

آنتی‌بادی‌های منوکلونال (بخش دوم)

دکتر مجتبی سرکندی

۲. برخی از mAbs با رهگیری سیگنال‌هایی که باعث تقسیم سلول‌های سرطانی می‌شوند، عمل می‌کنند. با مسدود کردن این سیگنال‌ها، mAbs مانع از تکثیر و انتشار سلول‌های سرطانی می‌شوند و یک رویکرد متمرکز برای درمان ارایه می‌دهند (۱،۲).

۳. استراتژی دیگر شامل ترکیب mAbs با داروهای شیمی درمانی یا ذرات رادیواکتیو است. این mAbs که به‌عنوان عوامل هدف‌گیری عمل می‌کنند، مواد متصل را مستقیماً به سلول‌های سرطانی می‌رسانند و با تمرکز عوامل سمی دقیقاً در جایی که بیشتر مورد نیاز هستند، دقت و اثربخشی درمان را افزایش می‌دهند.

آنتی‌بادی‌های منوکلونال (mAbs) از مکانیسم‌های مختلفی برای مبارزه با سلول‌های سرطانی استفاده می‌کنند که هر کدام برای ایجاد پاسخ ایمنی هدفمند طراحی شده‌اند: ۱. آنتی‌بادی‌های منوکلونال خاص سیستم ایمنی بدن را تحریک می‌کنند و آن را وادار به شناسایی و حمله به سلول‌های سرطانی می‌نمایند. با اتصال به پروتئین‌های موجود در سطح سلول‌های سرطانی، این mAbs فرآیند شناسایی سلول‌های ایمنی را افزایش می‌دهند و تخریب سلول‌های غیرطبیعی را از طریق سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) تسهیل می‌کنند (۱،۲).

این حال، استفاده از mAbs در بیماری‌های خودایمنی می‌تواند عوارض مختلفی مانند ایجاد اتوآنتی‌بادی‌ها، سندروم‌های شبه لوپوس و شرایطی مانند واسکولیت پوستی یا سیستمیک، نفريت و سندروم‌های دمیلینه کننده، همراه با خودایمنی تیروئید ایجاد کند (۵۶). به‌عنوان مثال، mAbs که TNF را برای بیماری‌های روماتیسمی هدف قرار می‌دهند، با ظهور آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای، آنتی‌بادی‌های DNA دو رشته‌ای و سندروم‌های شبه لوپوس همراه بوده‌اند. به‌طور مشابه، mAbs مانند alemtuzumab، که در درمان مولتیپل اسکلروزیس استفاده می‌شوند، می‌توانند خود ایمنی تیروئید با واسطه آنتی‌بادی را القا کنند (۶). با وجود این چالش‌ها، با بیش از ۳۵۰ آزمایش بالینی در حال انجام برای کشف درمان ترکیبی mAb، شناسایی اهداف جدید، بررسی فعل و انفعالات در ریز محیط تومور میزبان و مشخص کردن نشانگرهای زیستی مرتبط با پاسخ و مقاومت، چشم انداز درمانی بیماری‌های خود ایمنی به سرعت در حال تکامل است (۵).

با این وجود، توسعه آنتی‌بادی‌های ضد منوکلونال خنثی‌کننده می‌تواند منجر به از دست دادن پاسخ درمانی و مقاومت در برابر درمان‌های فعلی mAb شود و نیاز به تحقیقات بیشتر برای بهینه‌سازی مدت زمان درمان و شناسایی زیرگروه‌های بیمار مناسب برای قطع درمان دارد (۵). آنتی‌بادی‌های

۴. علاوه بر این، گیرنده‌های (engagers) سلول T دو گونه (BiTEs) نشان دهنده کلاس جدیدی از mAbs هستند که با عملکرد دوگانه طراحی شده‌اند. یک بخش از BiTE به پروتئینی موجود در سلول‌های سرطانی متصل می‌شود، در حالی که بخش دیگر به سلول‌های T، نوعی سلول ایمنی، متصل می‌شود. این تعامل یک پاسخ ایمنی قوی را در برابر سلول‌های سرطانی هماهنگ می‌کند و توانایی بدن را برای مبارزه با بیماری افزایش می‌دهد (۱،۲).

بیماری‌های خود ایمنی

استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال در درمان بیماری‌های خودایمنی نشان دهنده یک گام رو به جلو در گزینه‌های درمانی است. این مداخلات در درجه اول بر مولکول‌های خاصی که در طول رشد سلول‌های B بیان می‌شوند، از جمله CD19، CD22، CD38 و فاکتور فعال‌کننده سلول B (BAFF) تمرکز دارند (۳). mAbs با اتصال به آنتی‌ژن‌ها، لیگاندها یا گیرنده‌های سلول‌های B، مسیرهای سیگنالینگ پایین دست مرتبط با رشد سلولی، تکثیر یا آپوپتوز را مختل می‌کنند (۴). مکانیسم‌های مختلفی، از القای مستقیم تا حذف غیرمستقیم از طریق سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) و سمیت سلولی وابسته به کمپلمان (CDC)، آپوپتوز سلول‌های هدف القا شده توسط آنتی‌بادی‌های منوکلونال مختلف را هدایت می‌کنند (۴). با

هدف گیری دقیق mAbs با اکتشافات مداوم برای کشف کاربردهای بالقوه آنها در طیف گسترده‌ای از پاتوژن‌ها، آنها را به متحدان قدرتمندی در مبارزه با عوامل عفونی تبدیل می‌کنند (۹-۷).

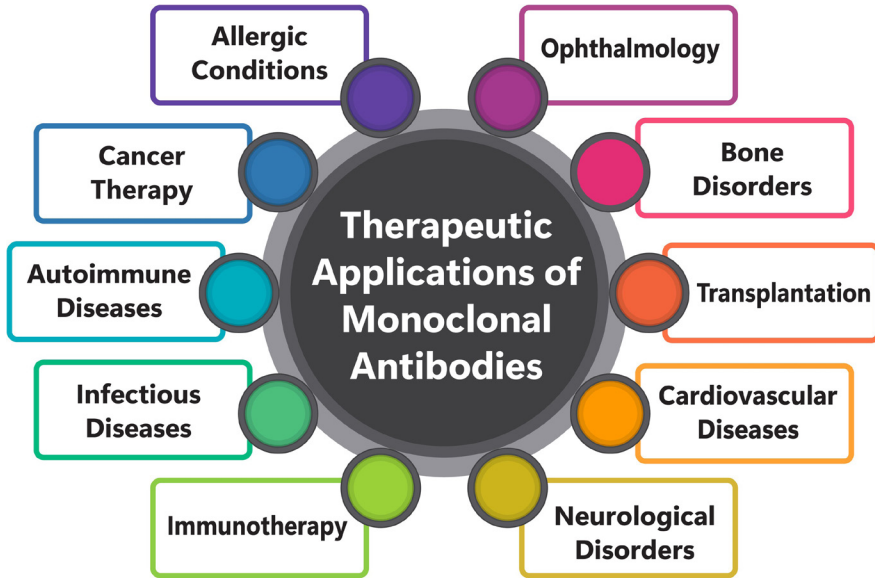
سایر زمینه‌های درمانی در حال ظهور

آنتی‌بادی‌های منوکلونال و کوئزوگه‌های آنتی‌بادی-دارو به‌عنوان درمان‌های امیدوارکننده برای درمان سرطان پستان در حال ظهور هستند و گیرنده‌ها و مسیرهای خاص دخیل در رشد تومور را هدف قرار می‌دهند (۱۰). این رویکردهای نوآورانه پتانسیل بسیار زیادی برای مبارزه با سرطان پستان با هدف قرار دادن مکانیسم‌های اساسی پیشرفت تومور دارند. علاوه بر این، مشتقات آنتی‌بادی جدید، از جمله قطعات آنتی‌بادی، آنتی‌بادی‌های دو گونه‌ای و کوئزوگه‌های آنتی‌بادی-دارویی، برای تشخیص و درمان تومورهای بدخیم در ریز محیط پیچیده تومور در حال توسعه هستند (۱۱). این پیشرفت‌ها نشان دهنده یک رویکرد چند وجهی برای مقابله با پیچیدگی‌های تومورهای بدخیم می‌باشند و راه‌حل‌های متناسب برای تشخیص و درمان ارائه می‌دهند. علاوه بر این، پیشرفت در بیوتکنولوژی پیشگام توسعه ایمونوتراپی دقیق تومور با استفاده از آنتی‌بادی‌های جدید، مانند آنتی‌بادی‌های تقلیدی TCR است که برای هدف قرار دادن پروتئین‌های داخل سلول‌های تومور

منوکلونال به‌عنوان درمان‌های قوی برای بیماری‌های خود ایمنی ظاهر شده‌اند و جایگزین‌های درمانی هدفمندی را با پتانسیل مزایای بالینی قابل توجه ارائه می‌دهند. با این حال، ماهیت پیچیده شرایط خود ایمنی و احتمال عوارض جانبی، حیاتی بودن تحقیقات مداوم با هدف اصلاح استراتژی‌های درمانی و افزایش نتایج بیمار را برجسته می‌کند (۵).

بیماری‌های عفونی

استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال در حوزه بیماری‌های عفونی به‌عنوان یک حوزه مهم تحقیق و کاربرد در پزشکی مدرن است. این آنتی‌بادی‌ها با دقت ساخته شده‌اند تا اجزای خاصی از ویروس‌ها یا باکتری‌ها را هدف قرار دهند و به‌طور موثر توانایی آنها را برای نفوذ به سلول‌ها خنثی کنند یا ظرفیت آنها را برای آسیب رساندن یا تحریک عفونت مختل کنند (۷). استقرار آنها بیماری‌های عفونی مختلفی را در بر گرفته است که شامل بیماری‌هایی مانند آنفولانزا، ابولا، زیکا و دنگی است و به ویژه به‌عنوان یک دارایی حیاتی در نبرد با COVID-19 و ویروس سنسیشیال تنفسی (RSV) عمل می‌کند. در زمینه بیماری‌های عفونی، mAbs راه امیدوارکننده‌ای برای پیشگیری و درمان ارائه می‌دهند و اثربخشی خود را در کاهش بار ویروسی و کاهش شدت بیماری نشان می‌دهند (۹-۷). سازگاری و قدرت



شکل ۱- کاربردهای درمانی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

اشکال تهاجمی و مقاوم به درمان می‌باشند،
ارایه می‌دهند. شکل (۱) بیانگر کاربردهای
درمانی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال است.

موفقیت‌ها و چالش‌های بالینی

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مورد تایید FDA

FDA نقشی اساسی در تأیید
آنتی‌بادی‌های مونوکلونال متعدد برای
استفاده درمانی ایفا کرده است و نقاط عطف
مهمی را در حوزه پزشکی رقم زده است. یکی
از اولین آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مورد تایید
muromonab-CD3 (Ortho clone, FDA, OKT3)
در سال ۱۹۸۶ بود که با غلظت
پروتئین کم ۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر

طراحی شده‌اند. این درمان‌های پیشرفته
نویدبخش انقلابی در درمان سرطان با
استفاده از سیستم ایمنی بدن برای هدف
قرار دادن و از بین بردن سلول‌های سرطانی
هستند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال خاص
مانند تراستوزوماب، بواسیزوماب، پرتوزوماب،
ارتوماکسوماب و آنزولیزوماب در حال بررسی
دقیق برای کاربردهای درمانی خود در سرطان
پستان، از جمله زیرمجموعه چالش برانگیز
سرطان پستان سه گانه منفی هستند (۱۰). با
هدف قرار دادن مسیرها و گیرنده‌های مولکولی
خاص، این آنتی‌بادی‌های مونوکلونال راه‌های
بالمقوهای را برای بهبود نتایج در بیماران مبتلا
به سرطان پستان، به ویژه آن‌هایی که دارای

پروفیل‌های ایمنی و اثربخشی

اثربخشی: آنتی‌بادی‌های منوکلونال تحسین بالینی قابل توجهی را به دست آورده‌اند، بیش از ۲۰ آنتی‌بادی منوکلونال در حال حاضر در حال استفاده بالینی هستند و انتظار می‌رود که ارزش بازار پیش‌بینی شده تا سال ۲۰۲۵ به ۳۰۰ میلیارد دلار برسد (۱۴،۱۵). شایان ذکر است که mAbs خاص مزایای قابل توجهی را در زمینه کووید ۱۹، از جمله کاهش خطر مرگ‌ومیر، کاهش وابستگی به تهویه مکانیکی و تسهیل ترخیص از بیمارستان نشان داده‌اند (۱۴،۱۵). با این حال، درآل‌ایمر، اثربخشی mAbs ضد آمیلوئید β مهم باقی مانده و آزمایش‌های بالینی نتایج متفاوتی را به همراه داشتند (۱۶). در حالی که برخی از مطالعات امیدوارکننده بوده‌اند، برخی دیگر نتوانسته‌اند مزایای بالینی قابل توجهی را نشان دهند.

ایمنی: آنتی‌بادی‌های منوکلونال علیرغم اثربخشی آن‌ها می‌توانند با عوارض جانبی از جمله ایمنی‌زایی، واکنش‌های حساسیت بیش از حد و سایر سمیت‌ها همراه باشند (۱۷). با این حال، مشخصات ایمنی کلی mAbs مطلوب به نظر می‌رسد، با یک مطالعه بزرگ در مورد درمان‌های کووید ۱۹، با mAb گزارش داد که تنها ۰/۲ درصد از بیماران عوارض جانبی را تجربه کردند (۱۴). نکته قابل توجه ایمنی و اثربخشی mAbs در بیماران دارای نقص ایمنی است،

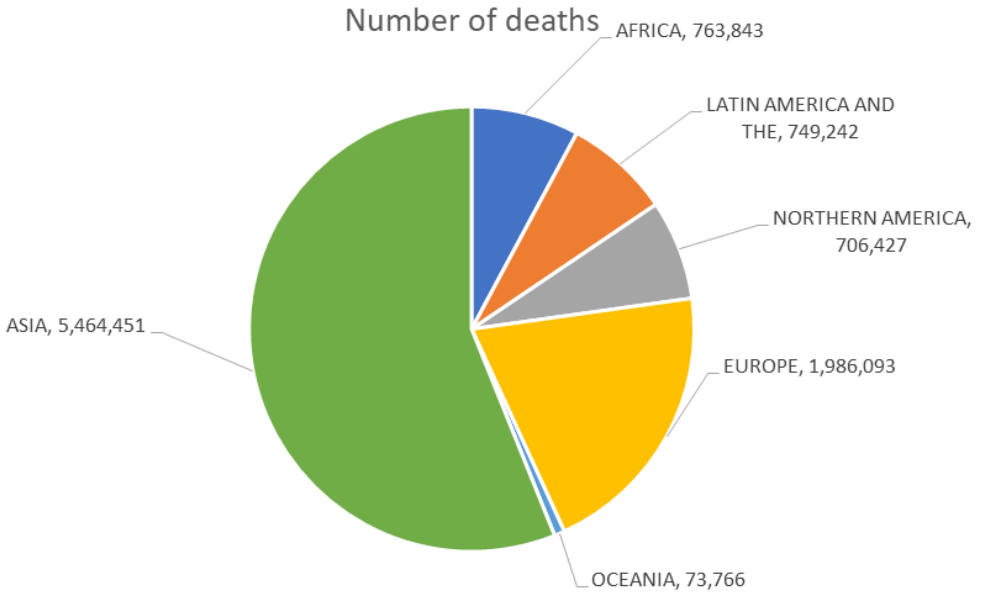
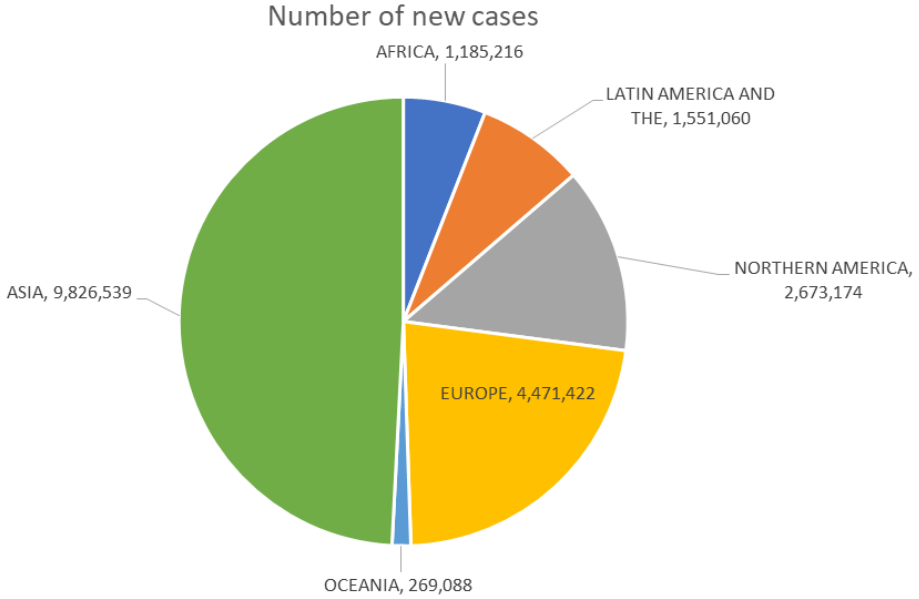
فرموله شد. از آن زمان، FDA به گسترش کارنامه تأیید خود ادامه داده است (۱۲). این آنتی‌بادی‌ها مجموعه متنوعی از نشانه‌ها و فرمت‌ها را در بر می‌گیرند که شامل رویکردهای نوآورانه مانند کوئزوگه‌های آنتی‌بادی-دارو هستند. علاوه بر این، در پاسخ به همه‌گیری کووید ۱۹، FDA استفاده اضطراری از آنتی‌بادی‌های منوکلونال را برای درمان ویروس مجاز کرده است. باملانویماب (Bamlanivimab) و اتسویماب (Etesevimab) مجوز استفاده اضطراری را برای درمان کووید ۱۹ خفیف تا متوسط در بزرگسالان غیربستری در معرض خطر بالای پیشرفت بیماری دریافت کردند (۱۳). این آنتی‌بادی‌ها اثربخشی امیدوارکننده‌ای را در کاهش بستری شدن و مرگ‌ومیر ناشی از کووید ۱۹ در صورت تجویز همزمان نشان داده‌اند. مجوز و استقرار سریع آنتی‌بادی‌های منوکلونال علیه کووید ۱۹ بر نقش حیاتی آن‌ها در مبارزه با تهدیدات بهداشتی اضطراری تأکید می‌کند. به‌طور کلی، توسعه و تأیید آنتی‌بادی‌های منوکلونال تأثیر عمیقی بر پزشکی مدرن داشته و درمان‌های موثری را برای بیماری‌ها و شرایط بی‌شماری ارائه کرده است. تطبیق‌پذیری و اثربخشی درمانی آن‌ها همچنان باعث پیشرفت در علم پزشکی می‌شود و امید به بهبود نتایج بیمار و افزایش سلامت عمومی را فراهم می‌کند.

تدریج طی ۵ سال آینده به ۲۷/۵ میلیون مورد جدید و ۱۶/۳ میلیون مرگ در سال ۲۰۴۰ افزایش یابد (۱۹) (شکل ۲). درمان سرطان بیشتر شامل ترکیبی از جراحی با شیمی درمانی یا پرتودرمانی است. برای کنترل عوارض جانبی شیمی درمانی سیستمیک معمولی، مولکول‌های هدفمند برای جلوگیری از تکثیر سلولی و یا تعدیل پاسخ ایمنی بیماران تجویز می‌شوند که تأثیر قابل توجهی بر درمان‌های معمول در مراقبت از سرطان دارند. آنتی‌بادی‌های منوکلونال در بازار دارویی همراه با مهارکننده‌های کوچک مولکول (SMIs) برای درمان هدفمند سرطان بسیار مهم هستند، که دارای ویژگی بهتر همراه با فعالیت بیولوژیکی می‌باشند. اندازه بزرگ‌تر آنتی‌بادی‌ها انتشار ناخواسته از طریق غشای پلاسمایی را که با مولکول‌های کوچک مرتبط است، به حداقل می‌رساند و باعث اجتناب از عوارض ناخواسته می‌شود. بازار جهانی آنتی‌بادی‌های درمانی منوکلونال در سال ۲۰۲۴ حدود ۲۵۲/۶ میلیارد دلار تخمین زده می‌شود که انتظار می‌رود تا سال ۲۰۲۹ به حدود ۴۹۷/۵ میلیارد دلار برسد و با CAGR حدود ۱۴/۵ درصد طی سال‌های ۲۰۲۴ تا ۲۰۲۹ رشد کند (۱۹) (شکل ۳).

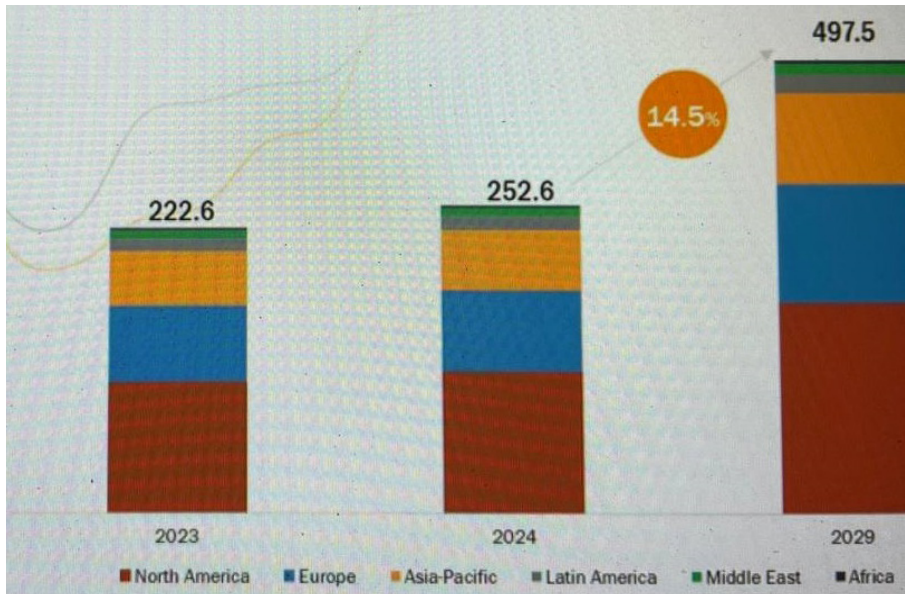
که ممکن است بیشتر مستعد تداخلات دارویی یا موارد منع مصرف با سایر درمان‌ها باشند. بنابراین، در حالی که mAbs پتانسیل درمانی قابل توجهی را ارائه می‌دهند، توجه دقیق به پروفایل‌های ایمنی و ویژگی‌های بیمار در بهینه‌سازی کاربرد بالینی آن‌ها بسیار مهم است.

سرطان

سرطان دومین علت اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان است و تقریباً یک مورد از هر شش مرگ‌ومیر را به خود اختصاص می‌دهد. ناهمگونی سرطان با ریزمحیط پیچیده و سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی تومور، چالش‌های واقعی برای درمان این بیماری می‌باشند. مقاومت درمانی اکتسابی و روند متاستاز به دلیل پیش‌آگهی ضعیف، پیامد را بیشتر تشدید می‌کند و بنابراین، علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان را به خود اختصاص می‌دهد (۱۸). علیرغم درک روزافزون ما از این بیماری، انتظار می‌رود موارد جدید و مرگ‌ومیر تشخیص داده شده در سراسر جهان در آینده افزایش یابد. در سال ۲۰۲۲، آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC)، در حدود ۱۹,۹۷۶,۵۰۰ مورد جدید و ۹/۷۴ میلیون مرگ‌ومیر در سراسر جهان را برآورد کرد. با این وجود، انتظار می‌رود این تعداد به



شکل ۲- برآورد تعداد موارد جدید سرطان و مرگومیر در سال ۲۰۲۲ توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO).



شکل ۳- بازار جهانی آنتی‌بادی‌های درمانی منوکلونال در سال ۲۰۲۴ و پیش‌بینی آن در سال ۲۰۲۹

طبیعی و بدخیم شد. بعدها، توسعه فناوری هیبریدوم که توسط کوهلر و میلشتاین در سال ۱۹۷۵ کشف شد، با ابزارهای تحلیلی مانند مرتب‌سازی سلول‌های فعال شده با فلورسانس (FACS) با موفقیت مواجه شد (۲۱،۲۲). اصطلاح هیبریدوم توسط لئونارد هرزنگر برای ترکیب جاودانگی سلول‌های میلوما با توسعه تکنیک‌های انتخاب برای سلول‌های B تولید کننده آنتی‌بادی پیشنهاد شد. دو اختراع مهم با هم برای اولین بار، آنتی‌بادی‌های منوکلونال اختصاصی آنتی‌ژن را می‌توان از لنفوسیت‌های B جاودانه طحال موش‌های ایمن شده ایجاد کرد. ثابت شد که این فناوری سلاحی در تشریح

مفهوم «گلوله جادویی» پل ارلیش که در قرن نوزدهم آغاز شد، الهام‌بخش بسیاری از افراد دیگر بود که منجر به کشف توانایی آنتی‌بادی در تشخیص آنتی‌ژن هدف در سطح سلول بدون آسیب رساندن به فرد شد. تلاش برای استفاده از آنتی‌بادی برای درمان سرطان با ایمن‌سازی حیوانات آغاز شد، اما تلاش برای دریافت آنتی‌سرم‌هایی با درجاتی از ویژگی سرطان‌ناست موفقیت زیادی کسب کند (۲۰). توسعه موش‌های هم‌خون و سنجش سیتوتوکسیک برای واکنش‌پذیری سطح سلولی آلوآنتی‌بادی‌ها به درک بهتر آنتی‌ژن‌های تمایز سطح سلولی منجر به تمایز بین سلول‌های

این امر همچنین تجویز چندانگانه آنتی‌بادی موش مورد نیاز برای درمان را محدود کرد. پیشرفت در فناوری نو ترکیب دانشمندان را قادر ساخت تا آنتی‌بادی‌های کایمیریک، انسانی شده و انسانی تولید کنند (به بخش اول رجوع شود). که مبارزه ما را با سرطان تجهیز می‌کند و فهرست فعلی آنتی‌بادی‌های منوکلونال تأیید شده FDA نشان‌دهنده انقلاب در مراقبت از بیمار است (جدول ۱).

پروتئین‌های سطحی سلول‌های بدخیم در مقابل سلول‌های سالم است که منجر به بینش بیشتر در مورد تومورزایی می‌شود (۲۳)، اما این آنتی‌بادی‌های منوکلونال موش‌ها برای بیماران سرطانی کاربرد چندانی نداشتند، زیرا پاسخ ایمنولوژیک ایجاد می‌کند که آنتی‌بادی ضد موش انسانی (HAMA) را هنگام تزریق به انسان به وجود می‌آورد و منجر به غیرفعال شدن سریع و پاک‌سازی سرم بیمار می‌شود.

جدول ۱ - آنتی‌بادی‌های تأیید شده FDA برای درمان سرطان

سال	انواع تومور	نوع	آنتی‌بادی	آنتی‌ژن
۱۹۹۷	سلول B NHL	کایمیریک IgG1	ریتوکسیماب	CD20
۲۰۱۰	CLL			
۲۰۰۲	Nhl	ماوس IgG1 کوژوگه به 90Y	ایپریتوموماب تیکستان	
۲۰۰۳	Nhl	IgG ماوس به 131I کوژوگه شده است	توسیتوموماب	
۲۰۰۹	CLL	IgG1 انسانی	اوفاتوموماب	
۲۰۱۳	NHL ، CLL	IgG1 انسانی	Oblinutuzumab (گلیکومهندسی شده)	
۲۰۱۷	همه	IgG4 انسانی به کلاس سم کالیچامایسین (متصل به شیار جزئی DNA)	اینوتوزوماب اوزوگامایسین	CD22
۲۰۱۸	سرطان خون سلول موذار	موش IgG1 (dsFv)	Moxetumomab Pasudotox	
۲۰۱۱	ALCL، لنفوم هوچکین	کایمیریک IgG1 کوژوگه به منومتیل اوربستاتین E (یک عامل ضدتوبولین)	Brentuximab vedotin	CD30
۲۰۰۰	لوسمی میلوئید حاد	IgG4 انسانی کوژوگه به Calicheamicin (۱) تأیید FDA (Ab-conjugate)	گمتوزوماب اوزوگامایسین	CD33
۲۰۱۵	مولتیپل میلوما	IgG1 انسانی	داراتوموماب	CD38
۲۰۲۰	مولتیپل میلوما	کایمیریک IgG1	ایزاتوکسیماب	

جدول ۱ - آنتی‌بادی‌های تایید شده FDA برای درمان سرطان (ادامه)

سال	انواع تومور	نوع	آنتی‌بادی	آنتی‌ژن
۲۰۱۴	همه	درگیر کننده سلول T دو گونه (BiTES)	بلیناتوموماب	CD19 / CD3
۲۰۲۲	مولتیپل میلوما عود کننده	درگیر کننده سلول T دو گونه (BiTES)	تکلیستماپ	CD3 / BCMA
۲۰۲۰	مولتیپل میلوما عود کننده	IgG1 انسانی به اوربستاتین F کوئزوگه شده است	Belantamabmafodotin	آنتی‌ژن بلوغ سلول B (BCMA)
۲۰۲۰	لنفوم سلول B بزرگ منتشر	IgG1 انسانی	تفصیتاماب	CD19
۲۰۲۱	لنفوم سلول B بزرگ منتشر	IgG1 انسانی کوئزوگه به pyrrlobenzodiaz-epine (PBD)	لونکاستوکسیمیتیسیرین	
۲۰۰۱	CLL	IgG1 انسانی	آلتوزوماب	CD52
۱۹۹۸	سرطان پستان متاستاتیک، سرطان معده	انسانی شده	Trastuzumab	HER2
۲۰۱۳	سرطان پستان متاستاتیک	انسانی شده	آدو-تراستوزومابمتانسین	
۲۰۱۲	سرطان پستان متاستاتیک	انسانی شده	پرتوزوماب	
۲۰۱۶	کارسینوم اوروتلیال، سرطان ریه سلول غیرکوچکمتاستاتیک	IgG انسانی	آنزولیزوماب	PD-L1
۲۰۱۷	کارسینوم سلول مارکل متاستاتیک	انسان کامل	اولوماب	
۲۰۱۷	کارسینوم اوروتلیال	انسان کامل	دوروالوماب	
۲۰۰۴	سرطان روده بزرگ	کاپریک	ستوکسیماب	EGFR
۲۰۰۶	سرطان روده بزرگ	کاملا انسانی (IgG2)	پانیتوموماب	
۲۰۱۵	کارسینوم ریه سلول غیرکوچک	کاملا انسانی	نسیپتوموماب	
۲۰۲۱	NSCLC با جهش درج اگزون 20 EGFR	IgG1 دو گونه‌ای انسان	آمیوانتاماب	EGFR و گیرنده انتقال مزانشیمی‌ایپیتلیال (MET)
۲۰۰۴	سرطان ریه، گلیوبلاستوما، سرطان کولورکتال	انسانی شده	بواسیزوماب	VEGF
۲۰۱۴	سرطان معده، سرطان کولورکتال، هیپاتوسلولار، کارسینوم	کاملا انسانی	راموسیروماب	VEGFR2
۲۰۱۱	ملانوم متاستاتیک	کاملا انسانی	ایپیلیوموماب	CTLA-4
۲۰۲۲	هیپاتوسلولار کارسینوم	IgG2 انسانی	ترلمیموماب	
۲۰۱۴	ملانوم متاستاتیک، NSCLC، سرطان معده	IgG4 انسانی شده	پمبرولیزوماب	PD-1
۲۰۱۴	ملانوما، سرطان ریه، سرطان روده بزرگ، سرطان کبد، لنفوم هوچکین	IgG4 انسانی	نیوولوماب	

جدول ۱ - آنتی‌بادی‌های تایید شده FDA برای درمان سرطان (ادامه)

سال	انواع تومور	نوع	آنتی‌بادی	آنتی‌ژن
۲۰۱۸	میلوما، سرطان ریه، CSCC	IgG4 انسانی	جمپلیمب	
۲۰۲۱	سرطان آندومتر	IgG4 انسانی شده	دوستارلیمب	
۲۰۱۰	سرطان استخوان ثانویه	IgG2 انسانی	دنوزوماب	رتبه L
۲۰۱۵	نورویلاستوما	کایمیریک IgG1	دینوتوکسیماب	GD2
۲۰۲۰	عود نورویلاستوما در استخوان یا معز استخوان	IgG1 انسانی	ناکسیتاماب	
۲۰۱۵	مولتیپل میلوما	انسانی شده	الوتوزوماب	اسلم اف ۷
۲۰۱۶	سارکوم بافت نرم	انسان	اولاراتوماب	PDGFRA
۲۰۲۱	سرطان پستان سه گانه منفی، سرطان ادراری استاتیک Emta	IgG1 انسانی کونزوگه به مهارکننده توپوایزومراز (SN-38) I	ساسیتوزوماب گوویتکان	TROP-2
۲۰۲۲	سرطان تخمدان	IgG1 انسانی به DM4، ترکیب هدف قرار دادن توپولین	Mirvetuximabsoravtansine-gynx	گیرنده فولات α (FR- α)

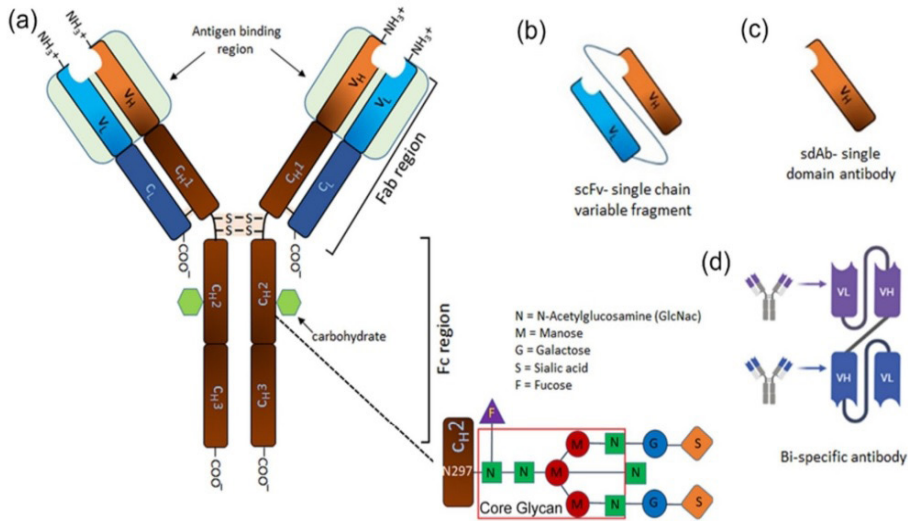
عوامل موثر بر اثربخشی درمانی آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌های درمانی که سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهند، به‌طور خاص به پروتئین‌های سطح سلولی که به‌صورت نابه‌جا روی سلول‌های بدخیم بیان می‌شوند، از طریق منطقه متغیر دامنه Fab (آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور) متصل می‌گردند. اتصال صرف همیشه برای اجرای تمام عملکردهای بیولوژیکی کافی نیست و بنابراین، اتصال سایر اجزای به ناحیه FC آنتی‌بادی عملکرد مولکول را گسترش می‌دهد و اثربخشی درمانی را افزایش می‌دهد (شکل ۴). نواحی ثابت زنجیره‌های سنگین، که قطعه قابل تبلور (Fc) را تشکیل

می‌دهند، نقش مهمی در عملکرد موثر آنتی‌بادی‌هایی ایفا می‌کنند که در آن سلول‌های ایمنی بیان کننده گیرنده FC (FcR) یا کمپلمان‌ها به پاسخ ایمنی متصل می‌شوند و پاسخ ایمنی را تنظیم می‌کنند. حالت مستقیم عمل شامل اتصال آنتی‌بادی به گیرنده سطح سلول هدف است که منجر به قطع مسیر سیگنالینگ یا عملکردهای تحریک کننده می‌شود و باعث القای آپوپتوز با مهار تکثیر سلول می‌گردد. هنگامی که آنتی‌بادی نیاز به حمایت سایر اجزای متصل به ناحیه FC آنتی‌بادی داشته باشد، به‌عنوان عملکرد غیرمستقیم در نظر گرفته می‌شود. بسته به اجزای اتصال، مکانیسم این روش غیرمستقیم عملکرد

و به فاگوسیتوز سلول‌های هدف منجر می‌شوند. برای CDC، فعال‌سازی آبشارها و اتصال اجزای آن‌ها به آنتی‌بادی متصل به سلول مورد نیاز است که منجر به اختلال غشاء و لیز هدف می‌شود. این ترکیبات اتصال به اجرای عملکرد براساس اشتیاق بازخوانی برهمکنش‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی چندظرفیتی کمک می‌کنند (۲۲، ۲۳). از بین پنج ایزوتیپ آنتی‌بادی‌های مبتنی بر زنجیره‌های سنگین (IgG، IgD، IgE، IgA، IgM) فراوان‌ترین کلاس آنتی‌بادی در سرم خون است که رایج‌ترین فرمت برای آنتی‌بادی‌های درمانی می‌باشد.

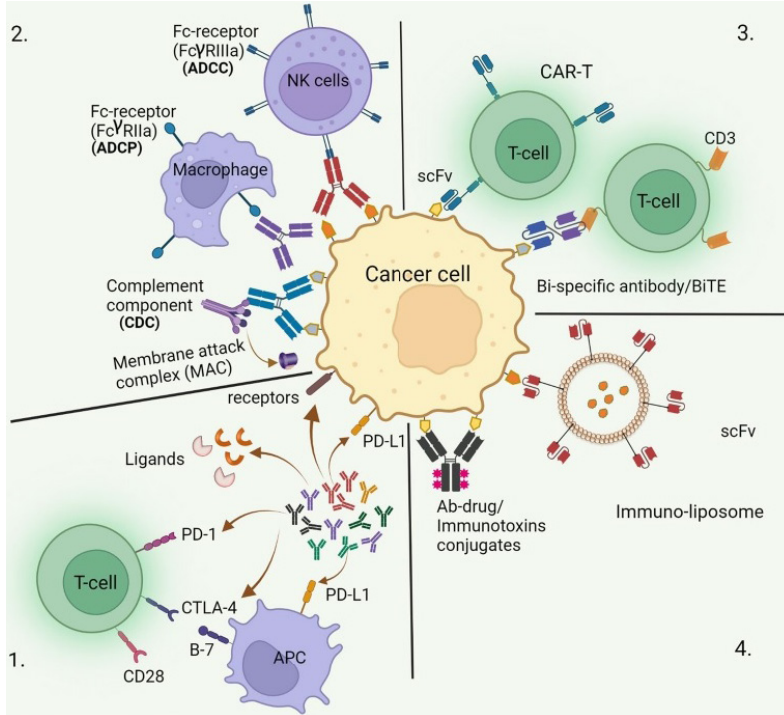
می‌تواند سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) یا فاگوسیتوز سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCP) یا سمیت سلولی وابسته به مکمل (CDC) باشد (شکل ۵). ADCC و ADCP در انواع $FC\gamma R$ که با ناحیه FC آنتی‌بادی تعامل دارند، متفاوت است. سلول‌های NK جمعیت اصلی سلول‌های ایمنی شرکت‌کننده در ADCC هستند که در آن $FC\gamma RIIIa$ به آنتی‌بادی‌های متصل به سلول اتصال می‌یابد و آزاد شدن پرفورین و گرانزیم‌ها سلول‌های هدف را لیز می‌کند، در حالی که در ADCP، ماکروفاژها که $FC\gamma RIIa$ را فعال می‌کنند، با ناحیه FC هدف اپسونیزه متصل به آنتی‌بادی برهم‌کنش می‌کنند



شکل ۴- آنتی‌بادی و فرمت‌های نوترکیب آن. ناحیه Fab گیرنده سطح سلول را تشخیص می‌دهد و ناحیه FC برای عملکرد موثر آنتی‌بادی مورد نیاز است. تغییراتی در ناحیه گلیکان هسته‌ای ایجاد می‌شود تا بر اتصال با گیرنده‌های سلول ایمنی که بر ADCP و ADCC موثر هستند، تاثیر بگذارد.

مختلف scFv، آنتی‌بادی دامنه دوگانه یا Single برای اهداف مختلف استفاده می‌شود.

CDC. با توجه به نیاز به دستیابی به نتیجه درمانی مؤثر، از فرمت‌های کوچک



شکل ۵- مکانیسم عمل آنتی‌بادی. ۱. آنتی‌بادی‌ها مستقیماً به گیرنده‌های سطح سلول متصل می‌شوند و مسیر سیگنالینگ مورد نیاز برای رشد سرطانی را مسدود می‌کنند، آپوپتوز را القا می‌کنند یا اتصال legend را مسدود می‌نمایند که باعث رشد کنترل نشده سلول می‌گردد. برخی از این آنتی‌بادی‌ها اتصال گیرنده‌های سلول‌های ایمنی به سلول‌های سرطانی مانند PD-1 و PD-L1 را که مهارکننده‌های چک پوینت ایمنی نامیده می‌شوند، مهار می‌کنند. ۲. دیگران، نیاز به اتصال اجزای کمپلمان یا سلول‌های ایمنی به ناحیه FC آنتی‌بادی دارند تا سلول‌های سرطانی را از طریق ADCC، CDC و ADCP از بین ببرند. ۳. از فرمت‌های نوترکیب (scFv یا آنتی‌بادی‌های دو گونه‌ای) برای فعال‌سازی سلول‌های T برای درمان سرطان استفاده می‌شود. ۴. آنتی‌بادی را می‌توان با محموله‌های سیتوتوکسیک یا به‌عنوان کونژوگه‌های داروی آنتی‌بادی (ADC) بارگیری کرد یا می‌تواند در لیپوزوم‌ها یا ویروزم‌ها یا سطح اکوزوم‌ها برای تحویل خاص محموله گنجانده شود.

به گیرنده‌های آن عمل می‌کنند، در نتیجه رگ زایی و نئوواسکولاریزاسیون را سرکوب می‌نمایند. به‌عنوان خط اول درمان ضد رگ‌زایی، آواستین برای درمان چند نوع سرطان از جمله روده بزرگ، ریه و تخمدان تایید شده است (۲۹).

آنتی‌بادی‌های منوکلونال سیتوتوکسیک

این آنتی‌بادی منوکلونال سیتوتوکسیک با هدف قرار دادن آنتی‌ژن‌ها کار می‌کند، استراتژی که اغلب در درمان تومورهای خونی استفاده می‌شود. در سال ۱۹۹۷، اولین mAb دارای مجوز برای درمان لنفوم سلول B، ریتوکسیماب بود که به نام ریتوکسان نیز شناخته می‌شود. این آنتی‌بادی منوکلونال سلول‌های B را وادار به سیتوتوکسیک شدن می‌کند و با مسدود کردن مستقیم آنتی‌ژن CD20 روی لنفوسیت‌های B، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی مستقل از کاسپاز (caspase-independent programmed cell death) را آغاز می‌کند. لنفوم‌های سلول B تحت درمان با ریتوکسیماب، بقای کلی (OS) و بقای بدون پیشرفت (PFS) را بهبود بخشیده‌اند. در مقایسه با ۵۶ درصد برای rituximab، نرخ پاسخ عینی برای ibritumomab tiuxetan (Zevalin)، یک ترکیب رادیو-کونژوگه هدف‌گیری CD20، بالاتر از ۸۰ درصد بود (۳۰). علاوه بر این، آنتی‌بادی‌های سیتوتوکسیک که مستقیماً علیه CD52 (alemtuzumab)، CD47، HLA-DR، CD74

از زمان معرفی اولین داروی آنتی‌بادی منوکلونال، ریتوکسیماب، در سال ۱۹۹۷، ایمونوگلوبولین‌ها در دهه‌های اخیر داروهای قوی برای درمان سرطان بوده‌اند (۲۴). تا سال ۲۰۲۳، FDA ایالات متحده ۷۹ آنتی‌بادی منوکلونال درمانی را تأیید کرده است که حداقل ۴۸ مورد از آن‌ها برای درمان سرطان استفاده می‌شوند (۲۵). این آنتی‌بادی‌های منوکلونال دسته‌ای از پروتئین‌ها هستند که آنتی‌ژن‌های خاصی را هدف قرار می‌دهند تا اثرات منفرد یا چندگانه‌ای را برای از بین بردن سرطان‌ها اعمال کنند.

مسدود شدن لیگاندها یا گیرنده‌ها

اثرات ضد توموری مسدودکننده‌های گیرنده، مانند تراستوزوماب (Herceptin) و cetuximab (Erbix) در درجه اول با تعامل مستقیم با گیرنده‌های سطح تومور HER-2 و EGFR، به دست می‌آیند (۲۵). این امر به‌طور قابل توجهی از پیشرفت و مهاجرت سرطان، به ویژه در موارد سرطان پستان HER2+ (Herceptin)، سرطان متاستاتیک کولورکتال (Eribix) و سرطان پیشرفته سر و گردن (Erbix) جلوگیری می‌کند (۲۶). مارگتوکسیماب (Margenza) و pertuzumab (Perjeta)، برای درمان سرطان سینه متاستاتیک HER-2+، در ترکیب یا به‌عنوان جایگزینی برای هرسپتین تایید شده‌اند (۲۷، ۲۸). مسدودهای لیگاندها، مانند بواسیزوماب (آواستین)، با جلوگیری از اتصال VEGF-A

PD-1 و PD-L1 (Programmed Death 1) (Programmed Death Ligand 1) نقاط مقابله ایمنی نوعی درمان سرطان هستند که با انسداد پروتئین‌هایی که سلول‌های سرطانی برای فرار از سلول‌های ایمنی استفاده می‌کنند، توانایی سیستم ایمنی را برای مبارزه با سرطان افزایش می‌دهد. PD-L1 پروتئینی است که می‌تواند روی سلول‌های سرطانی تنظیم شود و با PD-1 تعامل می‌کند تا به‌طور موثر به سلول‌های T دستور دهد که بایستند و به سلول‌های سرطانی حمله نکنند. شایان توجه است که پمبرولیزوماب (Pembrolizumab)، نیولوماب (Nivolumab) و سمی‌پلیماب (Cemiplimab) داروهای ضد PD-1 هستند (۳۲)، در حالی که آتزیولیزوماب (Atezolizumab)، اولوماب (Avelumab) و دوروالوماب (Durvalumab) نمونه‌هایی از داروهای ضد PD-L1 هستند (۳۳). استفاده از این داروها با نتایج بهبود یافته در سلول‌های غیرکوچک سرطان ریه (NSCLC)، ملانوم، کارسینوم سلول کلیه (RCC) و سایر سرطان‌ها همراه است. این پیشرفت به دلیل توسعه نقاط مقابله ایمنی PD-1 و PD-L1، یک پیشرفت قابل توجه در درمان سرطان می‌باشد. پروتئین ۴ مرتبط با لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTLA-4) که به شدت در سلول‌های T بیان می‌شود، یک مولکول مهار کننده سیستم ایمنی است که با خانواده لیگندهای b7 (CD86 و CD80) برهم کنش می‌کند و اثر سرکوب کننده سیستم ایمنی آن

CD99 بدون نیاز به کاسپاز هستند، منجر به مرگ سلول‌های هدف می‌شوند. شایان توجه است که در مطالعات بالینی چندمرکزی، آنتی‌بادی منوکلونال هدف‌گیری CD52 آلمتوزوماب، میانه گسترش یافته بقای کلی (۳۵/۸-۱۲ ماه)، میانگین PFS (۱۹/۶-۴/۷ ماه)، و نرخ پاسخ کلی (ORR) (۵۴-۳۱ درصد) را نشان داد (۳۱). درمان انکولوژی شامل آنتی‌بادی‌های منوکلونال که HLA-CD47، CD74، DR، و CD99 را هدف قرار می‌دهند، هنوز تحت بررسی می‌باشند.

علاوه بر این، کارآزمایی‌های بالینی برای بررسی نحوه فعال کردن گیرنده‌های مرتبط با آپوپتوز، مانند مرگ القاکننده لیگاند وابسته به TNF (TRAIL) گیرنده‌های DR4 و DR5 که منجر به آپوپتوز سلولی وابسته به Fas و کاسپاز می‌شود، بررسی می‌گردد.

انسداد نقاط مقابله ایمنی (ICI)

علاوه بر مهار مستقیم آنتی‌ژن‌های تومور، اصلاح ایمنی ضدتومور بسیار مهم است. سلول‌های تومور می‌توانند با فعال کردن غیرطبیعی سیگنال‌های مهار کننده که سلول‌های T سیتوتوکسیک را تضعیف می‌کنند، سیستم ایمنی را فریب دهند و منجر به حالت تحمل ایمنی و فرسودگی شوند. این فرآیند به یک رویکرد امیدوارکننده برای توسعه درمان‌های جدید سرطان تبدیل شده است.

سطح بین‌المللی یا داخلی به بازار عرضه نشده است. BMS-986258 شرکت نوارتیس در آزمایشات بالینی فاز ۳ است (۳۶)، در حالی که BMS-986258 109 بریستول میرز اسکویب (۳۷) و INCAGN2390110 شرکت اینسایت / آگنوس (Incyte/Agenus) (۳۸) در آزمایشات بالینی فاز ۲ هستند. در چین، SHR-11702111 شرکت Hengrui و BGB-A425112 شرکت BeiGene در آزمایشات بالینی فاز ۱ می‌باشند (۳۸، ۳۹) و شرکت‌های دیگری مانند Fulong Hanlin و Fanenshi هنوز در مرحله پیش بالینی قرار دارند...

LAG-3 یکی دیگر از مولکول‌های نقطه مقابله ایمنی است که در سلول‌های T فعال تنظیم می‌شود. این ماده به مولکول‌های MHC کلاس II در سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن (APCs) متصل می‌شود و سیگنال‌های مهاری را منتقل می‌کند که پاسخ‌های سلول‌های T را کاهش می‌دهد. مشابه PD-1 و CTLA-4، LAG-3 روی سلول‌های exhausted T در ریزمحیط تومور بیش از حد بیان می‌شود و به فرار ایمنی سلول‌های سرطانی کمک می‌کند. حداقل ۱۶ دارو که مولکول LAG-3 را هدف قرار می‌دهند، وارد تحقیقات بالینی در سراسر جهان شده‌اند که BMS-986016 BMS پیشرفته‌ترین آن‌ها است (۴۰). TIGIT در درجه اول در سطح سلول‌های T و سلول‌های NK بیان می‌شود و CD155 در سلول‌های تومور یک لیگاند با میل ترکیبی بالا برای TIGIT است. TIGIT می‌تواند با اتصال به

را القا می‌کند. در سلول‌های T سیتوتوکسیک، CTLA-4 به‌طور رقابتی پیوند بین لیگاندها و گیرنده مشترک CD28 را از بین می‌برد و در نتیجه، عملکرد ضدتومور آن را از بین می‌برد. ایپیلیوماب به‌عنوان یک آنتی‌بادی منوکلونال ضد CTLA-4 (۲۰۱۱) برای قطع اتصال CTLA-4 / B27 و بازگرداندن سمیت سلولی لنفوسیت‌های T تأیید شد (۳۴). در کارآزمایی بالینی هیمالیا (HIMALAYA)، ترملیوماب (Imjudo)، یک آنتی‌بادی منوکلونال CTLA-4 را هدف قرار می‌دهد، همراه با دوروالوماب منجر به OS طولانی‌تر (۱۶/۴۳ ماه) برای بیماران مبتلا به سرطان کبد در مقایسه با ۱۳/۸ ماه برای درمان با سورافنیب شد (۳۵).

ایمنوگلوبولین سلول T و موسین - دامنه - حاوی ۳ (TIM-3)، ژن ۳ فعال‌سازی لنفوسیت (LAG-3) و ایمنوگلوبولین سلول T و دامنه ITIM (TIGIT) نشان‌دهنده مهارکننده‌های نقاط مقابله ایمنی (ICIs) برای آنتی‌بادی‌های منوکلونال هستند. TIM3، یک پروتئین غشایی، در سطح سلول‌های ایمنی مختلف، از جمله سلول‌های T، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بیان می‌شود. این ماده در پاسخ ایمنی به پاتوژن‌های داخل سلولی نقش دارد و با سرکوب Th1 و پاسخ‌های پیش التهابی مرتبط است. TIM-3 یکی از گسترده‌ترین اهداف ایمونوتراپی است که تا به امروز مورد مطالعه قرار گرفته است. با این حال، هیچ دارویی که TIM-3 را هدف قرار می‌دهد، در

توسط یک نقش کلیدی در تحقیقات CD24 یافت شده، بودجه قابل توجهی را برای توسعه دارو جمع‌آوری کرده است (۴۵). OncoC4 خط تولید متنوعی از جمله CAR-T و آنتی‌بادی‌های دو گونه‌ای را به سمت آزمایشات بالینی پیش می‌برد (۴۶، ۴۷). این داروها پروتئین CD24 را هدف قرار می‌دهند تا پاسخ‌های ایمنی را در برابر تومورها تقویت کنند.

مزایا، معایب و چالش‌های mAbs برخلاف درمان‌های سنتی مانند شیمی درمانی و رادیوتراپی که در از بین بردن سلول‌های تومور موثر هستند و به سلول‌های طبیعی نیز آسیب می‌رسانند، درمان با آنتی‌بادی‌های منوکلونال سلول‌های سرطانی با ویژگی بالا و کاهش سمیت برای سلول‌های سالم را هدف قرار می‌دهد. مزایای متعددی برای درمان mAbs در درمان سرطان‌ها برجسته شده‌اند. اولاً، آنتی‌بادی‌های درمانی منوکلونال برای هدف قرار دادن آنتی‌ژن‌ها یا پروتئین‌های خاص با ویژگی و میل بالا مهندسی شده‌اند، که امکان افزایش اثربخشی و درمان هدفمند دقیق‌تر را برای بیماران فراهم می‌کنند. ثانیاً، آنتی‌بادی‌های منوکلونال به دلیل نحوه عملکرد خاص بالا، خطر کمتری برای عوارض جانبی بر سلول‌های سالم دارند. ثالثاً، mAbs سریع پاسخ می‌دهند و اثرات درمانی آن‌ها را می‌توان در مدت زمان کوتاهی مشاهده کرد. آخرین اما نه کم‌اهمیت، چند mAb تعدیل‌کننده سیستم ایمنی هستند که فعالیت

CD155 از فعال شدن سیستم ایمنی جلوگیری کند (۴۱). Tiragolumab شرکت روش (Roche) و BMS-986207114 شرکت BMS نمونه‌هایی از داروهای آنتی‌بادی مستقل هستند (۴۲) که TIGIT را هدف قرار می‌دهند و هنوز در حال آزمایش‌های بالینی می‌باشند.

CD24، یک کلاس نوظهور از ایمونوتراپی‌های سرطان است که پاسخ‌های ایمنی را در ریز محیط تومور با هدف قرار دادن پروتئین CD24 تعدیل می‌کند. CD24 یک مولکول سطح سلول است که به شدت در سلول‌های سرطانی مختلف بیان می‌شود اما بیان کمی در سلول‌های طبیعی دارد. این مولکول به گیرنده Siglec-10 در ماکروفاژها متصل می‌شود و سیگنال «مرا نخورید» ارسال می‌کند که به سلول‌های تومور کمک می‌کند تا از نظارت و پاک‌سازی سیستم ایمنی فرار کنند (۴۳). با مسدود کردن این مسیر سیگنالینگ، آنتی‌بادی‌های منوکلونال anti-CD24 می‌توانند فعالیت فاگوسیتیک ماکروفاژها را در برابر سلول‌های تومور افزایش دهند و به‌طور بالقوه پاسخ ایمنی گسترده‌تری را فعال کنند. در حال حاضر چند دارو که CD24 را هدف قرار می‌دهند، در حال توسعه هستند. IMM47 که توسط Yimab ساخته شده است، یک آنتی‌بادی منوکلونال anti-CD24 پیشگام در چین برای آزمایش‌های بالینی می‌باشد که ریشه‌کنی تومور را در مطالعات پیش بالینی نشان می‌دهد (۴۴). Pheast Therapeutics که

آنتی‌بادی‌های منوکلونال درمانی از سیستم موش مشتق شده‌اند و در نتیجه، پاسخ ایمنی ضعیف و عوارض جانبی فراوانی ایجاد می‌کنند. جایگزینی با یک قطعه FC کاملاً انسانی یا فرمت‌های مهندسی شده جایگزین، عدم دسترسی به ایمنی‌زایی را برطرف می‌کند. چند mAb مانند تراستوزوماب، ریتوکسیماب و داراتوموماب پروتئین‌های خاصی را هدف قرار می‌دهند و سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی مانند فعال‌سازی سیستم کمپلمان (به‌عنوان مثال، C1q) یا سمیت سلولی با واسطه سلول را از طریق برهمکنش دامنه FC با گیرنده‌های FC γ (FC γ R) روی سلول‌های موثر استخراج می‌کنند (۵۰). این فعال‌سازی ایمنی اضافی اثربخشی درمانی را افزایش می‌دهد و سمیت سلولی را افزایش می‌دهد. کاوش در ایزوتیپ آنتی‌بادی جایگزین mAbs، مانند panitumumab، یک آنتی‌بادی anti-EGFR IgG برای درمان سرطان روده بزرگ و مهندسی ناحیه FC از طریق جهش‌زایی، مانند تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال دفوگوزیله (defucosylated)، رویکردهای بالقوه‌ای را برای افزایش میل FC برای گیرنده‌های FC آن ارائه می‌دهد، بنابراین، سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی را کاهش می‌دهد (۵۱).

نکته مهم این است که راندمان نفوذ پایین و نیمه عمر طولانی همچنان یک چالش برای mAbs درمانی است. گزارش شده که بیش از ۲۰ درصد دوز تجویز ممکن است به سایت‌های هدف، با اکثریت باقی مانده

طولانی‌مدت سلول‌های ایمنی را حفظ می‌کنند. این پاسخ ایمنی فعال شده ممکن است بیش از مدت زمان درمان ادامه یابد و محافظت درمانی طولانی‌مدت را در برابر عود ارائه دهد.

با این حال، mAbs همچنین با چالش‌ها و محدودیت‌های متعددی روبه‌رو هستند. چالش اول مربوط به هزینه‌های بالای تولید است. ایمنوگلوبولین‌های منوکلونال پروتئین‌های مولتیمری بزرگ (تقریباً ۱۵۰ کیلو دالتون) هستند که حاوی پیوندهای دی سولفید متعدد و سایت‌های گلیکوزیلاسیون مرتبط با N می‌باشند و برای تولید انبوه با خلوص بالا در شرایط آزمایشگاهی به ماشین‌آلات یوکاریوتی پیچیده نیاز دارند. مقادیر زیادی mAbs برای دستیابی به اثربخشی بالینی مورد نیاز می‌باشد که منجر به هزینه‌های بالای تولید می‌شود. از طرف دیگر، سایر سیستم‌های تولید، مانند میکروآرگانیسیم‌ها و گیاهان، برای کاهش هزینه در حال ارزیابی هستند (۴۸، ۴۹).

یکی دیگر از اشکالات اجتناب ناپذیر داروهای درمانی، از جمله mAbs، عوارض جانبی مرتبط با آنتی‌بادی است. علل این اثرات جانبی از مکانیسم‌های زیر ناشی می‌شود: ایمنی‌زایی ذاتی، اثرات سرکوبگر بر سلول‌های دیگر و فعال شدن بیش از حد یا طولانی‌مدت سیستم ایمنی. استراتژی‌های متعددی برای کاهش این عوارض جانبی ابداع شده است. به‌عنوان مثال، اولین

با نیمه عمر کوتاه برای تصویربرداری توسعه یافته است (۵۲). دیابادی‌ها (Diabodies) با اندازه متوسط (تقریباً ۶۰ کیلو دالتون) جذب و پاک سازی سریع تومور را نشان داده‌اند که برای تصویربرداری و رادیوایمونوتراپی مناسب می‌باشند (۵۳) و قطعه آنتی‌بادی کوچک، مانند دامنه‌های تک متغیر یا آنتی‌بادی‌های اصلاح شده شیمیایی مانند قطعه anti-TNF α PEGylated یا Fab قطعات آنتی‌بادی فیوژن با پپتیدها (۵۳)، در دست بررسی هستند. سایر روش‌های مهندسی، از جمله ادغام با پروتئین‌های موثر، آنتی‌بادی‌های دو گونه‌ای و درون بادی‌ها، نویدبخش دستیابی به مزایای درمانی مورد نظر و در عین حال به حداقل رساندن عوارض جانبی می‌باشند.

در جریان خون، نفوذ کند. آنتی‌بادی‌های باقیمانده می‌توانند با انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های اندوتلیال، منوسیت‌ها، مکان‌های مانعت از طریق اتصال به گیرنده Fc در Fc-neonatal (FcRn) تداخل داشته باشند. نیمه عمر طولانی سرم با افزایش خطر عوارض جانبی مرتبط با سیستم ایمنی همراه است. اندازه مولکول بزرگ mAbs نفوذ تومور را محدود می‌کند و میزان کلیرانس کلیه را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، FcRn به افزایش نیمه عمر mAbs کمک می‌کند و از آن‌ها در برابر پاک‌سازی لیزوزوم محافظت می‌کند. فناوری‌های نوین مهندسی آنتی‌بادی برای غلبه بر این کاستی‌ها طراحی شده‌اند. به‌عنوان مثال، قطعه scFv

منابع

1. Zhang Z. Xu Q. Huang L. B cell depletion therapies in autoimmune diseases: Monoclonal antibodies or chimeric antigen receptor-based therapy? *Front Immunol* 2023; 14:1126421.
2. Hansel TT. Kropshofer H. Singer T. Mitchell JA. George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9:325-338.
3. Hafeez U. Gan HK. Scott AM. Monoclonal antibodies as immunomodulatory therapy against cancer and autoimmune diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2018, 41:114-121.
4. Allucent: Monoclonal antibodies: what they are, FDA history & future 2023. Accessed: September 10, 2024.
5. National Foundation of Infectious Diseases: A game changer for disease prevention and treatment 2024. Accessed: September 9, 2024: <https://www.nfid.org/a-game-changer-for-disease-prevention-and-treatment/>.
6. WHO: Monoclonal antibodies (mAbs) for infectious diseases 2024. Accessed: September 10, 2024: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/product-and-delivery-research/monoclonal-antibodies-....>
7. Otsubo R. Yasui T. Monoclonal antibody therapeutics for infectious diseases: Beyond normal human

- immunoglobulin. *Pharmacol Ther* 2022; 240:108233.
8. Saini S. Gulati N. Awasthi R. Monoclonal antibodies and antibody-drug conjugates as emerging therapeutics for breast cancer treatment. *Curr Drug Deliv* 2024; 21:993-1009.
9. Jin S. Sun Y. Liang X. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7:39.
10. Wang SS. Yan YS. Ho K. US FDA-approved therapeutic antibodies with high-concentration formulation: summaries and perspectives. *Antib Ther* 2021; 4:262-272.
11. FDA: Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19 . 2021. Accessed: September 10, 2024: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-...>
12. McCreary EK. Escobar ZK. Justo JA. Monoclonal antibodies for the treatment of COVID-19—every day you fight like you're running out of time. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e239702.
13. Wafa IA. Pratama NR. Budi DS. Sutanto H. The efficacy and safety of monoclonal antibody treatments against covid- 19: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *medRxiv* 2021; 2021:1-6.
14. Lacorte E. Ancidoni A. Zaccaria V. Safety and efficacy of monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished clinical trials. *J Alzheimer Dis* 2022; 87:101-129.
15. Jiao Z. Wang G. Feng Z. Safety profile of monoclonal antibody compared with traditional anticancer drugs: an analysis of Henan province spontaneous reporting system database. *Front Pharmacol* 2021; 12:760013.
16. Samaranyake H. Wirth T. Schenkwein D. Rätzy JK. Ylä-Herttuala S. Challenges in monoclonal antibody-based therapies. *Ann Med* 2009; 41:322-331.
17. Jyothilekshmi I. Jayaprakash NS. Trends in monoclonal antibody production using various bioreactor syst . *J Microbiol Biotechnol* 2021; 31:349-357.
18. Jamal-Hanjani M. Thanopoulou E. Peggs KS. Quezada SA. Swanton C. Tumour heterogeneity and immune-modulation. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13(4):497–503.
19. WHO. IARC's Cancer Surveillance Branch (CSU), including GLOBOCAN; Cancer Incidence in Five Continents (C15). Accessed: September 10, 2024: <https://gco.iarc.fr/en/about-the-gco>.
20. Strebhardt K. Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(6):473–480.

در نگارش این مقاله از ۵۳ منبع استفاده شده است. همکاران علاقه‌مند به دریافت کامل منابع، با دفتر نشریه تماس حاصل نمایند.