

ПРЕПАРАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ОНКОЛОГИИ

© 2019 г. Ж. И. Авдеева^{1*}, А. А. Солдатов¹, М. В. Киселевский²,
В. П. Бондарев¹

*E-mail: avd-cytok@yandex.ru

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия;

²ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия

Поступила: 12.03.2019. Принята: 22.03.2019

Лекарственные препараты моноклональных антител, успешно применяемые в клинической практике для лечения онкологических заболеваний, являются результатом научных достижений биотехнологических разработок и исследований в области молекулярной иммунологии. Однако, несмотря на эффективность использования указанных биотерапевтических препаратов, остается много нерешенных вопросов, возникающих при разработке новых лекарственных препаратов на основе рекомбинантных белков и при их клиническом применении. Это связано с выбором антигена-мишени с учетом механизмов канцерогенеза при разработке препарата, всесторонней оценкой качественных характеристик рекомбинантного белка, обеспечением надлежащих условий производства, оценкой безопасности клинического применения, связанной, прежде всего, с проявлениями «нежелательной» иммуногенности лекарственного препарата.

Ключевые слова: моноклональные антитела, противоопухолевый иммунитет, эффективность, безопасность, физико-химическая и биологическая характеристика, оценка иммуногенности

DOI: 10.31857/S102872210006426-3

Адрес: 119002 Москва, Сивцев Вражек, д. 41, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ, Авдеева Жанна Ильдаровна.

Тел. 8 (499) 241-25-34.

E-mail: avd-cytok@yandex.ru.

Авторы:

Авдеева Ж. И., д.м.н., проф., Главный эксперт ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

Солдатов А. А., д.м.н., Главный эксперт ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

Киселевский М. В., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия;

Бондарев В. П., д.м.н., профессор, директор Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия.

Вопросам лечения онкологических заболеваний уделяется значительное внимание, т.к. по причинам летального исхода в большинстве развитых стран указанные заболевания уступают только сердечно-сосудистым заболеваниям. Несмотря на значительные успехи, многие во-

просы лекарственной терапии остаются в настоящее время нерешенными. Научные достижения в области молекулярной онкологии позволили определить основные механизмы канцерогенеза. Согласно современным представлениям злокачественный фенотип опухолевых клеток базируется на нечувствительности опухолевых клеток к сигналам контактного торможения и апоптоза, отсутствии регуляторного потенциала процесса пролиферации; способности опухолевых клеток к тканевой инвазии и метастазированию; стимуляции неконтролируемого ангиогенеза; приспособительной способности опухолей к «уклонению» от системы иммунологического надзора организма за опухолевым процессом [1].

Используемые для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями препараты химиотерапии подавляют пролиферацию всех быстро делящихся клеток, в то время как основной целью таргетной терапии является возможность воздействия на конкретные антигенные структуры, участвующие в механизмах канцерогенеза и роста опухолей. Современные препараты ока-

зывают непосредственное воздействие на клетки опухоли или на медиаторы, поддерживающие их рост, а также обеспечивают стимуляцию противоопухолевого иммунитета [2–3].

Благодаря современным разработкам в области биотехнологии, молекулярной биологии и иммунологии в настоящее время в клиническую практику внедрены биотерапевтические противоопухолевые препараты на основе моноклональных антител (МкАТ), которые характеризуются таргетным направленным действием на патогенетически значимые молекулярные мишени, ответственные за развитие опухолевого процесса. Лекарственные препараты МкАТ, направленные к опухолевым АГ или факторам роста, воздействуют избирательно на клетки опухоли, подавляя процессы их пролиферации, ангиогенеза и метастазирования, или индуцируют активацию противоопухолевого иммунитета. Указанные свойства препаратов МкАТ обеспечивают эффективность их клинического применения. Однако, в связи с тем, что препараты имеют белковую природу и не исключено присутствие чужеродных последовательностей в молекуле белка, несмотря на совершенствование разработки препаратов (химерные, гуманизированные, полностью человеческие рекомбинантные иммуноглобулины, модифицированные МкАТ), а также в связи с длительностью их клинического применения возможно формирование иммунного ответа на препарат.

Вероятность развития иммунного ответа на лекарственный препарат зависит от характеристик препарата, наличия посторонних примесей, состава вспомогательных веществ, стабильности при хранении, совместимости с материалом первичной упаковки и инфузионной системы при клиническом применении. Физико-химические и биологические свойства препаратов на основе рекомбинантных белков зависят от соблюдения строгих условий технологии и контроля в процессе производства. Незначительные структурные изменения молекулы белка, профиля гликозилирования повышают иммуногенность терапевтического белка. Факторы, предрасполагающие к развитию иммунного ответа, включают также генетические особенности пациента, сопутствующую терапию и патологию, схему и путь введения препарата.

Развитие иммунного ответа сопровождается формированием антител (АТ) к препарату, что может влиять на фармакокинетику, эффективность и безопасность, провоцируя снижение терапевтической эффективности и развитие

как острых, так и замедленных иммуноопосредованных реакций. Формирование клеточного иммунного ответа также может быть причиной развития побочных реакций [4–5]. У пациентов с онкопатологией очень сложно установить истинную причину снижения эффективности проводимой терапии, связано ли это с развитием нейтрализующих АТ или прогрессированием основного заболевания. Развитие гуморального иммунного ответа может провоцировать острые инфузионные реакции, при этом анафилактические реакции, связанные с формированием IgE АТ, могут иметь тяжелые клинические последствия. Анафилактоидные инфузионные реакции не являются истинными аллергическими реакциями, их проявления могут быть смягчены путем проведения премедикации. Реакции замедленного типа, обусловлены образованием Т-клеток эффекторов или иммунных комплексов; как правило, причиной развития таких реакций являются нарушение режима дозирования и схемы введения препарата или замена препаратов, относящихся к одной группе. Тяжелым проявлением последствий развития иммунного ответа может быть массивный лизис опухолевых клеток, что требует необходимости тщательного выполнения рекомендаций, изложенных в инструкции по применению препарата.

При проведении клинических исследований на этапе разработки нового биотерапевтического препарата проводят оценку иммуногенного потенциала препарата. После регистрации препарата в рамках выполнения фармаконадзора и на основании анализа опыта клинического применения данные по оценке безопасности препарата, связанной с «нежелательной» иммуногенностью, уточняются. Внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов нового поколения на основе МкАТ обеспечивает повышение эффективности терапии пациентов с онкологическими заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Teng M. W., Galon J., Fridman W. H., Smyth M. J.* From mice to humans: developments in cancer immunotherapy. *J Clin Invest.* 2015 Sep; 125(9):3338–46. doi: 10.1172/JCI80004. PMID: 26241053.
2. *Mellman I., Coukos G., Dranoff G.* Cancer immunotherapy comes of age. *Nature.* 2011; 480(7378): 480–9.
3. *Vannemann M., Dranoff G.* Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nature Rev Cancer.* 2012; 12: 237–50.
4. *Schellekens H.* Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin. Ther.* 2002; 24: 1720–40.

5. Bartelds G. M., Kriekaert C. L., Nurmohamed M. T., van Schouwenburg P. A., Lems W. F., Twisk J. W., Dijkmans B. A., Aarden L., Wolbink G. J. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011; 305: 1460–8.

MEDICINES OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN ONCOLOGY

© 2019 Zh. I. Avdeeva^{1*}, A. A. Soldatov¹, M. V. Kiselevskiy²,
V. P. Bondarev¹

*E-mail: avd-cytok@yandex.ru.

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia;

²Russian Cancer Research Center named after N. N. Blokhin» of the of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Received: 12.03.2019. **Accepted:** 22.03.2019

The medicines of monoclonal antibody which are successfully applied in clinical practice to treatment of oncological diseases are result of scientific achievements of biotechnology developments and researches in the field of molecular immunology. However, despite efficiency of use of the specified bi-therapeutic drugs, remains many unresolved questions evolving when developing new medicines from recombinant proteins and at their clinical use. It is connected with the choice of a target antigen taking into account carcinogenesis mechanisms when developing medicine, comprehensive assessment of qualitative characteristics of recombinant protein, providing appropriate conditions of production, assessment of safety of a clinical use connected, first of all, with manifestations of «undesirable» immunogenicity of medicine.

Key words: monoclonal antibody, anti-tumor immunity, efficiency, safety, physico-chemical and biological characterization, assessment of immunogenicity

Authors:

Avdeeva Zh. I., ☒ PhD, professor, Chief Expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations, Moscow, Russia. **E-mail:** avd-cytok@yandex.ru.;

Soldatov A. A., PhD, Chief Expert of Office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center for examination and control of medical immunobiological preparations, Moscow, Russia;

Kiselevskiy M. V., PhD, professor, Head of the laboratory of cellular immunity, Russian Cancer Research Center named after N. N. Blokhin» of the of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

Bondarev V. P., PhD, professor, Director of Centre of expertise of the medical immunobiological preparations quality, Moscow, Russia.