

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Centrum Studiów Podyplomowych i Kształcenia Ustawicznego

Przeciwciała monoklonalne. Zastosowanie kliniczne. Interakcje

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

Mgr farm. Maryna Dzemiadziuk

Kierownik specjalizacji mgr farm. Ewa Wermińska

Poznań, 2025

Spis treści

1. Wprowadzenie.....	1
1.1 Tło i znaczenie przeciwciał monoklonalnych.....	1
1.2 Cele pracy.....	2
1.3 Metodologia i zakres.....	2
2. Przeciwciała monoklonalne: przegląd.....	3
2.1 Historia i rozwój przeciwciał monoklonalnych.....	3
2.2 Techniki produkcji.....	4
2.2.1 Technologia hybrydoma.....	4
2.2.2 Technologia rekombinacji DNA.....	4
2.2.3 Technologia prezentacji fagowej.....	4
2.3 Klasyfikacja i rodzaje przeciwciał monoklonalnych.....	5
2.3.1 Klasyfikacja oparta na pochodzeniu.....	5
2.3.2 Klasyfikacja oparta na strukturze.....	6
2.3.3. Klasyfikacja na podstawie mechanizmu działania.....	6
3. Mechanizmy działania przeciwciał monoklonalnych.....	7
3.1 Rozpoznawanie i wiązanie antygeny.....	7
3.2 Aktywacja układu odpornościowego i funkcje efektorowe.....	8
3.2.1 Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC).....	8
3.2.2 Cytotoksyczność zależna od dopełniacza (CDC).....	9
3.2.3 Zależna od przeciwciał fagocytoza komórkowa (ADCP).....	9
3.3 Celowane dostarczanie leków i koniugacja.....	10
4. Mechanizmy modulacji immunologicznej.....	10
5. Interakcja przeciwciał monoklonalnych.....	11
5.1 Unikalne właściwości przeciwciał monoklonalnych	11
5.2 Interakcje farmakokinetyczne (PK).....	12
5.3 Interakcje farmakodynamiczne (PD).....	14
5.4 Interakcje układu odpornościowego	16
5.5 Toksyczności specyficzne dla narządów	17
5.6 Czynniki wpływające na interakcje przeciwciał monoklonalnych.....	17
5.6.1. Modyfikacje regionu Fc.....	18
5.6.2. Wzory glikozylacji.....	18
5.6.3. Gęstość i ekspresja antygeny docelowego.....	19
6. Zastosowania kliniczne przeciwciał monoklonalnych.....	20
6.1 Immunoterapia nowotworów	21
6.2 Leczenie chorób autoimmunologicznych.....	22
6.3 Leczenie chorób zakaźnych.....	23
6.4 Zaburzenia neurologiczne.....	24
6.5 Rzadkie zaburzenia genetyczne i hematologiczne.....	26
6.6 Choroby alergiczne.....	27
6.7 Medycyna transplantacyjna.....	27
7. Wyzwania i ograniczenia przeciwciał monoklonalnych.....	28
8. Przyszłe perspektywy i postęp.....	29
9. Podsumowanie.....	30
10. Bibliografia.....	31

Wykaz skrótów:

ADA (ang. antidrug antibodies) - przeciwciała przeciwlkowe;
ADCC (ang. antibody dependent cell cytotoxicity) – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał;
ADCP (ang. antibody-dependent cell-mediated phagocytosis) - fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciał;
ADME - wchłanianie (ang. absorption), dystrybucję (ang. distribution), metabolizm (ang. metabolism) i wydalenie (ang. excretion);
aHUS (ang. atypical hemolytic uremic syndrome)- atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy;
ALL (ang. acute lymphoblastic leukemia) - ostra białaczka limfoblastyczna;
AMR (ang. Antibody Mediated Rejection) – odrzucanie przeszczepu zależnie od przeciwciał;
BCMA (ang. B-cell maturation antigen) - antygen dojrzewania komórek B;
bNAbs (ang. anti-HIV-1 broadly neutralizing antibodies);
CAR-T (ang. chimeric antigen receptor T-cell therapy) - terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T;
CDC (ang. complement dependent cytotoxicity) – cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza;
CDR (ang. complementarity-determining region) – rejon determinujący dopasowanie;
CGRP (ang. calcitonin gene-related protein - białko związane z genem kalcytoniny;
CHOP - skrót od nazw następujących leków: Cyklofosfamid, doksorubicyna (nazwa chemiczna Hydroxydaunomycyna), winkrystyna (początkowa nazwa - Oncovin), prednizolon (steryd);
CMV - (ang. cytomegalowirus) -
CTLA-4-Ig (ang. cytotoxic T cell antigen 4) - antygen 4 limfocytów T cytotoksycznych;
CRS (ang. Cytokine release Syndrome) - zespół uwalniania cytokin;
dAbs (ang. domain antibodies) – przeciwciała domenowe;
EGFR (ang. glomerular filtration rate - przesączanie kłębuszkowe;
Fab (ang. fragment antigen binding") - fragment przeciwciała wiążący antygen;
Fc (ang. fragment crystalizable") - stały fragment przeciwciała;
FDA (ang. Food and Drug Administration) – Agencja ds. Żywności i Leków;
GlcNAc - N-acetyloglukozamina;
HAMA (ang. Human Anti-Mouse Antibodies) immunoglobuliny przeciwko mysim Ig;
HCC (ang. hepatocellular carcinoma - rak wątrobowokomórkowy;
HER2 (ang. Human epidermal growth factor receptor 2) - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu;
IVIG (ang. intravenous immunoglobulin) - dożylnie preparaty immunoglobulin;
mAbs (ang. Monoclonal antibodies) – przeciwciała monoklonalne;
MAC (ang. membrane attack complex) - kompleks atakujący błonę;
MG (ang. Miastenia gravis) - miastenia rzekomoporaźna;
MMAE (ang. monomethyl auristatin E) – toksyna;
NMOSD (ang. neuromyelitis optica spectrum disorders - rzadkie choroby neurologiczne o podłożu autoimmunologicznym;
NSCLC (ang. non-small cell lung cancer - rak niedrobnokomórkowy płuc;
PNH (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - Nocna napadowa hemoglobinuria;
RSV (ang. respiratory syncytial virus) - syncytialny wirus oddechowy;
RZS - Reumatoidalne zapalenie stawów;
scFV (ang. single-chain variable fragment) – jednołańcuchowy rejon zmienny;
SM (ang. sclerosis multiplex) - stwardnienie rozsiane;

TIGIT (ang. Tcell immunoglobulin and ITIM domain)-TIGIT jest jednym z białek znajdujących się na powierzchni komórek układu odpornościowego, głównie typu NK (ang. natural killers);
TNF (ang. tumour necrosis factor) - czynnik martwicy nowotworu;
TMDD (ang. target mediated drug disposition) – docelowa dystrybucja leków;
T-DM1 (generic name: T - trastuzumabum, DM1 - emtansinum) - Trastuzumab emtanzyna;
VEGF (ang. vascular endothelial growth factor) – czynnik wzrostu śródbłónka naczyń;
VHH (ang. variable fragments of heavy chain antibodies) – zmienne fragmenty ciężkich łańcuchów przeciwciał.

1. Wprowadzenie

1.1 Tło i znaczenie przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała monoklonalne (mAbs) to wytwarzane laboratoryjnie cząsteczki zaprojektowane tak, aby naśladować naturalną zdolność układu odpornościowego do rozpoznawania i neutralizowania określonych antygenów. Są one otrzymywane z pojedynczego klonu limfocytów B, zapewniając jednorodność i wysoką specyficzność dla pojedynczego epitopu na cząsteczce docelowej. Proces produkcji obejmuje fuzję komórki B produkującej pożądane przeciwciało z komórką szpiczaka (nowotworu), tworząc hybrydomę, którą można hodować w nieskończoność w celu produkcji dużych ilości tego samego przeciwciała.

Koncepcję przeciwciał monoklonalnych wprowadzili Köhler i Milstein w 1975 r., ale ich zastosowanie kliniczne nabrało rozpędu wraz z postępem w biotechnologii. Początkowo stosowano przeciwciała mysie (pochodzące od myszy), ale ich immunogenność doprowadziła do opracowania chimerycznych, humanizowanych i w pełni ludzkich przeciwciał monoklonalnych. Wprowadzenie technologii rekombinacji DNA i technik prezentacji fagowej dodatkowo zwiększyło swoistość i stabilność przeciwciał [8].

Przeciwciała te stały się potężnymi narzędziami we współczesnej medycynie, szeroko stosowanymi w leczeniu nowotworów, chorób autoimmunologicznych i stanów zakaźnych, a także w diagnostyce i ukierunkowanym dostarczaniu leków, a rosnące zapotrzebowanie na medycynę spersonalizowaną doprowadziło do rozwoju przeciwciał nowej generacji, w tym formatów bispecyficznych i inżynierskich.

Przeciwciała monoklonalne wywierają swoje działanie poprzez różne mechanizmy, w tym:

- bezpośrednia neutralizacja antygeny (np. przeciwciała anty-PD-1 w immunoterapii),
- modulacja układu odpornościowego (np. hamowanie cytokin zapalnych w chorobach autoimmunologicznych),
- celowane dostarczanie leków, w którym przeciwciała monoklonalne są sprzężone z czynnikami cytotoksycznymi [19].

Pomimo ich klinicznego sukcesu, przeciwciała monoklonalne wiążą się z kilkoma wyzwaniami. Ich produkcja jest złożona, czasochłonna i droga, wymagając rygorystycznych warunków w celu utrzymania stabilności białka i aktywności biologicznej. Ponadto stosowanie przeciwciał monoklonalnych może prowadzić do powikłań immunologicznych, takich jak reakcje nadwrażliwości, powstawanie przeciwciał przeciwleukowych (ADA) lub niepożądana immunosupresja.

Ich wysoka specyficzność, choć korzystna, może również ograniczać ich skuteczność w heterogenicznych środowiskach chorobowych lub prowadzić do oporności, gdy docelowe antygeny zostaną utracone lub zmutowane. Ograniczenia te podkreślają potrzebę ciągłych badań i innowacji w zakresie inżynierii przeciwciał, formulacji i dostarczania, aby w pełni wykorzystać potencjał przeciwciał monoklonalnych w praktyce klinicznej.

Postęp w inżynierii przeciwciał i projektowaniu leków opartym na sztucznej inteligencji ma na celu optymalizację ich skuteczności i dostępności [23].

Słowa kluczowe: przeciwciała monoklonalne, trastuzumab, bewacizumab, cetuksimab, leczenie celowane, antygen CD20, nanoprzeciwciała, terapia antynowotworowa.

1.2 Cele pracy

Głównym celem tej pracy jest zapewnienie kompleksowego zrozumienia, w jaki sposób działają przeciwciała monoklonalne, ich interakcji, ze szczególnym uwzględnieniem ich mechanizmów, właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz rola przeciwciał monoklonalnych we współczesnej medycynie.

Cele szczegółowe:

1. Analiza historii i rozwoju przeciwciał monoklonalnych, w tym kluczowych przełomów w biotechnologii.
2. Wyjaśnienie mechanizmów działania mAb, w tym wiązania antygeny, modulacji odporności i ukierunkowanego dostarczania leków.
3. Zbadanie interakcji przeciwciał monoklonalnych.
4. Przegląd zastosowań klinicznych mAb w onkologii, chorobach autoimmunologicznych, chorobach zakaźnych i neurologii.
5. Ocena wyzwań i ograniczeń, takich jak immunogenność, mechanizmy oporności i koszty produkcji.
6. Badanie przyszłych perspektyw, w tym postępów w inżynierii przeciwciał, projektowaniu leków przy użyciu sztucznej inteligencji i medycynie spersonalizowanej.

1.3 Metodologia i zakres

Metodologia tej pracy opiera się na kompleksowym przeglądzie i analizie literatury naukowej dotyczącej przeciwciał monoklonalnych, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów ich produkcji, zastosowań i interakcji.

Badanie obejmowało zebranie, wybór i syntezę recenzowanych publikacji, raportów naukowych i podręczników opublikowanych głównie w latach 2004–2024, w tym zarówno źródeł polskich, jak i międzynarodowych. Celem było usystematyzowanie aktualnej wiedzy na temat procesów produkcji przeciwciał monoklonalnych, takich jak technologia hybrydoma, metody rekombinacji DNA i systemy hodowli komórkowych, a także przedstawienie kluczowych typów, mechanizmów działania i znaczenia klinicznego tych leków biologicznych.

Dane analizowano jakościowo, zwracając uwagę na konsensus naukowy, trendy innowacyjne i praktyczne ograniczenia związane z rozwojem przeciwciał i zastosowaniem klinicznym.

Niniejsze badanie nie obejmuje badań eksperymentalnych, ale zamiast tego opiera się na istniejącej literaturze naukowej i danych, aby zapewnić dogłębne zrozumienie przeciwciał monoklonalnych i ich interakcji.

2. Przeciwciała monoklonalne: przegląd

2.1 Historia i rozwój przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała monoklonalne (mAbs) wywarły znaczący wpływ na współczesną medycynę, dostarczając wysoce specyficznych narzędzi terapeutycznych i diagnostycznych. Ich rozwój przebiegał od wczesnych odkryć eksperymentalnych do powszechnych zastosowań klinicznych w onkologii, chorobach autoimmunologicznych i chorobach zakaźnych.

1. Wczesne odkrycia i podstawy

Koncepcję przeciwciał monoklonalnych wprowadzili w 1975 roku Georges Köhler i César Milstein, którzy opracowali technologię hybrydomy do produkcji przeciwciał o pojedynczej specyficzności. [8] To przełomowe odkrycie umożliwiło produkcję przeciwciał na dużą skalę do celów badawczych i terapeutycznych.

Pierwszym przeciwciałem monoklonalnym wykorzystanym w celach terapeutycznych było Orthoclone OKT3, inaczej Muromonab-CD3, które w 1986 roku zostało zatwierdzone jako lek immunosupresyjny, zapobiegający odrzuceniu przeszczepu nerki. [9,10] Jednak wczesne przeciwciała mysie (pochodzące od myszy) wywoływały silne odpowiedzi immunologiczne u ludzi, ograniczając ich skuteczność kliniczną.

2. Postępy w inżynierii genetycznej i humanizacji

Aby przezwyciężyć problemy z immunogennością, naukowcy opracowali przeciwciała chimeryczne (łącznie sekwencje mysie i ludzkie), a później humanizowane przeciwciała przy użyciu technologii rekombinacji DNA (tak uzyskane przeciwciała są w 95% pochodzenia ludzkiego). Wprowadzenie w pełni ludzkich przeciwciał monoklonalnych za pomocą myszy transgenicznych i technologii prezentacji fagowej jeszcze bardziej poprawiło bezpieczeństwo i skuteczność. [13]

Kluczowe okresy w rozwoju przeciwciał monoklonalnych obejmują:

Lata 90 XX wieku – zatwierdzenie pierwszego przeciwciała chimerycznego, rytuksymabu, w przypadku chłoniaka komórek B.

Lata 2000 – rozszerzenie terapii przeciwciałami monoklonalnymi na choroby autoimmunologiczne, z infliksimabem i adalimumabem w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lata 2010–2020 – rozwój inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (np. niwolumabu, pembrolizumabu) zrewolucjonizował immunoterapię nowotworów. [4]

3. Nowoczesne osiągnięcia i przyszłe kierunki

W ostatniej dekadzie pojawiły się przeciwciała bispecyficzne, koniugaty przeciwciało-lek (ADC) i terapia komórkami CAR-T, które wykorzystują zmodyfikowane przeciwciała w celu wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej. Podejścia oparte na sztucznej inteligencji i inżynierii białek umożliwiają obecnie precyzyjne projektowanie przeciwciał na potrzeby medycyny spersonalizowanej.

Pomimo postępu nadal istnieją wyzwania w zakresie kosztów produkcji, stabilności i mechanizmów oporności. Przyszłe badania mają na celu optymalizację terapii mAb poprzez modyfikacje genetyczne i innowacyjne systemy dostarczania. [66]

2.2 Techniki produkcji

Kluczowe techniki produkcji obejmują technologię hybrydoma, technologię rekombinacji DNA i technologię prezentacji fagowej.

2.2.1 Technologia hybrydoma

Technologia hybrydoma, opracowana przez Köhlera i Milsteina w 1975 r., pozostaje podstawową metodą produkcji przeciwciał monoklonalnych. Metoda polega na immunizacji myszy specyficznym epitopem antygenowym, a następnie fuzji mieszaniny limfocytów B i komórek plazmatycznych pochodzących ze śledziony immunizowanej myszy z nieśmiertelnymi komórkami szpiczaka, który jest nowotworem wywodzącym się z szeregu rozwojowego limfocytów B. Jako komórki nowotworowe, komórki szpiczaka nadają hybrydzie nieśmiertelność, natomiast limfocyty B określają jej swoistość, tworząc klony komórek w odpowiedzi na kontakt z antygenem. Powstałe klony komórkowe wytwarzają przeciwciała skierowane przeciwko konkretnemu, pojedynczemu epitopowi, stąd nazwa przeciwciała monoklonalne. [11,12]

Pomimo swojego historycznego znaczenia istotnym ograniczeniem technologii opartej na komórkach hybrydoma jest ich genetyczna niestabilność oraz potrzeba stosowania komórek wspomagających wzrost hybrydom np. makrofagów otrzewnowych oraz mała wydajność udanych fuzji. Aby temu zaradzić, opracowano przeciwciała chimeryczne i humanizowane przy użyciu technik inżynierii genetycznej. [14]

2.2.2 Technologia rekombinacji DNA

Technologia rekombinacji DNA umożliwia modyfikację genetyczną komórek produkujących przeciwciała w celu zwiększenia swoistości, stabilności i zgodności z człowiekiem. Proces ten obejmuje:

1. Klonowanie genów kodujących pożądaną przeciwciała.
2. Ekspresję tych genów w hodowlach komórek ssaków lub bakterii.
3. Produkcja w pełni ludzkich przeciwciał monoklonalnych przy użyciu zwierząt transgenicznych lub zmodyfikowanych linii komórkowych.

Ta metoda jest szeroko stosowana w produkcji przeciwciał terapeutycznych, umożliwiając produkcję na dużą skalę z kontrolowanymi wzorcami glikozylacji, co jest krytyczne dla funkcji przeciwciała. [24]

2.2.3 Technologia prezentacji fagowej

Wyświetlanie fagowe to metoda bezkomórkowa, która umożliwia szybką selekcję wysoce specyficznych przeciwciał. Obejmuje ona:

1. Wyświetlanie fragmentów przeciwciał na powierzchni bakteriofagów (wirusów infekujących bakterie). [25]
2. Przesiewanie tych fagów pod kątem antygenów docelowych.
3. Wybieranie i wzmacnianie przeciwciał o wysokim powinowactwie w celu dalszej optymalizacji.

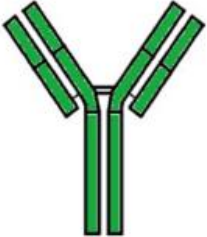
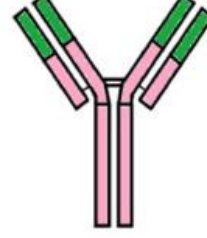
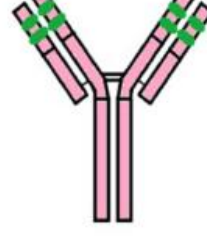
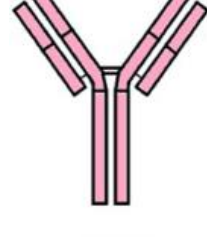
Wyświetlanie fagowe odegrało kluczową rolę w opracowaniu w pełni ludzkich przeciwciał monoklonalnych, takich jak adalimumab (Humira), i przyspieszyło odkrywanie przeciwciał dla różnych chorób. [26]

2.3 Klasyfikacja i rodzaje przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała monoklonalne (mAbs) są klasyfikowane na podstawie ich pochodzenia, struktury i mechanizmu działania. Z biegiem czasu postęp technologiczny pozwolił na opracowanie mniej immunogennych i skuteczniejszych przeciwciał terapeutycznych.

2.3.1 Klasyfikacja oparta na pochodzeniu

Jednym z głównych sposobów klasyfikacji przeciwciał monoklonalnych jest ich skład genetyczny, który determinuje ich immunogenność i zgodność z ludzkim układem odpornościowym [29]:

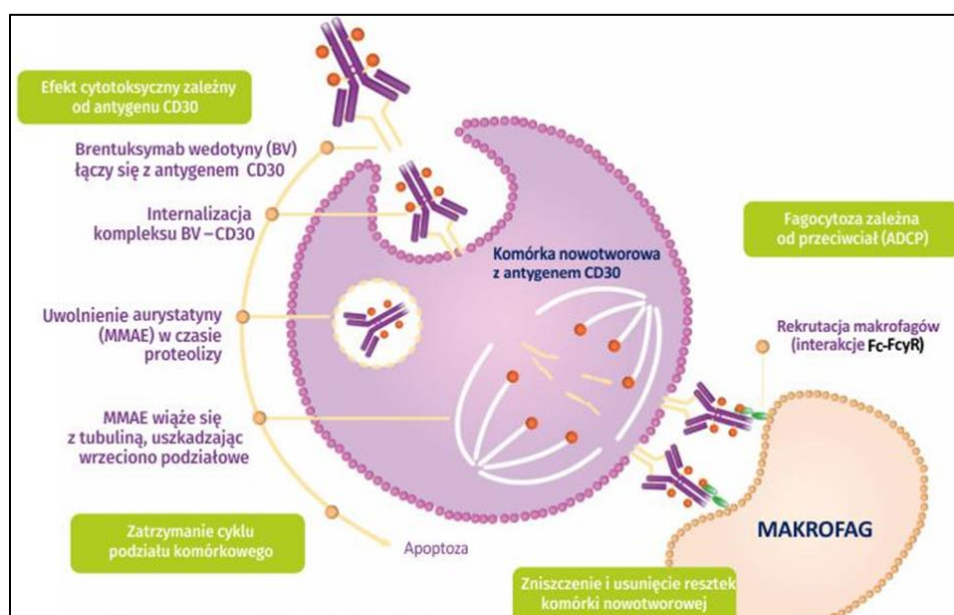
 Mysie - momab	1. Przeciwciała mysie (pochodzące od myszy) – najwcześniejsza forma przeciwciał monoklonalnych, wytwarzana w całości z mysich komórek B. Te przeciwciała (np. muromonab-CD3) miały wysoką immunogenność, co prowadziło do odpowiedzi ludzkich przeciwciał antymysich (HAMA – angl. Human Anti-Mouse Antibodies). Dodatkowo terapeutyczne przeciwciała były szybko usuwane z organizmu, co wykluczało długotrwałą terapię, a tworzące się kompleksy immunologiczne powodowały uszkodzenie nerek.
 Chimeryczne - ximab	2. Przeciwciała chimeryczne – zawierają one mysie region zmienny i ludzki region stały, co zmniejsza immunogenność. Przykłady obejmują rytuksymab, stosowany w terapii chłoniaka, który jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.
 Humanizowane - zumab	3. Przeciwciała humanizowane – dalej modyfikowane w celu zastąpienia większości sekwencji mysich sekwencjami ludzkimi, zachowując tylko krytyczne regiony wiążące antygen. Są one stosowane w chorobach autoimmunologicznych. Na przykład trastuzumab w leczeniu raka piersi - humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 produkowanego w zawieszynie kultur komórkowych ssaków (jajnika chomika chińskiego) i oczyszczanego metodą chromatografii powinowactwa i chromatografii jonowymiennej włączając specyficzną inaktywację wirusów i procedury usuwania.
 Ludzkie - umab	4. W pełni ludzkie przeciwciała – produkowane przy użyciu myszy transgenicznych lub technologii prezentacji fagowej, eliminując problemy z immunogennością. Przykłady obejmują adalimumab i niwolumab - wytwarzany przez komórki jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA. [55]

2.3.2 Klasyfikacja oparta na strukturze

1. Konwencjonalne monoklonalne przeciwciała IgG – najpowszechniej stosowana klasa, o typowej strukturze w kształcie litery Y, umożliwiającą wysoką specyficzność.
2. Przeciwciała bispecyficzne (bsAbs) – zaprojektowane tak, aby wiązać dwa różne antygeny jednocześnie, poprawiając precyzję celowania w terapii nowotworowej. [5]
3. Nanociała – małe, jednodomenowe przeciwciała pochodzące od wielbłądowatych, oferujące lepszą penetrację tkanek i stabilność. [29, 32]

2.3.3. Klasyfikacja na podstawie mechanizmu działania

1. Przeciwciała blokujące – inhibitory punktów kontroli odpowiedzi immunologicznej. Należą do nich inhibitory CTLA-4 (ipilimumab) i inhibitory PD-1 (pembrolizumab). Hamują one działanie receptorów CTLA-4 i PD-1, które są białkami regulatorowymi limfocytów T, a w niektórych nowotworach mogą ulegać nadmiernej ekspresji – czemu można zapobiec za pomocą mAbs. [39]
2. Przeciwciała cytotoksyczne – indukują zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ADCC) lub zależną od dopełniacza cytotoksyczność (CDC), jak zaobserwowano w przypadku rytuksymabu ukierunkowanego na CD20 na komórkach B.
3. Koniugaty przeciwciało-lek (ADC) – łączą przeciwciała z cytotoksycznymi środkami w celu dostarczenia ukierunkowanej chemioterapii (np. brentuksimab wedotyny) (Ryc.1).

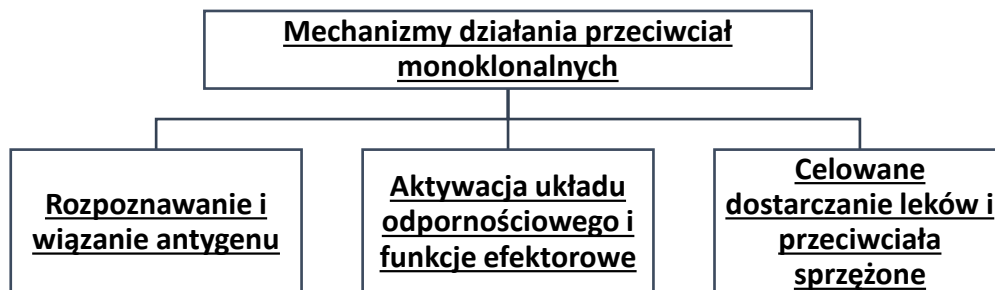


Ryc.1. Schemat działania brentuksymabu wedotyny. Wybiórczy mechanizm działania leku zależy od przeciwciała monoklonalnego, dostarczającego lek do wnętrza komórki nowotworowej. Dopiero tutaj, enzymy (proteazy) lizosomalne uwalniają MMAE (toksynę) – już we wnętrzu komórki nowotworowej. W ten sposób wewnątrz komórki stężenie leku jest wyższe niż możliwe do osiągnięcia przy tzw. wysokodawkowanej chemioterapii (ASCT). [5]

4. Przeciwciała bispecyficzne (bsAbs) do terapii nowotworowej. Przeciwciała bispecyficzne (bsAbs) wiążą dwa różne antygeny, wzmacniając ukierunkowanie immunologiczne i przekierowując limfocyty T do komórek nowotworowych. Blinatumomab (CD19/CD3 bsAb) – zbliża limfocyty T do komórek białaczkowych B, wzmacniając zabijanie. [29]

3. Mechanizmy działania przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała monoklonalne (mAbs) wywierają swoje działanie poprzez różne mechanizmy immunologiczne i bezpośrednie, co czyni je potężnymi narzędziami terapeutycznymi w onkologii, chorobach autoimmunologicznych i chorobach zakaźnych. [56]



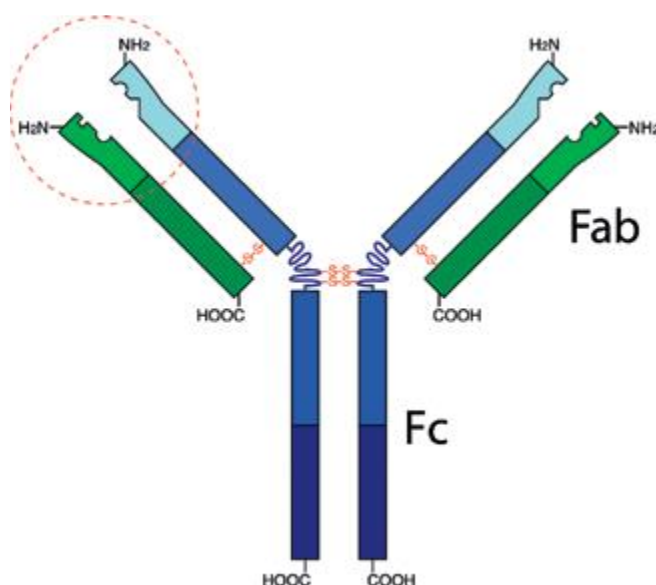
3.1 Rozpoznawanie i wiązanie antygeny

Wysoco specyficzne rozpoznanie i wiązanie antygeny jest pierwszym i najważniejszym krokiem w ich mechanizmie działania. Proces ten określa ich specyficzność, skuteczność i wynik funkcjonalny, niezależnie od tego, czy chodzi o neutralizację, aktywację immunologiczną czy terapię ukierunkowaną.

1. Struktura i miejsca wiązania przeciwciał monoklonalnych

Przeciwciała są immunoglobulinami syntetyzowanymi przez układ immunologiczny po stymulacji antygenem. Wykazują aktywność swoiście skierowaną przeciwko temu antygenowi. Immunoglobuliny stanowią grupę pokrewnych białek charakteryzujących się określonymi cechami fizykochemicznymi i biologicznymi. Są wytwarzane przez komórki plazmatyczne i wydzielane do krwi lub płynów ustrojowych.

Przeciwciała posiadają dwa jednakowe fragmenty mogące wiązać antygen, tworząc z nim rozpuszczalny kompleks nie ulegający wytrąceniu. Te jednowartościowe fragmenty nazywane są Fab (ang. „fragment antigen binding”). Trzeci fragment nie posiada tej zdolności i nazywany jest Fc (ang. „fragment crystalizable”). Zaproponowany model budowy przeciwciała odpowiadający konfiguracji przestrzennej tych białek przedstawia (Ryc.2). [27]



Ryc.2. Schemat cząsteczki przeciwciała.

zielony – łańcuchy lekkie,
niebieski – łańcuchy ciężkie,
jasnozielony i jasnoniebieski (w kółku) – regiony zmienne,
Fab - miejsce rozpoznające antygen,
Fc – region rozpoznawany przez inne przeciwciała jako antygen,
-S-S- - mostki dwusiarczkowe,
-NH₂ oraz -COOH - grupy funkcyjne końcowych aminokwasów łańcucha białkowego. [28]

2. Rodzaje interakcji antygen-przeciwciało

Wiązanie przeciwciał jest regulowane przez oddziaływania niekowalencyjne, zapewniające silne, ale **odwracalne** przywiązanie. Te oddziaływania obejmują:

- Wiązania wodorowe – przyczyniają się do specyficzności.
- Oddziaływania elektrostatyczne – obejmują naładowane reszty aminokwasowe.
- Siły van der Waalsa – ułatwiają komplementarność molekularną.
- Oddziaływania hydrofobowe – wzmacniają powinowactwo przeciwciało-antygen. [4]

Siłę wiązania antygeny mierzy się za pomocą powinowactwa (siła pojedynczej interakcji) i awidności (całkowita siła wiązania wielowartościowych interakcji).

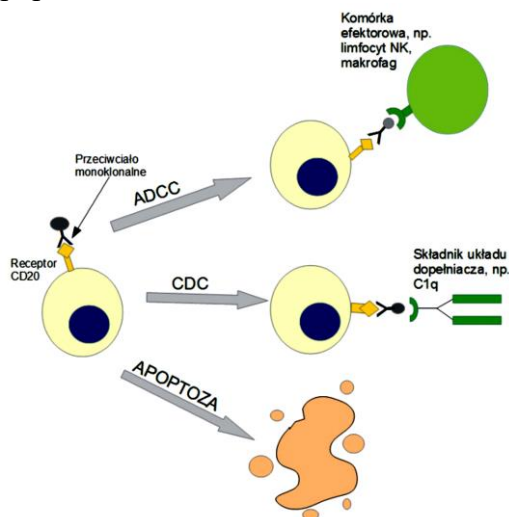
3. Specyficzność wiązania przeciwciał monoklonalnych i ich zastosowania

Specyficzność rozpoznawania antygeny umożliwia stosowanie mAbs w:

- Terapii nowotworowej – Trastuzumab (anty-HER2) wiąże receptory HER2 w raku piersi.
- Leczeniu chorób autoimmunologicznych – Infliksimab (anty-TNF- α) neutralizuje cytokiny zapalne.
- Terapii chorób zakaźnych – Paliwizumab atakuje białka powierzchniowe RSV. [6]

3.2 Aktywacja układu odpornościowego i funkcje efektorowe

Przeciwciała monoklonalne (mAbs) odgrywają kluczową rolę w modulacji odporności w chorobach autoimmunologicznych. Mają one na celu określone szlaki immunologiczne – takie jak cytokiny (np. TNF- α , IL-6, IL-17) lub receptory komórek odpornościowych (np. CD20 na komórkach B) – w celu zmniejszenia stanu zapalnego i uszkodzenia tkanek. Przeciwciała monoklonalne mogą angażować układ odpornościowy w celu eliminacji komórek docelowych poprzez:

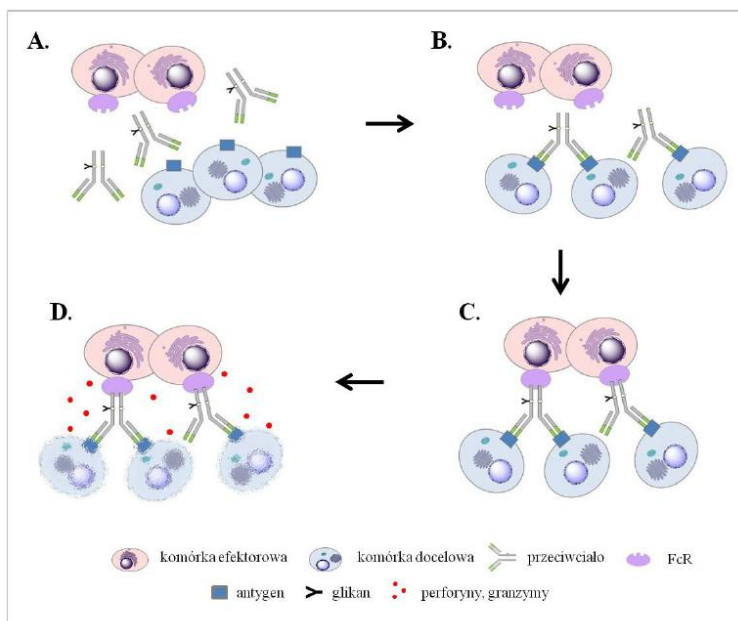


- Cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC)
- Cytotoksyczność zależną od dopełniacza (CDC)
- Zależną od przeciwciał fagocytoza komórkowa (ADCP) (Ryc.3).

Ryc.3. Możliwe działanie przeciwciał monoklonalnych po związaniu się z docelowym antygenem.[31]

3.2.1. Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC)

Region Fc przeciwciała monoklonalnego wiąże się z receptorami Fc γ (Fc γ R) na komórkach NK (natural killer), makrofagach lub neutrofilach, co prowadzi do uwolnienia cytotoksycznych granulek (perforyny i granzymów) lub cytokin (IFN- γ , TNF- α), które wzmacniają odpowiedź immunologiczną i niszczą komórki docelowe. (Ryc.4.)



Ryc.4. Przebieg cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). A. W procesie ADCC uczestniczą komórki efektorowe, przeciwciała oraz komórki docelowe. B. Fragment Fab IgG wiąże się z antygenem na powierzchni komórki docelowej. C. Komórka efektorowa wiąże się przez receptor FcR do fragmentu Fc przeciwciała. D. Po połączeniu komórki efektorowej z komórką docelową dochodzi do uwolnienia ziarnistości cytotoksycznych (perforyny, granzymy) i lizy komórki docelowej. [30]

Przykład ADCC w chorobach autoimmunologicznych i zakaźnych:

- Infliksimab i Adalimumab (anty-TNF- α) – Indukują ADCC w celu zmniejszenia stanu zapalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów i chorobie Leśniowskiego-Crohna. [22]
- Przeciwciała monoklona przeciwko SARS-CoV-2 – Niektóre terapie COVID-19 wykorzystują ADCC w celu neutralizacji zakażonych komórek. [20]

Przykład ADCC w terapii nowotworów:

- Rituximab (anty-CD20) – stosowany w chłoniakach nieziarniczych i przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL). [15]
- Trastuzumab (anty-HER2) – stosowany w raku piersi HER2-dodatnim. [16]
- Cetuximab (anty-EGFR) – stosowany w nowotworach jelita grubego i głowy i szyi, wzmacniający ADCC pośredniczony przez komórki NK.

3.2.2. Cytotoksyczność zależna od dopełniacza (CDC)

Region Fc przeciwciała IgG lub IgM wiąże się z antygenem na powierzchni komórki docelowej. Tworzy to platformę do aktywacji dopełniacza. Kompleks C1 (C1q, C1r, C1s) wiąże się z regionem Fc przeciwciała. To inicjuje kaskadę prowadzącą do rozszczepienia C4, C2 i C3 na aktywne fragmenty [2]. Kompleks C5b-C9 (MAC) jest składany i wprowadzany do błony komórki docelowej. Tworzy to pory, co prowadzi do lizy i śmierci komórki.

Przykład CDC w leczeniu chorób autoimmunologicznych:

- Eculizumab (anty-C5) – hamuje nadmierną aktywację dopełniacza, lecząc napadową nocną hemoglobinurię (PNH) i atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS).

Przykład CDC w terapii nowotworowej:

- Alemtuzumab (anty-CD52) – indukuje CDC w przewlekłej białaczce limfocytowej i stwardnieniu rozsianym.
- Daratumumab (anty-CD38) – skuteczny w szpiczaku mnogim, wykorzystujący CDC do eliminacji komórek nowotworowych.

3.2.3. Zależna od przeciwciał fagocytoza komórkowa (ADCP)

Makrofagi rozpoznają region Fc przeciwciał monoklonaalnych, pochłaniają i niszczą komórki pokryte przeciwciałami. Region Fab przeciwciała monoklonałego wiąże się ze specyficznym antygenem na komórce docelowej (np. komórce nowotworowej, zakażonej

komórce lub kompleksie immunologicznym). Oznacza to komórkę do rozpoznania przez fagocyty. Region Fc przeciwciała wchodzi w interakcję z receptorami Fcγ (FcγR) na makrofagach, monocytach lub neutrofilach.

FcγRIIa (CD32) i FcγRI (CD64) są szczególnie ważne dla aktywacji ADCP. Fagocyt tworzy pseudopodia, które pochłaniają pokrytą przeciwciałem komórkę docelową. Fagosom łączy się z lizosomem, tworząc fagolizosom.

Enzymy i reaktywne formy tlenu (ROS) degradują komórkę docelową, prowadząc do jej zniszczenia [5].

Przykład ADCP w chorobach autoimmunologicznych i zakaźnych:

Eculizumab (anty-C5) – Moduluje aktywację dopełniacza i ADCP w napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH)

Przykład ADCP w terapii nowotworowej:

- Rituximab (anty-CD20) – promuje ADCP w chłoniakach komórek B poprzez rekrutację makrofagów [2].
- Trastuzumab (anty-HER2) – indukuje ADCP w raku piersi HER2-dodatnim, prowadząc do oczyszczenia guza. [2]
- Daratumumab (anty-CD38) – wzmacnia ADCP pośredniczone przez makrofagi w szpiczaku mnogim [5].

3.3. Celowane dostarczanie leków i przeciwciała sprzężone

Niektóre przeciwciała monoklonalne są zaprojektowane tak, aby dostarczać środki cytotoksyczne bezpośrednio do chorych komórek, minimalizując toksyczność ogólnoustrojową. Celowana chemioterapia to przełom w leczeniu chłoniaków agresywnych, refundowana w NFZ od II linii leczenia DLBCL (polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z chemioterapią BR). U pacjentów z CD30+ chłoniakiem ana-plastycznym jest również dostępna w I linii leczenia (razem z chemioterapią CHOP). [18]

Reakcje alergiczne zdarzają się rzadko. Są one najbardziej nasilone przy pierwszym podaniu leku, nie ma żadnego ryzyka, by pojawiły się po pewnym czasie, gdy pacjent jest już w domu.

Toksyna komórkowa związana jest z przeciwciałem w sposób, który zapewnia jej uwolnienie dopiero wewnątrz komórki nowotworowej. Pozwala to z jednej strony na znaczne ograniczenie efektów działań niepożądanych, z drugiej na dużą skuteczność (stężenie toksyny wewnątrz komórki jest porównywalne do tego, jakie możemy osiągnąć, poddając pacjenta wysokodawkowanej chemioterapii).

Najczęstszym działaniem niepożądanym są objawy polineuropatii, wynikające z zaburzenia przewodzenia sygnałów w neuronach czuciowych i ruchowych. Klinicznie pacjent może to odczuwać jako parestezje (zaburzenia czucia), uczucie drętwienia czy oziębienia – najczęściej stóp i dłoni.

4 Mechanizmy modulacji immunologicznej

Przeciwciała monoklonalne (mAbs) mogą modulować układ odpornościowy poprzez wzmacnianie lub tłumienie odpowiedzi immunologicznej. Mechanizmy te są kluczowe w immunoterapii nowotworów, leczeniu chorób autoimmunologicznych i leczeniu chorób zakaźnych. Główne strategie modulacji odporności obejmują hamowanie punktów kontrolnych, regulację cytokin, wyczerpywanie się komórek odpornościowych i indukcję tolerancji.

1. Hamowanie punktów kontrolnych odporności

Punkty kontrolne odporności to ścieżki regulacyjne, które kontrolują nadmierną aktywację odpornościową. Niektóre komórki nowotworowe wykorzystują te punkty kontrolne, aby

uniknąć zniszczenia odpornościowego. Przeciwciała monoklonalne mogą blokować receptory hamujące, przywracając funkcję odpornościową. [40]

Terapia anty-PD-1/PD-L1: Niwolumab, pembrolizumab (anty-PD-1) i atezolizumab (anty-PD-L1) zapobiegają wyczerpaniu komórek T, wzmacniając odporność przeciwnowotworową. Zastosowanie kliniczne: Leczenie czerniaka, raka płuc, raka nerkowokomórkowego i chłoniaka Hodgkina.

2. Modulacja cytokin i działanie przeciwzapalne

Przeciwciała monoklonalne mogą regulować układ odpornościowy poprzez blokowanie prozapalnych cytokin, co jest szczególnie ważne w chorobach autoimmunologicznych.

Przeciwciała anty-TNF- α (infliksimab, adalimumab) – neutralizują czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zmniejszając stan zapalny w reumatoidalnym zapaleniu stawów i chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Przeciwciała anty-IL-6 (tocilizumab, sarilumab) – Zmniejszają stan zapalny w COVID-19 i reumatoidalnym zapaleniu stawów.

Przeciwciała anty-IL-17 (Secukinumab), anty-IL-23 (Ustekinumab) – leczenie łuszczycy i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Przeciwciała anty-C5 (Eculizumab) – zapobiegają nadmiernej aktywacji dopełniacza w napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH).

3. Wyczerpywanie patogennych komórek odpornościowych

Niektóre przeciwciała monoklonalne eliminują szkodliwe komórki odpornościowe, indukując apoptozę lub angażując cytotoksyczność immunologiczną (mechanizmy ADCC, CDC lub ADCP).

Wyczerpywanie limfocytów B: Rituximab (anty-CD20) usuwa limfocyty B w chłoniakach B-komórkowych i chorobach autoimmunologicznych. [45]

Ocrelizumab (anty-CD20) jest stosowany w stwardnieniu rozsianym w celu ograniczenia stanu zapalnego wywołanego przez limfocyty B.

Wyczerpywanie limfocytów T: Alemtuzumab (anty-CD52) usuwa limfocyty T i B, lecząc białaczkę i stwardnienie rozsiane.

4. Indukcja tolerancji immunologicznej

W przeszczepianiu narządów i chorobach autoimmunologicznych przeciwciała monoklonalne są stosowane w celu promowania tolerancji immunologicznej, zapobiegając niepożądanym reakcjom immunologicznym.

Białka fuzyjne CTLA-4-Ig (np. Abatacept) naśladują naturalne sygnały hamujące, zmniejszając aktywację komórek T w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

Anty-CD25 (Daclizumab, Basiliximab) blokuje sygnalizację receptora IL-2, zmniejszając proliferację komórek T u pacjentów po przeszczepie i jego odrzuceniu.

5. Interakcje przeciwciał monoklonalnych

5.1. Unikalne właściwości przeciwciał monoklonalnych

Ponieważ mAbs są dużymi cząsteczkami białka, ich unikalne **właściwości farmakokinetyczne** różnią się znacząco od leków małocząsteczkowych. I chociaż przeciwciała monoklonalne (mAb) są wysoce specyficzne, nadal mogą powodować niekorzystne interakcje, szczególnie w połączeniu z innymi lekami lub u osób ze złożonymi odpowiedziami immunologicznymi.

Wchłanianie	
Droga podania:	Większość mAbs jest podawana dożylnie, zapewniając 100% biodostępność. Niektóre mAbs są podawane podskórnymi (SC) lub

	domięśniowo, ale wchłanianie jest powolne i zależy od drenażu limfatycznego.
Transport limfatyczny:	Podawane drogą SC przeciwciała monoklonalne przedostają się do krwiobiegu przez naczynia włosowate limfatyczne, co prowadzi do opóźnionych szczytowych stężeń w osoczu w porównaniu z podaniem dożylnym.
Dystrybucja	
Ograniczona penetracja do tkanek:	Ze względu na duży rozmiar cząsteczki (~150 kDa) przeciwciała monoklonalne pozostają głównie w przedziałach naczyniowych i śródmiąższowych. Dystrybucja do tkanek zależy od ekspresji antygeny docelowego i recyklingu receptora Fc (FcRn).
Wychwyt za pośrednictwem receptora:	Niektóre przeciwciała monoklonalne wiążą się ze specyficznymi receptorami (np. przeciwciała monoklonalne anty-EGFR w guzach), zwiększając miejscową retencję.
Metabolizm	
Degradacja proteolityczna:	W przeciwieństwie do leków małocząsteczkowych, przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez wątrobę (enzymy CYP450). Zamiast tego ulegają proteolitycznemu katabolizmowi do aminokwasów w lizosomach komórek śródbłonna i układu odpornościowego.
Recykling receptora Fc u noworodków (FcRn):	Region Fc wiąże FcRn w komórkach śródbłonna, zapobiegając degradacji lizosomalnej i wydłużając okres półtrwania w surowicy (~2–4 tygodnie dla przeciwciał monoklonalnych IgG). Region Fc wiąże FcRn w komórkach śródbłonna, zapobiegając degradacji lizosomalnej i wydłużając okres półtrwania w surowicy (~2–4 tygodnie dla przeciwciał monoklonalnych IgG).
Wydalanie	
Eliminacja poprzez fagocytozę:	Przeciwciała monoklonalne są głównie usuwane przez komórki układu fagocytów jednojądrowych (MPS) (np. makrofagi w wątrobie i śledzionie). Nie występuje wydalenie przez nerki ani wątrobę, co sprawia, że przeciwciała monoklonalne są bezpieczne dla pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby.
Dyspozycja leku pośredniczona przez cel (TMDD):	Wysokie powinowactwo wiązania do antygenów docelowych może prowadzić do szybkiego usuwania poprzez internalizację i degradację (np. przeciwciała monoklonalne anty-CD20 w terapii wyczerpywania komórek B).

Farmakodynamika opisuje, w jaki sposób przeciwciała monoklonalne wywierają swoje działanie terapeutyczne na podstawie zależności dawka-odpowiedź i interakcji docelowych.

Farmakodynamika mAb jest często **nieliniowa** ze względu na nasycalne wiązanie receptora i recykling FcRn. Wyższe dawki nie zawsze skutkują proporcjonalną skutecznością ze względu na nasycenie celu.

Ze względu na powolny klirens i wydłużony okres półtrwania, mAb potrzebują tygodni, aby osiągnąć pełny efekt terapeutyczny (np. inhibitory TNF- α w reumatoidalnym zapaleniu stawów) i mają opóźniony początek działania. [67]

5.2. Interakcje farmakokinetyczne (PK)

Interakcje farmakokinetyczne przeciwciał monoklonalnych (mAb) odnoszą się do tego, w jaki sposób inne leki lub czynniki fizjologiczne mogą wpływać na ich wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalenie (ADME) i odwrotnie. W przeciwieństwie do leków

małocząsteczkowych, mAb to duże, oparte na białkach leki o odrębnych profilach farmakokinetycznych. Są one zazwyczaj podawane pozajelitowo (często dożylnie lub podskórnio), mają ograniczoną dystrybucję tkankową, nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 i są przede wszystkim degradowane przez proteolizę.

Jednym z kluczowych szlaków farmakokinetycznych wpływających na mAb jest recykling zależny od FcRn. Noworodkowy receptor Fc (FcRn) chroni przeciwciała IgG, w tym większość terapeutycznych mAb, przed degradacją lizosomalną, wydłużając w ten sposób ich okres półtrwania. Jednak jednoczesne podawanie leków, które również wiążą się z albuminą lub immunoglobulinami, takich jak immunoglobulina dożylna w dużych dawkach (IVIG), może konkurować o wiązanie FcRn i skracać okres półtrwania przeciwciał terapeutycznych. [69]

Co więcej, stany zapalne mogą zmieniać farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych. Na przykład podwyższone poziomy cytokin w aktywnych chorobach autoimmunologicznych lub zakaźnych mogą zwiększać przepuszczalność naczyń włosowatych i obrót białek, potencjalnie zwiększając klirens przeciwciał monoklonalnych. Z drugiej strony leczenie środkami przeciwzapalnymi, takimi jak kortykosteroidy lub metotreksat, może zmniejszać ten efekt, przedłużając trwałość przeciwciał monoklonalnych w krążeniu.

Dyspozycja leku pośredniczona przez cel (TMDD) jest kolejną unikalną cechą farmakokinetyczną przeciwciał monoklonalnych. Gdy przeciwciało monoklonalne wiąże się z celem o wysokim powinowactwie (często receptorem na powierzchni komórki), kompleks może ulegać endocytozie i degradacji, co prowadzi do nieliniowego klirensu. W rezultacie wysoki poziom ekspresji antygeny (obserwowany w niektórych nowotworach lub chorobach autoimmunologicznych) może znacząco wpływać na eliminację przeciwciał monoklonalnych i wymagania dotyczące dawkowania.

Ponadto, podczas gdy przeciwciała monoklonalne nie wchodzi w bezpośrednie interakcje z enzymami CYP450, niektóre, takie jak tocilizumab (bloker receptora IL-6), mogą pośrednio zmieniać aktywność tych enzymów poprzez modulację poziomów cytokin, potencjalnie wpływając na metabolizm jednocześnie podawanych leków małocząsteczkowych. Sprawia to, że monitorowanie leków terapeutycznych i dostosowywanie do potrzeb pacjenta są ważne w terapiach skojarzonych.

Leki immunosupresyjne (np. kortykosteroidy, metotreksat) mogą zmieniać klirens przeciwciał monoklonalnych poprzez zmniejszanie szlaków klirensu zależnego od układu odpornościowego:

Infliksimab + metotreksat (w reumatoidalnym zapaleniu stawów)	Metotreksat zmniejsza powstawanie przeciwciał przeciwelekowych (ADA), co z kolei spowalnia klirens infliksymabu, zwiększając jego działanie terapeutyczne.
Infliksimab + azatiopryna (środek immunosupresyjny) Terapia skojarzona w chorobie Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.[22]	Zwiększone ryzyko zakażeń (np. gruźlicy, sepsy) z powodu synergistycznej immunosupresji.
Adalimumab + prednizon (w chorobie Leśniowskiego-Crohna)	Kortykosteroidy zmniejszają aktywację immunologiczną, potencjalnie zmniejszając klirens przeciwciał monoklonalnych i poprawiając poziomy i stabilność leku.

Z drugiej strony immunosupresanty lub leki biologiczne (np. inhibitory TNF- α + inhibitory IL-6) stosowane razem z mAb (np. metotreksat z lekami anty-TNF) mogą zwiększać ryzyko

infekcji lub hepatotoksyczności infekcji z powodu nadmiernego osłabienia układu odpornościowego. Jednoczesne podawanie z żywymi szczepionkami jest przeciwwskazane, ponieważ immunosupresja może prowadzić do niekontrolowanej infekcji:

Adalimumab + Metotreksat (stosowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów)	Zwiększone ryzyko infekcji (np. gruźlicy, bakteryjnego zapalenia płuc). Oba leki hamują układ odpornościowy, co prowadzi do addytywnej immunosupresji.
Tocilizumab (inhibitor IL-6) + Etanercept (inhibitor TNF- α)	Zgłaszano, że zwiększa ryzyko poważnych zakażeń bakteryjnych, takich jak zapalenie płuc i posocznica, u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.
Ustekinumab (inhibitor IL-12/23) + Infliksimab (inhibitor TNF- α)	Podwójna blokada w zapalnej chorobie jelit może zwiększać ryzyko infekcji, w tym reaktywacji gruźlicy lub zakażeń grzybiczych.
Rytuksymab + Cyklofosfamid lub Fludarabina (w chłoniakach lub chorobach autoimmunologicznych):	Większe ryzyko ciężkiej neutropenii i infekcji oportunistycznych. Połączenie leków nasila deplecję komórek B i supresję szpiku kostnego.
Środki anty-TNF + Żywe szczepionki (np. MMR, żółta febra):	Ryzyko infekcji pochodzącej ze szczepionki. Zaburzona odpowiedź immunologiczna uniemożliwia bezpieczne obchodzenie się z żywymi, atenuowanymi wirusami.

Leki wiążące białka osocza mogą konkurować z przeciwciałami monoklonalnymi o recykling zależny od FcRn, wpływając na okres półtrwania [4,46]:

Immunoglobulina dożylna w dużych dawkach (IVIG) + rytuksymab	Konkurencja o receptory FcRn może skrócić okres półtrwania rytuksymabu, co osłabia jego skuteczność w usuwaniu komórek B. Może również zakłócać szlaki oczyszczania immunologicznego, zmieniając farmakodynamikę.
Leki wiążące albuminę (np. NLPZ lub warfaryna) + adalimumab (nie jest to bezpośrednia interakcja)	Wysokie stężenia leku związanego z albuminą mogą konkurować o FcRn lub wpływać na dystrybucję mAbs, co może mieć wpływ na farmakokinetykę adalimumabu w niektórych populacjach pacjentów.

5.3. Interakcje farmakodynamiczne (PD)

Interakcje farmakodynamiczne przeciwciał monoklonalnych (mAbs) obejmują sposób, w jaki wpływają one na biologiczne efekty innych leków, gdy są podawane razem, lub są przez nie poddawane. Interakcje te występują na poziomie mechanizmu działania, gdzie różne terapie mogą synergizować, antagonizować lub wzmacniać efekty fizjologiczne, często wpływając na skuteczność i bezpieczeństwo.

Typowym przykładem jest połączenie immunomodulacyjnych przeciwciał monoklonalnych, takich jak anti-PD-1 (np. niwolumab) z anti-CTLA-4 (np. ipilimumab). Oba te środki wzmacniają aktywację komórek T, ale poprzez różne punkty kontrolne. Gdy są stosowane razem, mogą synergicznie zwiększać odpowiedzi immunologiczne przeciwnowotworowe, ale także zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym, takich jak zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby lub zapalenie płuc. Jest to wyraźny przypadek interakcji farmakodynamicznej, w której zwiększonemu efektowi terapeutycznemu towarzyszy zwiększona toksyczność:

Niwolumab (anty-PD-1) + Ipilimumab (anty-CTLA-4) Stosowany w zaawansowanym czerniaku i niedrobnokomórkowym raku płuc (NSCLC).	Zwiększa przeżywalność, ale może powodować toksyczność immunologiczną stopnia 3–4 u ponad 50% pacjentów.
Atezolizumab (anty-PD-L1) + Tiragolumab (anty-TIGIT). W trakcie badań w przypadku raka płuc oraz głowy i szyi.	Podwójna blokada punktów kontrolnych układu odpornościowego może zwiększyć odpowiedź, ale nadmierna aktywacja układu odpornościowego jest problemem.
Durwalumab (anty-PD-L1) + Tremelimumab (anty-CTLA-4) Stosowany w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym (HCC).	Połączenie poprawia przeżycie w porównaniu z monoterapią, ale zwiększa ryzyko toksyczności, w tym zapalenia wątroby.

Podobnie, łączenie leków przeciw-TNF (np. infliksimabu) z innymi lekami immunosupresyjnymi lub inhibitorami cytokin (takimi jak inhibitory JAK lub blokery IL-6) może prowadzić do nadmiernego zahamowania funkcji odpornościowej, zwiększając ryzyko poważnych zakażeń, takich jak gruźlica, zakażenia grzybicze lub reaktywacja utajonych wirusów:

Etanercept (inhibitor TNF- α) + Tofacitinib (inhibitor JAK) Stosowanie niezgodne z zaleceniami w opornym na leczenie reumatoidalnym zapaleniu stawów.	Wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poważnych zakażeń bakteryjnych i wirusowych, w tym półpaśca.
Adalimumab (inhibitor TNF- α) + Baricitinib (inhibitor JAK) Badany w umiarkowanym do ciężkiego RA.	Połączenie zwiększa częstość zakażeń, zwłaszcza zakażeń dróg oddechowych i moczowych.
Infliksimab + Upadacitinib. Badany w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna.	Podwójna immunosupresja zwiększa podatność na oportunistyczne patogeny, takie jak CMV lub zakażenia grzybicze. [59]

Interakcje przeciwciało-przeciwciało monoklonalne (np. terapia anti-VEGF + anti-PD-1) wzmacniają działanie przeciwnowotworowe poprzez jednoczesne ukierunkowanie na angiogenezę i unikanie odpowiedzi immunologicznej, ale wymagają monitorowania pod kątem nadciśnienia, białkomoczu lub działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym[34]:

Bevacizumab (anty-VEGF) + Atezolizumab (anty-PD-L1) Zatwierdzony w przypadku raka wątrobowokomórkowego i raka nerkowokomórkowego. [3]	Wykazuje poprawę ogólnego przeżycia, ale ryzyko nadciśnienia i toksyczności immunologicznej.
Ramucirumab (anty-VEGFR2) + Pembrolizumab (anty-PD-1) Oceniany w przypadku raka żołądka i płuc.	Obiecująca skuteczność, ale zwiększone krwawienie i działania niepożądane związane z układem odpornościowym odnotowane w badaniach.
Aflibercept (pułapka VEGF) + Nivolumab (anty-PD-1) Kombinacja badawcza w raku jelita grubego i jajnika	Wczesne badania sugerują poprawę odpowiedzi guza, ale konieczne jest uważne monitorowanie toksyczności naczyniowych i immunologicznych.

Przeciwciała monoklonalne mogą również wpływać na aktywność biologiczną endogennych cząsteczek lub populacji komórek, które mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami. Na przykład rytuksymab, który wyczerpuje komórki B CD20+, może zmniejszać skuteczność szczepionek lub innych środków immunostymulujących, ponieważ funkcja komórek B jest tłumiona. Podobnie, przeciwciała monoklonalne, które są ukierunkowane na cytokiny lub ich receptory, mogą zmieniać środowisko zapalne, pośrednio wpływając na farmakodynamikę leków, które opierają się na aktywności układu odpornościowego, takich jak interferony lub kortykosteroidy. [35]

Inhibitory dopełniacza (np. ekulizumab) zmniejszają aktywację dopełniacza, zwiększając podatność na otoczone zakażenia bakteryjne.

5.4. Interakcje układu odpornościowego

Przeciwciała monoklonalne mogą wywoływać zespół uwalniania cytokin (CRS), szczególnie gdy wiązanie aktywuje komórki odpornościowe (np. terapie anty-CD3 lub anty-CD20). Mogą powstawać przeciwciała przeciwekowe (ADA), neutralizujące terapeutyczne przeciwciało monoklonalne lub przyspieszające jego klirens, zmniejszając skuteczność [54]:

Tocilizumab (inhibitor IL-6)	Efekt: Może maskować objawy infekcji, takie jak gorączka i podwyższony poziom CRP, opóźniając diagnozę poważnych infekcji.	Dodatkowe ryzyko: Reaktywacja utajonej gruźlicy lub zapalenia wątroby typu B.
Alemtuzumab (anty-CD52)	Efekt: Głębokie zmniejszenie liczby limfocytów → poważne osłabienie odporności.	Efekty wtórne: Infekcje (CMV, grzybicze), autoimmunologiczna choroba tarczycy.
Catumaxomab (wycofany) – przeciwciało bispecyficzne	Efekt: Ciężki zespół uwalniania cytokin i hepatotoksyczność.	Mechanizm: Aktywacja komórek T i burza cytokin po związaniu komórek nowotworowych i odpornościowych. [60]
Przeciwciała przeciwekowe (ADA)		
Infliksimab	Efekt: Rozwój przeciwciał neutralizujących, zmniejszających	Rozwiązanie: Często podawane łącznie z metotreksatem w celu zmniejszenia immunogenności.

	skuteczność w czasie i powodujących reakcje na wlew.	
Ekulizumab	Efekt: ADA mogą zmniejszać skuteczność leku u pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH).	

5.5. Toksyczności specyficzne dla narządów

Przeciwciała monoklonalne (mAbs), choć wysoce specyficzne, mogą powodować toksyczność narządową z powodu efektów pozacelowych, reakcji związanych z układem odpornościowym lub interakcji ze szlakami fizjologicznymi w niektórych narządach. Te toksyczności stanowią formę interakcji farmakodynamicznej, w której mechanizm działania przeciwciała nieumyślnie wpływa na normalną funkcję tkanek.

Jednym z dobrze znanych przykładów jest kardiotoksyczność związana z trastuzumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-HER2 stosowanym w raku piersi. HER2 jest również wyrażany w tkance serca, a gdy trastuzumab jest łączony z antracyklinami (np. doksorubicyną), ryzyko niewydolności serca lub dysfunkcji lewej komory znacznie wzrasta. Ta interakcja podkreśla, w jaki sposób przeciwciała monoklonalne mogą wzmacniać istniejącą toksyczność narządową, gdy są stosowane z innymi lekami. [36]

W płucach inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego, takie jak niwolumab (anty-PD-1) lub atezolizumab (anty-PD-L1), mogą powodować zapalenie płuc o podłożu immunologicznym. Toksyczność płuc jest bardziej prawdopodobna w przypadku skojarzenia z radioterapią lub chemioterapią, co prowadzi do addytywnych reakcji zapalnych w tkance płucnej.

Wątroba jest kolejnym częstym celem toksyczności. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym może wystąpić w przypadku ipilimumabu (anty-CTLA-4), zwłaszcza w przypadku stosowania w połączeniu z lekami anti-PD-1. Może to prowadzić do podwyższonych enzymów wątrobowych i dysfunkcji wątroby, czasami wymagających leczenia immunosupresyjnego.

Ponadto toksyczności związane ze skórą, takie jak zaostrzenia łuszczycy lub ciężkie zapalenie skóry, mogą wystąpić w przypadku leków anti-TNF (np. infliksimab, adalimumab) lub inhibitorów punktów kontrolnych, szczególnie w przypadku skojarzenia z innymi terapiami aktywującymi układ odpornościowy.

Trastuzumab (anty-HER2)	Efekt: Kardiotoksyczność, szczególnie w połączeniu z antracyklinami, takimi jak doksorubicyna.	Mechanizm: HER2 jest wyrażany w tkance serca; podwójne hamowanie prowadzi do uszkodzenia kardiomiocytów.
Niwolumab + Ipilimumab (inh. punkt. kontr.)	Efekt: Działania niepożądane o podłożu immunologicznym, takie jak zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, zapalenie płuc.	Powód: Wzmocniona aktywacja układu odpornościowego i zmniejszona tolerancja własna.

5.6. Czynniki wpływające na interakcje przeciwciał monoklonalnych

Skuteczność i farmakokinetyka przeciwciał monoklonalnych (mAbs) zależą od kilku czynników biochemicznych, fizjologicznych i strukturalnych. Czynniki te wpływają na wiązanie przeciwciał, interakcje układu odpornościowego i wyniki terapeutyczne. Kluczowe

czynniki determinujące obejmują modyfikacje regionu Fc, wzorce glikozylacji i właściwości antygenu docelowego.

5.6.1. Modyfikacje regionu Fc

Region Fc (fragment krystalizujący) przeciwciał monoklonalnych (mAbs) odgrywa kluczową rolę w określaniu interakcji układu odpornościowego, farmakokinetyki i skuteczności terapeutycznej. Modyfikacja regionu Fc wzmacnia funkcje efektorowe, okres półtrwania w surowicy, zmniejsza działania niepożądane, a także znacząco wpływają na zaangażowanie układu odpornościowego, farmakokinetykę i skuteczność terapeutyczną przeciwciał monoklonalnych. Inżynieria regionu Fc zwiększa żywotność ADCC, ADCP, CDC i przeciwciał monoklonalnych, co prowadzi do skuteczniejszych i bardziej przyjaznych dla pacjenta terapii przeciwciałami. [44]

5.6.2. Wzory glikozylacji

Glikozylacja jest krytyczną modyfikacją potranslacyjną w przeciwciałach monoklonalnych (mAb), w której łańcuchy węglowodanowe (glikanowe) są przyłączane do określonych reszt aminokwasowych. Proces ten wpływa na stabilność, rozpuszczalność, immunogenność, funkcję efektorową i farmakokinetykę przeciwciał monoklonalnych.

Glikozylacja wpływa na wiązanie receptora Fc, wpływając na zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ADCC) i aktywację dopełniacza (CDC).

Także glikozylacja wpływa na okres półtrwania w surowicy, ponieważ pewne struktury glikanów wpływają na recykling FcRn; i na immunogenność, w której wzorce glikanów inne niż ludzkie mogą wyzwać powstawanie przeciwciał przeciwciałekowych (ADA).

Istnieją dwa główne typy glikozylacji w przeciwciałach monoklonalnych: glikozylacja N-połączona i glikozylacja O-połączona, przy czym glikozylacja N-połączona jest najczęstsza i funkcjonalnie znacząca w przeciwciałach terapeutycznych.

Rodzaje N-glikanów w przeciwciałach monoklonalnych:

1. Glikany typu złożonego: Najczęściej występujące w terapeutycznych przeciwciałach monoklonalnych; zawierają struktury biantenowe z fukozą, galaktozą, kwasem sialowym i GlcNAc.
2. Glikany o wysokiej zawartości mannozy: Zawierają wiele reszt mannozy; mogą prowadzić do szybszego usuwania z krążenia.
3. Glikany typu hybrydowego: Zawierają cechy zarówno typów złożonych, jak i wysokomannozowych.

Na podstawie lokalizacji w strukturze przeciwciała glikozylację można podzielić na dwa główne typy:

1. Glikozylacja regionu Fc.

Glikozylacja regionu Fc odnosi się do dodania glikanów do stałej (Fc) części przeciwciała, najczęściej do reszty asparaginy w pozycji 297 (Asn297) w domenie CH2 każdego łańcucha ciężkiego. Jest to wysoce konserwatywne i funkcjonalnie niezbędne miejsce glikozylacji. Jest prawie wyłącznie N-połączony, co oznacza, że glikan jest przyłączony poprzez atom azotu do łańcucha bocznego asparaginy. Glikany w tym regionie są głównie złożonego typu biantenowego, często zawierające fukozę, galaktozę, N-acetyloglukozaminę (GlcNAc) i kwas sialowy. Struktury te bezpośrednio wpływają na interakcję przeciwciała z receptorami Fc i układem dopełniacza, wpływając na funkcje efektorowe układu odpornościowego, takie jak zależna od przeciwciał cytotoksyczność komórkowa (ADCC) i zależna od dopełniacza cytotoksyczność (CDC). Na przykład brak rdzeniowej fukozy zwiększa ADCC, podczas gdy zwiększona sialilacja może zmniejszyć aktywność zapalną.

Typowe modyfikacje glikanów:

- Fukozyłacja – obecność rdzeniowej fukozy zmniejsza ADCC poprzez zmniejszenie powinowactwa do receptorów FcγRIIIa
- Afukozyłacja – wzmacnia ADCC (np. afukozyłowane przeciwciała monoklonalne anty-CD20, takie jak obinutuzumab).
- Glikozyłacja o wysokiej zawartości mannozy – zwiększa klirens przeciwciał monoklonalnych, skracając okres półtrwania.
- Sialilacja – zwiększa właściwości przeciwzapalne, korzystne w przypadku chorób autoimmunologicznych (np. terapia IVIG).
- Galaktozyłacja i podział GlcNAc na dwie części: Może modulować aktywację dopełniacza (CDC) i interakcje receptora Fc.[4,46,]

2. Glikozyłacja regionu Fab.

Glikozyłacja regionu Fab z drugiej strony występuje w zmiennych regionach przeciwciała, szczególnie w domenach wiążących antygen (Fab). Ta glikozyłacja jest mniej powszechna i bardziej zmienna niż w regionie Fc, ale gdy jest obecna, jest zazwyczaj również N-połączona. Glikozyłacja Fab może wpływać na wiązanie antygeny poprzez zmianę konformacji lub dostępności miejsca wiązania. Może również wpływać na rozpuszczalność, stabilność i immunogenność przeciwciała. W przeciwieństwie do glikozyłacji Fc, glikozyłacja Fab nie jest wymagana do funkcji efektorowej, ale może odgrywać rolę w precyzyjnym dostrajaniu właściwości terapeutycznych przeciwciał.

Na podstawie natury chemicznej wiązania glikozydowego glikozyłację można podzielić na:

1. Glikozyłacja N-połączona, jako ogólna klasyfikacja, obejmuje przyłączenie glikanów do reszt asparaginy w obrębie określonej sekwencji konsensusu aminokwasów (Asn-X-Ser/Thr, gdzie X jest dowolnym aminokwasem z wyjątkiem proliny). Ten typ glikozyłacji jest najbardziej rozpowszechniony w przeciwciałach monoklonalnych i obejmuje modyfikacje zarówno regionu Fc, jak i Fab. Glikany N-połączone są niezbędne do prawidłowego fałdowania i wydzielania białek oraz znacząco wpływają na farmakokinetykę i aktywność biologiczną.

2. O-glikozyłacja jest mniej powszechną formą w konwencjonalnych przeciwciałach IgG, ale może występować w zmodyfikowanych formatach przeciwciał lub w innych klasach immunoglobulin, takich jak IgA lub IgD. W tym typie glikany są przyłączone do grupy hydroksylowej reszt seryny lub treoniny bez ścisłej sekwencji konsensusu. O-glikozyłacja przyczynia się do odporności śluzówkowej, zwiększa oporność na proteazę i może wspomagać stabilność i ukierunkowane dostarczanie w wyspecjalizowanych konstrukcjach przeciwciał, chociaż jej rola w terapeutycznych przeciwciałach monoklonalnych jest nadal badana. [1]

5.6.3. Gęstość i ekspresja antygeny docelowego

Gęstość i poziom ekspresji antygenów docelowych na komórkach odgrywają ważną rolę w określaniu skuteczności przeciwciał monoklonalnych (mAb), powinowactwa wiązania i odpowiedzi terapeutycznej. Właściwości antygeny wpływają na farmakokinetykę mAb, zajęcie receptora, aktywację immunologiczną i mechanizmy oporności.

1. Znaczenie gęstości antygeny docelowego

Wysoka gęstość antygeny → Silne wiązanie mAb i wzmocnione odpowiedzi immunologiczne (ADCC, CDC, ADCP).

Niska gęstość antygeny → Słabszy efekt terapeutyczny, niższa aktywacja immunologiczna i możliwa oporność.

Przykład: Guzy z nadmierną ekspresją HER2 dobrze reagują na Trastuzumab, podczas gdy guzy z niską ekspresją HER2 mogą wykazywać mniejsze korzyści.

2. Czynniki wpływające na gęstość i ekspresję antygeny:

- Heterogeniczność guza

Zmienność ekspresji antygeny w różnych komórkach guza prowadzi do częściowej odpowiedzi na leczenie lub oporności. Przykład: Niektóre nowotwory z mutacją EGFR mogą zmniejszać ekspresję EGFR, zmniejszając skuteczność cetuksymabu. [33]

- Uwalnianie antygeny

Niektóre nowotwory uwalniają rozpuszczalne antygeny do krwiobiegu, wiążąc terapeutyczne przeciwciała monoklonalne i zmniejszając ich dostępność dla celów związanych z komórkami. Przykład: Rozpuszczalny PD-L1 może zmniejszać aktywność przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1/PD-L1.

2.3. Internalizacja i recykling antygeny

Szybka internalizacja kompleksów antygen-mAb może prowadzić do:

- Skutecznego dostarczania ADC (przeciwciało-lek sprzężony) (np. T-DM1 w raku piersi HER2+);
- Przyspieszonego klirensu przeciwciał monoklonalnych, zmniejszając ekspozycję na lek (np. internalizacja EGFR w terapii cetuksymabem) [47].

Gęstość docelowego antygeny, wydzielanie i internalizacja znacząco wpływają na wiązanie przeciwciał monoklonalnych, aktywację immunologiczną i powodzenie terapii. Optymalizacja projektu przeciwciał monoklonalnych poprzez inżynierię powinowactwa, formaty bispecyficzne i schematy łączone zwiększa skuteczność leczenia raka, chorób autoimmunologicznych i chorób zakaźnych. [60]

6. **Zastosowania kliniczne przeciwciał monoklonalnych**

Przeciwciała monoklonalne (mAbs) są szeroko stosowane w różnych obszarach terapeutycznych, w tym:

1. Onkologia (terapia nowotworowa)

- Celowanie w antygeny nowotworowe (np. HER2, EGFR, CD20)
- Inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (np. blokada PD-1, PD-L1, CTLA4)
- Konjugaty przeciwciało-lek (ADC)
- Przeciwciała bispecyficzne (np. angażujące komórki T w nowotwory). [46]

2. Choroby autoimmunologiczne i zapalne

- Hamowanie cytokin (np. blokery TNF- α , IL-6, IL-17, IL-23)
- Wyczerpywanie komórek układu odpornościowego (np. przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko komórkom B)
- Modułacja szlaków sygnałowych układu odpornościowego (np. anti-IL-1, anti-IL-5)

3. Choroby zakaźne

- Neutralizacja patogenów (np. SARS-CoV-2, RSV, Ebola)
- Zapobieganie nawracającym zakażeniom (np. neutralizacja toksyny C. difficile)

4. Zaburzenia neurologiczne

- Stwardnienie rozsiane (np. przeciwciała monoklonalne anti-CD20, takie jak ocrelizumab)
- Profilaktyka migreny (np. przeciwciała monoklonalne anti-CGRP lub anti-CGRP receptor)
- Choroba Alzheimera (np. przeciwciała monoklonalne anti-amyloid β)

5. Rzadkie zaburzenia genetyczne i hematologiczne

- Hamowanie dopełniacza (np. przeciwciała monoklonalne anti-C5 dla PNH, aHUS)
- Nowotwory hematologiczne (np. terapie anti-CD19, anti-BCMA)
- Dziedziczne enzymy lub układ odpornościowy niedobory

6. Choroby alergiczne

- Celowanie w IgE (np. omalizumab w przypadku ciężkiej astmy i przewlekłej pokrzywki)

- Modulacja cytokin w astmie eozynofilowej (np. przeciwciała monoklonalne anti-IL-5)

7. Medycyna transplantacyjna

- Zapobieganie odrzuceniu narządu (np. przeciwciała monoklonalne anti-IL-2 receptor)
- Wyczerpywanie komórek B w celu zapobiegania odrzuceniu zależnemu od przeciwciał. [57]

6.1. Immunoterapia nowotworów

Przeciwciała monoklonalne (mAbs) zrewolucjonizowały leczenie raka, zwiększając zdolność układu odpornościowego do rozpoznawania i eliminowania komórek nowotworowych. Działają poprzez hamowanie punktów kontrolnych układu odpornościowego, ukierunkowane niszczenie komórek nowotworowych, koniugaty przeciwciało-lek (ADC), przeciwciała bispecyficzne i terapię komórkami CAR-T.

1. Celowanie w antygeny nowotworowe (np. HER2, EGFR, CD20)

Jedną z głównych strategii jest ukierunkowanie antygenów związanych z guzem obecnych na komórkach nowotworowych. Przeciwciała terapeutyczne wiążą się specyficznie z tymi białkami powierzchniowymi. Ich wiązanie może blokować sygnały wzrostu guza, oznaczać komórki nowotworowe do zniszczenia przez komórki odpornościowe lub wyzwać apoptozę, zmniejszając w ten sposób obciążenie guzem przy stosunkowo mniejszym wpływie na zdrowe tkanki. [36]

Trastuzumab	Ukierunkowany na HER2 w raku piersi
Cetuksymab	Ukierunkowany na EGFR w raku jelita grubego oraz rakach głowy i szyi
Rytuksymab	Ukierunkowany na CD20 w chłoniakach komórek B

2. Inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (np. blokada PD-1,PD-L1, CTLA-4)

Te przeciwciała monoklonalne, w tym niwolumab i pembrolizumab (anti-PD-1), atezolizumab (anti-PD-L1) i ipilimumab (anti-CTLA-4), blokują szlaki hamujące, które guzy wykorzystują do uniknięcia wykrycia immunologicznego. Znosząc te „hamulce” immunologiczne, inhibitory punktów kontrolnych ożywiają odpowiedzi komórek T, umożliwiając układowi odpornościowemu skuteczniejsze rozpoznawanie i niszczenie komórek nowotworowych. Znacznie poprawiły wyniki leczenia czerniaka, raka płuc, raka nerki i kilku innych nowotworów złośliwych.

3. Koniugaty przeciwciało-lek (ADC)

Koniugaty przeciwciało-lek (ADC) stanowią kolejne innowacyjne zastosowanie przeciwciał monoklonalnych w onkologii. ADC łączą zdolność przeciwciał do kierowania z cytotoksyczną mocą chemioterapii. Przykładem jest trastuzumab emtanzyna (T-DM1), który dostarcza silny środek przeciwnowotworowy bezpośrednio do komórek nowotworowych HER2-dodatnich, minimalizując toksyczność ogólnoustrojową w porównaniu z tradycyjną chemioterapią.

4. Przeciwciała bispecyficzne (np. angażujące komórki T w nowotwory)

Przeciwciała bispecyficzne oferują nowy wymiar immunoterapii poprzez jednoczesne wiązanie się z antygenem guza i komórką efektorową układu odpornościowego, zazwyczaj komórką T. Blinatumomab, na przykład, łączy CD19 na białaczkach komórek B z CD3 na komórkach T, kierując odpowiedź immunologiczną dokładnie przeciwko komórkom złośliwym. To podejście z podwójnym ukierunkowaniem wzmacnia zabijanie nowotworów

przez układ odpornościowy, nawet gdy tradycyjne rozpoznanie immunologiczne jest niewystarczające.

5. Terapia komórkami CAR-T

Terapia komórkami CAR-T konstruuje limfocyty T pacjenta z receptorem opartym na przeciwciałach, aby rozpoznawać i atakować guzy. Przeciwciała monoklonalne przyczyniają się poprzez identyfikację antygenów nowotworowych do ukierunkowania CAR-T.

Tisagenlecleucel (terapia CAR-T anty-CD19)	Leczy ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL).
--	--

6.2. Leczenie chorób autoimmunologicznych

1. Terapia przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu (TNF- α)

Czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α) jest kluczową cytokiną prozapalną w chorobach autoimmunologicznych. Inhibitory TNF- α pomagają zmniejszyć stan zapalny i zapobiegają uszkodzeniom tkanek.

Inhibitory TNF- α	
Infliksimab	Leczy reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego i łuszczycę.
Adalimumab	Stosowany w RZS, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, łuszczycy i zapalnej chorobie jelit (IBD).
Etanercept	Rozpuszczalne białko fuzyjne receptora TNF na RZS i łuszczycowe zapalenie stawów.

2. Inhibitory interleukiny (IL)

Cytokiny takie jak IL-6, IL-17 i IL-23 wywołują stany zapalne w wielu chorobach autoimmunologicznych. Przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na te cytokiny zapewniają skuteczną kontrolę choroby.

Inhibitory interleukiny (IL)	
Tocilizumab, Sarilumab	Blokują receptory IL-6, zmniejszając stan zapalny w RZS i zespole uwalniania cytokin (reumatoidalne zapalenie stawów, burza cytokinowa COVID-19)
Secukinumab, Ixekizumab	Neutralizują IL-17, zmniejszając stan zapalny w łuszczycy i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (łuszczycy, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa)
Ustekinumab, Risankizumab	Blokują IL-23, zapobiegając aktywacji komórek T w łuszczycy i IBD (łuszczycy, choroba Leśniowskiego-Crohna). [22]

3. Terapia wyczerpująca komórki B

Komórki B przyczyniają się do produkcji autoprzeciwciał i dysregulacji immunologicznej w chorobach takich jak reumatoidalne zapalenie stawów i stwardnienie rozsiane (SM).

Terapia anty-CD20 (przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na komórki B)	
Rituximab, Ocrelizumab	Wyczerpuj komórki B w leczeniu RA, SM i toczenia.

4. Inhibitory dopełniacza

Układ dopełniacza przyczynia się do stanu zapalnego i uszkodzenia tkanek w chorobach autoimmunologicznych.

Terapia anty-C5	
Eculizumab, Ravulizumab	Blokuje C5, zapobiegając lizie komórek zależnej od dopełniacza (napadowa nocna hemoglobinuria, atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy)

5. Terapie modulujące limfocyty T

Limfy T napędzają stan zapalny w wielu chorobach autoimmunologicznych. Niektóre przeciwciała monoklonalne regulują aktywację limfocytów T, aby kontrolować postęp choroby.

Białka fuzyjne CTLA-4-Ig (RZS, łuszczykowe zapalenie stawów)	
Abatacept, Belatacept	Naśladują CTLA-4, zmniejszając aktywację limfocytów T w RZS i odrzuceniu przeszczepu.
Terapia anty-CD25 (odrzucenie przeszczepu, MS)	
Daclizumab, Basiliximab	Blokują receptory IL-2 (CD25) na aktywowanych limfocytach T, zapobiegając proliferacji limfocytów T.

Przeciwciała monoklonalne przekształciły leczenie chorób autoimmunologicznych, ukierunkowując je na cytokiny (TNF- α , IL-6, IL-17, IL-23), komórki B (CD20) i szlaki aktywacji komórek T. Terapie te zapewniają długoterminową kontrolę choroby przy mniejszej liczbie skutków ubocznych w porównaniu z tradycyjnymi lekami immunosupresyjnymi.

6.3. Leczenie chorób zakaźnych

Przeciwciała monoklonalne (mAbs) odgrywają zasadniczą rolę w leczeniu i zapobieganiu chorobom zakaźnym poprzez neutralizację patogenów, modulację odpowiedzi immunologicznej i zapobieganie powikłaniom. Przeciwciała te są skierowane przeciwko infekcjom wirusowym, bakteryjnym i toksycznym, zapewniając bierną odporność pacjentom wysokiego ryzyka.

1. Przeciwciała monoklonalne przeciwko infekcjom wirusowym

Terapia SARS-CoV-2 (COVID-19). mAbs skierowane przeciwko białku kolca SARS-CoV-2 pomagają zapobiegać postępowi choroby u pacjentów wysokiego ryzyka.	
Casirivimab/Imdevimab (REGN-COV2)	Neutralizują SARS-CoV-2, zmniejszając ryzyko replikacji wirusa i hospitalizacji.
Sotrovimab	Skuteczny przeciwko wariantom z mutacjami białka kolca.

Zapobieganie wirusowi RSV. RSV powoduje ciężkie infekcje dróg oddechowych u niemowląt i dorosłych z obniżoną odpornością.	
Palivizumab	Zapobiega RSV u wcześniaków i noworodków wysokiego ryzyka.
Leczenie wirusa Ebola	
Ansuvimab (Ebanga), Inmazeb (REGN-EB3)	Przeciwciała neutralizujące poprawiają przeżywalność u pacjentów z wirusem Ebola.
Przeciwciała szeroko neutralizujące HIV (bNAbs)	
VRC01	Blokuje wnikanie HIV, obiecując w zapobieganiu i leczeniu HIV.

2. Przeciwciała monoklonalne przeciwko zakażeniom bakteryjnym i toksycznym

Zakażenia <i>Clostridioides difficile</i> (C. diff)	
Bezlotoxumab	Neutralizuje toksynę B, zapobiegając nawrotom zapalenia okrężnicy wywołanego przez C. difficile.
Neutralizacja toksyny węglik	
Raxibacumab, Obiltoxaximab	Wiążą ochronny antygen <i>Bacillus anthracis</i> , zapobiegając uszkodzeniom wywołanym przez toksyny.
Bakterie odporne na wiele leków	
Przeciwciała monoklonalne przeciwko <i>Pseudomonas aeruginosa</i> i <i>Staphylococcus aureus</i>	Są w trakcie opracowywania w celu zwalczania zakażeń opornych na antybiotyki.

Przeciwciała monoklonalne zapewniają wysoce specyficzne, skuteczne leczenie zakażeń wirusowych, bakteryjnych i wywołanych przez toksyny, zapewniając bierną odporność i interwencję terapeutyczną.

6.4 Zaburzenia neurologiczne

Przeciwciała monoklonalne (mAbs) stały się niezbędnym elementem leczenia chorób neurologicznych, ukierunkowanym na szlaki zapalne, białka neurotoksyczne i uszkodzenia o podłożu immunologicznym. Terapie te są stosowane w stwardnieniu rozsianym (SM), chorobie Alzheimera, migrenie i zaburzeniach nerwowo-mięśniowych.

1. Przeciwciała monoklonalne w stwardnieniu rozsianym (SM)

Stwardnienie rozsiane jest chorobą autoimmunologiczną, w której układ odpornościowy atakuje osłonkę mielinową, co prowadzi do neurodegeneracji i niepełnosprawności. Przeciwciała monoklonalne pomagają poprzez wyczerpywanie komórek odpornościowych lub blokowanie stanu zapalnego. [50]

Terapia anti-CD20 (wyczerpywanie się komórek B w SM) [51]	
Ocrelizumab	Zmniejsza stan zapalny o podłożu limfocytów B, spowalniając nawracające i postępujące SM.
Rytuksymab	Stosowanie niezgodne z zaleceniami w przypadku nawracająco-remisyjnej postaci SM.
Terapia anti- α 4 Integrin (blokowanie migracji komórek odpornościowych)	
Natalizumab	Hamuje ruch komórek T przez barierę krew-mózg, zmniejszając nawroty SM. [49]

2. Przeciwciała monoklonalne w chorobie Alzheimera

Choroba Alzheimera charakteryzuje się gromadzeniem się blaszek amyloidu-beta ($A\beta$), co prowadzi do neurodegeneracji. Przeciwciała monoklonalne przeciwamyloidowe mają na celu usunięcie tych blaszek i spowolnienie postępu choroby.

Aducanumab	Działa na amyloid-beta, zmniejszając obciążenie blaszkami.
Lecanemab, Donanemab	Badane przeciwciała monoklonalne o silniejszym działaniu oczyszczającym z amyloidu.

3. Przeciwciała monoklonalne w profilaktyce migreny

Peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) odgrywa kluczową rolę w patofizjologii migreny. Przeciwciała monoklonalne anti-CGRP zapobiegają atakom migreny poprzez blokowanie receptorów CGRP lub neutralizowanie samego CGRP.

Erenumab	Blokuje receptor CGRP.
Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab	Wiążą CGRP, zapobiegając inicjacji migreny.

4. Przeciwciała monoklonalne w chorobach nerwowo-mięśniowych i autoimmunologicznych chorób neurologicznych [48]

Miastenia gravis (MG)	
Efgartigimod	Hamuje noworodkowy receptor Fc ($FcRn$), zmniejszając ilość patogennych autoprzeciwciał.
Ravulizumab (przeciwciało monoklonalne anti-C5)	Blokuje aktywację dopełniacza, zapobiegając uszkodzeniom nerwowo-mięśniowym.
Zaburzenia ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)	

Eculizumab (przeciwciało monoklonalne anty-C5)	Zapobiega uszkodzeniom nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego zależnym od dopełniacza.
Inebilizumab (przeciwciało monoklonalne anty-CD19)	Usuwa komórki B, zmniejszając nawroty NMOSD.

6.5. Rzadkie zaburzenia genetyczne i hematologiczne

1. Hamowanie dopełniacza (np. przeciwciała monoklonalne anty-C5 dla PNH, aHUS).

W zaburzeniach takich jak napadowa nocna hemoglobinuria (PNH) i atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS) układ dopełniacza - część wrodzonego układu odpornościowego - ulega nadmiernej aktywacji, co prowadzi do niekontrolowanego niszczenia komórek krwi i uszkodzenia naczyń krwionośnych.

Ekulizumab i Ravulizumab (przeciwciała monoklonalne anty-C5)	Blokują rozszczepienie białka dopełniacza C5, zapobiegając tworzeniu się kompleksu atakującego błonę (MAC), który powoduje lizę komórek. Terapie te znacznie zmniejszają hemolizę, obniżają ryzyko zakrzepicy i poprawiają przeżywalność i jakość życia u pacjentów z PNH i aHUS.
---	---

2. Nowotwory hematologiczne (np. terapie anty-CD19, anty-BCMA).

Niektóre nowotwory krwi powstają w wyniku nieprawidłowego wzrostu komórek B lub komórek plazmatycznych. Przeciwciała monoklonalne mogą selektywnie atakować antygeny ekspresjonowane na komórkach złośliwych. Te ukierunkowane terapie oferują wyższą swoistość, zmniejszoną toksyczność w porównaniu z tradycyjną chemioterapią i przedłużoną remisję u wielu pacjentów. [48]

Przeciwciała monoklonalne anty-CD19 (np. blinatumomab)	Stosowane w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) i chłoniaków komórek B poprzez angażowanie komórek T w celu zniszczenia komórek ekspresjonujących CD19.
Przeciwciała monoklonalne anty-BCMA (np. belantamab mafodotin)	Skuteczne w leczeniu szpiczaka mnogiego, atakując antygen dojrzewania komórek B (BCMA) obecny na złośliwych komórkach plazmatycznych.

3. Dziedziczne niedobory enzymów lub odporności

Niektóre rzadkie zaburzenia genetyczne wynikają z braku lub wadliwych enzymów lub dysfunkcyjnych składników odpornościowych. Przeciwciała monoklonalne mogą być stosowane w celu:

Alemtuzumab	Modyfikacja odpowiedzi immunologicznej w wyniku której lek wyczerpuje limfocyty w ciężkiej dysregulacji immunologicznej).
Kanakinumab	Neutralizacja szkodliwych mediatorów zapalnych w chorobach takich jak

	kriopirynopochodne zespoły okresowe (CAPS), leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anty-IL-1 β
--	---

Nowe terapie mają na celu wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych do stabilizacji wadliwych białek lub korygowania sygnalizacji immunologicznej w ultrarzadkich niedoborach odporności.

6.6. Choroby alergiczne

Przeciwciała monoklonalne stały się ważnymi środkami terapeutycznymi w leczeniu chorób alergicznych, oferując ukierunkowane podejścia do kontrolowania nadmiernych reakcji immunologicznych, które leżą u podstaw tych schorzeń, szczególnie u pacjentów, którzy nie reagują odpowiednio na konwencjonalne terapie.

1. Celowanie w IgE

Jedną z głównych strategii jest ukierunkowanie immunoglobuliny E (IgE), kluczowej cząsteczki zaangażowanej w reakcje alergiczne. Omalizumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko IgE, wiąże się z wolną IgE we krwi, zapobiegając jej interakcji z receptorami na komórkach tucznych i bazofilach. Ta blokada hamuje uwalnianie histaminy i innych mediatorów zapalnych, zmniejszając nasilenie reakcji alergicznych. Omalizumab był z powodzeniem stosowany w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej i przewlekłej pokrzywki spontanicznej, poprawiając kontrolę objawów i zmniejszając potrzebę stosowania kortykosteroidów. [61]

2. Modulacja cytokin w astmie eozynofilowej

Inne ważne podejście obejmuje modulację cytokin, szczególnie w astmie eozynofilowej, podtypie astmy charakteryzującym się wysokim poziomem eozynofili napędzanym przez interleukinę-5 (IL-5). Przeciwciała monoklonalne, takie jak mepolizumab, reslizumab i benralizumab, są skierowane przeciwko IL-5 lub jej receptorowi, zmniejszając w ten sposób produkcję, przeżywalność i aktywność eozynofili. Kontrolując zapalenie eozynofilowe, terapie te pomagają zmniejszyć zaostrzenia astmy, poprawić czynność płuc i poprawić jakość życia pacjentów. [62]

6.7. Medycyna transplantacyjna

W medycynie transplantacyjnej przeciwciała monoklonalne są ważnymi narzędziami zapobiegającymi odrzuceniu narządu poprzez precyzyjną modulację odpowiedzi immunologicznej przeciwko przeszczepionej tkance. Ich stosowanie znacznie poprawiło przeżywalność przeszczepu i wyniki leczenia pacjentów, umożliwiając lepszą kontrolę nad aktywacją immunologiczną bez szerokiej, niespecyficznej immunosupresji obserwowanej w przypadku starszych leków. [64]

1. Zapobieganie odrzuceniu narządu (np. przeciwciała monoklonalne anty-IL-2 receptor)

Te przeciwciała, takie jak bazyliksymab i daklizumab, są skierowane przeciwko podjednostce CD25 receptora IL-2 na aktywowanych komórkach T. Blokując sygnalizację IL-2, zapobiegają proliferacji komórek T, które w przeciwnym razie zaatakowałyby przeszczepiony narząd. Przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorowi IL-2 są zazwyczaj stosowane jako część terapii indukcyjnej bezpośrednio po przeszczepie w celu zmniejszenia ryzyka wczesnego ostrego odrzucenia. [63]

2. Wyczerpywanie komórek B w celu zapobiegania odrzuceniu zależnemu od przeciwciał

Innym ważnym podejściem jest deplecja komórek B w celu zapobiegania odrzuceniu zależnemu od przeciwciał (AMR), formie odrzucenia przeszczepu wywołanej przez

przeciwciała swoiste dla dawcy wytwarzane przez aktywowane komórki B. Rituximab, monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko CD20 na komórkach B, jest stosowane w celu usunięcia tych komórek przed lub po przeszczepie, szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka z istniejącymi przeciwciałami swoistymi dla dawcy. Ta strategia pomaga zminimalizować powstawanie szkodliwych przeciwciał, które mogłyby uszkodzić przeszczep poprzez aktywację dopełniacza lub inne szlaki immunologiczne. [65]

7. Wyzwania i ograniczenia przeciwciał monoklonalnych

Pomimo niezwykłego sukcesu klinicznego, przeciwciała monoklonalne (mAbs) napotykają na kilka ważnych wyzwań i ograniczeń, które wpływają na ich szersze zastosowanie i potencjał terapeutyczny. Jednym z głównych problemów jest immunogenność i działania niepożądane. Chociaż współczesne przeciwciała monoklonalne są często humanizowane lub w pełni ludzkie w celu zmniejszenia rozpoznawania immunologicznego, u pacjentów nadal mogą rozwijać się przeciwciała przeciwciałowe (ADA), które mogą neutralizować efekt terapeutyczny lub przyspieszać klirens leku. Ponadto niektórzy pacjenci doświadczają reakcji związanych z infuzją, nadwrażliwości lub w rzadkich przypadkach zagrażającego życiu zespołu uwalniania cytokin, szczególnie w przypadku przeciwciał angażujących komórki T lub konstrukcji bispecyficznych. Leczenie tych reakcji wymaga premedykacji, starannego monitorowania, a czasami przerwania terapii. [41]

Innym istotnym ograniczeniem jest pojawienie się mechanizmów oporności, szczególnie w onkologii i chorobach autoimmunologicznych. Komórki nowotworowe mogą na przykład zmniejszać ekspresję lub mutować antygen docelowy, czyniąc przeciwciało monoklonalne nieskutecznym. Alternatywnie, komórki nowotworowe mogą aktywować kompensacyjne szlaki sygnałowe lub dostosowywać mikrośrodowisko guza, aby uniknąć ataku immunologicznego, zmniejszając trwałość odpowiedzi. W chorobach autoimmunologicznych oporność może objawiać się zmniejszoną ekspresją receptorów, zwiększonymi mediatorami zapalnymi lub rozwojem przeciwciał neutralizujących przeciwko przeciwciału monoklonalnemu. Te mechanizmy oporności często wymagają terapii skojarzonych lub przejścia na alternatywne leki biologiczne.

Problemy z kosztami i dostępnością również stanowią główne bariery dla powszechnego przyjęcia. Opracowanie i produkcja przeciwciał monoklonalnych wymagają dużych zasobów, złożonych procesów biotechnologicznych, kontroli jakości i logistyki łańcucha chłodniczego. W rezultacie przeciwciała monoklonalne należą do najdroższych dostępnych środków terapeutycznych, co ogranicza dostęp w krajach o niskich i średnich dochodach i wywiera presję finansową na systemy opieki zdrowotnej w krajach rozwiniętych. Dostępność leków biopodobnych pomogła obniżyć niektóre z tych kosztów, ale wyzwania regulacyjne, produkcyjne i rynkowe nadal ograniczają ich globalny zasięg. [37]

Wreszcie, obawy dotyczące stabilności i przechowywania komplikują dystrybucję i obsługę przeciwciał monoklonalnych. Są to duże, delikatne białka, które są wrażliwe na temperaturę, pH, mieszanie i światło. Większość przeciwciał monoklonalnych wymaga chłodzenia (2–8°C) i ma ograniczony okres przydatności, zwłaszcza po odtworzeniu lub wyjęciu z oryginalnego opakowania. Ta zależność od infrastruktury łańcucha chłodniczego stwarza przeszkody logistyczne, szczególnie w odległych lub niedofinansowanych regionach. Ponadto niewłaściwe przechowywanie może prowadzić do agregacji lub denaturacji białka, co nie tylko zmniejsza skuteczność, ale może również zwiększać ryzyko immunogenności.

8. Przyszłe perspektywy i postęp

Przyszłość terapii przeciwciałami monoklonalnymi jest naznaczona szybką innowacją i ekspansją na bardziej precyzyjne, wydajne i spersonalizowane sposoby leczenia. Jednym z głównych kierunków jest rozwój terapii przeciwciałami nowej generacji, których celem jest przezwyciężenie ograniczeń konwencjonalnych przeciwciał monoklonalnych, takich jak ograniczona penetracja tkanek, mechanizmy oporności lub suboptymalna aktywacja immunologiczna. Należą do nich przeciwciała bispecyficzne, które mogą jednocześnie wiązać dwa różne cele - często antygen nowotworowy i receptor komórek T - zwiększając w ten sposób zaangażowanie immunologiczne, a także koniugaty przeciwciało-lek (ADC) z ulepszonymi łącznikami i ładunkami, które zapewniają lepszą specyficzność guza i zmniejszoną toksyczność ogólnoustrojową. Długo działające formułacje przeciwciał i systemy podawania podskórnego również postępują, poprawiając wygodę i przestrzeganie w leczeniu chorób przewlekłych. [38, 58]

Innym kluczowym obszarem jest projektowanie przeciwciał modyfikowanych i nowych formatów. Tradycyjne pełnowymiarowe cząsteczki IgG są uzupełniane lub zastępowane przez formaty takie jak pojedyncze fragmenty zmienne łańcucha (scFv), nanociała (pochodzące od wielbłądowatych) i przeciwciała wyłącznie o łańcuchu ciężkim. Te mniejsze, bardziej stabilne formaty oferują lepszą penetrację tkanek, niższą immunogenność i są łatwiejsze do wytworzenia. Ponadto modyfikacje regionu Fc przeciwciał mogą wzmacniać lub tłumić funkcje efektorowe układu odpornościowego w zależności od potrzeb klinicznych, umożliwiając dostosowaną modulację odporności. Opracowywane są również białka fuzyjne i wielospecyficzne konstrukcje w celu łączenia mechanizmów terapeutycznych w ramach jednej cząsteczki. [43]

Projektowanie przeciwciał oparte na obliczeniach i sztucznej inteligencji rewolucjonizuje proces odkrywania i optymalizacji. Zaawansowane algorytmy i modele uczenia maszynowego pozwalają teraz badaczom przewidywać interakcje przeciwciało-antygen, projektować nowe sekwencje przeciwciał o wysokim powinowactwie wiązania oraz optymalizować profile stabilności i immunogenności z niespotykaną dotąd szybkością i precyzją. Narzędzia takie jak AlphaFold znacznie poprawiły naszą zdolność do modelowania struktur przeciwciał, a platformy AI są integrowane na wczesnych etapach rozwoju leków w celu skrócenia czasu, obniżenia kosztów i zmniejszenia wskaźników niepowodzeń. Technologie te usprawniają przejście od identyfikacji kandydatów do testów klinicznych. [42]

Rozwój medycyny spersonalizowanej i terapii precyzyjnej kształtuje sposób, w jaki przeciwciała są stosowane w praktyce klinicznej. Wykorzystując dane genetyczne, proteomiczne i biomarkerowe, terapie można dostosować do indywidualnego pacjenta. Przeciwciała monoklonalne są coraz częściej opracowywane i przepisywane na podstawie specyficznych cech molekularnych choroby, takich jak ekspresja antygenów nowotworowych, profil immunologiczny lub mutacje genetyczne. Takie podejście nie tylko poprawia skuteczność leczenia, ale także minimalizuje niepotrzebne narażenie na nieskuteczne terapie, zmniejsza skutki uboczne i wspiera lepsze długoterminowe wyniki. [52]

9. Podsumowanie

Przeciwciała monoklonalne stały się kamieniem węgielnym współczesnej medycyny, oferując wysoce specyficzne opcje terapeutyczne, które zmieniły krajobraz leczenia wielu złożonych chorób. Od ich początków w laboratoryjnej technologii hybrydomy do rozwoju w pełni ludzkich i inżynierskich formatów przeciwciał, odzwierciedlają one niezwykłą zbieżność immunologii, biologii molekularnej i biotechnologii. Ich zdolność do selektywnego wiązania się z antygenami pozwoliła na bardziej precyzyjne interwencje, szczególnie w takich obszarach jak onkologia, choroby autoimmunologiczne, choroby zakaźne i rzadkie zaburzenia genetyczne. [53]

W trakcie tej pracy przeciwciała monoklonalne były badane zarówno z perspektywy strukturalnej, jak i funkcjonalnej. Ich mechanizmy działania, w tym rozpoznawanie antygenów, modulacja immunologiczna i niszczenie komórek za pośrednictwem funkcji efektorowych układu odpornościowego, podkreślają ich zdolność adaptacji i potencjał terapeutyczny. Procesy produkcyjne, choć wymagające technologicznie, ewoluowały, aby sprostać rosnącemu zapotrzebowaniu klinicznemu, przy ciągłym udoskonalaniu mającym na celu poprawę wydajności, zmniejszenie immunogenności i poprawę właściwości farmakologicznych.

Pomimo sukcesu przeciwciała monoklonalne nie są pozbawione ograniczeń. Ryzyko działań niepożądanych związanych z układem odpornościowym, rozwój oporności oraz znaczne wyzwania ekonomiczne i logistyczne nadal ograniczają ich powszechną dostępność. Jednak przeszkody te są aktywnie rozwiązywane dzięki postępom w inżynierii przeciwciał, projektowaniu obliczeniowym i rozwoju leków biopodobnych.

Patrząc w przyszłość, oczekuje się, że terapie przeciwciałami monoklonalnymi staną się jeszcze bardziej wyrafinowane i spersonalizowane. Nowe formaty, takie jak przeciwciała bispecyficzne i koniugaty przeciwciało-lek, wraz z integracją sztucznej inteligencji z projektowaniem leków, przygotowują grunt pod nową erę terapii precyzyjnej. W miarę rozwoju tej dziedziny te leki biologiczne prawdopodobnie rozszerzą swoją rolę zarówno w przypadku chorób powszechnych, jak i rzadkich, nie tylko poprawiając wyniki leczenia pacjentów, ale także zmieniając szersze podejście do leczenia. [63]

Podsumowując, przeciwciała monoklonalne są przykładem mocy medycyny ukierunkowanej. Chociaż wyzwania pozostają, postęp osiągnięty do tej pory - zarówno naukowo, jak i klinicznie - sugeruje przyszłość, w której terapie oparte na przeciwciałach staną się coraz bardziej skuteczne, dostępne i dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjentów.

10. Bibliografia

- [1] Wysocki PJ. Mechanizmy działania przeciwciał monoklonalnych w nowotworach litych. *Onkol Prak Klin*. 2014;10(4):175–83.
- [2] Pegram M.D., Lopez A., Konecny G., Slamon D.J. Trastuzumab and chemotherapeutics: drug interactions and synergies. *Semin. Oncol*. 2000; 27 (supl. 11): 21–25.
- [3] Midgley R., Kerr D. Bevacizumab – current status and future directions. *Ann. Oncol*. 2005; 16: 999–1004.
- [4] Zieliński M, Płucienniczak A (2009) Przeciwciała monoklonalne – zastosowanie w medycynie. *Biotechnologia* 85: 113-122.
- [5] Kufer P., Lutterbüse R., Baeuerle P.A.: A revival of bispecific antibodies. *Trends Biotechnol*. 2004, 22, 238–244.
- [6] Castelli M.S., McGonigle P., Hornby P.J., The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacology Research & Perspectives* 2019;7(6):e00535.
- [7] Jankowski, P., & Kulesza, K. (2024). Nowoczesne podejścia do projektowania przeciwciał monoklonalnych – wykorzystanie technologii AI i inżynierii białek. *Biotechnologia i Farmakologia Eksperymentalna*, 80(1), 55-72.
- [8] Kohler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495–497.
- [9] Norman D., Leone M., *The role of OKT3 in clinical transplantation*, *Pediatr Nephrol*, 5, 1991, s. 130-136 .
- [10] Ecker D., Jones S., Levine H., *The therapeutic monoclonal antibody market*. *MAbs*, 7(1), 2015, s. 9-14.
- [11] Michalska-Jakubus M., Jakubus T., Krasowska D., Czerniak – epidemiologia, etiopatogeneza i rokowanie, *Borgis – Medycyna Rodzinna*, 2, 2006, s. 45-53.
- [12] Hassel J.C., Heinzerling L., Aberle J., Bähr O., Eigentler T.K., Grimm M.O., Grünwald V., Leipe J., Reinmuth N., Tietze J.K., Trojan J., Zimmer L., Gutzmer R., Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions, *Cancer Treatment Review*, 57, 2017, s. 36-49.
- [13] Hodi S.F., O’Day S.J., McDermott D., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J.M., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urban W.J., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma, *The New England Journal of Medicine*, 363, 2010, s. 711-723.
- [14] Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu; Wrocławskie Centrum Badań EIT, 2016-04-27, Wydanie: *Postepy Hig Med Dosw* 2016; 70 : 367-379.
- [15] Mounier N., Briere J., Gisselbrecht C. i wsp. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003; 101: 4279–4284.
- [16] Infante JR, Yardley DA, Burris HA 3rd et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in the first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer *Clin Breast Cancer* 2009;9:23–28.
- [17] Choueiri, T, Fishman, MN, Escudier, B. Immunomodulatory activity of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): association of biomarkers with clinical outcomes. *J.Clin Oncol* 2015;33.

- [18] Zespół leczenia chłoniaków - Chemioterapia celowana <https://chloniak.org/chemioterapia-celowana/> (data dostępu: 03.11.2024 r.).
- [19] Powróźnik B., Kubowicz P., Pękala E. (2012). Przeciwciała monoklonalne w terapii celowanej. *Postępy Hig Med Dosw.* Vol. 66, s. 663-673.
- [20] Roche: New phase III data shows investigational antibody cocktail casirivimab and imdevimab reduced hospitalisation or death by 70% in non-hospitalised patients with COVID-19. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-03-23.htm> (dostęp: 26.03.2024).
- [21] Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynacyjne/zespoły-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoły-z-posiedzen,9.html>, (data dostępu: 14.04.2025 r.).
- [22] Andrzejewska J., Talarska D., Michalak M., Linke K., Jakość życia osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Analiza porównawcza, *Przegląd Gastroenterologiczny* 2009, 4 (5): 251-255.
- [23] Sztuczna inteligencja w projektowaniu leków: część II – Kliniczne opracowywanie leków - <https://pl.council.science/events/ai-in-drug-design-part-ii/> (data dostępu: 01.03.2025 r.).
- [24] Jakóbisiak M., Przeciwciała, Immunologia, red. Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W., wydaw. PWN, 2005, s. 25-33.
- [25] Gregoracci GB: The biology of bacteriophages. [In:] Węgrzyn G (red.): Modern bacteriophage biology and biotechnology. Research Signpost, Trivandrum, India 2006. 8.
- [26] Kowalski J: Bakteriofagi i możliwości ich zastosowania w diagnostyce i terapii chorób przyzębia – przegląd literatury. *Nowa Stomatologia* 2003; 3: 155-156.
- [27] Gołąb J, Jakóbisiak M. Lasek W (red.) Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002 (podr.).
- [28] Campbell N. A., Reece J. B., Biologia wyd. 2012.
- [29] Krzysztof Bryniarski, Maciej Siedlar – Immunologia. Wydawca: Edra Urban & Partner, 2017.
- [30] Jegaskanda S, Reading PC, Kent SJ. Influenza-specific antibody-dependent cellular cytotoxicity: toward a universal influenza vaccine. *J Immunol* 2014; 193: 469-475.
- [31] Tillib SV, Ivanova TI, Lyssuk T, Larin SS, Kibardin A, Korobko EV, Vikhrev PN, Gnuchev NV, Georgiev GP, Korobko IV (2012) Nanoantibodies for detection and blocking of bioactivity of human vascular endothelial growth factor A165. *Biochemistry* 77: 659-665.
- [32] Caussin E, Kanca O, Affolter M (2012) Fluorescent fusion protein knockout mediated by anti-GFP nanobody. *Nat Struct Mol Biol* 19: 117-121 .
- [33] Roovers RC, Laeremans T, Huang L (2007) Efficient inhibition of EGFR signaling and of tumour growth by antagonistic anti-EFGR nanobodies. *Cancer Immunol Immunother* 56: 303-317.
- [34] Witte L, Hicklin DJ, Zhu Z (1998) Monoclonal antibodies targeting the VEGF receptor-2 (Flk1/KDR) as an antiangiogenic therapeutic strategy. *Cancer Metastasis Rev* 17: 155-1561 .
- [35] Huang J, Tan Y, Tang Q (2010) A high-affinity human/mouse cross-reactive monoclonal antibody, specific for VEGFR-2 linear and conformational epitopes. *Cytotechnology* 62: 61-71.
- [36] Teeling JL (2006) The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *J Immunol* 177: 362-371.
- [37] Ivarie R (2003) Avian transgenesis: progress towards the promise. *Trends Biotechnol.* 21: 14-19.
- [38] Muller S, Zhao Y, Brown TL, Morgan AC, Kohler H (2005) TransMabs: cell-penetrating antibodies, the next generation. *Expert Opin Biol Ther* 5: 237-241.

- [39] Mędra A, Majchrzak A, Smolewski P. Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych podziału komórki w leczeniu chorób nowotworowych. *Acta Haematol Pol.* 2016;47(2):155–62.
- [40] Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkol Prak Klin.* 2015;2(11):76–86.
- [41] Long K., Mohan Ch., Speckmann W., 2014, Further considerations of antibody validation and usage. How to avoid reviewer challenges. White Paper Merck Millipore.
- [42] Bradbury A. i in., 2015, Standardize antibodies used in research, *Nature* Vol. 518.
- [43] Kirchhofer A, Helma J, Schmidthals K (2010) Modulation of protein properties in living cells using nanobodies. *Nat Struct Mol Biol* 17: 133- 138 .
- [44] Van Sorge NM, van der Pol WL, van de Winkel JG (2003) Fc gamma polymorphisms: implications for function, disease susceptibility and immunotherapy. *Tissue antigens* 61: 189-202.
- [45] Perosa F, Favoino F, Caragnano E, Dammacco F (2006) Generation of biologically active linear and cyclic peptides has revealed a unique fine specificity of rituximab and its possible cross-reactivity with acid sphingomyelinase-like phosphodiesterase 3b precursor. *Blood* 107: 1070-1077.
- [46] Von Mehren M., Adams G.P., Weiner L.M. Monoclonal antibody therapy for cancer. *Annu Rev. Med.* 2003; 54: 343–369.
- [47] Cunningham D., Humblet Y., Siena S. i wsp. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 337–345.
- [48] Barnum S, Ames R, Maycox P i in. Expression of the complement C3a and C5a receptors after permanent focal ischemia: An alternative interpretation. *Glia* 2002; 38: 169-73.
- [49] Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A. i wsp.: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 911-923.
- [50] McDonald W.I., Compston A., Edan G. i wsp.: Recommended diagnostics criteria for multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 121-127.
- [51] Pugliatti M., Rosati G., Carton H. i wsp.: The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 700-722.
- [52] Coulson A., Levy A., Gossell-Williams M.: Monoclonal antibodies in cancer therapy: mechanisms, successes and limitations. *West Indian Med. J.* 2014, **63**, 650–654.
- [53] Seimetz D.: Novel monoclonal antibodies for cancer treatment: the trifunctional antibody Catumaxomab (Removab). *J. Cancer* 2011, **2**, 309–309.
- [54] Krishnamurthy A., Jimeno A.: Bispecific antibodies for cancer therapy: A review. *Pharmacol. Ther.* 2018, **185**, 122–134.
- [55] Jar A.M., Osorio F.A., López O.J.: Mouse × pig chimeric antibodies expressed in Baculovirus retain the same properties of their parent antibodies. *Biotechnol Prog.* 2009, **25**, 516–523.
- [56] Akbari B., Farajnia S., Khosroshahi S., Safari F., Yousefi M., Darjushejad H., Rahbarnia L.: Immunotoxins in cancer therapy: review and update. *Int. Rev. Immunol.* 2017, **36**, 207–219.
- [57] Deb R., Chakraborty S., Veeregowda B., Verma A.K., Tiwari R., Dhama K.: Monoclonal antibody and its use in the diagnosis of livestock diseases. *Adv. Biosci. Biotechn.* 2013, **4**, 50–62.

- [58] Jain M., Kamal N., Batra S.K.: Engineering antibodies for clinical applications, *Trends Biotechnol.* 2007, **25**, 307–316.
- [59] Ohlin M., Soderberg-Naucler C.: Human antibody technology and the development of antibodies against cytomegalovirus. *Mol. Immunol.*, 2015, doi:10.1016/j.molimm.2015.02.026.
- [60] Krishnamurthy A., Jimeno A.: Bispecific antibodies for cancer therapy: A review. *Pharmacol. Ther.* 2018, **185**, 122–134.
- [61] Leoh L.S., Daniels-Wells T.R., Peniche M.L.: IgE immunotherapy against cancer. *Curr. Trop. Microbiol. Immunol.* 2015, **388**, 109–149.
- [62] Singer J., Jensen-Jarolim E.: IgE-based immunotherapy of cancer – a comparative oncology approach. *J. Carcinog. Mutagen.* 2014, **5**.
- [63] Mueller X.M.: Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. *Ann. Thorac. Surg.* 2004, **77**, 354–362.
- [64] Mahmud N., Klipa D., Ahsan N.: Antibody immunosuppressive therapy in solid-organ transplant. Part I. *MAbs* 2010, **2**, 148–156.
- [65] Yeung M.Y., Gabardi S., Sayegh M.H.: Use of polyclonal/monoclonal antibody therapies in transplantation. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2017, **17**, 339–352.
- [66] Sharma P., Allison J.P.: The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015, **348**, 56–61.
- [67] Hansel T.T., Kropshofer H., Singer T., Mitchell J.A., George A.J.T.: The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nature Rev. Drug Discov.* 2010, **9**, 325–338.
- [68] Sahagun-Ruiz A., Velazquez L.V., Bhaskaran S., Jay C.M., Morales- -Salinas E., Rathore K., Wagner G.G., Waghela S.D.: Reduction of enterotoxin induced fluid accumulation in ileal loops of neonatal calves with anti-F5 fimbriae recombinant antibody. *Vet. Res. Commun.* 2015, **39**, 229–236.