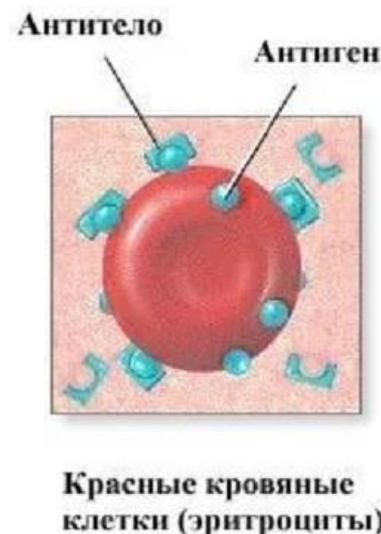


# Моноклональные антитела

## Моноклональные антитела

**(МАТ)** сегодня используются в терапии заболеваний, большинство из которых ещё несколько десятков лет назад считались неизлечимыми - онкологические, аутоиммунные, сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания, воспалительные реакции различного генеза, системный склероз

- идиопатический фиброз лёгких, гепатит В, СПИД, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аллергические реакции, мышечная дистрофия, болезнь Альцгеймера, астма, диабет и другие заболевания.
- Использование моноклональных антител в качестве терапевтических агентов явилось для медицины стратегическим этапом в смене **концепции лечения – от неспецифической к специфической (таргетной) терапии.**



Антигены - вирусы, грибки, бактерии, токсины, химикаты, посторонние частицы располагаются на поверхности клеток.

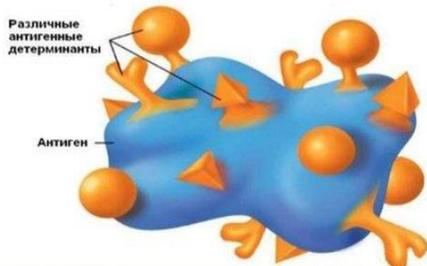
Иммунная система распознает антигены как чужеродные тела и вырабатывает антитела, которые нацелены на уничтожение антигенов.



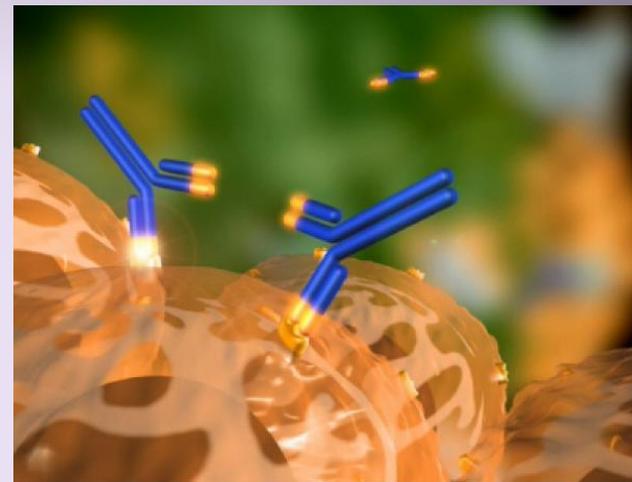
СПЕЦИФИЧНОСТЬ АГ ВЫРАЖАЕТСЯ ТЕМ, НАСКОЛЬКО ТОЧНО АНТИГЕННАЯ ДЕТЕРМИНАНТА СООТВЕТСТВУЕТ АНТИГЕН-СВЯЗЫВАЮЩЕМУ ЦЕНТРУ НА АТ.

### Антигенная детерминанта (Эпитоп)

- Участок АГ, распознаваемый иммунной системой и специфически связывающийся с антителами.



Моноклональные антитела связываются только с определённой детерминантной группой в молекуле антигена.



## Моноклональные антитела

*Моноклональные антитела* - это иммуноглобулины, синтезируемые одним клоном клеток. Антитела синтезируются в организме как проявление защитной реакции при попадании в него чужеродного вещества (антигена). Моноклональное антитело связывается только с одной антигенной детерминантой на молекуле антигена

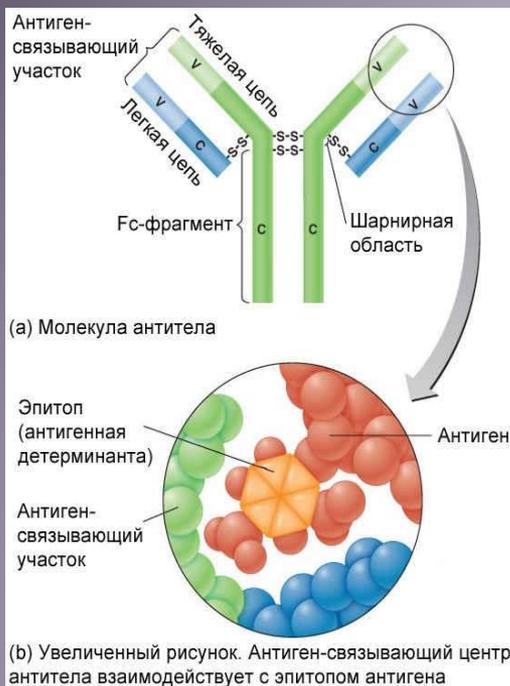


## Первый шаг — иммунизация людей антителами животных (XIX в. – начало XX в.)

В 1890 г. Эмиль Беринг из лаборатории Коха обнаружил, что при введении животным дифтерийного токсина у них в сыворотке появляется «антитоксин» (антитела). Перенос сыворотки, содержащей антитела, от животных больным дифтерией приводил к быстрому улучшению состояния и излечению. В отличие от вакцинации, активирующей собственный иммунный ответ. (Нобелевская премия 1901 г.).

## Второй шаг — расшифровка структуры моноклональных антител (30-70-е гг. XX в.)

Родни Портеру совместно с Джеральдом Эдельманом удалось определить последовательность **1300 аминокислот, входящих в белковую цепь антитела**, производимого клетками раковой опухоли миеломы. В результате исследований стало известно, что антитело имеет форму **буквы Y**, в которой нижняя часть (тяжёлая цепь) имеет постоянную структуру для разных антител, а плечи (лёгкие цепи) значительно различаются у различных антител. Именно эти плечи отвечают за связывание антитела с антигеном и его нейтрализацию. (Нобелевская премия 1972 г.).

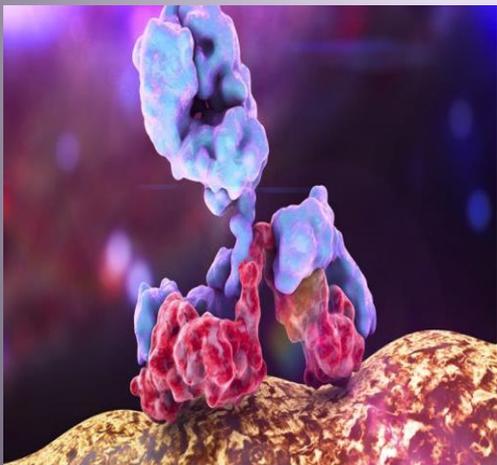


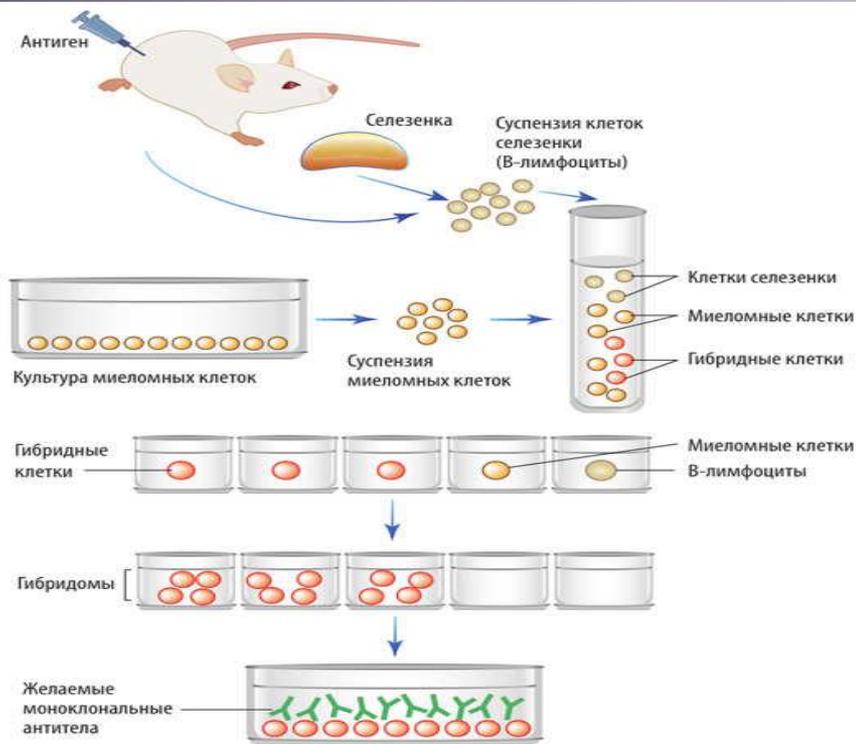
## Третий шаг — разработка первой технологии синтеза антител (70–80-е гг. XX в.)

Добиться быстрой выработки антител в лабораторных условиях удалось в 1975 году учёным Георгу Кёлеру и Сезару Мильштейну . Технология Кёлера и Мильштейна включала несколько этапов:

1. Мыши вводили нужный антиген.
2. У мыши вырабатывался иммунитет( антитела) к этому известному антигену.
3. Затем из селезёнки мыши выделялись клетки В-лимфоциты, вырабатывающие эти антитела.
4. Эти клетки (В-лимфоциты) с помощью особой технологии соединялись с клетками раковой опухоли (миеломы) с получением гибридомы, клетки которой непрерывно в большом количестве синтезировали антитела против известного антигена. Такая гибридома обладает свойством секретировать антитела, взятым у В-лимфоцита, и способностью к бесконечному делению, взятой у опухолевой клетки.

**(Нобелевская премия 1984 г.).**





#### Четвёртый шаг — применение искусственно синтезированных антител для лечения заболеваний (80-е гг. XX в.)

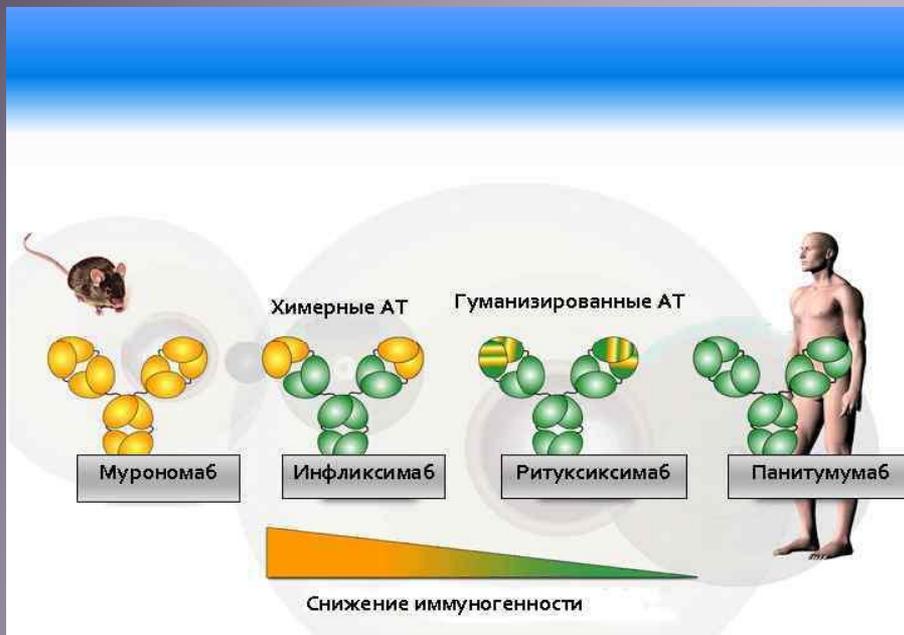
В 1979 г. впервые в мире учёные Филип Стащенко и Ли Надлер применили искусственно синтезированные моноклональные антитела, полученные из клеток мышей, против антигенов, которые вырабатываются на поверхности клеток раковых опухолей. Однако было выявлено, что **мышиные антитела** в незначительной степени связывались с опухолевыми антигенами и воспринимались организмом как чужеродные клетки. **(Первое поколение МАТ)**

#### Пятый шаг — создание химерных антител (90-е гг. XX в.)

В начале 90-х гг. с использованием молекулярно-биологических методов, основанных на применении рекомбинантной ДНК, были созданы **химерные антитела**. В химерных антителах часть «мышинной» молекулы с помощью методов генной инженерии заменялась на участок человеческого происхождения, а часть оставалась фрагментом мышинного происхождения. **(Второе поколение МАТ)**

#### Шестой шаг — создание гуманизированных и человеческих моноклональных антител (конец 90-х гг. XX в. — 2000-е гг. XXI в.)

В конце 90-х гг. с помощью методов генной инженерии удалось свести к минимуму процент мышинных последовательностей аминокислот в искусственно синтезируемых антителах, благодаря чему были получены **гуманизированные антитела**. **(Третье поколение МАТ)**  
**В 2000-х** годах усовершенствованные методы генной инженерии наконец позволили добиться долгожданного результата и получить **полностью человеческие** моноклональные антитела МАТ. **(Четвёртое поколение МАТ)**



## Номенклатура моноклональных антител

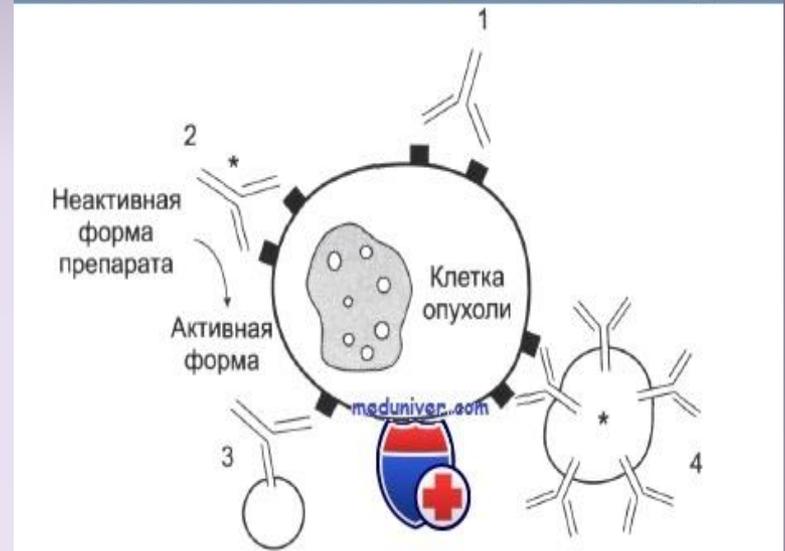
В октябре **2008 г.** на заседании Экспертной группы ВОЗ по международным непатентованным названиям (МНН) были утверждены рекомендации, касающиеся номенклатуры МАТ.

МНН моноклональных антител должны включать в себя:

- 1) **общую основу – маб;**
- 2) **подоснову, указывающую на источник получения МАТ:**

- о** — мышиное антитело,      - Мурино**о**маб
- аксо** — гибридное антитело
- кси** — химерное антитело      - Риту**к**си**ма**б
- у** — человеческое антитело      - Адалиму**у**маб

## Моноклональные антитела в лечении рака



## Анализ мирового рынка препаратов МАТ

Подавляющее большинство разрабатываемых сейчас препаратов – гуманизированные, либо человеческие. В среднем в год одобрение получают **4 новых препарата** на основе моноклональных антител.

Мировые продажи таких лекарств в **2019 году составили 85 миллиардов долларов**, продемонстрировав **рост на 95 % за пять лет**.

## Анализ мирового рынка препаратов МАТ

- Наибольшие объёмы продаж имеют препараты МАТ основных стран производителей -
- **1. Швейцарии -компании Roche** (препараты на основе МАТ, которые получили широкое распространение — «Мабтера» (27,3 % в денежном выражении) и «Герцептин» (47,5 % в денежном выражении) для терапии онкологических заболеваний).
- **2. США-компании «Эббот»** (препарат «Хумира» - иммунодепрессант);
- **3. Германии-компании «Мерк»** (препарат «Ремикейд») для лечения аутоиммунных заболеваний;  
препарат «Авастин» (15,3 % в денежном выражении) **компаний Genentech (США)/ «Хоффман Ля Рош» (Швейцария)** для терапии онкологических заболеваний.

К примеру, продажи препарата **адалимумаб (Хумира)** составили в 2019 году **13 миллиардов долларов**. Это наибольший показатель в истории для лекарства, произведённого средствами биотехнологии.

## Анализ рынка препаратов МАТ в России

В сентябре 2013 г. корпус по выпуску лекарственных средств на основе МАТ на территории особой экономической зоны «Санкт-Петербург» открыла российская биофармацевтическая **компания Biocad** (общий объём инвестиций в проект **\$52 млн**).

Мощность запущенного корпуса, а именно **160 кг моноклональных антител в год**, способна полностью удовлетворить потребности России в лекарственных средствах для лечения онкологических и аутоиммунных заболеваний.

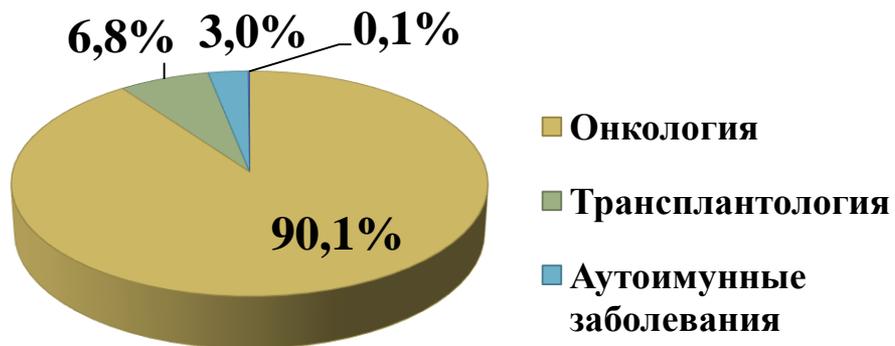
В первую очередь речь идёт о таких препаратах, как «Ритуксимаб» - (лимфомы), «Трастузумаб» (метастатическая карцинома молочной железы), «Бевацизумаб» (метастатический рак молочной железы):

Это препараты для лечения рака крови, лёгких, лимфатических узлов, молочной железы и других заболеваний.

Стоимость препаратов **Biocad** ниже цены импортных аналогов **примерно на 30 %**, а с **выходом на полную производственную мощность может уменьшиться на 35-40 %**.

## Объём продаж препаратов на основе МАТ на рынке России в 2019 г.

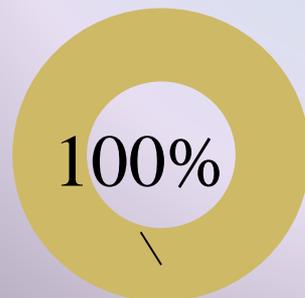
В денежном выражении



В натуральном выражении



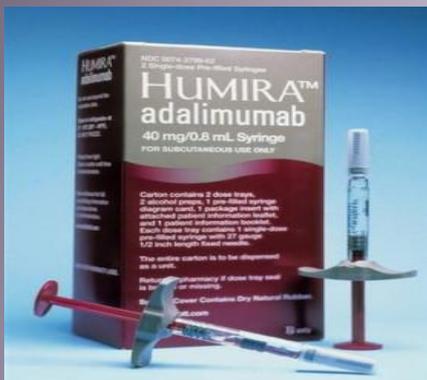
Лекарственные формы препаратов на основе МАТ



■ Инъекции и инфузии

## Клиническое применение препаратов на основе МАТ на примере

### ГУЗ «Елецкая городская больница № 2»



- **Хумира –адалимумаб- иммунодепрессант**
- Активный ревматоидный артрит средне-тяжёлой и тяжёлой степени.
- Активный анкилозирующий спондилит.
- (производитель Германия, цена за упаковку - **74000 руб**).



**Ацеллбия – (ритуксимаб) (противоопухолевое)**  
(производитель- БИОКАД Россия, цена за упаковку - **45000 руб.**)



**Ремикейд-инфликсимаб - химерное мышино-человеческое моноклональное антитело.**

Антагонист человеческого ФНО $\alpha$ .

**Показания -Ревматоидный артрит в активной форме**

(производитель-Нидерланды,  
Цена за упаковку - **41000 руб**).



### **Пролиа (деносумаб)-**

Ср-во, корректирующее метаболизм костной и хрящевой ткани

**Лечение постменопаузного остеопороза и остеопороза у мужчин при повышенном риске переломов.**

Производитель – Нидерланды,  
цена - **13705-00 руб.**



### **Тизабри (натализумаб) - Германия**

Для лечения пациентов с рассеянным склерозом, при котором в случае длительного течения могут развиваться онкологические заболевания

**Цена - 98151 руб.**

## Новые разработки препаратов на основе моноклональных антител

МАТ представляют собой крупные молекулы, которые **не способны проникать внутрь клетки или глубоко в ткани**. В связи с этими особенностями, учёные разрабатывают новое поколение лекарственных средств, которое объединит в себе преимущества МАТ и мелкомолекулярных препаратов. На этом пути сделано уже несколько важных научных открытий.

1. Первое из них — создание шведской компанией **Affibody** особых **«аффител»**, которые обладают свойствами обычных антител, но имеют в десятки раз меньшую молекулярную массу, что **позволяет им лучше проникать в ткани**.

2. Ещё одно достижение науки — разработка **«нанотел»** бельгийской компанией **Ablynx**. Эти препараты характеризуются высокой стабильностью, что позволяет использовать их **внутри и местно**.

3. Наконец, ещё одно сверхсовременное направление — разработка **доменовых антител** американской компанией **Domantis**. Эти антитела должны быть в десять раз меньше обычного антитела, что позволит применять их **внутри и ингаляционно**.

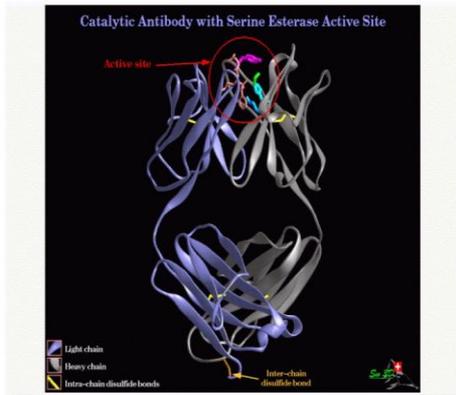
Минздрав обновил временные рекомендации по профилактике и лечению COVID-19. Десятая версия документа содержит уточнённые схемы лечения амбулаторных больных, назначения **таргетных препаратов и антикоагулянтов**.

### Патогенетическая терапия

1. Ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб или барицитиниб), **ингибитор ИЛ-17 (нетакимаб)** назначают при среднетяжёлой пневмонии, когда поражается менее 50 % лёгкого, или патологических изменениях, соответствующих КТ-1, и сочетании двух или более признаков:
  - нормальная сатурация на фоне температуры 37,5-37,9 °С в течение 3-5 дней,
  - увеличение СРБ в три или шесть раз и др.
2. **Ингибитор ИЛ-6 (олокизумаб), блокатор рецептора ИЛ-6 (левилимаб или сарилумаб)** назначают при поражении лёгких 50% и более, соответствующих КТ1-2, и сочетании двух или более признаков:
  - сатурация кислорода 94-97, одышка при физической нагрузке,
  - температура тела выше 38 °С в течение 3-5 дней,
  - повышение СРБ в 6-9 раз от референсных значений и др.
3. **Ингибитор рецептора ИЛ6 (тоцилизумаб, сарилумаб), ингибитор ИЛ1-бета (канакинумаб)** назначают при среднетяжёлой и тяжёлой пневмонии, поражении более 50 % лёгких, которые соответствуют КТ 1-4, и сочетании с двумя и более признаками:
  - сатурация 93 и ниже, одышка в покое,
  - температура тела выше 38 °С в течение 5 дней или возобновление лихорадки на 5-10-й - день болезни после «светлого промежутка»,
  - увеличение СРБ более 9 раз от референсных значений или увеличение СРБ в три раза на 8-14-й дни заболевания и др.

## Новые разработки препаратов на основе моноклональных антител

### КАТАЛИТИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА - АБЗИМЫ



- Ещё один интересный и очень перспективный в плане повышения активности и уменьшения нежелательных эффектов **особый типа МАТ – абзимы**, находящиеся в стадии разработки.
- **Абзимы – это антитела, обладающие ферментативной активностью.** Связываясь с лигандом, они способны необратимо его инактивировать за счёт расщепления на короткие фрагменты.

### Моноклональные антитела – новая эра в фармакологии и терапии

