



Úvod

Monoklonální protilátky (MAB) jsou látky bílkovinné povahy, váží se specificky na konkrétní struktury (vesměs na proteiny), působící jako antigeny. Nejčastějšími cílovými strukturami jsou CD antigeny, TNF- α , růstové faktory a jejich receptory. Historie používání protilátek je poměrně mladá, protilátky objevil v roce 1890 německý lékař a bakteriolog Emil von Behring. Pojem imunoterapie zavedl do literatury Paul Ehrlich roku 1906.

Dalším milníkem v imunoterapii se stal objev Cesara Milsteina a George F. Kohlera publikovaný v roce 1974, kterým byla příprava MAB. Za tento objev byli v roce 1984 oceněni Nobelovou cenou za fyziologii a medicínu.

První MAB, zavedenou do terapeutické praxe, byl muromonab (Orthoclone OKT3®), myší protilátka proti antigenu CD3, užívaná donedávna pro léčbu odmítnutí transplantovaného orgánu u pacientů s transplantovanou ledvinou, srdcem nebo játry. Registrován v USA byl již r. 1986 a jeho užívání vedlo k dramatickému poklesu počtu odmítnutí transplantovaných orgánů. Postupně byl vytlačen novějšími MAB a stažen z trhu r. 2009.

V dnešní době je v klinické praxi velké množství MAB a další přibývají takovým tempem, že není v lidských silách si jejich názvy a indikace pamatovat. Následující článek má být jen velmi stručným přehledem k dané problematice.

Monoklonální protilátky lze rozdělit podle mnoha hledisek. Jedním z nejčastějších je dělení podle původu protilátky, tj. z jakého organismu pochází a v jaké míře a kde jsou původní zvířecí sekvence aminokyselin nahrazeny lidskými. Rozdělujeme je pak na protilátky myší, humanizované nebo chimerické a humánní. V této souvislosti je vhodné zmínit jednu z nevýhod protilátek, a tou je imunogenita. Jedná se o schopnost látky vyvolat po vpravení do organismu imunitní odpověď. Všechny látky proteinové povahy mají tuto

vlastnost, MABy nejsou výjimkou. Imunogenita roste spolu se zvyšujícím se podílem cizorodé sekvence.

Míra imunogenity závisí na typu protilátky

- Nejsilnější odpověď ($\approx 90\%$ pacientů) – po podání myších MABů, tzv. HAMA (*Human anti mouse antibodies*)
- O něco méně imunogenní – přípravky chimerické (např. infliximab), HACA (*Human anti chimeric antibodies*)
- Nejméně imunogenní – přípravky humanizované a plně humánní, HAAA (*human anti human antibodies*)

Tyto protilátky se tvoří v organismu obvykle do 2–3 týdnů po prvním podání monoklonální protilátky pacientovi. Lidské protilátky proti myším imunoglobulinům tvorbou imunokomplexů znemožňují vazbu na antigen, urychlují eliminaci léčiva z krevního oběhu a mohou vést také k anafylaxi či sérové nemoci.

Tento důvod byl hnacím motorem pro vývoj protilátek s nižší imunogenitou. Tuto vlastnost splňují částečně chimerické či humanizované a téměř úplně humánní monoklonální protilátky. Humanizované a plně humánní MABy jsou spojovány s výskytem 1–10 % případů imunogenity.

Dalším možným rozdělením je na MAB modifikované a nemodifikované. Modifikace spočívá ve spojení s jinou molekulou (s radioizotopem, s léčivem nebo pegylované MAB).

Jiným dělením je rozdělení podle mechanismu účinku (cytotoxicita, ovlivnění buněčné aktivity, prevence růstu a proliferace, ovlivnění imunitní signalizace, neutralizace cizorodých látek).