

Sertolizumab pegolün moleküler yapısı ve etki mekanizması

Molecular structure and mechanism of action of certolizumab pegol

Gökhan Keser

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

Özet

Sertolizumab pegol (CZP) tümör nekrotizan faktör alfanın hem çözünür, hem de membrana bağlı formlarına bağlanarak nötralize eden, humanize bir monoklonal antikorun, rekombinan yapıda ve polietilen glikol ile pegilize edilmiş antijen bağlayıcı (Fab) fragmanıdır. Diğer anti-TNF ajanların aksine, CZP'de Fc bölgesi bulunmaz. Bu nedenle in vitro ortamda komplemana bağımlı veya antikor bağımlı hücre aracılığıyla sitotoksikiteye neden olmaz. Fc bölgesinin olmaması, aynı zamanda CZP'nin plasental transferini de oldukça azaltır. CZP'nin diğer bir önemli özelliği olan pegilasyon, ilacın iltihaplı bölgeye daha kolay ulaşmasını ve orada daha uzun süre kalmasını sağlar; ayrıca ilacın renal klirensini de azaltır. Pegilasyonun mast hücrelerinde non-immun degranülasyonu da azalttığı ve bunun da enjeksiyon yeri reaksiyonlarının nadir olmasını açıklayabileceği düşünülmektedir. CZP'nin diğer bir özelliği de, TNF molekülüne bivalan değil, monovalan bağlanmasıdır. Böylece, immun kompleks oluşumunu ve dolayısıyla nötrofil degranülasyonu ve süperoksit oluşumunu azaltır.

Anahtar sözcükler: Sertolizumab, sertolizumab pegol, pegilasyon, etki mekanizması

Summary

Certolizumab pegol (CZP) is a recombinant, polyethylene glycolated, antigen-binding fragment of a humanized monoclonal antibody that selectively targets and neutralizes both soluble and transmembrane tumour necrosis factor (TNF)- α . In contrast to other anti-TNF agents, CZP does not contain Fc region; therefore it does not mediate complement-dependent or antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in vitro. Lack of Fc fragment also reduces placental transfer of CZP. On the other hand, pegylation not only increases the penetration and persistence of CZP in the inflamed tissues, but also reduces renal clearance of CZP. Moreover, pegylation of CZP appears to inhibit non-immune-stimulated degranulation of mast cells, which may explain low incidence of injection-site pain. Finally, monovalent binding of CZP to TNF molecule, prevents formation of immune complexes, thereby reducing neutrophil degranulation and superoxide production.

Keywords: Certolizumab, certolizumab pegol, pegylation, mode of action

Ülkemizde kullanılmakta olan tümör nekrotizan faktör alfa inhibitörü (anti-TNF- α) ajanlar ailesine en son katılan ve grubun beşinci üyesi olan sertolizumab pegol (CZP), TNF- α 'ya karşı oluşturulmuş humanize bir monoklonal antikorun, rekombinan yapıda ve polietilen gli-

kol ile pegilize edilmiş Fab kısmından oluşur.^[1] Bu yeni molekülü, tüm diğer anti-TNF ajanlardan farklı kılan iki tane temel özelliği vardır: Bu özellikler Fc kısmının olmaması ve molekülün pegilize olmasıdır. Bilindiği gibi immunoglobulin (Ig)'lerin prototipi olarak kabul edebi-

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Gökhan Keser. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir.

e-posta: agkkeser@gmail.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raedergisi.org
doi:10.2399/raed.15.S1S8
Karekod / QR code:



leceğimiz IgG molekülü, iki tane Fab (*fragment antigen binding*) ve bir tane Fc (*fragment crystallizable*) kısmından oluşur. Fab bölgelerinin görevi antijen bağlamaktır. Sabit (*constant*) kısım olarak da bilinen Fc bölgesinin görevi ise kompleman proteinleri ile etkileşime girmektir. Fc bölgesi sayesinde, IgG çeşitli hücrelerdeki Fc reseptör (FcR)'lerine bağlanabilir.^[2,3] Aşağıda ayrıntılı olarak tartışılacağı üzere, Fc bölgesinin olmaması ve pegilize bir molekül olması CZP'ye bazı avantajlar sağlamaktadır. Sertolizumab pegol ülkemizde romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit, non-radyografik aksiyal spondiloartrit ve psoriyatik artrit endikasyonlarında kullanılmakta olup, Mayıs 2015 itibarıyla her dört hastalık için de geri ödeme almıştır.

Monoklonal Anti-TNF Ajanlar ile Reseptör-Füzyon Proteini Yapısındaki Anti-TNF Ajanlar Arasında Farklılıklar var mıdır?

Anti-TNF ajanlar ailesindeki beş üyeden sadece etanersept reseptör füzyon proteini olup, infliksimab, adalimumab, golimumab ve bu derlemenin konusu olan CZP monoklonal doğada antikorlardır. Anti-TNF ajanların inhibe etmeyi hedeflediği TNF- α önemli bir proinflamatuar sitokin olup, çözüner (sTNF) ve membrana bağlı (trans-membran; tmTNF) olmak üzere iki farklı formu vardır. TNF- α 'nın her iki formu da, etkilerini p55 ve p75 olarak bilinen iki farklı TNF reseptörüne bağlanarak gösterir. Anti-TNF ajanlar da, TNF- α 'nın bu reseptörlerine bağlanmasını önleyerek TNF- α etkilerini inhibe ederler. Ancak monoklonal anti-TNF ajanlar ile grubun tek üyesi olan reseptör füzyon proteini yapısındaki etanersept arasında bazı önemli farklılıklar vardır:^[4]

- Tipi ne olursa olsun, tüm anti-TNF ajanlar öncelikle çözüner sTNF'ye bağlanır. Normalde sTNF ön planda p55'e bağlandığı ve p75 bağlanması daha az olduğu için, sTNF inhibisyonunun pratik sonucu p55 blokajıdır.
- Monoklonal anti-TNF ajanlar ise ek olarak tmTNF'ye de bağlanırlar; tmTNF bağlanması etanerseptte de olur, ama çok zayıftır. tmTNF ön planda p75'e bağlandığı için, tmTNF inhibisyonunun pratik sonucu da, ekstra p75 blokajıdır.

Sonuç olarak tüm anti-TNF ajanlar, sTNF'yi bağlar; aralarında CZP'nin de bulunduğu monoklonaller ise ek

olarak tmTNF'yi de bağlayarak daha kuvvetli bir TNF blokajı yaparlar.^[4]

Diğer Anti-TNF Ajanlardan Farklı Olarak, Fc Kısmının Olmaması CZP'ye Hangi Avantajları Sağlar?

Fc bölgesi olmadığı için, tmTNF'ye bağlandıktan sonra, diğer monoklonal antikorların aksine, kompleman aracılı sitotoksosite (*complement dependent cytotoxicity*; CDC) ve antikora bağımlı hücreli sitotoksosite (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*; ADCC) reaksiyonlarına yol açmaz. Böylece, CZP tedavisinde CDC veya ADCC gibi Fc-aracılı potansiyel yan etkiler gelişmeyecektir.^[2]

Bunun dışında, Fc kısmı olmadığı için, CZP inflamasyonlu dokularda daha uzun süre kalabilir^[2,5] ve gebelikte de plasentaya geçiş çok düşük ve ihmal edilebilir düzeyde olur.^[6,7] Bunun nedeni, Brambell reseptörü olarak da bilinen neonatal Fc reseptörüne (FcRn) bağlanamayışıdır.^[8] FcRn insanlarda FCGRT geni tarafından kodlanan bir proteindir ve asidik pH'da IgG'ye bağlanır; özellikle inflamasyon bölgesindeki IgG'ye bağlanarak IgG'yi ortamdan uzaklaştırır.^[8] Oysa CZP'de Fc olmadığı için, FcRn tarafından bağlanamaz ve inflamasyonlu dokularda daha uzun süre kalır.^[5] Daha da önemlisi, FcRn IgG'nin plasenta yoluyla fetüse geçmesinde rol oynar. Bu nedenle, Fc kısmı olmayan CZP'nin plasenta yoluyla fetüse geçme olasılığı zayıftır.^[6,7] Bu konu aşağıda daha ayrıntılı tartışılacaktır.

Fc bölgesinin olmayışının CZP'ye sağladığı diğer bir potansiyel avantaj da, düşük immunojenisite potansiyelidir.^[9] Anti-TNF ajanlarda immunojenisite düzeyi kullanılan yonteme bağımlıdır. Genel olarak, monoklonal anti-TNF'lere karşı gelişen ilaç antikorlarının nötralizan; etanerseptte karşı gelişen ilaç antikorlarının ise non-nötralizan olduğu kabul edilir.^[10,11] Monoklonal anti-TNF'lere karşı gelişen nötralizan antikorlar, molekülün en antijenik kısımları olan CDR bölümlerine bağlanır. Etanerseptte CDR bölümleri olmadığı için, etanerseptte karşı gelişen non-nötralizan antikorlar ise birleşme noktasına bağlanırlar.^[10-13] Ölçüm yöntemlerinin çoğunda sadece nötralizan antikorlar saptanabildiği için, sonuçlar etanersept lehineymiş gibi algılanmaktadır. Oysa hem nötralizan, hem de non-nötralizan antikorlar, immün kompleks oluşumuna neden olarak, anti-TNF ilaç düze-

yini düşürmektedir.^[9] CZP’de ise Fc bölgesi olmadığı için, nötralizan veya non-nötralizan antikor gelişme olasılığının daha zayıf olduğu öne sürülmüştür. İlaç antikorlarını ölçmek problemlili ve yöntemine bağımlı olduğu için ve sonuçta bu antikorlar ilaç düzeyini düşürerek etki gösterdiği için, bir anti-TNF ajana karşı ilaç antikor düzeyini ölçmektense, ilacın serum düzeyini ölçmenin daha mantıklı olduğu ileri sürülmektedir.^[9]

Pegilasyon Nedir? Pegilasyonun Avantajları Nelerdir?

“PEG” kısaltması, polietilen glikol kelimesinden köken alır. Suda çözünebilir ve suyu emerek şişen bir polimer olup, çok sayıda tekrarlayan “CH₂-O-CH₂” eter gruplarından oluşur. Söz konusu eter gruplarının sayısı moleküler ağırlığı belirler. Pegilasyon ise, PEG gruplarının kovalan bağlarla proteinlere bağlanması anlamına gelir. Pegilasyonun proteinler üzerindeki potansiyel etkileri aşağıda özetlenmiştir:^[14-17]

- Protein molekülünün çözünürlük, termal stabilite, immunojenite ve toksite gibi fiziksel ve farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri değişebilir.
- Protein molekülünün proteolizle yıkılmasını ve agregasyonu azaltır.
- PEG grupları suyu emerek bağlandığı protein molekülünün hidrodinamik hacmini artırır; bu sayede glomerüler filtrasyon ile renal atılımı azalır.

Sonuç olarak, pegilasyonla protein bazlı ilaçların dolaşımında kalış süresi ve etkinliği artırılabilir. İlginç olarak, hidrodinamik hacmi artmış pegile proteinler normal dokulara değil, inflamasyon nedeniyle damar geçirgenliği artmış dokulara daha kolay geçer ve orada daha uzun süre kalır. Gerçekten, pegilasyon sayesinde CZP’nin dolaşımdaki yarı ömrü de yaklaşık 14 güne kadar uzar ve deneysel hayvan modellerinde gösterildiği üzere inflamasyonlu dokulara daha fazla penetrasyon sağlanmış olur.^[5,16,17] Zaten sertolizumab sadece tek bir Fab fragmanından oluşan küçük bir molekül olduğu için, pegile edilmediği takdirde, dolaşımında uzun süre kalması ve etkin olması beklenemezdi.

Sertolizumab Pegol: Farmakodinamik Özellikler

Sertolizumab pegolün in vitro ortamda insan TNF- α için afinitesi yüksektir; ortalama ayrışma sabiti olarak bi-

linen KD değeri CZP için 90 pmol/L adalimumab için 158 pmol/L, infliksimab için 229 pmol/L, ve etanersept için 33 pmol/L olarak hesaplanmıştır. Daha düşük KD değerinin, daha yüksek afinite anlamına geldiği hatırlanırsa, CZP’nin insan TNF- α ’ya afinitesinin infliksimab ve adalimumabdan daha yüksek; etanerseptten ise daha düşük olduğu görülmektedir. Diğer monoklonal anti-TNF ajanlar gibi, CZP de TNF- β ’yı değil, sadece TNF- α ’yı nötralize eder. İn vitro ortamda, CZP’nin insan TNF- α ’yı %90 oranında inhibe etmesi için gerekli konsantrasyon 4 ng/ml olup, CZP hem sTNF, hem de tmTNF için konsantrasyona bağımlı nötralizasyon yapar.^[2]

Sertolizumab Pegol: Farmakokinetik Özellikler

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, 800 mg’a kadar dozların subkutan enjeksiyonu sonrasında CZP önceden kestirilebilir, lineer ve doz ilişkili farmakokinetik özellikler göstermiştir. Önerilen doz şeması olan sıfırıncı, ikinci ve dördüncü haftalarda 400 mg yükleme dozu ve sonra her iki haftada bir 200 mg ile idame sürecinde, beşinci haftada ulaşılan ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) yaklaşık 43-49 mikrogram/mL olarak hesaplanmıştır. CZP biyoyararlanımı %80 (%76-88 arasında) olarak bulunmuştur. RA’lı olgulardaki farmakokinetik analiz sonuçlarına göre, görünen dağılım hacmi 8 L olarak hesaplanmıştır.^[2]

Sağlıklı gönüllülerde yapılan ve sadece bir kez 400 mg subkutan dozun verildiği bir çalışmada, PEG kısmının Fab fragmanından ayrılması sonrasında, ilacın daha ileri bir metabolik değişikliğe uğramadığı ve hızla renal yolla atıldığı gösterilmiştir. CZP’nin terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 14 gün olup, RA olgularında yapılan farmakokinetik analiz sonuçlarına göre subkutan doz sonrasında saatlik klirens kabaca 21 mL olarak hesaplanmıştır.^[2]

Vücut ağırlığı ile CZP maruziyeti arasında ters bir ilişki vardır; ortalama 70 kiloluk bir hastaya göre, 40 kiloluk bir hastada ilacın klirensi %29 daha az ve 120 kiloluk bir hastada ise %38 daha yüksektir. Bununla birlikte, farmakodinamik maruziyet ve yanıt analizi verilerine göre, CZP dozunun kiloya göre ayarlanmasının ek bir katkı getirmeyeceği düşünülmüştür. Ortamda anti-ilaç antikorları varlığında, CZP klirensinin 3.6 kat daha fazla olduğu da gösterilmiştir.^[2]

Genel farmakokinetik verilere göre, CZP farmakokinetiği yaş, cinsiyet, ırk ve hafif renal yetmezlikten etkilanmemektedir. Bununla birlikte orta ve ileri düzey renal yetmezlik ve hepatik yetmezliğin CZP farmakokinetiği üzerindeki etkisiyle ilgili yeterli veri yoktur.^[2]

Sertolizumab pegol tedavisi ile birlikte metotreksat (MTX), kortikosteroid veya nonsteroid antiinflatuar ajan verilmesi, CZP farmakokinetiğini olumsuz etkilemez. Diğer anti-TNF ajanlara benzer şekilde, CZP'nin de MTX ile birlikte verilmesi durumunda anti-ilaç anti-kor sıklığının daha düşük olduğu ve CZP terapötik plazma düzeylerinin daha iyi korunduğu da gösterilmiştir.^[2]

Anti-TNF Ajanlarda tmTNF'ye Bağlanma Sonrasında Ters-Sinyalizasyon Oluşması ve Sonrasında Gelişen Olaylar Açısından Farklılıklar var mıdır?

Bilindiği gibi, özellikle tmTNF'ye daha ön planda bağlanabilen monoklonal anti-TNF ajanlar, bu süreçte bağlandıkları hücreye ters sinyal de gönderirler. Ters sinyalizasyon olarak bilinen bu fenomen, CZP, infliksimab ve adalimumab ile benzer düzeyde gerçekleşir; tmTNF'ye bağlanması zayıf olan etanersept ile ancak kısmen olabilir.^[4]

Ters sinyalizasyon sonucunda monosit örneğinde olduğu gibi, hücrenin TNF- α ve diğer bir proinflatuar sitokin olan IL-1 β üretmesi de inhibe edilebilir. Bunun pratik önemi, bir anti-TNF ajanın, ortamdaki TNF- α 'nın blokajı dışında, ek olarak monositlerden yeni TNF- α ve farklı bazı proinflatuar sitokinlerin üretimini de inhibe edebilmesidir. Bu inhibisyonun düzeyi, in vitro ortamda lipopolisakkarid (LPS) ile uyarılan monositlerin buna yanıt olarak salgıladığı TNF- α ve IL-1 β miktarının ölçülmesiyle değerlendirilebilir. Yani, herhangi bir anti-TNF ajan monosit üzerindeki tmTNF'ye bağlandığında ne kadar kuvvetli ters sinyal yolluyor ve monositi ne kadar güçlü inhibe ediyorsa, LPS aracılı uyarı sonrasında monositin salgıladığı TNF- α ve IL-1 β düzeyi o kadar düşük olacaktır. İn vitro ortamda insan monositlerinden proinflatuar sitokin üretimi inhibisyonunun, CZP'de; infliksimab, adalimumab ve etanerseptin çok daha kuvvetli olduğu gösterilmiştir.^[18,19]

Ters sinyalizasyonun bir başka sonucu da, lenfosit ve monositlerde apoptoza ve nötrofillerde degranülasyona neden olabilmesidir. Fakat bu açıdan CZP'nin diğer an-

ti-TNF ajanlardan farklı olduğu düşünülmektedir. Çünkü, infliksimab, adalimumab ve etanerseptin tersine, CZP'nin aktive insan monositlerinde ve periferik kan lenfositlerinde apoptoz yapmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde CZP'nin polimorf nüveli lökositlerde degranülasyona ve hücre membran bütünlüğünün bozulmasına neden olmadığı da gösterilmiştir. Özetle deneysel modellerde; lenfosit ve monositlerde apoptoz ve nötrofillerde degranülasyon gelişiminde CZP'nin etkisi kontrol grubuna benzer bulunmuştur. Hatta bu gözlemler sonucunda, Crohn hastalığında CZP'nin etkinliğinin lenfosit/monosit apoptozundan bağımsız olduğu yorumu yapılmıştır. Bununla birlikte, CZP'nin barsak lamina propria hücrelerinde apoptoz yapabildiği de bilinmektedir.^[2,18,19]

Kompleman Aracılı veya Antikora Bağlı Hücresel Sitotoksitate Açısından Anti-TNF Ajanlar Arasında Farklılık var mıdır?

Evet. Özellikle tmTNF'ye bağlanma sonrasında ilgili hücrede gözlenen CDC ve ADCC sıklıklarında çeşitli anti-TNF ajanlar arasında farklılıklar vardır. Fc bölgesi olmadığı için, CZP pek CDC yapmaz. İnfliksimab ve adalimumab benzer düzeyde CDC yapar; etanersept ise bu iki ajandan daha düşük derecede CDC'ye neden olur. Etanersept ile düşük derecede CDC gelişmesinin açıklaması şu şekilde yapılabilir: Kompleman aktivasyonu, C1'in IgG'nin CH2 domeynine bağlanmasıyla başlar. Fakat aktivasyon sürecinin devamında C3'ün de CH1 domeyninin 23 rezidürlük dar bir kısmına bağlanması gerekir. Etanersept'in Fc kısmında CH2 olmasına rağmen, CH1 ve menteşe (*binge*) kısımları olmadığı için, etanersept ile ancak düşük derecede CDC gelişir.^[18-20]

Sertolizumab pegol beklendiği gibi, ADCC gelişimine de neden olmaz. Oysa infliksimab, adalimumab ve etanersept benzer düzeyde ADCC yapar. Çünkü, ADCC gelişmesi için Fc bölgesindeki CH2 domeynine gereksinim vardır ve CZP dışındaki anti-TNF ajanlarda CH2 domeyni vardır.^[18,19]

Anti-TNF Ajanın TNF Molekülüne Monovalan veya Bivalan Bağlanmasının Bir Önemi var mıdır?

Evet, CZP dışındaki anti-TNF ajanlar TNF molekülüne bivalan bağlanırlar ve sonuçta immün kompleks geli-

şime neden olurlar. Oysa CZP sadece tek bir Fab fragmanından oluştuğu için, TNF molekülüne monovalan bağlanma gösterir ve diğerlerinden farklı olarak immün kompleks gelişimine neden olmaz.^[20] Böylece, nötrofil degranülasyonu ve reaktif oksijen radikal üretiminde artış gibi sekonder problemlerin de önüne geçilmiş olur.^[20]

Sertolizumab Pegol Subkutan Enjeksiyonlarında, Enjeksiyon Yeri Reaksiyonlarının Nadir Olmasının Moleküler Bir Açıklaması Olabilir mi?

Sertolizumab pegolün bünyesinde bulunan PEG, non-immün aracılı mast hücre degranülasyonunu inhibe etmektedir. Mast hücre degranülasyonu sonucunda ortama saçılan inflamatuvar mediyatörlerin enjeksiyon yeri reaksiyonuna neden olabildiği düşünülürse, bu açıklama mantıklı görünmektedir.^[2]

Sertolizumab Pegol ve Plasental Transfer

Neonatal FcRn (Brambell reseptörü), her dört IgG alt grubunun da, Fc kısmının CH2 ve CH3'lerine bağlanarak, plasentaya geçişi sağlar. Tüm Ig'ler içinde, üçüncü trimesterde plasentaya en fazla geçen ve umbilikal venöz kanda en fazla bulunan IgG1 alt grubudur ve yenidoğana geçen IgG'nin yarı ömrü, annedekinden daha uzundur.^[6] Ancak CZP'de Fc grubu olmadığı için plasental transfer beklenmez veya ihmal edilebilir düzeydedir.^[2,7] Eldeki sınırlı sayıdaki bazı klinik çalışma sonuçları da, CZP'nin fetüse plasental transferinin çok düşük olduğunu göstermiştir. Retrospektif gözlemlerde de, CZP ile gebelik deneyimlerinin iyi olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, henüz CZP'nin gebelikte kullanılmasını önermek için yeterli veri yoktur ve halen gebelikte mutlak güvenli olduğu kabul edilmemektedir. Diğer anti-TNF ajanlar gibi, CZP'nin de FDA gebelik risk kategorisi B'dir.^[2,7]

Sonuç olarak, CZP gerçekten farklı ve kendisine özgü bazı özellikleri olan bir anti-TNF ajandır. Moleküler yapısı ve belli başlı özellikleri **Tablo 1**'de tekrar vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Weir N, Athwal D, Brown D, et al. A new generation of high-affinity humanized pegylated Fab fragment anti-tumor necrosis factor- α antibodies. *Therapy* 2006;3:535-45.

Tablo 1. Sertolizumab pegolün belli başlı özellikleri.

• En çarpıcı özellikleri Fc bölgesinin olmaması ve pegilasyon içermesi.
• Pegilasyon sayesinde renal klirensi azalır, etkinliği uzar ve inflamasyon bölgesine geçişi artar.
• Fc bölgesinin olmaması sayesinde CDC veya ADCC beklenmez.
• Diğer monoklonaller gibi, sTNF dışında, tmTNF'ye de bağlanır.
• Ters sinyal vermesine rağmen periferik kan lenfosit ve monositlerde apoptoz ve nötrofillerde degranülasyon yapmaz. Oysa, monosit ve lenfosit sitokin üretimini inhibe eder.
• FcRn tarafından bağlanmadığı için inflamasyonlu dokularda daha uzun süre kalır ve plasentaya geçiş çok düşüktür.
• Enjeksiyon yeri reaksiyonlarının çok nadir olması, muhtemelen mast hücre degranülasyonu olmamasına bağlıdır.
• Monovalan bağlanma sayesinde immün kompleks oluşumuna neden olmaz; böylece nötrofil degranülasyonu ve superoksit üretimine de neden olmamış olur.

2. Deeks ED. Certolizumab pegol. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2013;73:75-97.
3. Barnes T, Moots R. Targeting nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab pegol. *Int J Nanomed* 2007;2:3-7.
4. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-79.
5. Palframan R, Airey M, Moore A, Vugler A, Nesbitt A. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods* 2009;313:348:36-41.
6. Malek A, Sager R, Schneider H. Maternal-fetal transport of immunoglobulin G and its subclasses during the third trimester of human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1994;32:8-14.
7. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:286-92.
8. Babbey CM, Datta-Mannan A, Witcher DR, Wroblewski VJ, Dunn KW. Neonatal Fc receptor mediates internalization of Fc in transfected human endothelial cells. *Mol Biol Cell* 2008; 19:5490-505.
9. Matucci A, Petroni G, Nencini F, Pratesi S, Maggi E, Vultaggio A. Anti-drug antibodies and clinical implications. *Clinical Dermatology* 2013;1:77-80.
10. Lallemand C, Meritet JF, Blanchard B, Lebon P, Tovey MG. One-step assay for quantification of neutralizing antibodies to biopharmaceuticals. *J Immunol Methods* 2010;356:18-28.

11. Lallemand C, Kavrochorianou N, Steenholdt C, et al. Reporter gene assay for the quantification of the activity and neutralizing antibody response to TNF \cdot antagonists. *J Immunol Methods* 2011;373:229–39.
12. van Schie KA, Hart MH, de Groot ER, et al. The antibody response against human and chimeric anti-TNF therapeutic antibodies primarily targets the TNF binding region. *Ann Rheum Dis* 2015;74:311–4.
13. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in Crohn's disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1055–64.
14. Thomas McDonnell T, Ioannou Y, Rahman A. PEGylated drugs in rheumatology – why develop them and do they work? *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:391–6.
15. Veronese FM, Mero A. The impact of PEGylation on biological therapies. *BioDrugs* 2008;22:315–29.
16. Pasut G. Pegylation of biological molecules and potential benefits: pharmacological properties of certolizumab pegol. *BioDrugs* 2014; 28 Suppl 1:S15–23.
17. Chapman AP. PEGylated antibodies and antibody fragments for improved therapy: a review. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:531–45.
18. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor alpha-expressing cells: comparison among infliximab, etanercept, and adalimumab. *Arthritis Rheum* 2008;58:1248–57.
19. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1323–32.
20. Shim H. One target, different effects: a comparison of distinct therapeutic antibodies against the same targets. *Exp Mol Med* 2011;43:539–49.