

Разработка антител, специфичных к интерлейкину-11, для лечения онкологических заболеваний
Соколов Андрей Сергеевич

Аспирант

Институт биохимии и физиологии микроорганизмов РАН, Пушино, Россия
E-mail: 212sok@gmail.com

Разработка антител, специфичных к интерлейкину-11, для лечения онкологических заболеваний

Соколов А.С., Казаков А.С., Михайлов Р.В., Соловьев В.В., Мирзабеков Т.А., Пермяков С.Е., Пермяков Е.А.

ФГБУН Институт биологического приборостроения с опытным производством РАН, ул. Институтская, д.7, г. Пушино, Московская область, 212sok@gmail.com

Поскольку онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин смертности населения мира, разработка новых эффективных противораковых лекарственных средств, а также методов ранней диагностики рака, представляет собой одну из приоритетных задач в области биомедицинских разработок, имеющую важное социально-экономическое значение. Некоторые интерлейкины, включая интерлейкин-6 (IL-6) и родственный ему интерлейкин-11 (IL-11), способствуют выживанию, пролиферации и миграции широкого спектра раковых клеток. Основываясь на успехе существующих ингибиторов сигнального пути через IL-6, а также новейших литературных данных по роли IL-11 в онкогенезе, следует ожидать, что блокирование сигнального пути через IL-11 является перспективным подходом к терапии свыше 15 видов онкозаболеваний, включая рак простаты, молочной железы, легкого, а также большинство видов рака желудочно-кишечного тракта (например, рак поджелудочной железы). Описанные в литературе средства ингибирования сигнального пути IL-11 не дошли до этапа клинических исследований, причем часть из них мало пригодна для терапевтического применения. В этой связи, настоящая работа направлена на разработку терапевтических моноклональных человеческих антител, специфичных к IL-11, способных эффективно блокировать его сигнальное взаимодействие. Используя комбинаторные фаговые библиотеки Fab-фрагментов антител человека (разработка ООО «АНТЕРИКС», г.Пушино), методом фагового дисплея получена панель антител, специфичных к IL-11 человека, кроссреактивных с IL-11 макаки. Методом поверхностного плазмонного резонанса показано, что сродство полученных антител к IL-11 человека/макаки достигает 7/16 пМ. Методом иммуноферментного анализа показана способность анти-IL-11 антител ингибировать связывание IL-11 человека с внеклеточным сегментом рецептора IL-11 человека. Для пяти анти-IL-11 антител показана способность ингибировать активацию STAT3, индуцируемую IL-11 человека, при терапевтически значимых концентрациях антитела. Полученные функциональные анти-IL-11 антитела подлежат дальнейшей матурации, направленной на усиление их способности к ингибированию IL-11-зависимой активации STAT3. В сравнении с альтернативными подходами, направленными на блокирование сигнального пути через IL-11, разрабатываемые антитела обладают рядом преимуществ, включая максимальную избирательность действия и иммуносовместимость, а также длительный период полувыведения из организма. Разрабатываемые в проекте анти-IL-11 антитела способны стать основой инновационной терапии широкого спектра онкологических заболеваний, включая самые распространённые и наиболее опасные из них.

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства образования и науки Российской Федерации № 14.607.21.0097, RFMEFI60714X0097.

Слова благодарности

Всем кто помог в выполнении данного проекта