

Моноклональные антитела в неврологии: реалии и перспективы

М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Моноклональные антитела являются одним из наиболее быстро развивающихся направлений специфической терапии онкологических, инфекционных, аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваний. Основными мишенями моноклональных антител при аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваниях являются T- и B-лимфоциты, цитокины, комплемент, молекулы адгезии. В области нейродегенеративных заболеваний наибольшее число исследований проводится у пациентов с болезнью Альцгеймера, при которой мишенью для моноклональных антител является патологически измененный белок бета-амилоид, накапливающийся в паренхиме мозга. В обзоре представлены современные подходы к терапевтическому использованию фрагментов моноклональных антител в неврологии, с акцентом на их новом классе – нанотелах. Особое внимание уделено новым препаратам моноклональных антител анти-CD20 и анти-CD19 при рассеянном склерозе (окрелизумаб, офатумумаб) и оптикомиелите (инебилизумаб). Окрелизумаб является первым препаратом, доказавшим свою эффективность при первично прогрессирующем течении рассеянного склероза. Отмечаются значительные успехи в лечении оптикомиелита, при котором в настоящее время проводится первое мультицентровое исследование препарата инебилизумаб (MED1-551).

Ключевые слова: рассеянный склероз, демиелинизирующие заболевания, оптикомиелит, болезнь Альцгеймера, моноклональные антитела, нанотела.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шос., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: vincera@vincera.ru. Захарова М.Н.

Для цитирования: Захарова М.Н. Моноклональные антитела в неврологии: реалии и перспективы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 99–104.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.13

Monoclonal antibodies in neurology: current state and future development

Maria N. Zakharova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Monoclonal antibodies are one of the most fastly developing areas of specific therapy for cancer, infectious, autoimmune and demyelinating diseases. The main targets of monoclonal antibodies in autoimmune and demyelinating diseases are T and B-lymphocytes, cytokines, complement, and adhesion molecules. In the field of neurodegenerative diseases, the largest number of studies has been carried out in patients with Alzheimer's disease, in which monoclonal antibodies are targeted to brain aggregates of beta-amyloid. This review presents new therapeutic approaches to the use of antibody fragments, with a focus of their new class, nanobodies. A special attention is paid to new anti-CD20 and anti-CD19 monoclonal antibody drugs in multiple sclerosis (ocrelizumab, ofatumumab) and neuromyelitis optica (inebilizumab). Ocrelizumab is the first medication that proved to be effective in primary progressive multiple sclerosis. There have been significant advances in the treatment of neuromyelitis optica: the first multicenter study of Inebilizumab (MED1-551) is currently underway.

Keywords: multiple sclerosis, demyelinating diseases, neuromyelitis optica, Alzheimer's disease, monoclonal antibodies, nanobodies.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80. Research Center of Neurology. E-mail: vincera@vincera.ru. Zakharova M.N.

For citation: Zakharova M.N. [Monoclonal antibodies in the treatment of neurological diseases: current state and future development]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 99–104 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.13

Моноклональные антитела занимают сегодня ведущее место среди иммунобиологических препаратов. Это направление успешно развивается, особенно в области онкологических, инфекционных, аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваний. Создание препаратов на основе моноклональных антител стало возможным благодаря разработке технологии гибридизации, предложенной в 1975 г. G. Köhler, C. Milstein и N. Jerne (Нобелевская премия по физиологии и медицине, 1984).

Классические моноклональные антитела представляют собой высокоспецифичные антитела, продуцируемые одним клоном антителообразующих клеток, однородные по составу и способные связываться только с одной антигенной детерминантой. В 2008 г. экспертная группа ВОЗ утвердила рекомендации, касающиеся номенклатуры моноклональных антител. Международное непатентованное название моноклональных антител должно включать в себя общую основу "-mab" (от "monoclonal antibody") и подоснову, указывающую на источник получения моноклональных антител (рис. 1).

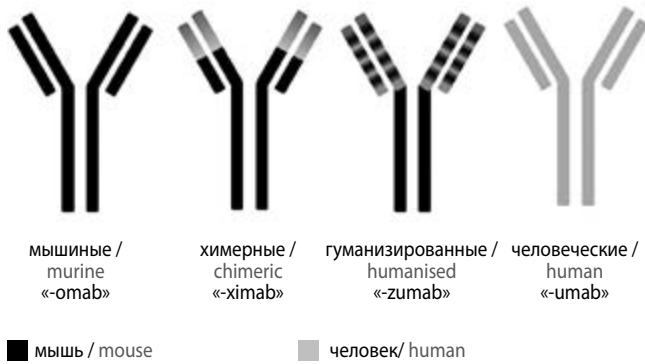


Рис. 1. Типы моноклональных антител в зависимости от источника получения

Fig. 1. Types of monoclonal antibodies by source of production

Классификация препаратов моноклональных антител основывается также на их точке приложения: анти-Т-клеточные, анти-В-клеточные, блокаторы рецепторов, ингибиторы цитокинов и т.д.

За последние 15 лет одобрено 50 препаратов этой группы, 300 находятся на различных стадиях исследований. В настоящее время разработано множество технологий, позволяющих усовершенствовать синтез моноклональных антител (метод фагового дисплея, метод гибридизации гибридом, создание трансгенных животных и др.) [1]. Усовершенствование метода гибридизации позволяет в настоящее время создать биспецифические антитела (метод гибридогибридизации, или квадромы).

На данный момент зарегистрировано только два биспецифических антитела, использующихся в онкологии:

1. Satumaxomab (Removab®) для лечения злокачественного асцита;

Таблица 1. Группы моноклональных антител

Table 1. Groups of monoclonal antibodies

	Мишень / Target	Препарат / Drug	Нозология / Disease
I. Анти-Т- и В-клеточные / Anti-T- and B-cell	CD52	алемтузумаб / alemtuzumab	Рассеянный склероз / Multiple sclerosis
	CD20	окрелизумаб, офатумумаб, ублитуксимаб / ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab	Рассеянный склероз / Multiple sclerosis
II. Анти-В-клеточные / Anti-B-cell			ритуксимаб / rituximab
		обинутузумаб / obinutuzumab	Полинейропатия, ассоциированная с анти-MAG-антителами / Anti-MAG polyneuropathy
	CD19	инебилизумаб / inebilizumab	Оптикомиелит / Neuromyelitis optica
III. Против компонентов системы комплемента / Anti-complement	C5	экулизумаб / eculizumab	Оптикомиелит, синдром Гийена-Барре / Neuromyelitis optica, Guillain-Barré syndrome
IV. Антицитокиновые / Anticytokine	IL-6R	тоцилизумаб / tocilizumab	Оптикомиелит / Neuromyelitis optica
	GM-CSF	MOR103	Рассеянный склероз / Multiple sclerosis
V. Против молекул адгезии / Anti-adhesion molecules	α_4 -интегрин / α_4 -integrin	натализумаб / natalizumab	Рассеянный склероз / Multiple sclerosis

2. Blinatumomab (Blinicyto®) для лечения острого рецидивирующего или рефрактерного острого лимфобластного лейкоза.

Регистрация Blinicyto® была проведена по укороченной схеме, его назвали «препаратом прорыва». Removab® связывается одним своим Fab-фрагментом с молекулой ЕpCAM (epithelial cell adhesion molecule) на поверхности опухолевой клетки, а вторым Fab-фрагментом – с молекулой CD3 на Т-лимфоцитах. В отличие от него, Blinicyto® связывается с молекулой CD3 на мембранах Т-лимфоцитов и с молекулой С19 на поверхности лейкоэмической клетки.

Основными механизмами действия моноклональных антител являются:

- антителозависимая цитотоксичность;
- комплемент-зависимая цитотоксичность;
- индукция апоптоза;
- нарушение сигнальной трансдукции;
- активация/ингибирование рецепторов.

К общим осложнениям использования моноклональных антител можно отнести:

- аллергические и инфузионные реакции;
- острые инфекции;
- активацию оппортунистических инфекций;
- системные воспалительные реакции;
- вторичные аутоиммунные нарушения;
- неопластические заболевания;
- образование нейтрализующих антител.

В настоящее время моноклональные антитела успешно применяют в терапии аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваний. В зависимости от механизма действия и мишеней, на которые направлены моноклональные антитела, можно выделить несколько групп препаратов (табл. 1).

Длительное время рассеянный склероз рассматривался как аутоиммунное заболевание, опосредованное Т-клетками, но в последнее время именно В-клеткам отводится ключевая роль в прогрессировании патологического процесса и поддержании хронического воспаления при данном заболевании. Наличие локальной В-клеточной пролиферации с образованием эктопических фолликулоподобных структур в мозговых оболочках является одним из ключевых факторов хронического воспаления при прогрессирующих формах рассеянного склероза. В-лимфоциты выполняют многочисленные эффекторные функции, включая синтез аутоантител, представление антигенов Т-лимфоцитам, перенос антигена с одной антигенпредставляющей клетки (макрофага) на другую (фолликулярные дендритные клетки), продукцию различных цитокинов – как про-, так и противовоспалительных.

Современное представление о роли В-клеток в патогенезе рассеянного склероза является основанием для разработки анти-В-клеточной терапии, направленной на деплецию В-клеток. Избирательная деплеция В-клеток является более благоприятной в связи с отсутствием нарушений врожденного иммунитета и субпопуляций Т-клеток.

В настоящее время существует пять препаратов анти-CD20-моноклональных антител: ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, ублитуксимаб, обинутузумаб. CD20 является гликозилированным трансмембранным фосфопротеином, который экспрессируется на пре-В-клетках, наивных В-клетках, В-клетках памяти, зрелых В-клетках и плазмобластах. CD20 участвуют в активации В-клеток, их дифференцировке, а также в регуляции трансмембранного транспорта кальция. Некоторыми исследователями выявлена субпопуляция CD3+ Т-клеток, экспрессирующая CD20, но значение этого факта пока не выяснено в случае применения анти-CD20-моноклональных антител.

В отличие от ритуксимаба, который доказал свою эффективность при тяжелых формах оптикомиелита, при рассеянном склерозе ритуксимаб не получил одобрения регуляторных органов.

Первым моноклональным анти-CD20-антителом, одобренным при рецидивирующем и первично прогрессирующем рассеянном склерозе, является окрелизумаб (Окревус®). Другие препараты этой группы (офатумумаб, ублитуксимаб) проходят II и III фазы клинических исследований [2].

К сожалению, применение всех моноклональных антител приводит к развитию побочных эффектов. Так, описано уже два случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии на фоне терапии окрелизумабом у больных рассеянным склерозом. Кроме того, зарегистрировано повышение частоты рака молочной железы при применении окрелизумаба.

В отличие от ритуксимаба, новый препарат анти-CD20-моноклональных – обинутузумаб (торговое название Газива®) показал свою эффективность у пациентов с нейропатией, ассоциированной с анти-MAG-антителами и встречающейся при различных моноклональных гаммапатиях и хронических лимфопролиферативных заболеваниях.

Многочисленные препараты моноклональных антител к молекуле CD19 разработаны и проходят клинические исследования при В-клеточных лимфопролиферативных за-

болеваниях: AFM11, блинатумомаб, MDX-1342, MOR208, SAR3419, SGN-CD19A [3].

При аутоиммунных заболеваниях ЦНС интерес представляют два препарата: XmA5871 и MEDI-551 (инибелизумаб). Препарат XmA5871 является гуманизированным моноклональным анти-С19 антителом, которое взаимодействует с В-клеточным антигенным рецептором (BCR) и FcγRIIB -ингибиторным рецептором. Этот препарат не вызывает деплецию В-клеток, а только тормозит их активацию. В настоящее время успешно проходят клинические исследования II фазы данного препарата при ревматоидном артрите и системной красной волчанке.

Понимание патогенеза оптикомиелита и эффективности ритуксимаба в 20 исследованиях со снижением частоты обострений на 50–90% явилось основанием для разработки новых анти-В-клеточных препаратов.

Препарат MEDI-551 (инибелизумаб) является гуманизированным каппа анти-CD19-моноклональным антителом, который проходит в настоящее время IIb фазу клинических исследований при оптикомиелите и уже доказал свою эффективность в первом мультицентровом клиническом исследовании [4]. В отличие от CD20, молекула CD19 начинает экспрессироваться раньше уже на стадии пре-В-клеток, она экспрессируется также плазматическими клетками. CD19+ плазматические клетки являются самой большой иммуноглобулин-секретирующей популяцией в периферической крови, костном мозге, селезенке и миндалинах. Эти плазматические клетки уже не экспрессируют CD20-молекулу. Кроме того, существует CD19- (не экспрессирующая CD19) субпопуляция плазматических клеток, которые позволяют поддерживать гуморальный иммунитет при различных инфекциях у больных, получающих анти-CD19-моноклональные антитела [5].

К препаратам анти-Т- и анти-В-клеточной терапии при рассеянном склерозе относится алемтузумаб (Лемтрада®), который был одобрен для применения при ремиттирующем рассеянном склерозе в 2013 г. в Евросоюзе, в 2014 г. – в США. В Российской Федерации препарат был зарегистрирован в 2016 г. Алемтузумаб является гуманизированным моноклональным антителом, селективно связывающимся с молекулой CD52 на поверхности циркулирующих Т- и В-лимфоцитов и в меньшей степени – на поверхности моноцитов, нейтрофилов и гемопоэтических стволовых клеток. Введение алемтузумаба приводит к неселективной деплеции Т- и В-лимфоцитов. Репопуляция лимфоцитов происходит в течение 3–12 мес, при этом В-лимфоциты восстанавливаются быстрее (в течение 6 мес) по сравнению с Т-лимфоцитами (12 мес). Хотя изначально количество В-клеток снижается (>85%), далее происходит значительная репопуляция незрелых В-клеток (увеличение их количества на 180%) и их созревание, наибольшее снижение касается В-клеток памяти, в первый месяц терапии – с уровня $0,92 \times 10^9$ до $0,0014 \times 10^9$ /л. Их количество возрастает очень медленно и достигает лишь 85% от исходного уровня через 12 мес. Именно это может в первую очередь обуславливать эффективность препарата при рассеянном склерозе.

При введении алемтузумаба наблюдается сдвиг цитокинового профиля от про- к противовоспалительному и, соответственно, увеличение субпопуляций Tregs и Th2-клеток на фоне снижения Th1- и Th17-клеток. Рассматривается и возможность потенциального нейропротективного дей-

ствия за счет нейротрофических факторов (BDNF, PDG-T, CNTF).

В настоящее время выделены 4 группы больных, которым показана терапия алемтузумабом:

- 1) пациенты с высокой активностью течения заболевания, не получавшие ранее терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС);
- 2) пациенты с высокой активностью РС, резистентные к двум и более ПИТРС в течение года наблюдения;
- 3) пациенты с высоким риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии;
- 4) пациенты с активным течением ремиттирующего рассеянного склероза, ранее получавшие иммуносупрессивную терапию.

К самым серьезным осложнениям алемтузумаба относятся инфекционные (герпетические инфекции, листериозный менингит, легочные инфекции, вызванные *Nocardia spp.*) и вторичные аутоиммунные заболевания (аутоиммунные поражения щитовидной железы, особенно болезнь Грейвса, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, различные другие цитопении, аутоиммунные заболевания почек – синдром Гудпасчера и мембранозная нефропатия). В настоящее время зарегистрировано 32 случая листериозного менингита, один из них – в Российской Федерации с летальным исходом. Применение алемтузумаба требует тщательного мониторинга осложнений в течение 48 мес после последнего курса лечения.

К антицитокиновым препаратам, находящимся в клинических исследованиях при рассеянном склерозе и оптикомиелите, относятся:

- MOR103 – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело против гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF);
- моноклональные антитела против интерлейкинов IL-6 и IL-17.

GM-CSF регулирует пролиферацию, активацию и дифференцировку клеток миелоидного ряда, включая гранулоциты и моноциты. Особый интерес к GM-CSF обусловлен недавним открытием пула В-клеток памяти, продуцирующих GM-CSF, число которых резко повышено в крови больных рассеянным склерозом. Выявлена способность этих клеток переключать фенотип Th2 на фенотипы Th1 и Th17.

В настоящее время закончена Ib фаза клинического исследования препарата MOR103 в трех разных дозах в течение 20 нед. Доказана его переносимость и безопасность.

Секукинуаб (AIN457) – рекомбинантное моноклональное человеческое антитело, связывающее И17A. Препарат был одобрен для лечения псориаза. В связи с большим количеством инфекционных осложнений, вторая фаза клинических исследований данного препарата при рассеянном склерозе была остановлена по решению спонсора.

Тоцилизумаб (SA237) – анти-IL-6R моноклональное антитело, которое доказало свою эффективность в пилотных исследованиях (в Японии и Германии) при оптикомиелите. Частота обострений у больных на фоне приема тоцилизумаба снижается в 8–10 раз (с 3–4 обострений в год до 0,4). Кроме этого, применение тоцилизумаба уменьшает нейропатические боли, которые часто сопровождают поражение спинного мозга у больных с оптикомиелитом. Другим за-

болеванием, при котором начато исследование тоцилизумаба, является первичный ангиит ЦНС, при котором также оценивается эффективность других моноклональных антител (ритуксимаба, инфликсимаба, этанерцепта) в пилотных проектах.

Экулизумаб (Солирис®) – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело класса IgG к C5-компоненту комплемента. Связывая C5, препарат блокирует образование активных форм C5a и C5b и предотвращает образование мембраноатакующего комплекса C5b-9. Препарат изначально был одобрен для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного гемолитического уремического синдрома. Его применение связано с доказанной активацией системы комплемента при оптикомиелите в 100% случаев. В настоящее время проходит III фаза клинических исследований (PREVENT) у больных с серопозитивным по аквапорину-4 оптикомиелитом.

Препарат экулизумаб был исследован у пациентов при синдроме Гийена–Барре. В настоящее время проходит вторая фаза клинических исследований на 35 больных с острой моторной аксональной невропатией в Японии.

Применение препаратов, блокирующих систему комплемента, приводит к высокому риску развития инфекции, в частности менингококковой. При применении экулизумаба у больных с оптикомиелитом риск развития менингококкового сепсиса повышается в 1000–2000 раз. При этом предварительная вакцинация четырехвалентной вакциной эффекта не оказывает. В связи с этим всегда необходимо обсуждение соотношения риска и пользы от применения новых агрессивных препаратов. Рекомендована антибиотикотерапия на весь период лечения препаратом экулизумаб.

Натализумаб (Тизабри®) является первым препаратом моноклональных антител, который начали использовать при рассеянном склерозе. Натализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, которое селективно ингибирует молекулу клеточной адгезии – α 4-интегрин. Следствием этого является нарушение взаимодействия α ₄-интегрина на поверхности лимфоцитов с молекулами клеточной адгезии VCAM-1 (Vascular cellular adhesion molecule-1) на поверхности эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера, что препятствует проникновению лимфоцитов из венул и капилляров в ЦНС. Результатом действия данного препарата является уменьшение иммунного воспаления в паренхиме мозга. Высокая эффективность натализумаба была показана в двух крупных клинических исследованиях при ремиттирующем рассеянном склерозе (AFFIRM и SENTINEL).

Однако натализумаб является препаратом, с которым связано такое осложнение, как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). По состоянию на август 2018 г. зарегистрировано 792 случая ПМЛ на фоне приема натализумаба, из которых 3 – в Российской Федерации. Основными факторами риска развития ПМЛ на фоне приема натализумаба являются:

- 1) наличие антител к вирусу JCV в крови;
- 2) прием иммуносупрессоров в анамнезе;
- 3) продолжительность терапии натализумабом более 2 лет.

Кроме классического варианта ПМЛ встречаются его атипичные формы, что значительно затрудняет диагностику.

К ним относятся менингеальная форма, церебеллярно-клеточная нейронопатия и корковая форма. Более того, развитие ПМЛ возможно и после отмены натализумаба, что требует постоянного клинического и МРТ-мониторинга в течение 6 мес после последнего введения. Для уменьшения выраженности ПМЛ и снижения риска летальности проводится высокообъемный плазмаферез для удаления натализумаба. Своевременное прекращение приема препарата и проведение плазмафереза у больных с ПМЛ на доклинической стадии снижает летальность с 80% до 20%.

При болезни Альцгеймера стратегия применения моноклональных антител несколько иная. Все разработанные препараты (бапинеизумаб, соланезумаб, адуканумаб) направлены против различных эпитопов патологической формы бета-амилоида, накапливающейся в паренхиме мозга. Наибольшую эффективность в доклинических и клинических исследованиях показал полностью человеческий адуканумаб, селективно связывающийся с агрегированными формами бета-амилоида, включая как растворимые олигомеры, так и нерастворимые фибриллы. У трансгенных Tg2576 мышей аналог адуканумаба показал способность проникать через гематоэнцефалический барьер и уменьшать количество растворимого и нерастворимого бета-амилоида в дозозависимой манере. В клинических исследованиях 1b-фазы (PRIME) препарат доказал свою эффективность, что коррелирует с данными ПЭТ с фторбетапиром F18. Ежемесячное внутривенное введение больным препарата в дозах 1, 3, 6 и 10 мг/кг веса в течение года показало его дозо- и время-зависимый эффект.

В настоящее время проводится два клинических исследования (3 фаза) с продольной и легкой формами болезни Альцгеймера. Самым тяжелым осложнением при применении моноклональных антител при болезни Альцгеймера является развитие синдрома ARIA (от англ.: Amyloid-Related Imaging Abnormalities), характеризующиеся развитием отека мозга. Особенно часто он наблюдается у носителей аллеля ApoE-ε4 (ARIA-E), у которых частота этого осложнения в группе 10 мг/кг веса составила 55% против 17% у остальных больных [6].

Новым поколением биологических активных молекул с уникальными свойствами являются **нанотела**, или однодоменные антитела (single-domain antibodies). Их особенностями и преимуществами являются:

- малые размеры (молекулярная масса 15 кДа) и хорошая проницаемость через гематоэнцефалический барьер и клеточные мембраны;
- устойчивость к высоким температурам и изменениям pH среды;
- легкая воспроизводимость;
- особая способность связывать активные центры ферментов, изменять межбелковые связи и конформационную структуру белков;
- низкая иммуногенность;
- низкая токсичность.

Нанотела были созданы благодаря открытию R. Namer с соавторами в 1993 г. уникальных иммуноглобулинов в сыворотке верблюдов (*Camelus dromedaries*) (Нобелевская премия по физиологии и медицине, 2011 г.). Эти антитела состоят из димеров тяжелых цепей, при этом легкие цепи иммуноглобулинов отсутствуют. Они получили название *heavy-chain-only antibodies* (HCAbs). Было выявлено, что у *Верблюдовых*, единственного семейства подотряда *Мозоле-*

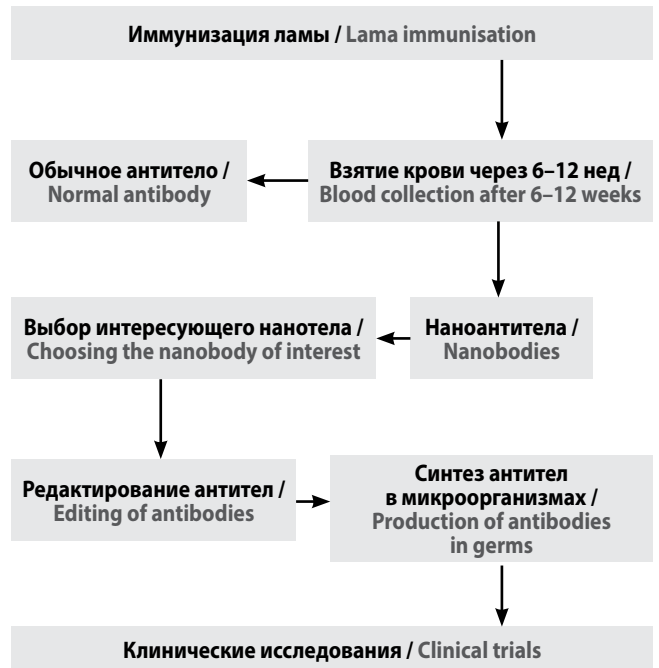


Рис. 2. Процедура получения нанотел

Fig. 2. Procedure of nanobody production

ногих (верблюды, ламы, викунии), эти антитела составляют 30–75% всех циркулирующих иммуноглобулинов (рис. 2). Отсутствие легких цепей не ухудшает их свойств взаимодействия с соответствующими мишенями [7].

В 2001 г. биотехнологическая компания Ablynx (Бельгия) начала иммунизацию лам для получения антител. Некоторые были созданы на основе HCAbs генно-инженерными методами (например, методом фагового дисплея) и представляют собой однодоменные вариабельные фрагменты тяжелых цепей верблюжьих антител [8].

Первым лекарственным препаратом-нанотелом является каплализумаб (торговое название Кабливи®) для лечения острой тромботической тромбоцитопенической пурпуры, его регистрация FDA ожидается в феврале 2019 года [9]. В настоящее время разрабатываются нанотела – модуляторы иммунного ответа, направленные против Fc-рецепторов хемокинов, цитокинов, эктоэнзимов.

Некоторые нанотела активно исследуются при нейродегенеративных заболеваниях, в первую очередь, при болезнях Альцгеймера и Паркинсона. Так, при болезни Паркинсона созданы два препарата нанотел: VN14×PEST и NbSyn87×PEST, способные конформационно изменять олигомеры альфа-синуклеина и предотвращать формирование фибрилл [10]. При болезни Альцгеймера специфические фрагменты антител *in vitro* и *in vivo* способны ингибировать агрегацию бета-амилоида и предотвращать индуцированную им цитотоксичность. При прионных болезнях способность нанотел менять конформационную структуру белка также представляет большой интерес. Была показана способность нанотел предотвращать образование токсичного приона PrP^{sc} *in vitro* [11].

Доставка нанотел может осуществляться с помощью аденоассоциированных вирусных векторов или плазмид.

Таким образом, в настоящее время достигнуты значительные успехи в создании нового поколения моноклональных антител для лечения первично прогрессирующего рассеянного склероза, оптикомиелита, болезни Альцгеймера и других патологий. Однако новые препа-

раты требуют тщательного мониторинга и разработки программ по управлению рисками в связи с развитием тяжелых осложнений, особенно ПМЛ, менингококкового и листериозного менингита, аутоиммунных заболеваний.

Список литературы/References

1. Gajofatto A., Turatti M. Investigational immunosuppressants in early-stage clinical trials for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Invest Drugs* 2018; 27(3): 273-286. DOI: 10.1080/13543784.2018.1442437. PMID: 29455558.
2. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L. et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 209-220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468. PMID: 28002688.
3. Forsthuber T.G., Cimbora D.M., Ratchford J.N. et al. B cell-based therapies in CNS autoimmunity: differentiating CD19 and CD20 as therapeutic targets. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418761697. DOI:10.1177/1756286418761697. PMID: 29593838.
4. Paul F., Murphy O., Pardo S., Levy M. Investigational drugs in development to prevent neuromyelitis optica relapses. *Expert Opin Invest Drugs* 2018; 27(3): 265-271. DOI: 10.1080/13543784.2018.1443077. PMID: 29465257.
5. Arumugakani G., Stephenson S.J., Newton D.J. et al. Early emergence of CD19-negative human antibody-secreting cells at the plasmablast to plasma cell transition. *J Immunol* 2017; 198(12): 4618-4628. DOI: 10.4049/jimmunol.1501761. PMID: 28490574.
6. van Dyck C.H. Anti-amyloid- β monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: pitfalls and promise. *Biol Psychiatry* 2017; 83(4): 311-319. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.010. PMID: 28967385
7. Hamers-Casterman C., Atarhouch T., Muyldermans S. et al. Naturally occurring antibodies devoid of light chains. *Nature* 1993; 363(6428): 446-448. DOI: 10.1038/363446a0. PMID: 8502296.
8. Rissiek B., Koch-Nolte F., Magnus T. Nanobodies as modulators of inflammation: potential applications for acute brain injury. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 344. DOI: 10.3389/fncel.2014.00344. PMID: 25374510.
9. Peyvandi F., Scully M., Kremer Hovinga J.A. et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2017;15(7): 1448-1452. DOI: 10.1111/jth.13716. PMID: 28445600
10. Butler D.C., Joshi S.N., De Genst E. et al. Bifunctional anti-non-amyloid component α -Synuclein nanobodies are protective in situ. *PLoS One* 2016; 11(11): e0165964. DOI: 10.1371/journal.pone.0165964. PMID: 27824888.
11. Muyldermans S. Nanobodies: natural single-domain antibodies. *Annu Rev Biochem* 2013; 82: 775-797. DOI: 10.1146/annurev-biochem-063011-092449. PMID: 23495938.

Информация об авторах: Захарова Мария Николаевна — д.м.н., зав. 6 неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Maria N. Zakharova, D.Sci. (Med.), Head of the 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.