

## ГУМАНИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ОРГАНОИДОВ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ АЛЬТЕРНАТИВА ГЕННОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Рублева С.В.<sup>1</sup>, Кравец Р.И.<sup>1</sup>, Воронцов А. А.<sup>1</sup>

Научный руководитель – канд. хим. наук, доцент Курушкин М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Университет ИТМО

sofiaru07@yandex.ru

### Введение

Моноклональные антитела (мАТ) представляют собой один из основных инструментов в лечении онкологических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний. Большинство моноклональных антител получают с помощью гибридомной технологии, которая основана на использовании клеток плазмочитов мышей. Эти клетки вырабатывают антитела, специфически связывающиеся с определёнными молекулами в организме. Однако мышинные антитела содержат эпитопы, которые являются чужеродными для человека. При введении таких антител в организм пациента может возникнуть иммунный ответ, приводящий к образованию антител против мышинных иммуноглобулинов (НАМА-ответ). Это может снизить эффективность препарата, ускорить его выведение из организма и повысить риск аллергических реакций. Для преодоления этого недостатка были разработаны методы, направленные на улучшение характеристик антител. Одним из наиболее распространённых методов является трансплантация участков гипервариабельных участков (CDR) мышинового антитела на человеческий каркас. Однако этот метод остаётся сложным, трудоёмким и дорогостоящим. Кроме того, он не всегда позволяет сохранить исходную аффинность связывания [2] и не гарантирует отсутствие иммуногенности из-за остаточных мышинных последовательностей. Альтернативные технологии, такие как трансгенные мыши с человеческими локусами иммуноглобулинов или фаговый дисплей, также не решают проблему полностью. Полученные антитела могут иметь неаутентичные посттрансляционные модификации при производстве в клеточных линиях животного происхождения. Таким образом, разработка принципиально нового подхода для получения полностью человеческих антител с нативным профилем модификаций и высокой аффинностью без сложных инженерных манипуляций становится важной задачей.

### Основная часть

В данной работе предлагается концепция биологической гуманизации терапевтических антител. Она основана на использовании трёхмерных культур человеческих органов - иммуно-органов. Суть концепции заключается в воссоздании естественного процесса созревания В-лимфоцитов и производства антител в условиях, имитирующих человеческий организм. Для этого используются клетки пациента и опухолевые органоиды, которые служат источником антигенов. Иммуно-органовид представляет собой уникальный комплекс клеток, полученный из биопсийного материала пациента. Он содержит опухолевые органоиды, сохраняющие разнообразие и окружение исходной опухоли, а также иммунные клетки пациента, например, мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС). В трёхмерной гидрогелевой матрице, содержащей факторы роста и хемокины, происходит самоорганизация клеток, в результате чего формируются ключевые структуры и функции вторичных лимфоидных органов, включая образование зародышевых центров [1]. В условиях иммуно-органовида опухолевые клетки постоянно выделяют различные антигены, с которыми взаимодействуют В-лимфоциты. Активированные В-клетки активно делятся, подвергаются соматической гипермутации и

антиген-зависимой селекции, в результате чего образуются клоны, продуцирующие антитела, обладающие высокой специфичностью к опухолевым антигенам. На завершающей стадии часть В-клеток преобразуется в плазматические клетки, выделяющие в культуральную среду моноклональные антитела, полностью идентичные человеческим. Эти антитела не содержат последовательностей, характерных для мышей, а их посттрансляционные модификации, такие как гликозилирование и фолдинг, полностью соответствуют нативным человеческим белкам. Это достигается благодаря использованию аутологических клеточных механизмов в процессе.

### **Выводы**

Технология, которая находится в разработке, направлена на создание уникальных терапевтических антител для лечения онкологических заболеваний и аутоиммунных расстройств. Также она может послужить основой для проведения доклинических исследований потенциальных молекул с целью определения их способности вызывать иммунный ответ. Данный подход имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с традиционной гуманизацией. Абсолютная гуманизация антител вырабатываются клетками человека, что исключает вероятность реакции иммунной системы на чужеродные антигены или неидентичные гликоформы. Персонализация антител направлена на уникальный антигенный профиль опухоли конкретного пациента, что значительно повышает вероятность успешного лечения. Высокая специфичность формирования антител происходит в оптимальных условиях, что способствует естественному отбору наиболее эффективных вариантов. Сокращение затрат времени и ресурсов исключает необходимость в сложных и длительных процессах генной инженерии, а получение антител занимает всего несколько недель, а не месяцев. Это позволяет организовать их производство в формате лабораторного сервиса. Результаты последних экспериментов подтверждают, что данная концепция может быть реализована. Они показали, что В-клетки можно поддерживать в культурах органоидов, стимулировать соматический гипермутагенез и получать функциональные антитела [2]. Дальнейшее развитие данной технологии предполагает использование микрофлюидных биореакторов для масштабирования и автоматизации процесса, а также применение методов секвенирования единичных клеток для мониторинга динамики клонов.

### **Литература**

1. Бибилова А. О., Арсеньев А. С., Денисов Е. В. Трехмерные органоидные модели для изучения взаимодействия опухоли и иммунной системы // *Гены и Клетки*. 2023. Т. 18, № 1. С. 12–21 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://genesells.ru/article/trehmernye-organoidnye-modeli-dlya-izucheniya-vzaimodejstviya-opuholi-i-immunnoj-sistemy/> (Дата обращения 27.02.2026).
2. Григорьева Т. В., Деев С. М. Технологии получения терапевтических антител: от гибридом к синтетическим библиотекам и органоидам // *Биоорганическая химия*. 2022. Т. 48, № 5. С. 515–530. <https://doi.org/10.31857/S013234232205008X>