


# მონოკლონური ანტისხეულები (mAbs) გამოყენება და მათი სამომავლო პერსპექტივები

მარინა ფირცხალავა <sup>1</sup> , მალხაზ ვახანია <sup>1,2,\*</sup>, თორნიკე  
მინდიაშვილი <sup>2</sup>, მარიამ კობიაშვილი <sup>2</sup>, მარიამ ველიჯანაშვილი <sup>1</sup>

<sup>1</sup> სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, 0114, საქართველო

<sup>2</sup> ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი,  
სასწავლო უნივერსიტეტი გეომედი, თბილისი, 0114, საქართველო

\* ელ. ფოსტა: [malkhaz.vakhania@geomedi.edu.ge](mailto:malkhaz.vakhania@geomedi.edu.ge)

DOI: [10.56580/GEOMEDI0001](https://doi.org/10.56580/GEOMEDI0001)

## რეზიუმე

სტატიაში განხილულია მონოკლონური ანტისხეულების (mAbs) გამოყენების სფეროები და სამომავლო გამოყენების პერსპექტივები. თანამედროვე ეტაპზე მონოკლონური ანტისხეულების ეფექტურობა, სხვადასხვა ეტიოლოგიის დაავადებების საწინააღმდეგოდ, იძლევა იმისი ვარაუდის საფუძველს, რომ მომავალში კიდევ უფრო დაიხვეწება მონოკლონური ანტისხეულების მიღება, რაც ხელს შეუწყობს მათ ფართო გამოყენებას არა მარტო დაავადებების მკურნალობაში, არამედ დიაგნოსტიკაშიც.

## საკვანძო სიტყვები

ანტისხეულები, მონოკლონური ანტისხეულები, mAbs, ანტიგენი, ცილა, დიაგნოსტიკა, COVID-19

## შესავალი

მონოკლონური ანტისხეული (mAb) ერთი უჯრედული კლონიდან მიიღება და იგი უნიკალური ანტიგენური განმსაზღვრელია. პირველად მონოკლონური ანტისხეულების მიღების ტექნოლოგია შეიმუშავეს კელერმა და მილშტაინმა 1975 წელს. ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულის შესაქმნელად რამდენიმე ძირითადი მეთოდი შემუშავდა, მათ შორის: 1. ანტიგენსპეციფიკური B უჯრედების იმორტალიზაცია (უკვდავება) [1; 2]; 2. ანტიგენსპეციფიკური B უჯრედების მოპოვება

ფაგის მეთოდის გამოყენებით [3; 4]; 3. ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულების წარმოება ტრანსგენური თაგვებისგან [5-7]; 4. ადამიანის ცალკეული B უჯრედების კლონირების მეთოდი in vitro იმუნოგლობულინის გენების პირდაპირი კლონირებითა და ექსპრესიით [8-10].

მონოკლონური ანტისხეულები გამოიყენებიან სამედიცინო პრაქტიკაში სხვადასხვა ტიპის დაავადებების სამკურნალოდ. მათ შორის, ინფექციური დაავადებების თერაპიაში. მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენება ეფექტური აღმოჩნდა COVID-19-ის მკურნალობაშიც.

## **ანტიგენსპეციფიკური B უჯრედების იმორტალიზაცია და ჰიბრიდომის ტექნოლოგია**

ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულების წარმოების საწყის ეტაპზე, გამოიყენეს ჰიბრიდომის ტექნოლოგია, რომლის საფუძველია ანტისხეულების მწარმოებელი ადამიანის B-ლიმფოციტების შერწყმა თაგვის ან ადამიანის მიელომურ ან ლიმფობლასტურ უჯრედებთან [11; 12]. ასევე, გამოიყენება ებშტეინ-ბარის ვირუსი (EBV), რომელიც დაფუძნებულია ადამიანის ანტიგენსპეციფიკური B-ლიმფოციტების იმორტალიზაციის ტექნიკაზე [13-15]. თითოეულ მეთოდს აქვს თავისი დადებითი და უარყოფითი მხარეები. ჰიბრიდომები, რომლებიც ანტისხეულებს აწარმოებენ, წარმოიქმნიებიან მიელომური უჯრედების შერწყმის შედეგად (რომლებსაც განუსაზღვრელი დროით შეუძლიათ გამრავლება) და B-ლიმფობლასტებისგან, რომლებიც ექსპრესირებენ ანტისხეულსპეციფიკურ გენებს. საუკეთესო შედეგი მიიღეს ჰეტერომიელომური ტექნოლოგიით (თაგვი X ადამიანის მიელომა). გარდა ამისა, ალტერნატიული მეთოდი ადამიანის ანტისხეულმწარმოებელი უჯრედების იმორტალიზაცია EBV-ით ინფიცირების შედეგად. ამასთან, EBV-ით ტრანსფორმირებული უჯრედები განუსაზღვრელი დროით ვერ იზრდებიან. მიზეზი ისაა, რომ ისინი არ არიან ავთვისებიანი უჯრედები და არ ხდება კლონების წარმოქმნა. აქედან გამომდინარე, მცირე რაოდენობით პროდუცირებენ იმუნოგლობულინს. EBV ჰიბრიდომის ტექნოლოგია 2 მეთოდის კომბინაციას ეფუძნება [2; 16]. B უჯრედების იმორტალიზაციის მეთოდების ელექტროპორაციის გამოყენებით გაუმჯობესებამ და უჯრედების შერწყმის პროცესის დახვეწამ, შესაძლოა, EBV ჰიბრიდომის ტექნოლოგიაში ახალი ტენდენციები გამოვლინოს [17].

## **ტრანსგენური თაგვების გამოყენებით მიღებული მონოკლონური ანტისხეულები**

ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულების მისაღებად ტრანსგენური თაგვების გამოყენება კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ტექნოლოგიაა. გენური ინჟინერიით მოდიფიცირებული თაგვებისგან ადამიანის ანტისხეულების შექმნა პირველად 1994 წელს განხორციელდა. ტრანსქრომოსომული თაგვები შეიცავდნენ იმუნოგლობულინის მძიმე ჯაჭვისა და მსუბუქი κ (კაპა)ჯაჭვის მაკოდირებელ გენებს [5-7; 18].

ბოლო რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში, ტრანსგენური თაგვების გენებში დამატებითი ცვლილებების შეტანით, მიღწეულია მნიშვნელოვანი შედეგები [19-21]. ამჟამად, ტრანსგენური თაგვების საშუალებით, 50-ზე მეტი ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულია მიღებული. ისინი გადიან კლინიკურ კვლევებს და 6 მათგანი უკვე ნებადართულია სამკურნალო გამოყენებისათვის [22].

### **მონოკლონური ანტისხეულების (mAbs) გამოყენების სფეროები**

მონოკლონური ანტისხეულები უმნიშვნელოვანესი აღმოჩნდა ფუნდამენტური იმუნოლოგიური და მოლეკულური კვლევებისათვის, მათი მაღალი სპეციფიკურობის უნარის გამო. ისინი გამოიყენებიან ადამიანის თერაპიაში, ცილების გაწმენდაში, იმუნური პასუხის სუპრესიაში, დაავადებების დიაგნოსტიკაში, სიმსივნის თერაპიაში, ალერგიის დიაგნოსტიკაში, ჰორმონულ ტესტებში, კომპლექსური ნარევების გაწმენდაში, სპეციალიზებული უჯრედების იდენტიფიკაციაში, ვაქცინის დამზადებასა და სამკურნალო პრეპარატების ეფექტურობის გაზრდაში [23-25].

### **მონოკლონური ანტისხეულები (mAbs) გამოყენების სფეროები**

მეტად აქტუალურია მონოკლონური ანტისხეულების სადიაგნოსტიკო სფეროში გამოყენება. მათი გამოყენება შესაძლებელია ანტიგენის დასადგენად. მონოკლონურმა ანტისხეულებმა გამოიყენა ჰპოვა ბიოსამედიცინო მიმართულებებში, კერძოდ: ვესტერნ ბლოტინგი(ნიმუშში სპეციფიკური ცილების აღმოჩენის მეთოდი, გელ-ელექტროფორეზის გზით დაშლილი/დენატურირებული ცილის ფრაგმენტების გადატანა ქაღალდის ფილტრზე შემდგომი იდენტიფიცირებისათვის, რომლის დროსაც გამოიყენება საძიებო ცილებისადმი სპეციფიკური ანტისხეულები); ELISA (იმუნოფერმენტული ანალიზი, ანტიგენის ან ანტისხეულის არსებობის/კონცენტრაციის დადგენის მეთოდი ფერმენტმონიშნული ანტისხეულებისა და ფერმენტის სუბსტრატის გამოყენებით); რადიომუნური ანალიზი

(RIA-Radioimmuno assay); გამდინარე ციტომეტრია; იმუნოჰისტოქიმია; ფლუორესცენციული მიკროსკოპია; ელექტრონული მიკროსკოპია; კონფოკალური მიკროსკოპია და სხვა.

mAbs გამოიყენებიან ორსულობის დასადგენად პირველი 1 ან 2 კვირის განმავლობაში. ისინი რეაგირებენ პლაცენტის მიერ გამოყოფილ ქორიონულ გონადოტროპინზე.

mAbs-ით შესაძლებელია, ასევე, სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებების დიაგნოსტიკა. მაგ. გონორეისა (გამომწვევია *Neisseria gonorrhoeae*) და ქლამიდიური ინფექციის (გამომწვევია *Chlamydia trachomatis*) დიაგნოსტიკა 15-20 წთ-ში. შედარებისთვის, სხვა მეთოდებით ამ ინფექციური დაავადებების დიაგნოსტიკას სჭირდება 3-7 დღე. mAbs-ით შესაძლებელია ჰერპეს ვირუსი 1-ის იდენტიფიცირება ჰერპეს ვირუსი 2-სგან [23-25].

## **მონოკლონური ანტისხეულებით (mAbs) უჯრედების ტიპების იდენტიფიცირება**

mAbs განაპირობებენ იმუნურ პასუხში მონაწილე სხვადასხვა ტიპის უჯრედების იდენტიფიცირებას. მაგ. ლიმფოციტებში mAbs-ს იყენებენ B ლიმფოციტების, T უჯრედული ჰელპერებისა და T სუპრესორების გამოსავლენად. ისინი ერთმანეთისგან განსხვავდებიან ზედაპირული ანტიგენებით, რაც მათი იდენტიფიცირების საშუალებას იძლევა [23; 26].

მონოკლონური ანტისხეულის ყველაზე დიდი უპირატესობა იმაშია, რომ იგი იმ ანტიგენების ანალიზის, მონიშვნისა და გასუფთავების საშუალებას იძლევა, რომლებიც თავიდანვე უცნობი იყვნენ კვლევის პროცესში. სხვადასხვა ანტისხეულის გამოყენება შეიძლება მოლეკულების გასაწმენდად ან უჯრედებში მათი დეტექციისთვის [25].

მონოკლონური ანტისხეულების ტექნოლოგიით შესაძლებელია ქსოვილებიდან უჯრედული პოპულაციების სეპარაცია და ანალიზი უჯრედების ზედაპირული ანტიგენების გამოყენებით. ანტისხეულებით, რომლებიც მხოლოდ 1 ანტიგენურ დეტერმინანტს განსაზღვრავენ, შესაძლებელი გახადა უჯრედის იმ ცალკეული ზედაპირული კომპონენტების დადგენა, რომლებიც მანამდე არ იყო გამოვლენილი. ამ გზით შეიძლება უჯრედების ზედაპირული შემადგენლობის ანალიზი და ფუნქციური დიფერენცირება.

ანტისხეულების საშუალებით შესაძლებელია განვსაზღვროთ ანტიგენური დეტერმინანტები, რომლებიც საშუალებას იძლევიან დავადგინოთ სხვა ტიპის უჯრედები, მაგ. ტვინის, თირკმლის, ღვიძლისა და ა. შ.[25].

## სიმსივნის დიაგნოსტიკა და თერაპია

mAbs შეიძლება გამოყენებული იყოს სიმსივნის უჯრედების სპეციფიკური ანტიგენების წინააღმდეგ. mAbs-ის ხელმისაწვდომობამ, რომლებიც შეიცნობენ იმუნური უჯრედების ანტიგენებს, ლეიკემიისა და ლიმფომის გარკვეული ტიპების დიაგნოსტიკა გააუმჯობესა. mAbs, ასევე, იყენებენ ფილტვის, მკერდის, მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნის დიაგნოსტიკაში. კერძოდ, ნახველის ან ბიოფსიის ნიმუშების შესასწავლად სიმსივნის უჯრედების ან იმ ნივთიერებების იდენტიფიცირებისათვის, რომლებსაც სიმსივნური უჯრედები გამოიმუშავებენ. დღესდღეობით, სპეციალური mAbs ხელმისაწვდომია კოლორექტალური სიმსივნის, საკვერცხისა და ფილტვის სიმსივნეებისთვის. mAbs-ის შუამავლობით განხორციელებული იმუნოთერაპია რეკრუტირებას(მოზიდვა) უკეთებს ისეთ უჯრედებს, რომლებსაც აქვთ ციტოტოქსიკურობა, როგორებიც არიან მონოციტები და მაკროფაგები, ანტისხეულდამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიკურობის (ADCC) საშუალებით. სიმსივნის იმუნოთერაპიის დროს, mAbs უკავშირდებიან კომპლემენტურ ცილებს, რომლებიც პირდაპირ იწვევენ უჯრედულ ტოქსიკურობას. სწორედ ეს არის კომპლემენტდამოკიდებული ციტოტოქსიკურობა [27; 28].

mAbs შეუძლიათ სიმსივნური უჯრედების მიერ გამოყოფილი ზრდის ფაქტორების დაბლოკვა, ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის დათრგუნვით, რითაც სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაცია ეფექტურად ჩერდება. Rituximab (IDEC-C2B8) IgG mAb ქიმერული ანტისხეულია, რომელიც უშუალოდ მიმართულია CD20 მოლეკულის წინააღმდეგ და იგი ეფექტურია B უჯრედების ავთვისებიანი სიმსივნის სამკურნალოდ. Ibritumomab mAb-ია CD20 ანტიგენის წინააღმდეგ ლიმფომის დროს. იგი კონიუგირებულია რადიოაქტიურ იზოტოპ ინდიუმ-111-თან (<sup>111</sup>In) ან იტრიუმ-90-თან (<sup>90</sup>Y), ლიმფომით დაავადებული პაციენტების სამკურნალოდ. თავდაპირველად, პაციენტებს მკურნალობენ ინდიუმ-111 ვერსიით, რომელსაც შემდეგ მოყვება იტრიუმ-90-ის ვერსია. Ibritumomab-ს ემატება Rituximab. Tositumomab, რომელიც mAb-ია CD20-ის წინააღმდეგ, გამოიყენება ლიმფომის სამკურნალოდ. <sup>131</sup>I-Tositumomab ერთჯერადი საიმედო სამკურნალო პრეპარატია B უჯრედული ლიმფომის მკურნალობაში [27-30].

ეს mAbs შეიძლება მოდიფიცირდნენ რადიოიზოტოპის (რადიოიმუნოთერაპიის), ტოქსინის, ციტოკინის ან სხვა აქტიური კონიუგატებისთვის. ბისპეციფიკური mAbs შეიძლება ისე იყვნენ სტრუქტურირებული, რომ მათ ანტიგენდამაკავშირებელ ფრაგმენტს შეუძლია დაუკავშირდეს სამიზნე ანტიგენსა და ეფექტორულ უჯრედს. mAbs გადამწყვეტ როლს ასრულებენ მკერდის სიმსივნის დიაგნოსტიკაში. ისინი ბლოკავენ HER-2-ს (ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი 2) Trastuzumab-ის გამოყენებით. HER-2 ჰიპერექსპრესირებულია მკერდის სიმსივნის შემთხვევების თითქმის 20%-ში. Cetuximab პრეპარატია, რომელიც გამოიყენება მკერდის კიბოსა და ლიმფომების ზოგიერთი ფორმის სამკურნალოდ, ბლოკავს HER-1-ს ზოგიერთი სიმსივნური უჯრედის შემთხვევაში. mAbs შეიძლება გამოიყენონ არა მხოლოდ სიმსივნური უჯრედების დეტექციისთვის, არამედ მათ გასანადგურებლადაც. გარდა ამისა, კლინიკური კვლევები აჩვენებენ, რომ mAbs პათოლოგიების ნაწილობრივ რემისიას განაპირობებენ. ბოლო კვლევები აჩვენებენ, რომ mAbs-ის კონიუგატებს, წამლებსა და ტოქსინებს შეუძლიათ ლეიკემიური უჯრედების განადგურება [23-25; 27-31]. ლეიკემიის წინააღმდეგ გამოიყენებიან ისეთი ანტისიმსივნური თერაპიული mAbs, როგორებიც არიან Gemtuzumab და Alemtuzumab, Rituximab-არაჰოჯკინის ლიმფომის დროს, Trastuzumab-მკერდის სიმსივნის დროს, Nimotuzumab და Cetuximab-კარცინომების დროს. Alemtuzumab იძლევა სრულ რემისიას ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის დროს ლიმფოციტებზე CD52 მოლეკულასთან დაკავშირების გზით. იგი, ასევე, ხელს უშლის თირკმლის ტრანსპლანტაციის დროს ორგანიზმის მიერ დონორულ შეუთავსებლობას [27-31].

Gemtuzumabozogamicin (Mylotarg) ანტისხეულებზე დაფუძნებული თერაპიაა მწვავე მიელოიდური ლეიკემიის შემთხვევებში (AML-Acute myeloid leukemia). იგი ორგანიზმში შეჰყავთ ინტრავენურად. ნაჩვენებია, რომ იგი ეფექტურიაროგორც კიბოს საწინააღმდეგო სპეციფიკური საშუალება პრეკლინიკურ და კლინიკურ კვლევებში. ამ პრეპარატის ანტისხეულების ფრაგმენტი ცნობს სიმსივნესთან ასოცირებულ CD33 ანტიგენს, რომელიც წარმოდგენილია ავთვისებიანი (ლეიკემიური) ბლასტური უჯრედების ზედაპირსა და მიელომონოციტური ხაზის ნორმალურ უჯრედებზე, მაგრამ არა ნორმალურ ჰემატოპოეზურ პლურიპოტენტურ ღეროვან უჯრედებზე. ეს ანტისხეული მონოკლონური ანტი-CD33 იმუნოგლობულინი G-ია (IgG), რომელიც უკავშირდება კალიქემიციინის გამა წარმოებულს (N-აცეტილ-კალიქემიციინ დიმეთილჰიდრაზიდი-CalichDMH).

Gemtuzumab ozogamicin-ის ერთ-ერთი გვერდითი ეფექტია ვენო-ოკლუზიურიდაავადება.მწვავე მიელოგენური ლეიკემიით ან მიელოდისპლასტიკური სინდრომით დაავადებული 62 პაციენტიდან, რომლებმაც ალოგენური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია ჩაიტარეს და რეტროსპექტული კვლევა გაიარეს, 14-მა მათგანმა ღეროვანი უჯრედების გადანერგვამდე Gemtuzumab მიიღო. მათგან 13 პაციენტში ვენო-ოკლუზიური დაავადება განვითარდა. Gemtuzumab-ის მიღებიდან 3,5 თვეში 10 პაციენტიდან 9-ს ჩაუტარდა ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა. მათგან ყველას განუვითარდა ვენო-ოკლუზიური დაავადება. ხოლო 4 პაციენტს, ვისაც ჩაუტარდა ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა Gemtuzumab-ის მიღებიდან 3,5 თვის მერე, არცერთს არ განუვითარდა ეს დაავადება [32].

ჰერცეპტინი (ქიმიური სახელწოდება Trastuzumab) შეიძლება გამოვიყენოთ HER-2 დადებითი მკერდის კიბოს ადრეული ან მეტასტაზირებული სტადიების სამკურნალოდ, როგორც ქიმიოთერაპიის პარალელურად, ასევე, ცალკე ქიმიოთერაპიის შემდეგ, რომელიც მოიცავს ანთრაციკლინს, მკერდის კიბოს რეციდივის რისკის შესამცირებლად. ჰერცეპტინი ამჟამად დამტკიცებულია აშშ-ს სურსათისა და წამლის სააგენტოს მიერ (FDA).

რაც შეეხება Trastuzumab-ის გვერდით ეფექტებს. თითქმის ყველა მედიკამენტის მსგავსად, ჰერცეპტინსაც შეუძლია გარკვეული გვერდითი მოვლენების გამოწვევა, რომელთაგან ზოგიერთი საკმაოდ სერიოზულია. ჰერცეპტინის ყველაზე გავრცელებული გვერდითი ეფექტებია: თავის ტკივილი, დიარეა, გულისრევა, შეციება, მაღალი ტემპერატურა, გულის პრობლემები, ინფექცია, უძილობა, ხველა, გამონაყარი. Trastuzumab-მა შეიძლება ისეთი სერიოზული გვერდითი მოვლენები გამოიწვიოს, როგორებიცაა გულისა და ფილტვის პრობლემები.

გულის პრობლემები შეიძლება მიდიოდეს უსიმპტომოდ, მაგ. გულის ფუნქციის დაქვეითება და შეიძლება გამოხატული იყოს სიმპტომები, მაგ. გულის შეგუბებითი უკმარისობა. აუცილებლად უნდა მიექცეს ყურადღება შემდეგ სიმპტომებს: ტერფების შეშუპება, ქოშინი, ხველა ან წონის მატება 5კგ-ზე მეტი 24სთ-ის განმავლობაში. გულის პრობლემების რისკი უფრო მაღალია, როცა ჰერცეპტინი მიიღება ანთრაციკლინის ქიმიოთერაპიასთან ერთად. ჰერცეპტინით თერაპიის დაწყებამდე საჭიროა ექოკარდიოგრამის გადაღება, რათა შემოწმდეს, როგორ მუშაობს პაციენტის გული.

ჰერცეპტინმა შეიძლება გამოიწვიოს პნევმონია, რომელიც გართულების შემთხვევაში ლეტალურად მთავრდება [33].

Nimotuzumab ადამიანის მონოკლონური ანტისხეულია, რომელიც თავისა და კისრის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის სამკურნალოდ გამოიყენება. მან რამდენიმე კლინიკური კვლევა გაიარა. Cetuximab-ის მსგავსად, Nimotuzumab უკავშირდება EGFR-ს (ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი). იგი სასიგნალო ცილაა, რომელიც უჯრედების ნორმალურ გაყოფას აკონტროლებს. კიბოს ზოგიერთი ფორმის დროს ეს რეცეპტორი იცვლება, რის შედეგადაც უჯრედები უკონტროლოდ იყოფიან. ეს მონოკლონური ანტისხეულები ბლოკავენ EGFR-ს და უჯრედების უკონტროლო გამრავლებას აჩერებენ [34; 35].

Nimotuzumab-ის ტოქსიკურობა და უსაფრთხოება შეფასებულია რამდენიმე პრეკლინიკური და კლინიკური კვლევით. აღსანიშნავია, რომ ის გვერდითი მოვლენები, რომლებიც, როგორც წესი, EGFR-ის ინჰიბიტორებს ახასიათებთ, გამონაყარი და კანის სხვა ტოქსიკური ეფექტები, Nimotuzumab-ის შემთხვევაში, აღნიშნული სიმპტომები მცირედ იყო გამოხატული. მეცნიერთა ვარაუდით, ამის მიზეზია ის, რომ Nimotuzumab მხოლოდ იმ უჯრედებს უერთდება, რომლებიც EGFR-ის ჰიპერექსპრესიით გამოირჩევიან [36].

კლინიკური კვლევებით დადგინდა, რომ Nimotuzumab საკმაოდ ტოლერანტულია. Nimotuzumab-ით ნამკურნალებ პაციენტებში ყველაზე გავრცელებული უარყოფითი რეაქციებია: შეციება, მაღალი ტემპერატურა, გულისრევა და ღებინება, პირის სიმშრალე, ასთენია, ჰიპერტენზია/ჰიპოტენზია.

## ავტოიმუნური დაავადება

იმუნოთერაპია მნიშვნელოვანი სფეროა ავტოიმუნური დაავადებების სამკურნალოდ. ამ დროს შესაძლებელია ანტისხეულების დამაკავშირებელისამიზნის ბლოკირება, რის შედეგადაც, იმუნური სისტემა მოქმედებს მასპინძელ უჯრედებზე. ალცჰეიმერის დაავადების მკურნალობაში ძირითადი სამიზნეა ამილოიდი-β პეპტიდი (Aβპეპტიდი). mAbs-ით პასიური თერაპია არის მნიშვნელოვანი კვლევის სფერო. თუმცა, კვლევის შედეგები არაერთგვაროვანია. მაგ. Gantenerubam-ის II/III ფაზაზე ჩატარებულმა კვლევამ, რომელშიც 799 ადამიანი მონაწილეობდა, არ შეინიშნებოდა მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება არც თავის ტვინის აქტივობასა და არც Aβპეპტიდის დონეზე. ამ წინააღმდეგობრივი შედეგების საერთო ახსნა იყო კვლევაში იმ ადამიანების მონაწილეობა, რომლებსაც ალცჰეიმერის დაავადების ბოლო სტადია ჰქონდათ. ამ პრობლემის მოგვარება საკმაოდ ძნელია, რადგან რთულია ისეთი ადამიანების პოვნა, რომლებსაც ეს დაავადება პროგრესირების საწყის ეტაპზე აქვთ. გარდა ამისა, საჭიროა ალცჰეიმერის დაავადების უფრო ღრმად შესწავლა [37].



აქტიურობის სპეციფიკური როლი ჯერ კიდევ ბოლომდე არაა გარკვეული. კერძოდ, რამდენად მჭიდროდაა დაკავშირებული მისი როლი ალცჰეიმერის დაავადების სიმპტომთან ან მიზეზთან [37].

## **mAbs და კორონავირუსები**

mAbs-ის განვითარების ბოლოდროინდელი მიღწევები კორონავირუსის, განსაკუთრებით, SARS-CoV-ისა და MERS-CoV-ის წინააღმდეგ, შეიძლება იყოს ახალი კორონავირუსის, SARS-CoV-2-ის, პრევენციის ან მისი ეფექტური მკურნალობის პოტენციური გზა. mAbs-ით პასიური იმუნიზაცია, სავარაუდოდ, სრულ განკურნებას ვერ გამოიწვევს, მაგრამ შეიძლება ხელი შეუწყოს დაავადების დამძიმების შეჩერებასა და შეზღუდოს ვირუსის რეპლიკაცია. მკურნალობის აღნიშნული მეთოდი განსაკუთრებით ეფექტური იქნება საშუალო და მძიმე სამედიცინო მდგომარეობის მქონე პაციენტებისათვის და ამ ადამიანებს სიცოცხლის გადარჩენაში დაეხმარება.

COVID-19-ის მკურნალობაში პრეპარატი ტოცილიზუმაბი ჯერ კიდევ 2020 წლის მაისში გამოიყენეს ჩინელმა ექიმებმა მძიმე კლინიკური სურათის მქონე პაციენტებში და შედეგიც წარმატებული აღმოჩნდა [38].

ტოცილიზუმაბი-რეკომბინანტული მონოკლონური ანტისხეულია ადამიანის ინტერლეიკინ-6-ის (IL-6, იმუნოგლობულინების კლასი IgG1) რეცეპტორის მიმართ. სელექტიურად უკავშირდება და თრგუნავს IL-6-ის როგორც ხსნად, ისე მემბრანულ რეცეპტორებს. IL-6 მრავალფუნქციური ციტოკინია, რომელსაც სხვადასხვა ტიპის უჯრედები გამოიმუშავენ და მონაწილეობს სისტემური, ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური პროცესების პარაკრინულ რეგულაციაში, როგორც არის იმუნოგლობულინების სეკრეცია, უჯრედების აქტივაცია და სხვა.

პრეპარატი ტოცილიზუმაბი გამოიყენება სავაჭრო სახელით აქტემრა, როგორც იმუნოდეპრესანტი. COVID-19-ის მკურნალობაში მისი გამოყენების მიზანი არის IL-6-ის სიგნალური გზების დათრგუნვით შეაჩეროს ციტოკინური შტორმი. კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენეს დადებითი ეფექტი [38-41]. ტოცილიზუმაბის ჩართვამ COVID-19-ის მკურნალობაში შეამცირა მწვავე რესპირატორული დისტრესინდრომის გამოვლინება [42]. თუმცა, კვლავ აქტუალურ პრობლემად რჩება მძიმე თანმხლები მოვლენების არსებობა.

## **დასკვნა**

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში, mAbs ფარმაცევტული პრეპარატების ერთ-ერთი ყველაზე მზარდი კლასია. ვინაიდან, მეტი პოტენციური სამიზნეა გამოვლენილი

დაავადებების მოლეკულური მექანიზმების ღრმა შესწავლის საფუძველზე, ეს ქმნის mAbs-ზე დაფუძნებული ახალი წამლების განვითარების შესაძლებლობებს. პერსპექტიულად არის მიჩნეული mAbs, როგორც სადიაგნოსტიკო საშუალებად გამოყენება.

მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენება ძალზე ეფექტურია დაავადებების ფართო სპექტრის სამკურნალოდ. დღესდღეობით, FDA-ის მიერ დამტკიცებულია დაახლოებით 80 მონოკლონური ანტისხეული სხვადასხვა დაავადების გამოვლენის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისთვის.

### გამოყენებული ლიტერატურა

1. MacDonald G, Primrose S, Biggins K, et al. Production and characterization of human-human and human-mouse hybridomas secreting Rh(D)-specific monoclonal antibodies. *Scand J Immunol.* 1987; 25(5): 477–483.
2. Aina A, Kawase T, Ida A, et al. Renewal of EBV-hybridoma method: efficient generation of recombinant fully human neutralizing IgG antibodies specific for tetanus toxin by use of tetroma cells. *Hum Antibodies.* 2006; 15(4): 139–154.
3. Gram H, Strittmatter U, Lorenz M, Gluck D, Zenke G. Phage display as a rapid gene expression system: production of bioactive cytokinephage and generation of neutralizing monoclonal antibodies. *J Immunol Methods.* 1993; 161(2): 169–176.
4. Zhao XL, Yin J, Chen WQ, Jiang M, Yang G, Yang ZH. Generation and characterization of human monoclonal antibodies to G5, a linear neutralization epitope on glycoprotein of rabies virus, by phage display technology. *Microbiol Immunol.* 2008; 52(2): 89–93.
5. Jakobovits A. Production of fully human antibodies by transgenic mice. *Curr Opin Biotechnol.* 1995; 6(5): 561–566.
6. Jakobovits A, Green LL, Hardy MC, et al. Production of antigen-specific human antibodies from mice engineered with human heavy and light chain YACs. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 764: 525–535.
7. Osbourn J, Jermutus L, Duncan A. Current methods for the generation of human antibodies for the treatment of autoimmune diseases. *Drug Discov Today.* 2003; 8(18): 845–851.
8. Babcook JS, Leslie KB, Olsen OA, Salmon RA, Schrader JW. A novel strategy for generating monoclonal antibodies from single, isolated lymphocytes producing antibodies of defined specificities. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93(15): 7843–7848.

9. Ali M, Hitomi K, Nakano H. Generation of monoclonal antibodies using simplified single-cell reverse transcription-polymerase chain reaction and cell-free protein synthesis. *J Biosci Bioeng.* 2006; 101(3): 284–286.
10. Smith K, Garman L, Wrammert J, et al. Rapid generation of fully human monoclonal antibodies specific to a vaccinating antigen. *Nat Protoc.* 2009; 4(3): 372–384.
11. De StGroth SF, Scheidegger D. Production of monoclonal antibodies: strategy and tactics. *J Immunol Methods.* 1980; 35(1–2): 1–21.
12. Kennett RH. Hybridomas: a new dimension in biological analyses. *In Vitro.* 1981;17(12):1036–1050.
13. Steinitz M, Klein G. EBV-transformation of surface IgA-positive human lymphocytes. *J Immunol.* 1980; 125(1): 194–196.
14. Roome AJ, Reading CL. The use of Epstein-Barr virus transformation for the production of human monoclonal antibodies. *Exp Biol.* 1984; 43(1): 35–55.
15. Robinson JE, Holton D, Pacheco-Morell S, Liu J, McMurdo H. Identification of conserved and variant epitopes of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) gp120 by human monoclonal antibodies produced by EBVtransformed cell lines. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1990; 6(5): 567–579.
16. Yamaura N, Makino M, Walsh LJ, Bruce AW, Choe BK. Production of monoclonal antibodies against prostatic acid phosphatase by in vitro immunization of human spleen cells. *J Immunol Methods.* 1985; 84(1–2):105–116.
17. Yu X, McGraw PA, House FS, Crowe JE Jr. An optimized electrofusionbased protocol for generating virus-specific human monoclonal antibodies. *J Immunol Methods.* 2008;336(2):142–151.
18. Yamashita M, Katakura Y, Shirahata S. Recent advances in the generation of human monoclonal antibody. *Cytotechnology.* 2007; 55(2–3): 55–60.
19. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol.* 2005; 23(9): 1117–1125.
20. Lonberg N. Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20(4): 450–459.
21. Lonberg N. Human monoclonal antibodies from transgenic mice. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; (181): 69–97.
22. Nelson AL, Dhimoleda E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9: 767–74.
23. Tyagi S, Sharma PK, Kumar N, Visht S. Hybridoma technique in pharmaceutical science. *International Journal of Pharm Tech Research.* 2011; 3(1): 459–463.

24. Zola, H. Monoclonal antibodies. In: Encyclopedia of Life Sciences. John Wiley & Sons: Chichester, UK; 2010: 1–9.
25. Edwards PA. Some properties and applications of monoclonal antibodies. *Biochem J.* 1981; 200(1): 1–10.
26. Ling NR. Properties of the monoclonal antibodies produced by hybridoma technology and their application to the study of diseases. *Immunology.* 1983; 49(1): 202–203.
27. Carter P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nat Rev Cancer.* 2001; 1(2): 118–129.
28. Beckman RA, Weiner LM, Davis HM. Antibody constructs in cancer therapy: protein engineering strategies to improve exposure in solid tumors. *Cancer.* 2007; 109(2): 170–179.
29. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2003.
30. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nature Med.* 2003; 9(3): 269–277.
31. Jacene HA, Filice R, Kasecamp W, Wahl RL. Comparison of 90Y-ibritumomab tiuxetan and 131I-to situ momab in clinical practice. *J Nucl Med.* 2007; 48(11): 1767–1776.
32. Jody Tucker Mack, Gemtuzumabozogamicin, xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 2007, Pages 1-7.
33. [https://www.breastcancer.org/treatment/targeted\\_therapies/herceptin#effects](https://www.breastcancer.org/treatment/targeted_therapies/herceptin#effects)
34. WHO Drug Information, Vol. 19, No. 4, 2005 Proposed INN List 94, p.333
35. Merck Index 14th Edition Monograph number 10585.
36. Ramakrishnan MS, Eswaraiah A, Crombet T, Piedra P, Saurez G, Iyer H, Arvind AS (2009). "Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin". *mAbs.* 1 (1): 41–8. doi:[10.4161/mabs.1.1.7509](https://doi.org/10.4161/mabs.1.1.7509). PMC 2715181. PMID 20046573.
37. Van Dyck, C. H. (2018) 'Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise', *Biological Psychiatry.* doi: [10.1016/j.biopsych.2017.08.010](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.010).
38. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl AcadSci USA.* 2020; 117(20): 10970–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
39. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(8): e474–e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)

40. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020;18(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>
41. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954.
42. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054– 62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)