



انواع آنتی‌بادی‌های منوکلونال دارویی

دکتر نگار متقی دستجردی^۱، دکتر محمد سلطانی رضایی راد^۱، دکتر محمد شریف زاده^۲

۱. گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

فرمت نام یک آنتی‌بادی منوکلونال بدین صورت است: پیشوند - هدف - نژاد منبع - پسوند (جدول ۱) که در آن، پیشوند، پیشوندی منحصر به فرد برای شناسایی محصول؛ هدف، معمولاً یک شناسه سه حرفی برای بیماری یا هدف؛ نژاد منبع، شناسه‌ای ۱ یا ۲ حرفی از منبع حیوانی؛ پسوند، برای آنتی‌بادی‌های منوکلونال mab، می‌باشد (جدول ۲). به‌عنوان مثال، محصول ریتوکسیمب (ریتوکسان) نخستین آنتی‌بادی منوکلونال کایمیریکی بود که در آمریکا برای درمان بدخیمی تایید شد. نام این محصول به این صورت ترجمه می‌شود؛ ری (ri): پیشوند منحصر به فرد، تو (tu): تومور، کسی (xi): کایمیریک، مب (mab): آنتی‌بادی منوکلونال. این

در شماره‌های قبل با کلیات، تولید، مزایا، مکانیسم عمل و انواع آنتی‌بادی‌های منوکلونال دارویی آشنا شدیم. در این مقاله، در ادامه بحث آشنایی با آنتی‌بادی‌های منوکلونال دارویی، ابتدا با نحوه نام‌گذاری این دسته از داروها آشنا شده و سپس آنتی‌بادی‌های منوکلونال دارویی که تا سال ۲۰۱۴ مورد تایید FDA قرار گرفته‌اند، معرفی می‌گردند.

■ نام‌گذاری آنتی‌بادی‌های منوکلونال

به‌دلیل روند رو به رشد استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال در پزشکی، انجمن USAN دستورالعمل‌هایی برای نام‌گذاری ارائه کرده است.

جدول ۱- نام گذاری محصولات آنتی بادی های منوکلونال (۲).

نژاد منبع	هدف
a: رت	tu/t: تومور
axo: کایمر موش - رت	li/l: ایمونومدولاتور
e: همستر	ba/b: باکتریایی
i: پریمات	ci/c: قلبی - عروقی
zu: انسانی شده	f:fu/f: ضد قارچ
o: موش	ki/k: اینترلوکین
xi: کایمریک	ne/n: نوروها به عنوان اهداف
xizu: کایمریک - انسانی شده	so/s: استخوان
u: کاملاً انسانی شده / انسان	vi/v: ویروس ها، اهداف ضدویروسی

آنتی بادی یک آنتی بادی منوکلونال کایمریک (موش - انسان) است که CD20 را در سلول های B هدف قرار می دهد. این دارو برای درمان لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول pre-B و NHL مورد استفاده قرار می گیرد (۱، ۲).

در صورتی که آنتی بادی برچسب رادیواکتیو داشته باشد، سمبل ایزوتوپ و عدد جرمی قبل از نام USAN آنتی بادی قرار گرفته و یک لغت مجزا برای شناسایی کونژوگه بین برچسب رادیواکتیو و آنتی بادی منوکلونال مورد استفاده قرار می گیرد. نمونه ای از یک آنتی بادی منوکلونال با برچسب رادیواکتیو Zeva- 90Y-ibritumomab tiuxetan (lin) است که 90Y-ibritumomab tiuxetan (lin) ایزوتوپ و عدد جرمی، موشی، پیشوند منحصر به فرد، tum موشی، موشی، mab آنتی بادی منوکلونال و tiuxetan کونژوگه آن است. این یک آنتی بادی منوکلونال موشی است که CD20 در سلول های B نشان دار شده با yttrium-90 را با شلات تیوگرتان هدف قرار داده

جدول ۲- نمونه ای از نامگذاری انواع آنتی بادی های منوکلونال دارویی

موشی	آمینواسیدهای کاملاً موشی	موشی O: موشی مثال: مورمب (mur _o monab)
کایمریک	نواحی ثابت (C) انسانی + متغیر (V) موشی	«کسی» (xi): کایمریک مثال: ریتوکسیمب (ritux _{xi} mab)
انسانی شده	CDRهای موشی	«زو» (zu): انسانی شده مثال: آلمتوزومب (alemtuz _u mab)
انسانی	آمینواسیدهای کاملاً انسانی	«او» (u): انسانی مثال: آدالیمومب (adalim _u mab)

مورد تایید قرار گرفت (۷). پیشرفت‌های بعدی زمانی حاصل شد که تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال کاملاً انسانی با استفاده از فناوری نمایش فاژی به صورت *in vitro* و موش‌هایی از نژادهای مختلف که دومین‌های متغیر انسانی را بیان می‌کنند، امکان‌پذیر شد. روش‌های مولکولی برای حذف بخش‌هایی از زنجیره‌های ایمونوگلوبولین موشی که در اتصال به آنتی‌ژن نقشی ندارند، و جایگزینی آن‌ها با توالی‌های انسانی مورد استفاده قرار گرفت. نخستین آنتی‌بادی منوکلونال انسانی شده که به‌عنوان یک ماده دارویی مورد استفاده قرار گرفت، یک آنتی‌بادی منوکلونال ضد CD25 بود که برای ساپرس کردن واکنش پس از پیوند کاربرد داشت. آنتی‌بادی‌های منوکلونال محرک سیستم ایمنی نیز ایجاد شده‌اند که قادر به هدف قرار دادن مسیرهای پیام‌رسانی سیستم ایمنی و سرطان هستند.

در سال ۱۹۹۸، ترستوزومب (هرسپتین)، یک IgG1 انسانی شده که به بخش خارج سلولی رسپتور Her-2/neu (از اعضای خانواده EGFR) متصل می‌شود، برای درمان سرطان سینه دارای افزایش بیان Her-2 مورد تایید قرار گرفت (۸).

در سال ۲۰۰۰ جمتوزومب ازگامیسین (مایلوتارگ)، یک IgG4 انسانی شده ضد CD33 به‌صورت کوئژوگه با کالیکامایسین (یک آنتی‌بیوتیک سائیتوتوکسیک) برای درمان لوسمی میلوپیدی حاد مورد تایید FDA قرار گرفت. جمتوزومب ازگامیسین نمونه‌ای از یک آنتی‌بادی منوکلونال کوئژوگه شده با یک توکسین (ایمونوتوکسین) است (۹). در سال ۲۰۰۱ آلمتوزومب (کمپس) یک

و در درمان لنفوم غیرهوجکین مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳-۱).

■ آنتی‌بادی‌های منوکلونال تایید شده دارویی

استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال برای درمان، با آنتی‌بادی‌های منوکلونال موشی آغاز شد. نخستین آنتی‌بادی منوکلونال مورد تایید FDA یک آنتی‌بادی منوکلونال ضد CD3 با نام موژمب (OKT3) بود که در سال ۱۹۸۶ برای درمان رد پیوند اعضا مورد استفاده قرار گرفت (۴).

با این وجود، به‌منظور غلبه بر مشکلات همراه با مصرف آنتی‌بادی‌های منوکلونال موشی (واکنش‌های آلرژیک، و القای آنتی‌بادی‌های ضد دارو)، در سال ۱۹۸۴ کایمیریزاسیون (با پیوند دومین کامل اختصاصی آنتی‌ژن از یک آنتی‌بادی موشی به دومین‌های ثابت از یک آنتی‌بادی انسانی با استفاده از روش‌های مهندسی ژنتیک) ایجاد شد (۵). ریتوکسیمب (ریتوکسان) یک آنتی‌بادی منوکلونال کایمیریک موش - انسان علیه CD20 نخستین آنتی‌بادی منوکلونال بود که در سال ۱۹۹۷ توسط FDA برای درمان بدخیمی مورد تایید قرار گرفت (۶).

از آن زمان تاکنون حدود ۱۵ آنتی‌بادی منوکلونال مختلف برای درمان تومورهای جامد و خونی، مورد تایید قرار گرفته است. در بین سال‌های ۱۹۸۴ تا ۱۹۸۸ کایمیریزاسیون و انسانی شدن آنتی‌بادی‌های منوکلونال حاصل شد.

در سال ۲۰۰۴، ستوکسیمب (اریتوکس)، یک IgG1 کایمیریک علیه Her-1 (یکی از اعضای خانواده EGFR) برای درمان کارسینوما کولورکتال

ایپیلیومومب، ترمیلیومومب، و MDX-1106 جالب توجه هستند. ایپیلیومومب یک آنتی‌بادی منوکلونال IgG1 انسانی ضد CTLA-4 است که سبب مهار تحمل ایمنی محیطی می‌شود. این دارو در حال حاضر برای درمان ملانوم مورد تایید قرار گرفته است (۱۴). مشابه ایپیلیومومب، ترمیلیومومب یک آنتی‌بادی منوکلونال IgG2 انسانی است که در فازهای یک و دو آزمون‌های بالینی برای ارزیابی پروفایل فارماکولوژیک آن در ملانوم متاستاتیک و کارسینومای متاستاتیک سلول کلیه در حال مطالعه قرار دارد (۱۵، ۱۶). MDX-1106 یک IgG4 کاملاً انسانی است که به‌طور اختصاصی PD1 که یک گیرنده واسطه در عملکردهای ایمونوساپرسیو سلول‌های T است را مورد هدف قرار می‌دهد (۱۷). این دارو نیز در فازهای ۱ و ۲ آزمون‌های بالینی برای درمان تومورهای جامد مختلف در حال بررسی است (۱۸، ۱۹).

به علاوه، موش‌های تراریخته‌ای ساخته شده‌اند که توانایی تولید آنتی‌بادی‌های موشی را نداشته و در عوض قادر به تولید آنتی‌بادی‌های انسانی هستند (جایگزینی با ژن‌های آنتی‌بادی‌های انسانی) (۲۰). نخستین آنتی‌بادی منوکلونال کاملاً انسانی که در سال ۲۰۰۶ با این سیستم ساخته شد، وکتیبیکس (یک آنتی‌بادی IgG2 انسانی) بود.

فناوری تراژن، ابزاری قدرتمند در تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال کاملاً انسانی برای طیف وسیعی از اهداف دارویی است، در حالی که فناوری نوترکیب، راهی برای بهبود ویژگی‌های فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک آنتی‌بادی‌های درمانی، با تولید انواع مختلف سازه‌های آنتی‌بادی

آنتی‌بادی منوکلونال IgG1 انسانی شده ضد CD52 برای درمان لوسمی لنفوسیتیک مزمن مقاوم به دارو مورد تایید قرار گرفت (۱۰).

نخستین ماده آنتی‌آنژیوژن (ضد‌رگزی) مورد تایید FDA برای استفاده بالینی، بواسیزومب (آواستین) بود که یک فرم انسانی شده از یک آنتی‌بادی منوکلونال موشی علیه VEGF165 بود. این دارو در سال ۲۰۰۴ به‌عنوان خط اول درمان برای سرطان کولورکتال متاستاتیک به همراه سایر داروهای شیمی‌درمانی (ایرینوتکان، 5-FU، لوگورین) مورد تایید قرار گرفت و پس از آن در سرطان‌های دیگری همچون لوسمی میلوپیدی حاد، مولتیپل میلوما، سرطان سینه، ملانوم، سرطان پروستات و ... نیز مورد استفاده واقع شد. در سال ۲۰۰۶ FDA رانیبیزومب (لوسنتیس) را که یک آنتی‌بادی ضد VEGF بود برای درمان دژنراسیون موکولار وابسته به سن تایید نمود (۱۱).

آنتی‌بادی‌های منوکلونال اختصاصی دو آنتی‌ژن که اصطلاحاً bispecific خوانده می‌شوند، گروهی از آنتی‌بادی‌های منوکلونال با چندین دومین اتصال در یک سازه هستند که امکان برهمکنش با دو آنتی‌ژن هدف را فراهم می‌سازند (۱۲). نخستین آنتی‌بادی منوکلونال bispecific برای استفاده بالینی در سال ۲۰۰۹ مورد تایید قرار گرفت که نام آن کاتومکسومب بود. این دارو یک آنتی‌بادی منوکلونال کایمربیک (موش-رت) اختصاصی برای CD3 و مولکول چسبندگی سلول اپیتلیال بود که برای درمان آسیت‌های بدخیم مورد استفاده قرار گرفت (۱۳).

در میان آنتی‌بادی‌های منوکلونال کاملاً انسانی،

آن‌ها دارند. پرکاربردترین آن‌ها آنتی‌بادی‌های ضد سایتوکاین است، به خصوص آنتی‌بادی ضد TNF α (آدالیمومب)، و همچنین ضد CD20 و ضد CD25. در جدول (۳) آنتی‌بادی‌های منوکلونال دارویی که تا سال ۲۰۱۴ مورد تایید FDA یا اتحادیه‌ی اروپا قرار گرفته است ارائه شده است.

مانند آنتی‌بادی‌های bispecific، دی‌بادی‌ها و سایر انواع، و فعالیت‌های مختلف عملکردی، مانند کاتالیز، ورود به سلول، و مقلد آنتی‌ژن می‌باشد. بیماری‌های خودایمنی از جمله آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده، مولتیپل اسکلروز، لوپوس اریتروماتوز، گروه دیگری از بیماری‌ها هستند که آنتی‌بادی‌های منوکلونال کاربرد وسیعی در درمان

جدول ۳- فهرست آنتی‌بادی‌های منوکلونال تایید شده تا سال ۲۰۱۴ (۲۱)

نام غیر اختصاصی بین‌المللی	نام تجاری	هدف؛ نوع	اندیکاسیونی که نخستین بار مورد تایید یا بررسی قرار گرفت	نخستین سال تایید در اتحادیه اروپا	نخستین سال تایید در FDA
مِپِلِزومب	+	IgG1 ؛IL-5 انسانی شده	آسم ائوزینوفیلیک شدید	¥	¥
نِسیتومومب	+	IgG1 ؛EGFR انسانی	سرطان ریه‌ی سلول غیر کوچک	NA	¥
بلیناتوممب	+	CD19، CD3 bispecific tandem scFv موشی	لوسمی لنفوبلاستیک حاد	NA	¥
نیولومب	اُپدیو	IgG4 ؛PD1 انسانی	ملانوم، سرطان ریه سلول غیر کوچک	¥	¥
دینوتوکسیمب	+	IgG1 ؛GD2 کایمیریک	نوروبلاستوما	¥	NA
سِکو کینومب	+	IgG1 ؛IL-17a انسانی	سوریاژیس	¥	¥
اِولگومب	+	IgG2 ؛PCSK9 انسانی	کلسترول بالا	¥	¥

ادامه جدول ۳

نام غیر اختصاصی بین‌المللی	نام تجاری	هدف؛ نوع	اندیکاسیونی که نخستین بار مورد تایید یا بررسی قرار گرفت	نخستین سال تایید در اتحادیه اروپا	نخستین سال تایید در FDA
پمبرولیزومب	کیترودا	IgG4؛ PD1 انسانی شده	ملانوم	۴	۲۰۱۴
رَموسیرومب	سیرامزا	IgG1؛ VEGFR2 انسانی	سرطان معده	منتظر تصمیم اتحادیه	۲۰۱۴
وَدُلِیزومب	انتیویو	اینترگرین $\alpha 4\beta 7$ ؛ IgG1 انسانی شده	کولیت اولسراتیو، بیماری کرون	۲۰۱۴	۲۰۱۴
سیلتوکسیمب	سیلوانت	IgG1؛ L-6 کایمیریک	بیماری کسلمن	۲۰۱۴	۲۰۱۴
اُبِنوتومب	گَزیوا	IgG1؛ CD20 انسانی شده؛ بخش قندی آن مهندسی شده	لوسمی لنفوسیتیک مزمن	۲۰۱۴	۲۰۱۳
اَد-ترستوزومب امتانسین	گدسایلا	IgG1؛ HER2 انسانی شده؛ ایمونو کونژوگه	سرطان سینه	۲۰۱۳	۲۰۱۳
رکسیباکومب	+	PA باسیلوس آنتراسیس؛ IgG1 انسان	عفونت آنتراکس	NA	۲۰۱۲
پرتوزومب	پرچتا	IgG1؛ HER2 انسانی شده	سرطان سینه	۲۰۱۳	۲۰۱۲
برنتوکسیمب وَدتین	اَدستریس	IgG1؛ CD30 کایمیریک؛ ایمونو کونژوگه	لنفوم هوچکین، لنفوم سیستمی آنافیلاکسی سلول بزرگ	۲۰۱۲	۲۰۱۱

ادامه جدول ۳

نام غیر اختصاصی بین‌المللی	نام تجاری	هدف؛ نوع	اندیکاسیونی که نخستین بار مورد تایید یا بررسی قرار گرفت	نخستین سال تایید در اتحادیه اروپا	نخستین سال تایید در FDA
پلیمومب	پنلیستا	IgG1؛ BLYS انسانی	لوپوس اریتروماتوس سیستماتیک	۲۰۱۱	۲۰۱۱
ایپیلیوموب	پرووی	IgG1؛ CTLA-4 انسانی	ملانوم متاستاتیک	۲۰۱۱	۲۰۱۱
دُنسومب	پرولیا	IgG2؛ RANK-L انسانی	از دست رفتن استخوان	۲۰۱۰	۲۰۱۰
تُسپلیزومب	رُاکتِما، اکتِما	IgG1؛ IL6R انسانی شده	آرتريت روماتويد	۲۰۰۹	۲۰۱۰
اُفاتوموب	آرزا	IgG1؛ CD20 انسانی	لوسمی لنفوسیتیک مزمن	۲۰۱۰	۲۰۰۹
کاناکنومب	ایلاریس	IgG1؛ IL1b انسانی	سندروم ماکل-ولز	۲۰۰۹	۲۰۰۹
گُلیوموب	سیمپنی	IgG1؛ TNF انسانی	آرتريت سورياتيك و روماتويد، اسپوندیلیت انکیلوزان	۲۰۰۹	۲۰۰۹
اوستِکِنومب	استلارا	IgG1؛ IL12/23 انسانی	پسوریازیس	۲۰۰۹	۲۰۰۹
سِر تولیزومب پِگُل	سیمزیا	TNF؛ Fab انسانی شده، پگیله	بیماری کرون	۲۰۰۹	۲۰۰۸
کاتوماکسومب	رُموب	EPCAM/CD3 rat/mouse bispecific mAb	آسیت بدخیم	۲۰۰۹	NA

ادامه جدول ۳

نام غیر اختصاصی بین‌المللی	نام تجاری	هدف؛ نوع	اندیکاسیونی که نخستین بار مورد تایید یا بررسی قرار گرفت	نخستین سال تایید در اتحادیه اروپا	نخستین سال تایید در FDA
اکولیزومب	سولیریس	IgG2/4 :C5 انسانی شده	هموگلوبینوری پاروکسیسمال شبانه	۲۰۰۷	۲۰۰۷
رَبیبِزومب	لوسنتیس	IgG1 :VEGF Fab انسانی شده	دژنراسیون موکولار	۲۰۰۷	۲۰۰۶
پَنیتومومب	وکتیبیکس	IgG2 :EGFR انسانی	سرطان کولورکتال	۲۰۰۷	۲۰۰۶
ناتالیزومب	تیزابری	اینترگین a4؛ IgG4 انسانی شده	مولتیپل اسکلروز	۲۰۰۶	۲۰۰۴
پِواسیزومب	آواستین	IgG1 :VEGF انسانی شده	سرطان کولورکتال	۲۰۰۵	۲۰۰۴
سِتوکسیمب	اِربیتوکس	IgG1 :EGFR کاپمیریک	سرطان کولورکتال	۲۰۰۴	۲۰۰۴
اِفالیزومب	راپتیوا	IgG1 :CD11a انسانی شده	پسوریازیس	#۲۰۰۴	#۲۰۰۳
اُمالیزومب	زولیر	IgG1؛ IgE انسانی شده	آسم	۲۰۰۵	۲۰۰۳
توسیمومب 1131	پکسار	IgG2a :CD20 موشی	لنفوم غیر هوچکین	NA	#۲۰۰۳
ایبریتومب تیوکرتان	زوالین	IgG1 :CD20 موشی	لنفوم غیر هوچکین	۲۰۰۴	۲۰۰۲
آدالیمومب	هومیرا	IgG1 :TNF انسانی	آرتریت روماتوئید	۲۰۰۳	۲۰۰۲

ادامه جدول ۳

نام غیر اختصاصی بین‌المللی	نام تجاری	هدف؛ نوع	اندیکاسیونی که نخستین بار مورد تایید یا بررسی قرار گرفت	نخستین سال تایید در اتحادیه اروپا	نخستین سال تایید در FDA
آلتوزومب	لمترادا، مب کمپس، کمپس-H1	IgG1؛ CD52 انسانی شده	لوسمی میلویدی مزمن؛#؛ مولتیپل اسکلروز	۲۰۰۱،#؛ ۲۰۱۳	۲۰۰۱،#؛ ¥
جمتوزومب ازگامیسین	مایلو تارگ	IgG4؛ CD33 انسانی شده	لوسمی میلویدی حاد	NA	#۲۰۰۰
ترستوزومب	هرسپتین	IgG1؛ HER2 انسانی شده	سرطان سینه	۲۰۰۰	۱۹۹۸
اینفلیکسیمب	رمیکید	IgG1؛ TNFa کایمریک	بیماری کرون	۱۹۹۹	۱۹۹۸
پالویزومب	سیناجیس	IgG1؛ RSV انسانی شده	پیشگیری از عفونت تنفسی ویروس سنسیشیال	۱۹۹۹	۱۹۹۸
باسیلیکسیمب	سیمولکت	IgG1؛ IL2R کایمریک	پیشگیری از رد پیوند کلیه	۱۹۹۸	۱۹۹۸
داکلیزومب	زناپکس	IgG1؛ IL2R انسانی شده	پیشگیری از رد پیوند کلیه	#۱۹۹۹	#۱۹۹۷
ریتوکسیمب	میترا، ریتوکسان	IgG1؛ CD20 کایمریک	لنفوم غیر هوچکین	۱۹۹۸	۱۹۹۷
آبسیکسیمب	رتوپرو	IgG1؛ GPIIb/IIIa Fab کایمریک	پیشگیری از لخته‌های خون در آنژیوپلاستی	*۱۹۹۵	۱۹۹۴
مورنمب-CD3	آرکتلون Okt3	IgG2a؛ CD3 موشی	بازگشت رد پیوند کلیه	*۱۹۸۶	#۱۹۸۶

+ : هنوز اسم تجاری اعلام نشده، ¥ : در حال بررسی، * : تایید کشور خاص، # : قطع مصرف، NA : تایید نشده یا در حال بررسی

جمع بندی

ارایه گردید. همچنین در این مقاله آنتی بادی های منوکلونالی که مورد تایید قرار گرفته اند و کاربرد درمانی هریک معرفی گردید.

به دلیل افزایش کاربرد آنتی بادی های منوکلونال در امور درمانی، USAN قواعدی برای نام گذاری این دسته از داروها منتشر کرده است که جزییات آن

زیر نویس

United states adopted name

منابع

1. Dalle S. Monoclonal antibodies in clinical oncology. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)* 2008; 8(5): 523-532.
2. Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 357(1): 39-51.
3. Müller D. Kontermann RE. Bispecific antibodies for cancer immunotherapy. *BioDrugs* 2010; 24(2): 89-98.
4. Klein LRA. Seimetz D. Catumaxomab: clinical development and future directions. *MABs* 2010; 2: 129-136.
5. Acharya UH. Jeter JM. Use of ipilimumab in the treatment of melanoma. *Clin Pharmacol* 2013; 5(Suppl 1): 21.
6. Rini BI. Phase 1 dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2011; 117(4): 758-767.
7. Kline J. Gajewski TF. Clinical development of mAbs to block the PD1 pathway as an immunotherapy for cancer. *Curr Opin Investigational Drugs* 2010; 11(12): 1354-1359.
8. Wang W. PD1 blockade reverses the suppression of melanoma antigen-specific CTL by CD4+ CD25Hi regulatory T cells. *Int Immunol* 2009; 21(9): 1065-1077.
9. Brahmer JR. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3167-3175.

یادآوری: همکاری که نیاز به دسترسی به تمامی منابع این مقاله دارند، می توانند با دفتر مجله رازی تماس بگیرند.

