare il quantitativo di antigene disponibile (dosi basse), la clearance mediata dall'antigene predomina e l'emivita è più corta rispetto alle IgG endogene (alta clearance).

2) Al contrario, a dosi elevate in grado di saturare l'antigene, la clearance mediata dal sistema reticoloendoteliale predomina e l'emivita è simile alle IgG endogene (bassa clearance, emivita più lunga).

(b)



In questo range, al crescere della dose si abbassa la Clearance e aumenta l'emivita perché aumenta il legame con l'antigene che determina entrata nella cellula (*sink*)

In questo range, l'antigene è saturo e la velocità di eliminazione (clearance) dipende solo dal sistema reticoloendoteliale ed è bassa e costante e l'emivita si allunga

I fattori che possono alterare la eliminazione (clearance totale dall'organismo) dei mAb sono numerosi, tra questi ricordiamo:

1. l'interazione della regione costante delle IgG con i recettori Fc (FcRn) denominata come salvage pathway;
2. le proprietà dell'antigene (solubile o di membrana e ad alta o bassa espressione);

3. i fattori legati al paziente;

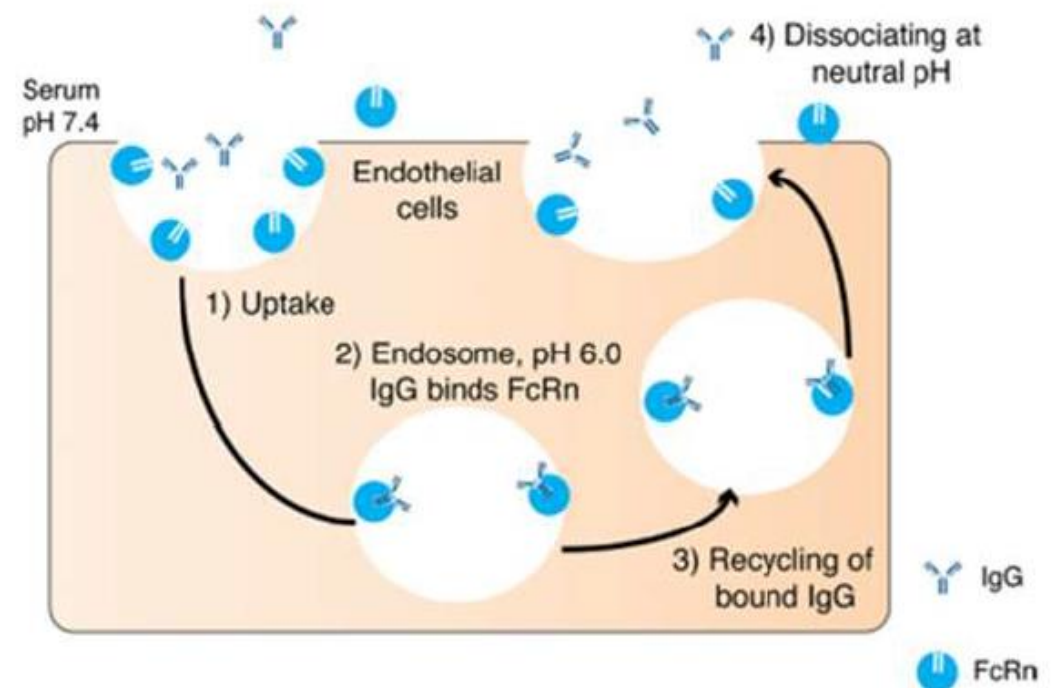
L'emivita delle IgG murine ($T_{1/2}$ ca. 1-2 gg) è molto più breve rispetto a IgG umane ($T_{1/2}$ ca. 23 gg).

Il motivo sembra dovuto alla bassa affinità delle IgG murine per il recettore umano **FcRn**, rispetto alle IgG umane.

Quindi, l'emivita si allunga con il grado di "umanizzazione" degli anticorpi:

murini (2-3 gg) < chimera murini/umani (8-10 gg) < umani con CDR (20-30 gg) < totalmente umani (> 20-30 gg).

Ne consegue che le IgG di origine murina non sono "protette" da un accelerato catabolismo, da cui deriva una velocità di scomparsa netta superiore rispetto alle IgG umane o ai mAb.



I fattori che possono alterare la eliminazione (clearance totale dall'organismo) dei mAb sono numerosi, tra questi ricordiamo:

1. l'interazione della regione costante delle IgG con i recettori Fc (FcRn) denominata come salvage pathway;
2. le proprietà dell'antigene (solubile o di membrana e ad alta o bassa espressione);
3. i fattori legati al paziente;

4. la concomitante somministrazione di altri farmaci;

I citocromi P450 (CYP450), enzimi coinvolti nel metabolismo degli xenobiotici, non sono coinvolti nell'eliminazione degli anticorpi monoclonali, quindi una loro concomitante somministrazione con farmaci non dovrebbe portare a interazione farmacologica e alterazione del profilo farmacocinetico.

Tuttavia, sono state descritte interazioni di tipo farmacocinetico.

Il metotrexato è in grado di ridurre la clearance apparente di adalimumab del 29 e del 44% dopo, rispettivamente, dosi singole e ripetute.

L'azatioprina e il micofenolato mofetile riducono la clearance del basiliximab (mAb che lega il IL2R) rispettivamente del 22 e del 51%.

Queste interazioni potrebbero essere in parte causate dall'effetto di questi farmaci convenzionali sull'espressione dei recettori **Fcγ (FcRn)** o dalla modulazione dell'interazione dei mAb con gli stessi recettori **Fcγ**. Per es. il metotrexato è stato osservato alterare l'espressione del recettore FcγRI (recettore ad alta affinità per le IgG, CD64) in monociti di pazienti affetti da artrite reumatoide, e quindi potenzialmente alterare il *salvage pathway* degli anticorpi.

I fattori che possono alterare la eliminazione (clearance totale dall'organismo) dei mAb sono numerosi, tra questi ricordiamo:

1. l'interazione della regione costante delle IgG con i recettori Fc (FcRn) denominata come salvage pathway;
2. le proprietà dell'antigene (solubile o di membrana e ad alta o bassa espressione);
3. i fattori legati al paziente;
4. la concomitante somministrazione di altri farmaci;

5. l'immunogenicità.

La somministrazione di proteine terapeutiche, quali i mAb, può portare all'attivazione di una risposta immunitaria e alla generazione di anticorpi diretti contro la proteina stessa.

Questa è influenzata da numerosi fattori tra i quali la dose utilizzata, la via e la frequenza di somministrazione, lo stato del sistema immunitario del paziente, la struttura e la composizione dell'anticorpo (glicosilazione), la co-somministrazione di altri farmaci e la somiglianza tra la proteina esogena e quella endogena.

Un fattore importante sembra costituito dalla glicosilazione

Farmacocinetica degli oligonucleotidi antisenso

Gli oligonucleotidi antisenso vengono somministrati quasi esclusivamente per via parenterale e, in particolare per via sottocutanea; i dati di farmacocinetica sono molto limitati.

Dopo la somm. s.c. l'assorbimento nel circolo sistemico è rapido (Cmax: alcune ore).

Gli oligonucleotidi antisenso di seconda generazione, si distribuiscono in molti tessuti a eccezione del cervello. Gli organi e tessuti dove più si distribuiscono sono il fegato, il rene, il midollo osseo, il tessuto adiposo e i linfonodi.

Il mipomersen si lega per una quota superiore all'85 % alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina. Il legame con l'albumina ha una bassa affinità, evita la filtrazione glomerulare della quota legata di farmaco ma non la sua captazione nei diversi tessuti.

Vengono metabolizzati in oligonucleotidi a corta catena nei diversi tessuti mediante l'azione di endonucleasi con ovvia inattivazione. I più brevi oligonucleotidi vengono poi ulteriormente metabolizzati da esonucleasi.

La clearance degli oligonucleotidi antisenso dai tessuti è generalmente lenta e coinvolge sia il metabolismo (via nucleasi) sia l'escrezione renale del farmaco e dei suoi metaboliti.

Ad esempio, il tempo di emivita del mipomersen è di circa 23 gg e non è dipendente dalla dose. La via renale rappresenta la principale via di eliminazione del farmaco.

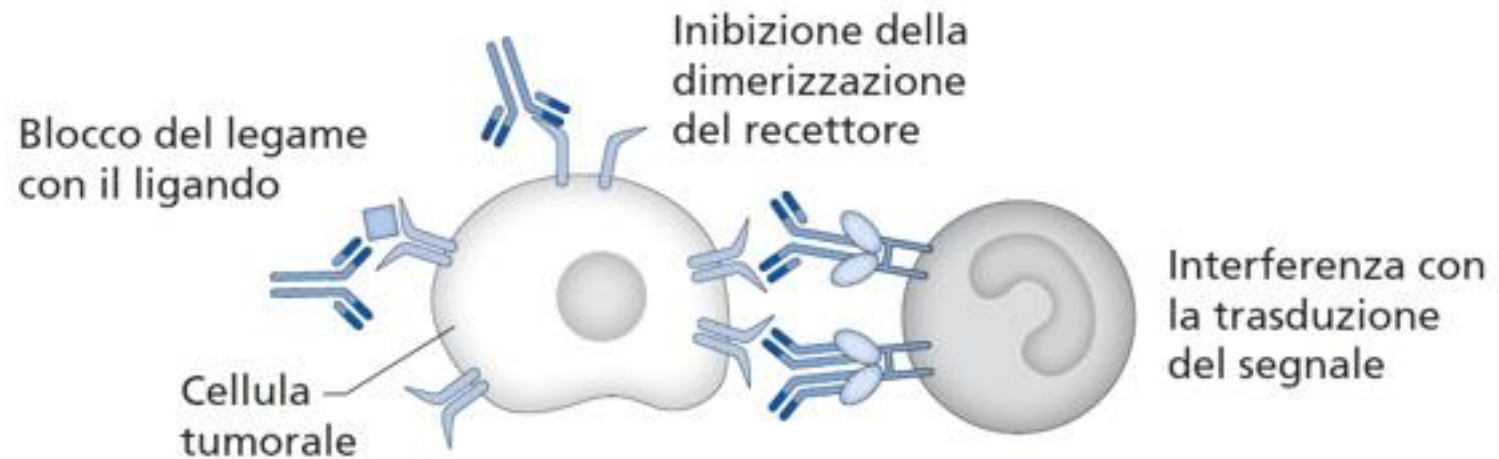
Farmacodinamica dei Farmaci Biologici

Meccanismi d'azione dei mAb

Gli anticorpi diretti verso gli antigeni tumorali possono adempiere alla loro funzione mediante **un'azione diretta o indiretta**.

Il meccanismo d'azione diretto prevede il blocco da parte dell'anticorpo monoclonale di molecole coinvolte nella trasduzione del segnale o di recettori. Il blocco può avvenire impedendo il legame del ligando al recettore, la dimerizzazione del recettore, oppure i processi di trasduzione del segnale intracellulare.

(a) Effetti diretti di IgG specifiche per antigeni tumorali



Azione indiretta

Il meccanismo d'azione indiretto prevede la mediazione del sistema immunitario.

In questo caso **l'eliminazione delle cellule tumorali a opera degli anticorpi monoclonali può dipendere da meccanismi IgG-mediati, quali l'azione citotossica** mediata dal complemento (*Complement-Dependent Cytotoxicity, CDC*) e quella mediata da cellule e dipendente da anticorpi (*Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity, ADCC*)

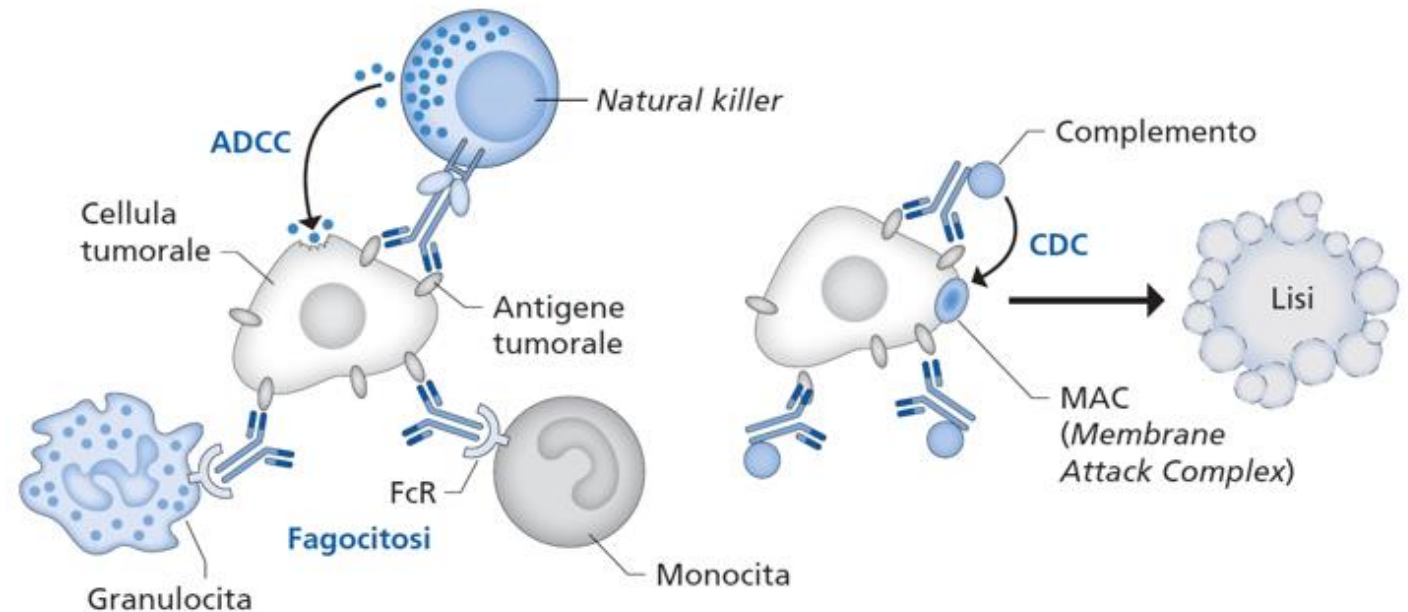
In particolare, le IgG1 attivano la CDC attraverso il legame con il componente **C1q** del complemento e inducono l'ADCC mediante i recettori Fcγ espressi su numerose cellule effettrici del sistema immunitario.

I potenziali punti d'attacco dell'anticorpo alla cellula bersaglio, coinvolti nel mediare il suo beneficio terapeutico, sono diversi.

Ciascun anticorpo monoclonale presenta una porzione variabile, che consiste di tre parti ipervariabili contenenti il sito di legame con l'antigene e che varia a seconda della specificità dell'anticorpo per un dato antigene. La porzione Fc può contenere domini diversi che determinano le risposte che si verificano in seguito al legame dell'anticorpo all'antigene, denominate funzioni effettrici. A seconda dei domini presenti nella porzione Fc, il legame dell'anticorpo alla cellula può, per esempio, inibire la trasduzione del segnale, o attivare la CDC attraverso il legame con il C1q o, ancora, indurre l'ADCC attraverso la mediazione di uno o più recettori FcγR presenti sulla superficie di granulociti e macrofagi.

L'azione selettiva su diverse vie specifiche permette di ottimizzare il beneficio clinico degli anticorpi monoclonali nei tumori.

(b) Effetti indiretti di IgG specifiche per antigeni tumorali



Strategie terapeutiche basate su mAb per il trattamento dei tumori.

- a) Le IgG che riconoscono gli epitopi espressi da cellule tumorali possono indurre: ADCC a opera di cellule effettrici del sistema immunitario, citotossicità mediata dal complemento (CDC) o apoptosi, agendo su vie di trasduzione del segnale intracellulare
- b) I mAb possono anche inibire l'angiogenesi o bloccare segnali inibitori del sistema immunitario
- c) o per rafforzare la risposta antitumorale mediata dalle cellule T
- d) I radioimmunoconiugati veicolano radioisotopi nelle cellule tumorali mentre
- e) gli anticorpi coniugati con farmaci legano molecole altamente citotossiche.
- f) Le parti variabili dei mAb vengono anche utilizzate per reindirizzare le cellule effettrici immunitarie verso le cellule tumorali mediante l'utilizzo di anticorpi bispecifici
- g) Un approccio di terapia genica. nel quale il DNA che codifica per la regione variabile di un anticorpo monoclonale fuso con peptidi viene trasferito in cellule T rendendole CAR T cells specifiche per il tumore.

CD3, catena c della glicoproteina CD3 di membrana di cellule T; CTLA4, Cy(otoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4; PD1, Programmed cell Death protein 1; PDL1, PD1 Ligand; VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor; VEGFR, VEGF Receptor.

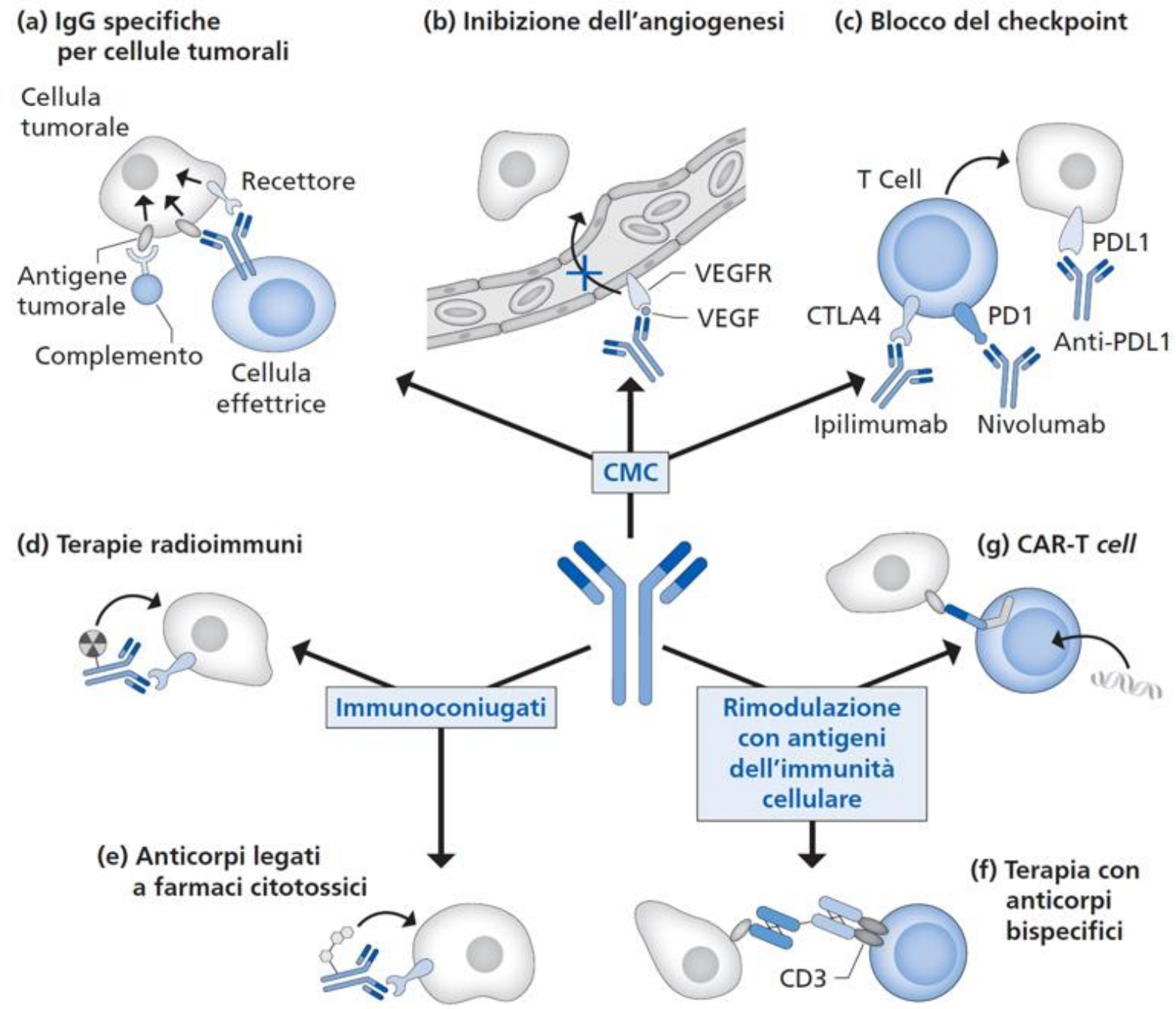


Tabella 18.2 Esempi di terapie basate su anticorpi monoclonali.

Tipologia di approccio	Struttura	Caratteristica dell'antigene
Anticorpi monoclonali antitumore	IgG o IgG modificate per aumentare la ADCC	Antigene tumorale di superficie
Inibizione dell'angiogenesi	IgG	Molecole in grado di controllare l'angiogenesi
Bloccanti del checkpoint dei linfociti T	IgG1 (blocca il checkpoint e media ADCC) o IgG4 (blocca il checkpoint senza mediare la ADCC)	Molecole che limitano la risposta antitumorale dei linfociti T
Radioimmunoterapia	IgG o frammenti di anticorpo	Antigene tumorale di superficie non presente in circolo
Anticorpi coniugati con farmaci	IgG legate con catene chimiche al farmaco	Antigene altamente specifico per il tumore che viene internalizzato quando legato all'anticorpo
Anticorpi bispecifici	Regioni variabili da anticorpi monoclonali specifici per il tumore legate a regioni variabili specifiche per i recettori dei linfociti T	Antigene associato al tumore che non è assente in varianti di tumori resistenti per perdita dell'antigene
<i>Chimeric antigen receptor T cell</i>	Approccio di terapia genica per modificare i linfociti T inserendo un DNA codificante per regioni variabili di anticorpi monoclonali fuso con un DNA per peptide segnale	Antigene altamente specifico per il tumore che non è assente in varianti di tumori resistenti per perdita dell'antigene

L'attivazione di una vera e propria risposta immunitaria necessita di proteine che agiscono come 'acceleratori' delle cellule T, così come la sua inibizione richiede la presenza di altre proteine che funzionano come 'freni' delle stesse cellule. L'equilibrio tra acceleratori e freni è essenziale per il corretto funzionamento del sistema immunitario: assicura che esso compia un attacco efficace contro tutto ciò che non è self e nello stesso tempo ne impedisce un'eccessiva attivazione, che porterebbe alla distruzione autoimmune di cellule e tessuti sani.

Due di questi freni sono dei recettori di membrana espressi dalle cellule T stimulate dall'antigene e definiti come "checkpoint inhibitors": la proteina 4 associata ai linfociti T citotossici (CTLA-4) e la proteina 1 della morte cellulare programmata (PD1). Il CTLA-4 desensibilizza la cellula T, e quindi blocca il segnale immunologico, legandosi ad una proteina espressa sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene (un'altra classe di cellule del sistema immunitario). L'interazione tra il PD1 e il suo ligando PD-L1, espresso da alcuni leucociti e dalle cellule tumorali, blocca la proliferazione delle cellule T, il rilascio delle citochine e la citotossicità.

L'immunoterapia sfrutta il sistema immunitario dell'ospite per contrastare il cancro.

L'approccio immunoterapico più diffuso è chiamato "blocco del checkpoint", perché si riferisce al blocco dei pathway immunoinibitori attivati dall'interazione tra CTLA-4 e/o PD1 e i rispettivi ligandi.

Durante gli anni '90 Allison studiò la proteina CTLA-4. Fu uno dei vari scienziati ad aver notato che il recettore agiva come freno nelle cellule T. Ma mentre gli altri gruppi di ricerca sfruttavano CTLA-4 come target nel trattamento delle malattie autoimmunitarie, egli ebbe l'idea di 'rilasciare il freno' mediante un anticorpo che lega e pertanto inibisce CTLA-4, con l'effetto di scatenare le cellule immunitarie per uccidere il tumore. Infatti, alla fine del 1994 Allison e colleghi osservarono che topi affetti da cancro guarivano se trattati con gli anticorpi che inibiscono il freno e sbloccano l'attività antitumorale delle cellule T. Nonostante lo scarso interesse da parte dell'industria farmaceutica del tempo, Allison continuò a lavorare per sviluppare una strategia terapeutica per gli umani. Nel 2010, in un importante studio clinico, l'Ipilimumab mostrò effetti sorprendenti nel melanoma avanzato: rese un tumore inesorabilmente fatale, che uccideva i pazienti in pochi mesi, in uno che poteva essere curato, sebbene in una minoranza di casi (il 20% circa). L'Ipilimumab fu anche il primo anticorpo anti-checkpoint ad essere approvato dall'FDA, nel 2011, per il trattamento del melanoma metastatico.

Nel 1992, Honjo scoprì PD1 e la sua funzione di freno delle cellule T e dimostrò in modelli animali che il blocco di questo recettore rappresentava una strategia promettente nella lotta contro il cancro. Nel 2012 uno studio clinico chiave dimostrò chiaramente l'efficacia del blocco di PD1 nel trattamento di diversi tipi di tumore. Molti pazienti con cancro metastatico, una condizione considerata fino ad allora intrattabile, poterono beneficiare di una remissione a lungo termine e di una possibile cura.

I primi anticorpi anti PD1 furono Pembrolizumab e Nivolumab, entrambi approvati inizialmente, nel 2014, per il trattamento del melanoma