

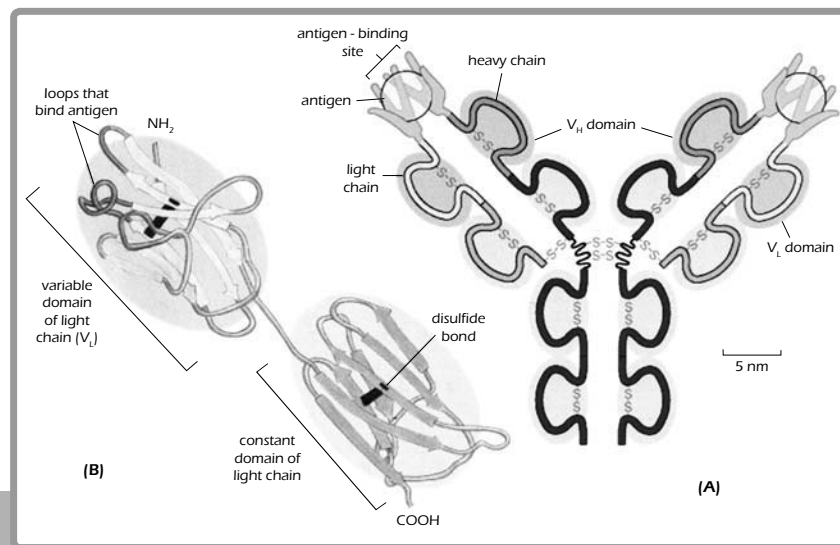
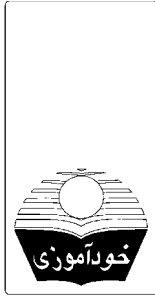
مروری بر آنتی‌بادی‌های منوکلونال

دکتر مجتبی سرکندی

■ کلیات

آنتی‌بادی‌ها یا ایمونوگلوبولین‌ها گلیکوپروتئین‌های وابسته به سیستم ایمنی می‌باشند. هر آنتی‌بادی شامل چهار پلی‌پپتید، دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک است که یک ملکول Y شکل را به وجود می‌آورد. زنجیره سبک و سنگین به دو منطقه ثابت و متغیر تقسیم می‌شوند. این مناطق از بخش‌های تکراری و چین‌خورده سه بعدی به نام دامنه (Domain) تشکیل گردیده‌اند. زنجیره سبک دارای یک دامنه متغیر و یک دامنه ثابت است و زنجیره سنگین شامل یک دامنه متغیر و سه یا چهار دامنه ثابت می‌باشد. طول هر دامنه تقریباً به اندازه ۱۱۰ اسید آمینه است.

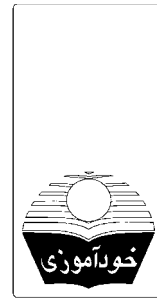
منطقه متغیر در بخش پایان زنجیره‌های سبک و سنگین یا بخش کج Y قرار دارد. ترتیب اسید آمینه در این منطقه بسیار متنوع می‌باشد. منطقه متغیر دارای چند بخش بسیار متغیر [Hypervariable (HV)] است. منطقه متغیر مسؤول اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن می‌باشد و منطقه ثابت تعیین‌کننده مکانیسم تخریب آنتی‌ژن مانند فعال‌سازی کمپلمان و اتصال به گیرنده‌های سطح سلول است (شکل ۱). بر اساس ساختار منطقه ثابت و عملکرد ایمنی آن، آنتی‌بادی‌ها به پنج رده عمده ایمونوگلوبولین A (IgA)، ایمونوگلوبولین D (IgD)، ایمونوگلوبولین E (IgE)، ایمونوگلوبولین G (IgG) و ایمونوگلوبولین M (IgM) طبقه‌بندی می‌شوند.



شکل ۱ - ساختمان آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌های منوکلونال، به وسیله یک نوع سلول ایمنی تولید می‌شوند. برای تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال، از طحال یا گره‌های لنفاوی حیوانی که چندین بار در معرض آنتی‌ژن مورد نظر قرار گرفته‌اند، سلول‌های B برداشته می‌شوند. سپس، سلول‌های B با سلول‌های توموری میلوما (میلوما سرطان سلول B می‌باشد) امتزاج (Fusion) پیدا می‌کنند (سلول‌های تومور می‌توانند بی‌وقفه تولیدمثل یابند). این امتزاج با افزایش نفوذپذیری غشای سلول توسط پلی‌اتیلن گلیکول یا آلوده کردن آن با برخی ویروس‌ها انجام می‌گیرد. سلول‌های

اگر جسم خارجی (آنتی‌ژن) وارد بدن مهره‌داران مانند موش یا انسان گردد، برخی از سلول‌های B سیستم ایمنی به پلاسما سل‌ها تبدیل می‌شوند و شروع به تولید آنتی‌بادی می‌کنند که بتواند آنتی‌ژن را شناسایی نمایند. هر سلول B فقط یک نوع آنتی‌بادی به وجود می‌آورد اما سلول‌های B گوناگون، از لحاظ ساختار، آنتی‌بادی‌های متفاوتی به وجود می‌آورند که به بخش‌های مختلف آنتی‌ژن (اپی‌توپ‌ها) متصل می‌شوند. به این مخلوط طبیعی آنتی‌بادی‌ها در سرم، آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال (Polyclonal) می‌گویند.

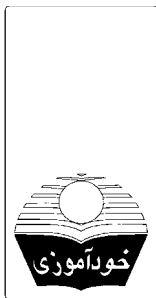


هنگامی که سلول‌های هیبریدوما به موش تزریق می‌شوند (حفره صفاقی، روده)، تومورهایی به وجود می‌آورند که حاوی مایع غنی (مایع آسیت) از آنتی‌بادی می‌باشد. این روش برای حیوان بسیار دردناک است. امروزه مهندسی زیستی توانایی تولید آنتی‌بادی در گیاهان را به وجود آورده است.

توسعه ایده آنتی‌بادی‌های منوکلونال توسط کوهلر (Kohlar) و میلستاین (Milstein) در سال ۱۹۷۵، دنیای پزشکی را به عالم تخیل فرو برد. با این حال، ورود تدریجی آنتی‌بادی‌های منوکلونال به بازار در سال‌های اخیر باعث تحقق این نظریه بزرگ می‌شود. مدت‌ها، فقط یک آنتی‌بادی منوکلونال، مورونوماب - CD3 (اورتوکلون یا OKT3)، توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) به تصویب رسیده بود، این امر به خاطر اثر درمانی اندک آنتی‌بادی‌های منوکلونال بود. آنتی‌بادی‌های منوکلونال اصلاح نشده موش برای انسان ایمنی‌زا (Immunogenic) هستند، به صورت *in vivo* بقای کمی دارند و معمولاً سلول‌های هدف را به‌طور موثر از بین نمی‌برند، زیرا کمپلمان انسانی را از ایجاد همولیز ناتوان نمی‌کنند یا منجر به سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی با سلول‌های تک هسته‌ای انسان می‌شوند. در اغلب موارد، آنتی‌بادی‌ها به‌طور مستقیم علیه ساختار حیاتی سطح سلول مانند گیرنده‌های فاکتور رشد که برای تکثیر و بقای تومورها لازم است، عمل نمی‌کردند. برای غلبه بر این مشکلات، روش تولید آنتی‌بادی انسانی شده (Humanized) توسعه

هیبرید امتزاج یافته (هیبریدوما) سلول‌های سرطانی هستند. بنابراین، تعداد زیادی آنتی‌بادی تولید می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها، منوکلونال هستند، زیرا از یک نوع سلول، سلول هیبریدوما، ناشی می‌گردند. در فرآیند مذکور، از رده سلولی میلوما استفاده می‌شود که قابلیت خود را برای تولید آنتی‌بادی یا زنجیره آنتی‌بادی از دست داده باشد تا آنتی‌بادی هدف آلوده نگردد. به علاوه، سلول‌های میلومایی به کار می‌رود که آنزیم ویژه‌ای [هیپوگزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (HGPRT)] را از دست داده باشند و بنابراین، نمی‌توانند تحت شرایط خاصی رشد کنند (در محیط HAT). این سلول‌ها قبل از امتزاج، با استفاده از محیط ۸- آزاگوانین انتخاب می‌شوند (سلول‌هایی که دارای آنزیم HGPRT باشند، توسط ۸- آزاگوانین از بین می‌روند). طی فرآیند امتزاج، بسیاری از سلول‌ها (سلول‌های میلوما با سلول‌های میلوما، سلول طحال با سلول طحال و ...) می‌توانند با یکدیگر امتزاج پیدا کنند. امتزاج مطلوب بین سلول‌های B سالم تولیدکننده آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن مورد نظر و سلول‌های میلوما می‌باشد. تعداد این امتزاج‌ها نسبتاً اندک است اما این سلول‌ها در محیط HAT زنده می‌مانند. محیط باید طی انتخاب برای رشد هیبروما مناسب باشد که این کار با استفاده از یک لایه تغذیه‌کننده سلولی یا محیط مکمل مانند بریکلون (Briclone) صورت می‌پذیرد.

آنتی‌بادی‌های منوکلونال می‌توانند در محیط کشت سلولی یا در بدن حیوانات تولید گردند.



تصویب FDA قرار گرفتند و تقریباً ۴۰۰ آنتی‌بادی منوکلونال در کارآزمایی‌های بالینی در دست بررسی هستند (جدول ۱).

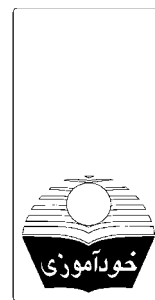
■ نام‌گذاری

قبل از ورود به بحث کاربرد بالینی آنتی‌بادی‌های

یافت. به علاوه، محققان دریافتند که اهداف آنتی‌ژنی سطح سلول، به خصوص گیرنده‌های سیتوکین‌ها، فعالیت آنتی‌بادی منوکلونال موثرتری دارند و سیتوتوکسیسیته آن‌ها، با تجهیز به توکسین‌ها یا رادیونوکلیدها تقویت می‌شود. با این پیشرفت، در حدود ۱۸ آنتی‌بادی منوکلونال مورد

جدول ۱- آنتی‌بادی‌های منوکلونال تصویب شده توسط سازمان دارو و غذای آمریکا که در این مقاله بررسی شده‌اند

نام	نوع	هدف	موارد مصرف
مورونوماب - CD3 (Muronomab-CD3)	موش	آنتی‌ژن CD3 بر روی سلول‌های T	پس زدن پیوند
داکلی‌زوماب (Daclizumab)	انسانی شده	CD25 (IL-2R α , Tac) بر روی لنفوسیت‌های فعال شده	پس زدن پیوند
ریتوکسیماب (Rituximab)	کایمرا (انسان - موش)	CD20 بر روی لنفوسیت‌های لنفوم غیرهوجکینی	لنفوم غیرهوجکینی
بازیلیکسیماب (Basiliximab)	کایمرا (انسان - موش)	CD25 (IL-2R α , Tac) بر روی لنفوسیت‌های فعال شده	پس زدن پیوند
پالیویزوماب (Palivizumab)	انسانی شده	پروتئین F بر روی RSV	پیشگیری از RSV
اینفلیکسیماب (Infliximab)	کایمرا (انسان - موش)	TNF- α	آرتريت روماتويد، بیماری کرون
تراستوزوماب (Trastuzumab)	انسانی شده	اونکوپروتئین HER2	سرطان پستان متاستاتیک
ژمتوزوماب اوزوگامیسین (Gemtuzumab Ozogamicin)	انسانی شده، مجهز به توکسین	CD33 بر روی بلاست‌های لوکمیک	لوکمی میلوزن حاد
آلمزوتوماب (Almzutumab)	انسانی شده	CD52 بر روی سلول‌های T، B، NK و منوسیت‌ها	لوکمی لنفوسیتیک مزمن



برای تفهیم بیشتر قوانین مذکور، چند مثال در (جدول ۳) ذکر شده است.

■ کاربرد بالینی

آنتی‌بادی‌های منوکلونال سال‌ها برای تشخیص بالینی استفاده می‌گردیدند اما اکنون جهت درمان به کار می‌روند، در ادامه به مروری بر منافع درمانی، محدودیت و ... آنان پرداخته می‌شود.

۱ - بیماری‌های خون و سرطان

آنتی‌بادی‌های منوکلونال ممکن است اثر ضدتوموری خود را از طریق مرگ سلولی میانجی شده با آنتی‌بادی مستقیم یا مهار رشد سلول اعمال کنند. همراه کردن داروها، توکسین‌ها یا رادیوایزوتروپ‌ها با آنتی‌بادی‌های منوکلونال نیز

منوکلونال، اندکی در مورد اصول نام‌گذاری آن‌ها بحث می‌شود.

پسوندهای **mab** برای آنتی‌بادی منوکلونال یا بخشی از آن استفاده می‌گردد.

شناسایی منشأ محصول یک عامل مهم است که بدین ترتیب مشخص می‌شوند: انسان (**u**)، موش (**o**)، رت (**a**)، انسانی شده (**zu**)، هامستر (**e**)، پریمات (**i**) و کایمرا (**xi**). این حروف قبل از پسوند **mab** به کار می‌روند (**umab**، **omab** و ...).

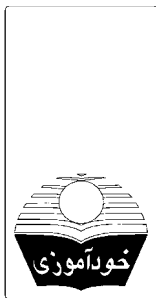
گروه درمانی یا محل قرارگیری تومور با سه حرف مشخص می‌شوند (جدول ۲).

به منظور ایجاد یک اسم یکسان و مشخص، یک سیلاب به ابتدای ترکیب اضافه می‌شود.

گاهی برای تسهیل در تلفظ اسم، حرف سوم گروه درمانی حذف می‌گردد.

جدول ۲ - حروف مشخص‌کننده گروه درمانی یا محل قرارگیری تومور

حروف	محل قرارگیری تومور	حروف	گروه درمانی
- col -	کولون	- vir -	ویروس
- mel -	ملانوم	- bac -	باکتریایی
- mar -	پستان	- lim -	ایمنی
- got -	بیضه	- les -	آسیب‌های عفونی
- gov -	تخمدان	- cir -	قلبی - عروقی
- pr(o) -	پروستات		
- tum -	متفرقه		

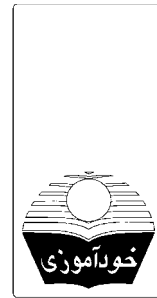


جدول ۳ - ترکیب نام چند آنتی‌بادی منوکلونال به کار رفته در درمان

ریشه نشان‌دهنده آنتی‌بادی منوکلونال	منشا	هدف	پیشوند	نام آنتی‌بادی منوکلونال
- mab	- xi - آنتی‌بادی منوکلونال از نوع کایمرا	- tu(m) - متفرقه	Ri	Rituximab
- mab	- zu - آنتی‌بادی منوکلونال انسانی شده	- li(m) - ایمنی	Dac	Daclizumab
- mab	- u - آنتی‌بادی منوکلونال انسانی	- lim - ایمنی	Ad	Adlimumab

ندادند یا عود پیدا کرده بودند، بررسی شد. شش درصد بیماران به درمان پاسخ کامل دادند (پاسخ کامل به صورت رفع تمام علائم و نشانه‌های لنفوم با مغز استخوان پاک به مدت حداقل ۲۸ روز تعریف گردید). به علاوه، ۴۲ درصد بیماران با کاهش بیش از ۵۰ درصد در صدمات قابل اندازه‌گیری به ریتوکسیماب پاسخ نسبی نشان دادند. این میزان پاسخ با داروهای شیمی درمانی منفرد استاندارد قابل مقایسه می‌باشد. عوارض جانبی در ۶۰ درصد بیماران که نسبت به انفوزیون اول واکنش نشان دادند، مشترک بود و شامل تب، تهوع، آنژیوادم و اسپاسم برونشی می‌شد. با مصرف آنتی‌هیستامین به صورت پیشگیرانه و داروهای ضد درد این اثرات کاهش پیدا می‌کردند. طی درمان، ۱۴ درصد بیماران دچار سیتوپنی شدند و فقط یک مورد آپلازی گلبول‌های قرمز طی یک سال پیگیری درمان مشاهده گردید. مصرف ریتوکسیماب با

می‌تواند فواید درمانی داشته باشد. ریتوکسیماب برای کاربرد در لنفوم فولیکولی سلول B پیشرفته و مقاوم به شیمی درمانی مجوز گرفت. این دارو یک آنتی‌بادی IgG1 کایمرای موش - انسان است که فسفوپروتئین بین‌غشایی CD20 بیان شده توسط سلول‌های B و لنفوم وابسته به آن را شناسایی می‌کند. انفوزیون ریتوکسیماب به صورت قابل توجهی تعداد سلول‌های B گردش خون را از طریق سیتوتوکسیسیته سلول وابسته به آنتی‌بادی یا مرگ سلولی کاهش می‌دهد. بر خلاف سلول‌های توموری، سلول‌های B طبیعی CD20 مثبت از سلول‌های بنیادین یا پیش‌ساز B (CD20 منفی) دوباره تولید می‌گردند. طی سال ۱۹۹۸، در یک مطالعه چند مرکزی استفاده از ریتوکسیماب به مدت چهار هفته در ۱۶۶ بیمار مبتلا به لنفوم سلول B فولیکولی با درجه پایین (CD20 مثبت) که به درمان اولیه پاسخ



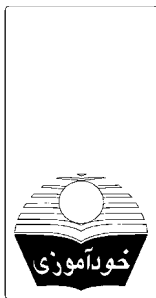
جهت تغییر تمایل آنتی‌بادی برای لیگاند هدف یا اصلاح‌بخش ثابت درگیر در اتصال گیرنده FC می‌باشد. کلینس (Clynes) و ریوچ (Ravetch) نشان دادند که اگرچه مکانیسم‌های زیادی برای فعالیت‌های ضدتوموری آنتی‌بادی‌های درمانی در نظر گرفته شده است (انسداد علامت‌دهی مسیره‌ها، فعال‌سازی مرگ سلولی و ...)، اتصال گیرنده FC-γ به سلول‌های عملگر یک جز مهم از فعالیت ضدتوموری آن‌ها به صورت *in vivo* می‌باشد. کاربرد موش‌هایی با نقص FC-γ که نمی‌توانند FC-γRIII را بیان کنند، نشان داد که اثربخشی تراستوزوماب و ریتوکسیماب در موش الگوهای زنگرافت (xenograft) احتیاج به اتصال این گیرنده با آنتی‌بادی دارد.

به علاوه، مهار گیرنده FC-γRIIB یک تنظیم‌کننده منفی قوی سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی به صورت *in vivo* می‌باشد. این مطالعات پایه علمی برای مهندسی ژنتیک آنتی‌بادی منوکلونال جهت بهبود اتصال به گیرنده تحریکی FC-γRIII و کاهش پیوند با گیرنده FC-γRII مهارتی است. محدودیت عمده برای کاربرد آنتی‌بادی‌های منوکلونال در درمان سرطان آن است که اغلب عوامل کشنده سلولی ضعیفی هستند. برای رفع این عیب، آنتی‌بادی‌های منوکلونال به یک عامل کشنده سلولی، مانند توکسین‌ها یا رادیونوکلید، متصل می‌شوند و آن‌گاه سلول تومور با آنتی‌بادی هدف‌گیری می‌گردد. تجهیز آنتی‌بادی‌ها با توکسین با تصویب اولین آنتی‌بادی مجهز به

رژیم CHOP (سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، وین کریستین و پردنیزولون) در بیماران مبتلا به لنفوم سلول B فولیکولی یا با درجه کم عود یافته و یا افرادی که بیماری‌شان به تازگی تشخیص داده شد، بیانگر آن است که این رژیم مخلوط بر CHOP ارجح می‌باشد. ریتوکسیماب توانایی بالقوه‌ای برای درمان اختلال بعد از پیوند لنفوپرولیفراتیو B دارد و پس از پیوند مغز استخوان یا اعضا استفاده می‌گردد.

هدف‌گیری محصولات پروتئوونکوژن بیانگر یک استراتژی دیگر ضدپرولیفراتیو می‌باشد و هدف بالقوه آن شامل ژن HER2 می‌گردد. تراستوزوماب (هرسپتین) یک آنتی‌بادی انسانی شده IgG1 است و دامنه خارج سلولی گیرنده رشد HER2 را که فعالیت ذاتی تیروزین کینازی دارد، هدف‌گیری می‌کند. تراستوزوماب برای درمان بدخیمی‌های عود یافته پستان با بیان زیاد HER2 مورد تصویب قرار گرفته است. در یک مطالعه طراحی شده بدون دارونما بر روی ۲۲۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان HER2 مثبت که بعد از شیمی درمانی پیشرفت داشتند، انفوزیون هفته‌ای تراستوزوماب بررسی شد. چهار درصد بیماران نسبت به تراستوزوماب پاسخ کامل (از بین رفتن یافته‌های پرتونگاری، محسوس و یا ظاهری توموری برای حداقل دو هفته) و ۱۱ درصد پاسخ نسبی با کاهش بیش از ۵۰ درصد در صدمات قابل اندازه‌گیری نشان دادند.

چند استراتژی برای افزایش اثر درمانی این آنتی‌بادی‌ها، شامل استفاده از مهندسی ژنتیک



اعمال می کند. مضار OKT3 شامل سندروم آزادسازی سیتوکین می باشد و علائم آن عبارتند از: تب، اسپاسم برونش، ادم ریوی و افزایش استعداد ابتلا به عفونت و سرطان.

دو آنتی بادی منوکلونال برای پیشگیری از پس زدن حاد پیوند همراه با استروئیدها و سیکلوسپورین به کار می روند. بازلیکسیماب (سیمولکت) [Basiliximab (Simulect)] یک آنتی بادی کایمرای IgG1K است که به صورت دو انفوزیون و داکلی زوماب (زناپاکس) [Daclizumab (zenapax)] یک IgG1 انسانی شده می باشد که با پنج دوز در هشت هفته تجویز می گردند. هر دو آنتی بادی، CD25 (زنجیره α گیرنده IL-2) را هدف می گیرند که بیان آن باعث افزایش در فعال سازی ابتدایی سلول T می شود.

در سال ۱۹۹۷، طی یک کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما و دوسوکور، کاربرد بازلیکسیماب همراه با استروئیدها و سیکلوسپورین در افرادی که پیوند کلیوی انجام دادند، بررسی گردید. میزان رد پیوند طی ۶ ماه در بیماران درمان شده با بازلیکسیماب (۸/۲۹ درصد) در مقایسه با گروه دارونما (۴۴ درصد) به صورت معنی داری کمتر بود ($p=0/012$). یک تحقیق دیگر، شامل ۳۴۸ بیمار که از فرد زنده یا مرده پیوند دریافت کرده بودند، موید مطالعه مذکور طی ۶ و ۱۲ ماه بود.

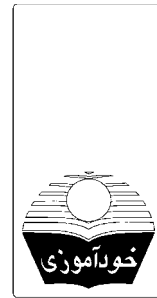
پژوهش دیگری بیانگر میزان بقای بیشتر بیماران دریافت کننده داکلی زوماب (۹۹ درصد)، در مقایسه با دارونما (۹۵ درصد) بود ($p=0/01$). در هر دو

ایمونوتوکسین به نام ژمتوزوماب اوزوگامیسین [Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)] که با توکسین کالیچه میسین (calicheamicin) پیوند یافته، به عنوان آنتی بادی ویژه CD33 برای کاربرد در درمان لوکمی میلوزن شروع شد. به علاوه، پروتئین - توکسین با یک اندوتوکسین پسودوموناس که به صورت ژنتیکی به CD25 یا آنتی بادی ویژه آن کونژوگه شده، باعث بهبودی در بیماران مبتلا به لوکمی hairy cell می گردد.

۲ - پیوند

پیوند اعضای موفق نیاز به سرکوب سیستم ایمنی برای جلوگیری از رد پیوند و اجتناب از عفونت دارد. در دو دهه گذشته برخی داروهای انتخابی سرکوبگر سیستم ایمنی مانند سیکلوسپورین، تاکرولیموس و مایکوفنولات موفتیل (mycophenolate mofetil) به بازار عرضه شدند. پس زدن ابتدایی پیوند هنوز در ۳۵ درصد موارد پیوند کلیوی اتفاق می افتد، اگرچه این پس زدن اغلب به استروئید پاسخ می دهد، به نظر می رسد که رد اولیه پیوند عامل خطری برای پس زدن مزمن می باشد. سال ها، آنتی بادی منوکلونال و پلی کلونال (به ترتیب OKT3 و گلوبولین ضد تیموسیت) در پیوند به کار رفته است.

OKT3 یک آنتی بادی منوکلونال موش است که در پیوند کلیوی به کار می رود و به شاخص CD3 سلول Pan-T متصل می گردد و بنابراین، عمل خود را بر سلول های T فعال و در حال استراحت



(Remicade) یک آنتی‌بادی IgG1 کایمرای انسان - موش می‌باشد که به TNF- α آزاد و متصل به غشا پیوند می‌یابد و در بیماری کرون فیستولاریزه و مقاوم به کار می‌رود. یک کارآزمایی چند مرکزی کنترل شده با دارونما و دوسوکور که در آن یک انفوزیون اینفلیکسیماب داخل وریدی به کار رفته بود، بیانگر آن است که طی ۴ هفته، ۸۱ درصد بیماران دریافت‌کننده اینفلیکسیماب (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و ۲۰ درصد افراد مصرف‌کننده دارونما پاسخ بالینی نشان دادند ($p < 0.01$). ۸۳ درصد بیماران گروه تجربی پس از ۴ هفته بهبود یافتند، در حالی که این میزان در گروه دارونما ۴ درصد بود ($p = 0.005$). ملاک قرارگیری بیماران در این مطالعه، مصرف میزان مشخصی دارو مانند استروئیدها و آزاتیوپورین بود. در ادامه این مطالعه برای بیماران که به تک‌دوز اینفلیکسیماب پاسخ داده بودند، چهار دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم طی ۸ هفته تجویز شد و منافع بالینی طی این هشت هفته و بعد از آن با تکرار مصرف دارو باقی ماند. این درمان بالینی با بهبود صدمات آندوسکوپی به میزان قابل توجهی همراه بود، اگرچه بهبود با تشکیل یک کانال از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. فعالیت بافت شناختی بیماری نیز به‌طور قابل توجهی با کاهش سلول انفیلتره التهابی تقلیل می‌یابد.

بیماری کرون ممکن است در اثر مشکلات داخلی یا فیستول مربوط به روده و پوست پیچیده‌تر گردد. یک مطالعه بر روی ۹۴ بیمار با درن شکمی

گروه شاهد و تجربی، سیکلوسپورین و استروئید نیز مصرف گردید. داکلی‌زوماب ممکن است اثرات مفیدی در پیوند قلب و کبد نیز داشته باشد.

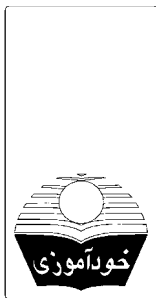
داکلی‌زوماب و بازلیکسیماب ویژگی ایمنی مطلوب‌تری دارند و باعث ایجاد سندروم آزادسازی سیتوکین نمی‌شوند. میزان عفونت و بدخیمی اولیه شبیه به داروهای معمولی می‌باشد، اگرچه به بررسی دقیق‌تر مصرف دارو نیاز می‌باشد.

آلمزوتوماب (کامپات) [Almzutumab (Campath)] یک آنتی‌بادی منوکلونال است که CD52 (یک ملکول کاملاً گلیکوزیله بر روی لنفوسیت‌ها و منوسیت‌ها) را شناسایی می‌کند. آلمزوتوماب یک درمان موفق برای لوسمی‌های لنفاتیک مزمن سلول B و هم‌چنین دارای نقشی در پیوند سیستم خون‌ساز می‌باشد. این دارو به‌طور قابل توجهی بیماری پیوند در مقابل میزان را پس از پیوند سلول‌های بنیادین و مغز استخوان کاهش می‌دهد.

۳ - دستگاه گوارش

بیماری کرون یک ناراحتی عودکننده است که با التهاب دیواره دستگاه گوارش مشخص می‌گردد. عامل نکروز کننده تومور [Tumour necrosis factor α (TNF- α)] در بیماری‌زایی آن نقش اصلی دارد و طی دوره فعال بیماری، مخاط روده حاوی میزان زیادی TNF- α می‌باشد. درمان‌های رایج مثل آزاتیوپورین به خاطر عدم توانایی‌شان در بهبود بالینی و عوارض جانبی آن‌ها محدود شده‌اند.

اینفلیکسیماب (ر میکید) [Infliximab]

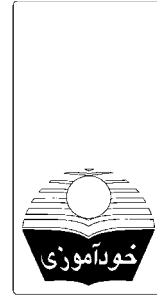


آرتریت روماتوئید مقاوم به کار می‌رود. در سال ۱۹۹۴ یک کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما و دوسوکور منافع انفوزیون اینفلیکسیماب در آرتریت روماتوئید فعال را نشان داد. بیماران داروهای مصرفی خود را حداقل چهار هفته قبل از دریافت یک انفوزیون اینفلیکسیماب (۱ یا ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) قطع کردند و چهار هفته پس از دریافت آنتی‌بادی با یک سیستم نمره‌بندی بالینی شامل سرعت سدیمان‌تاسیون اریتروسیت (مقیاس پائولوس) مورد بررسی قرار گرفتند. در هفته چهارم، بیشتر بیماران دریافت‌کننده اینفلیکسیماب در مقایسه با مصرف‌کنندگان دارونما به ۲۰ درصد پاسخ پائولوس رسیدند ($p < 0.001$) و $p = 0.083$ به ترتیب برای دوز کم و زیاد). یک کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما و دوسوکور که متعاقب مطالعه قبلی بر روی ۴۲۸ بیمار صورت پذیرفت، انفوزیون اینفلیکسیماب با متوترکسات را در مقابل متوترکسات به تنهایی در بیماران با بیماری فعال - علی‌رغم درمان با متوترکسات - مقایسه کرد. در این مطالعه ۶۱ درصد بیماران به‌طور هم‌زمان پردنیزولون (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) دریافت داشتند. درمان با اینفلیکسیماب و متوترکسات منجر به آن شد که تعداد بیشتری از بیماران، در مقایسه با متوترکسات به تنهایی، به ۵۰ درصد ملاک‌های بهبود طی ۳۰ هفته رسیدند ($p < 0.01$). مقدار مصرف بالاتر این آنتی‌بادی، به‌طور معنی‌داری با عفونت بیشتر همراه بود، اگرچه اغلب عفونت‌ها

یا فیستول پری‌آنال نشان داد که در ۶۸ درصد بیماران که انفوزیون اینفلیکسیماب (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) دریافت کردند، ۵۰ درصد یا بیشتر کاهش در تعداد فیستول درن‌کننده، در مقایسه با دارونما (۲۶ درصد) داشتند. بیشترین اثر این آنتی‌بادی در گروهی مشاهده شد که داروهای سرکوبگر ایمنی استفاده نکرده بودند ($p = 0.01$). آنتی‌بادی‌های انسانی ضدکایمرا در ۳ تا ۱۵ درصد بیماران درمان شده با اینفلیکسیماب ملاحظه گردید و تقریباً در ۵ درصد انفوزیون‌ها واکنش‌های آلرژیک حاد مشاهده شد. واکنش‌های افزایش حساسیت تاخیری با میالژی، پلی‌آرتراژی، بثورات و تب در ۲۵ درصد بیماران بعد از در معرض مجدد اینفلیکسیماب قرار گرفتن، پس از دو تا چهار سال، گزارش گردیده است. آنتی‌بادی‌های ضد DNA دورشته‌ای (dsDNA) طی درمان مشاهده شده، اگرچه به ندرت و همراه با لوپوس بالینی بوده است. ۹ ماه پس از انفوزیون اینفلیکسیماب چند مورد بیماری لنفوپرولیفراتیو (لنفوم غیرهوچکینی سلول B و بیماری هوچکینی اسکروزان نودولی) نیز گزارش گردیده است. البته، هنوز مشخص نیست که این پدیده مربوط به دارو می‌باشد یا بیماری.

۴ - روماتولوژی

TNF- α در مایع سینوویوم مبتلا به روماتوئید تولید می‌شود و فعالیت‌های پیش‌التهابی متعدد آن نقش اصلی را در پاتولوژی بازی می‌کند. اینفلیکسیماب (با متوترکسات) برای درمان



$TNF-\alpha$ ، IL-15 برای تکثیر و بقای سلول $CD8^+$ لازم می‌باشد. بنابراین، عدم فعالیت IL-15 ممکن است حضور سلول‌های خاطره‌ای و لنفوسیت‌های خود واکنش‌پذیر $CD8^+$ عملگر را کاهش دهند. روش‌هایی که علیه IL-15 به کار می‌روند، عبارتند از: آنتی‌بادی‌های IL-15، استفاده از پروتئینی شامل ترکیب زیر واحد IL-15R α با بخش Fc از IgG و شکل‌های جهش یافته IL-15 که به صورت آنتاگونیست عمل می‌کنند. روش‌هایی که علیه IL-15 استفاده می‌شوند با سلول‌های T خاطره‌ای موجود تداخل پیدا می‌کنند و خطر افزایش میزان بیماری‌های عفونی مزمن راجعه مانند سل را با خود همراه دارند.

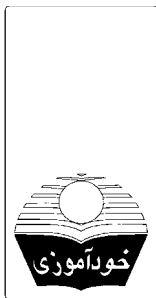
۵ - بیماری‌های عفونی

آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد $TNF-\alpha$ و ضداندوتوکسین در کارآزمایی‌های بالینی بر روی بیماری‌های عفونی ناامیدکننده بودند اما هم‌اکنون آنتی‌بادی‌های منوکلونال علیه برخی عوامل عفونی مشخص مانند سایتومگالوویروس و ویروس نقص ایمنی انسانی به کار می‌رود. پالیویزوماب (سیناگیس) [Palivizumab (Synagis)] برای پیشگیری از ویروس سین سیشل تنفسی [Respiratory Syncytial virus (RSV)] به کار می‌رود. این ویروس یکی از مهم‌ترین علل بیماری دستگاه تنفسی در نوزادان و کودکان می‌باشد و تقریباً در یک درصد موارد نیاز به بستری کردن بیمار در بیمارستان است. نارس

مهم و جدی نبودند. در ۱۶ درصد بیماران درمان شده با اینفلیکسیماب آنتی‌بادی‌های ضد DNA دورشته‌ای شناسایی گردید و در یک بیمار لوپوس ناشی از دارو دیده شد (آنتی‌بادی ضد هسته‌ای مثبت و ضد DNA دورشته‌ای منفی). در سه فرد مصرف‌کننده اینفلیکسیماب، چهار بدخیمی گزارش گردید.

اتانرسپت یک داروی ضد $TNF-\alpha$ و موثر برای آرتریت روماتوئید صعب‌العلاج و یک بخش Fc از IgG1 نو ترکیب می‌باشد که با دو گیرنده TNF p75 امتزاج یافته است. اتانرسپت در تک درمانی آرتریت روماتوئید اولیه - قابل مقایسه با متوترکسات به تنهایی - به صورت زیرپوستی هفته‌ای دو بار استفاده شده است. اتانرسپت و اینفلیکسیماب، از دیدگاه پرتونگاری، پیشرفت بیماری مفصل را کاهش می‌دهند.

هر دو عاملی که اتصال $TNF-\alpha$ به رسپتورش را مهار می‌کنند، منجر به بهبود سریع علائم و نشانه‌های آرتریت روماتوئید و بیماری التهابی روده می‌شوند. در نظر گرفتن $TNF-\alpha$ به عنوان هدفی برای ایمنی درمانی به دلیل درگیر نبودن آن در تنظیم حافظه ایمنی شناختی محدود می‌گردد و با قطع درمان، احتمال زیادی برای عود اختلال‌های بالینی وجود دارد. برخی از محققان، IL-15 را برای این بیماری‌ها هدف می‌گیرند، زیرا در آبشار التهابی مانند یک محرک اصلی سنتز $TNF-\alpha$ عمل می‌کند. به علاوه، اختلال‌های IL-15 در بیماری‌های خود ایمن نشان داده شده اما برعکس



در پیشگیری از عفونت RSV دارد. مصرف داخل وریدی ایمونوگلوبولین پلی کلونال ویژه RSV به صورت پیشگیرانه باعث کاهش موارد بستری شدن در نوزادان نارس و مبتلا به دیسپلازی برونشی - ریوی می شود.

یک مطالعه گسترده کنترل شده با دارونما نشان داد که تزریق داخل عضلانی پالیویوماب به صورت پیشگیرانه و به مدت ۵ ماه طی فصل شیوع RSV برای نوزادان کوچکتر از ۶ ماه (کمتر از ۳۵ هفته) و اطفال کوچکتر از دو سال مبتلا به دیسپلازی برونشی - ریوی اثربخش است. طی ۱۵۰ روز پیگیری، از اولین تزریق میزان بستری شدن در افراد مبتلا به RSV و گروه نوزادان نارس از ۸/۱ درصد به ۱/۸ درصد تقلیل یافت ($p < 0.001$)، و در گروه مبتلا به دیسپلازی برونشی - ریوی از ۱۲/۸ درصد به ۷/۹ درصد کاهش پیدا کرد ($p = 0.038$).

بودن، بیماری مزمن قلبی و ریه و نقص سیستم ایمنی باعث می گردند تا بیماری عفونی شدیدتر شود. نقش داروهای ضدویروس مانند ریباویرین در درمان این بیماری مورد بحث است. پالیویوماب یک آنتی بادی منوکلونال IgG1 انسانی شده می باشد که به پروتئین F زیرگروه های A و B از RSV متصل می گردد. یک انفوزیون داخل وریدی پالیویوماب به طور معنی داری غلظت RSV در ترشحات تراشه ای را به مدت دو روز در کودکانی که به خاطر ابتلا به RSV تنفس آن ها با دستگاه مکانیکی صورت می پذیرد، کاهش می دهد. با این حال، این کاهش معادل تقلیل اثربخشی - هزینه نیست، زیرا تعداد روزهای بستری شدن در بیمارستان یا تعداد روزهای تنفس با دستگاه مکانیکی تقلیل پیدا نمی کند. تحقیقات بعدی دلالت بر نقش اصلی پالیویوماب

منابع

1. Levene AP, Singh G. Therapeutic monoclonal antibodies in oncology. *J R Soc Med.* 2005; 98: 146-152.
2. Mavromatis B. Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1874-1881.
3. Maloney DG. Immunotherapy for non-Hodgkin's Lymphoma: Monoclonal antibodies and vaccines. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6421-6428.
4. Knoop C, Haverich A. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J.* 2004; 23: 159-171.
5. Dascal M, Theruvath T. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantations. *N Engl J Med.* 2002; 346: 580-590.
6. Sandborn WJ. An engineered antibody to TNF for active crohns disease. *Gastroenterology.* 2001; 120: 1330-1338.
7. Lipsky P. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1586-1593.
8. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nature Med.* 2003; 9: 269-277.