

# Моноклональные антитела как лекарственные препараты

Выполнила:  
студентка 303 группы  
фармацевтического факультета  
Филоненко Екатерина

# Понятие о моноклональных антителах

Моноклональные антитела — это антитела, разработанные в лаборатории и вводимые пациентам в рамках специализированной терапии.

# История создания

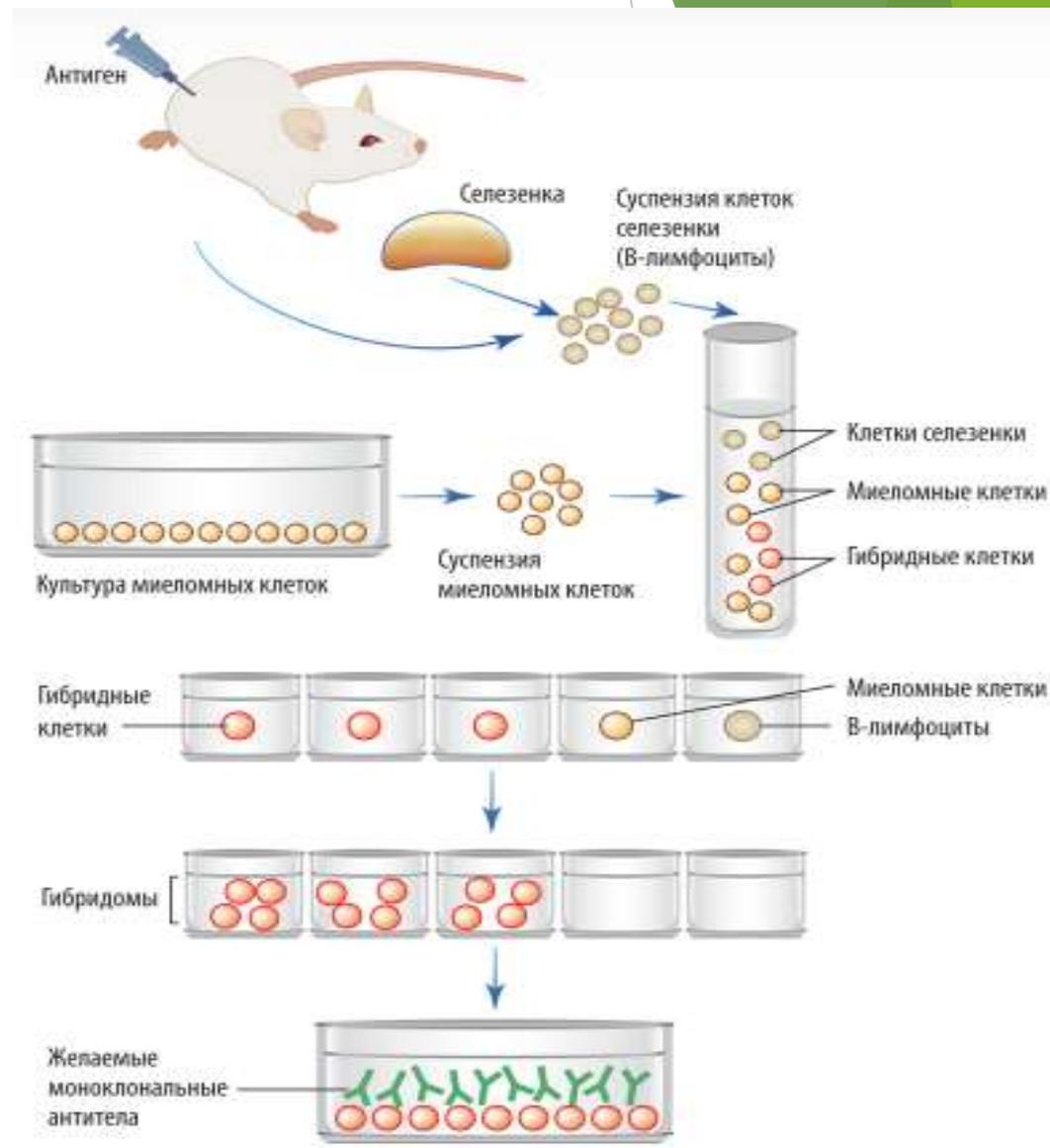
Для получения моноклональных антител необходимо отобрать нужный клон антитело-продуцирующих и культивировать его в лабораторных условиях. Одной из практических сложностей на пути к получению моноклональных антител таким способом является конечный срок жизни клеток, производящих антитела. Чтобы получить постоянный источник моноклональных антител, нужно каким-то образом «обессмертить» их.

Эта проблема была решена с помощью плазмоцитомы. Такие опухоли происходят из антитело-продуцирующих клеток (плазмоцитов) и способны синтезировать моноклональные антитела. У плазмоцитом по сравнению с обычными антитело-продуцирующими клетками есть огромное преимущество — они бессмертны, а значит их можно культивировать в лаборатории практически неограниченное время, «наращивать» необходимое количество, хранить, делиться этой культурой с другими исследователями, прививать животным и т.д. Но есть у плазмоцитом и существенный недостаток — невозможно модулировать специфичность вырабатываемых антител путем иммунизации необходимыми нам антигенами.

Совмещение бессмертности культуры плазмоцитомы и индуцированной специфичности антитело-продуцирующей клетки было осуществлено слиянием (гибридизацией) соматических клеток: вначале образовывались двуядерные гибриды, при последующих же делениях хромосомы клеток смешивались и образовывали единое ядро. Так образовывались истинные гибриды, или гибридомы.

# История создания

Из селезенки иммунизированной мыши выделяют антитело-продуцирующие клетки, которые сливают с клетками миеломы. В результате слияния образуются гибридомы, которые культивируют в специальной среде для селекции клеток гибридом, продуцирующих антитела.



# История создания

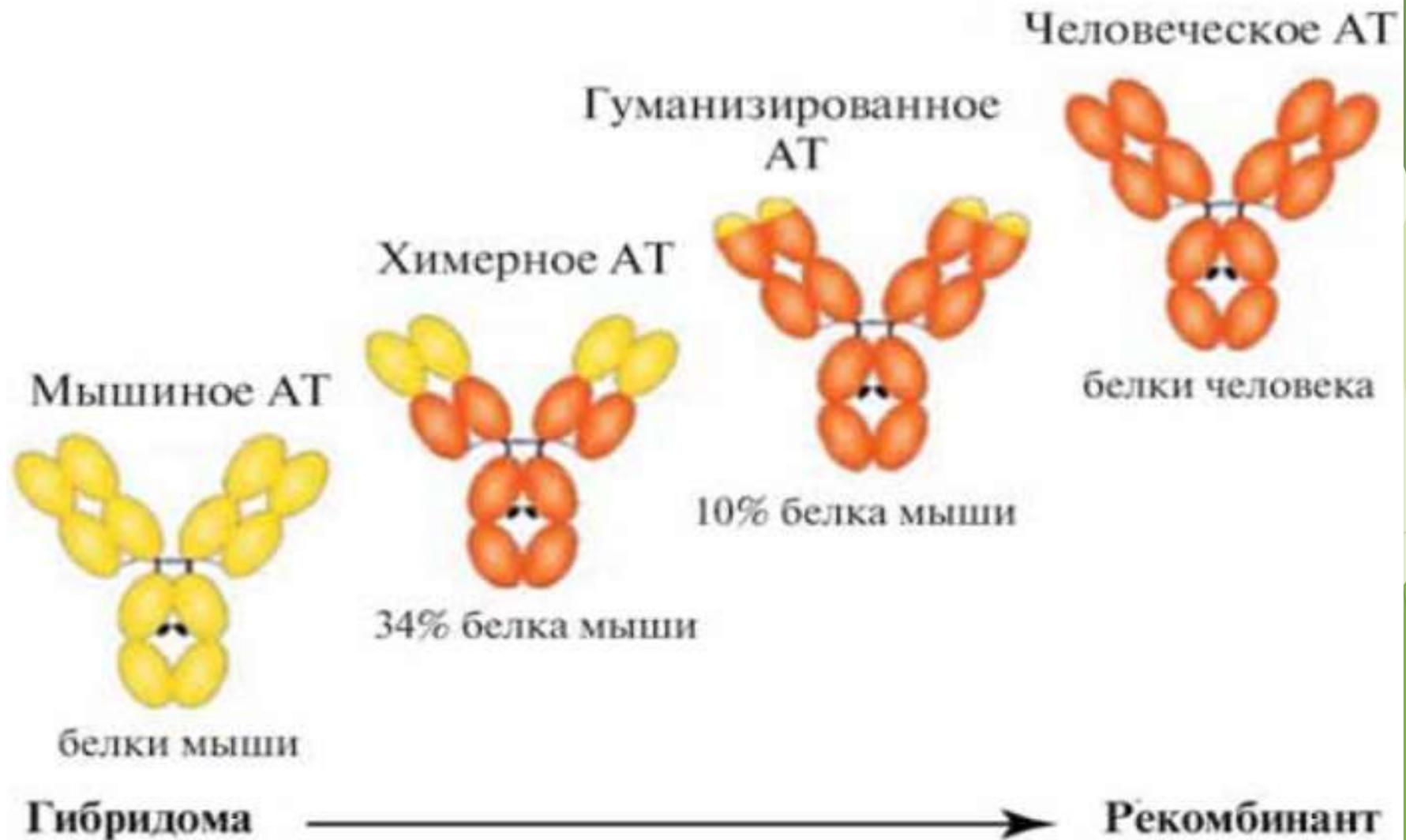
Технологию производства гибридом, синтезирующих моноклональные антитела, разработали Сезар Мильштейн и Жорж Келер.



# Виды моноклональных антител

- ▶ Мышиные моноклональные антитела - получают путем введения мышам заданного антигена , после чего из их селезенки берутся В-клетки, способные вырабатывать антитела, специфичные к этому заданному антигену, объединяют эти клетки с бессмертными клетками миеломы мышей. Клиническое применение мышиных антител ограничено, поскольку они индуцируют выработку антимышиных антител, что может привести к реакции гиперчувствительности III типа.
- ▶ Химерные моноклональные антитела - содержат и мышиный, и человеческий генетический материал.
- ▶ Гуманизированные моноклональные антитела - содержат в большей степени человеческий генетический материал
- ▶ Полностью человеческие моноклональные антитела - получают с использованием трансгенных мышей, которые содержат гены человеческого иммуноглобулина.

# Виды моноклональных антител



# Виды моноклональных антител

- ▶ Fab-фрагменты моноклональных антител – это не антитело целиком, а лишь его антиген-распознающий фрагмент. Использование такой конструкции позволяет уменьшить размер молекулы, поэтому антитело становится способным проникать к различным мишеням. Fab-препараты – самый «старый» класс терапевтических средств на основе фрагментов антител. Восемь препаратов, прошедших клинические испытания до 1995 года, были основаны на применении Fab. Первым из них стал абциксимаб (торговое название «РеоПро»), используемый для предотвращения тромбообразования в коронарной артерии.
- ▶ Биспецифические моноклональные антитела – искусственные антитела, которые могут связываться сразу с двумя различными антигенами. Такие антитела обладают высоким цитотоксическим потенциалом, то есть способностью эффективно уничтожать целевые клетки, и возможностью распознавания внутриклеточных мишеней. Сейчас в продаже имеется несколько препаратов на основе биспецифических антител, коммерческий успех прогнозируют относительно новому антителу – эмицизумабу (торговое название «Хемилибра»). Это лекарство используется для предотвращения или уменьшения частоты кровотечений у взрослых и детей с гемофилией А.

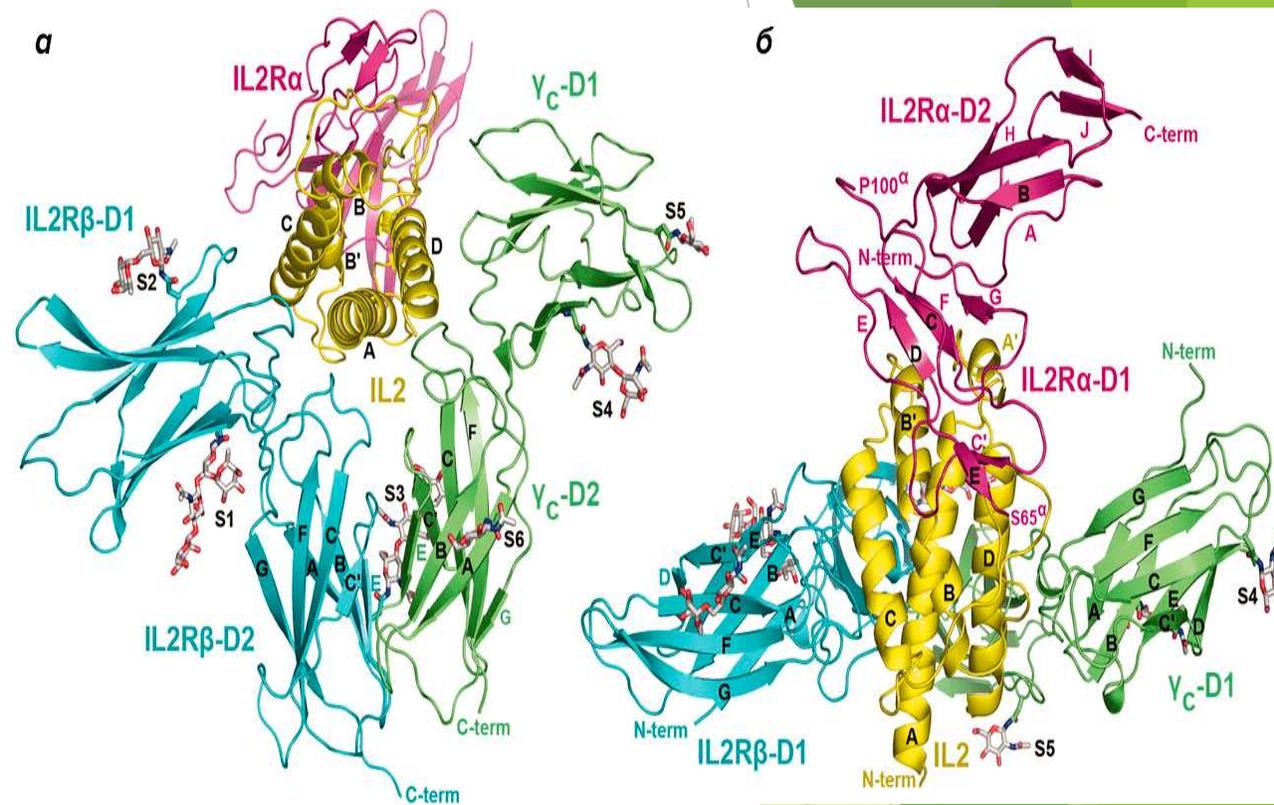
# Виды моноклональных антител

- ▶ Конъюгированные моноклональные антитела — это антитела, «сшитые» с лекарственным цитотоксическим препаратом или радиоактивной меткой. Такие антитела могут более избирательно уничтожать целевые клетки-мишени (например, раковые), не повреждая при этом здоровые. К ним относится препарат для лечения лимфобластного лейкоза — инотузумаб («Беспонса»).
- ▶ Fc-слитые белки состоят из Fc-фрагмента антитела, «сшитого» с терапевтическим пептидом или белком. С помощью Fc-фрагмента антитело может цепляться за Fc-рецепторы, расположенные на некоторых иммунных клетках. На этой особенности и основывается одно из самых ценных преимуществ Fc-слитого белка. Ведь таким образом можно значительно увеличить время циркуляции в плазме крови сшитого с ним терапевтического агента, что приводит к повышению эффективности препарата. Первым препаратом этого класса стал этанерцепт («Энбрель») — блокирует фактор некроза опухоли и используется для лечения различных аутоиммунных заболеваний, в частности, ревматоидного артрита.

# Применение

Реакция отторжения трансплантата.

Антитела могут оказаться полезными при лечении иммунных осложнений — реакции отторжения пересаженного органа. Оба препарата, одобренных для борьбы с отторжением трансплантата почки (басиликсимаб и даклизумаб), препятствуют связыванию интерлейкина-2 со специфическим рецептором. Это происходит благодаря блокированию  $\alpha$ -субъединицы рецептора



# Применение

Для лечения онкологических заболеваний используются простые моноклональные антитела, воздействующие непосредственно на опухолеассоциированные антигены, и конъюгированные с противоопухолевыми агентами (цитостатиками, токсинами, радиоактивными частицами). К простым моноклональным антителам относятся, например, авелумаб (мишень: лиганд программируемой клеточной смерти 1 (PD L1)) для лечения уротелиального рака, рака легкого, трижды негативного рака молочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, меланомы; даратумумаб (мишень: белок CD38) для лечения множественной миеломы. Они по-разному воздействуют на опухоль:

- связываясь с соответствующим антигеном на опухолевых клетках, запускают естественные механизмы иммунного ответа организма, которые разрушают опухолевые клетки за счет цитотоксического действия.

- связываются с антигенами, обеспечивающими пролиферацию клеток или рост опухоли.

Из конъюгированных МАТ можно назвать трастузумаб эмтанзин (Кадсила) для лечения HER2-положительного рака молочной железы. Препарат представляет собой конъюгат трастузумаба (антагонист рецепторов HER2) и ингибитора полимеризации тубулина (DM1). Соединяясь с рецепторами, препарат селективно доставляет цитостатик в опухолевые клетки.

# Преимущества использования моноклональных антител в качестве лекарственных препаратов

Препараты моноклональных антител относятся к биологическим препаратам, и действуют более избирательно по сравнению с традиционными препаратами, полученными методами химического синтеза. Например, циклофосфамид применяется для лечения множества опухолей: от рака лёгких до лейкозов. Противоопухолевое действие циклофосфамида основано на его способности образовывать сшивки между нитями ДНК. Такая ДНК не способна реплицироваться, и нарушается процесс деления клеток опухоли. Но у этого препарата отсутствует избирательность действия, в связи с чем он является токсичным для различных клеток организма, в том числе тромбоцитов, лейкоцитов, предшественников эритроцитов. Моноклональные антитела в качестве лекарственных препаратов действуют более избирательно: они связываются с мишенью и не дают запустить внутриклеточные процессы, приводящие к патологическим изменениям в тканях и органах.

# Недостатки использования моноклональных антител в качестве лекарственных препаратов.

Одной из самых важных проблем при терапии препаратами моноклональных АТ является их иммуногенность. Проявляться она может в виде инфузионных реакций, анафилаксии, снижении терапевтического действия лекарственного вещества. С применением МАТ связаны повышенные риски возникновения онкологических, вирусных заболеваний, поскольку МАТ вызывают подавление активности отдельных звеньев иммунитета. Установлено, что при длительной терапии препаратами-ингибиторами фактора некроза опухоли может наблюдаться реактивация латентного туберкулезного процесса, развитие инфекционных процессов, фармакогенной волчанки, утяжеление симптоматики ишемической болезни сердца, повышенный риск возникновения лимфом.

Препарат	Тип МАТ	Мишень	Показания	Частота развития иммунного ответа
Мурономаб (ОКТ3)	Мышиные	CD3	Отторжения	25%
Ритуксимаб (Мабтера)	Химерные	CD20	Неходжскинская лимфома	11%
Инфликсимаб (Ремикейд)	Химерные	TNF $\alpha$	РА, болезнь Крона	10-15%
Даклизумаб (Зенаракс)	Гуманизированные	IL-2R	Реакция отторжения	14-34%
Трастузумаб (Герцептин)	Гуманизированные	Her2/neu	Рак молочной железы	<1%
Панитумумаб (Вектибикс)	Человеческие	EGFR	Колоректальный рак	4,6%
Голimumаб (Симпони)	Человеческие	TNF $\alpha$	РА, анкилозирующий спондилит	4%