

Гибридная технология: получение моноклональных антител (МКА) заданной специфичности, значение для теории и практики, этапы воспроизведения. Перспективы получения человеческих МКА.

Лекция Храповой Н.П.

Köhler G., Milstein C.

**Continuous cultures of
fused cells secreting
antibodies of
predefined specificity**

Nature, 1975, 256, 995



Цезарь Мильштейн
(Cesar Milstein)



Георг Кёлер
(George Kohler)

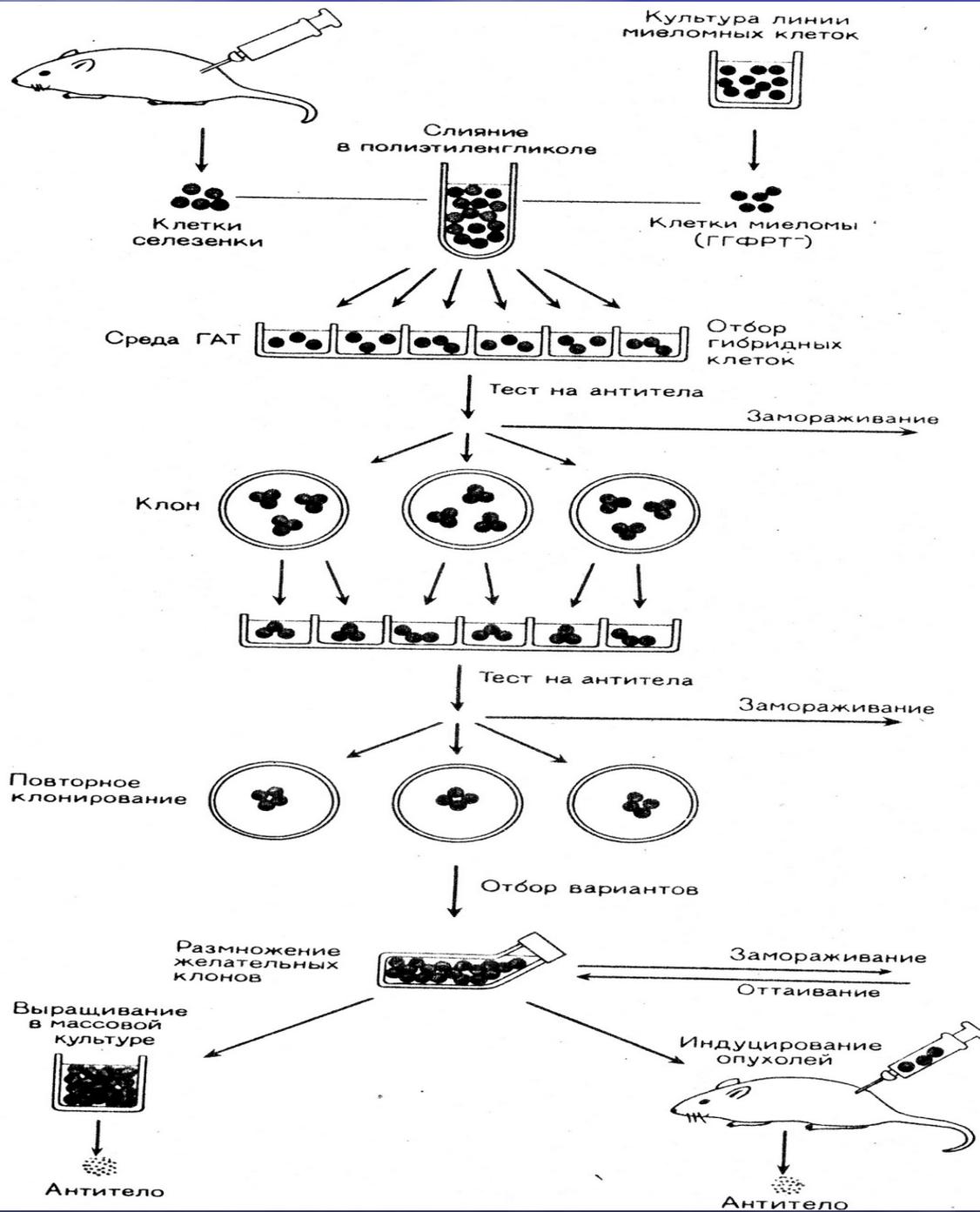
Решение проблемы было предложено в 1975 году учеными **Георгом Кёлером** и **Цезарем Мильштейном**. Они разработали методику получения клеточных гибридов - **гибридом**. Гибридомы (гибридные опухолевые клетки) образуются в результате слияния **лимфоцитов**, взятых от иммунизированных животных, с **клетками миеломы** костного мозга, культивируемыми in vitro.

Основные принципы получения моноклональных антител (МКА)

Принцип		Реализация
1	Эффективная иммунизация	Стимуляция В- лимфоцитов антигеном
2	Иммортализация	Нелимитированный рост лимфоцитов после: 1) слияния с опухолевыми клетками; 2) трансформации под воздействием вируса или вирусной онкогенной ДНК
3	Селекция	Скрининг, изоляция и клонирование продуцентов специфических антител в селективной среде для получения нелимитированного роста гибридом
4	Продукция	Накопление МКА <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>

Материально-техническое обеспечение опытов по получению гибридом-продуцентов МКА

Изолированные помещения для работы с перевиваемыми клеточными культурами	
Обязательное оборудование	СО ₂ -инкубатор
	Ламинарный бокс с горизонтальным потоком воздуха («защита объекта»)
	Инвертированный микроскоп
	Биохранилище с жидким азотом
	Низкоскоростная центрифуга
	Деионизатор воды
Дополнительное оборудование	Холодильники (-20 °С, -70 °С)
	Аппаратура для контролируемого замораживания клеток
	Водяная баня (+37 °С)
Дополнительные принадлежности	Автоматические пипетки
	Миллипоровские фильтры
Пластиковая посуда для культивирования перевиваемых клеточных линий	Стерильные культуральные пластины с плоским дном:
	96-луночные, 24-луночные, 12-луночные, 6-луночные, чашки Петри различного объема, матрасы различного объема и прочее
	Пластиковые ампулы для замораживания
Помещения для содержания животных (мыши BALB/c)	



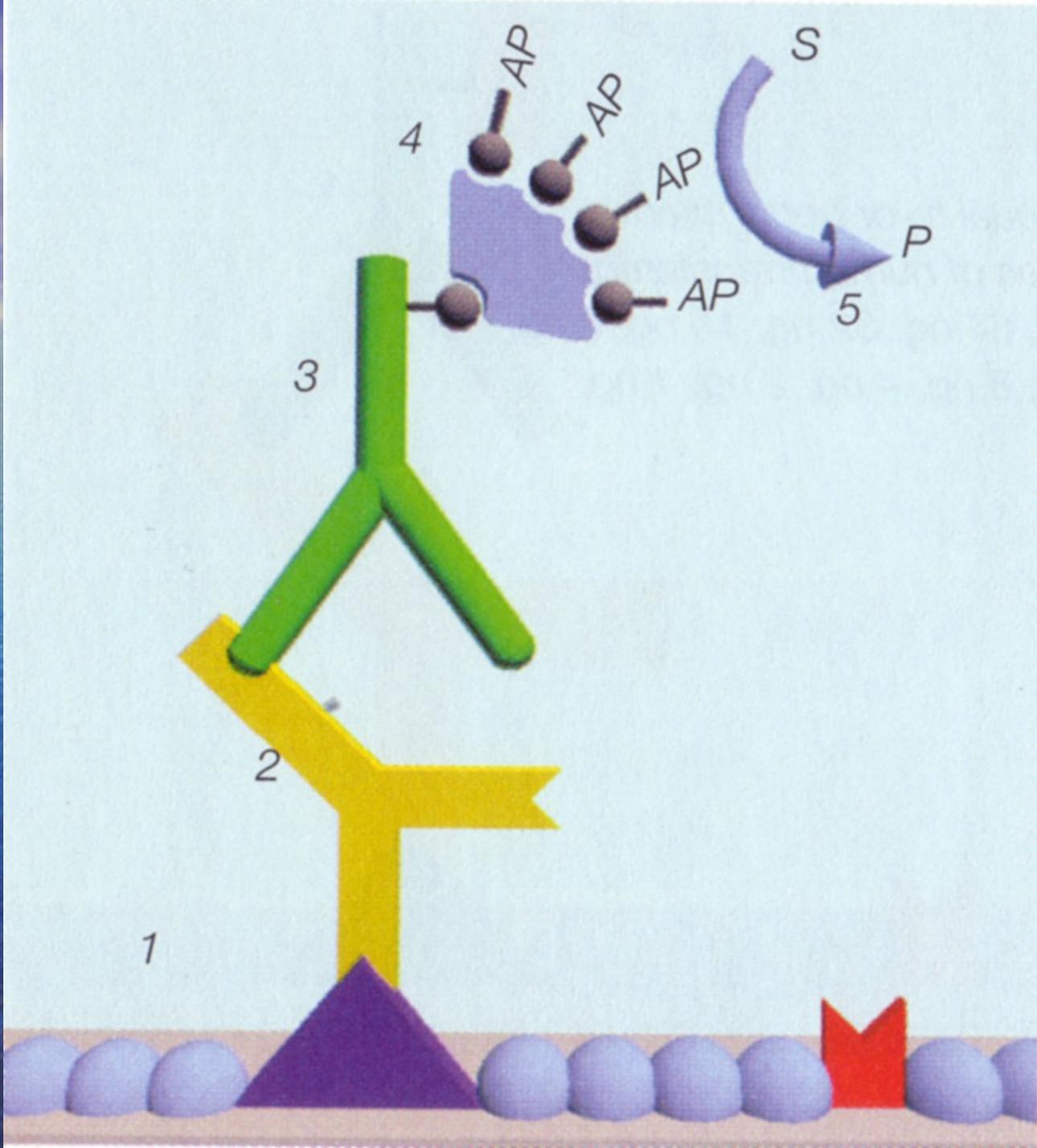


Основные линии клеток плазмоцитом грызунов, применяемые в для получения гибридом

Наименование линии	Происхо- ждение линии	Устой- чивость к инги- биторам	Продук- ция цепей иммуног- лобулинов		Публикации
			Н	L	
РЗ-Х63-Аг8	МОРС-21	8-Аг	γ1	κ	Köhler, Milstein, 1980
РЗ/NS-1-Аг4 (NS-1)	РЗ	8-Аг	-	κ	Köhler, Milstein, 1976
Sp 2/0-Аг14 (MS)	РЗ+клетк и селезен- ки	8-Аг	-	-	Schulman et al., 1978
РЗ-Х63-Аг8.653 (клон Раевско- го)	РЗ	8-Аг	-	-	Growth, Schei- degger, 1980

Свойства мышинной миеломы P3-X63-Ag8.653 (Kearney, 1979):

- **нелимитированный рост in vitro, время удвоения популяции 24 ч;**
- **отсутствие фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы (ГФРТ-);**
- **высокая эффективность в гибридизации;**
- **туморогенность для мышей;**
- **относительно высокая частота слияния с мышинными лимфоцитами (10^{-5} - 10^{-6});**
- **не синтезирует иммуноглобулины и не вызывает супрессии лимфоцитарных генов синтеза иммуноглобулинов в гибридомах.**



ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА МКА И ОГРАНИЧЕНИЯ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Достоинства	Ограничения
Гомогенность по составу и свойствам	Относительно большая трудоемкость воспроизведения гибридомной технологии
Узкая специфичность, можно выявить новую перекрестную реактивность	Проблемы при работе с единичным вариантом МКА
Возможность получения в неограниченных количествах	Не все типы МКА пригодны для изучения биологических функций
Возможность получения при иммунизации неочищенными антигенами	Более чувствительны к различным факторам по сравнению с поликлональными антителами
Возможность работы со стандартным реагентом	Трудности получения человеческих моноклональных антител
	Трудности в получении МКА к слабым иммуногенам

Инбредная белая мышь линии BALB/c с асцитом, использованная для накопления моноклональных антител *in vivo*



Получение гибридом человеческого происхождения и перспективы их использования на практике для диагностики и лечения

СТРАТЕГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ И МЫШИНЫХ МКА ИМЕЮТ ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ОТЛИЧИЯ

1 - Ограничения в использовании иммунизации

2 - Источник получения лимфоцитов, синтезирующих иммуноглобулины

3 - Дефицит перевиваемых in vitro линий миелом человека, пригодных для использования в гибридной технологии

4 - Иммуортализация В-лимфоцитов человека методом ВЭБ-трансформации

ВЭБ-трансформации для создания линий-продуцентов представляет собой самое существенное отличие получения человеческих МКА по сравнению с МКА мыши

ПРИМЕНЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ МКА ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Основное условие для производителей лечебных препаратов:
повышенные требования к безопасности медицинских препаратов антител

Правила, обязательные для соблюдения при создании стандартизованных препаратов МКА

Утверждены Европейским комитетом производителей медицинских продуктов, используемых для терапевтических целей

СТАДИИ ЛАБОРАТОРНЫХ И ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ МКА (6 СТАДИЙ)

Стадия 1. Оценка практической ценности гибридных клонов-продуцентов МКА, позволяющая выделить коммерчески значимые линии

Стадия 2. Подбор оптимальной коммерческой среды культивирования клона-продуцента человеческих МКА

Стадия 3. Переход от лабораторного накопления к промышленному производству

Стадия 4. Очистка и концентрирование МКА

Стадия 5. Требования к лекарственной форме лечебных препаратов человеческих МКА

Стадия 6. Контроль качества конечного продукта

СТАДИЯ 5. ТРЕБОВАНИЯ К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ ЛЕЧЕБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ МКА

Препарат должен представлять собой стабильный лиофилизированный продукт, содержащий стандартизованное количество МКА, которое определяется схемой последующего лечения (дозы, способ введения)

Обязателен подбор адекватной среды для разведения МКА.

Предпочтение отдают средам, содержащим компоненты человеческой сыворотки (альбумин)

СТАДИЯ 6. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА КОНЕЧНОГО ПРОДУКТА (ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ, СТЕРИЛЬНОСТИ, СТАБИЛЬНОСТИ, ПИРОГЕННОСТИ, БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ, ТОКСИЧНОСТИ)

Тесты контроля качества делятся на тесты первого и второго уровня

Тесты первого уровня обязательны для каждой новой серии и включают:

- скрининг на наличие бактериальной и вирусной контаминации;
- определение активности обратной транскриптазы;
- контроль на отсутствие денатурации иммуноглобулина;
- выявление человеческой ДНК и ДНК ВЭБ методами молекулярной гибридизации

Тесты второго уровня проводятся с определенной периодичностью (обычно ежегодно) и включают:

- проверку канцерогенной активности на искусственно иммунодепрессированных крысах и обезьянах;
- изучение кариотипической характеристики клонов для выявления хромосомных дефектов;
- электронномикроскопический анализ клонов;
- выявление ВЭБ-продуцирующих культур

Только при отрицательных результатах всех этих тестов возможно проведение клинических испытаний

В связи с высокими требованиями, предъявляемыми к стандартизации МКА, каждая стадия технологического процесса должна быть контролируемой и доступной для проверки

ПРИМЕНЕНИЕ ПАССИВНЫХ АНТИТЕЛ (НЕМЕДЛЕННЫЙ ИММУНИТЕТ) В КАЧЕСТВЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ПРОТИВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

Эффективность применения МКА для защиты от потенциальных агентов биотерроризма подтверждена экспериментально

Сибирская язва

- выявлена прямая зависимость между показателями активности антител к протективному антигену и выживаемостью мышей и морских свинок после летального воздействия вирулентных спор *B. anthracis*
- повышение эффективности применения МКА к протективному антигену достигается созданием препаратов антител с множественной нейтрализующей активностью (“коктейли” МКА к протективному антигену, к летальному и отечному факторам)

Чума

- в экспериментах на мышах МКА к белковому антигену F1 *Y. pestis* являлись протективными как при бубонной, так и при легочной формах

Бруцеллез

- профилактическое введение мышам МКА к М эпитопу бруцелл приводило к снижению числа бактерий, обнаруживаемых в селезенках
- протективными свойствами обладают МКА к эпитопам *B. melitensis*, к эпитопам, общим для *B. melitensis* и *B. abortus*, к ЛПС и белкам НМ *B. melitensis*

Биологические токсины

- МКА к рицину защищают мышей от летальных доз этого токсина
- МКА к стафилококковому энтеротоксину защищают мышей от летальных доз данного токсина

НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАССИВНАЯ ЗАЩИТА СЛИЗИСТЫХ С ПОМОЩЬЮ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ МКА

Применение МКА на слизистых поверхностях блокирует проникновение патогенов в организм.

Установлено, что потенциал МКА в плане охраны здоровья при их наружном применении с целью предупреждения инфицирования через слизистые, чрезвычайно велик.

В масштабе здравоохранения человеческие моноклональные антитела, полученные быстро, дешево и в больших количествах, могут помочь в **предупреждении респираторных, кишечных и передаваемых половым путем инфекций.**

Клинические испытания прошли два типа человеческих МКА:

- 1) к антигенам RSV (респираторный синцитиальный вирус) для интраназального применения у младенцев из групп высокого риска
- 2) и МКА против *Streptococcus mutans* для орального применения у подростков

При этом побочных эффектов не отмечено.

Эксперименты на биомоделях продемонстрировали эффективность интраназального применения антител для предупреждения инфицирования респираторным синцитиальным вирусом RSV, и вирусом гриппа.

Установлено, что:

- наружно примененные антитела ~ в 100 раз эффективнее, чем введенные парентерально;*
- анти-RSV МКА (MEDI-493) ~ в 100 раз эффективнее, чем равное количество поликлональных антител.*

Эти результаты позволяют предположить, что для наружного применения потребуется в 10 000 раз меньше анти-RSV МКА, чем вводимых парентерально поликлональных антител.

МКА, предупреждающие инфицирование респираторного тракта, можно применять в группах риска (например, новорожденные или дети старшего возраста в период сезона гриппа) в виде капель в нос или аэрозолей один раз в день, а также для профилактики любого индивидуума, проживающего рядом с эпицентром эпидемии.

ПРИМЕНЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ МКА В КАЧЕСТВЕ ЛЕЧЕБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Установлено, что пассивная иммунизация с помощью антител защищает от широкого спектра инфекций

Системное (парентеральное) введение антител может играть важную роль в лечении инфекций, вызываемых антибиотикоустойчивыми микроорганизмами, а также патогенами, для борьбы с которыми антимикробные средства и средства специфической защиты (вакцины) не разработаны.

Самый большой потенциал МКА связан с предупреждением инфицирования, поскольку эффективность антител как профилактических средств, в целом, выше в сравнении с их лечебными показателями

ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ МКА НУЖНЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АНТИГЕННЫХ СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА

- для распознавания аллоантигенов необходима очень тонкая специфичность, так как МКА такой специфичности нельзя получить ксеноиммунизацией
- антигены человека, в частности, принадлежащие к столь полиморфной системе, как продукты главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, идентифицируют с помощью таких МКА
- до сих пор никто не располагает препаратами, способными дифференцировать частные специфичности антигенов МНС класса II человека, что необходимо для серотипирования тканей
- ксеноиммунные антитела не позволяют выявлять и аллельные варианты антигена D в резус-системе человека. Для определения этого антигена и для иммунотерапии гемолитической анемии новорожденных («голубые младенцы») применяют исключительно иммуноглобулины человека

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ

Человеческие МКА могут быть получены после традиционной иммунизации коммерчески доступных мышей, у которых генетически изменен участок генома за счет внесения локуса человеческого иммуноглобулина

*Итоги и перспективы применения
моноклональных антител в
экспериментальной и клинической медицине*

3 РАЗДЕЛ

Основные направления использования моноклональных антител

- *Диагностика (in vitro и in vivo)*
 - *Очистка антигенов*
- *Профилактика и лечение
различных заболеваний*

Области применения МКА и диагностических препаратов, приготовленных на их основе

in vitro

- Экспериментальная медицина
- Микробиология
- Иммунология
- Онкология
- Трансплантология
- Гематология
- Кардиология
- Эндокринология
- Акушерство и гинекология

in vivo

- Онкология
- Гематология
- Эндокринология

Моноклональные средства, применяемые для лечения и профилактики заболеваний различной этиологии

in vivo

- Онкология
- Трансплантология
- Гематология
- Эндокринология
- Инфекционные
болезни

ex vivo

- Онкология
- Гематология
- Эндокринология
- Кардиология
- Токсикология

Диагностическое направление иммунология

- Изучение антигенных систем человека
- Исследование и типирование антигенов клеточной поверхности и антигенов гистосовместимости человека
- Идентификация дифференцировочных антигенов клеток человека, поверхностных структур лимфоцитов
- Анализ структуры иммуноглобулинов, изучение идиотипических детерминант иммуноглобулинов
- Определение функциональной активности отдельных биополимеров, их эпитопов
- Конструирование иммуногенных полипептидов и получение МКА к заданным индивидуальным антигенным детерминантам
- Изучение репертуара генетического полиморфизма тканевых антигенов
- Созданы панели МКА для определения классов и субклассов иммуноглобулинов человека
- Созданы панели МКА к антигенам главного комплекса гистосовместимости I и II классов (системы HLA)
- Получено большое количество МКА к дифференцировочным антигенам практически всех субпопуляций иммуноцитов человека:
 - Т-хелперов/индукторов, Т-супрессоров /киллеров, нормальных киллеров, моноцитов и т.д.
- Определение точной концентрации различных субпопуляций иммуноцитов в крови и суспензиях клеток лимфоидных органов (ф. ОРТНО, США)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МКА КАК СТРУКТУРНЫХ ЗОНДОВ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ И ТИПИРОВАНИИ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ

Коммерческие препараты МКА:

- - «Лимфоцитарные наборы образцов МКА» для диагностики иммунопатологических состояний и лейкозов человека
- - «Наборы изотипспецифических флуорохромированных МКА»
- специфическое связывание с антигенами клеточных мембран
- для обнаружения маркеров разных стадий дифференцировки лейкоцитов человека (CD-Cluster Differentiation)
- для обнаружения антигенов субпопуляций Т- и В-лимфоцитов
- для маркирования антигенов HLA класса II – главного комплекса гистосовместимости человека
- панели МКА, специфичных к антигенам всех групп крови эритроцитов человека: системы АВО, резус, Н-фактора

Диагностическое направление

Гематология

- Созданы большие панели МКА к различным клеткам крови
- Выделены в чистом виде отдельные молекулы антигенов групп крови и системы HLA, изучен их химический состав, аминокислотные последовательности
- Созданы коммерческие наборы для типирования практически всех группоспецифических антигенов эритроцитов крови: систем ABO, резус, H, Левис, N, P и др. (в основном использованы мышиные МКА; для выявления резус-антигена D применяют только человеческие МКА)
- Получены МКА к компонентам плазмы: факторам свертывания крови VIII, C, IX, X, фактору Виллебранда, фибрину, фибриногену и т.д., используемые для
 - 1) количественного определения содержания этих антигенов в крови,
 - 2) изучения механизмов нормальной гемокоагуляции *in vitro*,
 - 3) изучения патогенеза различных заболеваний

В клинической практике

1) МКА к фибрину используют *in vivo* для точной радиоиммунолокализации венозных тромбов,

2) МКА к фибрину, но не взаимодействующие с фибриногеном, предложены для разрушения тромбов с помощью конъюгатов этих МКА с урокиназой.

В доклинических испытаниях этот метод на два порядка был более эффективен, чем лизис тромбов под действием свободной урокиназы.

Кардиология (диагностика и лечение)

- МКА к низкоплотному липопротеиду (ароВ) сыворотки крови человека используют для:
 - 1) изучения его генетического полиморфизма,
 - 2) определения концентрации липопротеида ароВ в сыворотке, так как это имеет диагностическое и прогностическое значение для пациентов с заболеваниями коронарных артерий,
 - 3) специфического освобождения крови *ex vivo* от избыточного количества липопротеида ароВ (экстракорпоральная гемосорбция)

Эндокринология

Диагностика

- Высокоспецифичное определение отдельных гормонов в биологических жидкостях человека:
 - хорионического гонадотропина,
 - гормона роста,
 - тиреотропного и др.

Лечение

Коррекция эндокринных взаимодействий с помощью МКА с выраженной биологической функцией (*in vivo*)

Акушерство и гинекология

Диагностика

- Ранняя диагностика беременности
- МКА к специфическому эстроген-зависимому белку эндометрия (P24) позволяют проводить дифференциальную диагностику различных гипо- и гиперпластических, а также неопластических изменений в эндометрии (иммуногистохимический метод)
- МКА к одному из пептидов хорионического гонадотропина используют :
 - 1) для контроля течения нормальной беременности,
 - 2) диагностики ранних стадий хорионэпителиомы

• Перспективы

- Экспериментально установлено, что МКА к антигенам гамет (сперматозоидов или блестящей оболочки яйцеклетки) способны препятствовать оплодотворению *in vitro*
- Обоснован выход на создание контрацептивных вакцин или пассивную сероконтрацепцию с помощью высокоспецифичных МКА к антигенам гамет или гормонов и биологически активных факторов беременности

*Использование МКА в трансплантологии В КАЧЕСТВЕ
ИММУНОСУПРЕССОРОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОТТОРЖЕНИЯ ОРГАНОВ*

- МКА взаимодействуют с антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA II класса

Фирма ORTO (США) выпускает наборы

МКА ОКТ-3 (к общей для Т-лимфоцитов детерминанте)

При введении в организм МКА способны блокировать эффекторные функции Т-лимфоцитов. Подавляют иммунный ответ на трансплантат

Диагностическое направление

Микробиология

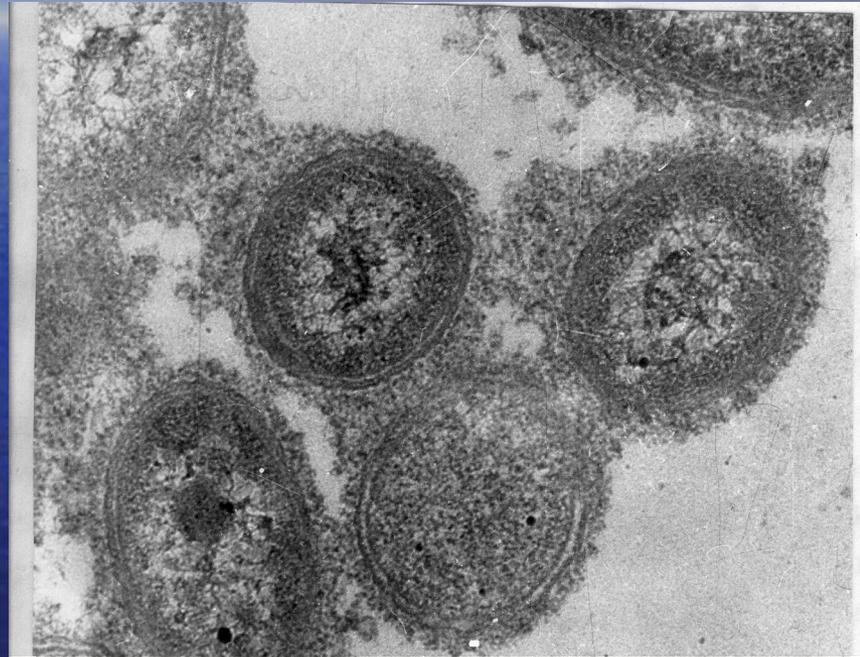
Инфекционная патология

- Получение новых данных, которые ранее, при использовании ПКА, отсутствовали
- Изучение антигенов возбудителей бактериальных, вирусных паразитарных, микотических и других инфекций
- Классификация видов микроорганизмов
- Выявление слабо выраженных антигенных различий между вариантами одного и того же штамма микроорганизма
- Внутривидовое типирование
- Изучение структуры антигенов и их локализации в микробной клетке
- Изучение “дрейфа” антигенов у вирусов, выявление отличий у циркулирующих “уличных” и вакцинных вариантов вирусов (поликлональные антитела не пригодны)
- Стадиейспецифические антигены паразитов (малярия)
- Получение диагностических препаратов нового поколения на основе моноклональных антител для МФА, ТИФМ, РИА
- Эпиднадзор за возбудителями опасных инфекционных заболеваний, в том числе природно-очаговых инфекций
- Исследование проб клинического материала, объектов внешней среды
- Индикация и идентификация возбудителей особо опасных инфекций в различных объектах исследования

Изучение структуры антигенов и их локализации в микробной клетке



Ультратонкий срез клеток *B. pseudomallei* VPA, инкубированных с МКА против АГ 6. Для выявления иммунного комплекса использован антимышиный ИПКонъюгат. Увеличение $\times 80000$



Ультратонкий срез клеток *B. pseudomallei* 114, инкубированных с МКА против АГ 8. Для выявления иммунного комплекса использован антимышиный ИПКонъюгат. Увеличение $\times 60000$

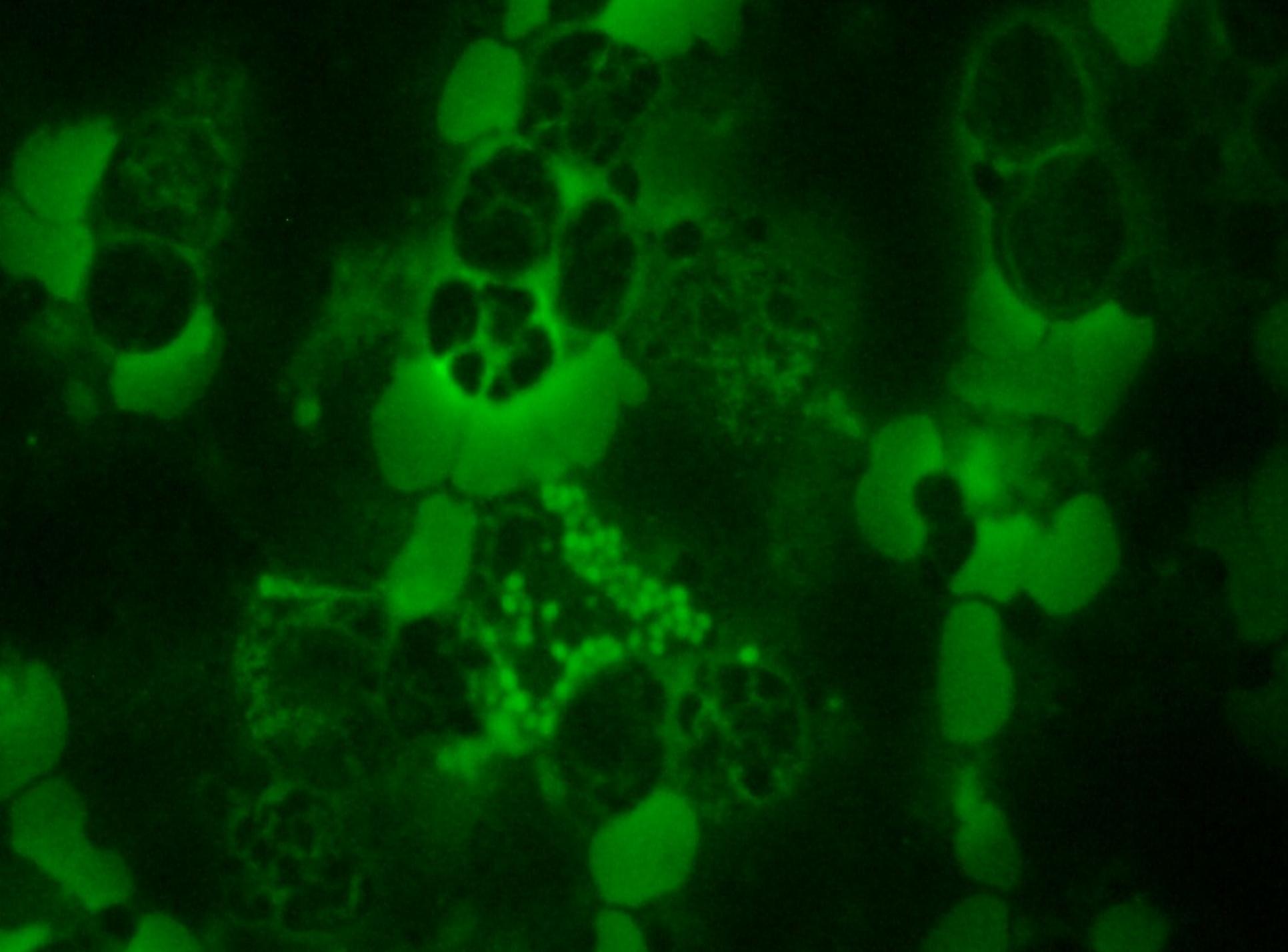
**Использование мка в серологических методах
ТИФМ, РИА, МФА, ИММУНОБЛОТТИНГ,
МИКРОЦИТОФЛУОРОМЕТРИЯ**

для обнаружения и идентификации микроорганизмов:

- вирусов
- бактерий
- риккетсий
- микоплазм
- легионелл
- лептоспир
- хламидий
- возбудителей микозов
- простейших
- паразитов
- бактериальных токсинов и микотоксинов

Использование МКА в серологических методах:

- повышает специфичность анализа
- устраняет фоновые (перекрестные) реакции
- увеличивает вероятность обнаружения микроорганизмов в пробах внешней среды и образцах клинического материала
- повышает достоверность и воспроизводимость анализа
- требуются чрезвычайно малые количества МКА (нг)



Использование моноклональных антител для выделения и очистки антигенов из сложных смесей

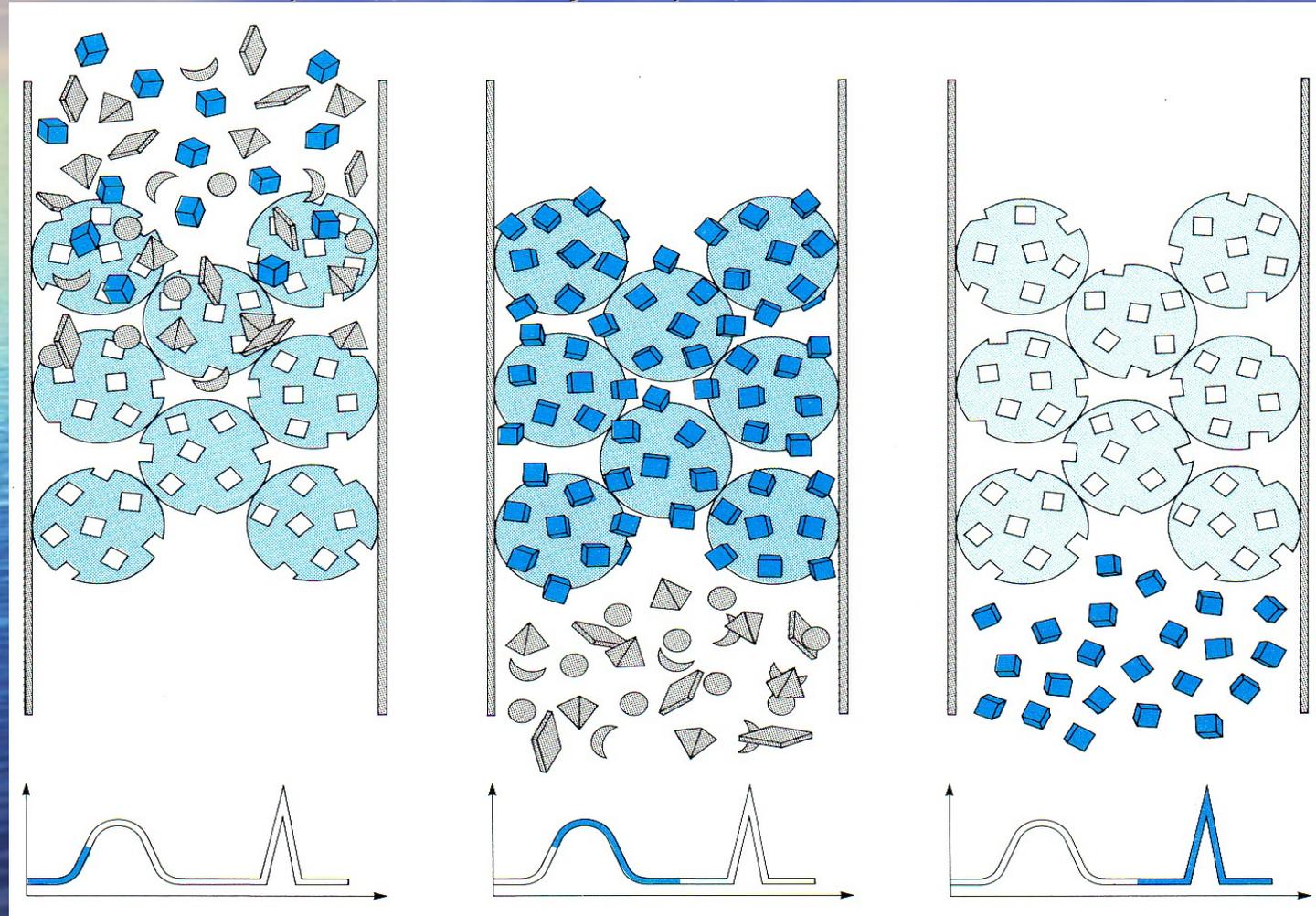
МЕТОД

- **Аффинная очистка антигенов на колонках с иммуносорбентом, приготовленным с использованием МКА в качестве лиганда**
- **Применение метода:**
 - **очистка ферментов, гормонов, токсинов, антигенов микроорганизмов, биополимеров с различными м.м.**
 - **выделение биологически активных веществ из сложных смесей**
 - **идентификация ранее неизвестных молекул в комплексных смесях**
 - **изучение структуры и функции различных антигенов, вплоть до исследования последовательностей в молекулах НК**
 - **изучение поверхностных антигенов бактерий и выделение их в чистом виде**

Аффинная очистка антигенов

Получение моноклональных иммуносорбентов

Схема. Этапы проведения иммуносорбции



ОНКОЛОГИЯ

Диагностика и лечение

Иммунодиагностика опухолей

- Обнаружение и идентификация опухолевых антигенов, в том числе стадийспецифических антигенов
- Иммуногистохимическая диагностика опухолей и метастазов, иммунолокализация опухоли
- Радиоиммуносканирование опухоли и метастазов с помощью конъюгатов МКА против опухолеспецифических антигенов с радиоактивными изотопами

Лечение

- Терапия злокачественных заболеваний (разрушение злокачественного новообразования, регресс опухоли, предупреждение лимфо- и гематогенного метастазирования как следствие введения иммунотоксина, иммуноцитостатика или иммуносупрессора)
- **Экстракорпоральная очистка крови**
- **Противоопухолевая терапия**

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

- применение препаратов МКА in vivo в чистом виде
- применения радиоактивных иммуноглобулинов с неоперабельным первичным раком
- соединение МКА с цитотоксическими веществами (иммунотоксины)

ИММУНОТОКСИНЫ

Способ применения моноклональных антител с цитотоксическими веществами

Для конъюгирования с МКА используют:

- токсины биологического происхождения (рицин, дифтерийный токсин, α -аманитин)
- радиоактивные изотопы
- липосомы, с заключенными в них лекарственными веществами

ПРИМЕНЕНИЕ МКА *ex vivo* В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

- При онкологических заболеваниях кроветворной системы костный мозг или периферическую кровь подвергают экстракорпоральной очистке на колонках с моноклональными иммуносорбентами
- В настоящее время предпринимаются успешные попытки использовать МКА против Т-лимфоцитов, а также лейкозных клеток
- Для обработки клинического материала *ex vivo* используют мышинные МКА, а затем их вновь вводят пациентам

ПРИМЕНЕНИЕ МКА ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПРОТЕКТИВНЫХ И ВАКЦИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Терапевтические (протективные) иммуноглобулины

- наиболее дорогие лекарственные средства
- реагенты недолговечны
- имеют небольшие рынки сбыта

- Введение МКА для специфической защиты против инфекции
- Развитие немедленного иммунитета у больного (пассивная иммунизация)
- Пассивная иммунизация человеческими МКА (10 МКА)
- Получены протективные человеческие МКА к:
 - ботулиническим токсинам АВСДЕ
 - стафилококковому токсину В
 - столбнячному токсину
 - возбудителям вирусных энцефалитов
 - *Listeria monocytogenes*
 - *Candida albicans*
 - *Micobacteria tuberculosis*
 - *P.aeruginosa* 5 серотипа

Немедленная защита

Единственным способом, обеспечивающим немедленную защиту индивидуумов, является их пассивная иммунизация протективными антителами.

При этом готовые препараты специфических антител для парентерального введения теоретически будут обеспечивать защиту от инфекции вне зависимости от иммунного статуса организма хозяина.

Резервные запасы антител длительного хранения будут предназначены для применения в случае биологической атаки, что существенно снизит предполагаемые потери за счет развития немедленного иммунитета у восприимчивого населения.

Стратегия защиты населения при ЧС

Согласно прогнозам специалистов, потенциальные потери от биологических атак и биотерроризма будут обратно пропорциональны количеству иммунных индивидумов в пораженной популяции.

Применение специфических антител для профилактики инфекции и терапии больных на ранних этапах ее развития будет способствовать более эффективному проведению всех регламентированных мероприятий, направленных на предупреждение распространения инфекции и уменьшение предполагаемых потерь среди уязвимого населения.

Коммерческие препараты

Компания PharmAthene (США) осуществляла выпуск коммерческого препарата Valortim, представляющего собой человеческие сибиреязвенные МКА для биозащиты населения. Кроме того, сотрудниками компании Medarex (США) получены полностью охарактеризованные человеческие МКА MDX-1303 к протективному антигену возбудителя сибирской язвы, находящиеся в стадии доклинических испытаний с целью последующего использования для защиты от этого особо опасного микроорганизма.

В настоящее время обе вышеназванные компании, специализирующиеся на разработке и выпуске средств биозащиты, объявили о соглашении, предусматривающем дальнейшее совершенствование производства полностью охарактеризованных человеческих МКА MDX-1303.