

3. ACD je internalizován do buňky, dostává se zpravidla nejdříve do endosomů. Zde může docházet k vazbě protilátky na FcRn receptory a jejímu vylučování z buňky, aniž by se projevil účinek cytotoxické složky. Může být proto výhodnější použít jen variabilní (Fv) regiony MAb, které se na FcRn receptory vázat nemohou. Z endosomu se pak konjugát dostává nejčastěji do lyzosomů.

4. V lyzosomech, případně jinde v buňce, v závislosti na svém charakteru, je štěpen linker, metabolizována protilátka, uvolňuje se cytotoxická molekula.

5. Cytotoxická molekula se dostává do cytoplazmy, a případně jádra buňky, a realizuje svůj toxický účinek.

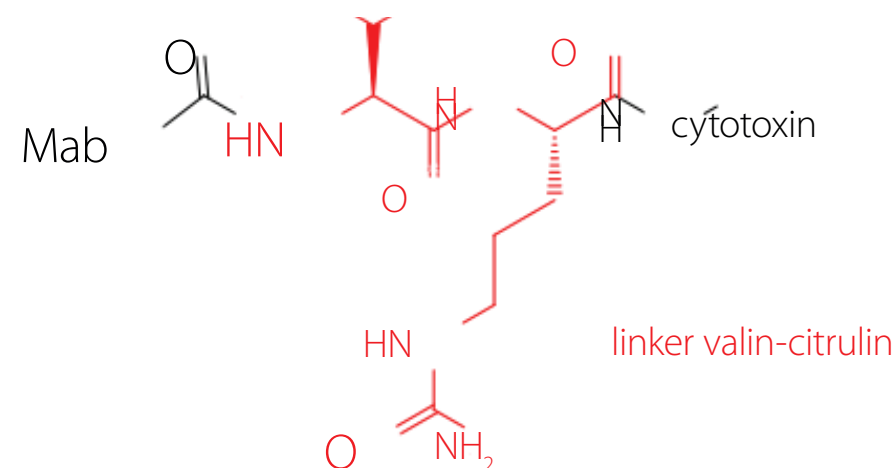
6. Dochází ke zničení cílové buňky (7).

Funkce linkeru a jeho vlastnosti jsou tedy mimořádně důležité (5). Pokud je linker nedostatečně stabilní v krevní plazmě, dochází k uvolnění toxického léčiva mimo buňku a projevům její toxicity i na zdravé buňky. Pokud je příliš stabilní i uvnitř buňky, uvolňování toxické molekuly je pomalé nebo nedostatečné, což má za následek menší účinnost. Je však třeba uvést, že v některých případech není nutné pro dosažení účinku vazbu MAb-konjugovaná molekula štěpit (např. pokud jde o konjugát nesoucí radioaktivní isotope). Používají se tedy jak biologicky štěpitelné, tak i neštěpitelné linkery.

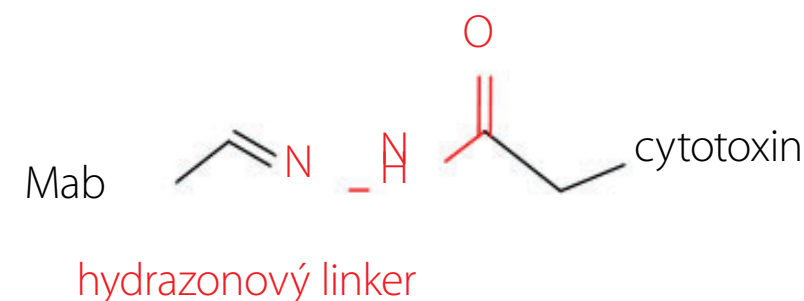
Linkery štěpitelné v biologickém prostředí (vyznačeny červeně) (8):

■ Dipetidový (nejčastěji valin-citrulin, ale i valin-alanin, valin-fenylalanin, fenylalanin-lysin), štěpitelný specifickými proteázami, především kathe-

psinem B, což je lyzosomální proteáza, overexprimovaná u řady typů nádorových buněk a aktivní v mírně kyselém prostředí lyzosomů (viz brentuximab vedotin, Obr. 6).



■ Hydrazonový, chemicky štěpitelný mírně kyselým prostředím v lyzosomech. Acidita zde dosahuje hodnot až pod pH 5. Nicméně hydrazonová vazba je, byť značně pomaleji, štěpena i při fyziologickém pH (7,4) a při dlouhodobé cirkulaci mohou být tyto konjugáty toxičtější (viz gemtuzumab ozogamicin, Obr. 7).



■ Disulfidický, relativně specificky štěpitelný po internalizaci do cílových buněk díky zvýšené koncentraci -SH skupiny obsahujících molekul