

ANTICORPI MONOCLONALI

Gli anticorpi (immunoglobuline), sono molecole complesse prodotte dai linfociti B, cellule che fanno parte del sistema di difesa del corpo umano (sistema immunitario), in risposta alla presenza di un'altra molecola, detta antigene, estranea all'organismo (ad esempio, batteri, virus ecc). A volte, il sistema immunitario identifica erroneamente i propri organi o tessuti normali come estranei e produce anticorpi contro di essi (auto-anticorpi) aggredendoli. Questo processo è la causa delle malattie autoimmuni quali, ad esempio, l'artrite reumatoide e la sclerosi multipla.

Gli anticorpi riconoscono in modo specifico la sostanza estranea da combattere (antigene) grazie alla sua conformazione e hanno il compito di neutralizzarne l'effetto.

Gli anticorpi monoclonali (MAB) sono molecole prodotte in laboratorio, a partire dai linfociti B estratti dalla milza del topo, e fuse con cellule tumorali del sangue (cellule di mieloma) che hanno la caratteristica di essere immortali. Queste cellule fuse, chiamate ibridoma, sono coltivate singolarmente, in altre parole sono clonate (una cellula in un pozzetto). La singola cellula divenuta immortale successivamente si divide formando un clone di cellule identiche capaci di produrre quantità illimitate dello stesso anticorpo chiamato, appunto, monoclonale che può essere purificato. Gli anticorpi monoclonali sono progettati per riconoscere specificamente un unico, determinato antigene e si legano ad esso neutralizzandolo.

Esistono quattro tipi di anticorpi monoclonali (MAB):

-*murini* (-omab), interamente derivati da cellule di topo. Possono portare a una reazione allergica negli esseri umani

- *chimerici* (-ximab), ottenuti mediante tecniche di biologia molecolare che consentono di sostituire alcune parti dell'anticorpo monoclonale derivato da cellule di topo (la regione costante) con la corrispondente parte di proteina di origine umana. Possono causare allergia

- *umanizzati* (-zumab), derivati principalmente da cellule umane ad eccezione della parte dell'anticorpo che si lega all'antigene bersaglio

- *umani* (-umab), interamente derivati da cellule umane

I MAB possono essere prodotti in grandi quantità contro gli antigeni derivanti da una serie di malattie infiammatorie, di infezioni e di tumori sono utilizzati sia per scopi diagnostici, sia per scopi terapeutici. Inoltre, sono impiegati anche per potenziare le difese naturali del corpo.

I MAB possono essere legati (coniugati) a farmaci o a molecole radioattive (radioimmunoterapia) per veicolare e indirizzare con estrema precisione il principio attivo verso il suo bersaglio. In questo modo si evita di coinvolgere altre parti dell'organismo riducendo gli effetti indesiderati e aumentando le probabilità di efficacia della terapia. La radioimmunoterapia è una tecnica che viene applicata soprattutto nella cura dei tumori.

Gli anticorpi monoclonali possono essere impiegati anche per determinare la presenza (diagnosticare) di un antigene specifico ed eventualmente misurarne la quantità. Sono quindi utilizzati per individuare antigeni di agenti infettivi, quali virus e batteri, come pure proteine specifiche e antigeni presenti sulle cellule tumorali (markers tumorali). Gli anticorpi monoclonali possono essere impiegati anche nei kit diagnostici domestici quali, ad esempio i test di gravidanza

MAB ad attività antinfiammatoria

Questi MAB esercitano un'azione antinfiammatoria perché il loro antigene bersaglio è costituito da sostanze coinvolte nell'infiammazione come, ad esempio, il TNF- α . Il TNF- α (tumor necrosis factor alfa) è coinvolto nella comparsa dell'insieme dei disturbi (sintomi) che si riscontrano nelle malattie infiammatorie su base autoimmune quali, ad esempio, l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica.

Anticorpi monoclonali (MAB) ad attività antitumorale

Questi anticorpi monoclonali riconoscono e si legano a fattori fondamentali per lo sviluppo delle cellule tumorali oppure ad antigeni derivanti da alcuni tipi di tumori come, ad esempio, l'HER-2, nei tumori della mammella. MAB ad attività antitumorale sono anche quelli diretti contro i "check-point immunologici" che vengono utilizzati in immunoterapia.

Le cellule tumorali possono evitare di essere riconosciute dal sistema immunitario o bloccare l'attività del sistema immunitario stesso. Alcuni MAB, specifici, hanno la capacità di attivare la risposta del sistema di difesa dell'organismo (risposta immunitaria) contro i tumori in diversi modi:

- *segnalando la presenza di cellule tumorali*, le cellule tumorali rivestite dai MAB possono essere più facilmente scoperte e distrutte dal sistema immunitario
- *attivando la distruzione della membrana cellulare*, alcuni MAB possono innescare una risposta del sistema immunitario che può distruggere la membrana delle cellule tumorali
- *bloccando la crescita cellulare*, alcuni anticorpi monoclonali bloccano la crescita delle cellule tumorali
- *prevenendo la crescita dei vasi sanguigni*, affinché un tumore cresca, e sopravviva, deve essere nutrito. Alcuni MAB bloccano l'interazione tra le cellule e le proteine necessarie per lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni
- *bloccando gli inibitori del sistema immunitario*, alcune proteine che si legano alle cellule del sistema immunitario regolano l'attività del sistema stesso. I MAB si legano a queste proteine bloccando l'inibizione del sistema immunitario e promuovendo l'attività contro le cellule tumorali
- *attaccando direttamente le cellule tumorali*, alcuni MAB possono aggredire direttamente la cellula tumorale attivando una serie di eventi all'interno della cellula stessa che portano alla sua autodistruzione
- *veicolando isotopi radioattivi*, per le sue caratteristiche di elevata affinità, un anticorpo monoclonale può essere progettato come mezzo di trasporto di altre terapie. Quando un anticorpo monoclonale è legato a una particella radioattiva, la trasporta direttamente alle cellule tumorali bersaglio minimizzando, così, l'effetto delle radiazioni sulle cellule sane. Questa variazione della radioterapia tradizionale è chiamata *radioimmunoterapia*
- *veicolando farmaci chemioterapici*, alcuni MAB vengono legati a un farmaco chemioterapico per trasportarlo direttamente alle cellule tumorali evitando l'effetto distruttivo sulle cellule sane
- *legandosi a cellule tumorali e a cellule immunitarie*, alcune terapie utilizzano la combinazione di due anticorpi monoclonali, uno rivolto alla cellula tumorale e uno rivolto a una specifica cellula del sistema immunitario. Questa combinazione può aumentare l'efficienza dell'attacco del sistema immunitario alle cellule tumorali