

УДК 616-006.03

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Халикова Р.А., Шафикова М.Р., Нуркатова Н.Е.

Научный руководитель: Князева О.А.

Башкирский государственный медицинский университет,

Уфа, e-mail: halikovarenata1999@mail.ru

Онкологические заболевания являются глобальной проблемой для человечества. У нескольких десятков миллионов жителей ежегодно диагностируют рак. Именно поэтому учеными разрабатываются эффективные меры по борьбе с этим заболеванием. Одной из современных методик является иммунотерапия моноклональными антителами, которая обладает несомненной эффективностью при борьбе со злокачественными опухолями, так как действие моноклональных антител носит точечный характер, направленный против белковых молекул в опухолевых клетках. Моноклональные антитела (МАТ) – это антитела лабораторного производства, связывающиеся с конкретными антигенами, например, с рецепторами раковых клеток, и при этом отсутствующие у нормальных клеток. В настоящем обзоре представлены современные сведения о моноклональных антителах и их использовании в медицине. Освещены вопросы истории создания моноклональных антител, принципиальная схема получения моноклональных антител с метаболической селекцией гибридов, их свойства, области применения. Даны сведения об использовании моноклональных антител в реакциях, основанных на взаимодействии антигена с антителом.

Ключевые слова: моноклональные антитела, онкологические заболевания, механизм терапевтического действия антител

MONOCLONAL ANTIBODIES IN THERAPY OF ONCOLOGICAL DISEASES

Halikova R.A., Shafikova M.R., Nurkatova N.E.

Scientific director: Knyazeva O.A.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: halikovarenata1999@mail.ru

Oncological diseases are a global problem for mankind. A few tens of millions of people annually diagnosed with cancer. That is why scientists are developing effective measures to combat this disease. One of the modern methods is immunotherapy by dint of monoclonal antibodies, which is very effective in the fight against malignant tumors as the action of monoclonal antibodies has point-like nature, which is directed against molecules of protein in tumor cells. Monoclonal antibodies are produced in laboratory antibodies. They bind to specific antigens, for instance, with receptors which are located cancer cell and in the same time are not present on normal cells. This review presents current information about monoclonal antibodies and their use in medicine. The questions such as the history of creation of monoclonal antibodies, the basic scheme of obtaining monoclonal antibodies with metabolic selection of hybrids, their properties, and the field of application are discussed. Information about the use of monoclonal antibodies in reactions based on the interaction of the antigen with the antibody is provided.

Keywords: monoclonal antibodies, oncological diseases, the mechanism of therapeutic action of antibodies

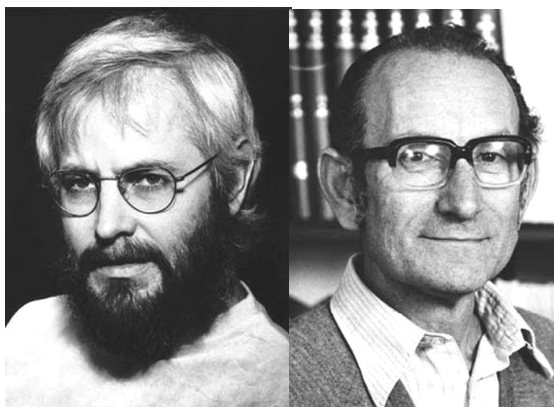
В 1970-х годах молодой немецкий иммунолог Георг Келер изучал генетическую изменчивость антител. Для исследования надо было изолировать клон антителообразующих клеток (АОК) – плазматических клеток (производных от В-лимфоцитов). Необходимо отметить, что В-лимфоциты могут жить только в организме хозяина, и в искусственной питательной среде они быстро гибнут. Их длительное культивирование вне организма невозможно. Наоборот, клетки опухоли из плазматических клеток, называемые плазматомами или миеломами, хорошо культивируются и размножаются in vitro и их называют «бессмертными».

Георг Келер Цезарь Мильштейн

Для реализации проекта Келер поехал в Англию, в лабораторию Цезаря Мильштейна, изучавшего клоны плазматома, и они вместе

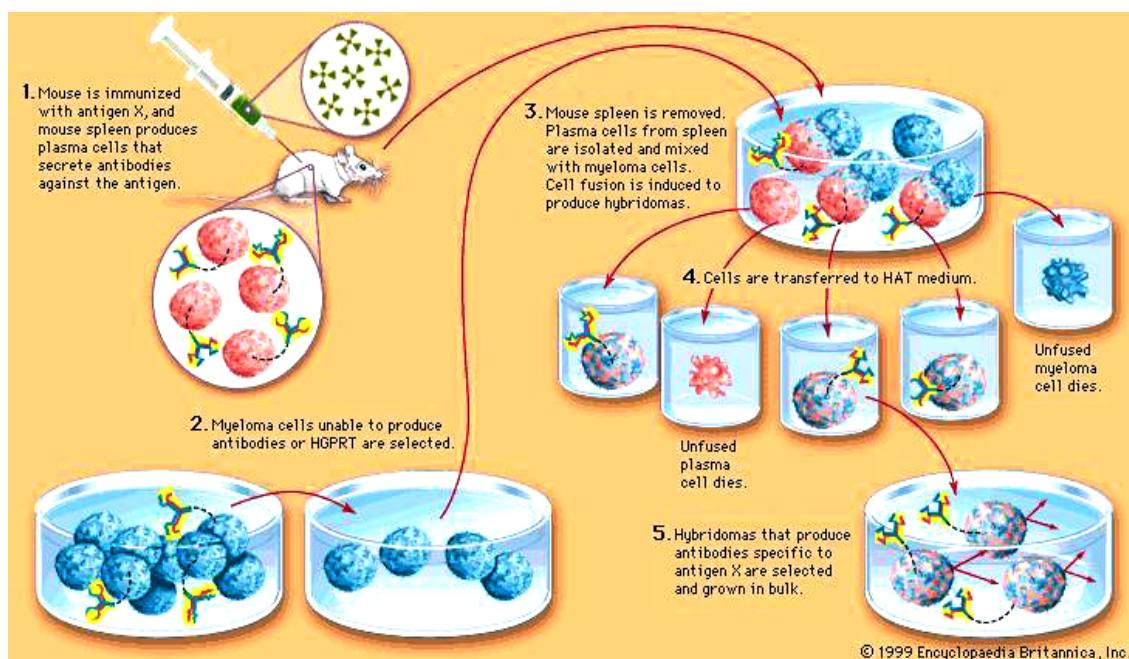
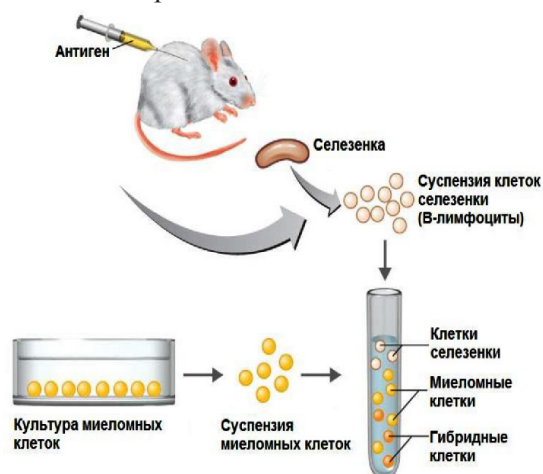
разработали оригинальный подход к этой проблеме: решили получить гибрид нормальной антителообразующей клеткой (АОК) и опухолевой клетки. В случае успеха такой гибрид унаследовал бы от нормальной клетки способность к синтезу антител, а от опухолевой – бессмертие и способность к неограниченному и неконтрольному росту. Это им удалось осуществить, создав гибридную технологию.

Метод гибридизации соматических клеток in vitro осуществляется путем слияния разнородных клеток. Разнородные клетки, у которых слились оболочки, образовывали гибриды, которые сохраняли способность к точным делениям. Таким образом, возникал истинный гибрид, потомок двух соматических клеток, или гибридома. Келер и Мильштейн получили гибридому между нормальной АОК и опухолевой, миеломной клеткой.

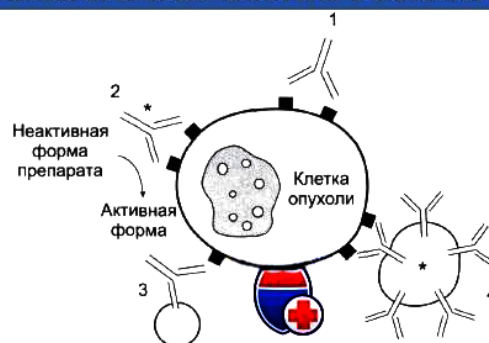


Моноклональные антитела (МАТ) – это антитела лабораторного производства, связывающиеся с конкретными антигенами, например, с рецепторами раковых клеток, и при этом отсутствующие у нормальных клеток. Для создания МАТ мышам вводят раковые клетки человека, затем клетки селезенки, продуцирующие антитела, сливают с клетками мышиной миеломы, получая гибридную клетку – гибридому, которая путем деления производит идентичные дочерние клетки или клоны – отсюда термин «моноклональные». Антитела, секретируемые различными клонами, проверяются на способность узнавать свой антиген. С помощью этих бессмертных клеток гибридом могут быть получены большие количества антител. Поскольку антитела мыши могут сами вызывать иммунный ответ у людей, в мышиных антителах часто заменяют большую часть мышиного антитела на человеческие [1,3,4].

Для получения больших объемов жидкости, содержащей моноклональные антитела, гибридомы могут быть введены внутрибрюшинно мышам реципиентам. В результате в брюшной полости вырастает солидная опухоль и накапливается асцитическая жидкость, являющаяся источником моноклональных антител. Полученные клоны можно заморозить при -70°C и длительно сохранять. Их можно культивировать и накапливать антитела в культуральной среде, а можно привить мышам, где они будут расти и накапливать колоссальные количества моноклональных антител. От одной мышки можно получить антител не меньше, чем от кролика. Эти антитела не содержат посторонних антител и настолько однородны, что могут рассматриваться как чистые химические реагенты.



Моноклональные антитела в лечении рака



Таким образом, клоны-продуценты моноклональных антител (гибридомы) получают слиянием антителообразующих клеток лимфоидной ткани иммунизированного животного и клеток плазматомы. Полученные в результате клетки наследуют от лимфоцитов способность к секреции антител и от клеток миеломы способность к неограниченному росту *in vitro* [5].

В терапии опухолей используют два типа МАТ: простые (не связанные ни с какими цитотоксическими веществами) и конъюгированные – МАТ, лечебный эффект которых обусловлен присоединенными к антителу веществами (радиоактивными частицами, цитостатиками или токсинами). Механизм терапевтического действия антител можно рассмотреть на примере алемтузумаба – МАТ против антигена лимфоцитов CD52, обладающих противоопухолевым и иммуносупрессивным действием, направленного на лечение хронического лимфолейкоза и кожной Т-клеточной лимфомы. Вариабельный регион алемтузумаба соединяется с антигеном CD52 на поверхности лимфоцитов, а константный регион – с Fc-рецепторами на поверхности цитотоксических клеток, которые уничтожают мишень. Кроме того, препарат активирует систему комплемента, что приводит к образованию комплекса, разрушающего мембрану злокачественной клетки. Именно эти два механизма, а также индукция апоптоза считаются основными в действии МАТ. Характер иммунотерапии зависит от разновидности опухоли. Так, при раке легкого используется авастин – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов, нейтрализуя его [2].

Действие mAb на клетку опухоли:

1 – антитело mAb связывается с антигеном опухолевой клетки и вызывает или ее комплемент-зависимую гибель, или гибель в результате антителозависимой атаки макрофагами.

2 – с mAb связан радиоактивный изотоп, токсин или цитокин, вызывающие гибель клетки. Также с антителами может быть связан фермент, участвующий в превращении препарата в активную форму.

3 – биспецифические mAb. Один сайт связывается с опухолевой клеткой, другой – с киллерной эффекторной клеткой.

4 – антитела mAb связаны с липосомами, которые содержат химиотерапевтические препараты или токсины.[6]

Разработка новых моноклональных антител и совершенствование схем терапии злокачественных опухолей с их помощью является одним из наиболее перспективных направлений в онкологии, дающих больше шансов на продление активных лет жизни онкологическим больным.

Список литературы

1. Ефетов К.А., Тэттин С.Ю., Князева О.А. Штамм гибридных культивируемых клеток животных *Mus musculus* L., используемый для получения моноклональных антител к IgG человека. Патент на изобретение *RUS 2008350*.
2. Иммунотерапия при лечении рака <http://onkolib.ru/lechenie-raka/immunoterapiya/>
3. Князева О.А., Ефетов К.А., Тэттин С.Ю., Троицкий Г.В. Штамм гибридных культивируемых клеток *Mus musculus* L., используемый для получения преципитирующих моноклональных антител к IgG человека. Патент на изобретение *RUS 2010856*.
4. Князева О.А., Камилов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. – 284 с.
5. Моноклональные антитела. Использование в диагностике заболеваний и лечебные моноклональные антитела.: Методические рекомендации для студентов лечебного, педиатрического, стоматологического и фармацевтического факультетов. / Ю.И.Будчанов. – Тверь. 2012г.- 22 с.
6. http://meduniver.com/Medical/onkologia/monoklonalnie_antitela_dlia_lechenia_raka.html MedUniver