



СИНТЕЗ НОВЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ РАКА: СТРАТЕГИИ РАЗРАБОТКИ И КЛИНИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ БИС- СПЕЦИФИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ

Петровская Юлия Николаевна

Доктор биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной онкологии Научно-исследовательский институт молекулярной онкологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
г. Москва, Российская Федерация

Морозов Андрей Игоревич

Аспирант лаборатории молекулярной онкологии Научно-исследовательский институт молекулярной онкологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
г. Москва, Российская Федерация

Аннотация

Настоящая статья посвящена ключевым достижениям и актуальным стратегиям в области разработки **моноклональных антител (мАТ)** нового поколения для лечения злокачественных новообразований. Иммуноterapia, в частности терапия на основе ингибиторов контрольных точек, кардинально изменила подходы к онкологическому лечению, однако проблема **первичной и приобретенной резистентности** остается критической. Мы анализируем методологические подходы к **инженерной модификации антител**, фокусируясь на создании **бис-специфических (BsAb)** и **мульти-специфических конструкций**. Подробно рассматривается механизм действия BsAb, способных одновременно связывать **антигены на поверхности опухолевой клетки и эффекторные клетки иммунной системы (Т-лимфоциты или NK-клетки)**, обеспечивая тем самым прямое перенаправление цитотоксической активности. Обсуждается роль гуманизации, химеризации и **оптимизации аффинности** как ключевых этапов синтеза, определяющих фармакокинетические и иммуногенные свойства конечного терапевтического агента. Представленные данные подтверждают, что переход к мульти-специфическим платформам является наиболее перспективным направлением для преодоления иммуносупрессивного микроокружения опухоли и достижения устойчивого клинического ответа у пациентов с метастатическими формами рака.

Ключевые слова: иммунотерапия рака, моноклональные антитела, бис-специфические антитела, ингибиторы контрольных точек, молекулярная онкология, резистентность, инженерия антител, Т-клетки, цитотоксичность.

1. Введение

Онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин смертности во всем мире, несмотря на значительный прогресс в хирургии, химиотерапии и лучевой терапии. В последние два десятилетия **иммунотерапия** заняла центральное место в арсенале противораковых средств, доказав свою способность обеспечивать долгосрочную ремиссию при ранее инкурабельных злокачественных новообразованиях. Основопологающий принцип иммунотерапии состоит в использовании или стимуляции собственной **иммунной системы** пациента для распознавания и уничтожения опухолевых клеток. Среди всех иммунотерапевтических агентов, **моноклональные антитела (мАТ)** играют ключевую роль, выступая как высокоточные "молекулярные наводчики". Однако, несмотря на успехи таких препаратов, как ингибиторы контрольных точек (например, анти-PD-1 или анти-CTLA-4), значительная часть пациентов демонстрирует **отсутствие ответа** на терапию, а у многих со временем развивается **приобретенная резистентность**. Эти ограничения диктуют острую необходимость в разработке **мАТ следующего поколения**, которые обладают повышенной эффективностью, способностью преодолевать иммуносупрессию опухолевого микроокружения и более сложным, многоцелевым механизмом действия.

Целью данного исследования является систематизация и детальное рассмотрение современных **биотехнологических и молекулярно-инженерных подходов**, направленных на создание новых, multifunctional антител, в частности **бис-специфических конструкций**, для повышения противоопухолевого иммунного ответа и улучшения клинических исходов в онкологии.

2. Молекулярно-Биологические Основы Проектирования Антител

Проектирование терапевтических антител является сложным многостадийным процессом, начинающимся с идентификации **клинически значимой мишени** на поверхности опухолевых или иммунных клеток. Традиционные моноклональные антитела нацелены на один антиген, выполняя функцию блокирования сигнального пути (например, EGFR) или привлечения эффекторных клеток через **антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC)**, опосредованную Fc-фрагментом. Однако для повышения эффективности, особенно в случаях солидных опухолей, требуется усовершенствование самой структуры молекулы.

Основными этапами инженерного синтеза являются:

Идентификация и оптимизация переменных доменов: Сначала проводится отбор или генерация переменных доменов (VHH, VH/VL), обладающих высокой

аффинностью и специфичностью к целевым антигенам. Этот процесс может включать использование фагового дисплея или библиотек синтетических антител.

Гуманизация: Поскольку исходные антитела часто получают от мышей, они обладают высокой иммуногенностью для человека. Процесс **гуманизации** заключается в замене большинства мышиных последовательностей на соответствующие человеческие, сохраняя при этом критические **комплементарно определяющие регионы (CDR)**, ответственные за связывание антигена. Это существенно снижает риск развития нежелательных иммунных реакций и продлевает циркуляцию препарата в организме.

Модификация Fc-фрагмента: Для усиления или, наоборот, для устранения функций ADCC и комплементзависимой цитотоксичности (CDC) в постоянную (Fc) часть антитела вносятся мутации. Например, инженерия Fc-фрагмента может быть направлена на **улучшение связывания** с рецепторами Fc γ R на NK-клетках для повышения цитотоксичности или на **продление периода полувыведения** через оптимизацию связывания с рецептором FcRn.

Эти фундаментальные модификации закладывают основу для создания более сложных, мультифункциональных конструкций, способных решать проблемы неоднородности опухоли и низкой иммуногенности.

3. Биотехнологические Стратегии Синтеза Бис-специфических Антител

Бис-специфические антитела (BsAb) представляют собой класс мАТ, способных одновременно связывать **два различных антигена**. Эта двойная специфичность открывает принципиально новые терапевтические возможности, главная из которых — **перенаправление иммунных клеток**.

Основное и наиболее клинически значимое применение BsAb — это **Т-клеточный ретаргетинг**. В этом случае одна "рука" антитела связывает специфический антиген, высоко экспрессируемый на поверхности опухолевой клетки (например, CD19 при В-клеточных лимфомах), а вторая "рука" связывает активационный рецептор на поверхности цитотоксического Т-лимфоцита, чаще всего **CD3**. Такое связывание формирует временный **иммунологический синапс** между Т-клеткой и опухолевой клеткой, инициируя мощный, МНС-независимый цитотоксический ответ, даже если опухолевая клетка имеет низкую иммуногенность.

В зависимости от наличия Fc-фрагмента и способа соединения доменов, BsAb делятся на два основных типа, требующих различных биотехнологических подходов:

1. **Форматы на основе Fc-фрагмента (IgG-подобные):** Эти конструкции сохраняют полноразмерную структуру антитела и обладают длительным периодом полувыведения. Их синтез часто сопряжен с проблемой **неправильного спаривания тяжелых и легких цепей (mispairing)**. Для

преодоления этой проблемы были разработаны инженерные стратегии, такие как "Knobs-into-Holes" (Шипы-в-отверстия) и "Electrostatic Steering" (Электростатическое наведение), которые облегчают правильное димеризацию двух разных тяжелых цепей в ходе клеточного производства.

2. **Форматы без Fc-фрагмента (Fragment-based):** Сюда относятся такие конструкции, как **биспецифические Т-клеточные энгажеры (BiTEs)**, которые представляют собой тандем двух scFv (одноцепочечных переменных фрагментов). Эти конструкции очень малы и высокоэффективны в перенаправлении, однако их главный недостаток — **очень короткий период полувыведения** в крови, требующий длительных инфузий. Их синтез осуществляется путем экспрессии химерного гена в бактериальных или дрожжевых системах.

Успешный синтез BsAb требует не только передовых методов **рекомбинантной ДНК-технологии**, но и тщательной **оптимизации производственных клеточных линий** (чаще всего CHO-клеток) для обеспечения высокого выхода и чистоты конечного белка.

4. Клинический Потенциал и Преодоление Резистентности

Клиническая эффективность бис-специфических антител уже доказана. Например, blinatumomab (BiTE, нацеленный на CD19 и CD3) продемонстрировал впечатляющие результаты в лечении рецидивирующего острого лимфобластного лейкоза. Однако истинный потенциал BsAb заключается в их способности **преодолевать механизмы резистентности**, возникающие при традиционной монотерапии.

Механизмы преодоления резистентности включают:

Ретаргетинг: BsAb могут активировать Т-клетки независимо от наличия у опухолевой клетки **МНС-молекул**, которые часто снижают экспрессию, чтобы избежать иммунного распознавания. Прямое связывание CD3 обходит этот ключевой механизм уклонения.

Использование двойных мишеней: Опухоли часто гетерогенны, и отдельные клоны могут терять экспрессию одного антигена (например, CD19), вызывая рецидив. Разработка **мульти-специфических антител** (три- и более специфичных), нацеленных сразу на два или три разных опухолевых антигена, позволяет снизить вероятность **антиген-негативного рецидива** и расширить спектр пациентов, реагирующих на лечение.

Модуляция микроокружения: Антитела могут быть разработаны для одновременного блокирования **иммуносупрессивных сигналов** (например, PD-1/PD-L1 или TGF- β) и активации цитотоксического ответа. Такой подход "два-в-одном" является наиболее перспективным для лечения плотных солидных опухолей, где иммуносупрессивное микроокружение играет ключевую роль в прогрессировании заболевания.

Фармацевтическая разработка сейчас активно движется в сторону создания **BsAb-конъюгатов** (например, соединение с цитотоксическим лекарством или радионуклидом), что сочетает высокую специфичность антитела с мощным цитотоксическим эффектом, доставляемым прямо в очаг опухоли.

Заключение

Синтез новых антител для иммунотерапии рака вышел на качественно иной уровень благодаря достижениям в области молекулярной инженерии. Эволюция от моно-специфических к **бис- и мульти-специфическим конструкциям** является прямым ответом на вызовы, связанные с гетерогенностью опухоли и иммунной резистентностью. **Т-клеточный ретаргетинг** посредством BsAb уже доказал свою клиническую значимость, особенно в гематологической онкологии. Дальнейшие исследования будут сосредоточены на: **Разработке новых платформ** для синтеза IgG-подобных BsAb с минимальным количеством неправильно спаренных продуктов. **Идентификации оптимальных комбинаций мишеней** для солидных опухолей (например, активация NK-клеток совместно с блокированием ингибиторных рецепторов). **Улучшении проникающей способности** BsAb в опухолевое микроокружение. Внедрение этих высокотехнологичных молекулярных инструментов в широкую клиническую практику обещает дальнейшую революцию в онкологии, превращая многие ранее неизлечимые формы рака в хронические заболевания.

Литература

1. Слесарева Л.А., Козлов Ю.П. Моноклональные антитела в онкологии: от теории к практике. — М.: Медицина, 2018.
2. Кулаков В.П. Иммуноterapia злокачественных новообразований. — СПб.: СпецЛит, 2021.
3. Kontermann R. E. Dual targeting strategies with bispecific antibodies. // *mAbs*, 2012, Vol. 4, No. 2, pp. 183–192.
4. Spiess C., Zhai Q., Carter P. J. Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. // *Molecular Immunology*, 2015, Vol. 67, No. 2, pp. 95–106.
5. Weiner L. M., Dhodapkar M. V., Ferrone S. Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. // *Nature Reviews Cancer*, 2021, Vol. 21, pp. 273–288.