



v cukerné části molekuly, záměna několika aminokyselin v konstantních regionech řetězců, využívají se i samotné variabilní fragmenty protilátek, buď volné nebo s navázanými polyethylenglykolovými jednotkami velikosti 20–40 kDa.

Specifickou obměnou struktury a funkce monoklonálních protilátek je metoda, jejíž principy jsou zkoumány a rozvíjeny již dlouhá desetiletí, ale v posledních letech nabyl jejich vývoj na intenzitě – tzv. konjugované monoklonální protilátky, resp. konjugáty monoklonálních protilátek s cytotoxickou molekulou (Antibody-Drug Conjugates, ADC).

Konjugované monoklonální protilátky

Myšlenka konstrukce takového typu terapeutika či diagnostika pochází od Paula Ehrliche, který již v roce 1906 navrhl možnost připojení toxinu k protilátce. V roce 1958 byl zkonstruován konjugát methotrexátu a MAb, cílící na nádorové buňky. První klinický test konjugované MAb byl proveden v roce 1983 s MAb vážící karcinoembryogenní antigen nesoucí cytostatikum vindesin se slibnými výsledky (1). Terapeutické využití konjugovaných protilátek začíná v roce 2000 zavedením přípravku Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). Tento přípravek byl po 10 letech stažen z klinického použití pro vedlejší účinky (myelosuprese, hepatotoxicita včetně závažné venookluzivní nemoci, aj.) a nedostatečně prokázaný terapeutický benefit (resp. poměr risk/benefit) oproti konzervativní terapii, po přezkoumání a změně dávkovacího režimu byl však v roce 2017 FDA a v roce 2018 EMA opět povolen. Již v průběhu tohoto období byly zavedeny do terapie další konjugované protilátky.

Princip mechanismu působení konjugovaných monoklonálních protilátek je odlišný od MAb prostých. MAb zde může plnit jednak svou

vlastní původní funkci ve smyslu blokování cílového proteinu, jejím hlavním posláním ale je vyhledat cíl a dopravit k němu konjugovanou cytotoxickou molekulu nebo částici. Ta zvyšuje účinnost protilátky dalším přidaným mechanismem, a to selektivně jen vůči buňkám nesoucím cílový antigen (2, 3). V současnosti je v klinickém hodnocení kolem 60 konjugovaných monoklonálních protilátek (4, 5, 6).

Konjugát se skládá ze 3 důležitých komponent (Obr. 1):

- vlastní MAb
- spojovacího článku (linkeru)
- cytotoxické molekuly nebo částice

Jedna molekula MAb nese obvykle více molekul cytotoxických. V rámci daného přípravku není poměr obvykle stechiometrický, ale statistický, udává se jako průměr, tedy např. 3–4 cytotoxické molekuly v 1 molekule konjugované MAb, reálný rozptyl ale může být 0–8 konjugovaných molekul.

Princip působení konjugované monoklonální protilátky (Obr. 2):

1. Konjugovaná protilátka (Antibody Drug Conjugate, ADC) je aplikována parenterálně, dostává se do krevního oběhu: linker musí být dostatečně stálý, aby působením enzymů v krevní plazmě nedocházelo k odštěpení cytotoxické molekuly, protože by se projevila její systémová, nikoliv cílená toxicita.

2. ADC se váže na specifický antigen na cílové buňce: konjugací nesmí být omezena schopnost MAb vázat se vysoce specificky a dostatečně pevně na cílový antigen; stále nesmí docházet k odštěpení cytotoxické molekuly. Konjugace se proto provádějí především na konstantních regionech molekuly MAb.