آنتی‌بادی‌های منوکلونال (بخش اول)

دکتر مجتبی سرکندی

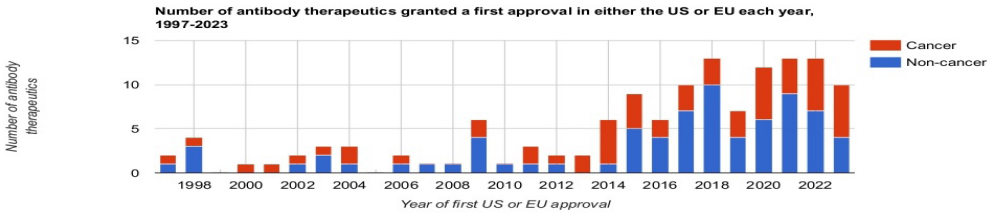
مقدمه

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. لنفوسیت‌های B بخشی از سیستم ایمنی هومورال می‌باشند که آنتی ژن‌های خارجی را شناسایی کرده و آنتی‌بادی‌های خاصی را علیه آن‌ها تولید می‌کنند(۱). دو مشخصه ضروری یک آنتی بادی، ویژگی آن برای یک آنتی‌ژن خاص و توانایی آن در ارایه 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 (شبیه 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

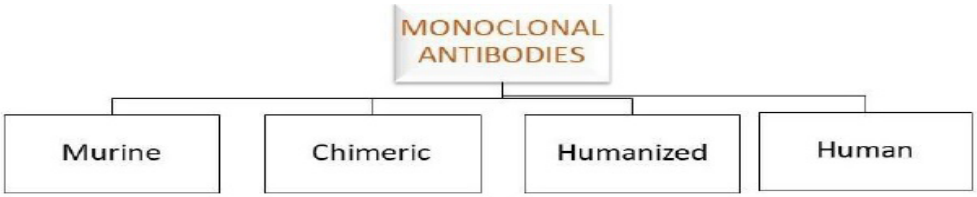
پاراتوپ مخصوص یک اپی‌توپ (شبیه به یک کلید) روی یک آنتی‌ژن منفرد است و به این دو ساختار اجازه می‌دهد تا دقیقاً به یکدیگر متصل شوند. در نتیجه، این تکنیک، یک آنتی‌بادی ممکن است یک میکروب یا یک سلول آلوده را علامت‌گذاری کند و باعث گردد تا توسط سایر اجزای سیستم ایمنی مورد هدف قرار گیرد و همچنین هدف خود را 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 MAbs در سال ۱۹۷۵، انقلابی در ایمونولوژی ایجاد کردند و اولین MAb در سال ۱۹۸۶ مجوز کامل گرفت (۴). بسیاری از MAbs از آن زمان برای کاربرد در روش‌های تشخیصی و ایمونوتراپی تولید شده‌اند. استفاده درمانی از MAbs هترولوگ باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی در افراد می‌شود، کار زیادی برای ایجاد آنتی‌بادی‌های کایمریک و انسانی جهت استفاده در انسان انجام گرفته است. ایجاد MAbs 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 MAbs 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، Mabs 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).



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

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 ساخته شده‌اند و با توجه به منبع سنتز آن‌ها به‌عنوان پروتئین‌های آلوژنیک 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).

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 MAbs کایمریک، آنتی‌بادی‌های منوکلونال انسانی شده به‌طور قابل توجهی ایمنی‌زایی کمتری دارند(۱۰) .

٤ . 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 ایمنوژنیک بودند که آن‌ها را برای درمان طولانی‌مدت نامناسب می‌کرد. با استفاده از بیولوژی مولکولی و مهندسی پروتئین برای غلبه بر این محدودیت، MAbs شبیه‌تر انسانی با ایمنوژنیسیتی کمتر ایجاد شد. MAbs 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 «کایمریزاسیون» شناخته می‌شود. بخش‌های Fab آنتی ژن‌های 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 MAbs آغاز شده است. رویکرد کلی به‌عنوان «فناوری هیبریدوما (hybridoma technology)» شناخته می‌شود و ثابت گردیده که طیف گسترده‌ای از MAbs قادر به اتصال به پروتئین، کربوهیدرات، اسید نوکلئیک و آنتی‌ژن هاپتن است و همچنین دارای خواص کاتالیزوری می‌باشد. در نتیجه، کاربردهای عملی بسیار زیادی برای MAbs در تحقیقات و مراقبت‌های بهداشتی وجود دارند که منجر به اختلافات رگولاتوری می‌شوند (۱۴). تراستوزوماب اولین آنتی بادی منوکلونال بود که در درمان بدخیمی‌های جامد (solid) مؤثر یافت شد. گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2) باعث تولید این MAbs 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).

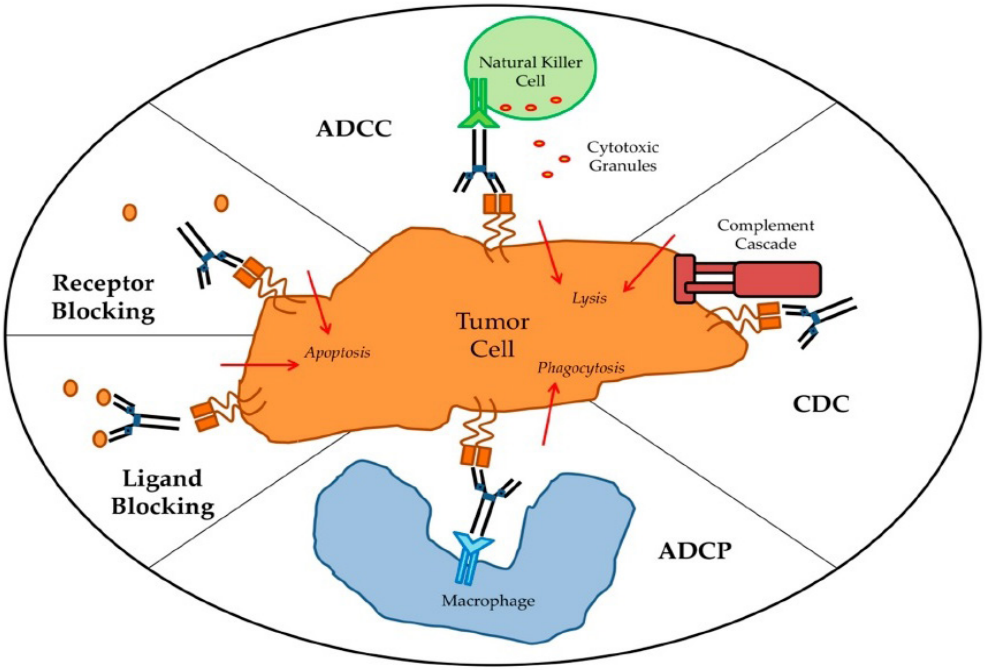
ساختار و عملکرد آنتی بادی

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

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 مسؤول تشخیص آنتی‌ژن خاص است. ناحیه متبلور قطعه (Fc) واقع در پایه ساختار Y، واسطه برهمکنش بین آنتی بادی 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: IgG، IgM، IgG، IgE، IgD و IgA. اغلب در درمان آنتی‌بادی مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا IgGs با نوع FcγR ، FcR 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). آنتی بادی‌های منوکلونال بیانگر 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

آنتی بادی‌های 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 دیمر شدن گیرنده، آپوپتوز را در سلول‌های تومور القا می‌کند(۱۸،۱۹). گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی۲ (HER2) یک گیرنده تیروزین کیناز است که در بسیاری از سرطان‌ها، اما در



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

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 هتروداریمر می‌شود تا فعال سازی آن‌ها را افزایش دهد (۲۱). بنابراین، آنتی‌بادی‌هایی که HER2 را هدف قرار می‌دهند، با مهار هتروداریمریزاسیون و درونی‌سازی، به اختلال سیگنالینگ دست می‌یابند. تراستوزوماب اولین آنتی‌بادی ضد HER2 مورد تایید FDA بود و جزء حیاتی درمان‌های سرطان سینه 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 آبشاری کمپلمان C1q از بین

رفت (۲۲). اهمیت CDC در درمان آنتی‌بادی منوکلونال بیشتر توسط این واقعیت پشتیبانی می‌شود که پلی‌مورفیسم‌های 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 آنتی بادی 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 موثر 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 Fab خود و پیوند دادن سلول‌های مؤثر از طریق بخش‌های Fc، به‌عنوان پل بینابینی عمل می‌کنند. در حالی که IgA، IgG و IgE همگی می‌توانند واسطه ADCC باشند، IgG1 مرتبط‌ترین زیر کلاس برای آنتی‌بادی‌های درمانی ضدسرطان است (۲۷). سلول‌های موثر 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 مرتبط ترین کلاس با ADCC سلول‌های تومور است و گیرنده‌های فعال‌کننده، FcγRI (CD64)، FcγRIIA (CD32A)، FcγRIIIA (CD16A) و FcγRIIB مهاری (CD32B) را در بر می‌گیرند (۲۹). هنگامی که یک FcγR فعال روی یک سلول موثر 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 میلوییید 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 (۳۳-۳۱). در حالی که نشان داده شده که چند نوع سلول میلوییدی ADCC را در طول ایمونوتراپی واسطه می‌کنند،

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 FcγR 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 FcγR 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 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 منحصراً 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 FcγRs کارآمد برای کارآیی mAb در مدل‌های موش حیاتی بودند، از داده‌های کارآزمایی بالینی برای بررسی این که آیا پلی‌مورفیسم‌های FcγR با نتایج بالینی مرتبط هستند یا خیر، استفاده شد. در انسان، هر دو FcγRIIA و FcγRIIIA چند شکلی هستند، با ژنوتیپ‌های خاصی که برای FcγRs با میل ترکیبی بالاتر برای IgG1 و بنابراین، فعالیت ADCC را قوی‌تر کد می‌کنند (۳۹،۴۰) در چند مطالعه نشان داده‌اند که بیماران لنفومایی که پلی‌مورفیسم مرتبط با ADCC تقویت شده را داشتند، پاسخ‌های بالینی بهتری به ریتوکسیماب نشان داده‌اند(۴۳-۴۱). علاوه بر این، هر دو ژنوتیپ FcγRIIA و FcγRIIIA مرتبط با میل ترکیبی بالاتر برای Fc پیش بینی 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، پلی‌مورفیسم‌های FcγR در بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با تراستوزوماب

یـا بیمـاران نوروبلاسـتوما تحـت درمان بـا mAbs ضـد GD2، بـا مطالعـات آزمایشـگاهی بـا اسـتفاده از سـلول‌های ایمنـی مشـتق از بیمـار، مسـتقیماً بـا دامنـه ADCC مرتبـط بودنـد (۴۶،۴۷). ایـن تجزیـه و تحلیل‌هـای متعـدد تأییـد می‌کننـد کـه بیمـاران بـا FcγR میـل ترکیبـی بـالا کـه واسـطه ADCC قوی‌تـر هسـتند، بـدون در نظـر گرفتـن نـوع سـرطان یـا آنتـی‌ژن هـدف، نتایـج بالینـی بهتـری در هنـگام تجویـز درمـان بـا mAb دارنـد. عـلاوه بـر بررسـی پلی‌مورفیسـم‌های FcγR، مطالعـات از نمونه‌هـای بیمـار از آزمایش‌هـای بالینـی بـرای بررسـی اهمیـت نسـبی ADCC بـرای موفقیـت درمانـی اسـتفاده کرده‌انـد. در یـک مطالعـه، بیمـاران مبتـلا بـه سـرطان سـینه HER2 مثبـت کـه تحـت درمـان بـا تراسـتوزوماب قـرار گرفتنـد، رنگ‌آمیـزی IHC بـرای گرآنزیـم B روی نمونه‌هـای تومـور آن‌هـا به‌عنـوان نشـانگر جایگزیـن فعالیـت ADCC انجـام شـد. بیمارانـی کـه تراسـتوزوماب دریافـت کردنـد، در مقایسـه بـا سـایر گروه‌هـا بقـای کلـی بهتـر و سـطوح بالاتـر ADCC داشـتند (۴۸). عـلاوه بـر ایـن، مدل‌هـای آزمایشـگاهی مشتق‌شـده از بیمـار، ADCC را به‌عنـوان یـک مکانیسـم درمانـی اصلـی ریتوکسـیماب در لنفـوم غیرهوچکیـن و آنتی‌بادی‌هـای ضـد CD38 در مولتیپـل میلومـا نشـان دادنـد (۴۹،۵۰). روی هـم، شـواهد قـوی وجـود دارنـد کـه ADCC نقـش مهمـی در تسـهیل پاسـخ‌های درمانـی ضدتومـور مبتنـی بـر mAb در بیمـاران دارد. در واقـع، متغیرهـای اضافـی کـه بـر فعالیـت ADCC تأثیـر می‌گذارنـد، ماننـد سـطح بیـان آنتـی‌ژن هـدف و چگالـی، ایزوتیـپ mAb و دوز mAb همگـی بـا پاسـخ بالینـی مرتبـط هسـتند (۵۱). توانایـی آنتی‌بادی‌هـای منوکلونـال بـرای واسـطه ADCC به‌عنـوان یـک عامـل تعییـن کننـده اصلـی بـرای موفقیـت درمـان mAb شـناخته شـده و تحقیـق و توسـعه آنتی‌بادی‌هـای منوکلونـال جدیـد بـه سـمت طراحـی mAb بـا ظرفیـت بهبـود یافتـه بـرای میانجیگـری ADCC تغییـر یافتـه اسـت. عملکـرد ADCC آنتی‌بادی‌هـا را می‌تـوان بـا تغییـر بخـش Fc از آنتـی بادی‌هـای منوکلونـال بـرای افزایـش میـل پیونـدی آن‌هـا بـه FcγRIIIA فعال‌کننـده از طریـق جهش‌زایـی هدایت‌شـده، تغییـر گلیکوزیلاسـیون دامنـه Fc ویـا حـذف فوکوزیلاسـیون۲ دامنـه Fc افزایـش داد (۵۵-۵۲). آنتی‌بادی‌هـای منوکلونـال نسـل بعـدی کـه بـدون فوکوزیلـه می‌شـوند، در آزمایشـات بالینـی امیدوارکننـده هسـتند (۵۶).

کاربردهای بالینی

در طـول سـی سـال گذشـته، اشـکال مختلـف درمان‌هـای مشـتق از mAb به‌صـورت بالینـی در تـلاش بـرای سـرمایه‌گذاری روی پتانسـیل درمـان هدفمنـد اسـتفاده شـده اسـت. آنتی‌بادی‌هـا به‌عنـوان پلتفرم‌هایـی بـرای توسـعه درمان‌هـای جدیـد بسـیار متنـوع هسـتند کـه بـه تنـوع زیـادی از رویکردهـا منجـر شـده اسـت. کشـف آنتی‌ژن‌هـای خـاص تومـور قابـل هـدف باعـث علاقـه بـه طراحـی روش‌هـای ایمنـی شـد (۵۷). پـس از ظهـور mAbs، تصـور

می‌شـد کـه اسـتفاده از mAbs بـرای هـدف قـرار دادن آنتی‌ژن‌هـای سـلول تومـور ممکـن اسـت یـک درمـان موثرتـر و کمتـر سـمی نسـبت بـه شـیمی درمانـی سـنتی باشـد. در سـال ۱۹۸۸، دانشـمندان پروتئینـی بـه نـام CD20 را شناسـایی کردنـد کـه مخصـوص سـلول‌های B بالـغ بـود. CD20 بـه وفـور در سـلول‌های B سـرطانی در لنفـوم غیرهوچکیـن بیـان می‌شـود، امـا در سـلول‌های B نابالـغ سـالم یافـت نشـد. بنابرایـن، یـک درمـان mAb کـه CD20 را هـدف قـرار می‌دهـد، می‌توانـد سـلول‌های سـرطانی را از بیـن ببـرد، امـا سـلول‌های B نابالـغ باقـی می‌ماننـد تـا ذخیـره سـلول‌های سـالم را دوبـاره پـر کننـد. بنابرایـن، CD20 اولیـن هـدف بـرای درمـان mAb شـد و ریتوکسـیماب آنتی‌بـادی منوکلونـال ضـد CD20 اولیـن mAb بـود کـه بـرای درمـان سـرطان تاییـد شـد (۵۸). بـا هـدف قـرار دادن آنتـی ژن‌هایـی کـه به‌صـورت بیـش از حـد روی سـلول‌های تومـور جامـد بیـان می‌شـوند، آنتی‌بادی‌هـای منوکلونـال بیشـتری از آن زمـان به‌عنـوان درمـان سـرطان کارآیـی خـود را نشـان داده‌انـد. امـروزه، آنتی‌بادی‌هـای منوکلونالـی کـه بـه اهدافـی ماننـد رشـد اپیدرمـی EGFR و HER2 هدایـت می‌شـوند، بـه ترتیـب در بالیـن بـرای درمـان سـرطان کولورکتـال و پسـتان اسـتفاده گسـترده‌ای دارنـد (۵۹،۶۰). عـلاوه بـر ایـن، در حـال حاضـر روش‌هـای زیـادی وجـود دارنـد کـه از mAbs در درمـان سـرطان اسـتفاده می‌شـود، از جملـه ترکیبـات آنتی‌بـادی–دارو، هـدف قـرار دادن ترکیبـات تومـورزا در ریزمحیـط (microenvironment)، فعـال‌کننـده‌هـای سـلول T دوگانـه (BiTEs) و مهارکننده‌هـای نقطـه مقابلـه (checkpoint) ایمنـی. فهرسـت جامعـی از درمان‌هـای سـرطان مبتنـی بـر mAb مـورد تاییـد FDA می‌باشـند.

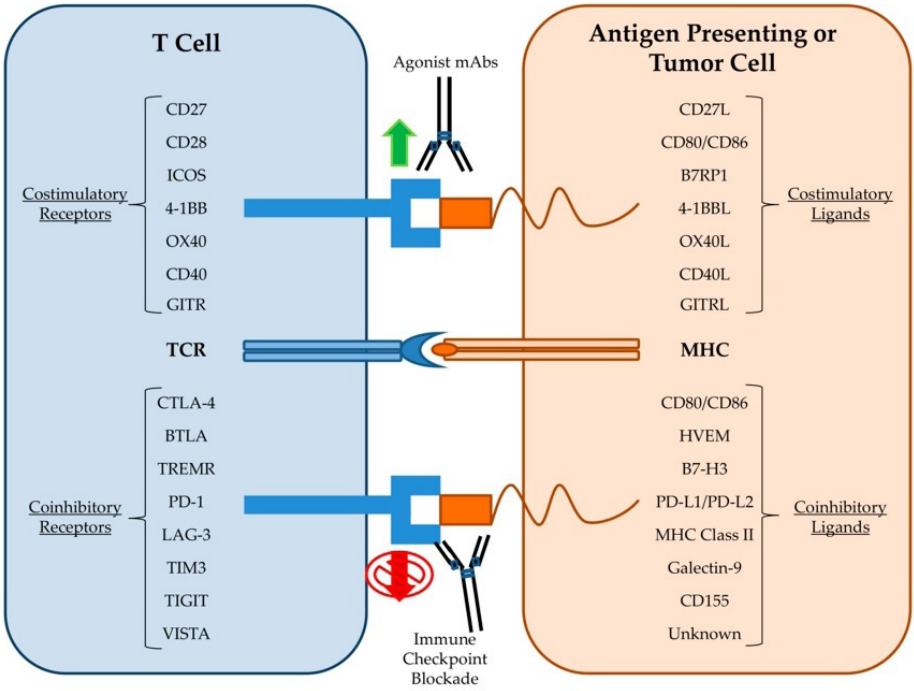
تلاش‌هـای اولیـه در توسـعه درمان‌هـای mAb بـر افزایـش اثـرات سیتوتوکسـیک مسـتقیم روی سـلول‌های تومـور هـدف متمرکـز بـود. بـه اسـتثنای آنتی‌بادی‌هـای منوکلونـال مذکـور کـه علیـه HER2، CD20 و EGFR هسـتند، اکثـر آنتی‌بادی‌هـای منوکلونـال بـه تنهایـی فعالیـت ضـد تومـوری کمـی دارنـد. بـا وجـود ایـن، ویژگـی mAbs بـرای آنتـی ژن تومـور، آن‌هـا را بـرای رسـاندن ترکیبـات سیتوتوکسـیک به‌طـور مسـتقیم بـه سـلول‌های تومـور مفیـد می‌سـازد. فعالیـت ضدتومـوری مفیـد بالینـی بـا کونژوگـه کـردن آنتی‌بادی‌هـای منوکلونـال بـا مولکول‌هـای مؤثـر مختلـف کـه باعـث مـرگ سـلول‌های تومـور پـس از اتصـال آنتی‌بـادی و درون‌سـازی می‌شـوند، انجـام شـده اسـت. مولکول‌هـای موثـر ممکـن اسـت شـامل داروهـای سیتوتوکسـیک، ایمونوتوکسـین‌ها و عوامـل رادیونوکلئیـدی باشـند. مهم‌تریـن نکتـه در طراحـی آنتی‌بادی–کونژوگـه، انتخـاب هـدف اسـت کـه تعییـن کننـده اصلـی فعالیـت ضدتومـور و گزینش‌پذیـری اسـت (۶۱). عـلاوه بـر ایـن، اهـداف بایـد قـادر بـه درونی‌سـازی پـس از اتصـال آنتی‌بـادی بـه منظـور آزادسـازی دارو باشـند. Brentuximab vedotin اولیـن ترکیـب آنتی‌بـادی–دارو (ADC) بـود کـه در

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 بی ثبات کننده میکروتوبول منومتیل اوریستاتین 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 آنتی بادی-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 A (PE) و سموم ریسین رایج‌ترین سموم در درمان هدفمند سرطان هستند و تحت بررسی بالینی قرار دارند (۶۶). تا به امروز، فقط moxetumomab pasudotox، یک mAb هدفمند CD22 مرتبط با PE برای لوسمی سلول مویی، تاییدیه FDA را دریافت کرده است (۶۷). آخرین دسته از تحویل ترکیبات مبتنی بر آنتی بادی شامل رادیونوکلئیدها (radionuclides) است. رادیوایمونوتراپی از یک mAb نشاندار شده با رادیونوکلئید به‌عنوان شکلی از پرتودرمانی هدفمند استفاده می‌کند. در حال حاضر، تنها دو رادیو ایمونوتراپی مورد تایید FDA قرار گرفته‌اند: yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (90Y)- و iodine-131 tositumomab-(131I). هر دو عامل از یک mAb خاص برای CD20 برای رساندن ایتریوم-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 پروتومورزا معروف هستند. هدف قرار دادن این فرآیندهای مهم تومورزا در ریزمحیط تومور از نظر بالینی موثر بوده است. از نظر تاریخی، مرتبط‌ترین

هـدف فاکتـور رشـد اندوتلیـال عروقـی (VEGF) بـوده کـه در ریزمحیـط بسـیاری از تومورهـای جامـد فـراوان اسـت و بـه گیرنـده آن (VEGFR) موجـود در اندوتلیـوم عروقـی مجـاور تومـور بـرای تحریـک رگ‌زایـی متصـل می‌شـود. بواسـیزوماب، کـه VEGF را هـدف قـرار می‌دهـد و از اتصـال VEGF بـه گیرنـده آن جلوگیـری می‌کنـد، بـرای درمـان بسـیاری از سـرطان‌های مختلـف تاییـد شـده اسـت (۶۹). تلاش‌هـای مشـابه بـرای هدف قـرار دادن VEGFR بـا اسـتفاده از راموسـیروماب، یـک mAb بـه VEGFR2 و ایکروکومـاب، یـک آنتی‌بـادی منوکلونـال بـه VEGFR1 امیـدوار کننـده بـوده اسـت (۷۰،۷۱). سـایر مسـیرها و عواملـی کـه پیـش رگ‌زایـی هسـتند ماننـد سـیگنال‌دهی platelet-derived growth factor (PDGF)/PDGF-receptor (PDGFR) اهـداف درمانـی مهمـی هسـتند (۷۲). عـلاوه بـر اهـداف پیش‌آنژیوژنیـک، تبدیـل فاکتـور رشـد بتـا (TGF–β)، کـه توسـط برخـی سـلول‌های تومـور ترشـح می‌شـود، عملکـرد سـلول‌های عامـل ایمنـی را در ریزمحیـط تومـور مهـار می‌کنـد(۷۳). Fresolimumab یـک mAb اسـت کـه TGF–β را هـدف قـرار می‌دهـد و در آزمایشـات بالینـی در حـال انجـام اسـت (۷۴). هـدف قـرار دادن ریزمحیـط تومـور بـا mAbs نشـان دهنـده یـک اسـتراتژی قانـع کننـده بـرای مهـار هـم افزایـی فرآیندهـای تومـورزا در صـورت ترکیـب بـا درمـان هدفمنـد تومـور اسـت.

موفـق ترین اسـتراتژی‌های مبتنی بـر mAb از هـدف قـرار دادن آنتی‌ژن‌هـای تومـور دور شـده‌اند و در عـوض روی هـدف قـرار دادن سـلول‌های ایمنـی به‌منظـور افزایـش قابلیت‌هـای ضدتومـور آن‌هـا تمرکـز کردنـد. یکـی از اولیـن رویکردهـای mAb بـرای تحریـک ایمنـی ضـد تومور سـلول T، توسـعه آنتی‌بادی‌هـای فعال‌کننـده سـلول T دوگانـه (BiTE) بـود کـه هـر دو آنتـی‌ژن تومـوری ماننـد CD19 و گیرنـده فعـال CD3 را روی سـلول‌های T هـدف قـرار می‌دهنـد. BiTEs هدف‌گیـری مسـتقیم سـلول‌های تومـور را بـا جـذب سـلول‌های T سیتوتوکسـیک در ریزمحیـط تومـور ترکیـب می‌کننـد و منجـر بـه رگرسـیون تومـور می‌شـوند، حتـی زمانـی کـه در دوزهـای سـه مرتبـه کمتـر از mAb والـد بـه تنهایـی تجویـز گردنـد(۷۵). CD19-CD3 BiTE blinatumomab مزایـای بالینـی قابـل توجهـی بـرای بیمـاران لوسـمی لنفوبلاسـتیک حاد داشـت و در سـال ۲۰۱۷ مـورد تاییـد FDA قـرار گرفـت (۷۶). کارآزمایی‌هـای بالینـی در حـال حاضـر بـا اسـتفاده از BiTEs تولیـد شـده از منوکلونـال آنتی‌بادی‌هـای ضـد HER2 و ضـد EGFR تراسـتوزوماب و ستوکسـیماب در حـال انجـام اسـت. سـایر رویکردهـای mAb بـا تحریـک گیرنده‌هـای فعـال کننـده ماننـد OX40، 4-1BB ، CD40، CD27 و ICOS بـه دنبـال تقویـت ایمنـی اختصاصـی سـلول T در برابـر سـلول‌های تومـور هسـتند (شـکل ۳). آنتی‌بادی‌هـای آگونیسـت نسـبت بـه CD40 باعـث تحریـک ارایـه آنتـی‌ژن توسـط سـلول‌های دندریتیـک و mAbs بـه OX40 می‌شـوند و 4-1BB سـلول‌های T را فعـال می‌کنـد، در حالـی کـه به‌طـور همزمـان فعالیـت



شکل ۳- اهداف نقطه مقابله ایمنی آنتی بادی‌های منوکلونال.

سلول‌های تنظیم کننده T مهاری (Tregs) را کاهش می‌دهد (۷۷). mAbs طراحی شده برای تحریک این گیرنده‌های فعال کننده در مراحل مختلف آزمایشات بالینی هم به تنهایی و هم در ترکیب با سایر روش‌های ایمونوتراپی هستند. mAbs دیگر که Tregs مهاری 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 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 مهاری هستند که مسؤول حفظ تحمل خود و تعدیل پاسخ‌های ایمنی به منظور کاهش آسیب بافت جانبی می‌باشند (۷۹). آنتی‌ژن-۴ لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTLA-4) اولین نقطه مقابله سلول T بود که شناسایی شد. CTLA-4 عمدتاً توسط سلول‌های Treg

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 ضدتومور را به‌طور غیرمستقیم و مستقیم تقویت کند. سپس درمان با انسداد نقطه مقابله 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 مقابله ایمنی مهاری است و با مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های T مرتبط می‌باشد(۸۴). PD-1 روی سلول‌های CD8+ T فعال شده، Tregs و سلول‌های B فعال و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) بیان می‌شود. PD-1 به‌عنوان یک تنظیم کننده اصلی عملکرد سلول‌های T موثر در نظر گرفته می‌شود و بنابراین، به‌عنوان یک هدف کلیدی ایست بازرسی مد نظر قرار می‌گیرد (۸۵).

سلول‌های تومور به‌منظور تخلیه لنفوسیت‌های نفوذکننده تومور (TILs)، لیگاند PD-L1 و PD-1 را تنظیم مثبت می‌کنند (۸۶). در سال ۲۰۱۴، nivolumab ضدPD-1 mAb 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 (durvalumab و atezolizumab) را هدف قرار می‌دهند، نیز در کارآزمایی‌های بالینی به خوبی عمل کرده‌اند (۹۱). آنتی‌بادی‌های منوکلونال علیه نقاط مقابله 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 فعال کننده لنفوسیت 3(LAG3)، ایمونوگلوبولین سلول T و دامنه موسین حاوی 3(TIM3)، ایمونوگلوبولین سلول T و دامنه موتیف مهاری مبتنی بر گیرنده ایمنی تیروزین (TIGIT) و دامنه V مهار کننده Ig فعال سازی سلول‌های T (VISTA) همگی به‌عنوان اهداف درمانی بالقوه انسداد نقطه مقابله مورد

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 هستند (۹۶). فعالیت ضد توموری قابل اثبات و مشخصات سمیت مطلوب ICB، آنتی‌بادی‌های منوکلونال را به‌عنوان یکی از ستون فقرات درمان سرطان تقویت کرده است.

در بخش آینده مقاله به توضیح بیشتر بسترهای مختلف تحویل برای آنتی‌بادی‌های منوکلونال، مکانیسم‌های مقاومت، درمان‌های ترکیبی، چالش‌های در دسترس‌تر کردن درمان‌های آنتی‌بادی منوکلونال و... پرداخته می‌شود.

زیرنویس‌ها

1.Phage Display:

نمایش فاژی 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:

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

منابع

1. Poongodi V. Gopal KS. Raghunathan A. Monoclonal antibody an updated review in dentistry. Int J Curr Res 2018;10:72408-72412.
2. 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.
3. 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.
4. Hudson AJ. Souriau C. Engineered antibodies. Nature Med 2003;9:124-132.
5. 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. SciWorldJ2021;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 نـگارش ایـن مقالـه از ۹۶ منبـع اسـتفاده شـده اسـت. همـکاران علاقه‌منـد بـه دریافـت فهرسـت کامـل مقـالات بـا دفتـر نشـریه تمـاس حاصـل نماینـد.