

Орындағандар: Зубайділдә А.Е., Жуат С.
Ж., Тұрсынхан Ж.Е., Маратов Т.Б.

МОНОКЛОНДЫ АШТАДЫҒЫЛАР



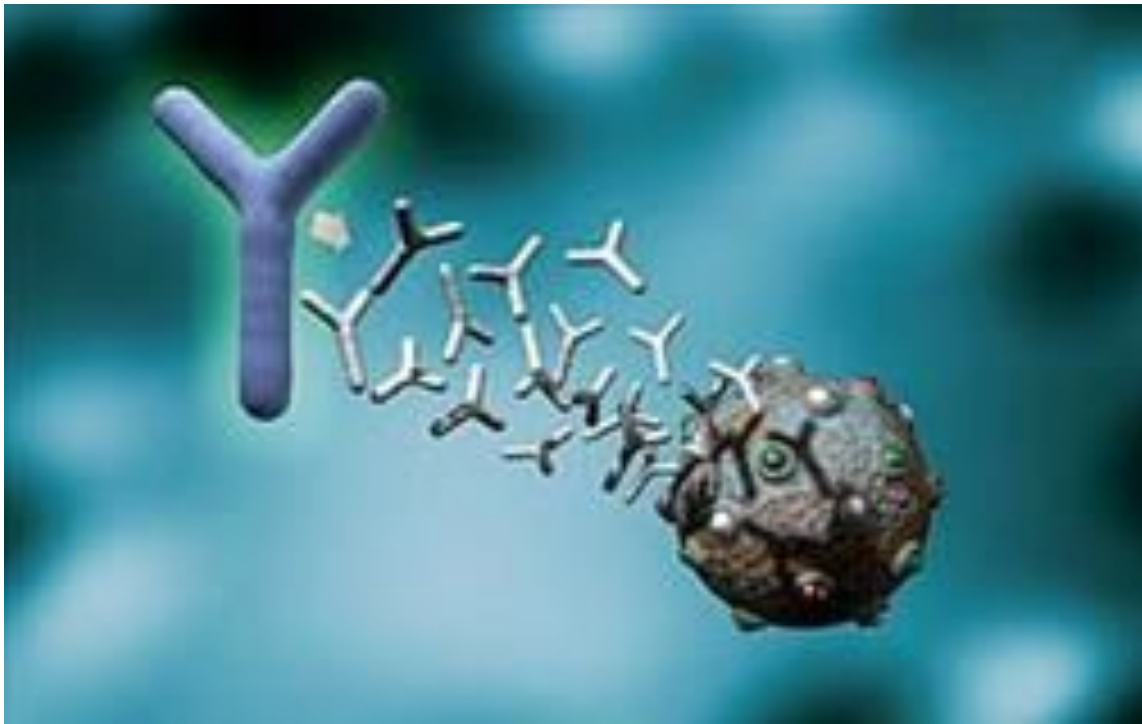
Жоспар:

- Кіріспе
- Негізгі бөлім:
- ✓ Қатерлі ісіктің арнайы иммунды емінде моноклонды антиденелерді қолдану
- ✓ Гуманизирленген моноклонды антиденелерден дайындалған препараттардың сипаттамасы
- Қорытынды
- Пайдаланылған әдебиеттер тізімі

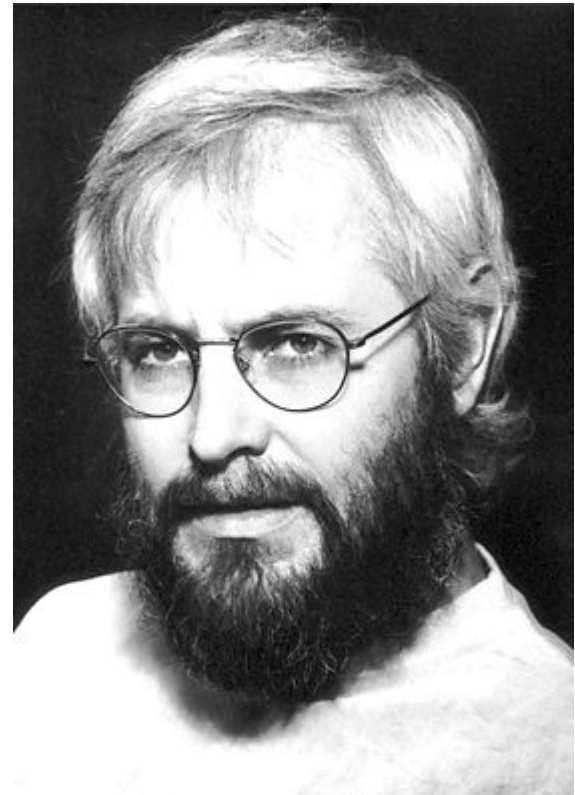
Кіріспе

Моноклонды антиденелер дегеніміз – бір жасушалық клонға жататын, иммунды жасушаларды өндіретін антидене.

Моноклонды антиденелер бір изотипке, бір аллотипке жатады және оларда бірдей өзгермелі аймақтары, құрамы және идиотипі болады.



Моноклонды антиденелерді алудың мақсаты – берілген арнайы антиденелерді түзетін шектеусіз көбеюші жасушалар клонын алу болды. Бұл мақсатты 1975 жылы Жорж Кёлер және Сезар Мильштейн қалыпты лимфоциттер мен миелоидты жасушаларды қоректі орталарда қосып, гибрид алған.



Қатерлі ісіктің арнайы иммунды емінде моноклонды антиденелерді қолдану

Моноклонды антиденелерді, негізі, ісік жасушаларына тікелей әсерін шақыра алатын арнайы залалсыздандыруға арналған әр түрлі улы агенттерді енгізу үшін пайдаланады. Цитотоксикалық ісікке қарсы препараттармен байланыстырылған моноклонды антиденелерді қолданғанда немесе ісік жасушаларын сәуледен кейін өлуін шақыратын аса белсенді белгіленген изотоптармен біріккенде де бұл дәрілердің өте жақсы емдік қасиеті анықталған. Сөйтіп, шетелдегі (АҚШ) ісік зерттеу орталығында адамдағы В-жасушалық лимфомасындағы CD20-антигенге қарсы бағытталған радио белгіленген В-антиденелерін ауруларға енгізгенде, ісіктің 85% жағдайында толық регрессиясы көрсетілген. Осындай зерттеулер Мичиган университетінің клиникасында да жүргізілген: 28 емге төзімді В-жасушалық лимфомасы бар аурулардың 14де толық ремиссия болған. Барлық жағдайлардың ішінде ұзақ уақыт ремиссия 79% ауруларда болған. Радио белгіленген моноклонды антиденелер, химиятерапиясы сүйек кемігі трансплантациясымен бірігіп Нью-Йорктың ісік орталығында жедел миелолейкозын емдеуінде қолданылған. Қайталамалы және емге төзімді жедел және созылмалы миелолейкозы бар 28 аурудың 27де толық ремиссия байқалған.

Моноклоналды антиденелерді синтездейтін гибридомаларды алу әдісіне келесі методологиялық жұмыстар жол берген:

- 1) Миеломалар алу, оларды ағзадан бөлек өсіру;
- 2) Жасұшалардың соматикалық гибридизация әдісі.

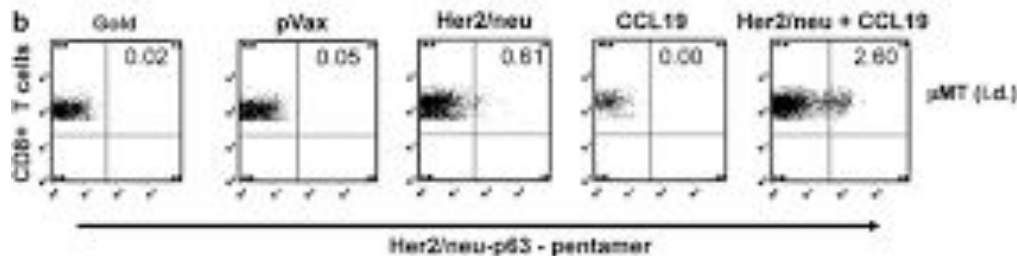
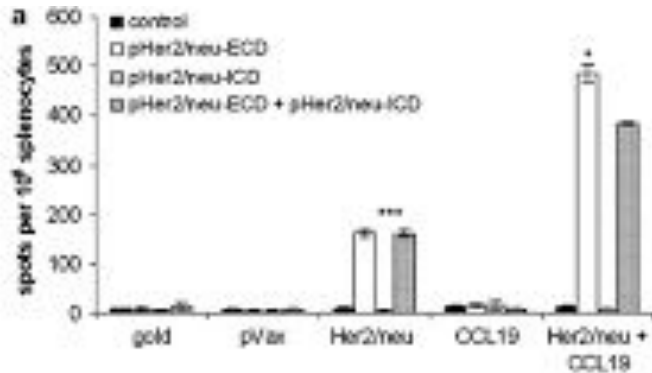
Моноклоналдық антиденелерді алу кезеңдері

- 1 жануарларды иммундеу;
- 2 иммунделген тышқандардың лимфоциттері мен миелома жасушаларын будандастыру;
- 3 МКА-ді синтездейтін гибридомаларды анықтау (скрининг);
- 4 МКА-ді тұрақты синтездейтін гибридомаларды клондау;
- 5 МКА-ге сипаттама беру;
- 6 гибридомаларды *in vivo* жән *in vitro* жағдайларында өсіру арқылы МКА-ді көп мөлшерде жинау;
- 7 моноклоналдық антиденелерді тазарту;
- 8 гибридті жасушаларды сақтау (криоконсервация).

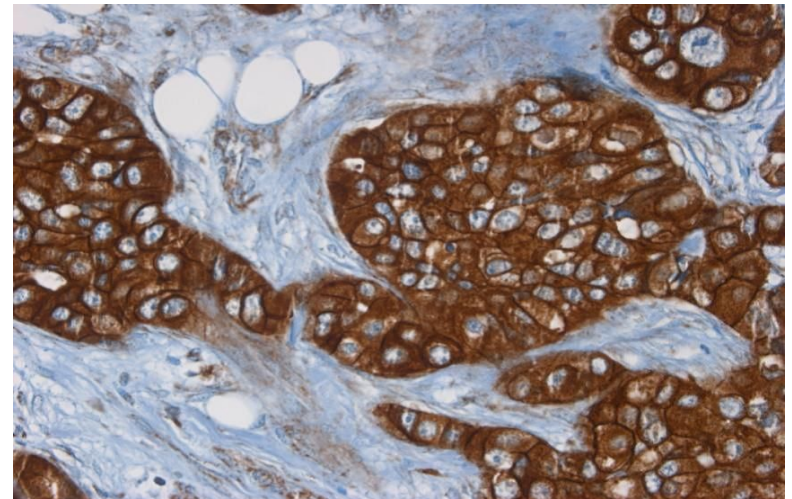
Жұмыстарды ұйымдастыру және қолданылатын құрал-жабдықтар:

- Гибридомаларды алу жұмыстарын бөлек бөлмеде өткізеді. Келесі құрал-жабдықтар болу керек:
- 1.Ламинарлы бокс.
- 2.Бір белгілі мөлшерде ылғалды, температураны, көмірқышқыл газды ұстап тұратын инкубатор.
- 3.Центрифуга.
- 4.Микроскоптар.
- 5.+4 және -200 градус ұстайтын холодильник.
- 6.+37 және +560 градуста жұмыс істейтін су моншасы.

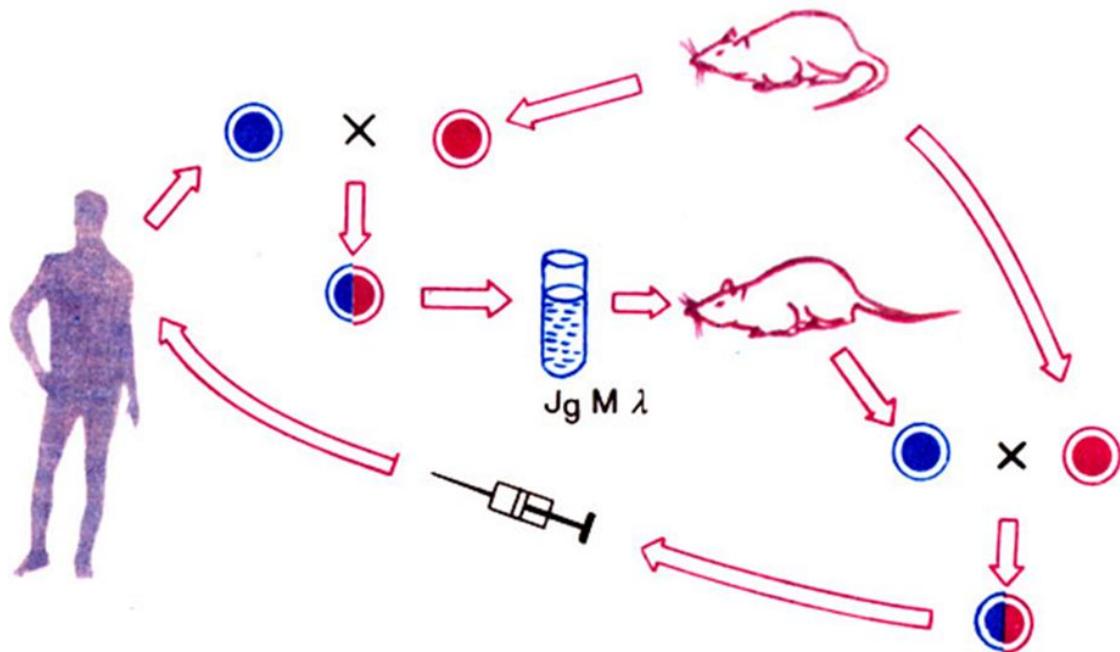
Тоқ ішек обырының операциядан кейінгі емдеуінде қолданылатын моноклонды 17-1 А-антиденелі — иммунды токсиндер 30% жағдайда өлімді төмендеткен. LMB-1 иммунды токсиндер тоқ ішекпен сүт безі ісігін емдеуінде қолданылған. Тағы басқа, сүт безі ісігінің емінде Anti-Her2 / new препараты қолданылды.



anti her2 neu antibody



Қазір лабораторияларда көптеген жаңа ісік антигендеріне қарсы моноклонды антиденелер дайындалып жатыр, ал олардың клиникада қолданылуы күннен күнге жүзеге асуда. Көпшілік жағдайда, иммунды ем ретінде тышқандардан алынған моноклонды антиденелер жиі қолданылады. Олар адамда күшті иммунды жауап шақырады, сондықтан иммунды токсиндер мен радиобелгіленген препараттар ауруға тек бір рет енгізіледі, себебі қайта енгізгенде пайда болған антиденелер бұл дәрілік заттарды залалсыздандырады. Бұл жайдың шешуі — рекомбинантты моноклонды антиденелерді ашуға байланысты, атап айтқанда тышқан иммуноглобулиндердің Fc-үзіндісі адамдікіне ауыстырылған. Қазір бір-қатар фирмалар осындай ісікерекшелі моноклонды антиденелер жасау тәсілін зерттеп, клиникалық тәжірибиден өткізуде.



Антидененің аталуы	Әсер ету механизмі	Қандай ауруларда қолданатыны
CTLA4Ig	CTLA4 клеткадан тыс рецепторы иммуноглобулиннің Fc-фрагментімен байланысқан	Бүйректің трансплантациясы, псориаз, ревматоидты артрит
Алемтузумаб	CD52-ке антиденелер, Т және В- лимфоциттердің төмендеуі	В-клеткалы лейкоз, созылмалы лимфолейкоз
Базилисимаб	CD25-ке антиденелер — Ил-2 рецепторының альфа-суббірлігі	Трансплантаттың ажырап қалуын алдын алу
Бевасизумаб	VEGF-ге антиденелер	Тік ішек обыры, өкпе обыры
Гентузумаб озогамицин	CD33-ке антиденелер, калихе-амицинмен конъюгацияланған	Жіті миелолейкоз
Ибритумомаб	90Y — ибритумомаб	Ходжкин емес лимфома

Инфликсимаб	Ісікті некроздау факторына (ИФ) антидене	Ревматоидты артрит, Крон ауруы
Кленоликсимаб	CD4 антидене, Т-лимфоциттердің активтілігін тежейді	Ревматоидты артрит
Натализумаб	VLA-4 адгезия молекуласына антидене	Трансплантатты ажырату кризы, жайылмалы склероз
Омализумаб	IgE-ге антидене	Атопиялық БА және ринит
Пенитумумаб	IgG2-ге антидене, эпидермистің өсу факторы рецепторына	Тік ішек обыры
Ритуксимаб	CD20 антидене, В-лимфоциттер	В-клеткалы лимфома, Ходжкин емес лимфома
Тозитумомаб	CD20 антидене, 1311-ге конъюгацияланған	Ходжкин емес лимфома
Трастузумаб (Trastuzumab)	HER2 / neu-ге антидене	Сүт безі обыры

Цетуксимаб Cetuximab	(Her1) Адамның эпидермалық өсу факторы рецепторына химерлі антиденелер	Тік ішек обыры, бас пен мойын обыры
Эпратузумаб	CD22 - В-лимфоциттерге антидене	Гемолитикалық анемия, СКВ, РА
Этанерцепт	ФНО рецепторы – антиденелердің Fc фрагменті	Ревматоидті артрит
Эфазилумаб	LFA-1 адгезия молекуласына антиденелер	Псориаз, бүйректің транспланта-циясы, лимфопролиферативті аурулар
Ранибизумаб	Анти VEGF	Өспелер, торқабықтың дегенерациясы

Қорытынды

Ғылыми зерттеулерде және медициналық практикада антидене қолдану аймағы үнемі кеңеюде. Мұнда белгілі бір антигенмен байланысатын, яғни тар арнайы антиденелер бағаланады. Антиденені қарапайым әдіспен жануарларды егу арқылы алу жолында біртекті антидене препараттары алынбайды, өйткені иммунизацияланған жанурлар қанында әртүрлі арнайылы кең спектрлі антиденелер болады, ал қосымша екенде иммуноглобулиндердің әртүрлі класына жататын антиденелер синтезделінеді. Бұл жағдайдың шешілуі - қажетті арнайы антидене түзетін жасуша клондарын бөлуі мен дақылдандыруы болып көрінді. Бірақ, антиденетүзуші жасушаның өмір сүру уақыты шектеулі, яғни 10 күнге дейін ғана. Өткен ғасырдың 50 – ші жылдарындағы иммунохимиктер иммуноглобулин құрылысын зерттегенде моноклонды антидене қолдана бастаған. Қазіргі кезде моноклонды антиденелерді дүние жүзіндегі фармацевтикалық өндірістерінде шығарады, өйткені олар иммунологиялық зерттеулерде маңызды рөл атқарады. Олады ерекшелі фенотиптік маркерлері бар жасушаларды іріктеуді; әр жасушалар бетіндегі молекулалардың қызметтерін анықтауда; антигендердің күрделі қоспаларын талдауда; әр даму кезеңдегі, сонымен қатар, эмбриогенездегі жасушалардың антигендік құрамын талдауда және тағы басқа зерттеулерде пайдаланады.

Пайдаланылған әдебиеттер тізімі:

- ❑ Шортанбаев Ә.Ә., Қожанова С.В. “ Жалпы иммунология ” Алматы, 2008 ж.
- ❑ Альберт Сассон «БИО-технология:свершения и надежды» Мир,1987г. 132-148бб.
- ❑ Вершигора А.Е. “Общая иимунология” Киев, 1990
- ❑ <http://pismoref.ru/4274905656.html>
- ❑ <http://helpiks.org/4-10640.html>
- ❑ Суреттер алынған интернет сайттары:
www.popmedik.ru; www.zdorovek.org;