

João Tomás Albuquerque Coelho

Anticorpos Monoclonais

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2014

João Tomás Albuquerque Coelho

Anticorpos Monoclonais

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2014

João Tomás Albuquerque Coelho

Anticorpos Monoclonais

(João Tomás Albuquerque Coelho)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Resumo

Os anticorpos monoclonais são produtos biofarmacêuticos à base de imunoglobulinas modificadas, que exercem um efeito específico e controlado sobre um determinado alvo.

O primeiro método usado na produção de anticorpos monoclonais foi o hibridoma ou fusão celular, em que se utilizam ratinhos para produzir anticorpos com elevada especificidade. Contudo, as diferenças entre o sistema imunológico humano e o do ratinho originam muitas reações adversas nos doentes tratados com estes anticorpos, o que conduz à sua rápida eliminação do organismo, à ocorrência de reações de hipersensibilidade e a uma redução na capacidade de atingirem o local alvo da ação e, portanto, uma ineficácia da terapêutica. No sentido de ultrapassar estas falhas, foram desenvolvidos os anticorpos monoclonais quiméricos ou humanizados e os anticorpos monoclonais totalmente humanos. Os primeiros são obtidos pela tecnologia do DNA recombinante, sendo formados por uma porção proveniente de humanos e outra de ratinhos, enquanto os últimos são apenas constituídos por porções humanas.

Os anticorpos monoclonais constituem a classe de produtos biofarmacêuticos mais estudada. Nos últimos 25 anos foram aprovados para uso terapêutico mais de 30 anticorpos monoclonais e seus derivados. A investigação atual prossegue no sentido de produzir anticorpos com maior biodisponibilidade, afinidade e especificidade, com o objetivo de obter uma maior eficácia terapêutica.

Neste trabalho é feita uma revisão bibliográfica relativa às diferentes aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. Na primeira parte do trabalho é definido o conceito de anticorpo monoclonal e os seus métodos de produção. Na segunda parte são referidos os seus vários usos terapêuticos, através de exemplos recentes.

Palavras-chave: Anticorpo, Anticorpos monoclonais, Antígeno, Imunoglobulinas, Linfócito, Proteínas.

Abstract

Monoclonal antibodies are a class of biopharmaceutical products that consist of modified immunoglobulins, which have a specific effect on a specific controlled target.

The first method employed to produce monoclonal antibodies was the hybridoma technology, where immortalized cells (hybridomas) produce antibodies with high specificity, the monoclonal antibodies, which are mouse antibodies. Nonetheless, the differences between the human and mouse immune systems triggered the development of human anti-mice, leading to the body rapid elimination of the antibodies, the occurrence of hypersensitivity reactions and the reduction on the efficiency to reach the target organ, which leads to the failure of therapeutics. To overcome these drawbacks, chimeric and human monoclonal antibodies were developed. The former are produced by DNA recombinant technology and are formed by both human and mouse portions, while the latter are only made of human portions.

Monoclonal antibodies are the more studied class of biopharmaceuticals. During the last 25 years, more than 30 products have been approved for clinical uses. Nowadays, the investigations are going on, in order to obtain monoclonal antibodies with higher bioavailability, affinity and specificity, which means a high therapeutic efficiency.

In this review work the different therapeutic applications of monoclonal antibodies are presented. In the first part of the work, the concept of monoclonal antibody and its production methods are provided. In the second part, several examples of their recent therapeutic uses are illustrated.

Keywords: Antibody, Monoclonal antibodies, Antigen, Immunoglobulin,, Lymphocyte, Proteins.

Agradecimentos

O meu primeiro agradecimento é para a Doutora Ana Catarina Silva, minha orientadora, pela sua disponibilidade em todos os momentos, pela forma próxima e simples como interagiu comigo ao longo da realização deste trabalho. Ficarei sempre grato pela forma humana como me apoiou na reta final, permitindo-me ultrapassar as contrariedades que surgiram ainda com mais coragem. Na lembrança ficam também todos os docentes que de uma ou outra forma me marcaram e contribuíram para o aumento do meu conhecimento com enorme sapiência.

À Joana, Mariana e Semião, pessoas excepcionais que guardo no meu coração. Vocês serão os meus “segredos desta cidade que levo comigo para a vida”. A todos os outros que comigo viveram esta experiência durante cinco anos, também ficarão aqui no meu lado esquerdo, vemo-nos por aí.

O meu muito obrigado à minha mãe pela coragem que revelou ter sempre ao longo da vida, e que sem essa força própria dela nunca seria possível eu conseguir chegar ao meu sonho que era seguir as suas pisadas. Também me enche de alegria poder ver a sorrir a minha avó Rosa com o meu sucesso e saber que realizei uns dos seus maiores sonhos. Obrigado avó.

Ao Mário Zé e à Neli, meus segundos pais, e ao Nuno e Pedro, meus irmãos, agradeço a hospitalidade, o carinho e todos os momentos que vivemos e que não passam.

Por último agradeço a todos os que sempre estiveram comigo, desde sempre e para sempre, a todos os amigos de Cativeiros.

“Per ipsum, et cum ipso, et in ipso”

Índice

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Índice de figuras.....	vii
Abreviaturas.....	vii
1. Introdução.....	1
Conceitos.....	1
2. Produção de anticorpos monoclonais.....	4
3. Mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais.....	9
4. Aplicações Terapêuticas.....	11
5. Tipos de Anticorpos monoclonais.....	14
5.1 Anticorpos monoclonais de ratinho.....	14
Ibritumomab tiuxetan.....	14
Muromonab CD3.....	15
Tositumomab-I131.....	16
5.2 Anticorpos monoclonais quiméricos.....	17

Anticorpos Monoclonais

Abciximab.....	17
Basiliximab.....	17
Brentuximab vedotin.....	18
Cetuximab.....	19
Dinutuximab.....	20
Infliximab.....	21
Rituximab.....	22
Siltuximab.....	22
5.3 Anticorpos monoclonais humanizados.....	24
Trastuzumab e Ado-Trastuzumab emtansine.....	24
Alemtuzumab.....	25
Bevacizumab.....	27
Certolizumab pegol.....	28
Daclizumab.....	29
Eculizumab.....	29
Efalizumab.....	30
Gemtuzumab ozogamicin.....	30
Lambrolizumab.....	31
Natalizumab.....	32
Obinutuzumab.....	33
Omalizumab.....	34
Palivizumab.....	34
Pertuzumab.....	35
Ranibizumab.....	36
Tocilizumab.....	37
Vedolizumab.....	38
5.4 Anticorpos monoclonais totalmente humanos.....	39
Adalimumab.....	39
Belimumab.....	40
Canakinumab.....	40

Anticorpos Monoclonais

Denosumab.....	41
Golimumab.....	42
Ipilimumab.....	42
Nivolumab.....	43
Ofatumumab.....	43
Panitumumab.....	44
Ramucirumab.....	45
Raxibacumab.....	46
Secukinumab.....	46
Ustekinumab.....	47
6. Efeitos adversos dos anticorpos monoclonais.....	49
7. Conclusão.....	51
8. Referências bibliográficas.....	52

Índice de figuras

- Figura 1.** Diagrama da estrutura molecular de uma imunoglobulina e do desenvolvimento dos anticorpos monoclonais. A região Fab corresponde ao domínio variável de ligação ao antígeno e a região Fc corresponde ao domínio constante (adaptado de Casanova Estruch, 2013).....2
- Figura 2.** Técnica do hibridoma para a produção de anticorpos monoclonais (adaptado de Chavda, V.P., 2013).....5
- Figura 3.** Tipos de anticorpos monoclonais. Esquerda: anticorpo monoclonal de ratinho; Centro: anticorpo monoclonal humanizado com porções de ratinho (azul) e porções humanas (amarelo); Direita: anticorpo monoclonal totalmente humano (adaptado de Both *et al.*, 2013).....6
- Figura 4.** Evolução dos anticorpos monoclonais e a sua relação com a capacidade de formação de uma resposta imune contra os anticorpos monoclonais usados em terapia (adaptado de Catapano e Papadopoulos, 2013).....9

Abreviaturas

ADCC – Citotoxicidade celular dependente de anticorpos

ADCP – Fagocitose celular dependente de anticorpos

ALCL – Linfoma anaplásico de células grandes sistémico

ASCT – Transplante autólogo de células estaminais

CAPS – Síndrome Periódico associada à Criopirina

CDC – Citotoxicidade mediada pelo Complemento

CDR – Regiões determinantes de complementaridade

DMARDs – Fármacos modificadores da doença artrite reumatóide

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

EGFR – Recetor do fator de crescimento epidérmico

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration

HAMAs – Anticorpos anti-ratinho humanos

hERG – human ether-a-go-go-related gene

HGPRT – Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

LNH – Linfoma não Hodgkin

MMAE – Monometil auristatina E

PCD – Morte celular Programada

PEG - Polietilenoglicol

RSV – Vírus Sincicial Respiratório

TNF – Fator de Necrose Tumoral

UE – União Europeia

VEGF – Via do fator de crescimento endotelial vascular

1. Introdução

Conceitos

A terapêutica com recurso a anticorpos iniciou-se após a descoberta de que, o uso de soro animal imunizado com toxinas ou vírus, era uma terapia com eficácia para tratar doenças causadas pelos mesmos agentes em humanos (Adler e Dimitrov, 2012).

A era moderna da Imunologia teve início em 1890, com a descoberta dos anticorpos como principais componentes da imunidade que tem um papel de defesa no nosso organismo (Braun *et al.*, 1992).

Os anticorpos ou imunoglobulinas são proteínas glicosiladas compostas por duas cadeias leves e por duas cadeias pesadas idênticas. Ao nível funcional possuem duas regiões principais, a variável e a constante, sendo a primeira a responsável pelo reconhecimento do antígeno e a segunda possui propriedades efetoras (Arosa e Cardoso, 2012).

A diversa especificidade dos anticorpos na ligação aos antígenos é explicada pela diversidade nas sequências de aminoácidos da região variável das cadeias leves e das cadeias pesadas. Em cada região variável existem três sub-regiões denominadas de hipervariáveis, correspondentes às zonas da proteína que entram em contato com o antígeno. Também são denominadas de regiões determinantes de complementaridade (*complementarity determining region*, CDR). Na estrutura tridimensional de uma imunoglobulina as seis regiões hipervariáveis encontram-se próximas, permitindo a formação do local de ligação do antígeno. A ligação é feita por ligações electrostáticas, pontes de hidrogénio, forças de *van der Waals* ou forças hidrofóbicas (Arosa e Cardoso, 2012). A estrutura molecular das imunoglobulinas encontra-se representada na Figura 1.

Geralmente o antígeno é apenas reconhecido numa pequena região, denominada de determinante antigénico ou epítopo e vai ligar-se num sítio da imunoglobulina denominado de paratopo (Arosa e Cardoso, 2012).

Anticorpos Monoclonais

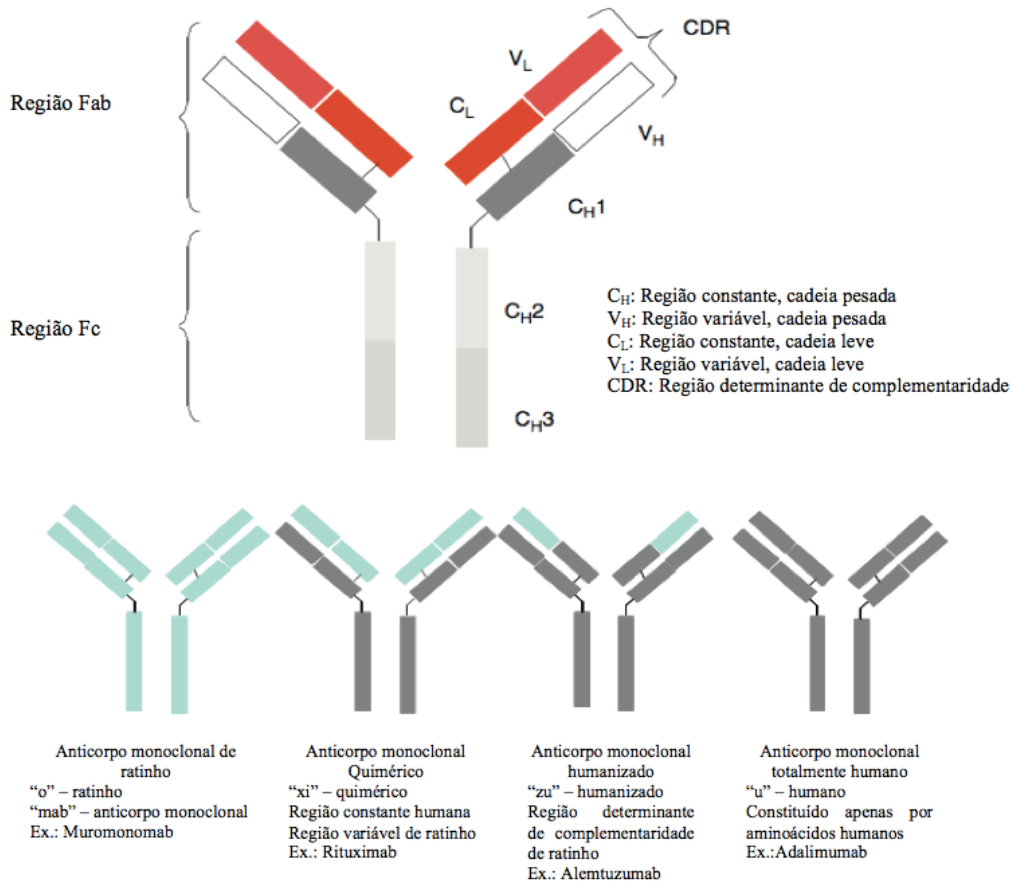


Figura 1. Diagrama da estrutura molecular de uma imunoglobulina e do desenvolvimento dos anticorpos monoclonais. A região Fab corresponde ao domínio variável de ligação ao antígeno e a região Fc corresponde ao domínio constante.

(adaptado de Casanova Estruch, 2013).

No início do século XX, Paul Ehrlich apresentou um modelo para ligação de um fármaco a um transportador específico, de forma a exercer a sua ação no local alvo, tendo por base o princípio da especificidade que ocorre na ligação anticorpo-antígeno. Este modelo permitia diminuir a ação não desejada do fármaco em outros tecidos, assim como a diminuição da dose administrada, devido ao aumento da eficácia (Santos *et al.*, 2002).

A sensibilidade e a especificidade do sistema imunológico é alvo de estudos desde há muito tempo. Desde a sua descoberta que o uso dos anticorpos é condicionado por diversos factores, tais como (Bander, 1987):

- A dificuldade em definir as múltiplas reações anticorpo-antigénio ocorridas quando se administra um anticorpo contra um antigénio complexo;
- A variabilidade de lote para lote;
- Oferta limitada;
- Incapacidade de purificação dos anticorpos que constituem o soro administrado;
- Falta de padrões entre os laboratórios.

Os anticorpos monoclonais vieram resolver, em grande parte, os efeitos destes factores. O conceito usado na preparação de soros à base de anticorpos monoclonais é bastante simples, visto que em vez da colheita do soro que contém a mistura de todos os anticorpos sintetizados pelos linfócitos B, faz-se a colheita individual de cada linfócito B e respectivo produto. Uma vez que cada linfócito B sintetiza anticorpos que se ligam a um antigénio particular, é apenas necessário obter um clone da célula B de interesse e as suas sucessivas linhagens de células-filhas permitem efetuar a produção de grandes quantidades de anticorpos específicos para um antigénio, designados por anticorpos monoclonais (Bander, 1987).

A imunização passiva tem por base a administração de soros provenientes de dadores humanos ou animais convalescentes ou vacinados. O seu objectivo é a prevenção ou o controlo de uma infeção (Both *et al.*, 2012; Casadevall *et al.*, 2004). Neste sentido, Von Behring e Kitasato desenvolveram, em 1980, um soro anti-difteria. No seguimento desta aplicação, começaram a usar-se soros de humanos convalescentes, para prevenir ou tratar doenças virais como por exemplo, o sarampo, a gripe, a varicela e as febres hemorrágicas (von Behring e Kitasato, 1991).

As preparações à base de anticorpos policlonais apresentam como desvantagens (Marasco e Sui, 2007; Both *et al.*, 2012; Goudsmit *et al.*, 2006): serem compostas por anticorpos específicos de vírus, que não são passíveis de ser neutralizados, têm de ser

analisadas e de sofrer tratamentos devido ao risco de manipulação associado ao uso de produtos sanguíneos, as variações de lote para lote e ainda a dificuldade em encontrar dadores imunes. Tendo em conta os inconvenientes referidos, foram desenvolvidos os anticorpos monoclonais, que constituem uma alternativa promissora aos policlonais (Both *et al.*, 2013). Os anticorpos monoclonais são imunoglobulinas que foram modificadas para exercer um efeito específico e controlado (Casanova Estruch, 2013).

2. Produção de anticorpos monoclonais

Em 1975, Georges J. F. Kohler e César Milstein descreveram a produção dos primeiros anticorpos monoclonais pela técnica designada por hibridização celular somática, hibridoma ou fusão celular, que gerou os hibridomas ou híbridos de células. Por sua vez, estas células geram anticorpos e linhagens celulares de replicação contínua (Colcher *et al.*, 1999). Uns anos mais tarde, Kohler e Milstein desenvolveram os hibridomas no Laboratório de Pesquisa Médica do Conselho de Biologia Molecular em Cambridge, Reino Unido (Kohler e Milstein, 2005). Estes cientistas geraram uma linhagem de células estáveis (hibridomas), resultante da fusão de duas células diferentes, que secreta um isotipo de uma imunoglobulina específica para um determinado antígeno.

A obtenção do hibridoma é feita através da fusão de um linfócito B, proveniente do baço de ratinhos de laboratório e previamente imunizado com o antígeno alvo, com uma célula de mieloma, selecionada pela ausência da produção ou secreção de anticorpos e falta da enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT) (Strebhardt e Ullrich, 2008; Lonberg, 2005). Após a fusão permanecem em cultura três linhagens de células, os esplenócitos (i.e. os linfócitos B do baço dos ratinhos), células de mieloma e os hibridomas. Em meio de cultura as células de HGPRT não conseguem produzir hipoxantina exógena essencial para a produção de purinas e, quando são expostas a aminopterina, estas células não são capazes de usar a via endógena das purinas e das pirimidinas, ficando dependentes da enzima HGPRT para sobreviver, causando assim a morte da linhagem de células de mieloma. Os esplenócitos acabam por morrer naturalmente devido ao seu limitado tempo de vida médio. Os hibridomas são os únicos capazes de crescer de forma indefinida e de se multiplicar, originando

várias colónias. Estas células são posteriormente clonadas e fazem-se testes aos sobrenadantes para averiguar a sua capacidade de produção de anticorpos e a especificidade dos anticorpos produzidos (Colcher *et al.*, 1999).

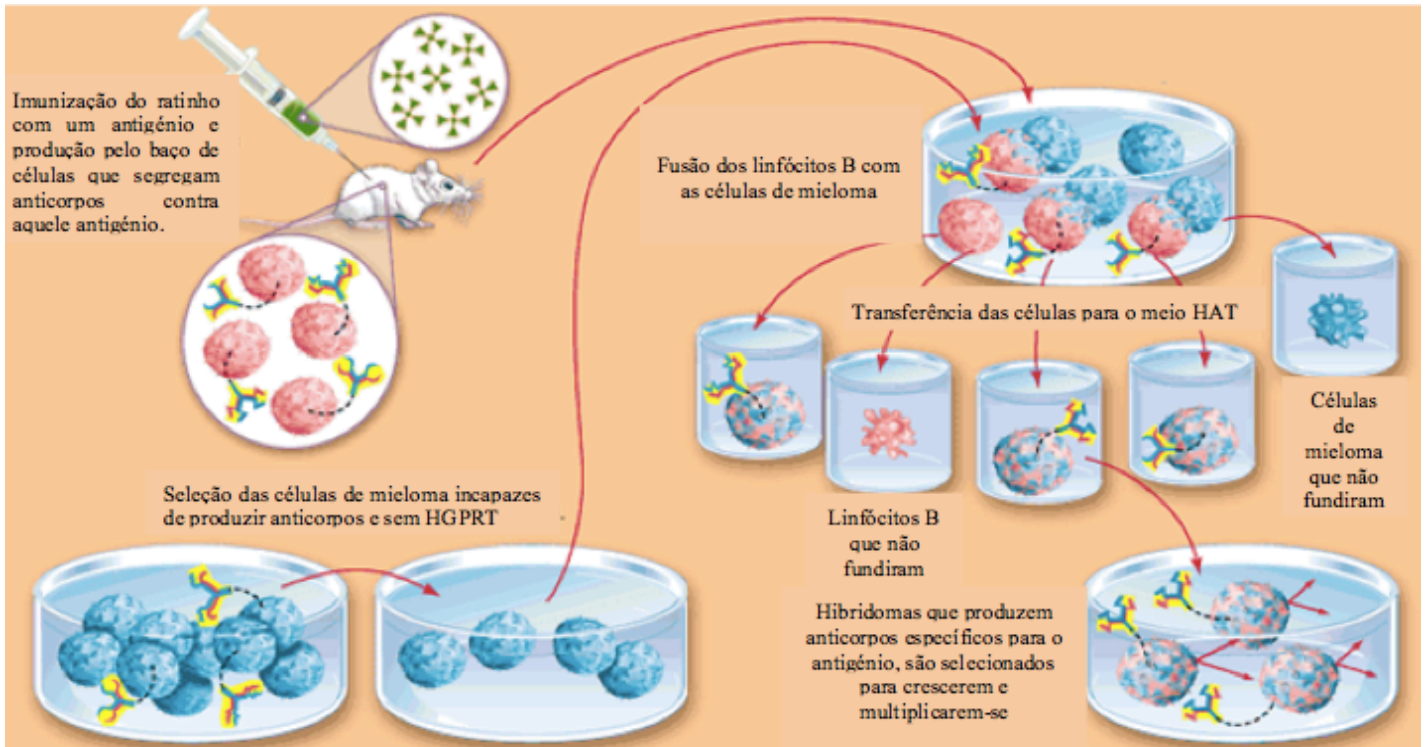


Figura 2. Técnica do hibridoma para a produção de anticorpos monoclonais (adaptado de Chavda, V.P., 2013).

Os hibridomas herdam características importantes das células que os originam. Das células B imunes o hibridoma herda o código genético para um anticorpo específico e das células de mieloma herda a capacidade de crescer indefinidamente em culturas de tecidos. Fazendo a clonagem e reclonagem das células de hibridoma consegue-se sintetizar indefinidamente o mesmo anticorpo (Bander, 1987; Arosa e Cardoso, 2012).

As células de mieloma utilizadas não expressam nem a enzima HGPRT, que é necessária para a síntese de nucleótidos, nem imunoglobulinas. Os linfócitos B fornecem as enzimas necessárias para o crescimento num meio seletivo e as células de mieloma cedem as propriedades de crescimento imortal. Todas as células de mieloma que não consigam fundir e as que fundem com outras células de mieloma não vão

crescer no meio seletivo, devido à ausência da enzima HGPRT. Os linfócitos B que produzem anticorpos provenientes do baço do ratinho possuem crescimento limitado, sendo eliminadas na cultura celular. Desta forma, apenas se verifica crescimento e multiplicação dos hibridomas. A etapa seguinte é a detecção, quantificação e caracterização dos anticorpos produzidos e, por fim, a clonagem e preservação das células produtoras de anticorpos específicos, ou seja, dos hibridomas (Arosa e Cardoso, 2012).

O primeiro anticorpo monoclonal humano foi produzido em 1985. Para o efeito, os genes que codificam a região variável das imunoglobulinas em ratinhos foram combinados com os genes que codificam a região constante dos seres humanos. Os genes recombinantes obtidos foram posteriormente inseridos em mielomas que produziram anticorpos monoclonais, com um componente humano e outro componente do ratinho (Casanova Estruch, 2013).

Desde o seu desenvolvimento, as tecnologias para gerar e produzir anticorpos monoclonais sofreram grandes melhoramentos e a sua industrialização resultou na produção de um grande número de anticorpos monoclonais usados em estudos pré-clínicos e clínicos.

As bibliotecas de anticorpos monoclonais podem ser obtidas a partir de pacientes ou animais convalescentes ou imunizados (ter Meulen et al., 2004; Bossart et al., 2011).



Figura 3. Tipos de anticorpos monoclonais. Esquerda: anticorpo monoclonal de ratinho; Centro: anticorpo monoclonal humanizado com porções de ratinho (azul) e porções humanas (amarelo); Direita: anticorpo monoclonal totalmente humano (adaptado de Both *et al.*, 2013).

O primeiro anticorpo monoclonal aprovado para uso em humanos foi o muromonab, um anticorpo anti-CD3 IgG2a de ratinho, para profilaxia ou tratamento de alotransplantes (Sgro, 1995). No entanto as diferenças entre o sistema imunológico humano e do ratinho, fizeram com que os pacientes tratados com sequências completas de anticorpos de ratinho desenvolvessem anticorpos anti-ratinhos humanos, provocando uma rápida eliminação dos anticorpos, hipersensibilidade, baixa capacidade de penetração no local alvo e redução da eficácia (Newsome e Ernstoff, 2008; Sgro, 1995).

Para reduzir estes efeitos, através da tecnologia do DNA recombinante, produziram-se anticorpos monoclonais quiméricos e humanizados (Stern e Herrmann, 2005).

Os anticorpos monoclonais quiméricos possuem o domínio variável de ligação ao antígeno (porção Fab) proveniente das espécies utilizadas na imunização (por ex. ratinho), fundido com o domínio constante (porção Fc), proveniente de humanos (Catapano e Papadopoulos, 2013). Estas moléculas possuem menor imunogenicidade que os anticorpos monoclonais de ratinho (Casanova Estruch, 2013).

Os anticorpos monoclonais humanizados contêm sequências Fab, constituídas por pequenas porções provenientes de ratinhos fundidas com os domínios constantes das sequências humanas (Catapano e Papadopoulos, 2013). São produzidos através de técnicas de produção de proteínas conhecidas como tecnologia do DNA recombinante (Bakr, 2005) e, durante o processo, as CDR das imunoglobulinas do ratinho são transferidas para a região variável da cadeia pesada da imunoglobulina humana (Casanova Estruch, 2013). Em comparação com os anticorpos quiméricos, os humanizados têm uma maior proporção de sequência humana, reduzindo a probabilidade de desenvolvimento de anticorpos humanos anti-ratinhos (Reff *et al.*, 2002; Newsome e Ernstoff, 2008).

No entanto, a humanização pode provocar a redução da capacidade de ligação ao local alvo, implicando a necessidade de encontrar uma forma de aumentar essa afinidade. Para o efeito pode ser efectuadas alterações nos aminoácidos que constituem as regiões que determinam a complementaridade de ligação ao alvo (Presta *et al.*, 1993).

Em 2002 a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano e, a partir daí, foram aprovados mais anticorpos deste género (Nelson *et al.*, 2010).

Comparativamente aos quiméricos e aos humanizados, os anticorpos monoclonais totalmente humanos têm menor imunogenicidade (Nelson *et al.*, 2010). Podem ser produzidos através de sistemas *in vitro*, como bibliotecas de exposição de fagos, envolvendo a expressão recombinante de domínios Fab humanos num bacteriófago e subsequente seleção dos anticorpos monoclonais com base nas propriedades de ligação ao antígeno pretendido. Outro método de produção é através de plataformas *in vivo*, com ratinhos transgênicos, envolvendo a introdução de genes de imunoglobulina humana no genoma de ratinho. O ratinho transgênico é então imunizado com um antígeno específico, estimulando a produção de anticorpos monoclonais humanos, que serão posteriormente isolados e clonados a partir dos linfócitos B do ratinho (Regeneron, 2011; Lonberg e Huszar, 1995; Jakobovits, 1998).

A seleção dos anticorpos *in vivo* tem uma vantagem em relação à seleção *in vitro*. O anticorpo deve dobrar-se e expressar-se de forma eficiente e possui propriedades farmacocinéticas suficientes para competir com outros anticorpos na ligação ao antígeno (Catapano e Papadopoulos, 2013).

A Figura 4 ilustra as principais características dos anticorpos monoclonais terapêuticos e a sua evolução, em termos de resposta imunológica do organismo.

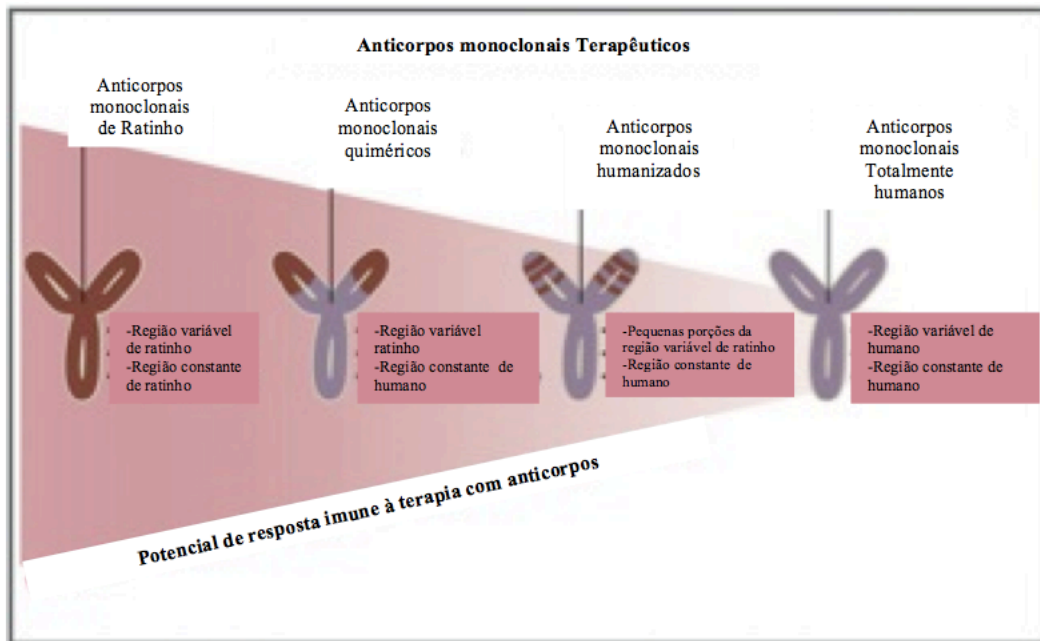


Figura 4. Evolução dos anticorpos monoclonais e a sua relação com a capacidade de formação de uma resposta imune contra os anticorpos monoclonais usados em terapia (adaptado de Catapano e Papadopoulos, 2013).

3. Mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais podem atuar através de vários mecanismos, mediados por qualquer uma das suas regiões (variáveis ou constantes).

Uma das propriedades funcionais mais importantes é mediada pelos domínios variáveis dos anticorpos e consiste na ligação altamente seletiva para epítopos específicos no antígeno alvo (Chan e Carter, 2010).

Os domínios constantes dos anticorpos incluem a região Fc que desempenha funções de (Chan e Carter, 2010; Carter, 2006; Roopenian e Akilesh, 2007): citotoxicidade e fagocitose celular dependente de anticorpose mediadas pelos receptores Fc γ , citotoxicidade dependente do complemento mediada pelas proteínas da cascata complemento (por ex. as C1q e C5) e ainda a extensão da semi-vida do anticorpo por interação com o receptor Fc neonatal.

O domínio Fc determina as características funcionais do anticorpo e a atividade da função efectora. Quando a função efectora não é a desejada pode-se manipular o anticorpo monoclonal para que se modifique a região Fc ou selecionar-se isotipos que têm pouca capacidade de induzir a função efectora.

Os anticorpos monoclonais podem atingir a sua eficácia clínica através de três mecanismos diferentes (Pantophlet, 2010):

1. Ligação específica ao alvo, através do domínio Fab, para promover ou suprimir um importante efeito biológico;
2. Interação do domínio Fc com os receptores da superfície celular, conduzindo a funções efectoras mediadas pelo sistema imunológico, tais como, citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos, citotoxicidade dependente do complemento ou fagocitose dependente de anticorpos;
3. Deposição do complemento nos complexos multiméricos imunes entre o anticorpo monoclonal e o alvo, com subsequente ativação da citotoxicidade dependente do complemento.

Por outro lado, os anticorpos interferem com a entrada dos vírus nas células, através de diferentes mecanismos, tais como (Marasco e Sui, 2007):

- Inibição da capacidade de ligação do vírus a receptores da superfície celular, através da ligação do anticorpo à superfície do vírus. Também se consegue este efeito através de receptores alvo de anticorpos ou co-receptores tornando os locais de ligação dos vírus indisponíveis (Pantophlet, 2010; Olson e Jacobson, 2009).
- Neutralização pós-ligação ou pré-fusão e interferência com as alterações conformacionais necessárias na membrana celular ou na membrana endossomal,

por parte de anticorpos cujo alvo são regiões de ligação sem receptores (Imai *et al.*, 1998).

- Reticulação de viriões mediada por anticorpos, resultando na sua imobilização e aglutinação ou inibição da libertação dos vírus descendentes (Webster e Laver, 1967).

De forma geral, a neutralização dos vírus ocorre quando um numero suficiente de epítopes da superfície viral é ocupada por anticorpos. O modelo de ocupação considera que a obtenção de uma densidade suficiente de anticorpos num vírus é o factor mais importante para a sua neutralização, conduzindo à inibição da ligação a receptores celulares ou interferindo com o processo de fusão da membrana plasmática ou endossomal (Law e Hangartner, 2008; Klasse e Sattentau, 2002).

Para além da sua interferência com a entrada dos vírus nas células, os anticorpos podem neutralizar a infeção provocada pelo vírus através das suas funções efectoras nas regiões Fc. A contribuição da função efectora para a proteção parece ser específica para cada vírus diferente (Marasco e Sui, 2007).

O avanço nas técnicas de biologia molecular e dos sistemas de expressão das linhagens celulares dos mamíferos contribuiu para a produção de anticorpos monoclonais mais bem tolerados e com maior especificidade para o alvo, com redução da imunogenicidade e aumento do tempo de semi-vida (Nelson *et al.*, 2010; Presta, 2008).

4. Aplicações Terapêuticas

Desde a sua descoberta que os anticorpos monoclonais começaram a ser aplicados em inúmeras situações. Diretamente na terapêutica, como fármacos ou associados a outros sistemas coloidais (por ex. nanopartículas), como auxiliares do direccionamento de outros fármacos para os locais alvo da ação. Esta ultima aplicação tem demonstrado resultados promissores no tratamento do cancro, uma vez que a ligação a antígenos da superfície das células tumorais facilita a destruição apenas das células cancerígenas.

Também se verifica o seu uso em pós-transplantações, ligando os anticorpos a moléculas ativadoras de linfócitos T, inibindo a ativação destas células e evitando uma resposta citotóxica em relação ao órgão transplantado (Arosa e Cardoso, 2012).

Ao nível da citotoxicidade celular, estes anticorpos podem ser responsáveis pela apoptose devido a capacidade de ativação dos receptores Fas. Têm capacidade para ativar o complemento e formar poros na membrana celular e na citotoxicidade celular dependente de anticorpos, o fragmento Fc existente na superfície do anticorpo é reconhecido pelo receptor Fc das células *natural killer* (NK). Deste modo, têm sido usados anticorpos monoclonais no tratamento de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, esclerose múltipla, doença de Crohn, psoríase e lúpus (Arosa e Cardoso, 2012).

As tecnologias dos anos 70 e princípios da década de 80 que eram aplicadas na produção de anticorpos monoclonais humanos a partir de anticorpos monoclonais de ratinhos apresentaram dificuldades devido ao processo de fabrico. Embora os anticorpos monoclonais de ratinhos sejam mais fáceis de produzir, acabam por ser limitados em relação à segurança e eficácia devido à imunogenicidade das sequências de proteínas derivadas do ratinho. Nos meados da década de 80, a investigação dirigiu-se para uma via focada no desenvolvimento dos anticorpos monoclonais combinando as sequências derivadas de ratinho e de humanos, resultando nos anticorpos monoclonais quiméricos e humanizados. Estas técnicas basearam-se na hipótese de que, reduzindo a quantidade de sequências derivadas de ratinho ou eliminando-as, se conseguiria reduzir a imunogenicidade dos anticorpos monoclonais. Um caminho alternativo foi a produção de anticorpos monoclonais recorrendo a tecnologias com ratinhos transgênicos e tecnologias de *phage display*. No entanto, as disputas de patentes acabaram por impedir um maior uso destas técnicas, o que levou a que houvesse uma escassez de novos anticorpos monoclonais no mercado na década de 90. A primeira vez que um anticorpo monoclonal terapêutico foi usado na prática clínica ocorreu em meados da década de 80. Contudo, durante os 12 anos subsequentes, apenas 16 anticorpos monoclonais humanos se encaixaram nos critérios de seleção para entrada na prática clínica. Após 1997 e até 2008 mais de uma centena de anticorpos monoclonais humanos foram estudados na prática clínica. Na década de 80 a tecnologia do DNA recombinante estava numa fase

inicial de desenvolvimento. Deste modo, os anticorpos monoclonais humanos apenas podiam ser produzidos pela técnica do hibridoma ou fusão celular ou através da imortalização de linfócitos humanos primários usando o vírus Epstein-Barr. Estes métodos revelaram-se pouco fiáveis, produziam quantidades de anticorpos insuficientes e estavam mais sujeitos a contaminações (Olsson e Kaplan, 1980; Shoenfeld *et al.*, 1982; Olsson *et al.*, 1984; Kozbor e Roder, 1981; Kozbor *et al.*, 1982; James e Bell, 1987; Beerli e Rader, 2010).

Outra das limitações era o facto de as células de origem serem linfócitos B que provinham de pacientes que as produziam por processos naturais, logo, por razões éticas, não era possível imunizar os pacientes com um antigénio experimental de forma controlada e recolher os linfócitos formados. Por estas razões os anticorpos monoclonais humanos inicialmente usados na prática clínica foram limitados a alvos relevantes, como as doenças infecciosas, que constituíam 62,5% e o cancro, que representava 37,5% do seu uso (Nelson *et al.*, 2010).

No final da década de 90 os anticorpos monoclonais humanos terapêuticos produzidos a partir de ratinhos transgénicos ou por técnicas de exposição de fagos foram usados pela primeira vez na clínica (Nelson *et al.*, 2010).

Os primeiros anticorpos monoclonais usados na clínica eram administrados via intravenosa, o que resulta em 100% de biodisponibilidade, rápida distribuição na circulação sistémica e elevadas concentrações plasmáticas. No entanto, esta via de administração apresenta limitações, tais como os custos de produção, a necessidade de ter pessoal técnico especializado para efetuar a administração, o risco de surgimento de reações graves de hipersensibilidade em alguns pacientes, devido à rapidez na distribuição intravenosa. Atualmente existem vários anticorpos monoclonais que podem ser administrados por via subcutânea, através de seringas pré-cheias com dispositivos auto-injectores, que permitem auto-administração por parte do paciente (Catapano e Papadopoulos, 2013).

5. Tipos de Anticorpos monoclonais

5.1 Anticorpos monoclonais de ratinho

Ibritumomab tiuxetan

O ibritumomab tiuxetan é um anticorpo monoclonal com o nome comercial Zevalin[®], que está aprovado para o tratamento de doentes com linfoma não-Hodgkin folicular dos linfócitos B CD20+, em recidiva ou refractário ao rituximab (Wiseman e Witzig, 2005). Trata-se do primeiro anticorpo monoclonal usado em radioimunoterapia para eliminar células tumorais. Combina moléculas específicas com capacidade de direcionamento (o anticorpo monoclonal anti-CD20) com o radionuclídeo do elemento químico Ítrio (⁹⁰Y) (Chakrabarti *et al.*, 1996; Einfeld *et al.*, 1988; Valentine *et al.*, 1989). O ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan é um anticorpo monoclonal de ratinho ligado de forma covalente ao tiuxetano, um derivado isotiocianatobenzil do ácido poliaminocarboxílico que funciona como estabilizador do complexo anticorpo-radionuclídeo. Tem como alvo o antigénio CD20, que se encontra à superfície dos linfócitos B malignos e normais e que, pelo facto de estar marcado radioactivamente com o elemento Ítrio, vai ligar-se especificamente a células B, que expressam o antigénio CD20 (Wiseman e Witzig, 2005).

O isótopo ⁹⁰Y é um emissor puro de radiações β , com um comprimento médio de percurso de 5 mm, conferindo-lhe a capacidade de destruir as células alvo e as células que se encontram ao seu redor, num diâmetro de aproximadamente 100 a 200 células. O tratamento prévio com rituximab impõe-se devido à necessidade de eliminação das células B circulantes, de forma a que o ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan forneça a radiação mais especificamente para as células B dos linfomas (Wiseman e Witzig, 2005).

Muromonab CD3

O muromonab CD3 foi o primeiro anticorpo monoclonal de ratinho usado na terapêutica em humanos. Tem a capacidade de reconhecer células maduras de linfócitos T que expressem o antígeno CD3 e é eficaz em reações de rejeição agudas, decorrentes de transplantes renais, hepáticos, cardíacos e transplantes que combinam rim e pâncreas (Sgro, 1995).

A resposta imune citotóxica, mediada por células T contra substâncias estranhas, como acontece na rejeição dos aloenxertos, deve-se ao facto de as células T possuírem locais de reconhecimento que interagem com o respetivo antígeno, promovendo a proliferação de células T e exercendo citotoxicidade específica. Estes receptores nas células T são constituídos por várias subunidades glicoproteicas. O reconhecimento do antígeno deve-se a um complexo composto pelas subunidades α e β . A ligação do antígeno ao local de reconhecimento resulta na ativação do complexo CD3, que promove a multiplicação e produção de células T efetoras. O muromonab CD3 tem a capacidade de reconhecer e de se ligar a uma das subunidades dos recetores dos linfócitos T, bloqueando deste modo a função do antígeno CD3. Trata-se de uma imunoglobulina do tipo IgG2a produzida pela técnica de hibridoma em ratinhos. Este anticorpo tem a capacidade de bloquear as fases de indução e efetoras da linfólise mediada por células e ainda inibe as respostas proliferativas de células T nas classes 1 e 2 de antígenos do complexo major de histocompatibilidade (Sgro, 1995).

O nome comercial do muromonab CD3 é Orthoclone[®]-OKT3, que foi aprovado pela primeira vez em 1986, nos Estados Unidos da América (EUA) e na União Europeia (EU). Este anticorpo monoclonal tem como principal utilização o tratamento da rejeição em transplantes renais e está prescrito para todos os aloenxertos de órgãos sólidos. O seu uso é eficaz na rejeição aguda como tratamento de primeira linha e também em emergência ou profilaxia em períodos pós-transplante. O Orthoclone[®]-OKT3 nunca é utilizado em monoterapia, sendo associado a imunossuppressores, como a ciclosporina ou azatioprina e corticosteróides (Sgro, 1995).

Tositumomab-I131

O tositumomab é um anticorpo monoclonal de ratinho anti-CD20 do tipo IgG2a (Stashenko *et al.*, 1980). A sua conjugação com o radionuclídeo do iodo 131 (¹³¹I) provoca a irradiação das células de linfoma, através da ligação celular direta ou por um efeito de “cross-fire” para as células de linfoma da vizinhança, no perímetro do comprimento de onda da radiação emitida pelo radionuclídeo (Horning *et al.*, 2005).

Os anticorpos monoclonais reativos a antigénios associados a linfomas têm como principal atração o facto de serem menos tóxicos e mais eficazes. O antigénio CD20 torna-se no alvo ideal devido à sua expressão em mais de 90% dos linfomas não-Hodgkin dos linfócitos B, porque não passam para a circulação, não são internalizados após a ligação com o anticorpo e também não são expressos em células progenitoras de células B ou células plasmáticas (Stashenko *et al.*, 1980; Anderson *et al.*, 1984; Einfeld *et al.*, 1988).

O nome comercial do tositumomab-I131 é Bexxar[®], tendo sido aprovado em 2003 pela FDA para o tratamento do linfoma não-Hodgkin folicular dos linfócitos B CD20+, em recidiva ou refractário ao rituximab (National Cancer Institute, 2013a).

Têm sido descritos alguns efeitos adversos associados ao uso do Bexxar[®], tais como as citopenias grau IV, reações de hipersensibilidade raras mas graves, hipotireoidismo, desenvolvimento de anticorpos humanos anti-ratinho relacionado com o grau de imunossupressão dos doentes (Andemariam e Leonard, 2007). Contudo, o problema de toxicidade mais relevante é o desenvolvimento de malignidade secundária, nomeadamente mielodisplasia e leucemia mieloide aguda, embora estas possam estar associadas à duração e dosagem da quimioterapia administrada previamente ou serem efeitos da própria radioimunoterapia (Armitage *et al.*, 2003).

5.2 Anticorpos monoclonais quiméricos

Abciximab

O abciximab é um anticorpo monoclonal utilizado em pacientes após uma intervenção coronária percutânea, para prevenir complicações isquêmicas cardíacas. Atua como agente antitrombótico, porque se liga à glicoproteína IIb/IIIa e inibe fortemente o fenómeno de agregação plaquetária (Mounayer *et al.*, 2003). Em combinação com agentes fibrinolíticos para melhorar a trombólise, devido a um mecanismo de deslocamento parcial de fibrinogénio ligado a plaquetas. A sua forma parental, IgG 7E3 de ratinho, possui a capacidade para se ligar à integrina $\alpha_v\beta_3$ conhecida como receptor da vitronectina. Este receptor expressa-se ao nível das plaquetas, osteoclastos, células tumorais, endoteliais e musculares lisas e tem regulação positiva durante a angiogénese e cicatrização de feridas, tendo com principais funções a adesão celular, proliferação e migração das células, reabsorção óssea e produção de trombina mediada pelas plaquetas. Este anticorpo monoclonal permite a penetração dos agente fibrinolíticos no coágulo originando uma trombólise mais rápida e extensa, sendo esta propriedade muito importante em coágulos mais velhos constituídos por plaquetas, fibrina e eritrócitos (Charo *et al.*, 1987; Collier *et al.*, 1991; Rodan e Rodan, 1997; Montgomery *et al.*, 1994; Conforti *et al.*, 1992; Hoshiga *et al.*, 1995; Brooks *et al.*, 1994; Clark *et al.*, 1996; Liaw *et al.*, 1995; Reverter *et al.*, 1996; Kwon *et al.*, 2002; Eckert *et al.*, 2002; Collet *et al.*, 2002).

Basiliximab

O basiliximab é um anticorpo monoclonal quimérico do tipo IgG_{1k}, composto por domínios variáveis do anticorpo monoclonal de ratinho original e pelas regiões constantes de imunoglobulina humana, sendo produzido pela tecnologia do DNA recombinante. O nome comercial do basiliximab é Simulect[®], tendo a sua utilização clínica sido aprovada pela FDA em 1998 (Atlani *et al.*, 2013).

Possui a capacidade de se ligar e bloquear a cadeia α do receptor da interleucina-2 (IL-2), também denominada de antígeno CD25 da superfície dos linfócitos T ativados. Desta forma consegue inibir competitivamente a ligação de IL-2 ao antígeno CD25 e, conseqüentemente, inibe a proliferação dos linfócitos T ativados, que iriam libertar citocinas. A administração deste anticorpo provoca também a regulação descendente da expressão do receptor IL-2 alterando a distribuição dos linfócitos circulantes. Este antagonista do receptor IL-2 tem eficácia comprovada na redução da rejeição aguda após transplantes renais e no aumento da taxa de sobrevivência nos pacientes sujeitos a esta intervenção. Provoca uma significativa redução e grau de gravidade das rejeições agudas (Atlani *et al.*, 2013).

Brentuximab vedotin

O brentuximab vedotin é também conhecido por SGN-35 e foi produzido pela Seattle Genetics com o nome comercial de Adcetris[®]. A sua aprovação por parte da FDA ocorreu em Agosto de 2011, para ser usado no tratamento do linfoma de Hodgkin recorrente após o transplante autólogo de células estaminais, ou após a realização de dois regimes de tratamento com múltiplos fármacos em pacientes com linfoma de Hodgkin que não fazem transplante. O seu uso também foi aprovado para doentes com linfoma anaplásico de células grandes sistémico (ALCL) que não realizaram pelo menos um regime de quimioterapia com múltiplos fármacos (U.S. Food and Drug Administration FDA website, 2011).

O brentuximab vedotin é um anticorpo monoclonal específico para a proteína CD30 e conjugado de forma covalente ao agente antimicrotúbulo monometil auristatina E, que é um inibidor potente da polimerização dos microtúbulos, sendo bastante eficaz no direcionamento seletivo e na eliminação das células de linfoma que expressam o antígeno CD30. Este antígeno é expresso em grande quantidade na superfície das células ALCL e em níveis variáveis em outros subtipos de linfoma não Hodgkin (Stein *et al.*, 1985; Chiarle *et al.*, 1999). Uma forma solúvel de CD30 é detetada em elevados níveis no soro de doentes com linfoma de Hodgkin e outros tumores que expressam este

antígeno, assim como em doenças inflamatórias que provocam uma elevada ativação de linfócitos T ou B (Deng *et al.*, 2013).

Existem dois casos confirmados e um caso suspeito de ocorrência de leucoencefalopatia multifocal progressiva após a utilização do brentuximab vedotin (Wagner-Johnston *et al.*, 2012). Esta patologia foi também verificada quando se usaram outros anticorpos monoclonais, como o rituximab. Considera-se ainda que o recurso à terapia com anticorpos monoclonais anti-CD30 pode provocar uma desregulação do sistema imunitário (Perini e Pro, 2013).

Cetuximab

O cetuximab é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), bloqueando a cascata de sinalização e inibindo o crescimento tumoral (Mendelsohn e Baselga, 2003). O EGFR é uma glicoproteína transmembranar, membro de uma subfamília de quinases receptoras do tipo I da tirosina (Gemmete e Mukherji, 2011). A via de sinalização mediada pelo EGFR é importante para o desenvolvimento dos órgãos, devido ao contributo para a proliferação celular, diferenciação, apoptose e inibição da angiogénese em tecidos epiteliais, como a epiderme e os folículos pilosos (Ouwkerk e Boers-Doets, 2010). O EGFR encontra-se sobre-expresso em vários tumores como o carcinoma do colo-rectal, contribuindo para a mortalidade e resistência aos quimioterápicos. Neste sentido, foram desenvolvidos inibidores do EGFR, como o anticorpo monoclonal cetuximab, para serem usados na terapia de pacientes refratários ou intolerantes à quimioterapia (Capdevila *et al.*, 2007; Eames *et al.*, 2010; Lacouture *et al.*, 2010). O cetuximab foi aprovado pela FDA em 2012, sendo comercializado com o nome Erbitux[®], para o tratamento de diversos tipos de cancro, como os carcinoma colo-rectal, da cabeça e pescoço e as suas respectivas formas metastizadas (National Cancer Institute, 2013b).

Os efeitos adversos associados ao uso do cetuximab são as erupções da pele, xerose, fissuras e prurido e paroníquia (Leporini *et al.*, 2013). A toxicidade mais comum e mais significativa é a erupção papulopustular, também conhecida como erupção acneiforme,

que se desenvolve geralmente em zonas expostas ao sol ou sensíveis a cosméticos (por ex. a face, o couro cabeludo, o pescoço e a parte superior do tórax) (Lacouture *et al.*, 2010; Fakhri e Vincent, 2010).

Dinutuximab

O dinutuximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-GD2, que resulta da combinação de fragmentos das regiões variáveis de ratinho e das regiões constantes de IgG1 humana (Gillies *et al.*, 1989; Handgretinger *et al.*, 1995). Devido à sua natureza quimérica, o dinutuximab é menos imunogénico ao ser administrado a humanos, comparativamente aos anticorpos monoclonais anti-GD2 de ratinho (Modak e Cheung, 2007).

O gangliosídeo GD2 é um antigénio que se expressa em elevada quantidade em tumores e sarcomas derivados da neuroectoderme, como o neuroblastoma. O GD2 funciona como antigénio tumoral aumentando a proliferação do tumor e a capacidade de invasão das células cancerígenas nos tumores das células pequenas do pulmão. Deste modo, no tratamento de tumores recorrendo à imunoterapia o antigénio GD2 é um alvo ideal, devido à elevada quantidade em que se encontra expresso nos tumores e porque apresenta expressão restrita em tecidos normais (Ahmed e Cheung, 2014). O dinutuximab cujo nome comercial é Unituxin[®] tem sido utilizado no tratamento de manutenção para crianças e adolescentes que apresentam elevado risco de desenvolver neuroblastomas (Horizon Scanning Centre, 2014).

O efeito adverso mais comum observado no tratamento com dinutuximab é a dor. Foram desenvolvidas estratégias para reduzir a dor induzida pela administração deste anticorpo monoclonal, tais como a redução da ativação do complemento (Ahmed e Cheung, 2014).

Infliximab

O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico do tipo IgG1 kappa contra o factor de necrose tumoral- α (*tumor necrosis factor- α* , TNF- α), usado no tratamento de doença de Crohn moderada a grave em pacientes que não responderam à terapia com aminosalicilatos, antibióticos, corticoesteróides ou imunomoduladores (Travis *et al.*, 2006; Lichtenstein *et al.*, 2006). Este anticorpo monoclonal liga-se com elevada afinidade ao TNF- α solúvel e transmembranar e neutraliza a sua atividade. Tem também a capacidade de induzir a lise mediada pelo complemento em células que sintetizam o TNF- α (Sanchez-Regana *et al.*, 2010). A comercialização do infliximab com o nome de Remicade[®] foi aprovada pela FDA em 1998, tendo este vindo a ser usado no tratamento de diversas doenças autoimunes, tais como a psoríase, artrite reumatóide, colite ulcerosa, entre outras (U.S. Food and Drug Administration, 2010a).

A monoterapia com infliximab ou a combinação do infliximab com azatioprina torna-se mais efetiva do que a terapia com azatioprina em pacientes que não responderam ao tratamento de primeira linha com mesalazina e/ou corticoesteróides (Sandborn *et al.*, 2008; Lemann *et al.*, 2006).

O uso de infliximab é de forma geral bem tolerado, embora hajam efeitos adversos inerentes à terapia com infliximab, como hipersensibilidade aguda ou retardada às infusões ou o desenvolvimento de anticorpos contra o infliximab. As reações agudas são caracterizadas por febre, calafrios, náuseas, dispneia ou dor de cabeça (Hanauer *et al.*, 2002; Ricart *et al.*, 2001; Cohen *et al.*, 2000; Farrell *et al.*, 2000; Hanauer, 1999; Cohen, 2001; Han e Cohen, 2004). As reações retardadas ocorrem entre 3-12 dias após a infusão e caracterizam-se por mialgia, artralgia, prurido, edema facial ou periférico, dor de garganta ou dor de cabeça (Rutgeerts *et al.*, 2004). Com vista a reduzir as reações inumogénicas induzidas pelos anticorpos quiméricos, pode-se remover a porção de ratinho que compõe o anticorpo monoclonal e desta forma criar um anticorpo monoclonal totalmente humano como o adalimumab, que foi o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano a ser aprovado para o tratamento da doença de Crohn (Cassinotti e Travis, 2009; Cassinotti *et al.*, 2008).

Rituximab

O rituximab é um anticorpo monoclonal, cujo nome comercial é Rituxan[®], aprovado em 1997 nos EUA e em 1998 na UE, para ser utilizado em monoterapia ou juntamente com agentes quimioterápicos no tratamento de linfomas não-Hodgkin (McLaughlin *et al.*, 1998).

É um anticorpo monoclonal quimérico do tipo IgG1 anti-CD20, que induz a morte celular através de vários mecanismos. Entre estes está a formação de complexos antigénio-anticorpo e complexos receptor gama Fc, que se ligam a CD20 induzindo a apoptose; o desencadeamento da via intrínseca de ativação das caspases apoptóticas por meio das proteínas da família Bcl-2; a permeabilização da membrana exterior mitocondrial (Manshouri *et al.*, 2003; Lim *et al.*, 2010).

Na citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), o rituximab recruta células efetoras pela ligação ao seu receptor Fc gama, impulsionando as células efetoras a libertarem proteínas pré-formadas e proteases, resultando na morte das células alvo. Na fagocitose celular dependente de anticorpos, o rituximab recruta monócitos ou macrófagos, através da ligação ao seu receptor Fc gama, resultando na absorção das células tumorais revestidas por anticorpos. Na citotoxicidade mediada pelo complemento (CDC), o rituximab ativa a cascata do complemento, formando complexos de ataque à membrana induzindo a morte celular (Oflazoglu e Audoly, 2010).

Siltuximab

O siltuximab é um anticorpo monoclonal quimérico anti-interleucina (IL)-6 humana, que foi aprovado pela FDA em Abril de 2014, sendo comercializado com o nome de Sylvant[®] (U.S. Food and Drug Administration, 2014a). A IL-6 humana é uma glicoproteína que foi originalmente associada à regulação da diferenciação dos linfócitos B (Kishimoto, 2006). Os responsáveis pela sua síntese são os monócitos, macrófagos, linfócitos, fibroblastos, queratinócitos, células endoteliais e algumas

células tumorais (Lotz, 1995). O seu receptor existe sob duas formas, uma ligada à membrana e uma forma solúvel (Yao *et al.*, 2014).

A sua primeira indicação foi para o tratamento da doença de Castleman, não se tendo encontrado nenhuma toxicidade relativamente à dose administrada, daí ser considerado eficaz e seguro para o tratamento desta doença (Yao *et al.*, 2014). A doença de Castleman é uma doença linfoproliferativa rara, em que há uma sobre-expressão de IL-6, cujos níveis elevados foram detetados nos gânglios linfáticos dos pacientes, causando diversas doenças linfoproliferativas associadas à doença de Castleman e o tratamento com anticorpos monoclonais anti-IL-6 impede o desenvolvimento destas patologias (Katsume *et al.*, 2002).

A IL-6 é um mediador do cancro da próstata e um marcador de mau prognóstico em pacientes com cancro de próstata avançado metastizado e os seus níveis séricos são elevados (Smith *et al.*, 2001). A IL-6 pode ativar o receptor andrógeno de uma forma independente de ligandos levando à progressão do cancro da próstata em pacientes com cancro de próstata avançado metastizado (Hobisch *et al.*, 1998) e ainda proteger as células cancerígenas da morte celular induzida por agentes quimioterápicos ativando os genes e proteínas anti-apoptóticas (Smith *et al.*, 2001; Sakai *et al.*, 2011). O uso do anticorpo monoclonal siltuximab teve efeitos inibidores no crescimento de tumores da próstata. O tratamento com base em siltuximab pode ser melhorado através da combinação com outros fármacos quimioterápicos. A sua associação com docetaxel demonstrou uma inibição da sinalização de IL-6 em doentes com cancro de próstata avançado metastizado (Hudes *et al.*, 2013). Por outro lado, a combinação com bortezomib consegue reduzir a quimioresistência em casos de mieloma múltiplo, através de uma maior ativação das caspases 8 e 9 ou da indução da apoptose. A combinação com bortezomib e dexametasona tem revelado um aumento da atividade contra o mieloma múltiplo em estudos pré-clínicos (Voorhees *et al.*, 2007; Voorhees *et al.*, 2009).

5.3 Anticorpos monoclonais humanizados

Trastuzumab e Ado-Trastuzumab emtansine

O trastuzumab, de nome comercial Herceptin[®], é um anticorpo monoclonal humanizado cujo alvo é o subdomínio IV da região extracelular do receptor do factor de crescimento epidérmico humano-2 (HER2). Está indicado para o tratamento de cancro da mama com elevada expressão de HER2 e no tratamento de adenocarcinoma da junção gastro-esofágica ou gástrico metastizado com elevada expressão de HER2 (Herceptin European summary of Product Characteristics, 2010).

Entre 15-20% dos tumores do cancro da mama apresentam elevada expressão de HER2 (Witton *et al.*, 2003). Este é um membro da superfamília dos quatro receptores do factor de crescimento epidérmico humano, composto por receptores de tirosina quinase envolvidos na regulação da proliferação e sobrevivência das células epiteliais. O HER2 é considerado como órfão, porque não se lhe conhece nenhum ligando, enquanto os outros têm ligando conhecidos e formam ou homodímeros ou heterodímeros após a ligação com o ligando. O HER2 pode formar heterodímeros com qualquer outro dos receptores, sendo escolhido de forma preferencial para dimerização. Como resultado da dimerização há autofosforilação dos resíduos de tirosina no domínio citoplasmático dos receptores e ocorre a activação de várias vias de transdução de sinal intracelulares (Browne *et al.*, 2009; Castaneda *et al.*, 2010).

O mecanismo de ação que está associado ao trastuzumab será um ou mais dos seguintes: interferência com as vias de transdução de sinal, inibição da clivagem do domínio extracelular; inibição da reparação do DNA; diminuição da angiogénese; indução da paragem do ciclo celular; ativação da citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Embora o trastuzumab tenha benefícios no tratamento do cancro da mama em pacientes HER2+, alguns destes pacientes não respondem ao tratamento ou tiveram uma recaída após a resposta inicial ao tratamento continuando com elevada expressão de HER2 (Hudis, 2007; Sliwkowski *et al.*, 1999; Spector e Blackwell, 2009). Existem várias propostas para explicar os mecanismos de resistência tais como: a alteração da interação receptor-anticorpo; ativação das vias de sinalização a jusante, através do

aumento da sinalização de outros membros da família HER ou de outros receptores; ativação constitutiva de elementos a jusante (Kumler *et al.*, 2014).

Têm sido efectuados estudos cujo principal objetivo é desenvolver agentes terapêuticos que potenciem o efeito do trastuzumab ou das células alvo que se tornaram resistentes ao trastuzumab, no tratamento de cancro da mama em pacientes HER2+ (Kumler *et al.*, 2014). Uma das alternativas é o uso de conjugados anticorpo-fármaco, formados pela ligação química de um agente citotóxico a um anticorpo monoclonal, cujo alvo é uma proteína tumoral enriquecida ou uma proteína tumoral específica (Alley *et al.*, 2010; Lambert, 2005; Wu e Senter, 2005). Desta forma desenvolveu-se o trastuzumab emtansine (T-DM1) que é um conjugado anticorpo-fármaco composto pelo trastuzumab, por um ligante tioéter irreduzível (4-[N-maleimidometil]-ciclohexano-1-carbonilo[MCC]) e pelo agente citotóxico DM1 (N²'-diacetil-N²'-(3-mercaptopil)oxopropil)maitansina) (Blättler e Chari, 2001; Cassady *et al.*, 2004; Goldmacher *et al.*, 2002). O DM1 é um derivado do potente agente tumoral maitansina que inibe a polimerização dos microtúbulos (Cabanillas *et al.*, 1978; Chabner *et al.*, 1978; Eagan *et al.*, 1978; Issell e Crooke, 1978; Remillard *et al.*, 1975). O T-DM1 é composto pelo trastuzumab ligado a moléculas de DM1 ligados pelo MCC principalmente pelos resíduos de lisina (Krop *et al.*, 2010). Após a sua ligação ao HER2, o complexo T-DM1/HER2 é internalizado por endocitose e degradado pelos lisossomas conduzindo à libertação intracelular do complexo lisina-MCC-DM1 (Chari, 2008; Erickson *et al.*, 2006; Erickson *et al.*, 2010).

O T-DM1 tem demonstrado ser um conjugado bem sucedido para o alvo HER2, uma vez que consegue combinar a eficácia do trastuzumab para atingir o alvo e os efeitos citotóxicos potentes do DM1, utilizando um ligando estável para formar o conjugado que permite libertar o fármaco de forma seletiva no interior da célula tumoral alvo (Burriss *et al.*, 2011).

Alemtuzumab

O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1 kappa específico para o CD52 humano, que é uma glicoproteína com 12 aminoácidos ligada à camada

externa da membrana celular através de um âncora de glicosilfosfatidilinositol (Xia *et al.*, 1993; Rommer *et al.*, 2014). A porção C-terminal da proteína e uma porção da âncora de glicosilfosfatidilinositol formam o epítipo que é reconhecido pelo alemtuzumab (Hale, 1995).

O CD52 é expresso em grande quantidade na superfície dos linfócitos T e B mas em menor quantidade em células NK, monócitos, macrófagos, neutrófilos, células plasmáticas e células estaminais da medula óssea (Rao *et al.*, 2012; Hale *et al.*, 1990). Embora a sua função biológica permaneça incerta, existem sugestões de que tenha um papel na interação entre células, na migração das células T e na co-estimulação (Masuyama *et al.*, 1999; Rowan *et al.*, 1995; Watanabe *et al.*, 2006).

O uso de alemtuzumab na terapêutica provoca uma depleção dos linfócitos através de mecanismos como a citólise celular mediada pelo complemento e a indução da apoptose (Boyd *et al.*, 1995; Hu *et al.*, 2009; Nguyen *et al.*, 2012; Stanglmaier *et al.*, 2004; Zent *et al.*, 2008). Originalmente foi desenvolvido com um anticorpo monoclonal de ratinho para reduzir a quantidade de células T em circulação e desta forma reduzir a rejeição de um enxerto num hospedeiro em transplantes de medula óssea (Hale *et al.*, 1983). Esta investigação ficou a cargo do Departamento de Patologia da Universidade de Cambridge. Para reduzir as reações alérgicas e melhorar a tolerância reduziu-se a quantidade de material de ratinho e desenvolveu-se o alemtuzumab (Riechmann *et al.*, 1988). Este anticorpo monoclonal foi aprovado em 2001, com o nome comercial Campath-1H[®], pela FDA e pela Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency, EMA*) para o uso no tratamento da leucemia linfocítica crónica das células B. Desde então estas entidades já aprovaram a comercialização deste anticorpo monoclonal com diferentes designações comerciais (US Food and Drug Administration, 2001; European Medicines Agency, 2011).

Os efeitos secundários associados à administração de alemtuzumab são comuns (Coles *et al.*, 2012). Durante a primeira administração pode verificar-se episódios de urticária, febre e durante várias horas podem sentir-se sintomas neurológicos (Coles *et al.*, 1999). Recomenda-se a administração concomitante de glucocorticóides, anti-histamínicos e antibióticos (Rommer *et al.*, 2014). O efeito adverso mais importante é a auto-

imunidade humoral secundária, que resulta na reconstituição de células B antes das células T reguladores e pode ocorrer até 5 anos após a terapia (Hale *et al.*, 1983). Também são comuns doenças auto-imunes associadas à tiroide e no segundo ano após o tratamento podem ocorrer doenças auto-imunes dermatológicas, renais e hematológicas (Cossburn *et al.*, 2011; Weetman, 2009).

Bevacizumab

A via do factor de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) é considerada como reguladora no processo de angiogénese, por isso o desenvolvimento de agentes direccionados para o VEGF tem estado bastante em foco (Ferrara *et al.*, 2004).

O anticorpo monoclonal bevacizumab, é uma imunoglobulina IgG1 que tem a capacidade de neutralizar o VEGF e desta forma inibir a angiogénese, limitando o crescimento do tumor (Folkman, 1971; Ferrara *et al.*, 2004). Foi o primeiro anticorpo monoclonal humanizado, anti-angiogénico com o nome comercial Avastin[®] a receber aprovação de comercialização pela FDA em 2004, para o tratamento do cancro colo-rectal metastizado e posteriormente para o tratamento do glioblastoma em 2009 (Hurwitz *et al.*, 2004; Cohen *et al.*, 2009; Fan *et al.*, 2013). A sua capacidade de ligação à VEGF previne a ligação ao receptor que ativa a sinalização da via que conduz à angiogénese e ao crescimento tumoral (Bouche *et al.*, 2010).

A aceitação por parte dos pacientes do bevacizumab na terapia é altamente variável devido aos seus efeitos secundários (por ex. distúrbios vasculares como hemorragias, flebites ou embolias) (Lu *et al.*, 2008; Ternant *et al.*, 2010; Ranpura *et al.*, 2011). O uso deste anticorpo monoclonal em combinação com quimioterapia deve ter em conta a inclusão de pacientes com risco aumentado de desenvolverem eventos tromboembólicos arteriais, mas este facto não afecta o seu amplo uso como tratamento de primeira linha em doentes com cancro colo-rectal (NCCN, 2009). A monoterapia com bevacizumab não se revela eficaz (Giantonio *et al.*, 2007).

Certolizumab pegol

O certolizumab pegol é um fragmento recombinante e peguilado (i.e. com uma molécula de polietilenoglicol - PEG covalentemente ligada) de ligação ao antigénio de um anticorpo monoclonal humanizado específico para o TNF- α e com capacidade de o neutralizar (Deeks, 2013). O TNF- α está presente em elevados níveis na artrite reumatóide e tem um papel fundamental no desenvolvimento da doença, através da indução das citocinas, expressão das quimiocinas, promoção da angiogénese, proteção de fibroblastos sinoviais e indução da dor (Scott e Kingsley, 2006; McInnes e Schett, 2011).

O certolizumab é um fragmento Fab peguilado de um anticorpo monoclonal humanizado anti-TNF- α , que se liga seletivamente ao TNF- α evitando a interação desta citocina com os seus receptores na superfície celular (UCB Pharma S.A., 2012; FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2008; Barnes e Moots, 2007). Tem a capacidade de neutralizar o TNF- α mas não o TNF- β (UCB Pharma S.A., 2012).

Em relação a outros agentes anti-TNF, o certolizumab pegol não contém o fragmento cristalizável (Fc) da imunoglobulina, por isso não apresenta toxicidade dependente do complemento ou citotoxicidade celular dependente de anticorpos *in vitro*, não induz a apoptose de monócitos humanos ativados ou de linfócitos do sangue periférico e não provoca desgranulação ou perda da integridade da membrana celular em células polimorfonucleares (Nesbitt *et al.*, 2007).

A função do PEG é a inibição da desgranulação dos mastócitos, verificada *in vitro* (Lamour, 2009), explicando a baixa incidência da dor no local da injeção em pacientes com artrite reumatoide, porque essa dor será causada pela libertação de mediadores inflamatórios aquando da desgranulação dos mastócitos (Deeks, 2013).

A administração do certolizumab pegol é feita via subcutânea, o seu nome comercial é Cimzia[®] e a sua indicação terapêutica é para o tratamento da artrite reumatoide e da doença de Crohn (UCB Pharma S.A., 2012).

Daclizumab

O daclizumab é um anticorpo monoclonal humanizado do subtipo IgG1, que se liga ao epítipo Tac no receptor da interleucina-2 da cadeia- α (CD25), bloqueando de forma efetiva a afinidade para este receptor. Devido à sua alta afinidade, a sinalização do receptor promove a expansão das células T ativadas *in vitro*, por isso o daclizumab consiste numa terapia de inibição seletiva de ativação das células T.

Com base no seu mecanismo de ação, o uso de daclizumab está indicado para o tratamento de doenças auto-imunes mediadas por células T. Este anticorpo monoclonal, cujo nome comercial é Zenapax[®], foi testado no tratamento da uveíte inflamatória e esclerose múltipla (Bielekova, 2013).

Os efeitos adversos mais comuns decorrentes do uso de daclizumab são erupções cutâneas, linfadenopatia não patológica, alterações dos níveis hepáticos e infecções urinárias e do trato respiratório superior (Bielekova *et al.*, 2004; Bielekova *et al.*, 2009; Bielekova *et al.*, 2011; Wynn *et al.*, 2010) (Gold *et al.*, 2012).

Eculizumab

O eculizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, um híbrido de IgG2 e IgG4, cujo alvo é o componente C5 do sistema complemento humano. Este fármaco foi desenvolvido para diminuir a imunogenicidade e outras ações mediadas pela porção Fc, tais como o recrutamento de células inflamatórias e a ativação do complemento (Zuber *et al.*, 2012).

O uso de eculizumab na terapia é associado à hemoglobinúria paroxística noturna, com apenas um efeito adverso associado, a infecção meningocócica (Hillmen *et al.*, 2006; Kelly *et al.*, 2011; Rother *et al.*, 2007). A FDA e a EMA indicaram também o uso terapêutico do eculizumab (com o nome comercial Solaris[®]) em pacientes pediátricos e

adultos para o tratamento do síndrome hemolítico urémico atípico (U. S. Food and Drug Administration, 2011; European Medicines Agency, 2012a).

Efalizumab

O efalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-CD11a. Tem a capacidade de se ligar a CD11a, que é uma α -subunidade do antigénio 1 associado à função dos leucócitos (LFA-1) na superfície dos linfócitos T e que é composta por duas subunidades, a CD11a e CD18 (Nicolls e Gill, 2006). Desta forma, o efalizumab previne a ligação de LFA-1 à molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) nas células apresentadoras de antigénios, células endoteliais e nos queratinócitos (Sanchez-Regana *et al.*, 2010). Ao impedir a ligação previne a diapedese linfocitária e interrompe eventos de adesão necessários para a função dos linfócitos T (Turgeon *et al.*, 2010).

O efalizumab é comercializado com o nome Raptiva[®], sendo administrado via subcutânea e usado para o tratamento da psoríase, embora não se deva administrar em psoríase pustulosa, eritrodérmica ou gutata (Sanchez-Regana *et al.*, 2010; Leonardi *et al.*, 2008).

A EMA, suspendeu a autorização de comercialização em Fevereiro de 2009 devido ao relato de 3 casos confirmados e um suspeito de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (Sanchez-Regana *et al.*, 2010).

Gemtuzumab ozogamicin

O gemtuzumab ozogamicin é um anticorpo monoclonal humanizado, conjugado com um derivado do antibiótico anti-tumoral caliqueamicina, cujo alvo é o antigénio de superfície CD33 das células leucémicas (Hamann *et al.*, 2002). O complexo anticorpo-antigénio que se forma é internalizado nas células alvo e a caliqueamicina é libertada no interior da célula por um processo de hidrólise (Appelbaum *et al.*, 1992; van der Jagt *et*

al., 1992; van Der Velden *et al.*, 2001). A libertação intracelular da caliqueamicina induz a quebra das cadeias duplas de DNA, interrupção do ciclo celular e apoptose (Harrison *et al.*, 1991).

O uso terapêutico do anticorpo monoclonal é associado ao tratamento da leucemia mieloide aguda e da leucemia promielocítica aguda, devido ao facto de a maioria dos pacientes apresentarem blastócitos mieloides, que expressam o antigénio de superfície CD33. Este antigénio é também expresso nos monócitos humanos normais e nos mieloblastos, em 25% das leucemias linfoblásticas agudas, mas não é expresso nas células estaminais hematopoiéticas normais e nos tecidos não hematopoiéticos (Roselli *et al.*, 1991; Wagner *et al.*, 2002; Wiseman *et al.*, 2002; Witzig *et al.*, 1999; Witzig *et al.*, 2002).

A FDA aprovou o seu uso terapêutico (com o nome comercial Mylotarg[®]) em 2000 para pacientes CD33+, no primeiro episódio e com idade de 60 anos ou mais que não sejam pacientes para tratamento com quimioterapia citotóxica (Bross *et al.*, 2001).

Lambrolizumab

Este anticorpo monoclonal humanizado é do tipo IgG4 kappa, altamente seletivo para o receptor 1 de morte celular programada (PD-1) e bloqueia a sinalização do regulador imunológico negativo do receptor PD-1 expresso nas células T. O PD-1 é um receptor inibitório que é expresso preferencialmente após longas exposições a antigénios. O seu ligante primário, o PD-L1 ou CD274, é normalmente expresso no interior do tumor, como por exemplo, em células cancerígenas e em macrófagos infiltrantes tumorais (Hamid *et al.*, 2013). O ligante secundário, o PD-L2 ou CD273, é expresso por células apresentadoras de antigénios (Pardoll, 2012). Nos tumores o PD-1 regula negativamente a fase efectora da resposta das células T após a ligação do PD-L1 no tumor (Blank *et al.*, 2004).

As sequencias das regiões variáveis de um anticorpo anti-PD-1 humano de rato foram recombinadas com a IgG4. A IgG4 não engloba receptores Fc e não ativa o

sistema do complemento, evitando os efeitos citotóxicos do anticorpo ao ligar-se às células T.

O lambrolizumab (com o nome comercial Keytruda[®]) foi testado para o tratamento de melanomas, resultando na regressão do tumor. Os efeitos adversos mais comuns registados foram fadiga, rash, prurido e diarreia, embora fossem de baixo grau (Hamid *et al.*, 2013).

Natalizumab

O natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG4, cujo alvo é a cadeia $\alpha 4$ da integrina $\alpha 4\beta 1$ e outras moléculas de adesão que contêm a integrina $\alpha 4$. O heterodímero integrina $\alpha 4\beta 1$ é conhecido como o antígeno-4 de ativação muito tardia (VLA-4). O VLA-4 é expresso à superfície dos leucócitos, e após a ligação do natalizumab, o antígeno não se consegue ligar à molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e a outros ligandos, como a fibronectina (Rommer *et al.*, 2014). A consequência que advém deste impedimento é a falta da capacidade dos leucócitos de aderir ao revestimento interno das paredes vasculares cerebrais e não conseguirem migrar através da barreira hemato-encefálica para o sistema nervoso central (Engelhardt e Kappos, 2008).

Este anticorpo monoclonal foi o primeiro a receber aprovação para o tratamento da esclerose múltipla. A FDA concedeu a autorização de comercialização em 2004 (com o nome comercial Tysabri[®]) (Polman *et al.*, 2006; Rudick *et al.*, 2006). No entanto, a ocorrência de três casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva em pacientes com esclerose múltipla e doença de Crohn levou à sua retirada voluntária do mercado. Após novo período de avaliação foi reintroduzido no mercado em 2006, ano em que recebeu aprovação pela EMA (Rommer *et al.*, 2014).

Entre os efeitos adversos relatados estão: dor de cabeça, fadiga, artralgia, infecções do trato urinário e respiratório, diarreia, erupções cutâneas, vaginite e dor abdominal. Deve testar-se as enzimas hepáticas devido à possibilidade de hepatotoxicidade. Antes de

iniciar o tratamento deve excluir-se a infeção por HIV ou infeções por herpes vírus ou outras agudas e crónicas ativas. É contra-indicado em casos de toma concomitante de imunossupressores. Não existem ainda estudos bem controlados para a administração a grávidas, pelo que apenas se deve administrar se o benefício o justificar. Quando se realiza a terapia com natalizumab os pacientes devem ser sempre informados sobre o risco de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (US Food and Drug Administration, 2013a).

Obinutuzumab

O obinutuzumab, também conhecido por GAG101, é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo II. É um derivado de IgG1 que resulta da humanização do anticorpo parental de ratinho B-Ly1 seguida da glicosilação da região Fc (Friess *et al.*, 2007; Heinrich *et al.*, 2010; Herting *et al.*, 2010; Umana *et al.*, 2010). Este anticorpo monoclonal tem como alvo o antigénio CD20, ligando-se de forma diferente do rituximab, tendo um efeito mais potente através da morte direta das células B e da mediação do efeito de ADCC nas células NK. Este anticorpo apresenta também atividade em linhas celulares resistentes ao rituximab (Dalle *et al.*, 2010; Ysebaert *et al.*, 2010).

O obinutuzumab tem a capacidade de permanecer ligado mais tempo à superfície dos linfócitos B, comparativamente com os anticorpos de tipo I, aumentando a capacidade de acesso à região Fc por parte das células imunes efectoras no local ativo de ligação, aumentando a ADCC (Mossner *et al.*, 2010). Os anticorpos de tipo II apresentam menor ligação de C1q do complemento e diminuição da CDC em relação aos anticorpos de tipo I, mas estes factores são favoráveis, porque a ligação de C1q à região Fc dos anticorpos tipo I interfere com a ligação ao receptor FcγR, diminuindo a ADCC (Wang *et al.*, 2008). Um factor associado ao aumento da ADCC por parte do obinutuzumab é a elevada afinidade de ligação do anticorpo aos receptores FcγRIIIa devido à glicosilação da região Fc (Mossner *et al.*, 2010).

Os estudos realizados com o obinutuzumab provaram que se trata de terapia com elevado potencial para o tratamento de doenças ao nível dos linfócitos B, doenças auto-imunes como a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso ou púrpura trombocítica imune (Mossner *et al.*, 2010). A sua comercialização foi aprovada pela FDA, em 2013, com o nome comercial de Gazyva[®] (U.S. Food and Drug Administration, 2013).

Omalizumab

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, que se liga à IgE circulante livre e previne as interações entre a IgE e a os receptores para IgE de alta e baixa afinidade existentes nas células inflamatórias (Korn *et al.*, 2009). Este anticorpo também sub-regula a expressão dos receptores para IgE de alta afinidade nos basófilos, mastócitos e nas células dendríticas. A IgE é um importante mediador nas reações alérgicas, devido ao facto de ser responsável pela indução e manutenção da inflamação das vias aéreas e sintomas associados, na maioria dos doentes asmáticos.

O omalizumab foi o primeiro agente biológico aprovado pela FDA (com o nome comercial Xolair[®]) para o tratamento da asma, em 2013. Tem eficácia demonstrada no tratamento de asma dependente de inalação de corticosteróides, reduzindo drasticamente o número de exacerbações. Foi também realizado um estudo para determinar a relação custo-efetividade da adição do omalizumab à terapia padrão com corticosteróides ou β -agonistas de longa duração, que revelou ser rentável em pacientes com asma alérgica grave persistente (Cook e Bochner, 2010) (Brown *et al.*, 2007) (U.S. Food and Drug Administration, 2014b).

Palivizumab

O palivizumab é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1 cujo alvo é a proteína F do envelope viral. Este anticorpo monoclonal foi aprovado pela FDA (comercializado com o nome Synagis[®]), em 1998, para a prevenção de infeções do trato

respiratório inferior severas causadas pelo vírus sincicial respiratório (RSV), em pacientes pediátricos de elevado risco (Sandritter, 1999) (U.S. Food and Drug Administration, 2010b).

O RSV é membro das *Mononegavirales* da famílias *Paramyxoviridae* e da sub-família *Pneumovirinae* (Rodriguez e Ramilo, 2014). O RSV é o mais importante patógeno respiratório em bebês e crianças (Sandritter e Kraus, 1997). Existem duas estirpes do vírus em circulação, A e B, e o domínio de uma sobre a outra determina a severidade dos surtos anuais. As duas proteínas do envelope, G e F, são auxiliares na fixação e fusão do vírus à célula hospedeira, respectivamente (Sandritter e Kraus, 1997). A diversidade antigénica entre as estirpes A e B é conferida pelas diferenças na proteína G, enquanto a proteína F se mantém semelhante em ambas as estirpes (Beeler e van Wyke Coelingh, 1989). A proteína F medeia a fusão, permitindo a entrada do vírus no citoplasma da célula e permitindo a formação de sincícios (Collins e Graham, 2008). Após a fusão celular ocorre a replicação e surgem os sintomas da infeção pelo RSV.

Os efeitos adversos mais comuns, decorrentes da utilização do palivizumab, são a febre e reações menores no local da injeção (Sandritter, 1999). Devido à sua elevada segurança, o palivizumab continua a ser o único agente usado na prevenção da hospitalização devido a infeção com RSV em crianças de alto risco (Rodriguez e Ramilo, 2014).

Pertuzumab

O pertuzumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano, que se liga ao domínio II do receptor-2 do factor de crescimento epidérmico humano (HER2), inibindo de forma eficiente a dimerização induzida pelo ligando HER2/HER3 (Cho *et al.*, 2003; Fendly *et al.*, 1990). Tem um papel fundamental na inibição da interação entre HER2/HER3, que iria ativar a via de sinalização PI3k/Akt e, conseqüentemente, induzir a proliferação e sobrevivência de células tumorais. Um dos seus principais mecanismos de ação é a ADCC (Adams *et al.*, 2006; Franklin *et al.*, 2004).

O pertuzumab (com o nome comercial Perjeta[®]) foi aprovado pela FDA em 2012 e pela EMA em 2013, para o tratamento do cancro da mama metastizado HER2-positivo, em combinação com trastuzumab e docetaxel, em pacientes que não tenham recebido tratamento prévio com agentes terapêuticos anti-HER2 ou quimioterapia para cancro metastizado. A combinação do pertuzumab com o trastuzumab resulta numa eficácia superior, devido à complementaridade nos mecanismos de ação de ambos que resulta no bloqueio máximo da via oncogénica do HER2 (Smith *et al.*, 2012).

O tratamento com pertuzumab é geralmente bem tolerado, com baixa incidência de disfunção sistólica ventricular esquerda, que era associada ao tratamento com trastuzumab, sendo a maioria dos eventos ocorridos assintomáticos (Baselga *et al.*, 2012; Perez, 2008). Há algumas toxicidades gastrointestinais e fadiga associadas à monoterapia com pertuzumab. Em combinação com a quimioterapia pode observar-se diarreia ou erupção cutânea. Em combinação com o trastuzumab podem registar-se episódios de diarreia, fadiga e rash (Baselga *et al.*, 2010).

Ranibizumab

O ranibizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que neutraliza as formas ativas do factor de crescimento endotelial vascular-A (VEGF-A). Este anticorpo monoclonal foi aprovado (com o nome comercial Lucentis[®]) para o tratamento de todos os subtipos angiográficos de degeneração macular neovascular subfoveal relacionada com a idade (Rosenfeld *et al.*, 2006).

A degeneração macular relacionada com a idade é a principal causa de cegueira irreversível em pacientes com mais de 50 anos de idade (Bressler, 2004; Friedman *et al.*, 2004; Resnikoff *et al.*, 2004). Esta patologia causa perda de visão grave e é caracterizada pelo crescimento anormal de novos vasos sanguíneos por baixo ou dentro da mácula, a parte central da retina e responsável pela visão de alta resolução (Rosenfeld *et al.*, 2006). A neovascularização patológica é estimulada pelas mudanças inerentes à idade, mas é o VEGF-A, uma citocina difusível, que promove a angiogénese e permeabilidade vascular, sendo considerado o factor mais importante de

promoção da neovascularização (Lopez *et al.*, 1996; Frank *et al.*, 1996; Kvanta *et al.*, 1996; Kliffen *et al.*, 1997; Otani *et al.*, 2002; Rakic *et al.*, 2003).

Os efeitos adversos oculares graves associados ao uso de ranibizumab são atribuídos ao modo de administração e ao próprio anticorpo. A endoftalmite é atribuída à injeção do ranibizumab e a uveíte grave ao anticorpo. Os efeitos adversos não oculares são eventos associados comumente à população idosa, registando-se algumas hemorragias não oculares (Brown *et al.*, 2006).

Tocilizumab

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1 kappa, cujo alvo é o receptor IL-6. Foi aprovado em 2010 pela FDA (com o nome comercial Actemra[®]) para o tratamento de segunda linha da artrite reumatoide, para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica ativa e para a artrite idiopática juvenil poli-articular em crianças (US Food and Drug Administration, 2013b). A EMA aprovou o uso do tocilizumab em combinação com metotrexato, para o tratamento de artrite reumatoide moderada a grave em pacientes adultos, que não responderam favoravelmente ou que são intolerantes à terapia com um ou mais fármacos modificadores do curso da doença artrite reumatoide ou antagonistas do TNF. O tocilizumab também pode ser administrado em monoterapia, nos casos de intolerância ao metotrexato ou quando a sua inclusão no tratamento é inapropriada (European Medicines Agency, 2008).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica produzida pelas células endoteliais sinoviais, sendo produzida em áreas em que existe inflamação. Os seus produtores são as células T, células B, linfócitos, monócitos e fibroblastos. Esta interleucina está relacionada com a ativação das células T e com a secreção de imunoglobulina, estando envolvida na síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e na estimulação da proliferação e diferenciação das células precursoras hematopoiéticas. A transdução de sinal de IL-6 é mediada pelos receptores IL-6 solúveis e ligados à membrana. O tocilizumab liga-se a ambos os receptores e inibe a sinalização pró-inflamatória por esta via (Genentech, 2010; Hirano *et al.*, 1990).

Os efeitos adversos mais associados à terapia com tocilizumab são infeções ao nível da pele e dos pulmões. Em ensaios clínicos de fase III também se registou um aumento dos níveis de transaminases hepáticas. Devido aos efeitos a nível cardíaco, como o aumento do risco de doença cardiovascular associados à artrite reumatoide, é necessário fazer uma monitorização dos doentes tratados com tocilizumab. Este anticorpo tem um bom perfil de segurança, sem aumento de efeitos adversos graves ou relacionados com a exposição prolongada ao tocilizumab (Schiff *et al.*, 2011).

Vedolizumab

Este anticorpo monoclonal está a ser desenvolvido pela Millenium Pharmaceuticals e tem o nome comercial de Entyvio[®]. É um anticorpo do tipo IgG1 kappa cujo alvo da ação é o heterodímero integrina $\alpha_4\beta_7$ (Soler *et al.*, 2009). Durante a passagem dos leucócitos para os tecidos, este heterodímero da superfície das células T liga-se ao MAdCAM-1, que se expressa na superfície do endotélio das vénulas do tracto gastrointestinal e no tecido linfóide associado (Briskin *et al.*, 1997). Ao bloquear a interação da integrina $\alpha_4\beta_7$ com o MAdCAM-1, o vedolizumab previne que os leucócitos se liguem à superfície endotelial que resulta no extravasamento para o tecido afetado. O vedolizumab apenas se liga à cadeia β_7 quando está sob a forma de heterodímero com a cadeia α_4 (Yu *et al.*, 2012), resultando numa inibição seletiva do complexo $\alpha_4\beta_7$ / MAdCAM-1 (Soler *et al.*, 2009).

A integrina $\alpha_4\beta_7$ é importante na patogénese das doenças colite ulcerosa e doença de Crohn. Quando se encontra ativado, este tipo de células adere à superfície endotelial no tracto gastrointestinal e nos tecidos linfóides associados. Após a ativação as células T que expressam a integrina $\alpha_4\beta_7$ ligam-se ao MAdCAM-1 (Agace, 2006). Com base na observação da especificidade deste anticorpo monoclonal pode-se evitar ou atenuar de forma significativa o extravasamento dos leucócitos para os tecidos afetados e diminuir a gravidade da colite ulcerosa ou da doença de Crohn (McLean *et al.*, 2012).

De acordo com os ensaios clínicos de fase II, o uso do vedolizumab a curto prazo demonstrou ser seguro, sendo a taxa de efeitos adversos em indivíduos que receberam o

anticorpo monoclonal inferior aos que receberam o placebo (Feagan *et al.*, 2008). Os estudos de fase III suportam o uso do vedolizumab em pacientes com colite ulcerosa e doença de Crohn moderada a grave (Reichert, 2011).

Após se concluírem os estudos de fase III, a empresa Millenium Pharmaceuticals pretende obter a autorização de comercialização do vedolizumab por parte da FDA e da EMA, para o tratamento da colite ulcerosa e da doença de Crohn moderada a grave, em pacientes que não tenham respondido favoravelmente a uma ou mais terapias (McLean *et al.*, 2012).

5.4 Anticorpos monoclonais totalmente humanos

Adalimumab

O adalimumab primeiro anticorpo monoclonal aprovado pela FDA em 2002 (com o nome comercial Humira[®]). Trata-se de um anticorpo monoclonal totalmente humano, específico para o TNF. Foi desenvolvido com a tecnologia de *phage display*, pela companhia Cambridge Antibody Technology. Foi inicialmente aprovado para o tratamento em adultos de artrite reumatoide ativa moderada a grave e posteriormente para artrite psoriática, espondilite anquilosante, doença de Crohn, atrite idiopática juvenil e psoríase crônica em placas (Nelson *et al.*, 2010).

As doenças inflamatórias crônicas são muitas das vezes mediadas pela existência de uma supra-regulação de uma citocina pró-inflamatória, o TNF- α (Suryaprasad e Prindiville, 2003). A terapia com anti-TNF- α revelou-se eficaz na diminuição da atividade da doença e no melhoramento da qualidade de vida dos doentes. Quando a sua administração é feita numa fase mais precoce pode mesmo provocar alterações na progressão da doença (Tracey *et al.*, 2008; Magro e Portela, 2010).

A terapia com anti-TNF suprime o sistema imunológico e, deste modo, surgem por vezes efeitos adversos, como as infeções graves. Devido ao papel do TNF no crescimento dos tumores, tem sido avaliado o risco associado aos tumores malignos

quando se faz terapia com anti-TNF (Tracey *et al.*, 2008; Hochberg *et al.*, 2005; Keystone, 2011).

Belimumab

O belimumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo IgG1 produzido pela Human Genome Sciences em colaboração com a Cambridge Antibody Technology (com o nome comercial Benlysta[®]). Este anticorpo liga-se ao factor de ativação de células B (BAFF), pertencente à família do TNF e também conhecido como estimulador dos linfócitos B (BLyS), inibindo a sua atividade biológica (Petri *et al.*, 2008; Baker *et al.*, 2003). O BAFF é responsável pela formação de uma resposta imune e é um factor importante na regulação das células B. O aumento dos seus níveis contribui para o desenvolvimento do lúpus eritematoso sistémico em humanos (Zouali e Uy, 2013). Nesta e em outras doenças auto-imunes, a expressão do BAFF está desregulada (Cheema *et al.*, 2001; Mariette *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2001).

O belimumab foi o primeiro produto imunomodulador biológico estudado com sucesso para o tratamento do lúpus eritematoso sistémico. Este anticorpo tem a capacidade para reduzir a atividade da doença, diminuir a necessidade do uso de esteróides e melhorar a qualidade de vida dos doentes (Zouali e Uy, 2013).

Canakinumab

O canakinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 específico para a interleucina-1 β . Foi aprovado pela FDA e pela EMA (comercializado com o nome Ilaris[®]), em 2009, para o tratamento de síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS), incluindo distúrbios genéticos febris raros como a síndrome Muckle-Weels (Nelson *et al.*, 2010). A CAPS está associada a mutações no complexo proteico NLRP3, o gene que codifica a criopirina, que é um componente da IL-1 e que regula a produção de IL-1 β (Church *et al.*, 2008; Dinarello, 2005; Maksimovic *et al.*, 2008).

O canakinumab liga-se à IL-1 β solúvel e neutraliza a função biológica da citocina pelo bloqueio da interação com o receptor de IL-1. Em pacientes com CAPS a produção de IL-1 β está elevada cinco vezes mais que em indivíduos saudáveis, provocando o aumento dos marcadores inflamatórios proteína C reativa e proteína sérica amiloide A. A inibição da IL-1 β interrompe o seu mecanismo de feedback positivo normalizando a sua produção e, como resultado, os valores dos marcadores inflamatórios são normalizados (Lachmann *et al.*, 2009). O canakinumab bloqueia seletivamente a IL-1 β mas não tem reatividade cruzada com outros membros da família da interleucina-1, como a IL-1 α e IL-1 $R\alpha$ (Alten *et al.*, 2008).

O tratamento com canakinumab é normalmente bem tolerado e tem uma baixa incidência de efeitos adversos. Os pacientes que recebem o tratamento com este anticorpo devem ser monitorizados para infeções como a tuberculose e, se possível, vacinados previamente (Kuemmerle-Deschner e Haug, 2013).

Denosumab

O denosumab é um anticorpo monoclonal específico para o receptor ativador do factor nuclear κB (RANKL), que foi aprovado pela FDA em 2010, com o nome comercial Prolia[®], para o tratamento da osteoporose pós-menopausa (PMO) das mulheres. Foram também realizados ensaios para avaliar o seu uso na prevenção da PMO e para o tratamento e prevenção da perda de massa óssea em pacientes que efetuaram terapia de supressão hormonal no cancro da mama ou da próstata (Shoenfeld *et al.*, 1982).

Na Europa foi aprovado o seu uso no tratamento da PMO e na perda de massa óssea, em pacientes que realizam terapia de supressão hormonal em cancro da mama ou da próstata. (Nelson *et al.*, 2010).

Em relação à segurança do uso de denosumab, este é geralmente seguro e bem tolerado. Os efeitos adversos mais frequentes são infeções no trato urinário, no trato respiratório superior e dor ciática (Bachmann *et al.*, 1999).

Golimumab

O golimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 específico para o TNF, aprovado pela FDA e pela EMA em 2009, como o nome comercial Simponi[®], para o tratamento da artrite reumatoide, atrite psoriática e espondilite anquilosante.

Embora o adalimumab e golimumab sejam anticorpos monoclonais humanos específicos para o TNF, a administração de golimumab requer apenas uma dose subcutânea uma vez por mês, enquanto que o adalimumab tem de ser administrado todas as semanas (Mazumdar e Greenwald, 2009).

Ipilimumab

O ipilimumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo IgG1, que provoca um bloqueio específico dos ligandos CD80 e CD86 nas células apresentadoras de antígeno, ao ligarem-se ao receptor do antígeno-4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) nas células T ativadas, evitando a diminuição da regulação da atividade antitumoral das células T (Melero *et al.*, 2007; Fong e Small, 2008; Hoos *et al.*, 2010). Para ativar as células T são necessários dois sinais, o reconhecimento dos antígenos tumorais nas células apresentadoras de antígenos pelos receptores das células T e a ligação de CD80 e CD86 pelos receptores CD28 nas células T. O receptor CTLA-4 tem maior afinidade para CD80 e CD86 que o CD28 e um mecanismo natural que regula as células T ativadas pela separação do segundo sinal referido anteriormente através da expressão do CTLA-4. Deste modo, o ipilimumab mantém a proliferação e os efeitos anti-tumorais das células T através do bloqueio da ligação de CD80 e CD86 a CTLA-4.

O uso de ipilimumab promove a melhoria da sobrevivência em casos de melanoma avançado, tendo sido aprovado pela FDA e pela EMA em 2011 (com o nome comercial Yervoy[®]) para tratamento deste tipo de cancro (Feng *et al.*, 2014). Os efeitos adversos mais comuns estão relacionados com a resposta imune devido ao seu mecanismo de ação que interfere com a imunidade (Hodi *et al.*, 2010; Robert *et al.*, 2011).

Nivolumab

O nivolumab é um anticorpo monoclonal cujo alvo é o receptor de morte programada-1 (PD-1), do tipo IgG4 totalmente humano. Tem a capacidade de bloquear este receptor obtendo-se respostas favoráveis e duradouras em pacientes com melanoma avançado, cancro das células renais e cancro do pulmão (Topalian *et al.*, 2012b). O PD-1 é um ponto-chave na imunidade, expresso pelas células T ativadas. Atua primariamente nos tecidos periféricos onde as células T podem encontrar os ligando PD-L1 e PD-L2 que são expressos pelas células tumorais, células de estroma ou por ambas (Dong *et al.*, 1999; Freeman *et al.*, 2000; Dong *et al.*, 2002; Topalian *et al.*, 2012a). A inibição da interação entre PD-1 e PD-L1 pode aumentar a resposta das células T *in vitro* e mediar a atividade anti-tumoral (Dong *et al.*, 2002; Iwai *et al.*, 2002).

O PD-1 e o receptor do antígeno-4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) aparentam ter um papel complementar na regulação da imunidade adaptativa. Enquanto que o CTLA-4 inibe as primeiras etapas da ativação das células T, o PD-1 contribui para a exaustão das células T nos tecidos periféricos. O bloqueio combinado destes dois receptores provoca uma maior atividade antitumoral do que o bloqueio individual (Curran *et al.*, 2010; Selby *et al.*, 2013).

Os anticorpos monoclonais anti-PD-1 não apresentaram efeitos adversos que justifiquem a exclusão do seu uso na terapia (Wolchok *et al.*, 2013).

Os ensaios clínicos de fase II e III estão em desenvolvimento para o uso do nivolumab no tratamento do cancro de pulmão, cancro das células renais e melanoma avançado (Topalian *et al.*, 2012b).

Ofatumumab

O ofatumumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo IgG1 kappa, cujo alvo é o antígeno CD20 (Czuczman e Gregory, 2010). Este anticorpo liga-se a ambas as

curvaturas, a pequena e a grande, da molécula de CD20, sendo mais eficaz que o rituximab na eliminação das células alvo (Cang *et al.*, 2012).

O ofatumumab foi aprovado pela FDA em 2009 e em 2010 pela EMA (com o nome comercial Arzerra[®]), para tratamento de leucemia linfocítica crónica (Nelson *et al.*, 2010).

Panitumumab

O cancro colo-rectal é um problema de saúde pública com grande ênfase nomeadamente nos países ocidentais (Parkin *et al.*, 2005; Ferlay *et al.*, 2007; Center *et al.*, 2009; Jemal *et al.*, 2009). A evolução da produção de agentes biológicos para serem direcionados resultou na aprovação de vários anticorpos monoclonais, que são utilizados no tratamento de doentes com cancro colo-rectal, tal como o anticorpo monoclonal totalmente humano panitumumab, de nome comercial Vectibix[®] (Patel, 2008; Puthillath *et al.*, 2009).

O panitumumab é específico para o receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR) (Nelson *et al.*, 2010). É um anticorpo monoclonal anti-EGFR, que se liga a este receptor, impedindo a ligação de ligandos endógenos e inibindo deste modo a ativação subsequente das moléculas de sinalização que estão envolvidas na génese dos tumores (Hoda *et al.*, 2008). Este anticorpo não possui porções de ratinho da IgG contornando a formação de anticorpos humanos anti-ratinho que são responsáveis pela imunogenicidade (Bouche *et al.*, 2010).

Em 2006 a FDA aprovou o seu uso para o carcinoma colorectal metastático refratário com expressão de EGFR. Só em Dezembro de 2007 a EMA aprovou o seu uso condicional como tratamento do cancro do cólon metastizado com expressão de EGFR. (Nelson *et al.*, 2010)

Um dos principais efeitos adversos associados à terapia com anti-EGFR é a toxicidade dermatológica, principalmente erupções cutâneas papulo-postulares, que podem ser atenuadas na maior parte dos pacientes através do tratamento e suporte necessários (Lenz, 2007; Leporini *et al.*, 2013).

Ramucirumab

O ramucirumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano IgG1 cujo alvo é o receptor-2 do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2) (Lu *et al.*, 2002). O passo determinante da angiogénese é a interação entre os factores de crescimento endotelial vascular (VEGFs) e os receptores do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFRs) que causa uma sobre-regulação afectando o crescimento dos tumores, metástases e a permeabilidade vascular dos tumores. Este anticorpo liga-se ao domínio de ligação do VEGF em VEGFR-2 inibindo a interação entre estes e a migração e proliferação celular estimulada pelo VEGF (Neufeld *et al.*, 1999; Li *et al.*, 2000; Gille *et al.*, 2001; Leung *et al.*, 1989). Ao inibir a interação consegue impedir a ligação do ligando e a ativação de VEGF mediada pelo receptor VEGFR-2 nas células endoteliais (Spratlin *et al.*, 2010).

A segurança e eficácia do uso do ramucirumab no tratamento de pacientes com adenocarcinoma gástrico avançado ou da junção gastro-esofágica foi avaliada após a progressão da doença, depois de fazerem quimioterapia de primeira linha. Este anticorpo monoclonal melhorou a sobrevida global significativamente, reduzindo o risco de morte. O seu mecanismo de ação e os efeitos tóxicos da sua terapia são bastante distintos dos da quimioterapia usual, ficando provado pelos estudos desenvolvidos o papel importante deste anticorpo. São necessários no entanto mais estudos, no sentido de identificar potenciais biomarcadores preditivos do ramucirumab (Fuchs *et al.*, 2014).

O ramucirumab foi aprovado em Abril de 2014 pela FDA para o tratamento do cancro do estômago, sendo comercializado com o nome Cyramza[®] (U.S. Food and Drug Administration, 2014c).

Raxibacumab

O raxibacumab é um anticorpo monoclonal recombinante totalmente humano do tipo IgG1 λ , cujo alvo é um dos componentes do *Bacillus anthracis*, o agente responsável pelo antraz, o antígeno protetor (PA). A ligação do anticorpo monoclonal ao PA evita que os outros dois componentes desta bactéria, o factor letal e o factor de edema, penetrem nas células, prevenindo desta forma a progressão da doença (Migone *et al.*, 2009).

O raxibacumab tem a capacidade de se ligar ao PA com elevada afinidade e bloquear de forma específica a ligação do PA ao seu receptor, impedindo os danos provocados pelo antraz (Hering *et al.*, 2004). Embora os antibióticos sejam a base do tratamento inicial após a exposição à bactéria, a utilização deste anticorpo concomitante com os antibióticos é capaz de produzir uma resposta ótima no tratamento da doença (Migone *et al.*, 2009).

Secukinumab

O secukinumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo IgG1. Este anticorpo tem a capacidade de se ligar seletivamente à interleucina-17A (IL-17A) e causar a sua inibição (Gisoni *et al.*, 2014).

A IL-17A é produzida pelas células T helper, pelos neutrófilos, mastócitos e células T citotóxica. Esta interleucina promove a inflamação por várias vias, tais como (Girolomoni *et al.*, 2012; Gaffen, 2009; Chiricozzi e Krueger, 2013): o aumento da expressão de peptídeos antimicrobianos como a lipocalina2, a defensina- β 2 humana e as proteínas S100A; a secreção dos receptores da interleucina nos neutrófilos provocando acumulação dos neutrófilos na epiderme psoriática; aumento da produção do ligando das quimiocinas CCL20 que é essencial para a recruta das células dendríticas que expressam o receptor CCR6 e células T na pele com lesões; elevada expressão da molécula-1 de adesão intercelular nas células endoteliais essencial para o extravasamento das células T; indução da expressão de genes na psoríase que de forma

sinérgica ou complementar é co-regulada juntamente com o TNF- α , incluindo a IL-19, um potente indutor da hiperplasia epidérmica, a IL-6 e a IL-23A.

O bloqueio da IL-17A tem como resultado um melhoramento em patologias como a psoríase em modelos animais (Rizzo *et al.*, 2011). O uso de secukinumab no tratamento desta patologia demonstrou ser eficaz e seguro em estudos feitos com pacientes com psoríase na fase de placas. O uso deste anticorpo monoclonal ainda se encontra em ensaios clínicos de fase III (Gisoni *et al.*, 2014).

Ustekinumab

O ustekinumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano e que tem como alvo a subunidade p40, comum às interleucinas 12 e 23, inibindo estas duas citocinas que se ligam ao receptor IL-12R β 1, expresso por uma grande variedade de células. Da ligação resultam a sinalização, diferenciação e produção de citocinas, principalmente por células dendríticas ativadas (Garcia-Valladares *et al.*, 2011; van de Kerkhof, 2010).

A psoríase é uma doença autoimune que possui uma base genética, envolvendo uma interação complexa entre os queratinócitos epidérmicos hiperplásicos e várias células imunitárias como as células T, os neutrófilos, as células dendríticas e os macrófagos (Ellis *et al.*, 1986; Toichi *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2007; Lowes *et al.*, 2007; Nickoloff *et al.*, 2007; Nestle, 2008; Nestle *et al.*, 2009). Também algumas citocinas estão incluídas no desenvolvimento da psoríase, como o TNF- α , a IL-12 e a IL-23. A IL-12 induz a diferenciação de Th1 aumentando a produção de TNF- α e a IL-23 estimula as células Th17 que sintetizam os mediadores pró-inflamatórios IL-17 e IL-22 (Toichi *et al.*, 2006; Fitch *et al.*, 2007; Sabat *et al.*, 2007; Torti e Feldman, 2007; Nograles *et al.*, 2008; Nestle *et al.*, 2009). A concentração de TNF- α e de IL-12 e IL-23 encontra-se aumentada em peles psoriáticas (Lee *et al.*, 2004; Vandebroek *et al.*, 2004; Nestle *et al.*, 2009). Os polimorfismos nos genes que codificam o receptor de IL-23 e a subunidade p40 em IL-12 e IL-23 são associados ao desenvolvimento de psoríase (Cargill *et al.*, 2007; Smith *et al.*, 2008; Elder *et al.*, 2010; Huffmeier *et al.*, 2009; Nestle *et al.*, 2009; Smith *et al.*, 2009).

Foi aprovado pela FDA e pela EMA, em 2009 (com o nome comercial Stelara[®]), para o tratamento da psoríase em placas em adultos (Nelson *et al.*, 2010).

6. Efeitos adversos dos anticorpos monoclonais

Embora sejam bem tolerados, os anticorpos monoclonais podem ter efeitos adversos associados, como resultado da promoção/inibição da atividade da molécula no tecido alvo, ou devido a interações dos anticorpos monoclonais com moléculas de outros tecidos (Catapano e Papadopoulos, 2013).

Os anticorpos monoclonais têm a capacidade de gerar efeitos adversos que se enquadram dentro das 4 categorias de hipersensibilidade definidas por Gell e Coombs, as de tipo I, II, III e IV (Coombs *et al.*, 1975).

As reações de tipo I são mediadas pelos anticorpos IgE, sendo também conhecidas por hipersensibilidades anafiláticas ou imediatas, que são pouco comuns após a administração de anticorpos monoclonais. Estas reações podem atingir um só ou um conjunto de órgãos, conduzindo à anafilaxia (Baldo e Pham, 2013). Os anticorpos monoclonais quiméricos possuem um potencial imunogénico e aqueles que possuem porções de murino têm sido indicados como potenciais causadores de reações do tipo I, embora a incidência destes eventos seja reduzida (Baldo, 2013).

A infusão de anticorpos monoclonais tem normalmente associada um síndrome típico, que ocorre algumas horas depois da primeira administração, manifestando-se por reações que são normalmente leves a moderadas, tais como: febre, calafrios, tremor, náuseas, dor de cabeça, astenia, prurido (Dillman, 1999).

As reações do tipo II são reações de hipersensibilidade citotóxica mediada por anticorpos. As manifestações autoimunes da trombocitopenia e da anemia hemolítica estão associadas a este tipo de hipersensibilidades (Diehl e Ketchum, 1998).

As reações do tipo III ou hipersensibilidade imune complexa estão associadas à doença do soro e vasculite, embora a sua frequência e extensão seja susceptível de ser definida durante a imunoterapia em casos de cancro. No caso da vasculite cutânea há casos reportados de ocorrências após a infusão de rituximab num paciente com leucemia linfóide crónica das células B, embora o número de casos seja pequeno. A doença do

soro causada pelos complexos antígeno-anticorpo desenvolve-se em resposta a antígenos estranhos, como por exemplo, antitoxinas, antivenenos e vacinas (Baldo, 2013). Os anticorpos monoclonais quiméricos podem induzir a doença do soro (D'Arcy e Mannik, 2001).

As reações do tipo IV ou reações retardadas não são mediadas por anticorpos mas dependem dos linfócitos T_{H1} , T_{H2} e T_{H17} específicos para antígenos e de mecanismos que envolvem a ativação dos linfócitos citotóxicos, macrófagos e eosinófilos. São exemplos de reações do tipo IV as reações cutâneas, como a dermatite alérgica de contato, o exantema maculopapular, a psoríase e a pustulose exantemática generalizada aguda, reações a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos e eritemas multiformes. Estas reações diferentes estão associadas aos diferentes subconjuntos das células T (Baldo e Pham, 2013) (Gonçalo e Bruynzeel, 2008). No tratamento do cancro com anticorpos estas reações são raras (Baldo, 2013).

O uso de anticorpos monoclonais no tratamento do cancro origina menos reações adversas comparativamente às decorrentes da quimioterapia convencional e têm tendência a ser mais bem tolerados. No entanto, a quantidade de reações adversas associadas ao uso de anticorpos monoclonais na terapia obriga a que se minimizem estes efeitos e que sejam claramente definidos e reportados para serem evitados. Será necessário fazer um maior número de pesquisas, bem como estabelecer um padrão para os testes que se realizam atualmente, de modo a que estes se tornem mais acessíveis e permitam uma melhor elucidação acerca dos mecanismos que geram os efeitos adversos (Baldo, 2013).

7. Conclusão

O uso de anticorpos monoclonais oferece claros benefícios terapêuticos, em relação à farmacoterapia convencional. Para este facto contribui principalmente a sua capacidade de direcionamento para o alvo terapêutico, ou seja, o antígeno específico.

Os primeiros anticorpos monoclonais desenvolvidos foram produzidos a partir de ratinhos e demonstraram ter pouca eficácia terapêutica, devido à sua rápida eliminação do organismo e ao surgimento de reações imunológicas, relacionadas com a sua origem animal. Mais tarde, surgiram os anticorpos monoclonais quiméricos e os humanizados, ambos contendo sequências humanas na sua estrutura, o que minimizou a imunogenicidade observada para os anticorpos monoclonais. Posteriormente, os anticorpos monoclonais totalmente humanos vieram reduzir ainda mais esta imunogenicidade, embora sejam ainda descritas algumas reações adversas indesejáveis. Contudo, estes efeitos são difíceis de contornar, porque estão relacionados com o antígeno para o qual o anticorpo monoclonal é específico.

Nas últimas décadas a produção de anticorpos monoclonais teve um desenvolvimento exponencial, o que leva a supor que, num futuro próximo, muitas terapias terão como base o uso de anticorpos monoclonais. Estes podem ser usados sob diferentes formas, tais como: isoladamente, como fármacos; criação de novos alvos terapêuticos para o tratamento de doenças existentes; conjugação com nanopartículas ou outros sistemas de libertação modificada de fármacos, com o intuito de os direcionar para os seus alvos terapêuticos específicos; incluídos em processos fundamentais de diagnóstico.

8. Referências bibliográficas

- Adams, C. W., *et al.* (2006). Humanization of a recombinant monoclonal antibody to produce a therapeutic HER dimerization inhibitor, pertuzumab. *Cancer Immunol Immunother*, 55, pp. 717-727.
- Adler, M. J. e Dimitrov, D. S. (2012). Therapeutic antibodies against cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 26, pp. 447-481, vii.
- Agace, W. W. (2006). Tissue-tropic effector T cells: generation and targeting opportunities. *Nat Rev Immunol*, 6, pp. 682-692.
- Ahmed, M. e Cheung, N. K. (2014). Engineering anti-GD2 monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. *FEBS Lett*, 588, pp. 288-297.
- Alley, S. C., Okeley, N. M. e Senter, P. D. (2010). Antibody-drug conjugates: targeted drug delivery for cancer. *Curr Opin Chem Biol*, 14, pp. 529-537.
- Alten, R., *et al.* (2008). The human anti-IL-1 beta monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 10, pp. R67.
- Andemariam, B. e Leonard, J. P. (2007). Radioimmunotherapy with tositumomab and iodine-131 tositumomab for non-Hodgkin's lymphoma. *Biologics*, 1, pp. 113-120.
- Anderson, K. C., *et al.* (1984). Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood*, 63, pp. 1424-1433.
- Appelbaum, F. R., *et al.* (1992). The use of radiolabeled anti-CD33 antibody to augment marrow irradiation prior to marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. *Transplantation*, 54, pp. 829-833.
- Armitage, J. O., *et al.* (2003). Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol*, 21, pp. 897-906.
- Arosa, F. A. e Cardoso, E. M. (2012). Técnicas de Imunologia. *In: Arosa, F. A. et al. (Eds). Fundamentos de Imunologia. Edição 2. Lisboa, LIDEL, pp. 565-597*
- Atlani, M., Sharma, R. K. e Gupta, A. (2013). Basiliximab induction in renal transplantation: long-term outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 24, pp. 473-479.
- Bachmann, M. F., *et al.* (1999). TRANCE, a tumor necrosis factor family member critical for CD40 ligand-independent T helper cell activation. *J Exp Med*, 189, pp. 1025-1031.
- Baker, K. P., *et al.* (2003). Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum*, 48, pp. 3253-3265.
- Bakr, M. A. (2005). Induction therapy. *Exp Clin Transplant*, 3, pp. 320-328.

- Baldo, B. A. (2013). Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology*, 2, pp. e26333.
- Baldo, B. A. e Pham, N. H. (2013). *Drug Allergy. Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships*. New York, Springer.
- Bander, N. H. (1987). Monoclonal antibodies in urologic oncology. *Cancer*, 60, pp. 658-667.
- Barnes, T. e Moots, R. (2007). Targeting nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab pegol. *Int J Nanomedicine*, 2, pp. 3-7.
- Baselga, J., *et al.* (2010). Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*, 28, pp. 1138-1144.
- Baselga, J., *et al.* (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 366, pp. 109-119.
- Beeler, J. A. e Van Wyke Coelingh, K. (1989). Neutralization epi Beerli topes of the F glycoprotein of respiratory syncytial virus: effect of mutation upon fusion function. *J Virol*, 63, pp. 2941-2950.
- Beerli, R. R. e Rader, C. (2010). Mining human antibody repertoires. *MAbs*, 2, pp. 365-378.
- Bielekova, B. (2013). Daclizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 10, pp. 55-67.
- Bielekova, B., *et al.* (2004). Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, pp. 8705-8708.
- Bielekova, B., *et al.* (2009). Effect of anti-CD25 antibody daclizumab in the inhibition of inflammation and stabilization of disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 66, pp. 483-489.
- Bielekova, B., *et al.* (2011). Intrathecal effects of daclizumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology*, 77, pp. 1877-1886.
- Blank, C., *et al.* (2004). PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res*, 64, pp. 1140-1145.
- Blättler, W. A. e Chari, R. V. J. (2001). Drugs to enhance the therapeutic potency of anticancer antibodies: antibody-drug conjugates as tumor-activated prodrugs. *In: Ojima, I., Vite, G. e Altmann, K. (Eds.). Anticancer Agents: Frontiers in Cancer Chemotherapy*. Washington, DC, American Chemical Society, pp. 317-338.
- Borchmann, P., *et al.* (2003). The human anti-CD30 antibody 5F11 shows in vitro and in vivo activity against malignant lymphoma. *Blood*, 102, pp. 3737-3742.

- Bossart, K. N., *et al.* (2011). A neutralizing human monoclonal antibody protects african green monkeys from hendra virus challenge. *Sci Transl Med*, 3, pp. 105ra103.
- Both, L., *et al.* (2012). Passive immunity in the prevention of rabies. *Lancet Infect Dis*, 12, pp. 397-407.
- Both, L., *et al.* (2013). Monoclonal antibodies for prophylactic and therapeutic use against viral infections. *Vaccine*, 31, pp. 1553-1559.
- Bouche, O., *et al.* (2010). The role of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev*, 36 Suppl 1, pp. S1-10.
- Boyd, P. N., Lines, A. C. e Patel, A. K. (1995). The effect of the removal of sialic acid, galactose and total carbohydrate on the functional activity of Campath-1H. *Mol Immunol*, 32, pp. 1311-1318.
- Boyle, W. J., Simonet, W. S. e Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423, pp. 337-342.
- Braun, J., *et al.* (1992). The second century of the antibody. Molecular perspectives in regulation, pathophysiology, and therapeutic applications. *West J Med*, 157, pp. 158-168.
- Bressler, N. M. (2004). Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA*, 291, pp. 1900-1901.
- Briskin, M., *et al.* (1997). Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*, 151, pp. 97-110.
- Brooks, P. C., Clark, R. A. e Cheresh, D. A. (1994). Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science*, 264, pp. 569-571.
- Bross, P. F., *et al.* (2001). Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*, 7, pp. 1490-1496.
- Brown, D. M., *et al.* (2006). Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355, pp. 1432-1444.
- Brown, R., *et al.* (2007). Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy*, 62, pp. 149-153.
- Browne, B. C., *et al.* (2009). HER-2 signaling and inhibition in breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets*, 9, pp. 419-438.
- Burkiewicz, J. S., Scarpace, S. L. e Bruce, S. P. (2009). Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother*, 43, pp. 1445-1455.
- Burris, H. A., 3rd, *et al.* (2011). Trastuzumab emtansine (T-DM1): a novel agent for targeting HER2+ breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 11, pp. 275-282.

- Cabanillas, F., *et al.* (1978). Phase I study of maytansine using a 3-day schedule. *Cancer Treat Rep*, 62, pp. 425-428.
- Cang, S., *et al.* (2012). Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy. *J Hematol Oncol*, 5, pp. 64.
- Capdevila, J., *et al.* (2007). Monoclonal antibodies in the treatment of advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 33 Suppl 2, pp. S24-34.
- Capelan, M., *et al.* (2013). Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*, 24, pp. 273-282.
- Capparelli, C., *et al.* (2003). Sustained antiresorptive effects after a single treatment with human recombinant osteoprotegerin (OPG): a pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis in rats. *J Bone Miner Res*, 18, pp. 852-858.
- Cargill, M., *et al.* (2007). A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet*, 80, pp. 273-290.
- Carter, P. J. (2006). Potent antibody therapeutics by design. *Nat Rev Immunol*, 6, pp. 343-357.
- Casadevall, A., Dadachova, E. e Pirofski, L. A. (2004). Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*, 2, pp. 695-703.
- Casanova Estruch, B. (2013). Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment. *Neurologia*, 28, pp. 169-178.
- Cassady, J. M., *et al.* (2004). Recent developments in the maytansinoid antitumor agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 52, pp. 1-26.
- Cassinotti, A. e Travis, S. (2009). Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis*, 15, pp. 1264-1275.
- Cassinotti, A., Ardizzone, S. e Porro, G. B. (2008). Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. *Biologics*, 2, pp. 763-777.
- Castaneda, C. A., *et al.* (2010). The phosphatidyl inositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 29, pp. 751-759.
- Catapano, A. L. e Papadopoulos, N. (2013). The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis*, 228, pp. 18-28.
- Center, M. M., Jemal, A. e Ward, E. (2009). International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18, pp. 1688-1694.
- Chabner, B. A., *et al.* (1978). Initial clinical trials of maytansine, an antitumor plant alkaloid. *Cancer Treat Rep*, 62, pp. 429-433.

- Chakrabarti, M. C., *et al.* (1996). Prevention of radiolysis of monoclonal antibody during labeling. *J Nucl Med*, 37, pp. 1384-1388.
- Chan, A. C. e Carter, P. J. (2010). Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 10, pp. 301-316.
- Chari, R. V. (2008). Targeted cancer therapy: conferring specificity to cytotoxic drugs. *Acc Chem Res*, 41, pp. 98-107.
- Charo, I. F., Bekeart, L. S. e Phillips, D. R. (1987). Platelet glycoprotein IIb-IIIa-like proteins mediate endothelial cell attachment to adhesive proteins and the extracellular matrix. *J Biol Chem*, 262, pp. 9935-9938.
- Charopoulos, I., Orme, S. e Giannoudis, P. V. (2011). The role and efficacy of denosumab in the treatment of osteoporosis: an update. *Expert Opin Drug Saf*, 10, pp. 205-217.
- Chavda, V.P. (2013). MONOCLONAL ANTI BODIES FOR CANCER TREATMENT. [Em linha]. Disponível em <<http://www.pharmatutor.org/articles/monoclonal-antibodies-cancer-treatment?page=0,0>> [Consultado em 20/09/2014].
- Cheema, G. S., *et al.* (2001). Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*, 44, pp. 1313-1319.
- Chiarle, R., *et al.* (1999). CD30 in normal and neoplastic cells. *Clin Immunol*, 90, pp. 157-164.
- Chiricozzi, A. e Krueger, J. G. (2013). IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs*, 22, pp. 993-1005.
- Cho, H. S., *et al.* (2003). Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*, 421, pp. 756-760.
- Church, L. D., Cook, G. P. e Mcdermott, M. F. (2008). Primer: inflammasomes and interleukin 1beta in inflammatory disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 4, pp. 34-42.
- Clark, R. A., *et al.* (1996). Transient functional expression of alphaVbeta 3 on vascular cells during wound repair. *Am J Pathol*, 148, pp. 1407-1421.
- Cohen, M. H., *et al.* (2009). FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist*, 14, pp. 1131-1138.
- Cohen, R. D. (2001). Efficacy and safety of repeated infliximab infusions for Crohn's disease: 1-year clinical experience. *Inflamm Bowel Dis*, 7 Suppl 1, pp. S17-22.
- Cohen, R. D., Tsang, J. F. e Hanauer, S. B. (2000). Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol*, 95, pp. 3469-3477.
- Cohn, S. L., *et al.* (2009). The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*, 27, pp. 289-297.

- Colcher, D., *et al.* (1999). Effects of genetic engineering on the pharmacokinetics of antibodies. *Q J Nucl Med*, 43, pp. 132-139.
- Coles, A. J., *et al.* (1999). Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 46, pp. 296-304.
- Coles, A. J., *et al.* (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380, pp. 1829-1839.
- Coller, B. S., *et al.* (1991). Platelet vitronectin receptor expression differentiates Iraqi-Jewish from Arab patients with Glanzmann thrombasthenia in Israel. *Blood*, 77, pp. 75-83.
- Collet, J. P., *et al.* (2002). A structural and dynamic investigation of the facilitating effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in dissolving platelet-rich clots. *Circ Res*, 90, pp. 428-434.
- Collins, P. L. e Graham, B. S. (2008). Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Virol*, 82, pp. 2040-2055.
- Conforti, G., *et al.* (1992). Human endothelial cells express integrin receptors on the luminal aspect of their membrane. *Blood*, 80, pp. 437-446.
- Cook, M. L. e Bochner, B. S. (2010). Update on biological therapeutics for asthma. *World Allergy Organ J*, 3, pp. 188-194.
- Coombs, R. R. A. e Gell, P. G. H. (1975). Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. *In: Gell, P. G. H., Coombs, R. R. A. e Lachman, P. J. (Eds.). Clinical Aspects of Immunology.* Oxford, Blackwells, pp. 761-81.
- Cosburn, M., *et al.* (2011). Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. *Neurology*, 77, pp. 573-579.
- Curran, M. A., *et al.* (2010). PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, pp. 4275-4280.
- Czuczman, M. S. e Gregory, S. A. (2010). The future of CD20 monoclonal antibody therapy in B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma*, 51, pp. 983-994.
- D'arcy, C. A. e Mannik, M. (2001). Serum sickness secondary to treatment with the murine-human chimeric antibody IDEC-C2B8 (rituximab). *Arthritis Rheum*, 44, pp. 1717-1718.
- Dalle, S., Reslan, L., Manquat, S. B., Herting, F., Klein, C., Umana, P. e Durmontet, C. (2010). Compared Antitumor Activity of GAG101 and Rituximab against the Human RL Follicular Lymphoma Xenografts in SCID Beige Mice. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 112(11), pp. 1585.

- Deeks, E. D. (2013). Certolizumab pegol: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 73, pp. 75-97.
- Deng, C., Pan, B. e O'connor, O. A. (2013). Brentuximab vedotin. *Clin Cancer Res*, 19, pp. 22-27.
- Diehl, L. F. e Ketchum, L. H. (1998). Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*, 25, pp. 80-97.
- Dillman, R. O. (1999). Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev*, 18, pp. 465-471.
- Dinarello, C. A. (2005). The many worlds of reducing interleukin-1. *Arthritis Rheum*, 52, pp. 1960-1967.
- Dong, H., *et al.* (1999). B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*, 5, pp. 1365-1369.
- Dong, H., *et al.* (2002). Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*, 8, pp. 793-800.
- Eagan, R. T., *et al.* (1978). Early clinical study of an intermittent schedule for maytansine (NSC-153858): brief communication. *J Natl Cancer Inst*, 60, pp. 93-96.
- Eames, T., *et al.* (2010). Perifollicular xanthomas associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Acta Derm Venereol*, 90, pp. 202-203.
- Eckert, B., *et al.* (2002). Acute basilar artery occlusion treated with combined intravenous Abciximab and intra-arterial tissue plasminogen activator: report of 3 cases. *Stroke*, 33, pp. 1424-1427.
- Einfeld, D. A., *et al.* (1988). Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J*, 7, pp. 711-717.
- Elder, J. T., *et al.* (2010). Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol*, 130, pp. 1213-1226.
- Ellis, C. N., *et al.* (1986). Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA*, 256, pp. 3110-3116.
- Engelhardt, B. e Kappos, L. (2008). Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis*, 5, pp. 16-22.
- Erickson, H. K., *et al.* (2006). Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing. *Cancer Res*, 66, pp. 4426-4433.
- Erickson, H. K., *et al.* (2010). Tumor delivery and in vivo processing of disulfide-linked and thioether-linked antibody-maytansinoid conjugates. *Bioconjug Chem*, 21, pp. 84-92.

European Medicines Agency. (2008). European Public Assessment Report – RoActemra. [Em linha]. Disponível em <<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-PI-en.pdf>>. [Consultado em 2008].

European Medicines Agency. (2011). EPAR summary for the public. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000353/WC500025261.pdf>. [Consultado em 05/07/2013].

European Medicines Agency. (2012a). Soliris. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000791/human_med_001055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. [Consultado em 14/08/2014].

European Medicines Agency. (2012b). MabCampath (alemtuzumab). Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/08/WC500130945.pdf>. [Consultado em 05/07/2013].

European Medicines Agency. (2013). [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003718/smops/Positive/human_smop_000544>. [Consultado em 04/07/2013]

Fakih, M. e Vincent, M. (2010). Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol*, 17 Suppl 1, pp. S18-30.

Fan, Y., Huang, Z. e Mao, W. (2013). Bevacizumab treatment for advanced non-small cell lung cancer: A case report. *Oncol Lett*, 6, pp. 1779-1783.

Farrell, R. J., *et al.* (2000). Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 95, pp. 3490-3497.

FDA Center fo Drug Evaluation and Research. (2008). Application number: BLA 125160/0. Pharmacology review(s). [Em linha]. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125160s000_PharmR_P1.pdf>. [Consultado em 14/12/2012].

Feagan, B. G., *et al.* (2008). Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6, pp. 1370-1377.

Fendly, B. M., *et al.* (1990). Characterization of murine monoclonal antibodies reactive to either the human epidermal growth factor receptor or HER2/neu gene product. *Cancer Res*, 50, pp. 1550-1558.

Feng, Y., *et al.* (2014). Model-based clinical pharmacology profiling of ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Br J Clin Pharmacol*, pp.

Ferlay, J., *et al.* (2007). Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*, 18, pp. 581-592.

- Ferrara, N., *et al.* (2004). Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 3, pp. 391-400.
- Fitch, E., *et al.* (2007). Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep*, 9, pp. 461-467.
- Folkman, J. (1971). Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*, 285, pp. 1182-1186.
- Fong, L. e Small, E. J. (2008). Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J Clin Oncol*, 26, pp. 5275-5283.
- Francisco, J. A., *et al.* (2003). cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*, 102, pp. 1458-1465.
- Frank, R. N., *et al.* (1996). Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*, 122, pp. 393-403.
- Franklin, M. C., *et al.* (2004). Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*, 5, pp. 317-328.
- Freeman, G. J., *et al.* (2000). Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*, 192, pp. 1027-1034.
- Friedman, D. S., *et al.* (2004). Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, 122, pp. 564-572.
- Friess, T., Gerdes, C., Nopora, A., Patre, M., Preiss, S., van Puikenbroek, E., Schuell, C., Bauer, S., Umana, P. e Klein, C. (2007). GA101, a Novel Humanized Type II CD20 Antibody with Clycoengineered Fc and Enhanced Cell Death Induction, Mediates Superior Efficacy in a Variety of NHL Xenograft Models in Comparison to Rituximab. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 110(11), pp. 2338.
- Fuchs, C. S., *et al.* (2014). Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 383, pp. 31-39.
- Gaffen, S. L. (2009). Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*, 9, pp. 556-567.
- Garcia-Valladares, I., Cuchacovich, R. e Espinoza, L. R. (2011). Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis: drug design and clinical effectiveness of ustekinumab. *Drug Des Devel Ther*, 5, pp. 41-49.
- Gawaz, M., *et al.* (1997). Vitronectin receptor (alpha(v)beta3) mediates platelet adhesion to the luminal aspect of endothelial cells: implications for reperfusion in acute myocardial infarction. *Circulation*, 96, pp. 1809-1818.

Gemmete, J. J. e Mukherji, S. K. (2011). Panitumumab (vectibix). *AJNR Am J Neuroradiol*, 32, pp. 1002-1003.

Genentech. (2010). Genentech Actemra[®] Prescribing Information. [Em linha]. Disponível em <<http://www.gene.com/gene/products/information/actemra/pdf/pi.pdf>>. [Consultado em 01/07/2010].

Geyer, M. e Muller-Ladner, U. (2010). Rationale of using different biological therapies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 12, pp. 214.

Giantonio, B. J., *et al.* (2007). Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, 25, pp. 1539-1544.

Gille, H., *et al.* (2001). Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2). A reassessment using novel receptor-specific vascular endothelial growth factor mutants. *J Biol Chem*, 276, pp. 3222-3230.

Gillies, S. D., Lo, K. M. e Wesolowski, J. (1989). High-level expression of chimeric antibodies using adapted cDNA variable region cassettes. *J Immunol Methods*, 125, pp. 191-202.

Girolomoni, G., Mrowietz, U. e Paul, C. (2012). Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol*, 167, pp. 717-724.

Gisoni, P., Dalle Vedove, C. e Girolomoni, G. (2014). Efficacy and Safety of Secukinumab in Chronic Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*, pp.

Gold, R., Giovannoni, G., Selmaj, K., *et al.* (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of daclizumab HYP monotherapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: primary results of the SELECT trial. *Neurology*, 78, pp. S01.005.

Goldmacher, V. S., Blättler, W. A., Lambert, J. M. e Chari, R. V. J. (2002). Immunotoxins and antibody-drug conjugates for cancer treatment. *In: Muzykantov, V. R. e Torchilin, V. P. (Eds.). Biomedical Aspects of Drug Targeting*. Boston, Massachusetts, Kluwer Academic Publishers, pp. 291-310.

Gonçalo, M. e Bruynzeel, D. P. (2008). Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *In: Zhai, H., Wilhelm, K-P. e Maibach, H. I. (Eds.). Marzulli and Maibach's Dermatotoxicology*. 7. Boca Raton Florida, CRC Press, pp. 259-68.

Goudsmit, J., *et al.* (2006). Comparison of an anti-rabies human monoclonal antibody combination with human polyclonal anti-rabies immune globulin. *J Infect Dis*, 193, pp. 796-801.

Hale, G. (1995). Synthetic peptide mimotope of the CAMPATH-1 (CD52) antigen, a small glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein. *Immunotechnology*, 1, pp. 175-187.

- Hale, G., *et al.* (1983). Removal of T cells from bone marrow for transplantation: a monoclonal antilymphocyte antibody that fixes human complement. *Blood*, 62, pp. 873-882.
- Hale, G., *et al.* (1990). The CAMPATH-1 antigen (CDw52). *Tissue Antigens*, 35, pp. 118-127.
- Hamann, P. R., *et al.* (2002). Gemtuzumab ozogamicin, a potent and selective anti-CD33 antibody-calicheamicin conjugate for treatment of acute myeloid leukemia. *Bioconjug Chem*, 13, pp. 47-58.
- Hamid, O., *et al.* (2013). Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*, 369, pp. 134-144.
- Han, P. D. e Cohen, R. D. (2004). Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease. *Drugs*, 64, pp. 1767-1777.
- Hanauer, S. B. (1999). Review article: safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*, 13 Suppl 4, pp. 16-22; discussion 38.
- Hanauer, S. B., *et al.* (2002). Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 359, pp. 1541-1549.
- Handgretinger, R., *et al.* (1995). A phase I study of human/mouse chimeric antiganglioside GD2 antibody ch14.18 in patients with neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 31A, pp. 261-267.
- Harrison, A., *et al.* (1991). The in vivo release of 90Y from cyclic and acyclic ligand-antibody conjugates. *Int J Rad Appl Instrum B*, 18, pp. 469-476.
- Heinrich, D., Weinkauff, M., Hutter, G., Decheva, K., Zimmermann, Y., Hiddemann, W. e Dreyling, M. H. (2010). Differential Regulation Patterns of Anti-CD20 Antibodies GA101 and Rituximab in Mantle Cell Lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 116(21), pp. 1839.
- Herceptin European summary of Product Characteristics. (2010). [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf>. [Consultado em 25/04/2013].
- Hering, D., *et al.* (2004). Validation of the anthrax lethal toxin neutralization assay. *Biologicals*, 32, pp. 17-27.
- Herting, F., Bader, S., Umana, P. e Klein, C. (2010). Enhanced Activity of GAG101, a Novel Type II, Glycoengineered CD20 Antibody, In Combination with Bendamustine or Fludarabine, and with the Bcl-2 Family Inhibitors ABT-737 or ABT-263. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 116 (21), pp. 3915.
- Hillmen, P. (2008). The role of complement inhibition in PNH. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, pp. 116-123.

- Hillmen, P., *et al.* (2006). The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*, 355, pp. 1233-1243.
- Hirano, T., *et al.* (1990). Interleukin 6 and its receptor in the immune response and hematopoiesis. *Int J Cell Cloning*, 8 Suppl 1, pp. 155-166; discussion 166-157.
- Hobisch, A., *et al.* (1998). Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res*, 58, pp. 4640-4645.
- Hochberg, M. C., *et al.* (2005). The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum*, 34, pp. 819-836.
- Hoda, D., Simon, G. R. e Garrett, C. R. (2008). Targeting colorectal cancer with anti-epidermal growth factor receptor antibodies: focus on panitumumab. *Ther Clin Risk Manag*, 4, pp. 1221-1227.
- Hodi, F. S., *et al.* (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 363, pp. 711-723.
- Hoogenboom, H. R. (2002). Overview of antibody phage-display technology and its applications. *Methods Mol Biol*, 178, pp. 1-37.
- Hoos, A., *et al.* (2010). Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol*, 37, pp. 533-546.
- Horizon Scanning Centre. (2014). *Dinutuximab (Unituxin) for high risk neuroblastoma – maintenance therapy*. University of Birmingham, Horizon Scanning Centre.
- Horning, S. J., *et al.* (2005). Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol*, 23, pp. 712-719.
- Hoshiga, M., *et al.* (1995). Alpha-v beta-3 integrin expression in normal and atherosclerotic artery. *Circ Res*, 77, pp. 1129-1135.
- Hu, Y., *et al.* (2009). Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*, 128, pp. 260-270.
- Hudes, G., *et al.* (2013). A phase 1 study of a chimeric monoclonal antibody against interleukin-6, siltuximab, combined with docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Invest New Drugs*, 31, pp. 669-676.
- Hudis, C. A. (2007). Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*, 357, pp. 39-51.
- Huffmeier, U., *et al.* (2009). Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *J Invest Dermatol*, 129, pp. 355-358.
- Hurwitz, H., *et al.* (2004). Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 350, pp. 2335-2342.

- Imai, M., *et al.* (1998). Fusion of influenza virus with the endosomal membrane is inhibited by monoclonal antibodies to defined epitopes on the hemagglutinin. *Virus Res*, 53, pp. 129-139.
- Inglesby, T. V., *et al.* (2002). Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA*, 287, pp. 2236-2252.
- Issell, B. F. e Crooke, S. T. (1978). Maytansine. *Cancer Treat Rev*, 5, pp. 199-207.
- Iwai, Y., *et al.* (2002). Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, pp. 12293-12297.
- Jakobovits, A. (1998). The long-awaited magic bullets: therapeutic human monoclonal antibodies from transgenic mice. *Expert Opin Investig Drugs*, 7, pp. 607-614.
- James, K. e Bell, G. T. (1987). Human monoclonal antibody production. Current status and future prospects. *J Immunol Methods*, 100, pp. 5-40.
- Jemal, A., *et al.* (2009). Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 59, pp. 225-249.
- Katsume, A., *et al.* (2002). Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice. *Cytokine*, 20, pp. 304-311.
- Kelly, R. J., *et al.* (2011). Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*, 117, pp. 6786-6792.
- Keystone, E. C. (2011). Does anti-tumor necrosis factor-alpha therapy affect risk of serious infection and cancer in patients with rheumatoid arthritis?: a review of longterm data. *J Rheumatol*, 38, pp. 1552-1562.
- Kishimoto, T. (2006). Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther*, 8 Suppl 2, pp. S2.
- Klasse, P. J. e Sattentau, Q. J. (2002). Occupancy and mechanism in antibody-mediated neutralization of animal viruses. *J Gen Virol*, 83, pp. 2091-2108.
- Kliffen, M., *et al.* (1997). Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*, 81, pp. 154-162.
- Kohler, G. e Milstein, C. (2005). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. 1975. *J Immunol*, 174, pp. 2453-2455.
- Korn, S., *et al.* (2009). Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med*, 103, pp. 1725-1731.
- Kostenuik, P. J., *et al.* (2004). Gene therapy with human recombinant osteoprotegerin reverses established osteopenia in ovariectomized mice. *Bone*, 34, pp. 656-664.

Kozbor, D. e Roder, J. C. (1981). Requirements for the establishment of high-titered human monoclonal antibodies against tetanus toxoid using the Epstein-Barr virus technique. *J Immunol*, 127, pp. 1275-1280.

Kozbor, D., Lagarde, A. E. e Roder, J. C. (1982). Human hybridomas constructed with antigen-specific Epstein-Barr virus-transformed cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 79, pp. 6651-6655.

Krop, I. E., *et al.* (2010). Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 28, pp. 2698-2704.

Kuemmerle-Deschner, J. B. e Haug, I. (2013). Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 5, pp. 315-329.

Kumler, I., Tuxen, M. K. e Nielsen, D. L. (2014). A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 40, pp. 259-270.

Kvanta, A., *et al.* (1996). Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37, pp. 1929-1934.

Kwon, O. K., *et al.* (2002). Intraarterially administered abciximab as an adjuvant thrombolytic therapy: report of three cases. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23, pp. 447-451.

Lachmann, H. J., *et al.* (2009). In vivo regulation of interleukin 1beta in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J Exp Med*, 206, pp. 1029-1036.

Lacouture, M. E., *et al.* (2010). Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 28, pp. 1351-1357.

Lambert, J. M. (2005). Drug-conjugated monoclonal antibodies for the treatment of cancer. *Curr Opin Pharmacol*, 5, pp. 543-549.

Lamour, S., Bracher, M. e Nesbitt, A. (2009). The PEG componente of certolizumab pegol inhibits degranulation by stimulated mast cells (abstract). *Arthr Rheum*, 60(Suppl), pp. 407-17.

Law, M. e Hangartner, L. (2008). Antibodies against viruses: passive and active immunization. *Curr Opin Immunol*, 20, pp. 486-492.

Lee, E., *et al.* (2004). Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med*, 199, pp. 125-130.

Lemann, M., *et al.* (2006). Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 130, pp. 1054-1061.

- Lenz, H. J. (2007). Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*, 12, pp. 601-609.
- Leonardi, C., *et al.* (2008). Efalizumab: results of a 3-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis. *Br J Dermatol*, 158, pp. 1107-1116.
- Leporini, C., *et al.* (2013). Management of dermatologic toxicities associated with monoclonal antibody epidermal growth factor receptor inhibitors: A case review. *J Pharmacol Pharmacother*, 4, pp. S78-85.
- Leung, D. W., *et al.* (1989). Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, 246, pp. 1306-1309.
- Li, B., *et al.* (2000). Receptor-selective variants of human vascular endothelial growth factor. Generation and characterization. *J Biol Chem*, 275, pp. 29823-29828.
- Liaw, L., *et al.* (1995). The adhesive and migratory effects of osteopontin are mediated via distinct cell surface integrins. Role of alpha v beta 3 in smooth muscle cell migration to osteopontin in vitro. *J Clin Invest*, 95, pp. 713-724.
- Lichtenstein, G. R., *et al.* (2006). American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 130, pp. 940-987.
- Lim, S. H., *et al.* (2010). Anti-CD20 monoclonal antibodies: historical and future perspectives. *Haematologica*, 95, pp. 135-143.
- Liu, Y., Krueger, J. G. e Bowcock, A. M. (2007). Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes Immun*, 8, pp. 1-12.
- Lonberg, N. (2005). Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol*, 23, pp. 1117-1125.
- Lonberg, N. e Huszar, D. (1995). Human antibodies from transgenic mice. *Int Rev Immunol*, 13, pp. 65-93.
- Lopez, P. F., *et al.* (1996). Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37, pp. 855-868.
- Lotz, M. (1995). Interleukin-6: a comprehensive review. *Cancer Treat Res*, 80, pp. 209-233.
- Lowes, M. A., Bowcock, A. M. e Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445, pp. 866-873.
- Lu, D., *et al.* (2002). Selection of high affinity human neutralizing antibodies to VEGFR2 from a large antibody phage display library for antiangiogenesis therapy. *Int J Cancer*, 97, pp. 393-399.

- Lu, J. F., *et al.* (2008). Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 62, pp. 779-786.
- Magro, F. e Portela, F. (2010). Management of inflammatory bowel disease with infliximab and other anti-tumor necrosis factor alpha therapies. *BioDrugs*, 24 Suppl 1, pp. 3-14.
- Maksimovic, L., *et al.* (2008). New CIAS1 mutation and anakinra efficacy in overlapping of Muckle-Wells and familial cold autoinflammatory syndromes. *Rheumatology (Oxford)*, 47, pp. 309-310.
- Manshouri, T., *et al.* (2003). Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance. *Blood*, 101, pp. 2507-2513.
- Marasco, W. A. e Sui, J. (2007). The growth and potential of human antiviral monoclonal antibody therapeutics. *Nat Biotechnol*, 25, pp. 1421-1434.
- Mariette, X., *et al.* (2003). The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 62, pp. 168-171.
- Masuyama, J., *et al.* (1999). Characterization of the 4C8 antigen involved in transendothelial migration of CD26(hi) T cells after tight adhesion to human umbilical vein endothelial cell monolayers. *J Exp Med*, 189, pp. 979-990.
- Mazumdar, S. e Greenwald, D. (2009). Golimumab. *MAbs*, 1, pp. 422-431.
- McInnes, I. B. e Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 365, pp. 2205-2219.
- Mclaughlin, P., *et al.* (1998). Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*, 16, pp. 2825-2833.
- Mclean, L. P., Shea-Donohue, T. e Cross, R. K. (2012). Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Immunotherapy*, 4, pp. 883-898.
- Melero, I., *et al.* (2007). Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 7, pp. 95-106.
- Mendelsohn, J. e Baselga, J. (2003). Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol*, 21, pp. 2787-2799.
- Migone, T. S., *et al.* (2009). Raxibacumab for the treatment of inhalational anthrax. *N Engl J Med*, 361, pp. 135-144.
- Modak, S. e Cheung, N. K. (2007). Disialoganglioside directed immunotherapy of neuroblastoma. *Cancer Invest*, 25, pp. 67-77.
- Montgomery, A. M., Reisfeld, R. A. e Cheresch, D. A. (1994). Integrin alpha v beta 3 rescues melanoma cells from apoptosis in three-dimensional dermal collagen. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, pp. 8856-8860.

- Mossner, E., *et al.* (2010). Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*, 115, pp. 4393-4402.
- Mounayer, C., *et al.* (2003). Intraarterial administration of Abciximab for thromboembolic events occurring during aneurysm coil placement. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24, pp. 2039-2043.
- National Cancer Institute. (2013a). [Em linha]. Disponível em <<http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-tositumomab-I131iodine-tositumomab>>. [Consultado em 23/10/2014].
- National Cancer Institute. (2013b). [Em linha]. Disponível em <<http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-cetuximab#Anchor-Bran-55891>>. [Consultado em 23/10/2014].
- National Institutes of Health (NIH). (2001). NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J*, 94, pp. 569-573.
- NCCN. (2009). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, V.2. [Em linha]. Disponível em <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp>. [Consultado em 22/11/2009].
- Nelson, A. L., Dhimolea, E. e Reichert, J. M. (2010). Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 9, pp. 767-774.
- Nesbitt, A., *et al.* (2007). Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis*, 13, pp. 1323-1332.
- Nestle, F. O. (2008). Psoriasis. *Curr Dir Autoimmun*, 10, pp. 65-75.
- Nestle, F. O., Kaplan, D. H. e Barker, J. (2009). Psoriasis. *N Engl J Med*, 361, pp. 496-509.
- Neufeld, G., *et al.* (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*, 13, pp. 9-22.
- Newsome, B. W. e Ernstoff, M. S. (2008). The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies in the treatment of malignancy; have the magic bullets arrived? *Br J Clin Pharmacol*, 66, pp. 6-19.
- Ngian, G. S. (2010). Rheumatoid arthritis. *Aust Fam Physician*, 39, pp. 626-628.
- Nguyen, T. H., *et al.* (2012). Alemtuzumab induction of intracellular signaling and apoptosis in malignant B lymphocytes. *Leuk Lymphoma*, 53, pp. 699-709.
- Nickoloff, B. J., Qin, J. Z. e Nestle, F. O. (2007). Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 33, pp. 45-56.

- Nicolls, M. R. e Gill, R. G. (2006). LFA-1 (CD11a) as a therapeutic target. *Am J Transplant*, 6, pp. 27-36.
- Nograles, K. E., *et al.* (2008). Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol*, 159, pp. 1092-1102.
- Oflazoglu, E. e Audoly, L. P. (2010). Evolution of anti-CD20 monoclonal antibody therapeutics in oncology. *MAbs*, 2, pp. 14-19.
- Olson, W. C. e Jacobson, J. M. (2009). CCR5 monoclonal antibodies for HIV-1 therapy. *Curr Opin HIV AIDS*, 4, pp. 104-111.
- Olsson, L. e Kaplan, H. S. (1980). Human-human hybridomas producing monoclonal antibodies of predefined antigenic specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 77, pp. 5429-5431.
- Olsson, L., *et al.* (1984). Antibody producing human-human hybridomas. II. Derivation and characterization of an antibody specific for human leukemia cells. *J Exp Med*, 159, pp. 537-550.
- Otani, A., *et al.* (2002). Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes. *Microvasc Res*, 64, pp. 162-169.
- Ouwerkerk, J. e Boers-Doets, C. (2010). Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. *Eur J Oncol Nurs*, 14, pp. 337-349.
- Overturf, G. D. (2003). Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. *Clin Infect Dis*, 36, pp. 189-194.
- Pantophlet, R. (2010). Antibody epitope exposure and neutralization of HIV-1. *Curr Pharm Des*, 16, pp. 3729-3743.
- Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 12, pp. 252-264.
- Parkin, D., Bray, F., Ferlay, J. e Pisani, P. (2005). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 55, pp. 74-108.
- Patel, D. K. (2008). Clinical use of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy*, 28, pp. 31S-41S.
- Perez, E. A. (2008). Cardiac toxicity of ErbB2-targeted therapies: what do we know? *Clin Breast Cancer*, 8 Suppl 3, pp. S114-120.
- Perini, G. F. e Pro, B. (2013). Brentuximab Vedotin in CD30+ Lymphomas. *Biol Ther*, 3, pp. 15-23.
- Petri, M., *et al.* (2008). Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 58, pp. 2453-2459.

- Polman, C. H., *et al.* (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 354, pp. 899-910.
- Poon, K. A., *et al.* (2013). Preclinical safety profile of trastuzumab emtansine (T-DM1): mechanism of action of its cytotoxic component retained with improved tolerability. *Toxicol Appl Pharmacol*, 273, pp. 298-313.
- Presta, L. G. (2008). Molecular engineering and design of therapeutic antibodies. *Curr Opin Immunol*, 20, pp. 460-470.
- Presta, L. G., *et al.* (1993). Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol*, 151, pp. 2623-2632.
- Puthillath, A., Patel, A. e Fakhri, M. G. (2009). Targeted therapies in the management of colorectal carcinoma: role of bevacizumab. *Onco Targets Ther*, 2, pp. 1-15.
- Rakic, J. M., *et al.* (2003). Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44, pp. 3186-3193.
- Ram, S., Lewis, L. A. e Rice, P. A. (2010). Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev*, 23, pp. 740-780.
- Ranpura, V., Hapani, S. e Wu, S. (2011). Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*, 305, pp. 487-494.
- Rao, S. P., *et al.* (2012). Human peripheral blood mononuclear cells exhibit heterogeneous CD52 expression levels and show differential sensitivity to alemtuzumab mediated cytotoxicity. *PLoS One*, 7, pp. e39416.
- Reff, M. E., Hariharan, K. e Braslawsky, G. (2002). Future of monoclonal antibodies in the treatment of hematologic malignancies. *Cancer Control*, 9, pp. 152-166.
- Regeneron. (2011) [Em linha]. Disponível em <<http://www.regeneron.com/velocimmune>>. [Consultado em 05/04/2012].
- Reichert, J. M. (2011). Antibody-based therapeutics to watch in 2011. *MAbs*, 3, pp. 76-99.
- Remillard, S., *et al.* (1975). Antimitotic activity of the potent tumor inhibitor maytansine. *Science*, 189, pp. 1002-1005.
- Resnikoff, S., *et al.* (2004). Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*, 82, pp. 844-851.
- Reverter, J. C., *et al.* (1996). Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody. Potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment on acute thrombosis and "clinical restenosis". *J Clin Invest*, 98, pp. 863-874.

- Ricart, E., *et al.* (2001). Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol*, 96, pp. 722-729.
- Riechmann, L., *et al.* (1988). Reshaping human antibodies for therapy. *Nature*, 332, pp. 323-327.
- Rizzo, H. L., *et al.* (2011). IL-23-mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent on IL-17A. *J Immunol*, 186, pp. 1495-1502.
- Robert, C., *et al.* (2011). Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 364, pp. 2517-2526.
- Rodan, S. B. e Rodan, G. A. (1997). Integrin function in osteoclasts. *J Endocrinol*, 154 Suppl, pp. S47-56.
- Rodriguez, I., *et al.* (2010). Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins--scientific discussion. *Am Heart J*, 160, pp. 627-634.
- Rodriguez, R. e Ramilo, O. (2014). Respiratory syncytial virus: how, why and what to do. *J Infect*, 68 Suppl 1, pp. S115-118.
- Rommer, P. S., *et al.* (2014). Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*, 175, pp. 373-384.
- Roopenian, D. C. e Akilesh, S. (2007). FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*, 7, pp. 715-725.
- Roselli, M., *et al.* (1991). Comparative biodistribution studies of DTPA-derivative bifunctional chelates for radiometal labeled monoclonal antibodies. *Int J Rad Appl Instrum B*, 18, pp. 389-394.
- Rosenfeld, P. J., *et al.* (2006). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355, pp. 1419-1431.
- Rother, R. P., *et al.* (2007). Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol*, 25, pp. 1256-1264.
- Rowan, W. C., *et al.* (1995). Cross-linking of the CAMPATH-1 antigen (CD52) triggers activation of normal human T lymphocytes. *Int Immunol*, 7, pp. 69-77.
- Rudick, R. A., *et al.* (2006). Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 354, pp. 911-923.
- Rutgeerts, P., Van Assche, G. e Vermeire, S. (2004). Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 126, pp. 1593-1610.
- Sabat, R., *et al.* (2007). Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*, 16, pp. 779-798.

Sakai, I., *et al.* (2011). Inhibition of tumor growth and sensitization to chemotherapy by RNA interference targeting interleukin-6 in the androgen-independent human prostate cancer PC3 model. *Cancer Sci*, 102, pp. 769-775.

Salacinski, P. R., *et al.* (1981). Iodination of proteins, glycoproteins, and peptides using a solid-phase oxidizing agent, 1,3,4,6-tetrachloro-3 alpha,6 alpha-diphenyl glycoluril (Iodogen). *Anal Biochem*, 117, pp. 136-146.

Sanchez-Regana, M., *et al.* (2010). [Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: results of a survey of the Spanish Psoriasis Group]. *Actas Dermosifiliogr*, 101, pp. 156-163.

Sandborn, W. M., Rutgeerts, P. M., Reinisch, W. M., *et al.* (2008). Sonic: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Am J Gastroenterol*, 103 (Suppl), pp. S436

Sandritter, T. (1999). Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis. *J Pediatr Health Care*, 13, pp. 191-195; quiz 196-197.

Sandritter, T. L. e Kraus, D. M. (1997). Respiratory syncytial virus-immunoglobulin intravenous (RSV-IGIV) for respiratory syncytial viral infections: part I. *J Pediatr Health Care*, 11, pp. 284-291; quiz 292-283.

Santos, N. C. e Castanho, M. A. R. B. (2002). Liposomes: has the magic bullet hit the Target?. *Quím Nova*, 25, pp. 1191-85.

Schiff, M. H., *et al.* (2011). Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*, 13, pp. R141.

Schneemann, A. e Manchester, M. (2009). Anti-toxin antibodies in prophylaxis and treatment of inhalation anthrax. *Future Microbiol*, 4, pp. 35-43.

Scott, D. L. e Kingsley, G. H. (2006). Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 355, pp. 704-712.

Selby, M. J., *et al.* (2013). Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells. *Cancer Immunol Res*, 1, pp. 32-42.

Sgro, C. (1995). Side-effects of a monoclonal antibody, muromonab CD3/orthoclone OKT3: bibliographic review. *Toxicology*, 105, pp. 23-29.

Shoenfeld, Y., *et al.* (1982). Production of autoantibodies by human-human hybridomas. *J Clin Invest*, 70, pp. 205-208.

Singh, J. A., *et al.* (2011). Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*, pp. CD008794.

Sliwkowski, M. X., *et al.* (1999). Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol*, 26, pp. 60-70.

- Smith, M. B., Reardon, J. e Olson, E. M. (2012). Pertuzumab for the treatment of patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer. *Drugs Today (Barc)*, 48, pp. 713-722.
- Smith, P. C., *et al.* (2001). Interleukin-6 and prostate cancer progression. *Cytokine Growth Factor Rev*, 12, pp. 33-40.
- Smith, R. L., *et al.* (2008). Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *J Invest Dermatol*, 128, pp. 1325-1327.
- Smith, R. L., *et al.* (2009). Genetic susceptibility to psoriasis: an emerging picture. *Genome Med*, 1, pp. 72.
- Smolen, J. S., *et al.* (2010). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 69, pp. 964-975.
- Soler, D., *et al.* (2009). The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*, 330, pp. 864-875.
- Spector, N. L. e Blackwell, K. L. (2009). Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 27, pp. 5838-5847.
- Spratlin, J. L., *et al.* (2010). Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol*, 28, pp. 780-787.
- Stanglmaier, M., Reis, S. e Hallek, M. (2004). Rituximab and alemtuzumab induce a nonclassic, caspase-independent apoptotic pathway in B-lymphoid cell lines and in chronic lymphocytic leukemia cells. *Ann Hematol*, 83, pp. 634-645.
- Stashenko, P., *et al.* (1980). Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol*, 125, pp. 1678-1685.
- Stein, H., *et al.* (1985). The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood*, 66, pp. 848-858.
- Stern, M. e Herrmann, R. (2005). Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. *Crit Rev Oncol Hematol*, 54, pp. 11-29.
- Strebhardt, K. e Ullrich, A. (2008). Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer*, 8, pp. 473-480.
- Sugihara, K., *et al.* (1992). Thrombospondin mediates adherence of CD36+ sickle reticulocytes to endothelial cells. *Blood*, 80, pp. 2634-2642.

- Suryaprasad, A. G. e Prindiville, T. (2003). The biology of TNF blockade. *Autoimmun Rev*, 2, pp. 346-357.
- Sutherland, M. S., *et al.* (2006). Lysosomal trafficking and cysteine protease metabolism confer target-specific cytotoxicity by peptide-linked anti-CD30-auristatin conjugates. *J Biol Chem*, 281, pp. 10540-10547.
- Tabrizi, M. A. e Roskos, L. K. (2007). Preclinical and clinical safety of monoclonal antibodies. *Drug Discov Today*, 12, pp. 540-547.
- Taylor, R. P., Pawhiczkowycz, A. W., Lindorfer, M. A., de Winkel, J. G. J. V., Beurskens, F. J. e Parren, P. W. H. I. (2008). Binding of Submaximal C1q to B Cells Opsonized with Anti-CD20 Mabs Ofatumumab (OFA) or Rituximab (RTX) Promotes Complement Dependent Cytotoxicity (CDC), and Considerably Higher Levels of CDC Are Induced by OFA Than by RTX. *Blood*, 112, pp. 560.
- Teeling, J. L., *et al.* (2004). Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood*, 104, pp. 1793-1800.
- Ter Meulen, J., *et al.* (2004). Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets. *Lancet*, 363, pp. 2139-2141.
- Ternant, D., *et al.* (2010). An enzyme-linked immunosorbent assay to study bevacizumab pharmacokinetics. *Ther Drug Monit*, 32, pp. 647-652.
- Toichi, E., *et al.* (2006). An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol*, 177, pp. 4917-4926.
- Topalian, S. L., Drake, C. G. e Pardoll, D. M. (2012a). Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*, 24, pp. 207-212.
- Topalian, S. L., *et al.* (2012b). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 366, pp. 2443-2454.
- Torti, D. C. e Feldman, S. R. (2007). Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol*, 57, pp. 1059-1068.
- Tracey, D., *et al.* (2008). Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*, 117, pp. 244-279.
- Travis, S. P., *et al.* (2006). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*, 55 Suppl 1, pp. i16-35.
- Turgeon, N. A., *et al.* (2010). Experience with a novel efalizumab-based immunosuppressive regimen to facilitate single donor islet cell transplantation. *Am J Transplant*, 10, pp. 2082-2091.
- U. S. Food and Drug Administration. (2011). Highlights of Prescribing Information: Soliris. [Em linha]. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125166s1721bl.pdf>. [Consultado em 14/08/2014].

U.S. Food and Drug Administration FDA website. (2011). FDA labeling information – Adcetris. [Em linha]. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125388s0005lbl.pdf>. [Consultado em 05/2012].

U.S. Food and Drug Administration. (2010a). [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm093327.htm>>. [Consultado em 23/10/2014].

U.S. Food and Drug Administration. (2010b). [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm093366.htm>>. [Consultado em 23/10/2014].

U.S. Food and Drug Administration. (2013). [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm373263.htm>>. [Consultado em 23/10/2014].

U.S. Food and Drug Administration. (2014a). [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm394675.htm>>. [Consultado em 23/10/2014].

U.S. Food and Drug Administration. (2014b). [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103291.htm>>. [Consultado em 23/10/2014].

U.S. Food and Drug Administration. (2014c). [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm394260.htm>>. [Consultado em 23/10/2014].

UCB Pharma S.A. (2012). Cimzia 200 mg solution for injection: summary of product characteristics. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf>. [Consultado em 14/12/2012].

Umana, P., Ekkehard, M., Peter, B., Gabriele, K., Ursula, P., Suter, T., Grau, R., Schmidt, C., Gerdes, C., *et al.* (2010). GA101, a Novel Humanized Type II CD20 Antibody with Glycoengineered Fc and Enhanced Cell Death Induction, Exhibits Superior Anti-Tumor Efficacy and Superior Tissue B Cell Depletion In Vivo. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 110(11), pp. 2348.

US Food and Drug Administration. (2013a). Highlights of prescribing information. [Em linha]. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125104s813lbl.pdf>. [Consultado em 05/07/2013].

US Food and Drug Administration. (2013b). Medication Guide. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM197463.pdf>>. [Consultado em 08/07/2013].

US Food and Drug Administration. (2001). Product Approval Information – Licensing Action. [Em linha]. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2001/alemmil050701L.htm> . [Consultado em 05/07/2013].

Valentine, M. A., *et al.* (1989). Phosphorylation of the CD20 phosphoprotein in resting B lymphocytes. Regulation by protein kinase C. *J Biol Chem*, 264, pp. 11282-11287.

Van De Kerkhof, P. C. (2010). Novel biologic therapies in development targeting IL-12/IL-23. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24 Suppl 6, pp. 5-9.

Van Der Jagt, R. H., *et al.* (1992). Localization of radiolabeled antimyeloid antibodies in a human acute leukemia xenograft tumor model. *Cancer Res*, 52, pp. 89-94.

Van Der Velden, V. H., *et al.* (2001). Targeting of the CD33-calicheamicin immunoconjugate Mylotarg (CMA-676) in acute myeloid leukemia: in vivo and in vitro saturation and internalization by leukemic and normal myeloid cells. *Blood*, 97, pp. 3197-3204.

Vandenbroeck, K., *et al.* (2004). Inhibiting cytokines of the interleukin-12 family: recent advances and novel challenges. *J Pharm Pharmacol*, 56, pp. 145-160.

Von Behring, E. e Kitasato, S. (1991). [The mechanism of diphtheria immunity and tetanus immunity in animals. 1890]. *Mol Immunol*, 28, pp. 1317, 1319-1320.

Voorhees, P. M., *et al.* (2007). Inhibition of interleukin-6 signaling with CNTO 328 enhances the activity of bortezomib in preclinical models of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*, 13, pp. 6469-6478.

Voorhees, P. M., *et al.* (2009). Targeted inhibition of interleukin-6 with CNTO 328 sensitizes pre-clinical models of multiple myeloma to dexamethasone-mediated cell death. *Br J Haematol*, 145, pp. 481-490.

Wagner-Johnston, N. D., *et al.* (2012). Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin. *Leuk Lymphoma*, 53, pp. 2283-2286.

Wagner, H. N., Jr., *et al.* (2002). Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with (90)Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. *J Nucl Med*, 43, pp. 267-272.

Wang, S. L., *et al.* (2013). Monitoring of adalimumab and antibodies-to-adalimumab levels in patient serum by the homogeneous mobility shift assay. *J Pharm Biomed Anal*, 78-79, pp. 39-44.

Wang, S. Y., *et al.* (2008). NK-cell activation and antibody-dependent cellular cytotoxicity induced by rituximab-coated target cells is inhibited by the C3b component of complement. *Blood*, 111, pp. 1456-1463.

Watanabe, T., *et al.* (2006). CD52 is a novel costimulatory molecule for induction of CD4+ regulatory T cells. *Clin Immunol*, 120, pp. 247-259.

- Webster, R. G. e Laver, W. G. (1967). Preparation and properties of antibody directed specifically against the neuraminidase of influenza virus. *J Immunol*, 99, pp. 49-55.
- Weetman, A. (2009). Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 23, pp. 693-702.
- Wiseman, G. A. e Witzig, T. E. (2005). Yttrium-90 (90Y) ibritumomab tiuxetan (Zevalin) induces long-term durable responses in patients with relapsed or refractory B-Cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm*, 20, pp. 185-188.
- Wiseman, G. A., *et al.* (2002). Radiation dosimetry results for Zevalin radioimmunotherapy of rituximab-refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 94, pp. 1349-1357.
- Witton, C. J., *et al.* (2003). Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *J Pathol*, 200, pp. 290-297.
- Witzig, T. E., *et al.* (1999). Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 17, pp. 3793-3803.
- Witzig, T. E., *et al.* (2002). Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 20, pp. 2453-2463.
- Wolchok, J. D., *et al.* (2013). Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 369, pp. 122-133.
- Wu, A. M. e Senter, P. D. (2005). Arming antibodies: prospects and challenges for immunoconjugates. *Nat Biotechnol*, 23, pp. 1137-1146.
- Wynn, D., *et al.* (2010). Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol*, 9, pp. 381-390.
- Xia, M. Q., *et al.* (1993). Structure of the CAMPATH-1 antigen, a glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein which is an exceptionally good target for complement lysis. *Biochem J*, 293 (Pt 3), pp. 633-640.
- Yao, X., *et al.* (2014). Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther*, 141, pp. 125-139.
- Ysebaert, L., Laprevotte, E., Klein, C., Laurent, G., Fournie, J-J. e Quillet-Mary, A. (2010). Clinical and Biological Characteristics Associated with In Vitro Activity of Anti-CD20 Monoclonal Antibodies, Rituximab and GAG101, Against Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 116(21), pp. 2459.
- Yu, A. L., *et al.* (2010). Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*, 363, pp. 1324-1334.

Yu, Y., *et al.* (2012). Structural specializations of alpha(4)beta(7), an integrin that mediates rolling adhesion. *J Cell Biol*, 196, pp. 131-146.

Zanetti, A., *et al.* (1994). Clustering of vitronectin and RGD peptides on microspheres leads to engagement of integrins on the luminal aspect of endothelial cell membrane. *Blood*, 84, pp. 1116-1123.

Zent, C. S., *et al.* (2008). Direct and complement dependent cytotoxicity in CLL cells from patients with high-risk early-intermediate stage chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with alemtuzumab and rituximab. *Leuk Res*, 32, pp. 1849-1856.

Zhang, J., *et al.* (2001). Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*, 166, pp. 6-10.

Zouali, M. e Uy, E. A. (2013). Belimumab therapy in systemic lupus erythematosus. *BioDrugs*, 27, pp. 225-235.

Zuber, J., *et al.* (2012). Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*, 8, pp. 643-657.