

# PRZECIWCIAŁEM W NOWOTWÓR

Piotr Kamont

Układ immunologiczny człowieka, podobnie jak układy immunologiczne innych kręgowców, pomimo skomplikowanej budowy swoje działanie opiera na jednej prostej zasadzie: własne – nie ruszaj, obce – zniszcz za wszelką cenę. Swoistym dokumentem tożsamości są dla niego antygeny; to na ich podstawie decyduje, czy dana cząsteczka jest swoja, czy też obca.

Antygeny to specyficzne dla każdego organizmu cząsteczki występujące na powierzchni komórek, takie jak białka, RNA, DNA czy niektóre węglowodany. Jeżeli układ immunologiczny rozpozna obcy antygen, wywołuje odpowiednią reakcję obronną, m.in. pobudzając limfocyty B do produkcji przeciwciał.

Łączą się one z tym antygenem, co wywołuje dalszą reakcję obronną organizmu. W ten sposób organizm zwalcza wirusy, bakterie czy pasożyty.

### Wróg wewnętrzny

Zdarza się, że zagrożenie nie pochodzi z zewnątrz. Organizm człowieka jest stale wystawiony na działanie

czynników powodujących mutacje na poziomie komórkowym. Uszkodzone komórki nie są w stanie pełnić swoich funkcji, mogą też na przykład dzielić się w sposób niekontrolowany, stanowiąc istotne zagrożenie. Jeśli takie zmutowane komórki posiadają inne niż charakterystyczne dla organizmu antygeny, układ

immunologiczny rozpoznaje je jako obce i eliminuje. Jeśli jednak są one prawie identyczne ze swoistymi antygenami organizmu, organizm nie jest w stanie ich usunąć. Taka sytuacja występuje w wypadku niektórych typów komórek nowotworowych, które zwykle bardzo przypominają komórki określonych tkanek.

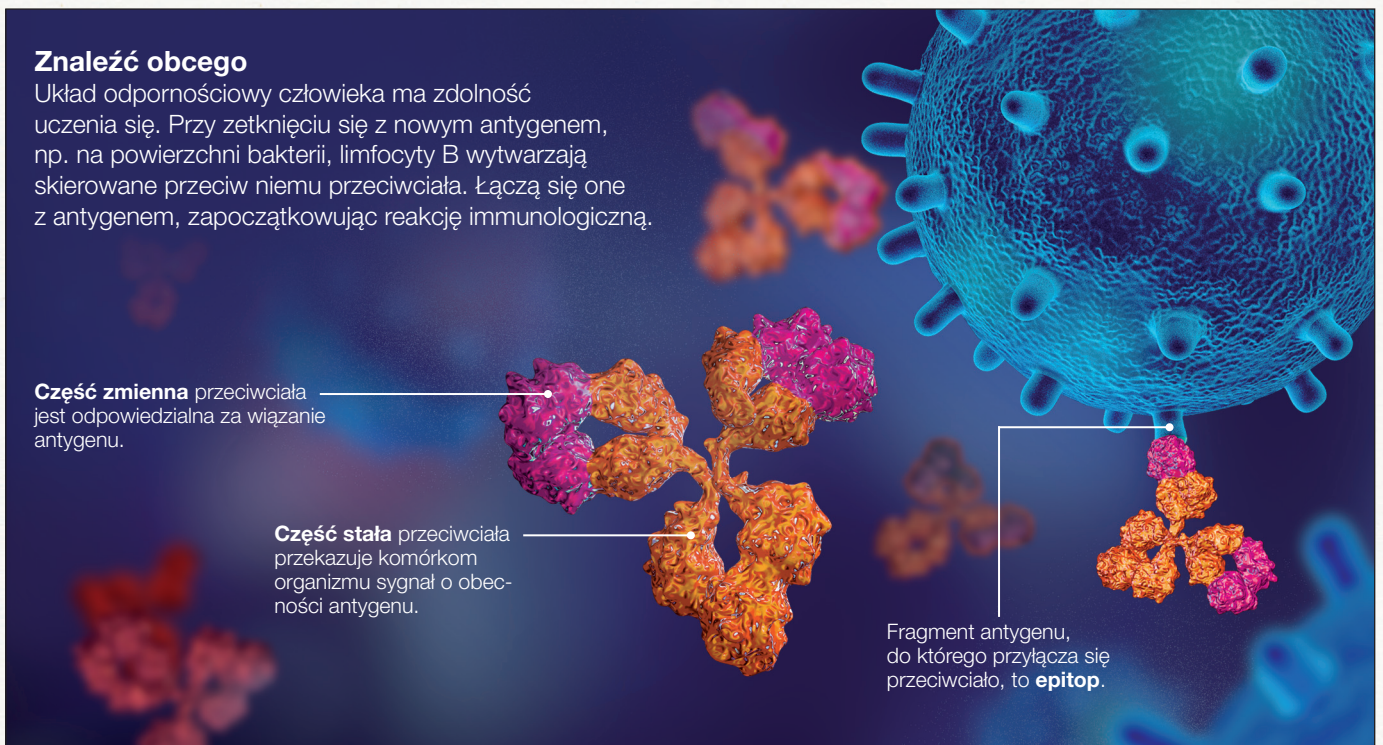
### Znaleźć obcego

Układ odpornościowy człowieka ma zdolność uczenia się. Przy zetknięciu się z nowym antygenem, np. na powierzchni bakterii, limfocyty B wytwarzają skierowane przeciw niemu przeciwciała. Łączą się one z antygenem, zapoczątkowując reakcję immunologiczną.

**Część zmienna** przeciwciała jest odpowiedzialna za wiązanie antygeny.

**Część stała** przeciwciała przekazuje komórkom organizmu sygnał o obecności antygeny.

Fragment antygeny, do którego przyłącza się przeciwciała, to **epitop**.

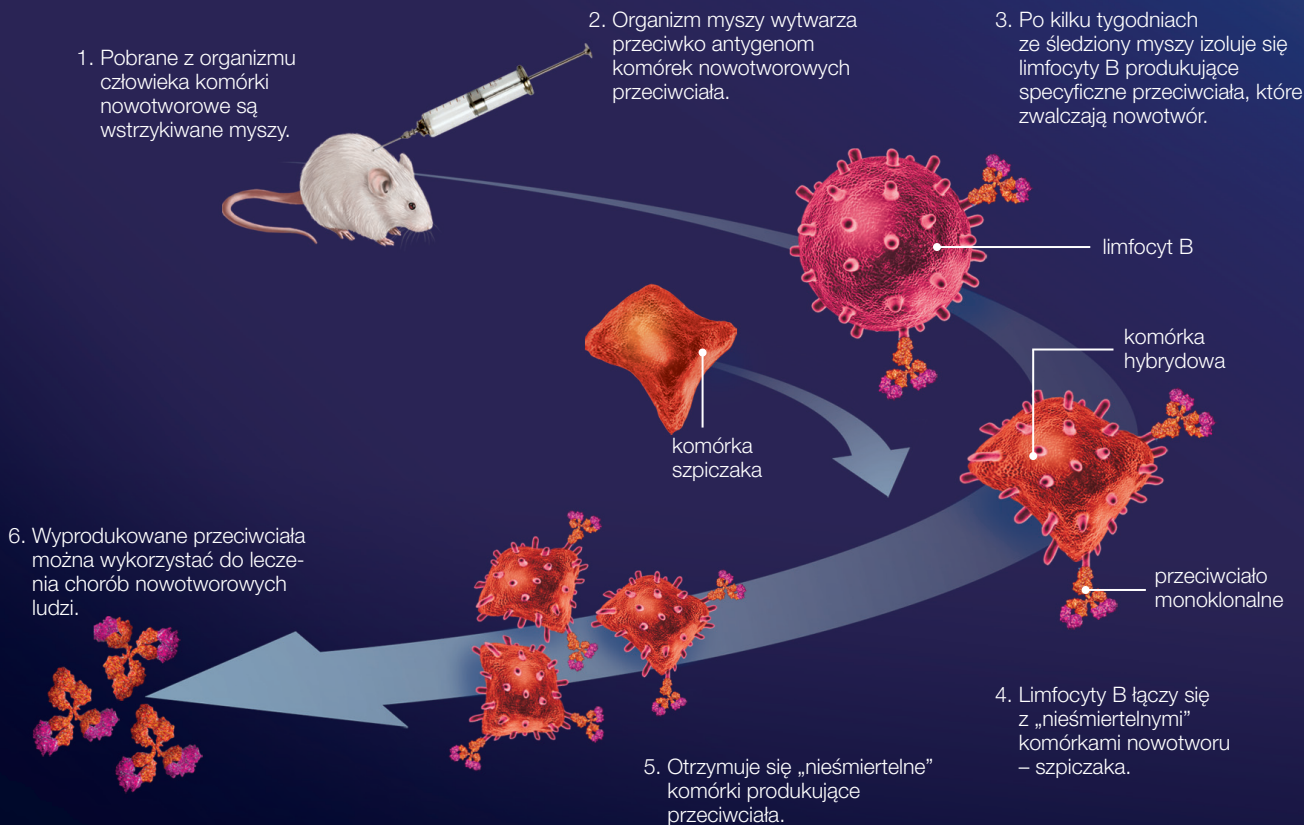




## Armia klonów

Przeciwciała monoklonalne to kopie przeciwciała otrzymywane z jednego klonu limfocytu B. Mają identyczną budowę, dlatego tak samo mocno wiążą się z tym samym, wybranym antygenem.

### Klasyczny proces otrzymywania przeciwciał monoklonalnych



Dlatego układ odpornościowy nie rozpoznaje ich jako obcych, a tym samym ich nie niszczy. To właśnie sprawia, że leczenie nowotworów jest tak trudne, a metody terapii są zwykle bardzo inwazyjne (chemioterapia, radioterapia).

### Światelko w tunelu

Znając mechanizm reakcji antygen – przeciwciało, naukowcy zaczęli szukać sposobu sztucznego stworzenia przeciwciał odpowiadających konkretnym antygenom. Po wielu próbach i eksperymentach niemożliwe stało się możliwe. W 1975 roku dwóch badaczy: Cesar Milstein oraz Georges Kohler po raz pierwszy w warunkach laboratoryjnych

uzyskało tzw. przeciwciała monoklonalne. Ich odkrycie okazało się przełomowe w biotechnologii i medycynie, dlatego w 1984 roku otrzymali za nie Nagrodę Nobla.

Naukowcy zaczęli szukać sposobu sztucznego stworzenia przeciwciał odpowiadających konkretnym antygenom.

### Trudne początki

Dzięki badaniom Milsteina i Kohlera poznany został proces tworzenia przeciwciał

monoklonalnych. Jednak droga do ich praktycznego zastosowania w leczeniu była długa i wyboista. Główną przeszkodą stał się bowiem, paradoksalnie, sam układ odpornościowy. W toku badań okazało się, że rozpoznaje on przeciwciała powstałe w komórkach myszy nie jako wsparcie, ale jako zagrożenie i zaczyna z nimi walczyć. W rozwiązaniu tego problemu pomogła inżynieria genetyczna. Dzięki jej technikom udało się stworzyć tzw. przeciwciała chimeryczne, przeciwciała humanizowane i w pełni ludzkie. W pierwszych z nich tylko część zmienna jest mysia, a część stałą w większości stanowi przeciwciało człowieka. W przeciwciałach

humanizowanych myszy pozostał jedynie fragment części zmiennej odpowiedzialny za łączenie się z epitopem antygeny, natomiast w przeciwciałach w pełni ludzkich obie

Droga do praktycznego zastosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu była długa i wyboista.

części pochodzą z przeciwciał człowieka. Stworzenie tych rodzajów przeciwciał pozwoliło na wyeliminowanie skutków niepożądanych i zwiększenie



## Kod przeciwciał

Pochodzenie przeciwciał monoklonalnych można rozpoznać po końcówkach dodanych do ich nazw. Wspólna dla wszystkich jest końcówka „-mab”.

W wypadku przeciwciała:

- mysiego dodaje się do niej literę „o” („-omab”),
- chimerycznego – częśćkę „ksy” („-ksymab”),
- humanizowanego – częśćkę „zu” („-zumab”),
- ludzkiego – literę „u” („-umab”),
- szczurzego – literę „a” („-amab”),
- chomiczego – literę „e” („-emab”).

## Przykłady przeciwciał monoklonalnych wykorzystywanych w leczeniu nowotworów

Nazwa leku	Wskazanie terapeutyczne	Rok pierwszej rejestracji
Edrecolomab	rak jelita grubego	1995
Rytuksymab	przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniaki	1997
Trastuzumab	rak żołądka, rak sutka	1998
Gemtuzumab	ostra białaczka szpikowa	2000
Alemtuzumab	białaczki	2001
Y ibrytumomab	chłoniaki	2002
I tozytumomab	chłoniaki	2003
Bewacyzumab	rak jelita grubego, rak sutka, rak nerki	2004
Cetuksymab	rak okrężnicy, rak szyi, rak głowy	2004
Panitumumab	rak okrężnicy	2004
Ofatumumab	przewlekła białaczka limfatyczna	2009
Ipilimumab	czerniak	2011

skuteczności terapii z użyciem przeciwciał monoklonalnych. Kolejnym istotnym problemem okazała wielkość przeciwciał monoklonalnych. Były one zbyt duże, by przeniknąć do wnętrza guza, w związku z czym mogły atakować tylko zewnętrzną warstwę komórek. Wydłużało to znacznie proces leczenia. I tu również pomogła biotechnologia. Dzięki inżynierii genetycznej możliwe stało się tworzenie wariantów przeciwciał o mniejszej masie cząsteczkowej lub dołączanie do nich leków, które wspomogają proces niszczenia komórek nowotworowych.

Ostatnim problemem stojącym na przeszkodzie w masowym stosowaniu metody Milsteina i Koehlera są wysokie koszty otrzymywania i wprowadzania na rynek

**Dzięki inżynierii genetycznej możliwe stało się tworzenie wariantów przeciwciał monoklonalnych.**

przeciwciał monoklonalnych w formie biofarmaceutyków. Dla przykładu koszt

rocznej terapii Trastuzumabem w Polsce to ponad 140 000 zł. Jednak, jak wskazują historie wprowadzania na rynek nowych leków, rozwój inżynierii genetycznej daje nadzieję na pomyślne rozwiązanie i tego problemu.

**Prawie każdego roku rejestrowany jest nowy biofarmaceutyk, którego składnikiem są przeciwciała monoklonalne.**

### Świetlana przyszłość

Badania nad przeciwciałami monoklonalnymi nabierają coraz szybszego tempa. Prowadzone obecnie prace zmierzają w kilku kierunkach, między innymi zmniejszenia reaktywności przeciwciał monoklonalnych w stosunku do zdrowych komórek organizmu. Wiele projektów skupia się również nad uzbrajaniem przeciwciał w związki, które mogą zwalczyć nowotwór. Mogą to być na przykład:

- toksyny bakteryjne lub roślinne. Po połączeniu się przeciwciała z antygenem komórki

nowotworowej toksyna działa bezpośrednio na komórki nowotworową;

- leki. Po połączeniu się przeciwciała z antygenem komórki nowotworowej lek działa bezpośrednio na komórkę nowotworową, co pozwala znacznie ograniczyć jego dawkę;
- izotopy. Po połączeniu się przeciwciała z antygenem komórki nowotworowej izotop działa bezpośrednio na komórkę nowotworową, co pozwala ograniczyć dawkę promieniowania niezbędną

do zwalczania choroby.

Naukowcy nie zasypują gruszek w popiele. Dość powiedzieć, że prawie każdego roku rejestrowany jest nowy biofarmaceutyk, którego składnikiem są przeciwciała monoklonalne. Trwają też prace nad nowymi wariantami tych przeciwciał, a uzyskiwane wyniki badań przedklinicznych są na tyle zachęcające, że wiele z nich jest już testowanych u ludzi. Budzi to nadzieję, że wkrótce będą stosowane w terapii nowotworów.

### Inne zastosowania przeciwciał monoklonalnych

Okolo połowa zarejestrowanych biofarmaceutyków zawierających przeciwciała monoklonalne jest przeznaczona do terapii chorób nowotworowych. Oprócz onkologii przeciwciała monoklonalne mogą być wykorzystywane w:

- transplantologii jako immunosupresanty blokujące odpowiednie limfocyty;
- leczeniu chorób zapalnych, gdzie stosuje się je do blokowania reakcji zapalnej;
- toksykologii, do neutralizacji toksyn, np. w leczeniu tężca. Są zazwyczaj skuteczniejszą formą leczenia od podawania surowicy, ponieważ nie zawierają dodatkowych obcych białek;
- diagnostyce laboratoryjnej, np. w testach ELISA, które służą do wykrywania określonych białek w badanym materiale.