

Я.Д. Будникова

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Научный руководитель: ст. преп. М.А. Матлакова

Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Y.D. Budnikova

THE MAIN APPROACHES TO THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

Tutor: senior lecturer M.A. Matlakova

Department of Microbiology, Virology, Immunology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Моноклональные антитела (МкАТ) – это специально разработанные иммуноглобулины, характеризующиеся высокой избирательностью и предназначенные для воздействия на конкретные белки, присутствующие на поверхности раковых клеток. В статье рассмотрены и изучены механизмы противоопухолевого действия моноклональных антител.

Ключевые слова: моноклональные антитела, цитотоксичность, факторы роста.

Resume. Monoclonal antibodies (mAb) are specially designed immunoglobulins characterized by high selectivity and designed to target specific proteins present on the surface of cancer cells. The article discusses and studies the mechanisms of the anti-tumor effect of monoclonal antibodies.

Keywords: monoclonal antibodies, cytotoxicity, growth factors.

Актуальность. Применение препаратов МкАТ в терапии онкологических заболеваний является одним из наиболее перспективных и динамично развивающихся направлений современной онкологии. В отличие от препаратов, используемых в химиотерапии, которые подавляют пролиферацию всех быстро делящихся клеток, препараты таргетной терапии воздействуют на конкретные молекулы, задействованные в механизмах канцерогенеза и роста опухоли.

Разработка любого лекарственного препарата на основе антител с противоопухолевой активностью начинается с определения мишени, играющей патогенетически значимую роль в развитии заболевания. В случае разработки препаратов для прямого воздействия прежде всего исследуют антигены, локализованные на поверхности опухолевой клетки, либо рецепторы, осуществляющие передачу активационного сигнала. Антитела должны обладать высокой степенью специфичности и аффинности к антигену. При выборе антигена–мишени необходимо учитывать следующие факторы:

1) антиген должен экспрессироваться преимущественно или только на опухолевых клетках и отсутствовать или быть слабо экспрессированным на нормальных клетках организма;

2) антиген должен принимать важное участие в развитии опухоли (например, обеспечивать трансдукцию пролиферативного сигнала к ядру клетки).

Цель: изучить аспекты применения лекарственных препаратов на основе моноклональных антител в терапии злокачественных новообразований.

Задачи:

1. Проанализировать принципы разработки препаратов на основе МкАТ.
2. Выделить механизмы противоопухолевого действия МкАТ.
3. Учесть преимущества и недостатки применения лекарственных препаратов

МкАТ.

Материалы и методы. Анализ и обобщение современных литературных данных по указанной теме.

Результаты и их обсуждение. Связывание антигенов на опухолевых клетках с антителами не приводит непосредственно к биологическому эффекту. Развивающиеся эффекты являются следствием вторичных эффекторных функций антител. Механизм противоопухолевого действия МкАТ достаточно сложный и включает следующие элементы: комплемент–зависимая цитотоксичность, антитело–зависимая клеточная цитотоксичность, блокирование активности рецепторов к факторам роста, индуцирование апоптоза, фагоцитоз.

Наиболее значимыми являются первые три механизма.

Комплемент – зависимая цитотоксичность (CDC) антител – это механизм иммунного ответа, в котором антитела, связываясь своими Fab–доменами с антигеном на поверхности клетки–мишени, активируют систему комплемента, приводя к формированию мембраноатакующего комплекса C5b–9 и лизису клетки.

Антитело – зависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) моноклональных антител – это иммунологический механизм, в котором МкАТ, специфично связываясь с целевой клеткой, активируют эффекторные клетки иммунной системы (например, NK–клетки), для уничтожения этой клетки.

Важной частью механизма ADCC является наличие Fc–рецепторов на поверхности эффекторных клеток. Fc–рецепторы (например, FcγRIIIa человека) специфически связываются с Fc–областью антител, которые уже связаны с целевой клеткой. Этот процесс образует комплекс, в котором МкАТ связывает и целевую клетку, и эффекторную клетку. Связывание с Fc–рецепторами на эффекторной клетке активирует ее, вызывая высвобождение цитотоксических молекул (перфорин и гранзимы).

Тем не менее, у некоторых типов опухолей специфические антигены пока не идентифицированы, что ограничивает возможность применения антител, нацеленных исключительно на опухолевые клетки. В то же время, в раковых клетках часто наблюдается повышенное экспрессирование рецепторов факторов роста.

Моноклональные антитела могут блокировать рецепторы роста, такие как HER2/neu, EGFR, препятствуя сигнализации, стимулирующей рост и деление раковых клеток. Данные препараты применимы при лечении HER2–положительного рака молочной железы, EGFR–положительного рака легких. Воздействие на онкоген HER2/neu нашло применение в лечении метастатического рака яичников и карциномы брюшины.

Также многие злокачественные опухоли выделяют факторы, обеспечивающие ангиогенез, например VEGF, поэтому блокирование этого фактора роста способно подавлять рост опухоли (ингибирует образование сосудистой сети глиобластомы и к опухоли яичников).

Выводы:

1. Полученные данные свидетельствуют о следующих преимуществах противоопухолевых препаратов на основе моноклональных антител: высокая специфичность, что позволяет минимизировать побочные эффекты и повреждение здоровых тканей; повышенная эффективность (таргетный подход позволяет достигать большей эффективности при меньших дозах); возможность индивидуализации лечения.

2. Основные трудности при разработке препаратов связаны с гетерогенностью опухолевых антигенов и нежелательной иммуногенностью моноклональных антител. Вследствие генетической нестабильности в опухолевых клетках происходят частые мутации, что приводит к изменениям в структуре поверхностных антигенов, что снижает клиническую эффективность высокоспецифичных иммуноглобулинов.

Литература

1. Противоопухолевые моноклональные антитела [Текст]* / Ж. И. Авдеева, А. А. Солдатов, М. В. Киселевский и др. // Иммунология. – 2017. – № 5. – С. 261–265.
2. Ben-Kasus T., Schechter B., Lavi S., Yarden Y., Sela M. Persistent elimination of ErbB-2/HER2-overexpressing tumors using combinations of monoclonal antibodies: relevance of receptor endocytosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – № 106 (9): P. 3294–3299.