

Антитела против бактерий: старая идея, новые технологии

Метод лечения иммунными сыворотками был разработан в конце XIX в. и до появления антибиотиков играл важнейшую роль в терапии всевозможных инфекций. После открытия антибиотиков серотерапия бактериальных инфекций утратила свою актуальность. Однако в XXI в., когда антибиотики все чаще оказываются неэффективными, ученые вновь обратились к старым добрым антителам. Правда, получают специфические антибактериальные антитела уже не из лошадиных сывороток, а с помощью методов генной инженерии



ОТ ЛОШАДИНЫХ СЫВОРОТОК К ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ ИММУНОГЛОБУЛИНАМ

Антитела (иммуноглобулины) — это белки, циркулирующие в крови человека. Их продуцирует иммунная система в ответ на появление чужеродных молекул (антигенов). Антитело может взаимодействовать с антигеном, с одной стороны, нейтрализуя его, а с другой — вызывая каскад иммунных реакций, которые приводят к физическому уничтожению антигена.

В роли антигенов могут выступать крупные биомолекулы, вирусы, бактерии, грибы, простейшие. Вводя животным или человеку те или иные антигены, можно получать специфические иммунные сыворотки и иммуноглобулины — биологические препараты, содержащие антитела против конкретного антигена. В клинической практике их используют для создания у человека пассивного антитоксического, антибактериального или противовирусного иммунитета.

Из крови животных (обычно лошадей) получают гетерологичные иммунные сыворотки. Для этого животное подвергают интенсивной иммунизации анатоксином или другим антигеном, чтобы достичь высокой концентрации антител. Однако гетерологичные иммунные сыворотки иммуногенны и могут вызвать у человека тяжелые аллергические реакции, поэтому вводят их только по жизненным показаниям. Чаще используют гетерологичные иммуноглобулины, выделенные из сывороток, хотя и они часто вызывают побочные реакции.

Более безопасным вариантом являются гомологичные иммуноглобулины — антитела, выделенные, как правило, из сывороток выздоравливающих лиц или доноров, подвергнутых иммунизации. Их готовят, смешивая сыворотки, полученные от разных лиц. Предпринимались попытки наладить производство «чистых антител» — иммуноглобулинов, специфичных против одного антигена. Однако такие антитела не получили широкого применения из-за сложности технологии приготовления и относительной нестабильности препаратов.

В настоящее время продолжается выпуск иммуноглобулинов человека против самых опасных бактериальных токсинов, ядов змей, вируса герпеса, цитомегаловируса, токсоплазмы, золотистого стафилококка и т.д. Их используют в тех случаях, когда организм человека не способен развить активный иммунитет (при иммунодефиците) или не успевает этого сделать (в случае укусов ядовитых

Правила наименования препаратов моноклональных антител

Названия всех препаратов моноклональных антител оканчиваются на «-mab» (*Monoclonal AntiBody*). Если антитело получено из мыши, то перед этим добавляют букву «o» и окончание становится «-omab». Химерные антитела имеют окончание «-ximab», а гуманизированные — «-zumab»

змей, при активном выделении токсинов бактерией-возбудителем). Иммуноглобулины используют для постконтактной профилактики таких вирусных заболеваний, как гепатит В и герпес, а также в целях лечения вирусных инфекций, против которых нет специфических лекарств, например, лихорадки Эбола.

Антибактериальные иммуноглобулины не нашли широкого применения в клинической практике в связи с наличием других более эффективных антимикробных средств. Однако в настоящее время, когда эти средства все чаще оказываются неэффективными в борьбе с бактериями, у антибактериальных антител вновь появился шанс вернуться в «большую медицину».

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Важным шагом к созданию ЛС на основе антител стала разработка в 1975 г. технологии получения моноклональных антител — продуктов одного клона В-лимфоцитов, направленных только к одной детерминанте антигена и имеющих одинаковые характеристики. С тех пор технологии получения моноклональных антител для применения в клинической практике были значительно усовершенствованы.

Эволюция антител шла по пути гуманизации — «очеловечивания». Если первые моноклональные антитела были мышинными и человек их плохо переносил, то затем появились химерные, состоящие как из мышинных, так и из человеческих фрагментов, а позднее — гуманизированные, у которых большинство структур заменены человеческими. Для получения химерных и гуманизированных антител используют технологии трансгенных мышей и фагового дисплея (особый метод генной инженерии с применением бактериофагов). Недавно начались испытания полностью человеческих моноклональных антител в качестве потенциальных терапевтических агентов.

В связи с распространением штаммов бактерий, устойчивых к антибиотикам, началась активная разработка антибактериальных моноклональных антител. Их очевидное преимущество перед антибиотиками заключается в высокой специфичности. Моноклональные антитела нейтрализуют только свою мишень, не влияя на нормальную микрофлору (микробиом) человека и не связываясь с нецелевыми мишенями в организме. Гуманизированные моноклональные антитела не иммуногенны, не токсичны и безопасны в использовании.

В настоящее время на различных стадиях клинических испытаний находятся препараты моноклональных антител против возбудителей особо опасных инфекций, а также бактерий, часто демонстрирующих устойчивость к антибиотикам: *Bacillus anthracis* (сибирская язва), *Clostridium difficile* (антибиотик-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит), продуцирующей шигатоксин *Escherichia coli* (острая кишечная инфекция), *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [1].

Так, например, три фазы клинических испытаний прошел препарат пагибаксимаб (pagibaximab), предназначенный для предупреждения возникновения септических осложнений у новорожденных детей с экстремально низкой массой тела. Пагибаксимаб — препарат человеческих химерных моноклональных антител, полученных с помощью метода рекомбинантной ДНК, специфических против липотейхоевых кислот, которые являются компонентами клеточной стенки *Staphylococcus aureus*. Госпитальные штаммы стафилококка часто устойчивы к большинству антибиотиков и представляют серьезную угрозу для новорожденных группы высокого риска. Доказано, что трехкратное введение пагибаксимаба способно предотвратить развитие стафилококкового сепсиса. При этом препарат хорошо переносится [2].

Одним из первых моноклональных антител против бактерии, одобренных FDA в США, стал безлотоксумаб (bezlotoxumab).

Моноклональные антитела активно используют в онкологии как для блокирования различных взаимодействий раковых клеток, так и для адресной доставки противоопухолевых препаратов. Кроме того, одобрены для клинического применения препараты моноклональных антител для лечения бронхиальной астмы, гемолитической желтухи новорожденных, воспаления при ревматоидном артрите, псориазе, язвенном колите, а также нейтрализации различных патогенных вирусов

21 октября 2016 г. он был разрешен к клиническому применению для лечения пациентов с инфекцией, вызванной анаэробной бактерией *Clostridium difficile*. Этот микроб — основная причина диарейных заболеваний, ассоциированных с приемом антибиотиков. *C. difficile*-ассоциированная инфекция может проявляться по-разному: от легкой диареи до тяжелых, угрожающих жизни состояний — псевдомембранозного колита, токсического мегаколона и септического шока. Инфекция *C. difficile* часто рецидивирует. В Европе летальный исход регистрируют в среднем в 22% случаев подтвержденной инфекции *C. difficile*. Мишень безлотоксумаба — один из главных факторов патогенности *C. difficile* — токсин TcdB, разрушающий клетки эпителия слизистой оболочки кишечника и вызывающий воспаление, диарею, нарушение всасывания и препятствуя ее заселению симбиотическими бактериями. Безлотоксумаб рекомендован к применению одновременно с антибиотиками для предупреждения рецидивов инфекции *C. difficile* [3].

Среди одобренных FDA препаратов также можно отметить средства для лечения такого особо опасного инфекционного заболевания, как сибирская язва. В 2015 г. агентство зарегистрировало препарат Антрасил, предназначенный для лечения больных с легочной формой сибирской язвы и изготавливаемый из плазмы крови добровольцев, привитых против этого опасного заболевания. А уже через год, в марте 2016 г., FDA разрешило к использованию обилтоксаксимаб (obiltoxaximab) — моноклональное антитело для профилактики и лечения ингаляционной формы сибирской язвы. Обилтоксаксимаб нейтрализует токсины сибиреязвенной бактерии [4].

Благодаря большому опыту применения в других областях медицины моноклональные антитела медленно, но уверенно завоевывают позиции, оставленные антибиотиками. Однако не стоит забывать и о проблемах, связанных с их применением. Так, технология синтеза и очистки моноклональных антител является дорогостоящей, поэтому и препараты получают недешевые. Ограничивает применение моноклональных антител и тот факт, что вводят их только инъекционным путем. И, наконец, бактерии могут научиться ускользать от моноклональных антител так же успешно, как и от антибиотиков.

Подготовила Татьяна Ткаченко, канд. биол. наук

Литература

1. Alessandra C. Rios, Carla G. Moutinho, Flávio C. Pinto, Fernando S. Del Fiol, Angela Jozal, Marco V. Chaud, Marta M.D.C. Vila, José A. Teixeira, Victor M. Balcão (2016) Alternatives to overcoming bacterial resistances: State-of-the-art // Microbiological Research, 2016, 191, 51–80.
2. Patel M, Kaufman DA. (2015) Anti-lipoteichoic acid monoclonal antibody (pagibaximab) studies for the prevention of staphylococcal bloodstream infections in preterm infants // Expert Opin Biol Ther, 2015; 15(4): 595–600.
3. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761046s000lbl.pdf
4. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm491470.htm>