

МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА У ЛІКУВАННІ РАКУ

Нестеренко В. П.

КПІ ім. Ігоря Сікорського, nesterenko.valentyna@iim.kpi.ua

Онкологічні захворювання займають одне з перших місць за рівнем захворюваності та смертності. Обмежувальним факторами традиційних методів лікування раку, таких як променева терапія та хіміотерапія, є поява серйозних токсичних ефектів, які призводять до появи у пацієнтів численних побічних ефектів. Імунотерапевтичні підходи використовують компоненти власної імунної системи пацієнта для вибіркового впливу на ракові клітини, тим самим пом'якшуючи багато побічних ефектів. Унікальність моноклональних антитіл у лікуванні раку полягає у їхній здатності безпосередньо вбивати пухлинні клітини, одночасно залучаючи імунну систему хазяїна для розвитку довготривалих ефекторних реакцій проти пухлини. Поєднання багатогранного механізму дії з цільовою специфічністю відрізняє терапію моноклональними антитілами від традиційних методів лікування [1].

Антитіла є надзвичайно універсальними як платформи для розробки нових терапевтичних засобів, що застосовують для реалізації потенціалу таргетної терапії. Відкриття цільових пухлин-специфічних антигенів викликало інтерес до розробки імунотерапії. На даний час відомо три класи цитотоксичних моноклональних антитіл. Перший клас включає некон'юговані антитіла, які здатні самостійно викликати загибель пухлинних клітин. Два інших класи представлені антитілами кон'югованими з молекулами ефектора, що можуть включати цитотоксичні препарати, імунотоксини і радіонуклідні агенти, та антиідіотипічними антитілами [2].

Основним прямим механізмом, за допомогою якого більшість некон'югованих антитіл індукують загибель пухлинних клітин, є блокада передачі сигналів рецептором фактора росту. Зростання пропухлин і сигналізація про виживання порушуються, коли антитіла зв'язують цільові рецептори фактора росту і маніпулюють їх станом активації або блокують зв'язування ліганду. Наприклад, при різних видах раку пухлинні клітини експресують у надлишку рецептор епідермального фактора росту (EGFR). Передача сигналів через цей рецептор призводить до проліферації, міграції та інвазії пухлинних клітин. Анти-EGFR препарат цетуксимаб, що є химерним моноклональним антитілом IgG1, шляхом блокування зв'язування ліганду та димеризації рецепторів індукує апоптоз в пухлинних клітинах. Рецептор 2 епідермального фактора росту людини (HER2) – це рецептор тирозинкінази, який надмірно експресується при багатьох видах раку, але в першу чергу при карциномі яєчників і молочної залози. На відміну від EGFR він не має відомого ліганду, але утворює гетеродимери з іншими рецепторами фактора росту для посилення їх активації. Анти-HER2 моноклональні антитіла, шлягом інгібування гетеродимеризації порушують передачу сигналів. Трастузумаб був першим затвердженим FDA анти-HER2 моноклональним антитілом і залишається важливим компонентом при лікуванні посиленого раку молочної залози. Непрямі механізми дії моноклональних антитіл вимагають залучення компонентів імунної системи хазяїна і включають комплемент-залежну

цитотоксичність, антитілозалежний клітинний фагоцитоз і антитілозалежну клітинну цитотоксичність [3].

Останнім часом найуспішніші стратегії змістили фокус з націлювання на пухлинні антигени на підвищення протипухлинної активності імунних клітин. Активація та регуляція імунних клітин це складний процес, що має на меті інтегрувати різноманітні костимулюючі та коінгібіторні сигнали для контролю реакції імунних клітин на антиген.

Найбільш відомим і перспективним видом терапії моноклональними антитілами при лікуванні раку є блокада імунних контрольних точок – гальмівних рецепторів та шляхів, які відповідають за підтримання самотолерантності та модулювання імунних відповідей клітинами з метою скорочення пошкодження довколишніх тканин.

Наприклад, рецептор запрограмованої смерті-1 (PD-1) виступає гальмівною імунною контрольною точкою, що пов'язана із запрограмованим шляхом смерті в Т-клітинах. PD-1 експресується на активованих CD8⁺ Т-клітинах, Т-регуляторах, а також на активованих В-клітинах і клітинах природних кілерів та вважається основним регулятором функції ефektorних Т-клітин і тому розглядається як ключова контрольна точка-мішень. Відомо, що пухлинні клітини активізують ліганд PD-1, PD-L1, щоб вичерпати лімфоцити, що інфільтрують пухлину. Анти-PD-1 моноклональні антитіла, такі як ніволумаб та пембролізумаб зв'язуються з лігандом запобігаючи активації рецептора. Достовірна протипухлинна активність і сприятливий профіль токсичності терапії імунною блокадою контрольних точок закріпили моноклональні антитіла як одну з основ імунної терапії раку [4,5].

Таким чином імунотерапія моноклональними антитілами – перспективний метод лікування, що допомагає боротися з раком, при цьому знижуючи ризик виникнення побічних негативних ефектів для пацієнта. До того ж можливість конструювання моноклональних антитіл наштовхує на думку про можливість таргетної та персоналізованої терапії. Однак, деякі механізми дії імунних препаратів та їх клінічне значення все ще недостатньо вивчені, а клінічні дослідження показують, що найбільш ефективним є поєднання різних типів терапії.

Список використаної літератури:

1. Nelson A. L., Dhimolea E., Reichert J. M. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010. Vol. 9, no. 10. P. 767–774.
 2. Моисеенко В. М. Моноклональные антитела в лечении злокачественных опухолей. // ПРАКТИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ. 2003., №. 3 Т. 4. С. 148-156.
 3. Zahavi D., Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies*. 2020. Vol. 9, no. 3. P. 34.
 4. Blinatumomab vs chemotherapy among children with relapsed acute lymphoblastic leukemia / Motoharu S. et al. // *JAMA*. 2021. № 326. P. 359.
- Hargadon K. M., Johnson C. E., Williams C. J. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *International Immunopharmacology*. 2018. Vol. 62. P. 29–39.