

آنتی‌بادی‌های منوکلونال (بخش اول)

دکتر مجتبی سرکندی

مقدمه

مقاومت طولانی مدت به آن آنتی ژن است. دانشمندان از آن‌ها برای محافظت از انسان در برابر بیماری‌ها به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردشان استفاده می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها نوعی مکانیسم حفاظتی هستند که می‌توانند مواد مهاجم مانند ویروس‌ها و باکتری‌ها را شناسایی کرده و از بین ببرند. از آنجایی که آن‌ها دارای محل‌های اتصال آنتی‌ژنی بودند، یک پاراتوپ (شبیبه به قفل) که در انتهای بالاتر مولکول‌های آنتی‌بادی شکل «Y» قرار دارد، هر یک از آن‌ها ممکن است یک آنتی‌ژن خاص منحصر به فرد را شناسایی کند. این

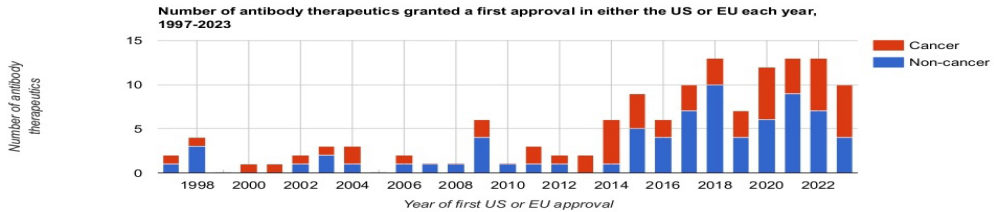
سیستم ایمنی به‌عنوان خط دفاعی در برابر انواع پاتوژن‌های عفونی که باعث انواع بیماری می‌شوند عمل می‌کند. پاسخ‌های ایمنی هومورال (با واسطه آنتی‌بادی) و سلولی (با واسطه سلولی) دو جزء اصلی هستند. نفوسیت‌های B بخشی از سیستم ایمنی هومورال می‌باشند که آنتی‌ژن‌های خارجی را شناسایی کرده و آنتی‌بادی‌های خاصی را علیه آن‌ها تولید می‌کنند (۱). دو مشخصه ضروری یک آنتی‌بادی، ویژگی آن برای یک آنتی‌ژن خاص و توانایی آن در ارایه

و ایمونوتراپی تولید شده‌اند. استفاده درمانی از MAb's هترولوگ باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی در افراد می‌شود، کار زیادی برای ایجاد آنتی‌بادی‌های کایمیریک و انسانی جهت استفاده در انسان انجام گرفته است. ایجاد MAb's در گیاهان و حیوانات تراریخته یک دستاورد بزرگ بود (۵). آنتی‌بادی‌های منوکلونال، گلیکوپروتئین‌هایی هستند که قادر به اتصال یک آنتی‌ژن به یک اپی‌توپ خاص هستند و در سال‌های اخیر بسیاری از آن‌ها مورد تایید سازمان‌های رگولاتوری قرار گرفته‌اند (۶).

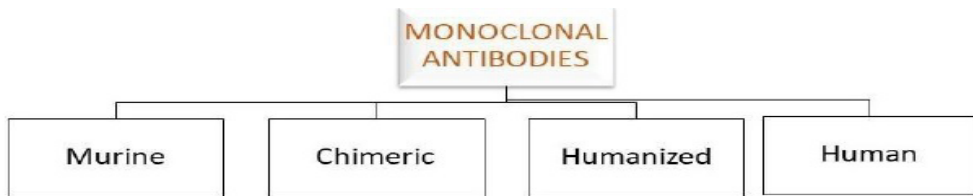
تحقیق و توسعه MAb's یک رویکرد منحصر به فرد برای هدف قرار دادن جهش‌ها و ناهنجاری‌های خاص در ساختار و بیان پروتئین در انواع بیماری‌ها و موقعیت‌ها می‌باشد. در حال حاضر، MAb's انسانی سریع‌ترین گروه از ترکیبات مشتق شده از بیوتکنولوژی در آزمایشات بالینی در حال رشد، به لطف پیشرفت‌های قابل توجه در توالی‌یابی ژنتیکی و ترجمه تحقیقات علوم پایه پزشکی به عمل بالینی، می‌باشند. سازمان غذا و داروی ایالات متحده و اتحادیه اروپا حدود ۱۷۰ آنتی‌بادی منوکلونال را برای استفاده انسانی جهت درمان انواع بیماری‌ها و اختلالات از جمله پیوند، بیماری‌های التهابی، بیماری‌های عفونی، بیماری‌های قلبی - عروقی و سرطان تایید کرده‌اند (نمودار ۱) (۷).

پاراتوپ مخصوص یک اپی‌توپ (شبهه به یک کلید) روی یک آنتی‌ژن منفرد است و به این دو ساختار اجازه می‌دهد تا دقیقاً به یکدیگر متصل شوند. در نتیجه، این تکنیک، یک آنتی‌بادی ممکن است یک میکروب یا یک سلول آلوده را علامت‌گذاری کند و باعث گردد تا توسط سایر اجزای سیستم ایمنی مورد هدف قرار گیرد و همچنین هدف خود را مستقیماً خنثی کند (۲). آنتی‌بادی‌ها به سموم محلول متصل می‌شوند و فعالیت آن‌ها و همچنین آنتی‌ژن‌های پاتوژن روی سطح را مهار می‌کنند و توانایی آن‌ها را برای آلوده کردن سلول‌های انسانی خنثی می‌کنند، یا آن‌ها را برای تخریب برچسب‌گذاری می‌کنند. سلول‌های ایمنی با فعال کردن کمپلمان، سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) یا فاگوسیتوز سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCP) پاتوژن‌ها را از بین می‌برند. آنتی‌بادی‌ها از یک قطعه اتصال دهنده آنتی‌ژن (Fab) که ویژگی هدف را ایجاد می‌کند و یک جزء قابل تبلور (Fc) که فعالیت بیولوژیک را هدایت می‌کند، ساخته شده‌اند. تغییر در بخش‌های Fab و Fc بر ویژگی، ماندگاری و نتیجه پاسخ وابسته به آنتی‌بادی تأثیر دارد (۳).

کوهلر و میلشتاین با توسعه MAb's در سال ۱۹۷۵، انقلابی در ایمونولوژی ایجاد کردند و اولین MAb در سال ۱۹۸۶ مجوز کامل گرفت (۴). بسیاری از MAb's از آن زمان برای کاربرد در روش‌های تشخیصی



نمودار ۱- تعداد آنتی‌بادی‌های درمانی که هر سال برای اولین بار در ایالات متحده یا اتحادیه اروپا تایید شده‌اند (۲۰۲۳-۱۹۹۷).



شکل ۱- انواع آنتی‌بادی‌های منوکلونال درمانی

ساخته شده‌اند و با توجه به منبع سنتز آن‌ها به‌عنوان پروتئین‌های آلوزنیک شناسایی شدند که منجر به پاسخ‌های آنتی‌بادی ضدموش انسان پلی‌کلونال طی ۳-۲ هفته پس از تزریق اولیه آن‌ها شد(۸).

۲. کایمریک (Chimeric)

آنتی‌بادی‌های موش محدودیت‌های شدیدی در استفاده درمانی دارند، که نیاز به ایجاد داروهای جدید با ترکیبات انسانی می‌باشد. ناحیه FC مولکول آنتی‌بادی که فعالیت آنتی‌بادی را تعیین می‌کند، ابتدا از نظر شیمیایی با یک بخش ثابت انسانی جایگزین شد(۹).

انواع

سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، آژانس دارویی اروپا (EMA) و سایر آژانس‌های فدرال، آنتی‌بادی‌هایی انواع گوناگونی (موشی، کایمریک، انسانی و انسانی) را برای درمان انواع بیماری‌ها تایید کرده‌اند (شکل ۱). از زمان صدور مجوز OKT3، استفاده از MAbS به‌طور پیوسته در تمام بخش‌های پزشکی افزایش یافته است. شکل (۱) چهار نوع اصلی MAbS را نشان می‌دهد.

۱. موشی (Murine)

آنتی‌بادی‌های موش اولین آنتی‌بادی‌های منوکلونال هستند که ایجاد گردیده‌اند، زیرا آن‌ها کاملاً از پروتئین موش

۳. انسانی شده (Humanized)

آنتی‌بادی‌های منوکلونال انسانی شده شامل ۹۰ درصد پروتئین انسانی و ۱۰ درصد پروتئین موش می‌باشند. در نتیجه، پیشرفت در فناوری‌های زیست‌شناسی مولکولی توسعه یافته است. در مقایسه با MAb کایمربیک، آنتی‌بادی‌های منوکلونال انسانی شده به‌طور قابل توجهی ایمنی‌زایی کمتری دارند (۱۰).

۴. انسانی (Human)

استفاده از تکنیک نمایش فاژی ۱ و موش‌های تراریخته امکان ایجاد ۱۰۰ درصد آنتی‌بادی‌های منوکلونال انسانی را فراهم کرد (۱۱).

تاریخچه مختصر

آنتی‌بادی‌های منوکلونال از پروتئین‌های موش توسعه یافتند و بنابراین، در انسان ایمونوژنیک بودند که آن‌ها را برای درمان طولانی‌مدت نامناسب می‌کرد. با استفاده از بیولوژی مولکولی و مهندسی پروتئین برای غلبه بر این محدودیت، MAb شبیه‌تر انسانی با ایمونوژنسیته کمتر ایجاد شد. MAb و تله‌ها در اشکال مختلفی وجود دارند که در مطالعات بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در ابتدا، بیشتر توالی‌های FC موش با توالی‌های FC انسانی جایگزین شدند، فرآیندی که به نام «کایمربیزاسیون» شناخته می‌شود. بخش‌های Fab آنتی‌ژن‌های موش روی ستون فقرات (backbone) ایمونوگلوبولین انسانی (IgG) پیوند می‌گردند. حلقه‌های

hyper-variable پیوند پپتیدی موش در طول «انسان سازی» به ستون فقرات IgG انسان پیوند زده می‌شود. فناوری‌های جدیدتر، تولید آنتی‌بادی‌های کاملاً انسانی را ممکن می‌سازند (۱۲، ۱۳).

یک دوره کاملاً جدید در بیوتکنولوژی با ساخت اولیه و صدور مجوز MAb آغاز شده است. رویکرد کلی به‌عنوان «فناوری هیبریدوما (hybridoma technology)» شناخته می‌شود و ثابت گردیده که طیف گسترده‌ای از MAb قادر به اتصال به پروتئین، کربوهیدرات، اسید نوکلئیک و آنتی‌ژن‌هاپتن است و همچنین دارای خواص کاتالیزوری می‌باشد. در نتیجه، کاربردهای عملی بسیار زیادی برای MAb در تحقیقات و مراقبت‌های بهداشتی وجود دارند که منجر به اختلافات رگولاتوری می‌شوند (۱۴). تراستوزوماب اولین آنتی‌بادی منوکلونال بود که در درمان بدخیمی‌های جامد (solid) مؤثر یافت شد. گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2) باعث تولید این MAb گردید. تراستوزوماب از طریق علم دقیق توسعه داده شد و همچنین راه را برای توسعه داروهای سرطان و درمان براساس بیومارکرهای خاص بیمار هموار کرد (۱۵).

ساختار و عملکرد آنتی‌بادی

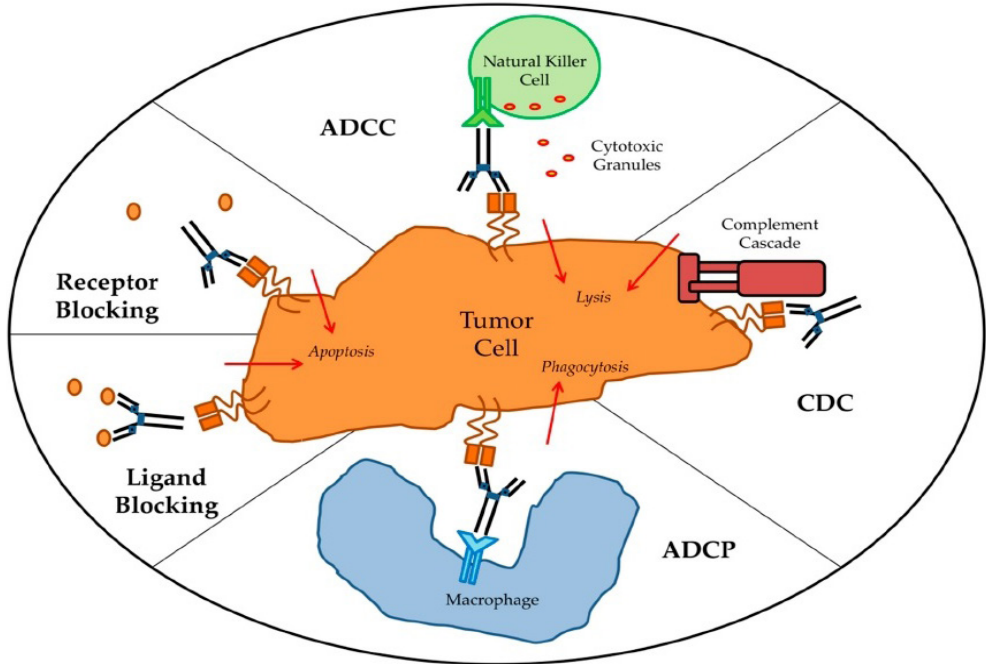
همان‌طور که ذکر گردید، آنتی‌بادی‌ها گلیکوپروتئین‌های بزرگی هستند که به ابرخانواده ایمونوگلوبولین‌ها (Ig) تعلق دارند

یک نسخه کلونال از یک ایزوتیپ آنتی‌بادی مشخص می‌باشد، که یک اپی‌توپ آنتی‌ژن منحصر به فرد را هدف قرار می‌دهد.

مکانیسم‌های اثرگذار آنتی‌بادی‌های منوکلونال هدفمند

آنتی‌بادی‌های منوکلونال هدفمند علیه آنتی‌ژن‌های منحصر به فرد یا بیان بیش از حد توسط سلول‌های تومور می‌توانند با مکانیسم‌های مختلف باعث مرگ سلول‌های تومور شوند (شکل ۲). مکانیسم مستقیم اصلی که توسط آن بسیاری از آنتی‌بادی‌ها باعث مرگ سلول‌های تومور می‌شوند، انسداد سیگنال‌دهی گیرنده عامل رشد است. سیگنال‌دهی رشد و بقا پروتومور (Pro-tumor) زمانی مختل می‌شود که آنتی‌بادی‌های منوکلونال به گیرنده‌های عامل رشد هدف خود متصل شده و حالت فعال‌سازی خود دستکاری می‌کنند، یا اتصال لیگاند را مسدود می‌کنند. برای مثال، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) توسط بسیاری از سرطان‌های مختلف بیش از حد بیان می‌شود و سیگنال‌دهی از طریق EGFR منجر به تکثیر سلول‌های تومور، مهاجرت و تهاجم می‌شود. Cetuximab که یک mAb ضد EGFR است، با انسداد اتصال لیگاند و دimer شدن گیرنده، آپوپتوز را در سلول‌های تومور القا می‌کند (۱۸، ۱۹). گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ (HER2) یک گیرنده تیروزین کیناز است که در بسیاری از سرطان‌ها، اما در

و نقش آن‌ها در سیستم ایمنی شناسایی آنتی‌ژن‌های خارجی، خنثی کردن آن‌ها و ایجاد پاسخ ایمنی بیشتر است. ساختار اصلی آن‌ها از دو زنجیره سنگین و دو زنجیره سبک به شکل Y تشکیل شده است. در هر نوک Y بخش اتصال دهنده آنتی‌ژن (Fab) آنتی‌بادی قرار دارد که مسوول تشخیص آنتی‌ژن خاص است. ناحیه متبلور قطعه (Fc) واقع در پایه ساختار Y، واسطه برهمکنش بین آنتی‌بادی و سایر اعضای سیستم ایمنی می‌باشد (۱۶). نواحی آنتی‌بادی Fc توسط گیرنده‌های Fc (FCRs) که در طیف وسیعی از سلول‌های ایمنی یافت می‌شوند، شناسایی می‌گردند. براساس نوع زنجیره سنگین، آنتی‌بادی‌ها را می‌توان به پنج کلاس مجزا تقسیم کرد: IgA، IgD، IgE، IgG، IgM، IgG در اغلب در درمان آنتی‌بادی مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا IgGs با نوع FcR، FcγR مرتبط با خود که روی سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و همچنین نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و ائوزینوفیل‌ها یافت می‌شوند، برای واسطه عملکردهای تخصصی در تعامل هستند، مانند سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) و سمیت سلولی وابسته به مکمل (CDC). کلاس IgG را می‌توان بر اساس توانایی ناحیه Fc برای تسهیل این عملکردها تقسیم‌بندی کرد: IgG1 و IgG3 قادر به استخراج ADCC و CDC هستند، در حالی که IgG2 و IgG4 قادر به انجام آن نیستند (۱۷). آنتی‌بادی‌های منوکلونال بیانگر



شکل ۲- مکانیسم‌های اثر آنتی بادی. ADCC: سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی بادی؛ CDC: سیتوتوکسیسیته وابسته به مکمل؛ ADCP: فاگوسیتوز سلولی وابسته به آنتی بادی.

تقویت‌شده با HER2 است. مکانیسم‌های غیرمستقیم عمل mAbs نیاز به درگیری اجزای سیستم ایمنی میزبان، CDC، فاگوسیتوز سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCP) و ADCC دارند. اکثر آنتی‌بادی‌های منوکلونال هدفمند قادر به فعال کردن سیستم کمپلمان هستند. به‌عنوان مثال، ریتوکسیماب تا حدی به CDC برای اثربخشی درون‌تنی آن بستگی دارد. در یک مدل پیش‌بالینی، اثرات ضدتومور ریتوکسیماب به‌طور کامل با حذف جزء آبخاری کمپلمان C1q از بین

درجه اول در سرطان‌های تخمدان و پستان، بیش از حد بیان می‌شود (۲۰) که از EGFR متمایز است، زیرا هیچ لیگاند شناخته شده‌ای ندارد و در عوض با گیرنده‌های دیگر فاکتور رشد هتروداایمر می‌شود تا فعال سازی آن‌ها را افزایش دهد (۲۱). بنابراین، آنتی‌بادی‌هایی که HER2 را هدف قرار می‌دهند، با مهار هتروداایمریزاسیون و درونی‌سازی، به اختلال سیگنالینگ دست می‌یابند. تراستوزوماب اولین آنتی‌بادی ضد HER2 مورد تایید FDA بود و جزء حیاتی درمان‌های سرطان سینه

Fab خود و پیوند دادن سلول‌های مؤثر از طریق بخش‌های FC، به‌عنوان پل بینایی عمل می‌کنند. در حالی که IgE و IgG، IgA همگی می‌توانند واسطه ADCC باشند، IgG1 مرتبط‌ترین زیر کلاس برای آنتی‌بادی‌های درمانی ضدسرطان است (۲۷). سلول‌های مؤثر باید FcR را بیان کنند که به آنتی‌بادی متصل می‌شود تا ADCC را تسهیل کند (۲۸). هر کلاس از آنتی‌بادی دارای یک کلاس مربوط به FcR مانند FcγR است که به IgG متصل می‌شود و FcαR که IgA را متصل می‌کند. FcγR مرتبط‌ترین کلاس با ADCC سلول‌های تومور است و گیرنده‌های فعال کننده، FcγRII (CD64)، FcγRIIA (CD32A)، FcγRIIIA (CD16A) و FcγRIIB (CD32B) را در بر می‌گیرند (۲۹). هنگامی که یک FcγR فعال روی یک سلول مؤثر به ناحیه FC یک گیرنده آنتی‌بادی متصل می‌شود، پیوند عرضی و انتشار سیگنال پایین دست اتفاق می‌افتد. سلول‌های NK نوع مؤثر اصلی هستند که ADCC را واسطه می‌کنند. با این حال، سایر انواع میلوئید مانند منوسیت‌ها، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های دندریتیک نیز توانایی دارند (۳۰). سلول‌های عامل از طریق انتشار گرانول سیتوتوکسیک، سیگنال‌دهی Fas و شروع گونه‌های فعال اکسیژن، مرگ سلول هدف را القا می‌کنند (۳۱-۳۳). در حالی که نشان داده شده که چند نوع سلول میلوئیدی ADCC را در طول ایمونوتراپی واسطه می‌کنند،

رفت (۲۲). اهمیت CDC در درمان آنتی‌بادی منوکلونال بیشتر توسط این واقعیت پشتیبانی می‌شود که پلی‌مورفیسیم‌های ژنتیکی در ژن C1qA با پاسخ بالینی به ریتوکسیماب در بیماران مبتلا به لنفوم فولیکولی ارتباط دارد (۲۳). به همین ترتیب، بهینه‌سازی CDC از طریق مهندسی آنتی‌بادی می‌تواند فعالیت ضدتومور را افزایش دهد. به‌عنوان مثال، anti-CD20 mAb ofatumumab، که واسطه CDC تقویت شده است، اثربخشی بیشتری نسبت به ریتوکسیماب در کارآزمایی بالینی بیماران لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) نشان داد (۲۴). ADCP زمانی رخ می‌دهد که FcγRI بیان شده روی سلول‌هایی مانند ماکروفاژها به آنتی‌بادی‌های منوکلونال IgG1 یا IgG3 که سلول تومور را اپسونیز کرده‌اند، متصل می‌شود. مطالعات بسیار محدودی در مورد ADCP انجام گرفته است. با این حال، شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند ADCP نقش مهمی در تخریب سلول‌های تومور در گردش به دنبال درمان با mAb دارد (۲۵) که اولین بار در سال ۱۹۶۵ توسط Erna Möeller توصیف شد، ADCC از آن زمان به‌عنوان یک مکانیسم ایمنی ایجاد گردید که در آن سلول‌های هدف توسط آنتی‌بادی‌ها اپسونیزه می‌شوند و سپس، سلول‌های مؤثر را برای القای مرگ سلول هدف توسط مکانیسم‌های غیرفاگوسیتی به کار می‌گیرند (۲۶). آنتی‌بادی‌ها با اتصال به آنتی‌ژن‌های روی سطح سلول هدف از طریق بخش‌های

که ADCC برای درمان موفق mAb مورد نیاز است، اما ثابت نکردند که آیا ADCC به تنهایی کافی است یا خیر. کار جدیدتر مربوط به آنتی‌بادی‌های منوکلونال که منحصرأ به ADCC متکی هستند، تأیید کرده که ADCC به تنهایی می‌تواند مزایای درمانی را واسطه کند (۳۸). در انسان، کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که بسیاری از mAbs سلول‌های تومور را تا حدی با ایجاد ADCC از بین می‌برند. از آنجایی که $FC\gamma R$ کارآمد برای کارآیی mAb در مدل‌های موش حیاتی بودند، از داده‌های کارآزمایی بالینی برای بررسی این که آیا پلی‌مورفیسیم‌های $FC\gamma R$ با نتایج بالینی مرتبط هستند یا خیر، استفاده شد. در انسان، هر دو $FC\gamma RIIIA$ و $FC\gamma RIIB$ چند شکلی هستند، با ژنوتیپ‌های خاصی که برای $FC\gamma R$ با میل ترکیبی بالاتر برای $IgG1$ و بنابراین، فعالیت ADCC را قوی‌تر می‌کنند (۳۹،۴۰) در چند مطالعه نشان داده‌اند که بیماران لنفومایی که پلی‌مورفیسیم مرتبط با ADCC تقویت شده را داشتند، پاسخ‌های بالینی بهتری به ریتوکسیماب نشان داده‌اند (۴۳-۴۱). علاوه بر این، هر دو ژنوتیپ $FC\gamma RIIB$ و $FC\gamma RIIIA$ مرتبط با میل ترکیبی بالاتر برای FC پیش‌بینی کننده قوی برای بقای بهتر در بیماران سرطان کولورکتال تحت درمان با ستوکسیماب و بیماران سرطان سینه متاستاتیک تحت درمان با تراستوزوماب بودند (۴۱). در مطالعات اخیر، پلی‌مورفیسیم‌های $FC\gamma R$ در بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با تراستوزوماب

اثربخشی بالینی اکثر آنتی‌بادی‌های منوکلونال هدفمند عمدتاً وابسته به سلول NK است (۳۴).

در حالی که بسیاری از آنتی‌بادی‌های منوکلونال چند مکانیسم فوق را تسهیل می‌کنند، بحث‌هایی در مورد این که کدام مکانیسم‌ها در داخل بدن مهم هستند، وجود دارند. بسیاری از اولین درمان‌های mAb به‌عنوان واسطه ADCC سلول‌های تومور در شرایط آزمایشگاهی شناخته شده بودند، اما این که آیا ADCC برای اثربخشی درمانی آن‌ها اهمیت دارد یا خیر، در ابتدا به خوبی مشخص نبود. با استفاده از مدل‌های ماوس، Clynes و همکاران (Clynes et al.) اولین کسانی بودند که نشان دادند ADCC نقش اساسی در فعالیت *in vivo* تراستوزوماب و ریتوکسیماب دارد (۳۵).

مطالعات مکانیستی اضافی با استفاده از مدل‌های مشابه ماوس تأیید کرد که بیان $FC\gamma R$ توسط سلول‌های مؤثر ایمنی برای پاسخ گویی تومورها به درمان با mAb مورد نیاز است (۳۶). علاوه بر این، در یک مدل ماوس جدید که سلول‌های ایمنی آن دارای $FC\gamma R$ جهش یافته بودند و قادر به ADCC نبودند، درمان با mAb در پاکسازی تومورها شکست خورد (۳۷). در بیشتر این مطالعات، آنتی‌بادی‌های منوکلونال مورد استفاده می‌توانند از طریق مکانیسم‌های عمل اضافی مانند اختلال سیگنال نیز عمل کنند. بنابراین، در حالی که این نتایج نشان دادند

می‌گذارند، مانند سطح بیان آنتی‌ژن هدف و چگالی، ایزوتیپ mAb و دوز mAb همگی با پاسخ بالینی مرتبط هستند (۵۱). توانایی آنتی‌بادی‌های منوکلونال برای واسطه ADCC به‌عنوان یک عامل تعیین‌کننده اصلی برای موفقیت درمان mAb شناخته شده و تحقیق و توسعه آنتی‌بادی‌های منوکلونال جدید به سمت طراحی mAb با ظرفیت بهبود یافته برای میانجیگری ADCC تغییر یافته است. عملکرد ADCC آنتی‌بادی‌ها را می‌توان با تغییر بخش Fc از آنتی‌بادی‌های منوکلونال برای افزایش میل پیوندی آن‌ها به Fc γ RIIIA فعال‌کننده از طریق جهش‌زایی هدایت‌شده، تغییر گلیکوزیلاسیون دامنه Fc و یا حذف فوکوزیلاسیون ۲ دامنه Fc افزایش داد (۵۵-۵۲). آنتی‌بادی‌های منوکلونال نسل بعدی که بدون فوکوزیله می‌شوند، در آزمایشات بالینی امیدوارکننده هستند (۵۶).

کاربردهای بالینی

در طول سی سال گذشته، اشکال مختلف درمان‌های مشتق از mAb به‌صورت بالینی در تلاش برای سرمایه‌گذاری روی پتانسیل درمان هدفمند استفاده شده است. آنتی‌بادی‌ها به‌عنوان پلتفرم‌هایی برای توسعه درمان‌های جدید بسیار متنوع هستند که به تنوع زیادی از رویکردها منجر شده است. کشف آنتی‌ژن‌های خاص تومور قابل هدف باعث علاقه به طراحی روش‌های ایمنی شد (۵۷). پس از ظهور mAbs، تصور

یا بیماران نوروبلاستوما تحت درمان با mAbs ضد GD2، با مطالعات آزمایشگاهی با استفاده از سلول‌های ایمنی مشتق از بیمار، مستقیماً با دامنه ADCC مرتبط بودند (۴۷، ۴۶). این تجزیه و تحلیل‌های متعدد تأیید می‌کنند که بیماران با Fc γ R میل ترکیبی بالا که واسطه ADCC قوی‌تر هستند، بدون در نظر گرفتن نوع سرطان یا آنتی‌ژن هدف، نتایج بالینی بهتری در هنگام تجویز درمان با mAb دارند. علاوه بر بررسی پلی‌مورفیسم‌های Fc γ R، مطالعات از نمونه‌های بیمار از آزمایش‌های بالینی برای بررسی اهمیت نسبی ADCC برای موفقیت درمانی استفاده کرده‌اند. در یک مطالعه، بیماران مبتلا به سرطان سینه HER2 مثبت که تحت درمان با تراستوزوماب قرار گرفتند، رنگ‌آمیزی IHC برای گرآنزیم B روی نمونه‌های تومور آن‌ها به‌عنوان نشانگر جایگزین فعالیت ADCC انجام شد. بیمارانی که تراستوزوماب دریافت کردند، در مقایسه با سایر گروه‌ها بقای کلی بهتر و سطوح بالاتر ADCC داشتند (۴۸). علاوه بر این، مدل‌های آزمایشگاهی مشتق‌شده از بیمار، ADCC را به‌عنوان یک مکانیسم درمانی اصلی ریتوکسیماب در لنفوم غیرهوچکین و آنتی‌بادی‌های ضد CD38 در مولتیپل میلوما نشان دادند (۴۹، ۵۰). روی هم، شواهد قوی وجود دارند که ADCC نقش مهمی در تسهیل پاسخ‌های درمانی ضدتومور مبتنی بر mAb در بیماران دارد. در واقع، متغیرهای اضافی که بر فعالیت ADCC تأثیر

(microenvironment)، فعال‌کننده‌های سلول T دوگانه (BiTEs) و مهارکننده‌های نقطه مقابله (checkpoint) ایمنی. فهرست جامعی از درمان‌های سرطان مبتنی بر mAb مورد تایید FDA می‌باشند.

تلاش‌های اولیه در توسعه درمان‌های mAb بر افزایش اثرات سیتوتوکسیک مستقیم روی سلول‌های تومور هدف متمرکز بود. به استثنای آنتی‌بادی‌های منوکلونال مذکور که علیه HER2، CD20، EGFR هستند، اکثر آنتی‌بادی‌های منوکلونال به تنهایی فعالیت ضد توموری کمی دارند. با وجود این، ویژگی mAbs برای آنتی ژن تومور، آن‌ها را برای رساندن ترکیبات سیتوتوکسیک به‌طور مستقیم به سلول‌های تومور مفید می‌سازد. فعالیت ضدتوموری مفید بالینی با کونژوگه کردن آنتی‌بادی‌های منوکلونال با مولکول‌های مؤثر مختلف که باعث مرگ سلول‌های تومور پس از اتصال آنتی‌بادی و درون‌سازی می‌شوند، انجام شده است. مولکول‌های مؤثر ممکن است شامل داروهای سیتوتوکسیک، ایمونوتوکسین‌ها و عوامل رادیونوکلئیدی باشند. مهم‌ترین نکته در طراحی آنتی‌بادی-کونژوگه، انتخاب هدف است که تعیین‌کننده اصلی فعالیت ضدتومور و گزینش‌پذیری است (۶۱). علاوه بر این، اهداف باید قادر به درونی‌سازی پس از اتصال آنتی‌بادی به منظور آزادسازی دارو باشند. Brentuximab vedotin اولین ترکیب آنتی‌بادی-دارو (ADC) بود که در

می‌شد که استفاده از mAbs برای هدف قرار دادن آنتی‌ژن‌های سلول تومور ممکن است یک درمان موثرتر و کمتر سمی نسبت به شیمی درمانی سنتی باشد. در سال ۱۹۸۸، دانشمندان پروتئینی به نام CD20 را شناسایی کردند که مخصوص سلول‌های B بالغ بود. CD20 به وفور در سلول‌های B سرطانی در لنفوم غیرهوچکین بیان می‌شود، اما در سلول‌های B نابالغ سالم یافت نشد. بنابراین، یک درمان mAb که CD20 را هدف قرار می‌دهد، می‌تواند سلول‌های سرطانی را از بین ببرد، اما سلول‌های B نابالغ باقی می‌مانند تا ذخیره سلول‌های سالم را دوباره پر کنند. بنابراین، CD20 اولین هدف برای درمان mAb شد و ریتوکسیماب آنتی‌بادی منوکلونال ضد CD20 اولین mAb بود که برای درمان سرطان تایید شد (۵۸). با هدف قرار دادن آنتی ژن‌هایی که به‌صورت بیش از حد روی سلول‌های تومور جامد بیان می‌شوند، آنتی‌بادی‌های منوکلونال بیشتری از آن زمان به‌عنوان درمان سرطان کارآیی خود را نشان داده‌اند. امروزه، آنتی‌بادی‌های منوکلونالی که به اهدافی مانند رشد اپیدرمی EGFR و HER2 هدایت می‌شوند، به ترتیب در بالین برای درمان سرطان کولورکتال و پستان استفاده گسترده‌ای دارند (۵۹،۶۰). علاوه بر این، در حال حاضر روش‌های زیادی وجود دارند که از mAbs در درمان سرطان استفاده می‌شود، از جمله ترکیبات آنتی‌بادی-دارو، هدف قرار دادن ترکیبات تومورزا در ریزمحیط

درمان هدفمند سرطان هستند و تحت بررسی بالینی قرار دارند (۶۶). تا به امروز، فقط mAb moxetumomab pasudotox، یک هدفمند CD22 مرتبط با PE برای لوسمی سلول مویی، تاییدیه FDA را دریافت کرده است (۶۷). آخرین دسته از تحویل ترکیبات مبتنی بر آنتی‌بادی شامل رادیونوکلیدها (radionuclides) است. رادیوایمونوتراپی از یک mAb نشاندار شده با رادیونوکلید به‌عنوان شکلی از پرتودرمانی هدفمند استفاده می‌کند. در حال حاضر، تنها دو رادیوایمونوتراپی مورد تایید FDA قرار گرفته‌اند: yttrium-90 iodine-131 و (90Y)-ibritumomab tiuxetan (131I)-tositumomab. هر دو عامل از یک mAb خاص برای CD20 برای رساندن ایتريوم-۹۰ یا ید-۱۳۱ به سلول‌های لنفوم استفاده می‌کنند. متأسفانه، رادیوایمونوتراپی‌ها می‌توانند باعث سمیت سیستمیک تهدیدکننده زندگی شوند و تومورهای جامد اغلب غیرقابل دسترس یا غیر حساس هستند. از آنجایی که مراحل عملی تهیه و تحویل این عوامل پیچیده شده است، استفاده گسترده‌ای از آن‌ها دیده نمی‌شود و تولید توسیتوموماب توسط شرکت مادر آن‌ها متوقف شد (۶۸).

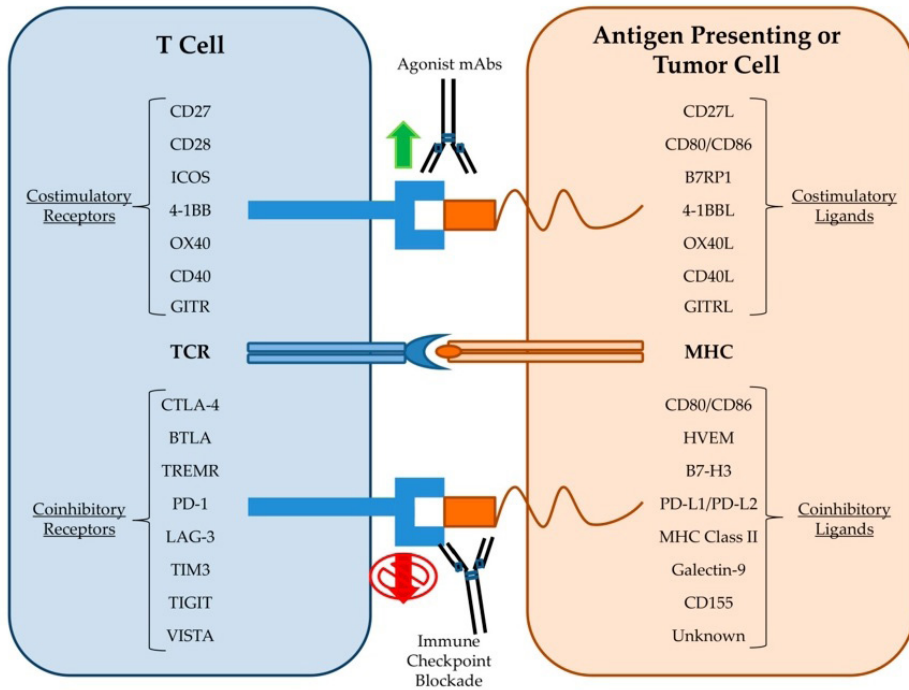
ریزمحیط تومور حاوی عوامل بسیاری است که به مهار پاسخ‌های ایمنی ضدتومور، رشد سلول‌های تومور و القای رگ‌زایی پرتومورزا معروف هستند. هدف قرار دادن این فرآیندهای مهم تومورزا در ریزمحیط تومور از نظر بالینی موثر بوده است. از نظر تاریخی، مرتبط‌ترین

سال ۲۰۱۱ مورد تایید FDA قرار گرفت (۶۲). Brentuximab vedotin یک mAb است که CD30 را هدف قرار می‌دهد و توسط سلول‌های لنفوم مرتبط با عامل بی‌ثبات‌کننده میکروتوبول منومتیل اوربستاتین E بیان می‌شود. Ado-trastuzumab emtansine یک ADC متشکل از تراستوزوماب و مشتق سیتوتوکسیک مایتانزین DM1 است که در سال ۲۰۱۳ برای بیماران سرطان پستان HER2 مثبت تایید شده است (۶۳). هشت ADC برای استفاده در درمان سرطان‌های مختلف تایید شده‌اند. ترکیب‌های آنتی‌بادی-دارو که مزوتلین، DLL3 و GPNMB را هدف قرار می‌دهند، در میان سایرین در مراحل پیشرفته آزمایش بالینی قرار دارند (۶۴). تحقیقات در مورد ترکیب‌های آنتی‌بادی-دارو به دلیل درک بهبود یافته از مبنای مکانیستی فعالیت ADC که طراحی منطقی ترکیبات با سایر محموله‌های سیتوتوکسیک را امکان‌پذیر می‌کند، ادامه دارد و یافته‌ها نشان می‌دهند که ترکیب‌های آنتی‌بادی-دارو همچنین ممکن است ایمنی ضدتوموری اضافی توسط سلول‌های T را تحریک کنند (۶۵). دسته دوم از عواملی که می‌توانند از طریق کونژوگه به mAbs به سلول‌های تومور تحویل داده شوند، سموم بیولوژیک هستند. ثابت شده که این روش به دلیل قدرت بسیار زیاد سموم، باعث ایجاد سمیت غیرقابل قبول در بیماران می‌شود. پسودوموناس اگزوتوکسین (PE) A و سموم ریسین رایج‌ترین سموم در

و در عوض روی هدف قرار دادن سلول‌های ایمنی به منظور افزایش قابلیت‌های ضد تومور آن‌ها تمرکز کردند. یکی از اولین رویکردهای mAb برای تحریک ایمنی ضد تومور سلول T، توسعه آنتی‌بادی‌های فعال‌کننده سلول T دوگانه (BiTE) بود که هر دو آنتی‌ژن توموری مانند CD19 و CD3 را روی سلول‌های T هدف قرار می‌دهند. BiTEs هدف‌گیری مستقیم سلول‌های تومور را با جذب سلول‌های T سیتوتوکسیک در ریزمحیط تومور ترکیب می‌کنند و منجر به رگرسیون تومور می‌شوند، حتی زمانی که در دوزهای سه مرتبه کمتر از mAb والد به تنهایی تجویز گردند (۷۵). CD19-CD3 BiTE blinatumomab مزایای بالینی قابل توجهی برای بیماران لوسمی لنفوبلاستیک حاد داشت و در سال ۲۰۱۷ مورد تایید FDA قرار گرفت (۷۶). کارآزمایی‌های بالینی در حال حاضر با استفاده از BiTEs تولید شده از منوکلونال آنتی‌بادی‌های ضد HER2 و ضد EGFR تراستوزوماب و ستوکسیماب در حال انجام است. سایر رویکردهای mAb با تحریک گیرنده‌های فعال کننده مانند OX40، 4-1BB، CD40، CD27 و ICOS به دنبال تقویت ایمنی اختصاصی سلول T در برابر سلول‌های تومور هستند (شکل ۳). آنتی‌بادی‌های آگونیست نسبت به CD40 باعث تحریک ارایه آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندریتیک و mAbs به OX40 می‌شوند و 4-1BB سلول‌های T را فعال می‌کند، در حالی که به‌طور همزمان فعالیت

هدف فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) بوده که در ریزمحیط بسیاری از تومورهای جامد فراوان است و به گیرنده آن (VEGFR) موجود در اندوتلیوم عروقی مجاور تومور برای تحریک رگ‌زایی متصل می‌شود. بواسیزوماب، که VEGF را هدف قرار می‌دهد و از اتصال VEGF به گیرنده آن جلوگیری می‌کند، برای درمان بسیاری از سرطان‌های مختلف تایید شده است (۶۹). تلاش‌های مشابه برای هدف قرار دادن VEGFR با استفاده از راموسیروماب، یک mAb به VEGFR2 و ایکروکوماب، یک آنتی‌بادی منوکلونال به VEGFR1 امیدوار کننده بوده است (۷۰، ۷۱). سایر مسیرها و عواملی که پیش رگ‌زایی هستند مانند سیگنال‌دهی platelet-derived growth factor (PDGF)/PDGF-receptor (PDGFR) اهداف درمانی مهمی هستند (۷۲). علاوه بر اهداف پیش‌آنژیوژنیک، تبدیل فاکتور رشد بتا ($TGF-\beta$)، که توسط برخی سلول‌های تومور ترشح می‌شود، عملکرد سلول‌های عامل ایمنی را در ریزمحیط تومور مهار می‌کند (۷۳). Fresolimumab یک mAb است که $TGF-\beta$ را هدف قرار می‌دهد و در آزمایشات بالینی در حال انجام است (۷۴). هدف قرار دادن ریزمحیط تومور با mAbs نشان دهنده یک استراتژی قانع کننده برای مهار هم‌افزایی فرآیندهای تومورزا در صورت ترکیب با درمان هدفمند تومور است.

موفق‌ترین استراتژی‌های مبتنی بر mAb از هدف قرار دادن آنتی‌ژن‌های تومور دور شده‌اند



شکل ۳- اهداف نقطه مقابله ایمنی آنتی‌بادی‌های منوکلونال.

کردن نقاط مقابله ایمنی است (شکل ۳). فعال‌سازی و تنظیم سلول‌های ایمنی فرآیند بسیار پیچیده‌ای است که باید انواع سیگنال‌های همزمان را به منظور کنترل پاسخ‌های سلول‌های ایمنی به آنتی‌ژن ادغام کند. نقاط مقابله ایمنی گیرنده‌ها و مسیرهای مهارتی هستند که مسؤول حفظ تحمل خود و تعدیل پاسخ‌های ایمنی به منظور کاهش آسیب بافت‌زایی می‌باشند (۷۹). آنتی‌ژن-۴ لئوسیت T سیتوتوکسیک (CTLA-4) اولین نقطه مقابله سلول T بود که شناسایی شد. CTLA-4 عمدتاً توسط سلول‌های Treg

سلول‌های تنظیم‌کننده T مهارتی (Tregs) را کاهش می‌دهد (۷۷). mAbs طراحی شده برای تحریک این گیرنده‌های فعال‌کننده در مراحل مختلف آزمایشات بالینی هم به تنهایی و هم در ترکیب با سایر روش‌های ایمونوتراپی هستند. mAbs دیگر که Tregs مهارتی را مستقیماً تخلیه می‌کنند، مانند داکلیزوماب، که CD25 را روی Tregs هدف قرار می‌دهد، نیز تحت آزمایشات بالینی قرار دارند (۷۸).

شناخته‌شده‌ترین و امیدوارکننده‌ترین نوع درمان mAb برای سرطان، مسدود

سلول‌های تومور به‌منظور تخلیه نفوسیت‌های نفوذکننده تومور (TILs)، لیگاند PD-L1 و PD-1 را تنظیم مثبت می‌کنند (۸۶). در سال ۲۰۱۴، nivolumab ضد PD-1 تاییدیه FDA را برای بیماران ملانوما به دنبال گزارش‌هایی از بهبود نتایج بیماران در کارآزمایی بالینی CheckMate-037 دریافت کرد (۸۷). موفقیت‌های کارآزمایی بالینی بعدی منجر به تایید nivolumab و mAb ضد PD-1 دیگر، pembrolizumab، برای درمان طیف گسترده‌ای از بدخیمی‌ها شد (۹۰-۸۸). mAbs دیگری که PD-1 (pidilizumab) یا لیگاندهای آن (atezolizumab و durvalumab) را هدف قرار می‌دهند، نیز در کارآزمایی‌های بالینی به خوبی عمل کرده‌اند (۹۱). آنتی‌بادی‌های منوکلونال علیه نقاط مقابل ایمنی CTLA-4، PD-1 و PD-L1 تأییدیه‌های متعددی از FDA دریافت کرده‌اند و به‌عنوان درمان‌های خط اول برای درمان برخی از تومورهای جامد مورد استفاده قرار می‌گیرند (۹۲). اثربخشی قوی ICB منجر به مطالعه سریع سایر گیرنده‌های مهارکننده سلول‌های ایمنی شده است. اعضای ابرخانواده ایمونوگلوبولین مانند ژن فعال‌کننده نفوسیت 3 (LAG3)، ایمونوگلوبولین سلول T و دامنه موسین حاوی 3 (TIM3)، ایمونوگلوبولین سلول T و دامنه موتیف مهارتی مبتنی بر گیرنده ایمنی تیروزین (TIGIT) و دامنه V مهارکننده Ig فعال سازی سلول‌های (VISTA) T همگی به‌عنوان اهداف درمانی بالقوه انسداد نقطه مقابل مورد

بیان می‌شود، اما همچنین در سلول‌های T فعال تنظیم می‌گردد، جایی که سپس برای اتصال لیگاندهای تحریک‌کننده CD80 و CD86 رقابت می‌کند (۸۰). بنابراین، چنین نظریه‌ای مطرح شد که محاصره CTLA-4 می‌تواند به‌ترتیب با حذف Tregs مهاری و حفظ سیگنال‌های فعال‌کننده به سلول‌های T سیتوتوکسیک، پاسخ سلول‌های T ضد تومور را به‌طور غیرمستقیم و مستقیم تقویت کند. سپس درمان با انسداد نقطه مقابل ایمنی (ICB) با استفاده از mAbs علیه CTLA-4 معرفی شد و موفقیت بعدی در مدل‌های حیوانی به سرعت برای ارزیابی در آزمایش‌های بالینی توسعه یافت (۸۱). در سال ۲۰۱۱، FDA اولین درمان ICB، Anti-CTLA-4 mAb Ipilimumab را براساس نتایج امیدوارکننده از یک کارآزمایی بالینی در بیماران ملانوما تأیید کرد (۸۲). Ipilimumab همچنان موضوع آزمایشات بالینی برای استفاده در انواع سرطان‌های دیگر است (۸۳). گیرنده مرگ برنامه‌ریزی شده-۱ (PD-1) یکی دیگر از نقاط مقابل ایمنی مهاری است و با مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های T مرتبط می‌باشد (۸۴). PD-1 روی سلول‌های T CD8+ فعال شده، Tregs و سلول‌های B فعال و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) بیان می‌شود. PD-1 به‌عنوان یک تنظیم‌کننده اصلی عملکرد سلول‌های T موثر در نظر گرفته می‌شود و بنابراین، به‌عنوان یک هدف کلیدی ایست بازرسی مد نظر قرار می‌گیرد (۸۵).

هستند (۹۶). فعالیت ضد توموری قابل اثبات و مشخصات سمیت مطلوب ICB، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال را به‌عنوان یکی از ستون فقرات درمان سرطان تقویت کرده است. در بخش آینده مقاله به توضیح بیشتر بسترهای مختلف تحویل برای آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، مکانیسم‌های مقاومت، درمان‌های ترکیبی، چالش‌های در دسترس‌تر کردن درمان‌های آنتی‌بادی مونوکلونال و... پرداخته می‌شود.

بررسی قرار می‌گیرند (۹۳،۹۴). نکته مهم این است که انسداد نقطه مقابله بر سایر اجزای سیستم ایمنی ذاتی مانند سلول‌های NK نیز تأثیر می‌گذارد. سلول‌های NK توانایی ذاتی برای کشتن سلول‌های تومور را دارند. با این حال، عملکرد مؤثر سلول NK توسط نقاط مقابله مولکولی مختلف تعدیل می‌شود (۹۵). بنابراین، محاصره گیرنده‌های بازدارنده مرتبط با سلول NK مانند KIRs تحت بررسی بالینی

زیرنویس‌ها

1. Phage Display:

نمایش فازی تکنیک آزمایشگاهی برای مطالعه برهمکنش پروتئین با پروتئین، پروتئین با پپتید و پروتئین با DNA می‌باشد که از باکتریوفاژ (ویروسی که باعث بیماری زایی در باکتری‌ها می‌شود) برای ارتباط بین پروتئین‌ها و اطلاعات ژنتیکی که آن‌ها را کد می‌کنند، استفاده می‌شود.

2. Fucosylation:

فوکوسیلایسیون یک اصلاح پس از ترجمه است که در آن یک گروه فوکوز به پروتئین‌ها متصل می‌شود.

منابع

- Poongodi V. Gopal KS. Raghunathan A. Monoclonal antibody an updated review in dentistry. *Int J Curr Res* 2018;10:72408-72412.
- Ahmad ZA. Yeap SK. Ali AM. Ho WY. Alitheen NBM. Hamid M. *sc Fv Antibody: Principles and Clinical Application*. *Clin Devel Immunol* 2012;2012:980250.
- Pecetta S. Finco O. Seubert A. Quantum leap of monoclonal antibody (mAb) discovery and development in the COVID-19 era. *Semin Immunol* 2020;50:101427.
- Hudson AJ. Souriau C. Engineered antibodies. *Nature Med* 2003;9:124-132.
- Berger M. Shankar V. Vafai A. Therapeutic Applications of Monoclonal Antibodies. *Am J Med Sci* 2002;324:14-30.

6. Santos-Neto JF. Oliveira FO. Hodel KVS. Fonseca LMS. Technological Advancements in Monoclonal Antibodies. *SciWorldJ* 2021; 2021:6663708. www.antibodysociety.org/resources/approved-antibodies.
7. Devita VT. Hellman S. Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins Publishers 2001; 6th edition.
8. Boulianne GL. Hozumi N. Shulman MJ. Production of functional chimaeric mouse/human antibody. *Nature* 1984; 312:643-646.
9. Jones PT. Dear PH. Foote J. Neuberger MS. Winter G. Replacing the complementarity- determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature* 1986; 321:522-525.
10. Lu RM. Hwang YC. Liu IJ. Lee CC. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci* 2020; 27:1.
11. Shepard HM. Phillips GL. Thanos CD. Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med* 2017; 17:220-232.
12. Ansar W. Ghosh S. Monoclonal Antibodies: a tool in clinical research. *Ind J Clin Med* 2013; 4:9-21.
13. Ghagane SC. Puranik SI. Gan SH. Hiremath MB. Frontiers of monoclonal antibodies: Applications in medical practices. *Hum Antibod* 2017; 1:1-8.
14. Bayer V. An Overview of Monoclonal Antibodies. *Semin Oncol Nurs* 2019; 35:150927.
15. Murphy K. Immunobiology. 9th ed. Garland Science: New York; 2017.
16. Weiner LM. Surana R. Wang S. Monoclonal Antibodies: Versatile Platforms for Cancer Immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 317-327.
17. Li S. Schmitz KR. Jeffrey PD. Wiltzius JJW. Structural Basis for Inhibition of the Epidermal Growth Factor Receptor by Cetuximab. *Cancer Cell* 2005; 7: 301-311.
18. Patel D. Bassi R. Hooper A. Prewett M. Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Cetuximab Inhibits EGFR/HER-2 Heterodimerization and Activation. *Int J Oncol* 2009; 34: 25-32.
19. Slamon DJ. Godolphin W. Jones LA. Holt JA. Studies of the HER-2/Neu Proto-Oncogene in Human Breast and Ovarian Cancer. *Science* 1989; 244: 707-712.

در نگارش این مقاله از ۹۶ منبع استفاده شده است. همکاران علاقه‌مند به دریافت فهرست کامل مقالات با دفتر نشریه تماس حاصل نمایند.