РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

У ряді клінічних задач часто потрібне вибіркове руйнування окремої клітини або конкретного типу клітин. Наприклад, первинною метою протиракової терапії є специфічне руйнування пухлинних клітин зі збереженням при цьому здорових клітин і тканин інтактними та неушкодженими.

Привабливим способом рішення цієї задачі є індукція імунної відповіді проти пухлини, щоб змусити імунні ефекторні клітини, такі як природні клітини-кілери (NK) або цитотоксичні T-лімфоцити (CTL) атакувати та руйнувати пухлинні клітини. CTL являють собою найпотужніші ефекторні клітини імунної системи, проте вони не можуть бути активовані ефекторним механізмом, опосередкованим Fc-доменом звичайних терапевтичних антитіл.

У зв’язку з цим останніми роками інтерес викликають біспецифічні антитіла, сконструйовані так, щоб зв’язуватися за допомогою одного «плеча» з поверхневим антигеном на клітинах-мішенях і за допомогою другого «плеча» — з активувальним інваріантним компонентом комплексу T-клітинного рецептора (TКР). Одночасне зв’язування такого антитіла зі своїми обома мішенями сприятиме часовій взаємодії між клітиною-мішенню та T-клітиною, спричиняючи активацію будь-якої цитотоксичної T-клітини та подальший лізис клітини-мішені. Отже, імунна відповідь перенаправляється на клітини-мішені й є незалежною від пептидної антигенної презентації клітиною-мішенню або специфічності T-клітини, що було б справедливо для нормальної ГКГС-обмеженої активації CTL. У цьому контексті вкрай важливо, щоб CTL активувалися лише тоді, коли клітина-мішень презентує їм біспецифічне антитіло, тобто імітується імунологічний синапс. Зокрема, потрібні біспецифічні антитіла для яких відсутня необхідність у попередньому кондиціонуванні лімфоцитами або костимуляції з метою ініціації ефективного лізису клітин-мішеней.

CD3 було усебічно вивчено як лікарську мішень. Моноклональні антитіла, націлені на CD3, використовували як імуносупресивну терапію під час аутоіммунних захворювань, таких як діабет I типу, або під час лікування відторгнення трансплантату. Антитіло до CD3, муромонаб-CD3 (OKT3), було першим моноклональним антитілом, схваленим для клінічного застосування на людях у 1985 р.

Пізніше застосування антитіл до CD3 відноситься до форми біспецифічних антитіл, які з одного боку зв’язують CD3, а з іншого боку – антиген пухлинної клітини. Одночасне зв’язування такого антитіла зі своїми обома мішенями сприятиме часовій взаємодії між клітиною-мішенню та T-клітиною, спричиняючи активацію будь-якої цитотоксичної T-клітини та подальший лізис клітини-мішені.

FOLR1 експресували на епітеліальних пухлинних клітинах різного походження, наприклад, раку яєчника, раку легені, раку молочної залози, раку нирки, колоректального раку, раку ендометрію. Було описано декілька підходів щодо націлювання на FOLR1 за допомогою терапевтичних антитіл, таких як фарлетузумаб, кон’югати антитіл або адоптивна Т-клітинна терапія для візуалізації пухлин (Kandalaft et al., J Transl Med. 2012 Aug 3;10:157. doi: 10.1186/1479-5876-10-157; van Dam et al., Nat Med. 2011 Sep 18;17(10):1315-9. doi: 10.1038/nm.2472; Cliftonet al., Hum Vaccin. 2011 Feb;7(2):183-90. Epub 2011 Feb 1; Kelemen et al., Int J Cancer. 2006 Jul 15;119(2):243-50; Vaitilingam et al., J Nucl Med. 2012 Jul;53(7); Teng et al., 2012 Aug;9(8):901-8. doi: 10.1517/17425247.2012.694863. Epub 2012 Jun 5. Були зроблені деякі спроби націлити на пухлини, позитивні щодо фолатних рецепторів, конструкції, які націлені на фолатний рецептор і CD3 (Kranz et al., Proc Natl Acad Sci U S A. Sep 26, 1995; 92(20): 9057–9061; Roy et al., Adv Drug Deliv Rev. 2004 Apr 29;56(8):1219-31; Huiting Cui et al Biol Chem. Aug 17, 2012; 287(34): 28206–28214; Lamers et al., Int. J. Cancer. 60(4):450 (1995); Thompson et al., MAbs. 2009 Jul-Aug;1(4):348-56. Epub 2009 Jul 19; Mezzanzanca et al., Int. J. Cancer, 41, 609–615 (1988). Проте підходи, які застосовуються досі, мають багато недоліків. Молекули, які використовувалися досі, не можна було легко та надійно одержати, оскільки вони потребують хімічного зшивання. Подібним чином гібридні молекули не можна одержувати у великому масштабі як людські білки, а вимагають використання щурячих, мишачих або інших білків, які є високо імуногенними під час введення людям і, таким чином, мають обмежену терапевтичну цінність. Крім того, багато з існуючих молекул зберегли FcgR-зв’язування.

Нещодавно в WO2016/079076 описані Т-клітини, які активують біспецифічні антигензв’язувальні молекули, націлені на CD3 та FolR1.

У терапевтичних цілях важливою вимогою, якій повинні задовольняти антитіла, є достатня стабільність як in vitro (для зберігання лікарського засобу), так і in vivo (після введення пацієнту).

Такі модифікації, як дезамідування аспарагіну, є типовими варіантами деградації для рекомбінантних антитіл і можуть впливати як на in vitro стабільність, так і на in vivo біологічні функції.

Враховуючи величезний терапевтичний потенціал антитіл, особливо біспецифічних антитіл для активації Т-клітин, існує потреба в біспецифічних антитілах CD3/FolR1 з оптимізованими властивостями.