



مقدمه‌ای بر آنتی‌بادی‌های منوکلونال دارویی

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

۱. گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

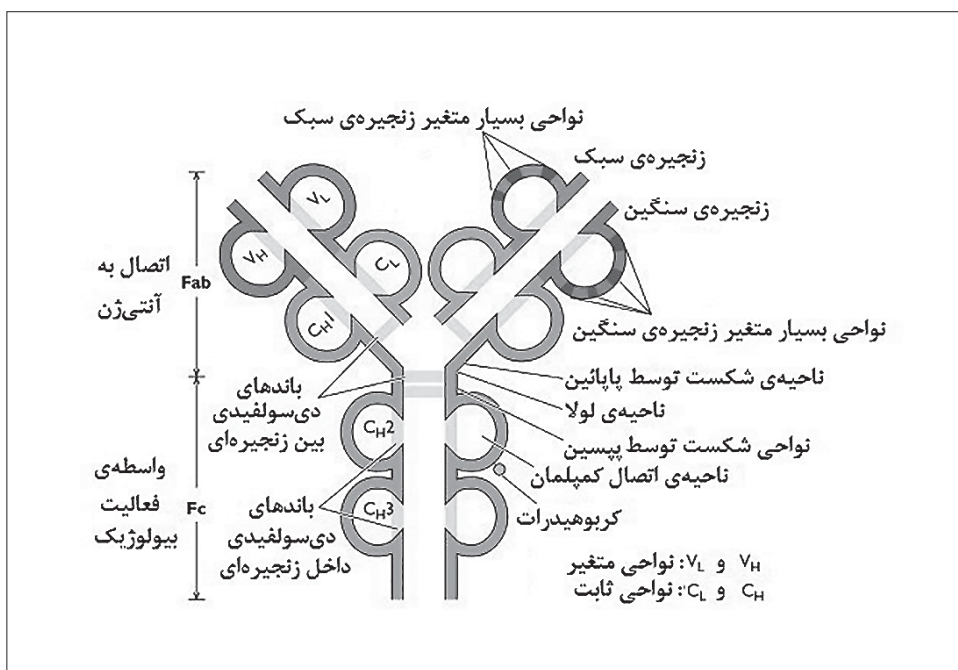
۲. گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

آنتی‌بادی‌های منوکلونال، روش تولید و مکانیسم عمل آنتی‌بادی‌های منوکلونال پرداخته شده است.

■ آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال و منوکلونال

هنگامی که سیستم ایمنی با یک آنتی‌ژن مواجه می‌شود، به روش‌های مختلفی به مقابله با این آنتی‌ژن می‌پردازد. یکی از روش‌های اختصاصی سیستم ایمنی در مقابله با آنتی‌ژن‌ها، ترشح آنتی‌بادی است. بخش‌هایی از آنتی‌ژن‌ها که توسط سیستم ایمنی شناسایی می‌شود، اپی‌توپ نام دارد. در بدن انسان لنفوسیت‌ها قادر به شناسایی بیش از ۱۰۹ اپی‌توپ مختلف هستند. آنچه که در این میان حایز اهمیت می‌باشد این است که هر لنفوسیت B قادر می‌باشد تنها یک اپی‌توپ را شناسایی کند و

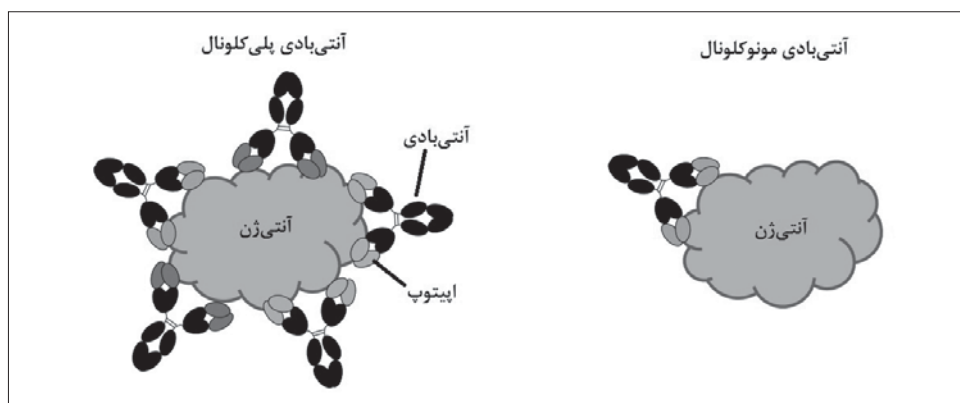
یکی از تولیدات مهم در بیوتکنولوژی دارویی، تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال است. آنتی‌بادی‌های منوکلونال دارویی، گروهی از مولکول‌های دارویی با رشد سریع و بسیار امیدبخش هستند که برای درمان بیماری‌های متعددی از بیماری‌های التهابی مزمن گرفته تا سرطان، مورد استفاده قرار می‌گیرند. با این وجود، فرآیندهای کنونی تولید و خالص‌سازی آنتی‌بادی‌های منوکلونال دارویی سبب ایجاد محدودیت‌هایی در ظرفیت تولید آن‌ها و در نهایت افزایش قیمت این گروه از داروها شده است. مبحث آشنایی با آنتی‌بادی‌های منوکلونال دارویی در قالب چند مقاله در شماره‌های مختلف این مجله ارائه خواهد شد. در مقاله حاضر، به بیان تفاوت بین آنتی‌بادی منوکلونال و پلی‌کلونال، مزایای



شکل ۱ - ساختار آنتی‌بادی

مختلف شده و بنابراین، چندین نوع آنتی‌بادی مختلف تولید می‌گردد؛ پس بدین ترتیب در سرم چنین موجودی، «آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال» وجود خواهد داشت. حال اگر این امکان وجود داشته باشد که تنها یک کلون لنفوسیتی را که از یک سلول مادر تکثیر یافته، جدا نمود، در حقیقت، این کلون تولیدکننده آنتی‌بادی‌هایی است که تنها یک اپی‌توپ خاص از آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند؛ به چنین آنتی‌بادی‌هایی، «آنتی‌بادی‌های منوکلونال» گفته می‌شود (شکل ۲). تمامی این آنتی‌بادی‌ها دقیقاً مشابه یکدیگر بوده و ایزوتوپ، Fc ، و اجزای Fab آن‌ها دقیقاً یکسان است (۹).

بنابراین، هر لنفوسیت B می‌تواند تنها یک نوع آنتی‌بادی اختصاصی برای این اپی‌توپ تولید نماید. بدین ترتیب وقتی که آنتی‌ژنی با چندین اپی‌توپ وارد بدن می‌شود، با گروهی از انواع مختلف لنفوسیت‌ها مواجه می‌گردد که هر یک قادر به شناسایی اپی‌توپ خاصی از این آنتی‌ژن هستند. هر گروه از لنفوسیت‌ها که آنتی‌بادی اختصاصی برای یک اپی‌توپ خاص را تولید می‌کنند، مکانیسم تکثیر و تمایز ویژه‌ای داشته و در اصطلاح یک «کلون لنفوسیتی» را ایجاد می‌کنند. بنابراین ورود یک آنتی‌ژن با اپی‌توپ‌های مختلف به بدن، سبب تحریک تکثیر و تمایز کلون‌های لنفوسیتی



شکل ۲- ورود یک آنتی‌ژن با اپی‌توپ‌های مختلف به بدن، سبب تحریک تکثیر و تمایز کلون‌های لنفوسیتی مختلف شده و بنابراین، چندین نوع آنتی‌بادی مختلف تولید می‌گردد؛ پس بدین ترتیب در سرم چنین موجودی، «آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال» وجود خواهد داشت. حال اگر این امکان وجود داشته باشد که تنها یک کلون لنفوسیتی را که از یک سلول مادر تکثیر یافته، جدا نمود، در حقیقت، این کلون تولیدکننده آنتی‌بادی‌هایی است که تنها یک اپی‌توپ خاص از آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند؛ به چنین آنتی‌بادی‌هایی، «آنتی‌بادی‌های منوکلونال» گفته می‌شود.

عبارتند از: ۱- اختصاصی بودن به طور کامل، برای آنتی‌ژن مورد نظر، ۲- بیگانه نبودن برای بدن و وجود آن‌ها به طور طبیعی در سرم و مخاطها، ۳- تولید کاملاً تکرارپذیر از کلون‌های پایدار، ۴- عدم وجود احتمال ابتلا به عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی در روند تولید (برخلاف روند تولید آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال و pooled serum) ۵- عدم وجود واکنش متقاطع با دیگر آنتی‌ژن‌ها (۳-۱).

■ تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال

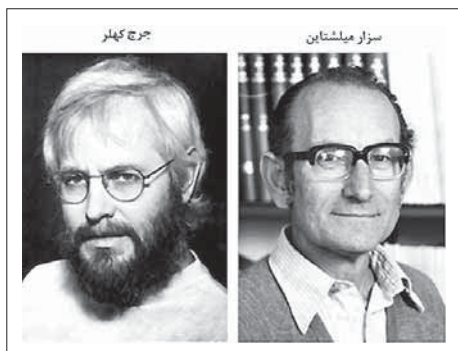
در استفاده از آنتی‌بادی‌ها به عنوان دارو، دو موضوع اساسی باید مورد توجه قرار گیرد تا بتوان به طور واقعی از آن آنتی‌بادی استفاده کاربردی نمود. نخست این که سلول‌های پلازما دارای عمر محدودی بوده و توانایی آن‌ها در تولید آنتی‌بادی محدود است؛ بنابراین عرضه آنتی‌بادی‌های

یک پاسخ پلی‌کلونال، به دلیل مجهز بودن به آنتی‌بادی‌هایی از انواع مختلف (دارای ساختمان و ویژگی‌های^۱ متفاوت) که قادر به برقراری اتصالات متعدد با آنتی‌ژن‌های گوناگون هستند، ایجاد یک پاسخ موثرتر به آنتی‌ژن را تضمین می‌کند. چنین روندی برای زدودن بیماری بسیار ایده‌آل است. این در حالی است که در پزشکی و درمان، استفاده از آنتی‌بادی پلی‌کلونال به عنوان دارو، سبب ایجاد عدم دقت و صحت می‌گردد. بنابراین، برای حصول دقت و تکرارپذیری در درمان، لازم است که از آنتی‌بادی‌های منوکلونال یعنی آنتی‌بادی‌هایی که از یک کلون خاص تولید شده‌اند، استفاده شود (۱).

■ مزایای استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال

به عنوان دارو

مزایای استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال

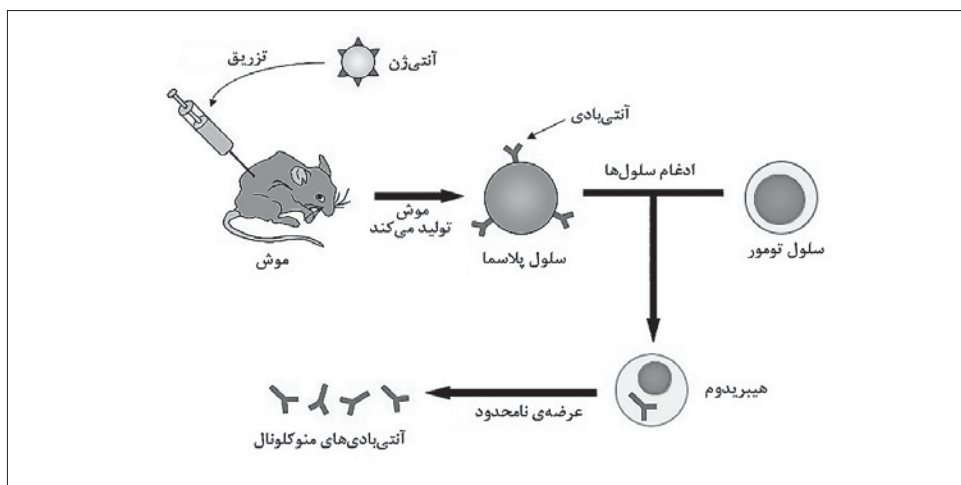


شکل ۳ - سزار میلشتاین و جرج کهلر به پاس کشف اصول اولیه تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال برنده جایزه نوبل در سال ۱۹۸۶ شدند.

سلول اولیه خواهد بود، بدین معنا که هم قدرت رشد نامحدود دارد و هم آنتی‌بادی با ویژگی مورد نظر را تولید می‌کند. این آنتی‌بادی‌های تولید شده همگی دارای ساختمان، وزن مولکولی و ویژگی یکسان هستند و بنابراین، منوکلونال نامیده می‌شوند (شکل ۴) (۴).

منوکلونال مورد نظر با مشکل مواجه خواهد شد. دوم این که با تحریک سلول‌های B کشت داده شده با آنتی‌ژن، تنها آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال به دست می‌آیند (بدن انسان در پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال را ترشح می‌کند) و رسیدن به آنتی‌بادی‌های منوکلونال تنها با جدا کردن یک سلول پلاسمای مجزا امکان‌پذیر می‌شود. عملاً جدا کردن لئوسیت‌های مربوط به یک کلون، کار بسیار دشواری است (۱، ۲).

با ابداع روش ارزشمندی که در سال ۱۹۷۵ توسط دو دانشمند با نام‌های میلشتاین و کهلر (شکل ۳) ارایه شد، تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال برای نخستین بار میسر گردید. در این روش که هیبریدوما نام دارد، با ادغام یک سلول نامیرای میلوما (سلول سرطانی لئوسیت B) با سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی خاص، سلولی به دست می‌آید که هیبریدوما نام داشته و دارای ویژگی‌های هر دو



شکل ۴ - تولید آنتی‌بادی منوکلونال (روش هیبریدوما)

■ مکانیسم عمل آنتی‌بادی‌های منوکلونال

آنتی‌بادی‌ها از طریق مکانیسم‌های متعددی فعالیت‌های خود را انجام می‌دهند (شکل ۵). هنگامی که Fab یک آنتی‌بادی به آنتی‌ژن متصل می‌شود، سبب انسداد برهم‌کنش آن با یک لیگاند می‌شود. پیام‌رسانی زمانی اتفاق می‌افتد که اتصال آنتی‌بادی به گیرنده، سبب انتقال یک سیگنال آگونیستی شود. چنین عملکردهایی می‌تواند به صورت مستقل از Fc یک مولکول باشد (هرچند برهم‌کنش بخش Fc با سایر مولکول‌ها می‌تواند سبب افزایش این مکانیسم‌ها شود). به علاوه، آنتی‌بادی می‌تواند عملکردهایی را از طریق بخش Fc خود انجام دهد، این عملکردها عبارتند از: ADCC²، CDC³ و فاگوسیتوز سلولار وابسته به آنتی‌بادی. همچنین بخش‌هایی از Fc روی IgG (C_H2 و C_H3) با گیرنده Fc نوزادی برهم‌کنش داده، بر عبور IgG از سد‌های سلولی تاثیر گذاشته و سطوح در گردش آنتی‌بادی را تنظیم می‌نماید و بنابراین، سبب افزایش نیمه عمر آن می‌شود. بهره‌گیری از این عوامل تاثیرگذار وابسته به ایزوتایپ آنتی‌بادی و توانایی آن در به‌کارگیری کمپلمان یا سلول‌های عمل‌کننده است. IgG1 رایج‌ترین زیرکلاس Ig مورد استفاده برای تحریک مرگ سلولی است (۵).

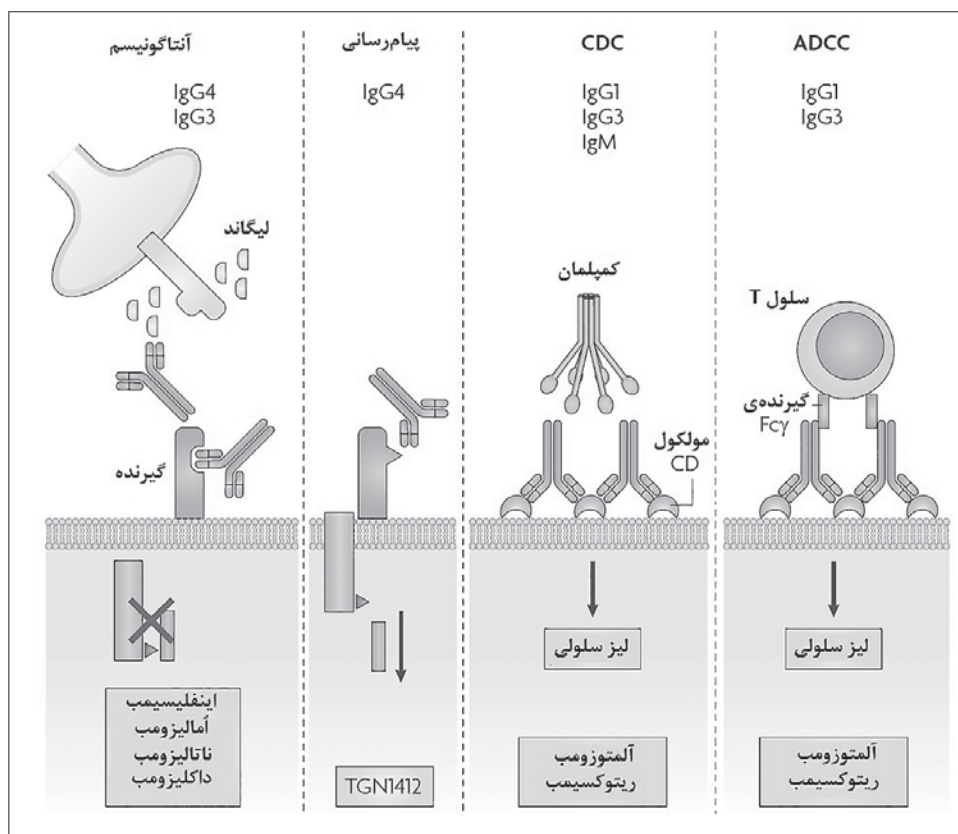
در مواردی که سمیت سلولی مد نظر نیست، IgG4 معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرد چراکه ناحیه Fc آن در القای سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی با واسطه سلول یا سمیت سلولی وابسته به کمپلمان نسبتاً ضعیف عمل می‌کند. به علاوه می‌توان با تغییر ناحیه Fc (مثلاً حذف

کربوهیدرات‌ها) سبب به حداقل رساندن به‌کارگیری کمپلمان یا سلول‌های عمل‌کننده شد. آمالیزومب (زُلیر) یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی شده اختصاصی IgE است که برای آسم آلرژیک شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو IgE آزاد و IgE متصل به غشا را هدف قرار می‌دهد ولی به‌گونه‌ای طراحی شده که IgE متصل به بخش‌های FcR در IgE را در سطح ماست سل‌ها هدف قرار نمی‌دهد و بنابراین، آغازگر دگرانولاسیون ماست سل‌ها نخواهد بود (۶).

در تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال دارویی، انتخاب زیرکلاس IgG به خصوص در انکولوژی حایز اهمیت بسیاری است. در این مورد، IgG1 دارای بالاترین پتانسیل ADCC است و بنابراین برای حذف سلول‌های سرطانی ایده‌آل است. برعکس، IgG3 به ندرت برای تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرد چراکه ناحیه لولای بلند مستعد پروتئولیز بوده و بنابراین، سبب کاهش نیمه عمر آن می‌گردد (۷). گلیکوزیلاسیون بخش Fc آنتی‌بادی منوکلونال IgG برای فعال شدن برخی از عملکردها ضروری بوده و مهندسی سلولی می‌تواند برای تولید گلیکوفرم‌های انتخابی مورد استفاده قرار گیرد (۸). IgG4 دارای پتانسیل فعال‌سازی واکنش‌های التهابی از طریق FcRها بوده و می‌تواند به صورت پویا جداشدن و تعویض بازوی Fab را بروز دهد (۹، ۱۰).

■ جمع‌بندی

آنتی‌بادی‌های منوکلونال آنتی‌بادی‌های



شکل ۵ - مکانیسم عمل آنتی‌بادی‌های منوکلونال. عملکرد آنتی‌بادی‌های منوکلونال، شامل آنتاگونیسم و پیام‌رسانی تحت کنترل CDRهای خاصی در ناحیه Fab قرار دارد. آنتی‌بادی‌های منوکلونال به خصوصی می‌توانند به‌طور اختصاصی به یک لیگاند (مانند اینفلیکسیمب، أمالیزومب) و یا به یک گیرنده (مانند ناتالیزومب، داکلیزومب) متصل شده و در نتیجه مانع از تحریک شوند. برعکس، سایر آنتی‌بادی‌ها می‌توانند با اتصال به یک گیرنده به‌طور اختصاصی سبب القای مسیرهای پیام‌رسانی شوند. TGN1412 یک آبر آگونیست CD28 (CD28SA) است. عملکرد آنتی‌بادی‌های منوکلونال تحت کنترل ناحیه Fc عبارتند از: ADCC، CDC و فاگوسیتوز سلولی وابسته به آنتی‌بادی (در شکل نشان داده نشده است). آنتی‌بادی‌های منوکلونال به خصوصی قادر هستند از طریق فعال‌سازی کمپلمان موجب لیز سلولی (مانند سلول‌های B یا سلول‌های T) شوند، در حالی که سایر آنتی‌بادی‌های منوکلونال می‌توانند به گیرنده‌های Fc متصل شده و واسطه لیز سلولی گردند (۱۱).

از چندین سلول ایمنی متفاوت تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌های منوکلونال میل اتصال برای تنها یک اپی‌توپ خاص از یک آنتی‌ژن را دارند و برای کاربردهای درمانی مناسب هستند. آنتی‌بادی‌های

اختصاصی هستند که توسط سلول‌های ایمنی یکسانی تولید می‌شوند که در حقیقت این سلول‌ها همگی کلون‌هایی از یک سلول مادر واحد است. این در حالی است که آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال

به عنوان دارو، براساس پارامترهای مختلفی صورت می‌گیرد که مهمترین آن‌ها نوع هدف درمانی است.

منوکلونال دارویی با مکانیسم‌های مختلفی عمل می‌کنند و انتخاب زیرکلاس آنتی‌بادی منوکلونال

منابع

1. Paul W. Fundamental Immunology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Nelson AL, Dhimoleda E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nature Rev Drug Discovery* 2010; 9(10): 767-774.
3. 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.
4. Yeung YA. Engineering human IgG1 affinity to human neonatal Fc receptor: impact of affinity improvement on pharmacokinetics in primates. *Immunol* 2009; 182(12): 7663-7671.
5. Van der Neut Kofschoten M. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science* 2007; 317(5844): 1554-1557.
6. Lutterotti A, Martin R. Getting specific: monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(6): 538-547.

زیر نویس

1. Specificity
2. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
3. Complement-dependent cytotoxicity

یادآوری: همکارانی که نیاز به دسترسی به تمامی منابع این مقاله را دارند، می‌توانند با دفتر مجله رازی تماس بگیرند.

