

Monoklonalno protutijelo Ofatumumab u liječenju Multiple skleroze

Krnjak, Barbara

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:937138>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-05**

Repository / Repozitorij:



[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

FAKULTET BIOTEHNOLOGIJE I RAZVOJA LIJEKOVA

Preddiplomski sveučilišni studij

„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Barbara Krnjak

**Monoklonalno protutijelo Ofatumumab u liječenju Multiple
skleroze**

Završni rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

FAKULTET BIOTEHNOLOGIJE I RAZVOJA LIJEKOVA

Preddiplomski sveučilišni studij

„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Barbara Krnjak

**Monoklonalno protutijelo Ofatumumab u liječenju Multiple
skleroze**

Završni rad

Rijeka, 2024.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Ratkaj

Završni rad obranjen je dana ...

pred povjerenstvom:

1.

2.

3.

Rad ima _ stranica, _ slika, _ tablica i _ literaturnih navoda.

Sažetak

Ovaj rad istražuje ulogu monoklalnog protutijela (mAb) Ofatumumaba, komercijalno poznatog kao Kesimpta, u liječenju relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS). Multipla skleroza (MS) je autoimuna neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava koja dovodi do progresivne invalidnosti. Lijek Ofatumumab, potpuno humano anti-CD20 monoklalnno protutijelo, djeluje tako da cilja i uklanja B limfocite koji su ključni u patogenezi MS-a, čime smanjuje upalu i usporava napredovanje bolesti. U radu se detaljno analizira mehanizam djelovanja Ofatumumaba, njegov utjecaj na imunološki sustav, kao i njegova učinkovitost u usporedbi s drugim terapijskim opcijama. Također se razmatraju nuspojave, način primjene, te rezultati kliničkih istraživanja koja potvrđuju smanjenje broja lezija i relapsa kod pacijenata. Na temelju dostupnih informacija može se zaključiti da Ofatumumab predstavlja značajan napredak u liječenju MS-a, nudeći pacijentima poboljšanu kontrolu nad bolešću i bolju kvalitetu života.

Ključne riječi: Multipla skleroza (MS), imunski sustav, monoklalnno protutijelo (mAb), Kesimpta, Ofatumumab

Summary

This work examines the role of the monoclonal antibody Ofatumumab, commercially known as Kesimpta, in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune neurodegenerative disease of the central nervous system that leads to progressive disability. The drug Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, targets and eliminates B lymphocytes that play a key role in the development of MS, thereby reducing inflammation and slowing down the progression of the disease. The work analyzes in detail the mechanism of action of Ofatumumab, its effects on the immune system and its efficacy, compared to other therapeutic options. It also considers the side effects, the route of administration and the results of clinical research confirming the reduction in the number of lesions and relapses. Based on available information, it can be concluded that Ofatumumab represents a significant advance in the treatment of MS and offers patients better disease control and a higher quality of life.

Key words: Multiple sclerosis (MS), immune system, monoclonal antibody (mAb), Kesimpta, Ofatumumab

Sadržaj

1. UVOD

2. SVRHA RADA

3. MULTIPLA SKLEROZA

3.1 Dijagnoza

3.2 Imunopatogeneza

3.3 Vrste MS-a

4. LIJEČENJE

5. MONOKLONALNA PROTUTIJELA

5.1 Građa

5.2 Podjela

5.3 Proizvodnja

5.4 Značaj

6. LIJEK-KESIMPTA

6.1 Mehanizam djelovanja

6.2 ADME

6.3 Farmakodinamički učinci

6.4 Način primjene

6.5 Nuspojave

7. ZAKLJUČAK

8. LITERATURA

9. ŽIVOTOPIS

1. UVOD

Multipla skleroza (MS) je kronična autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) koja pogađa milijune ljudi diljem svijeta. Karakterizirana je demijelinizacijom i neurodegeneracijom, što dovodi do progresivnih fizičkih i kognitivnih invaliditeta. Unatoč dugogodišnjim istraživanjima, točan uzrok ove bolesti ostaje nepoznat, a liječenje je usmjereno na ublažavanje simptoma i usporavanje napredovanja bolesti. S obzirom na značajan utjecaj koji MS ima na kvalitetu života oboljelih, razvoj novih terapijskih strategija koje mogu bolje kontrolirati bolest i poboljšati ishode pacijenata predstavlja prioritet u medicinskim istraživanjima.

Jedan od najvažnijih napredaka u liječenju MS-a u posljednjem desetljeću jest upotreba bioloških lijekova, posebno monoklonalnih protutijela (mAbs). MAbs su specifični proteini koji su dizajnirani za prepoznavanje i vezanje na određene ciljne molekule, omogućujući im specifično djelovanje na ključne patogene mehanizme bolesti. Ofatumumab, potpuno humano mAb koje cilja CD20 molekulu na površini B limfocita, predstavlja značajan napredak u liječenju relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS). Ovaj lijek djeluje tako da selektivno uklanja B stanice, koje igraju ključnu ulogu u patogenezi MS-a, čime se smanjuje upala i usporava napredovanje bolesti.

Cilj ovog rada je detaljno istražiti ulogu Ofatumumaba u liječenju MS-a, počevši od osnovnih načela imunologije bitnih za razumijevanje ove bolesti, pa sve do mehanizama djelovanja i kliničkih ishoda primjene ovog lijeka. U radu će biti razmotreni i različiti tipovi mAbs, načini njihove proizvodnje, te njihov utjecaj na terapiju MS-a. Uz to, rad će obuhvatiti i pregled trenutnog stanja u liječenju MS-a, te usporedbu učinkovitosti Ofatumumaba s drugim terapijskim opcijama. Kroz ovaj rad, nastojat će se pružiti cjelovit uvid u

značaj ovog mAb za pacijente s MS-om, kao i njegovu ulogu u budućnosti liječenja ove kompleksne i izazovne bolesti.

Kritička analiza literature omogućava pregled postojećeg znanja o određenoj temi te služi kako bi razjasnila određene nesigurnosti koje su prisutne u prethodnim istraživanjima. U području kao što je medicinska kemija i biotehnologija, gdje se informacije brzo mijenjaju i razvijaju, ovakav pregled osigurava da se novi zaključci temelje na najsvježijim i najrelevantnijim podacima. Samim time se osigurava poboljšanje budućih studija. U ovom radu, analiza dostupne literature pruža aktualni uvid u upotrebu Ofatumumaba u liječenju multiple skleroze, uspoređujući ga s drugim terapijskim opcijama koje su trenutno dostupne. Pored toga, analiza omogućava evaluaciju učinkovitosti i sigurnosti ovog mAb u kontekstu novih kliničkih podataka koji su možda previđeni ili nedovoljno istraženi u ranijim radovima.

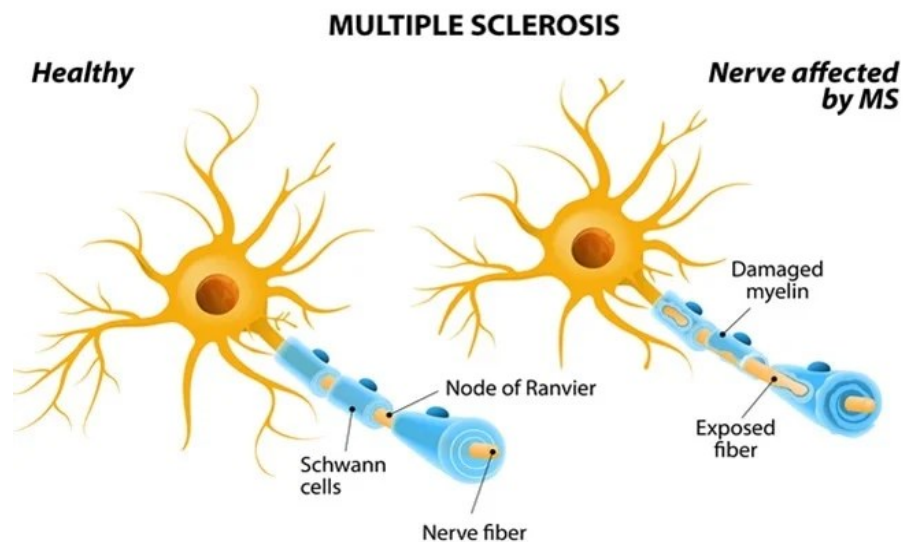
2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je opisati djelovanje lijeka Kesimpta koji se koristi za liječenje Multiple skleroze. Glavna sastavnica Kesimpte je monoklonalno protutijelo Ofatumumab. Rad se fokusira na opis mAbs, njihovu građu i način proizvodnje Ofatumumaba. Također, istražuje osnovne mehanizme imunološkog sustava i njegovu ulogu u razvoju neurodegenerativne bolesti kao što je multipla skleroza, s posebnim naglaskom na primjeni u liječenju ove bolesti.

3. MULTIPLA SKLEROZA

Multipla skleroza (*lat. Sclerosis multiplex*, MS) je autoimuna, neurodegenerativna bolest. Autoimune bolesti nastaju kada tijelo zamijeni

zdrave stanice, tkiva i organe sa stranim tvarima. Tada imunski sustav napada zdrave stanice što može uzrokovati oštećenje organa i tkiva. MS je neurodegenerativna bolest jer stanice imunskog sustava napadaju najvećim dijelom stanice mozga odnosno neurone. Djelovanjem autoreaktivnih stanica imunskog sustava dolazi do nastanka lezija u središnjem živčanom sustavu (SŽS) tijekom upale. MS ima dvije faze bolesti: upalnu koja se javlja u početku i degenerativnu koja se javlja u kasnijim fazama bolesti. MS se svrstava u demijelinizirajuće bolesti SŽS. Lezije koje nastaju u MS-u posljedica su djelovanja autoreaktivnih imunskih stanica koje se infiltriraju u mozak prelazeći krvno moždanu barijeru (BBB). Kod demijelinizirajućih bolesti dolazi do napada autoreaktivnih stanica imunskog sustava na mijelinsku ovojnicu koja se nalazi na aksonima. Mijelinska ovojnica je bitna sastavnica neurona jer služi za prijenos signala, točnije akcijskog potencijala preko aksona što omogućuje komunikaciju između susjednih neurona tj. prijenosa potrebnih informacija. Pri izostanku mijelinske ovojnice dolazi do prekida prijenosa signala te neuroni odumiru što uzrokuje razvoj simptoma. (1,2)



Slika 1: Zdravi neuroni i neuroni kod MS

Izvor: <https://www.news-medical.net/health/Anti-Myelin-Antibodies-in-Multiple-Sclerosis.aspx>

MS je multifaktorijalna bolest što znači da puno faktora utječe na njezin razvoj. Neki od tih faktora su genetska predispozicija, okolišni čimbenici, zaraza određenim virusima u djetinjstvu te okolina. To je poligenska bolest tj. više gena je odgovorno za razvoj bolesti. U svijetu 2.8 milijuna ljudi boluje od MS-a. Još nisu poznati točni razlozi, ali žene češće obolijevaju nego muškarci. Sumnja se da je to slučaj zbog razlike u fiziologiji između spolova. Unutar obitelji nema visoki rizik za nasljeđivanje. Na razvoj MS-a mogu utjecati razni okolišni faktori koji povećavaju rizik od razvoja bolesti. Oni možda nisu direktan uzrok, ali imaju ulogu kao okidači bolesti. U istraživanjima kao okidači bolesti se najviše spominju nedostatak vitamina D koji može biti uzrokovan pretilošću u djetinjstvu i adolescenciji te pušenje. Rizik razvoja MS-a zbog pušenja se povećava s intenzitetom i dugotrajnošću pušenja. Isto tako okidač MS-a može biti zaraza Epstein Barr virusom u mladoj dobi. No točan uzrok razvoja MS-a nije još otkriven. (1,2)

MS se javlja kod mlađih osoba koje imaju između 20 i 40 godina. Ima velik utjecaj na kvalitetu života mladih ljudi zbog sve težih simptoma koji se javljaju prilikom progresije bolesti. Znatno smanjuje kvalitetu života te se smatra da smanjuje životnu dob za oko 10 godina. Neke od poteškoća koje se javljaju su problemi s vidom, trnci u udovima, gubitak koordinacije, poteškoće s hodanjem, opća slabost, poteškoće s pamćenjem, koncentracijom, donošenjem odluka, nemogućnost kontroliranja mokraćnog mjehura, bolovi i ukočenost mišića zbog produženog grčenja mišića. Koliko su ti simptomi snažni i koji od njih se javljaju ovisi od o pojedincu tj. koji dio SŽS je najviše zahvaćen. S obzirom na navedene poteškoće, MS predstavlja veliki financijski i ekonomski teret koji je proporcionalan s razvojem invalidnosti. (1,2)

3.1 Dijagnoza

Klinički izolirani sindrom (CIS) predstavlja izolirani napad na SŽS koji uzrokuje upalu tj. demijelinizaciju neurona što dovodi do fizičkih simptoma. Kako bi se moglo potvrditi da se radi o CIS-u napad treba trajati barem 24 sata bez naznaka temperature ili upale mozga. Javlja se kod 85% mladih ljudi (20-45 godina) i mogao bi se razviti dalje u MS. Najčešće se simptomi manifestiraju u optičkom živcu, moždanom deblu, malom mozgu i kralježničkoj moždini. Ako se ponovi više epizoda CIS-a to ukazuje na razvoj MS-a te su potrebne daljnje pretrage kao što su magnetska rezonanca (MRI) i lumbalna punkcija (LP). Pod CIS se svrstavaju optički neuritis tj. upala očnog živca, koja može, ali i ne mora dovesti do dugotrajnih oštećenja vida. Lhermitte fenomen se manifestira na način da u udovima i duž kralježnice osoba osjeća trnce. Uhthoff fenomen koji uzrokuje povećanje temperature tijela ili pogoršanje simptoma MS-a. (1,3,4)

MRI se koristi za vizualizaciju lezija koje nastaju u bijeloj tvari mozga i ostatku SŽS tijekom upale. Isto tako postojanje tih lezija, tj. lezija koje su nastale, ali nisu prouzrokovale nikakve simptome, snažno ukazuje na mogućnost razvitka MS. MRI se koristi i za praćenje napretka bolesti i djelovanja terapije na način da se prati količina lezija u SŽS-u. Prati se je li došlo do nastanka novih lezija nakon početka terapije. (1,3,4)

Lumbalna punkcija je procedura tijekom koje se iz kralježničke moždine uzima cerebrospinalna tekućina (CSF). CSF se analizira na IgG oligoklonalne vrpce. Oligoklonalne vrpce su proteini imunoglobulini. Povećan indeks IgG protutijela u CSF-u upućuje na upalu u SŽS-u odnosno na MS. (4)

Razvijaju se i nove tehnike za ranije otkrivanje MS-a što omogućava bolju kliničku sliku, brži pronalazak odgovarajuće terapije te samim time smanjenu neurodegeneraciju koja predstavlja napredak bolesti. Jedna od tih tehnika je praćenje količine proteinskih biomarkera u CSF-u i krvnoj plazmi.

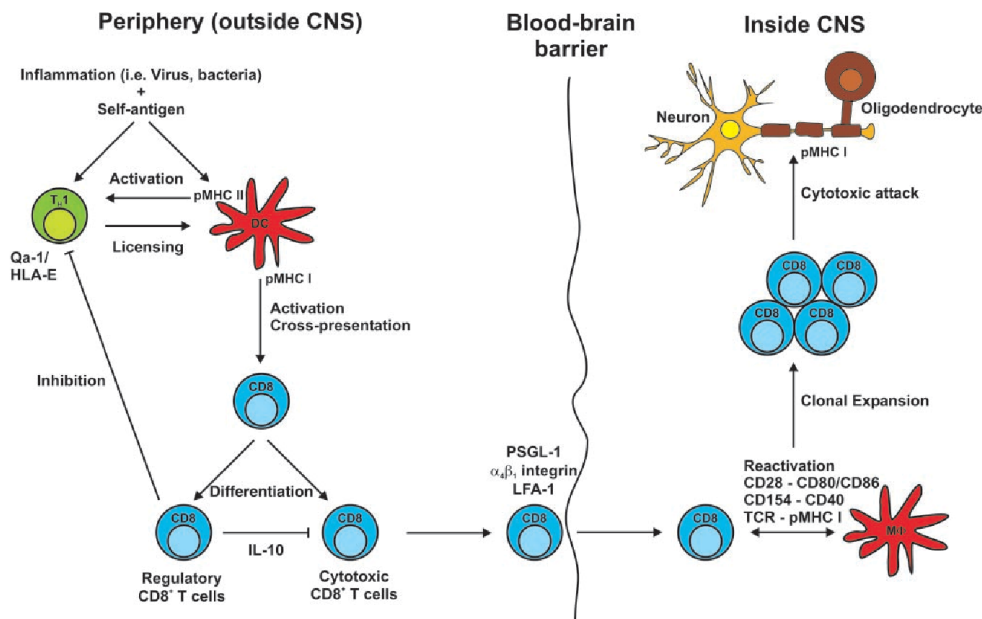
Otkriveno je nekoliko proteina koji su ključni u patogenezi MS-a i proteini koji određuju kakav će biti klinički ishod bolesti. Može se predvidjeti dugotrajna invalidnost. Rana dijagnoza MS-a je bitna za bolji klinički ishod bolesti. Isto tako je bitno što prije naći najbolji mogući tretman za svakog pojedinca što omogućava detekcija biomarkera u CSF-u. (5)

3.2 Imunopatogeneza

Imunopatogeneza je proces razvoja bolesti u kojem sudjeluju stanice imunskog sustava. U imunopatogenezi MS-a sudjeluju stečeni i urođeni imunski sustav. S time da stečeni imunski sustav ima najveću ulogu u patogenezi ove bolesti. Stečeni imunski sustav čine T i B limfociti. T limfociti čine staničnu imunost i nastaju u timusu. U timusu tijekom sazrijevanja uče razlikovati vlastite od tuđih stanica. U timusu se događa pozitivna i negativna selekcija. Tijekom negativne selekcije uklanjaju se T limfociti koji presnažno prepoznaju vlastite antigene. Tijekom pozitivne selekcije nastaju naivni T limfociti koji odlaze u periferne organe i tamo se u dodiru s antigenom kojeg im prezentiraju antigen prezentirajuće stanice (APC) aktiviraju u zrele CD4+ i CD8+ T limfocite te regulacijske T limfocite. CD4+ su pomoćnički T limfociti čija je uloga pomoć drugim limfocitima ili stanicama urođene imunosti. CD8+ su citotoksični limfociti T koji uništavaju zaražene stanice ili tumorske stanice na način da otpuštaju citotoksične granule. Regulacijski T limfociti suprimiraju odgovor drugih T limfocita koju su specifični za neki antigen. B limfociti čine humoralnu imunost. Kao i T limfociti, B limfociti prolaze kroz negativnu i pozitivnu selekciju. B limfociti se aktiviraju na način da sami prepoznaju antigen (T neovisan odgovor) ili da antigen prepoznaju s pomoću CD4+ T limfocita (T ovisan odgovor). Kada se aktiviraju B limfociti stvaraju antitijela na specifični antigen kojeg onda neutraliziraju ili eliminiraju. U slučaju MS B limfociti stvaraju antitijela protiv mijelina koji se nalazi na aksonima neurona. (6)

Kod MS-a dolazi do nastanka autoreaktivnih T limfocita. Nastaju na način da prepoznaju antigene ispoljene na krvno-moždanoj barijeri (BBB) i neuronima kao strane tvari. MS zahvaća SŽS što može ukazivati na postojanje posebnih antigena koji su eksprimirani samo u mozgu te koje napadaju autoreaktivne stanice stečenog imunskog sustava. Antigen prezentirajuće stanice (APC) npr. dendritičke stanice prepoznaju antigen i putuju do limfnog čvora gdje ga prezentiraju stanicama stečenog imunskog sustava kako bi nastali specifični limfociti B i T za taj antigen. Kod autoimunih bolesti APC prezentiraju antigen koji se nalazi u našem tijelu te kod zdravih ljudi se ne prepoznaje kao antigen. Kada se stvori specifični odgovor na prezentirani antigen stanice stečenog imunskog sustava putuju kroz limfu do mjesta u tijelu gdje se nalazi taj specifični antigen. Veliku ulogu u MS patogenezi imaju i makrofagi i mikroglia stanice. One oštećuju aksone tako da ispuštaju citotoksične molekule, uključujući i dušikove i kisikove radikale. Nakon ekspanzije autoreaktivnih T limfocita u sekundarnim limfnim organima, dolazi do njihovog probijanja BBB. Dolazi do ekspanzije pomoćnih T (Th) limfocita tj. točnije Th1 i Th17 u sekundarnim limfnim organima (npr. limfni čvorovi). U slučaju MS oni su zaslužni za probijanje BBB te time omogućuju Th stanicama ulazak u SŽS. Kada dođu u dodir s antigenom Th1 izlučuju proupalne citokine kao što su interleukin-1 (IL-1), interferon- γ (IFN- γ), a Th-17 izlučuju interleukin-17 (IL-17). Proupalni citokini su zaslužni za pokretanje upalnih procesa koji u konačnici omogućuju dolazak stanica urođenog i stečenog sustava na mjesto upale. Nakon prelaska BBB zbiva se reaktivacija Th limfocita pomoću reakcije s lokalnim APC SŽS-a, makrofagima i mikroglia stanicama. Ta reaktivacija Th limfocita rezultira izlučenjem proupalnih citokina i posljedičnom aktivacijom makrofaga i mikroglia stanica (također izlučuju proupalne citokine poput TNF-alfa, kemokine, citotoksine, različite proteaze, reaktivne radikale dušika i kisika) što uzrokuje daljnje oštećenje BBB i ulaska antitijela, koje su stvorili B limfociti s pomoću autoreaktivnih T limfocita, kroz

već probijenu barijeru. CD8+ citotoksični limfociti napadaju mijelinsku ovojnicu aksona te uzrokuju oštećenje neurona i nemogućnost prijenosa informacija između susjednih neurona. (2,4,7)

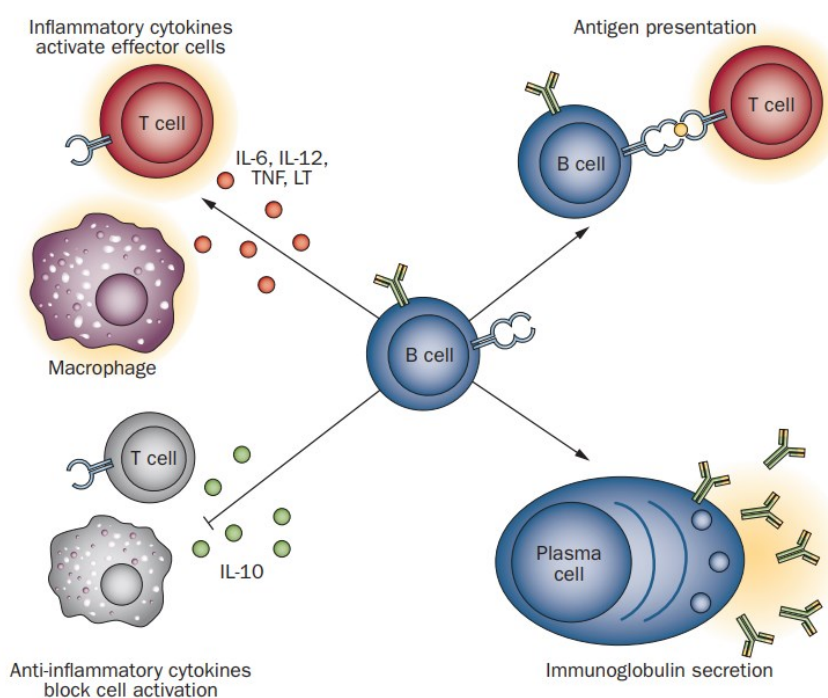


Slika 2: Autoreaktivni CD8+ T limfociti

Izvor: M. Friese, L. Fugger: Autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis: a new target for therapy?

Uloga B limfocita u patogenezi MS se prije nije toliko istraživala jer se smatralo da B limfociti nisu bitni za patogenezu, no novija istraživanja su pokazala suprotno. B limfociti sudjeluju u MS kroz svoje antitijelo-ovisne i antitijelo-neovisne funkcije. Naime, oni mogu proizvoditi autoantitijela koja se ciljano vežu na strukture u SŽS, pridonoseći upali i oštećenju tkiva. Osim toga, B limfociti služe kao APC koje pomažu aktivaciji T limfocita, čime se dodatno potiče autoimuni odgovor. Migracija B stanica u SŽS također je bitan faktor, jer ove stanice mogu dospjeti u različite dijelove SŽS-a i doprinijeti lokalnoj upali kroz produkciju citokina, a time i progresiji bolesti. CXCL13 je jedan od kemokina koji je zaslužan za migraciju B limfocita u SŽS čime pridonosi upali kod MS. Kod pacijenata s MS njegove razine u SŽS-u su

dosta povećane. B limfociti također sadrže adhezijsku molekulu VLA-4 koja je bitna za migraciju stanica u SŽS te su neke terapije (npr. Natalizumab) usmjerene na sprječavanje migracije autoreaktivnih limfocita kako bi se smanjila upala u SŽS. Antitijela, koja proizvode plazma stanice, su se pokazala bitnima za dijagnozu MS jer se u velikoj količini nalaze u CSF-u pacijenata s MS. Terapije usmjerene na depleciju B stanica pokazale su značajne uspjehe u smanjenju aktivnosti bolesti, što potvrđuje njihovu ključnu ulogu u patogenezi MS-a. (8)



Slika 3: Uloga B limfocita u patogenezi MS

Izvor: Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol.* studeni 2012.;8(11):613–23. (9)

Oligodendrociti su zaslužni za postojanje mijelinske ovojnice koja služi kao izolator aksona. Bez mijelinske ovojnice ne može doći do stvaranja akcijskog potencijala koji je potreban za prijenos informacija između neurona. Dolazi do propadanja neurona koje se na MRI-u vide kao lezije i manifestacije

u obliku fizičkih simptoma. Lezije mogu biti stabilne što znači da trenutačno nema aktivnih upalnih procesa, nastale su ranije, te mogu biti aktivne koje ukazuju na to da trenutačno traje upalni proces (demijelinizacija i oštećenje aksona). (2,4)

MS je obilježena razdobljima relapsa i remisije. Tijekom remisije dolazi do remijelinizacije oštećenih aksona s pomoću novostvorenih oligodendrocita. Omogućen je ponovni prijenos akcijskog potencijala. Tijekom relapsa dolazi do napada autoreaktivnih limfocita na mijelinsku ovojnicu aksona. (2)

3.3 Vrste MS-a

Postoji više različitih fenotipa MS-a te se međusobno mogu preklapati ovisno o tome kako se bolest razvija kroz godine. Nakon prve pojave CIS-a tj. nakon 15 do 20 godina trećina pacijenata može razviti minimalan ili nikakav oblik invalidnosti. Ostatak pacijenata može razviti druge oblike MS-a. (3)

Relapsno-remitirajuća MS (RRMS) je najčešći oblik MS-a, javlja se kod 85 % pacijenata. RRMS je obilježena epizodama relapsa i fazama remisije. Kod ovog oblika MS obično je dobar oporavak nakon relapsa. Tijekom relapsa dolazi do upale u SŽS tj. autoreaktivni limfociti napadaju neurone te dolazi do njihovog propadanja i stvaranja novih lezija. Obično pacijenti imaju jedan do dva relapsa godišnje. Za vrijeme relapsa dolazi do pojave raznih simptoma poput opće slabosti, poremećaja u ravnoteži, problemi s vidom (oslabljena oštrina vida, osobe vide duplu sliku, teže razlikovanje boja, itd.). Na početku bolesti nakon relapsa dolazi do skoro potpunog oporavka bez trajnih oštećenja. Nakon nekog vremena dolazi do progresije bolesti. Pacijent se sve teže oporavlja od svakog sljedećeg relapsa te postepeno dolazi do povećanja invalidnosti. Isto tako dolazi do pogoršanja postojećih simptoma ili do stvaranja novih simptoma. Do 80 % osoba koje imaju RRMS razvijaju sekundarnu progresivnu MS (SPMS). (1,4,7)

Sekundarna-progresivna MS (SPMS) se javlja kod polovice pacijenata 15- 20 godina nakon CIS-a. Teže se dijagnosticira i to najčešće retrospektivno. Simptomi vezani uz leđnu moždinu i nepotpun oporavak nakon epizode relapsa ukazuju na brži prelazak iz RRMS u SPMS. Za razliku od RRMS, kod SPMS simptomi su puno teži i ozbiljniji. Na početku se izmjenjuju faze relapsa i remisije no postepeno bolest postaje progresivna. Dolazi do pogoršavanja invalidnosti neovisno o relapsima. (1,4,7)

Primarna-progresivna MS (PPMS) javlja se kod osoba od 40 godina. Dijagnosticira se kod 10 % do 15 % osoba koje od početka imaju progresivnu invalidnost, najčešće zbog bolesti leđne moždine. Nema epizoda relapsa i remisije. Osoba ima problema s hodanjem, spoticanjem i ukočenosti nogu. Gubitak aksona u mozgu je više raspršen. Neurološke funkcije postepeno se pogoršavaju. Nema simptoma relapsa. (1,4)

Progresivna-relapsirajuća MS (PRMS) se javlja samo kod 5 % ljudi koji boluju od MS. Od samog početka bolesti dolazi do njene progresije tj. smanjenja funkcije neurona. Može doći do povremenih relapsa. (4,7)

4. LIJEČENJE

MS je jedna od mnogih neurodegenerativnih bolesti za koje još nema lijeka, no u današnje vrijeme postoji puno dobrih opcija za kontroliranje bolesti, njezinih simptoma i usporavanja progresije bolesti. Prije same dijagnoze MS liječe se simptomi CIS-a koji ukazuje na mogući razvoj MS. Nakon dijagnoze, MS se liječi simptomatski te se koriste terapije za modificiranje bolesti (DMTs) biološkog porijekla.

Simptomi koji nastaju tijekom težih epizoda CIS-a liječe se s pomoću kortikosteroida koji djeluju protuupalno. Za optički neuritis, koji je najčešći oblik CIS-a uglavnom se daje metilprednizolon intravenozno ili oralno. (3)

Za liječenje MS koriste se razni oblici terapije ovisno o kojoj vrsti MS-a se radi i u kojoj fazi je bolest dijagnosticirana. Najčešće korišteni DMTs su imunosupresori (npr. fingolimod, natalizumab) i imunomodulatori (npr. interferon beta, glatiramer acetat) čiji je fokus spriječiti upalu tj. progresiju bolesti. Još jedan primjer DMTs je terapija rekonstitucije imuniteta koja omogućuje duže razdoblje remisije bolesti, smanjuje količinu relapsa i smanjuje nastanak novih aktivnih lezija (npr. Cladribine, Alemtuzumab). (10)

Simptomatsko liječenje služi za liječenje simptoma koji nastaju tijekom relapsa. To može uključivati liječenje s pomoću tableta i/ili fizikalnu terapiju. Za disfunkciju mjehura koriste se antikolinergici. Za neuropatske bolove se uglavnom koriste triciklički antidepresivi ili gabapentin. Isto tako postoje lijekovi napravljeni specifično za simptome vezane uz MS. To su Sativex koji se koristi protiv grčenja mišića koje je karakteristično za MS i Fampridin koji se koristi za poteškoće s hodanjem. (10)

Lijekovi	Vrsta terapije	Vrsta MS	Mehanizam
Fingolimod	imunosupresor	RRMS	zadržava autoreaktivne T limfocite u limfnim čvorovima, djeluje na receptor sfingozin-1-fosfat
Natalizumab	imunosupresor	RRMS	humanizirano monoklonalno protutijelo, sprječava migraciju autoreaktivnih limfocita u SŽS, djeluje na alfa lanac VLA-4 integrina
Interferon beta	imunomodulator	RRMS, SPMS	blokira migraciju autoreaktivnih T limfocita na mjesto upale, smanjuje količinu ispoljenih MHC II molekula na APC, potiče limfocite da proizvodi IL-10
Glatiramer acetat	imunomodulator	RRMS	utječe na ravnotežu upalnih i regulatornih citokina
Cladribine	IRT	RRMS, SPMS	u tijelu se fosforilira i na taj način ulazi u stanice gdje uzrokuje staničnu smrt
Alemtuzumab	IRT	RRMS	humanizirano monoklonalno protutijelo koje uništava CD52+ T i B limfocite, potiče njihovo stvaranje iznova
Ofatumumab	DMTs	RRMS	anti CD20 humano monoklonalno protutijelo, smanjuje količinu B limfocita

Tablica 1: Lijekovi

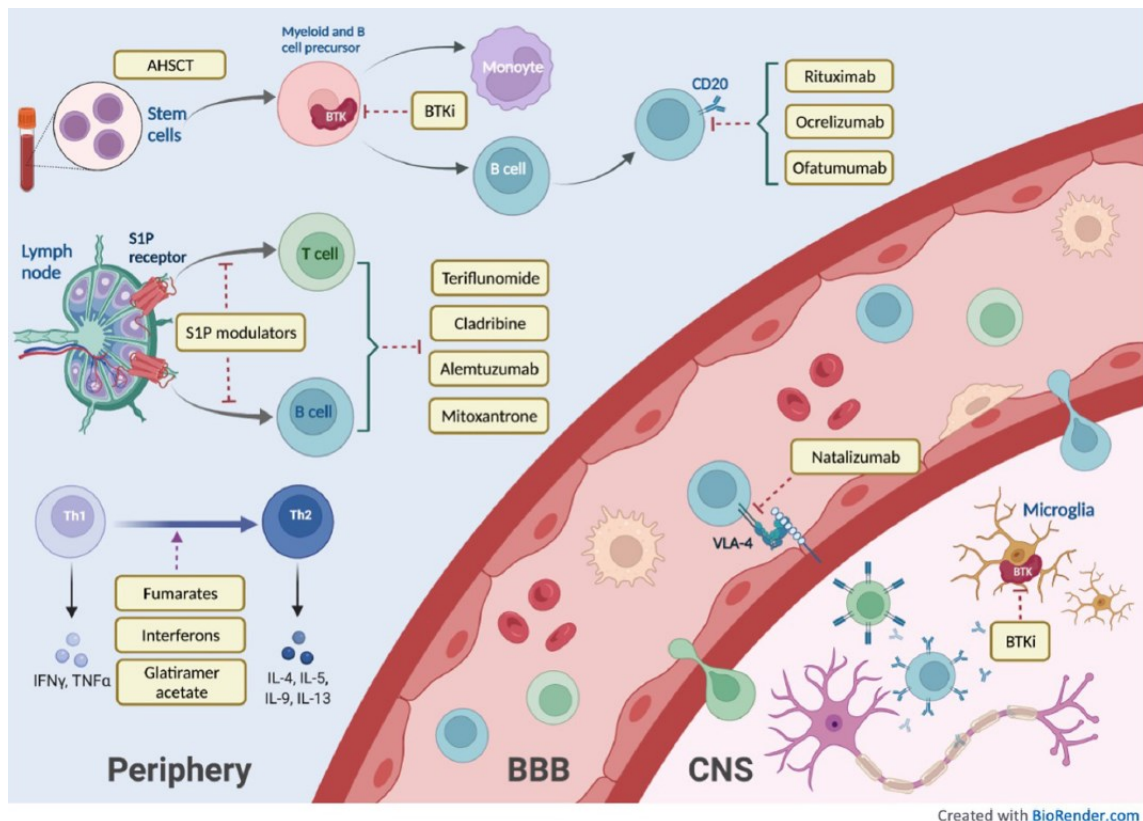
Imunosupresori se koriste kako bi smanjili aktivaciju ili efikasnost imunskog sustava. Fingolimod je imunosupresor koji dolazi u obliku tablete za oralnu primjenu za liječenje RRMS. Ona zadržava autoreaktivne T limfocite u limfnom čvoru djelujući na receptor sfingozin-1-fosfat. Time se smanjuje recirkulacija autoreaktivnih limfocita u SŽS pružajući zaštitu od neurodegenerativne komponente RRMS-a. (11) Natalizumab je humanizirano mAb koje se isto koristi za liječenje RRMS. Natalizumab djeluje na alfa lanac

VLA-4 integrina koji se nalazi na BBB te time sprječava migraciju autoreaktivnih limfocita do SŽS i ostalih tkiva gdje je karakteristična upala za MS. (11)

Imunomodulatori su tvari koje stimuliraju, potiskuju ili moduliraju imunosni sustav. Interferon beta je jedan od prvih lijekova koji su korišteni za liječenje MS te se koristi raznim mehanizmima. Interferon beta smanjuje količinu ispoljenih molekula razreda II glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC II) na APC (npr. dendritičke stanice, B limfociti,...) što smanjuje mogućnost aktivacije autoreaktivnih limfocita. Potiče T limfocite da proizvode interleukin 10 (IL-10), citokin koji ima protuupalno djelovanje. Nastaje sve više Th2 limfocita te blokira migraciju autoreaktivnih T limfocita na mjesto upale. (13) Glatiramer acetat je smjesa polipeptida koji se sastoje od četiri aminokiseline. Njegov mehanizam djelovanja utječe na ravnotežu proupalnih i regulatornih citokina. Smanjuje količinu relapsa i težinu nekih simptoma. (13)

Terapija rekonstrukcije imuniteta (IRT) je vrsta terapije za MS gdje se nastoje ukloniti štetne komponente imunosnog sustava kod pacijenata kako bi se imunosni sustav sam obnovio. IRTs se od ostalih terapija razlikuju po tome što se administriraju jednokratno ili više puta, ali u kratkom razdoblju. U ovu terapiju spada transplantacija hematopoetskih matičnih stanica, Cladribine i Alemtuzumab. Cladribine je oralni lijek koji djeluje na limfocite. On funkcionira na način da se u tijelu fosforilira i na taj način ulazi u stanice gdje uzrokuje staničnu smrt. U kliničkim istraživanjima se pokazao uspješan u smanjivanju relapsa, smanjenoj progresiji invalidnosti i u sprječavanju nastanka novih aktivnih lezija. Koristi se za liječenje RRMS i SPMS. Alemtuzumab je humanizirano mAb koje djeluje na CD52+ leukocite. CD52 je antigen koji se nalazi na površini T i B limfocita te se Alemtuzumab veže na te limfocite i uništava ih. Zatim prekursori hematopoetskih stanica stvaraju iznova T i B limfocite. Koristi se za liječenje RRMS. (13,14)

Ofatumumab je još jedan lijek koji se svrstava u DMTs. Ofatumumab je anti-CD20 humano mAb. Djeluje na način da smanjuje količinu B limfocita koji pridonose razvoju i progresiji MS. Koristi se za liječenje RRMS. (13)



Slika 4: Mehanizmi djelovanja različitih lijekova za MS

Izvor: Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. Front Neurol. 03. lipanj 2022.;13:824926. (15)

5. MONOKLONALNA PROTUTIJELA

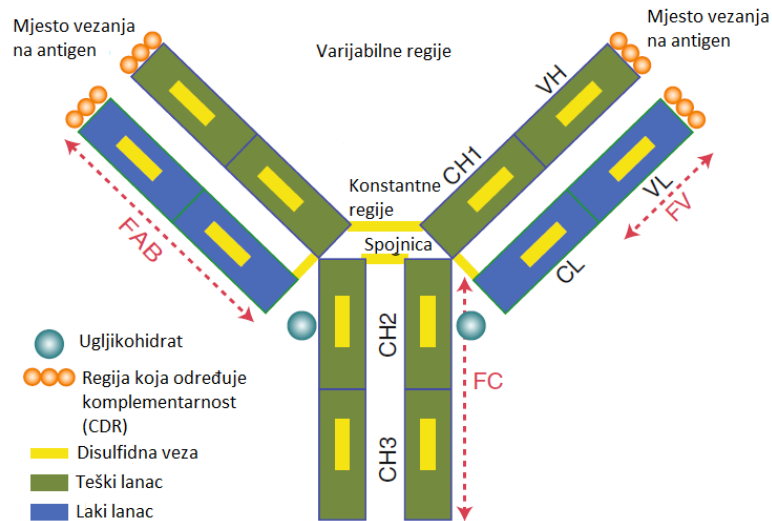
Protutijela su proteini imunoglobulini koji nastaju kao jedan od odgovora našeg imunskog sustava na stranu tvar koja se nalazi u našem organizmu. Protutijela proizvode stanice stečenog imunskog sustava, točnije diferencirani B limfociti koji se zovu plazma stanice. Kada protutijela

prepoznaju stranu tvar (npr. virus, bakteriju) vežu se za određeni slijed aminokiselina (4-6) koji se nalazi na antigenu- epitop. (16)

Monoklonalna protutijela (mAbs), kao što i samo ime govori, su klonovi jedne plazma stanice koja djeluje na jedan specifični epitop na antigenu. Za usporedbu postoje i poliklonalna protutijela. Poliklonalna protutijela proizvode različiti klonovi plazma stanica. To je heterogena smjesa protutijela koja djeluju na različite epitope na određenom antigenu, za razliku od mAbs koja djeluju na jedan određeni epitop na antigenu. MAbs su napravljeni tako da prepoznaju specifični protein/antigen koji postoji u ili na određenim stanicama na koje želimo djelovati. MAbs su napravljena specifično za određeni antigen kojeg onda neutraliziraju te tako sprečavaju njegovo daljnje sudjelovanje u upalnim procesima čime se sprječava progresija bolesti. (16)

5.1 Građa

Protutijela se dijele u više razreda: IgA, IgG, IgE, IgM, IgD. Za potrebe terapije uglavnom se koristi razred IgG. Protutijelo je građeno od dva teška i dva laka lanca u obliku Y. Lanci su povezani disulfidnim mostovima. Sastoji se od varijabilne (V) regije i konstantne (C) regije, koje se nalaze na teškom i lakom lancu. Varijabilne regije su građene od Fv fragmenta na kojem se nalaze hipervarijabilne sekvence. Hipervarijabilne sekvence ili regije koje određuju komplementarnost (CDR) su te koje se mijenjaju ovisno o tome kakav je epitop antigena, omogućuju vezanje protutijela na antigen. Fc fragment, koji se nalazi na teškom lancu, je zaslužan za vezanje protutijela na receptore određenih stanica u tijelu. Ofatumumab se s pomoću mjesta vezanja za antigen veže za ciljanu stanicu (CD20+), a njegov Fc fragment se veže za Fc receptor na stanici ili za određeni protein te dolazi do pokretanja CDC (posredovano komplementom) ili ADCC (posredovano antitijelom) koji uništavaju CD20+ stanice. (16,17)



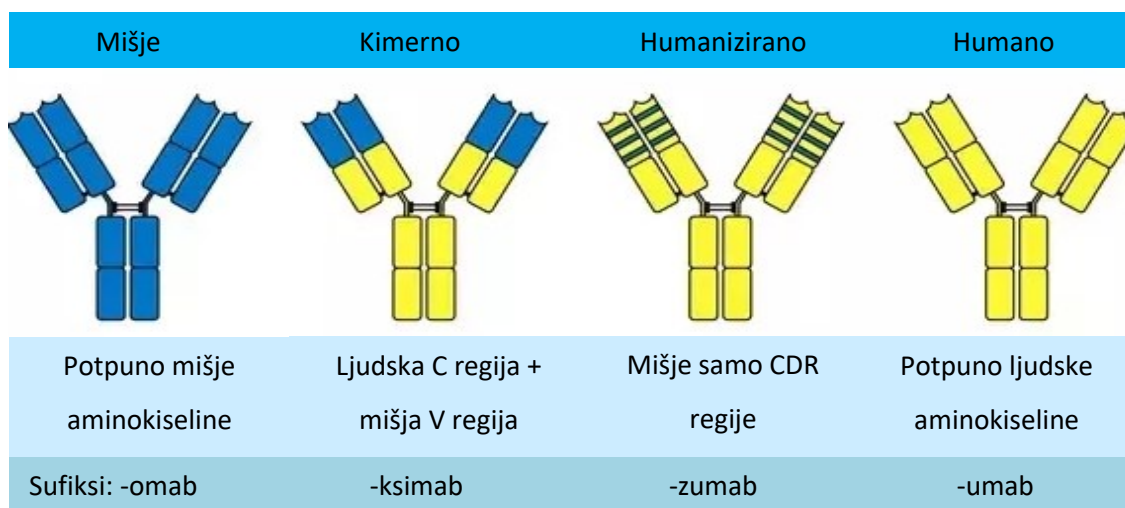
Slika 5: Građa monoklonalnog protutijela

Izvor: Milčić, Ela: Monoklonska protutijela: humanizacija i imunogenost

5.2 Podjela

Na početku razvoja mAbs u terapijske svrhe koristila su se protutijela životinjskog porijekla, uglavnom mišjeg, što je uzrokovalo određene nuspojave. Mišja protutijela su predstavljala problem jer su uzrokovala nepoželjne reakcije imunskog sustava kao što je brža eliminacija lijeka, što je smanjilo njegovu djelotvornost i prepoznavanje mišjih protutijela kao stranu tvar. S napretkom znanosti, nakon mišjih protutijela, proizvedena su kimerna, zatim humanizirana i naposljetku potpuno humana protutijela. Mišja protutijela, koja su građena od samo mišjih sekvenci, su se koristila prva te imena imaju nastavak -omab. Kimerna protutijela su se razvila sljedeća te sadržavaju nastavak -ksimab (-ximab). Sastoje se od mišje varijabilne regije, ali konstantne regije se sastoje od ljudske sekvence. Veća je sličnost ljudskoj sekvenci. Zatim slijede humanizirana protutijela koja imaju nastavak -zumab. Sačinjavaju ih uglavnom ljudske sekvence aminokiselina, osim u

hipervarijabilnim regijama ili CDR gdje se nalaze mišje sekvence. Najnovija klasa protutijela je potpuno humano protutijelo koje ima nastavak -umab (npr. Ofatumumab). Što su protutijela sadržavala veći postotak ljudske sekvence to se imunogenost mAbs protutijela smanjivala. (16)



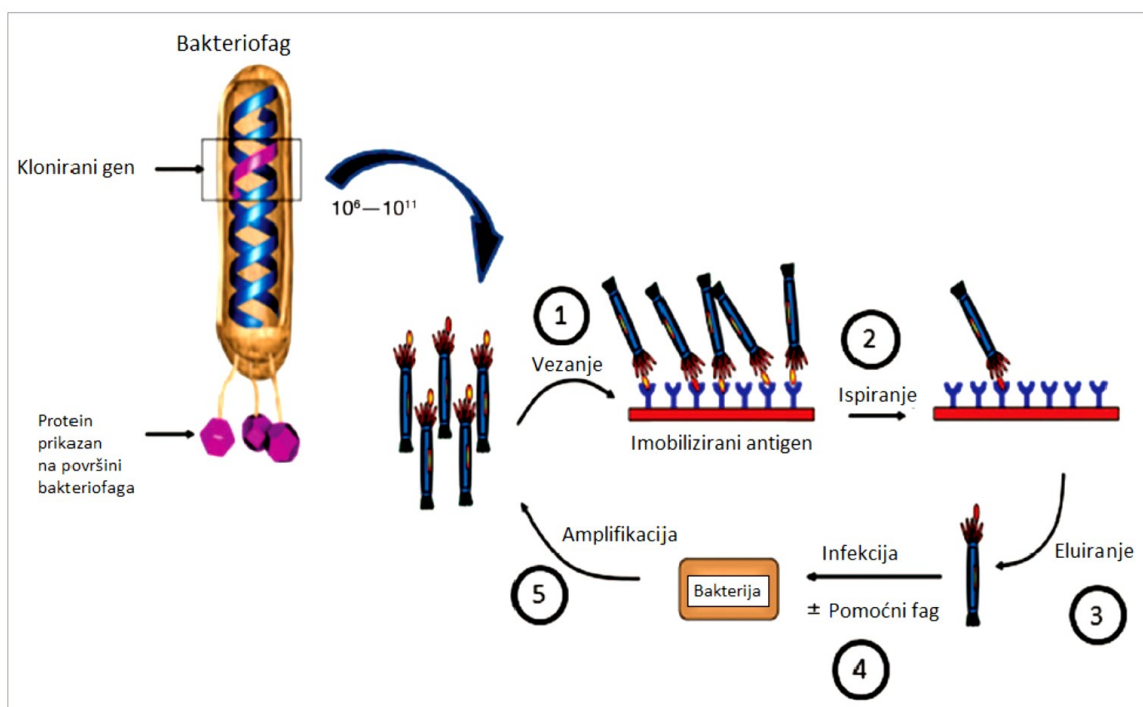
Slika 6: Podjela monoklonalnih protutijela (legenda: tamnoplavo-mišje sekvence; žuto-ljudske sekvence)

Izvor: Figure 4.15 The Immune System, 3ed. (Garland Science 2009.)

5.3 Proizvodnja

Postoje različiti načini proizvodnje mAbs ovisno o tome kojoj vrsti to protutijelo pripada. Mišja mAbs se proizvode tehnologijom hibridoma stanica koja je otkrivena 1975. godine. No korištenjem ovih protutijela visoka je razina imunogenosti i brza je eliminacija lijeka. Kimerna mAbs se proizvode s pomoću rekombinantne DNA tehnologije koja je omogućila duži poluživot protutijela, ali imunogenost je i dalje visoka. Humanizirana mAbs se mogu proizvesti s pomoću dvije metode. Prva metoda je humanizacija kimernog protutijela, a u drugoj metodi se umeću mišje CDR regije u humana mAbs. Potpuno humana mAbs imaju nastavak -umab te se dobivaju iz kombinatorijskih knjižnica bakteriofaga (Antibody Phage Display) ili iz

transgeničnih životinja (npr. Ofatumumab). Kombinatorijske knjižnice bakteriofaga (Antibody Phage Libraries-APL) nastaju pomoću kloniranja strane DNA u genom bakteriofaga (Phage) koja kodira za specifično protutijelo protiv strane tvari. Ti genomi su uglavnom dobiveni iz ljudskih donora. Fagovi, koji sadrže kloniranu DNA protutijela, dobiveni peptid ekspimiraju na svojoj površini. Fagovi koji se vežu za ciljani antigen s antitijelom koje se nalazi na njihovoj površini se zatim umnožavaju pomoću PCR-a (*Polymerase Chain Reaction*), a ostali fagovi se ispiru. Bakterija (*E. Coli*) se zarazi sa željenim bakteriofagom te nastaju mnoge kopije željenog peptida. Stvorene su knjižnice fagova koji sadrže različite gene za proizvodnju antitijela koja djeluju na različite strane tvari. Cijeli proces proizvodnje se odvija *in vitro*. Jedna od mana ovakvog načina proizvodnje humanih protutijela je da nastaju samo fragmenti protutijela, a ne cjelovito humano protutijelo. (16)

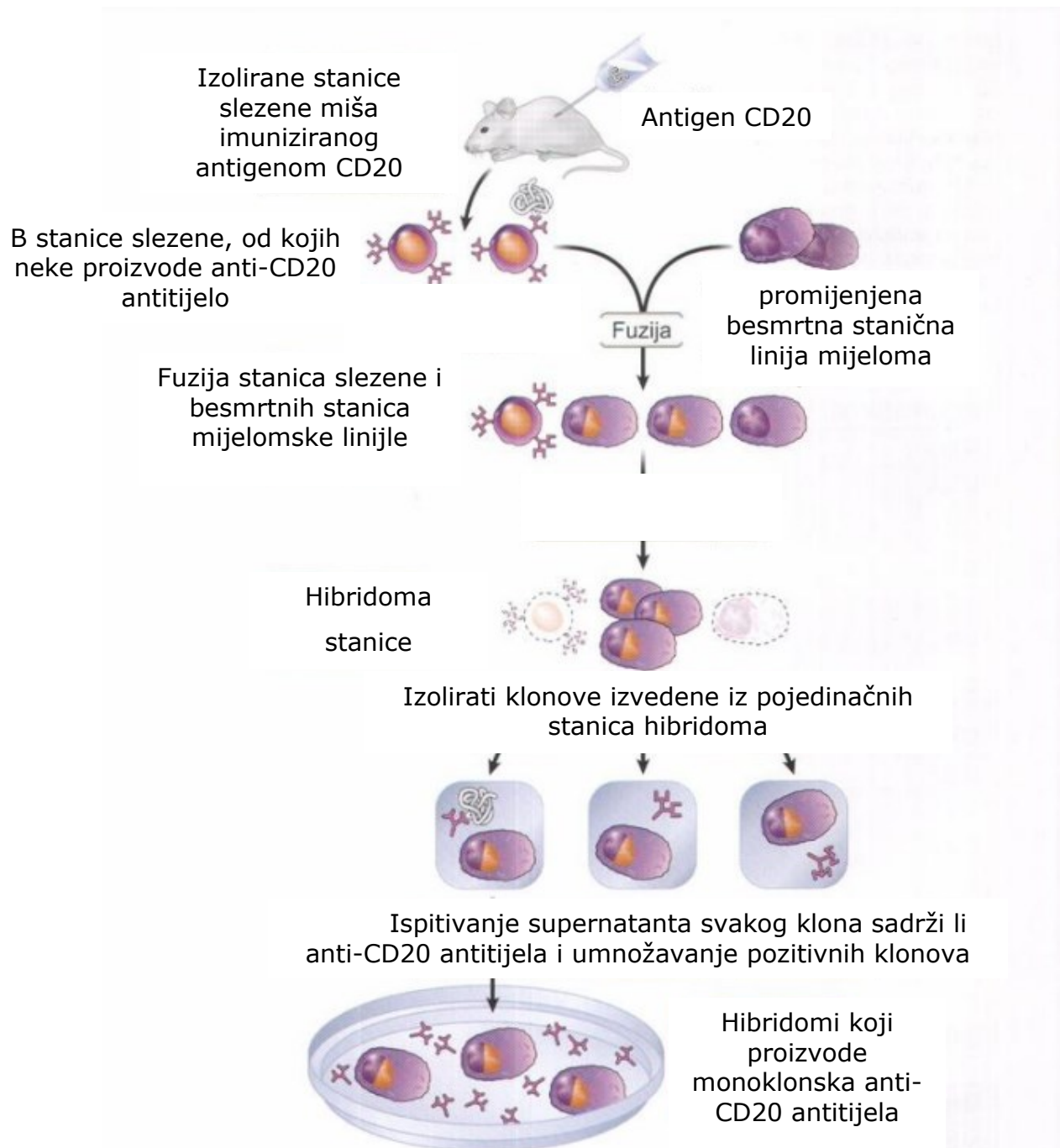


Slika 7: Antibody Phage Libraries

Izvor: Milčić E. Monoklonska protutijela: humanizacija i imunogenost.

Zagreb 2016. :106. (16)

Za potrebe ovog rada u daljnjem tekstu bit će opisana proizvodnja potpuno humanog protutijela koje je sastavnica lijeka Kesimpta (Ofatumumab). Ofatumumab je proizveden u transgeničnim miševima s pomoću rekombinantne DNA tehnologije u mišjoj staničnoj liniji NS0. Korištenje životinja poput miševa je najbolji izbor za proizvodnju mAbs u terapijske svrhe jer se u relativno kratkom vremenu može dobiti velika količina protutijela za razliku od ostalih opcija proizvodnje. Transgenični miševi su miševi koji su genetski modificirani. Za proizvodnju Ofatumumaba transgenični miševi su imunizirani s ljudskim CD20 transfektiranim stanicama. Hibridoma tehnologijom, najpoznatijom i najkorištenijom metodom proizvodnje mAbs, plazma stanice su izolirane iz miševa koji su prethodno bili imunizirani. Kako bi se plazma stanice koje proizvode anti-CD20 protutijela mogla umnožiti, stanice se spoje s besmrtnom staničnom linijom (NS0). Tako nastaju hibridne stanice koje se onda kultiviraju i tako proizvode anti-CD20 protutijela odnosno Ofatumumab. (16,18,19)



Slika 8: Proizvodnja monoklonalnih antitijela

Izvor: Basic Immunology: Functions and Disorders Of The Immune System; Abbas, Abul K.

5.4 Značaj

MAbs se koriste za liječenje širokog spektra bolesti te su zato cilj istraživanja mnogih biofarmaceutskih tvrtki. Neke od bolesti za čije liječenje se koriste su rak, autoimune bolesti (npr. MS, artritis, Chronova bolest), zarazne bolesti (COVID-19), kardiovaskularnih bolesti i mnogih drugih. Imaju veliki značaj u liječenju bolesti zato što mogu biti specifično programirana posebno za svaku bolest. U današnje vrijeme često se koriste za terapiju jer je lako proizvesti veliku količinu mAbs-a u kratkom vremenu. Još neke od prednosti su mogućnost proizvodnje antitijela za gotovo svaki antigen što bi u budućnosti moglo proširiti repertoar bolesti za čije liječenje bi se mogla koristiti. Njihovo najvažnije svojstvo, koje i omogućuje tako dobre rezultate liječenja, je visoki afinitet vezanja na ciljani antigen. (15)

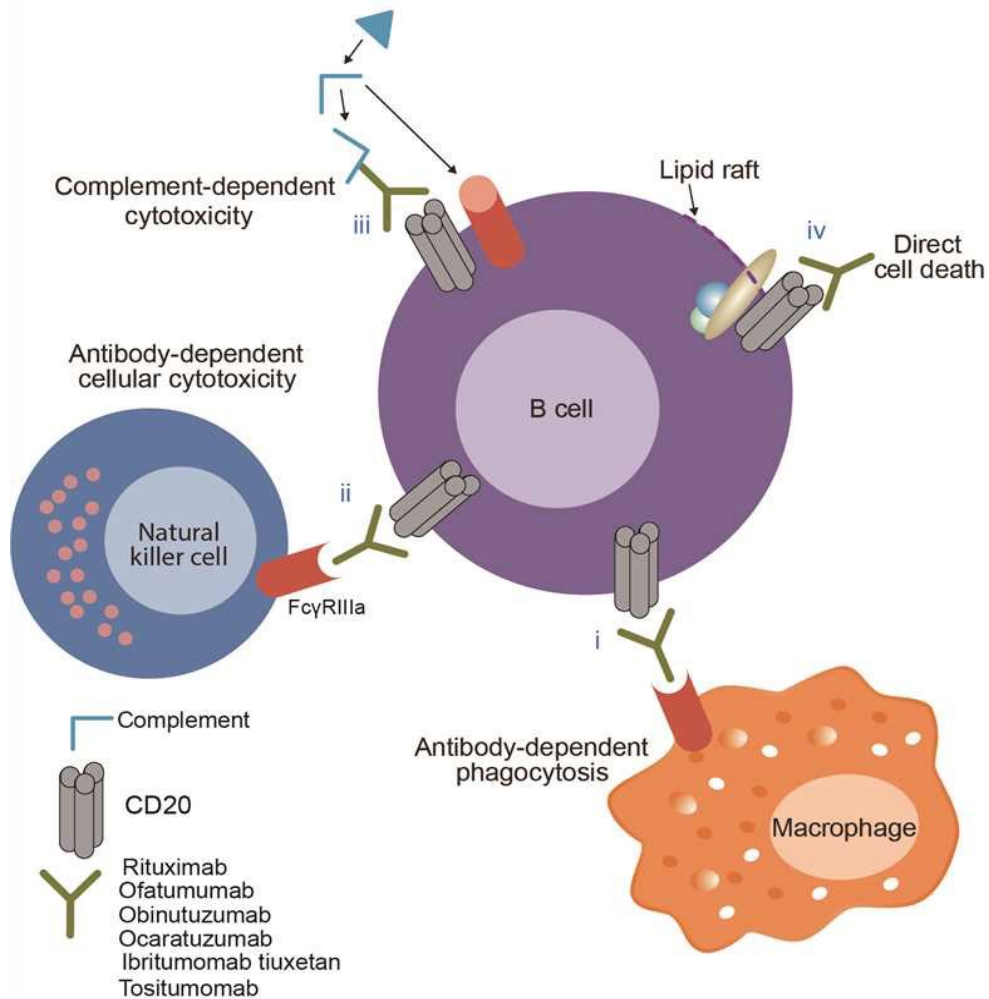
6. LIJEK KESIMPTA

Kesimpta je komercijalni naziv za biološki lijek Ofatumumab koji se koristi za liječenje RRMS. Ofatumumab je potpuno humano mAb. Biološki lijekovi poput protutijela predstavljaju najnoviji napredak u liječenju kroničnih neurodegenerativnih bolesti kao što je MS. U usporedbi s ostalim terapijama Ofatumumab ima veći afinitet vezanja za željene stanice što povećava njegovu djelotvornost. U istraživanjima je dokazano da Ofatumumab smanjuje progresiju bolesti tako što bolje djeluje na upalne procese koji su zaslužni za nastajanje lezija u SŽS. Klinička istraživanja su pokazala smanjenje lezija koje su karakteristične za MS te se mogu vidjeti na MRI-u. Bolest se lakše kontrolira s pomoću Ofatumumaba u usporedbi s ostalim lijekovima. (20)

6.1 Mehanizam djelovanja

Ofatumumab je anti-CD20 monoklonalno IgG protutijelo. To je prvo potpuno humano mAb koje se koristi za liječenje MS. CD20 je molekula koja

se nalazi najviše na B limfocitima, ali i u manjoj količini na T limfocitima. CD20 je transmembranski fosfoprotein za koji se smatra da služi za rast B limfocita. Ofatumumab se veže na limfocite koji su CD20+ te uzrokuje lizu tih limfocita. Ofatumumab je jedino anti-CD20 mAb koje uzrokuje skoro potpunu depleciju B stanica za razliku od ostalih anti-CD20 terapija. Ofatumumab u usporedbi s ostalim anti-CD20 terapijama ima veći afinitet vezanja za ciljne stanice jer se veže za posebni epitop na CD20+ stanicama koji je bliži membrani stanica. Liza CD20+ limfocita se odvija na dva načina preko citotoksičnosti putem komplementa (CDC) ili preko stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (ADCC). CDC je imunski odgovor u kojem dolazi do aktivacije kaskade komplementa koji onda dovodi do lize stanica. Vezanjem antitijela (u ovom slučaju Ofatumumab) za ciljnu stanicu (CD20+) dolazi do aktivacije komplementa koji prepoznaje označenu stanicu te nastaje MAC-a (*Membrane attacking complex*) koji uzrokuje lizu stanice. Drugi način lize stanica je ADCC. ADCC isto dovodi do lize stanica no on je posredovan drugim stanicama kao što su NK (*Natural Killer*) stanice koje na sebi imaju Fc receptor. Uzrokuje staničnu smrt kada su specifična antitijela (Ofatumumab) vezana za ciljnu stanicu. NK stanice prepoznaju Ofatumumab koji je vezan za CD20+ stanice te se aktivira put kojim NK stanice liziraju ciljane stanice. (18,20)



Slika 9: Mehanizam djelovanja Ofatumumaba

Izvor: <https://www.creativebiolabs.net/ofatumumab-overview.htm>

6.2 ADME

ADME (Apsorpcija, Distribucija, Metabolizam, Izlučivanje) je pojam u farmakologiji koji predstavlja svojstva lijeka. Opisuje molekulu na koji način ulazi u tijelo, koliko se zadržava u tijelu, kako se distribuira unutar tijela, u različite organe, kako se metabolički razgrađuje i kako se izlučuje iz tijela. Ofatumumab se administrira supkutano te se apsorbira preko limfnog sustava. Do njegove metaboličke razgradnje na manje peptide i aminokiseline dolazi

zbog proteolitičkih enzima. Ofatumumab se može eliminirati iz tijela s pomoću dva načina: vezanjem za B stanice ili endocitozom. (21)

6.3 Farmakodinamički učinci

Kesimpta uzrokuje depleciju B limfocita. Deplecija stanica ne ovisi o dobi, težini spolu te nije potrebno prilagođavanje doze što znatno olakšava propisivanje terapije. Obnova B limfocita, koja traje 24 tjedna, je bila znatno brža nego kod drugih sličnih terapija (npr. Ocrelizumab- 72 tjedna). Prve tri doze se primjenjuju u razmaku jednog tjedna što uzrokuje brzu i skoro potpunu depleciju B limfocita, a kasnije se terapija primjenjuje svakih mjesec dana za održavanje. Takav način primjene terapije umjesto jedne visoke doze lijeka odjednom se pokazao učinkovitiji naspram drugih lijekova u kliničkim istraživanjima. Povećala se razina sigurnosti i efikasnost terapije. Kako je Ofatumumab potpuno humano mAb, Kesimpta je u istraživanjima uzrokovala imunogenost u malom broju sudionika kliničkog ispitivanja (2 od 914). Ofatumumab je u kliničkim istraživanjima pokazao značajno smanjenje stope relapsa i progresiju bolesti u usporedbi s drugim lijekovima. Na MRI-u je primijećen manji broj lezija prilikom korištenja Ofatumumaba nego neke druge terapije. (20,21)

6.4 Način primjene

Lijek Kesimpta dolazi u obliku subkutane injekcije koju pacijenti mogu administrirati samostalno kod kuće. Takav način administracije uvelike olakšava korištenje lijeka jer pacijent može primijeniti terapiju u udobnosti vlastitog doma. Smanjuje se opterećenje na pacijente jer ne moraju ići u bolnicu svakih mjesec dana na injekciju, nego samo na kontrolne preglede svakih 6 mj. Taj način je pogodniji i za liječnike jer ne dolazi do prenapučenosti pacijenata za primanje lijeka. Lijek se može administrirati u bedro, trbuh ili

vanjski, gornji dio ruke. Injekcija sadrži 20mg Ofatumumaba u 0.4 ml otopine. (20)

6.5 Nuspojave

Kao i kod svakog lijeka uvijek postoje nuspojave, pa tako i kod Kesimpta. Kako Kesimpta dolazi u obliku injekcije, mogu se javiti nuspojave na samom mjestu primjene injekcije. Najjače reakcije su prilikom prve upotrebe. Mogu se javiti crvenilo oko mjesta uboda, osip, oticanje i bol. Zato se prva administracija injekcije provodi u okruženju medicinskog stručnjaka kako bi se potencijalno opasne nuspojave mogle odmah riješiti te kako bi se moglo intervenirati u slučaju jače alergijske reakcije na lijek. Mogu se javiti sistemske reakcije povezane s injekcijom kao što su vrućica, glavobolja, bol u mišićima, zamor i drugi. Najčešće infekcije koje se javljaju tijekom korištenja Kesimpte su infekcije gornjih dišnih puteva. Uz prije spomenute sistemske reakcije povezane s injekcijom, može doći do infekcija urinarnog trakta. Prilikom istraživanja infekcije su većinom bile blage do umjerene. Reakcije na mjestu primjene lijeka su najčešće zabilježene, ali nijedna nije opasna po život. Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena je smanjena količina imunoglobulina M (IgM) no nema poveznice s rizikom od infekcija. Neki od težih nuspojava lijeka su reaktivacija virusa Hepatitis B što može dugoročno dovesti do problema s jetrom. Još jedan od težih nuspojava je progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) koja rezultira smrću. (20,21)

U usporedbi s ostalim lijekovima Kesimpta ima bolju prognozu za smanjenje progresije bolesti i smanjuje učestalost relapsa. (20,21)

7. ZAKLJUČAK

Multipla skleroza (MS) je kronična neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava za koju, unatoč značajnom napretku u razumijevanju i liječenju, još uvijek ne postoji lijek. Bolest se manifestira u različitim oblicima, od kojih su najčešći relapsno-remitirajuća MS (RRMS), sekundarno-progresivna MS (SPMS), primarno-progresivna MS (PPMS) i progresivno-relapsirajuća MS (PRMS). Svaka od ovih vrsta bolesti ima specifične karakteristike i različit tijek, što predstavlja izazov u odabiru optimalne terapije.

Liječenje MS-a trenutno uključuje različite strategije, uključujući simptomatsku terapiju i lijekove za modificiranje tijeka bolesti (DMTs). Tradicionalni DMTs uključuju imunosupresivne i imunomodulatorne lijekove, koji nastoje kontrolirati upalni proces i smanjiti učestalost relapsa. Međutim, iako ovi lijekovi mogu usporiti progresiju bolesti, njihova učinkovitost varira, a nuspojave mogu biti značajne.

U novije vrijeme, uvođenje monoklonalnih protutijela, poput Ofatumumaba, predstavlja značajan iskorak u liječenju MS-a. Ova nova strategija liječenja cilja specifične stanice imunološkog sustava koje igraju ključnu ulogu u patogenezi bolesti. Ofatumumab, kao potpuno humano anti-CD20 monoklono protutijelo, djeluje na B limfocite, smanjujući njihovu prisutnost i time usporavajući napredovanje bolesti. Ova terapija nudi bolje mogućnosti za pacijente, uključujući manju učestalost relapsa, sporiji razvoj invalidnosti i bolju sigurnost.

8. LITERATURA

1. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. Clin Med. prosinac 2016.;16(6):s53–9.
2. Nizic P. MULTIPLA SKLEROZA: TEMELJNE ZNAČAJKE I MEHANIZAM NASTANKA.
3. Efendi H. Clinically Isolated Syndromes: Clinical Characteristics, Differential Diagnosis, and Management. Noro Psikiyatri Arsivi. 06. siječanj 2016.;52(Supl.1):1–11.
4. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. rujan 2018.;8(9):a028928.
5. Åkesson J, Hojjati S, Hellberg S, Raffetseder J, Khademi M, Rynkowski R, i ostali. Proteomics reveal biomarkers for diagnosis, disease activity and long-term disability outcomes in multiple sclerosis. Nat Commun. 30. listopad 2023.;14(1):6903.
6. Abbas, Abul K. Basic Immunology: Functions and Disorders Of The Immune System. 5th izd. ELSEVIER; 2016. 339 str.
7. Haki M, AL-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. Medicine (Baltimore). 23. veljača 2024.;103(8):e37297.
8. Li R, Bar-Or A. The Multiple Roles of B Cells in Multiple Sclerosis and Their Implications in Multiple Sclerosis Therapies. Cold Spring Harb Perspect Med. travanj 2019.;9(4):a029108.
9. Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. Nat Rev Neurol. studeni 2012.;8(11):613–23.

10. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* siječanj 2019.;26(1):27–40.
11. Mandal P, Gupta A, Fusi-Rubiano W, Keane PA, Yang Y. Fingolimod: therapeutic mechanisms and ocular adverse effects. *Eye.* veljača 2017.;31(2):232–40.
13. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* prosinac 2020.;133(12):1380-1390.e2.
14. Lünemann JD, Ruck T, Muraro PA, Bar-Or A, Wiendl H. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 15. siječanj 2020.;16(1):56–62.
15. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 03. lipanj 2022.;13:824926.
16. Milčić E. Monoklonska protutijela: humanizacija i imunogenost. Zagreb 2016. :106.
17. Ovacik M, Lin K. Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development. *Clin Transl Sci.* studeni 2018.;11(6):540–52.
18. Zhang B. Ofatumumab. mAbs. kolovoz 2009.;1(4):326–31.
19. Kumar TR, Larson M, Wang H, McDermott J, Bronshteyn I. Transgenic Mouse Technology: Principles and Methods. U: Park-Sarge OK, Curry TE, urednici. *Molecular Endocrinology* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2009 [citirano 28. kolovoz 2024.]. str. 335–62. (Methods in Molecular Biology; sv. 590). Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/978-1-60327-378-7_22

20. Hauser SL, Kappos L, Bar-Or A, Wiendl H, Paling D, Williams M, i ostali. The Development of Ofatumumab, a Fully Human Anti-CD20 Monoclonal Antibody for Practical Use in Relapsing Multiple Sclerosis Treatment. *Neurol Ther.* listopad 2023.;12(5):1491–515.

21. Kang C, Blair HA. Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Drugs.* siječanj 2022.;82(1):55–62.

9. ŽIVOTOPIS




Barbara Krnjak

Datum rođenja: 09. rujna 2002.


Državljanstvo: hrvatsko

Spol: Žensko

KONTAKT

 Gračansko Dolje 67,
10000 Zagreb, Hrvatska
(**Kućna**)

 barbara.krnjak8@gmail.com

 (+385) 919712186



O MENI

Studentica sam prijediplomskog sveučilišnog studija Biotehnologija i istraživanje lijekova na Fakultetu biotehnologije i razvoja lijekova u Rijeci.

Obrazovanje

- Fakultet za biotehnologiju i razvoj lijekova, prijediplomski sveučilišni studij Biotehnologija i istraživanje lijekova, Rijeka
- Srednja škola: IV. gimnazija, Zagreb

Stručna praksa

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Sušak, Rijeka

Volonterski posao

- Članica studentske udruge USBRI
- Sudjelovanje u projektu izrade prirodne kozmetike Naturis

Jezici

- Engleski (C1)
- Španjolski (B1)
- Njemački (A1)

Vještine

- Organizirana
- Marljiva
- Odgovorna
- Strpljiva
- Uporna