

Атака «КЛОНОВ»: терапия моноклональными антителами

Чужеродная молекула (антиген), попадая в организм животного, вызывает иммунный ответ, в частности, стимулирует производство специфических антител. Против одного антигена в организме обычно вырабатывается множество разнообразных антител — продуктов различных клонов В-лимфоцитов. Такие антитела называют поликлональными и получают путем иммунизации животных. Много десятилетий поликлональные препараты — иммуноглобулиновые фракции сыворотки крови животных — использовались в диагностике, а также для нейтрализации бактериальных токсинов, ядов змей и т.д. Однако поликлональные препараты имеют существенные недостатки: их состав может варьировать от одной партии к другой, так как получить от двух животных абсолютно идентичный набор антител невозможно; кроме того, в большинстве случаев они не обеспечивают высокой чувствительности и специфичности иммунологических тестов. Совсем другое дело моноклональные антитела — продукты одного клона В-лимфоцитов. С разработкой технологии моноклональных антител ученые получили удобный продуктивный инструмент: теперь они могут синтезировать сколько угодно абсолютно идентичных антител, которые предсказуемо и точно взаимодействуют с конкретным участком антигена. Нашли ли применение моноклональные антитела в клинической медицине?

ОТ МЫШИ К ЧЕЛОВЕКУ

Дело в том, что нормальные В-лимфоциты, выделенные из сыворотки крови, в культуре не делятся. Чтобы сделать возможным их поддержание в культуре, в 1975 г было предложено слить В-лимфоцит, который производит нужное исследователю антитело, с клеткой, способной неограниченно делиться в культуре, а именно миеломной (раковой) клеткой. Полученный гибрид, так называемая «гибридома», отлично чувствует себя в культуре и при этом продуцирует моноклональные антитела.

Моноклональные антитела быстро заменили поликлональные в иммунологических тестах и резко расширили возможности последних. Сегодня их рутинно используют для обнаружения различных инфекционных агентов, а также в ранней диагностике рака.

Что касается применения моноклональных антител с лечебной целью, то с этим сначала возникли сложности. Оказалось, что использовать у человека антитела, полученные с помощью гибридомной технологии нельзя, так как они являются мышинными, а значит чужеродными, и вызывают иммунную реакцию. Решить проблему помогли генно-инженерные технологии: были сконструированы гены, кодирующие часть мышинного (фрагмент, отвечающий за связывание с антигеном) и часть человеческого антитела; синтезированные на этих генах белки представляют собой химерные антитела. К сожалению,

они также оказывали ряд нежелательных воздействий на организм, поэтому в дальнейшем мышиную часть иммуноглобулина пришлось еще уменьшить — такие антитела назвали гуманизированными. А затем с помощью метода фагового дисплея научились создавать полностью гуманизированные антитела. Сегодня на мировом фармрынке представлены как химерные, так и гуманизированные моноклональные антитела. Названия препаратов на их основе обычно заканчиваются на «-маб» (от англ. *Monoclonal AntiBody*).

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Одним из основных направлений разработки и применения препаратов на основе моноклональных антител является онкология. Если в одних препаратах антитела, связываясь со специфическими для опухоли антигенами, стимулируют собственный иммунный ответ пациента, то в других антитела используются для высокоточной доставки в клетки опухоли смертоносных для них грузов: токсинов, радиоактивных изотопов, цитостатиков.

Еще одна обширная область применения моноклональных антител — антицитокиновая терапия. Как известно, целый ряд заболеваний связан с дисбалансом в организме провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Речь идет об аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях. Так, антитела против фактора некроза опухолей или его рецепторов показали высокую эффективность при лечении ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, язвенного колита. При тяжелых формах бронхиальной астмы используют антитела, которые блокируют IgE, предотвращая выделение медиаторов аллергической реакции из тучных клеток. Моноклональные антитела, блокирующие интерлейкин-2, были разработаны для предотвращения реакции отторжения трансплантата.

Следует отметить также препараты, содержащие антитела против D-антигена, который определяет положительный резус-фактор у человека, используют для лечения гемолитической желтухи новорожденных. Антитела против рецепторов фибриногена на тромбоцитах помогают предотвратить тромбообразование после коронарной ангиопластики. С помощью моноклональных антител пытаются нейтрализовать и инфекционные агенты: золотистый стафилококк, ВИЧ, вирус гриппа А, респираторный синцитиальный вирус и т.д. Моноклональные антитела против бета-амилоида — компонента амилоидных бляшек — разработаны для лечения болезни Альцгеймера.

В мире уже зарегистрированы сотни фармпрепаратов на основе моноклональных антител, часть из них есть в Украине. Основным препятствием к их широкому применению является высокая стоимость.

Подготовила Татьяна Ткаченко,
канд. биол. наук

Моноклональные антитела быстро заменили поликлональные в иммунологических тестах и резко расширили возможности последних. Сегодня их рутинно используют для обнаружения различных инфекционных агентов