



Monoklonal Antikorlar

Antibiyotik Sonrası Çağa Hazırlık

Prof. Dr. Bircan Kayaaslan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D

22.05.2024

Antibiyotik Sonrası Çağ

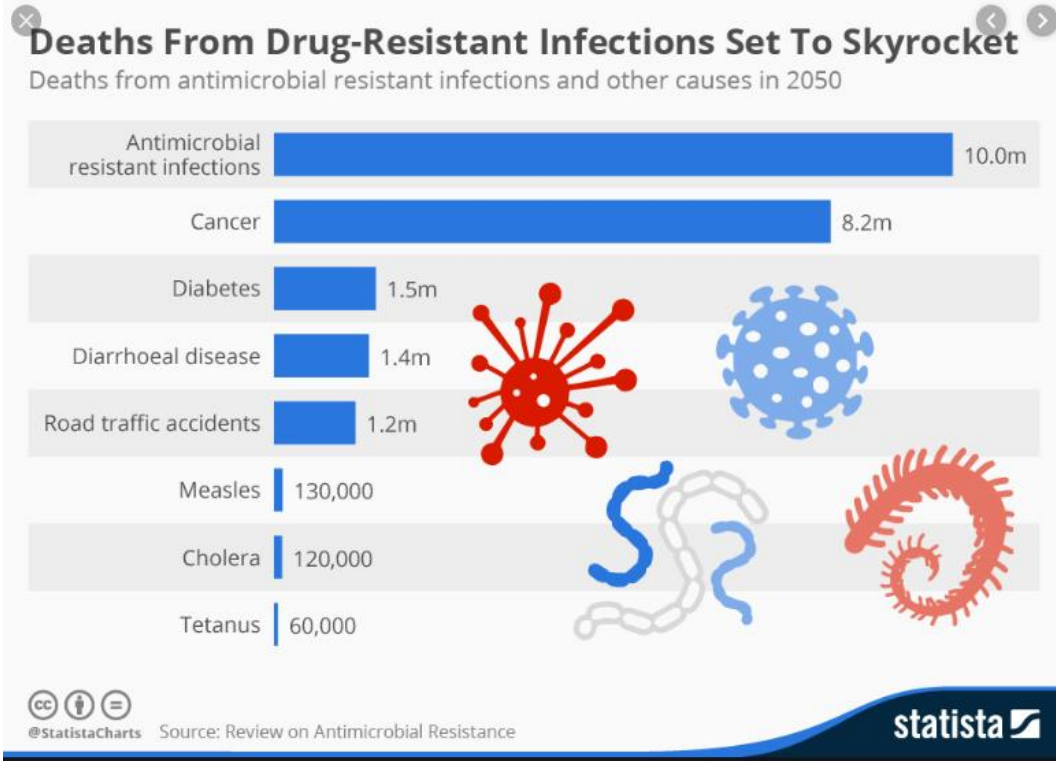
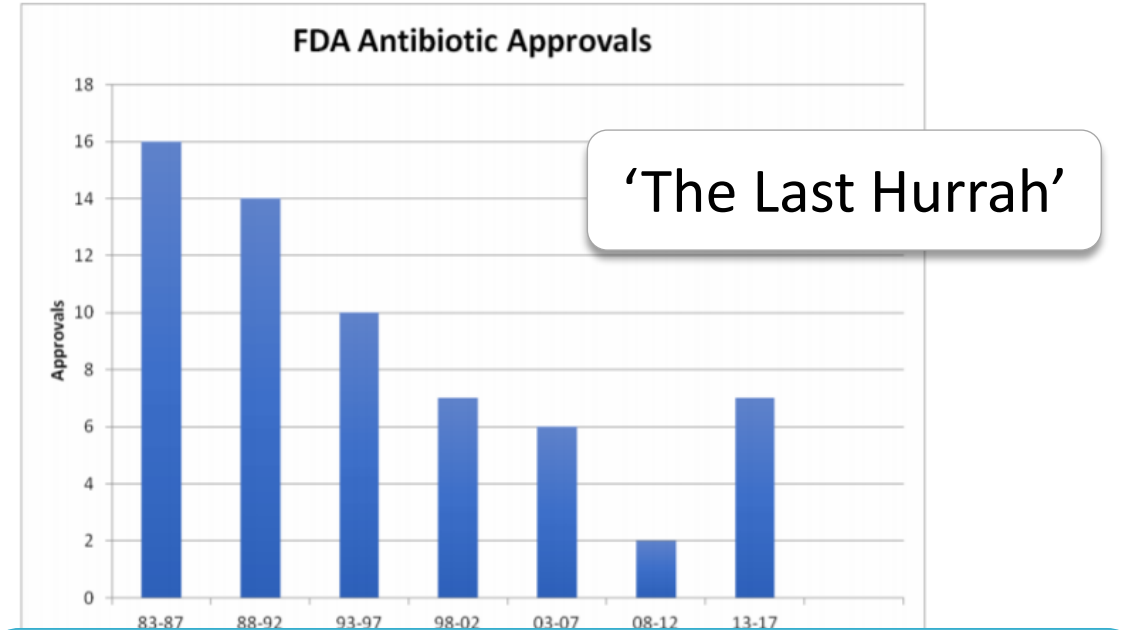


FIGURE 1: TREND IN FDA NEW ANTIBIOTIC APPROVALS

Reproduced with permission of David Shlaes, MD, founder of the Blog "The Perfect Storm"



✓ Bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmenin yeni yolları aranıyor

- O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance. 2014
- Clin Infect Dis. 2019 Jun 18;69(1):1-11.
- Theuretzbacher U et al. Cell Host & Microbe 26, July 10, 2019
- Troisi M, et al (2022) .Front. Microbiol. 13:1080059.

Geleneksel Olmayan Tedavilerin Hedefleri

- Monoklonal antikorlar
 - Toksin üretimi ve çeşitli virülans faktörlerini hedefler
 - Bakteriyel adezyon ve biyofilm oluşumu
- Bakteriyel iletişim (Quorum sensing)
- Faj tedavileri
- İmmünoterapi
- Mikrobiyom modifiye edici tedaviler
-

Monoklonal Antikorların Keşfi ve Gelişimi

- Plazma-bazlı ilaçlar ile başlayan uzun bir tarihçesi var
- 20. yy başlarından beri enfeksiyon alanında çeşitli patojenlere karşı denenmiş
- 1901, Emil Adolf von Behring, Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü: Başta difteriye karşı olmak üzere hayvan kaynaklı serum tedavileri uygulaması
- 1918 influenza salgınında, 1976 Ebola salgınında plazma-bazı tedaviler denenmiş

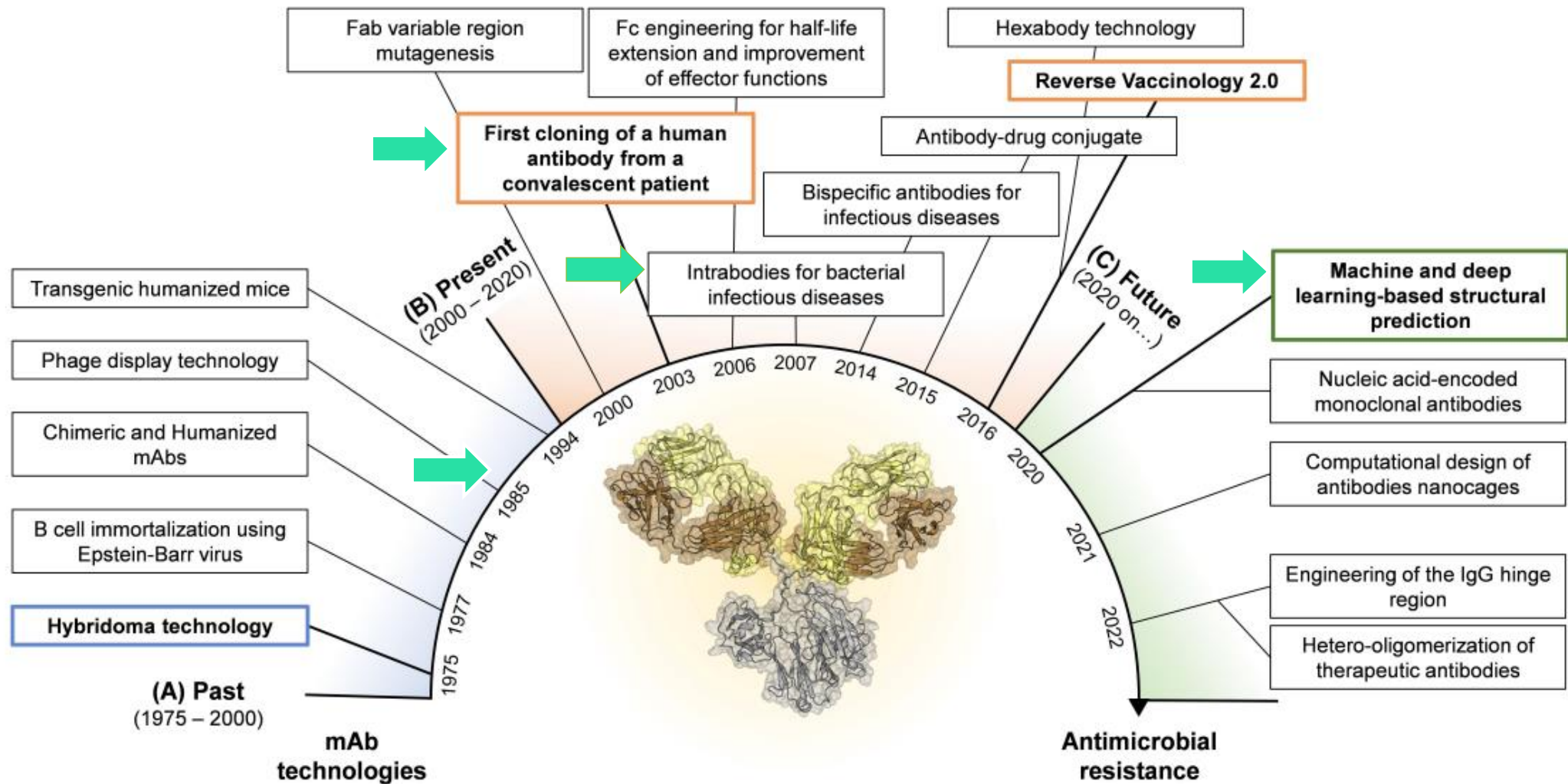
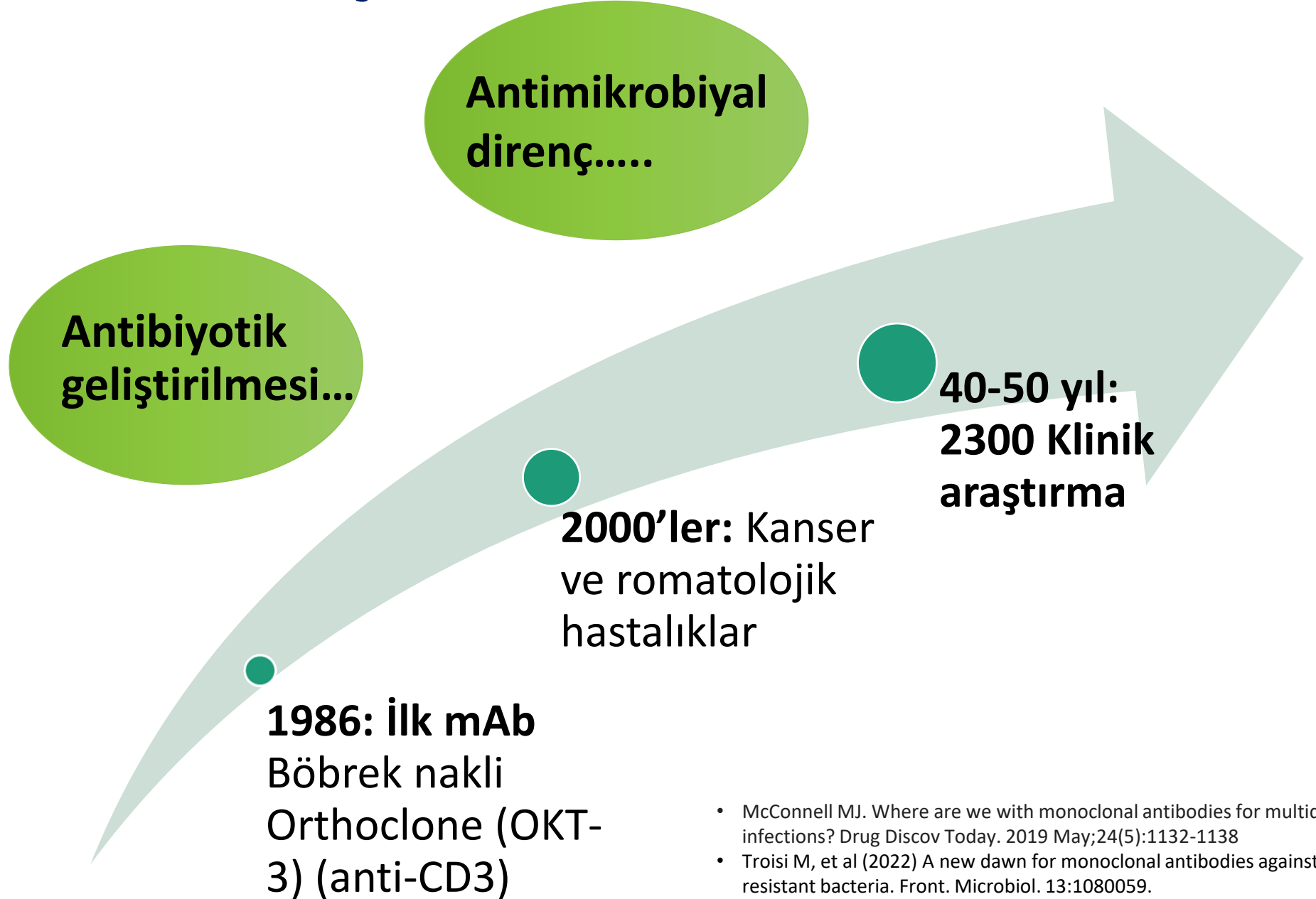


FIGURE 1

Timeline for mAb technologies developed in the past (A) and presently used in the field of infectious diseases (B). Highlight of novel technologies that show great potential and could be applied in the near future in the fight against AMR (C). Boxes highlighted in blue, orange and green represent the milestones achieved in the past, present, and future, respectively.

mAb Kullanımının Tarihçesi.....



Monoklonal Antikor Kullanım Alanları

INDICATIONS

Indications for mAbs are discussed in separate topic reviews on specific disorders. Some examples include the following:

- **Hematologic malignancies** – (See "Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma" and "Initial treatment of stage II to IV follicular lymphoma" and "Initial treatment of acute promyelocytic leukemia in adults".)
- **Solid tumors** – (See "Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer" and "Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor" and "Systemic treatment of metastatic melanoma lacking a BRAF mutation".)
- **Autoimmune disorders or disorders with an immune component** – (See "Alternatives to methotrexate for the initial treatment of rheumatoid arthritis in adults" and "Second-line and subsequent therapies for immune thrombocytopenia (ITP) in adults".)
- **Hypercholesterolemia** – (See "PCSK9 inhibitors: Pharmacology, adverse effects, and use".)
- **Asthma** – (See "Anti-IgE therapy", section on 'Omalizumab therapy in asthma' and "Asthma in children younger than 12 years: Management of persistent asthma".)
- **Osteoporosis** – (See "Denosumab for osteoporosis".)
- **Inflammatory bowel disease** – (See "Overview of the management of Crohn's disease in adults".)
- **Allograft rejection** – (See "Kidney transplantation in adults: Treatment of acute T cell-mediated (cellular) rejection", section on 'Banff grade II or III rejection' and "Liver transplantation in adults: Initial and maintenance immunosuppression", section on 'Initial therapy'.)
- **Infectious organisms** – (See "Treatment and prevention of Ebola virus disease", section on 'Zinc', section on 'Alternative therapies' and "COVID-19: Management in hospitalized adults", section on 'Plasma' and "Prevention of malaria infection in travelers", section on 'Monoclonal antibodies'.)
- **Drug reversal** – (See "Digitalis (cardiac glycoside) poisoning", section on 'Antidotal therapy' and "Bleeding associated with direct oral anticoagulants", section on 'Dabigatran reversal'.)
- **Myasthenia Gravis** – (See "Chronic immunotherapy for myasthenia gravis", section on 'Antibody-based biologic therapies'.)

✓ > 100 mAb insanda onay aldı, çok azı patojene karşı

✓ Çok daha fazlası klinik geliştirilme aşamasında

✓ Viral patojenlere karşı yaygın kullanım alanı

✓ Bakterileri enfeksiyonlarının tedavisinde yeni

ClinicalTrials.gov

Find Studies ■ Study Basics ■ Submit Studies ■ Data and API ■ Policy ■ About ■

My Saved Studies (0) →

[Home](#) ■ Search Results



The U.S. government does not review or approve the safety and science of all studies listed on this website.

Read our full [disclaimer](#) for details.



Focus Your Search (all filters optional)

Hide

☐ Male (396)

Age

☒ Select ranges

☐ Child (birth - 17) (87)

☒ Adult (18 - 64) (375)

☐ Older adult (65+) (294)

☐ Manually enter range

From

Search

Viewing

Showing

+ Synonyms

403
çalışma



43'ü
bakteri

None Selected



RSS

Manage



Study Title

NCT Number

Status

Conditions

Interventions



1

[Study of the Safety and Pharma](#)
[cokinetics of a Human Monocl](#)
[onal Antibody, VRC-HIVMAB0](#)

NCT01993706

Completed

• HIV Infection
• Monoclonal Antibody, Human

• Drug: VRC-HIVMAB060-0

Enfeksiyonlarda Monoklonal Antikor Kullanımı

Viral enfeksiyonlar

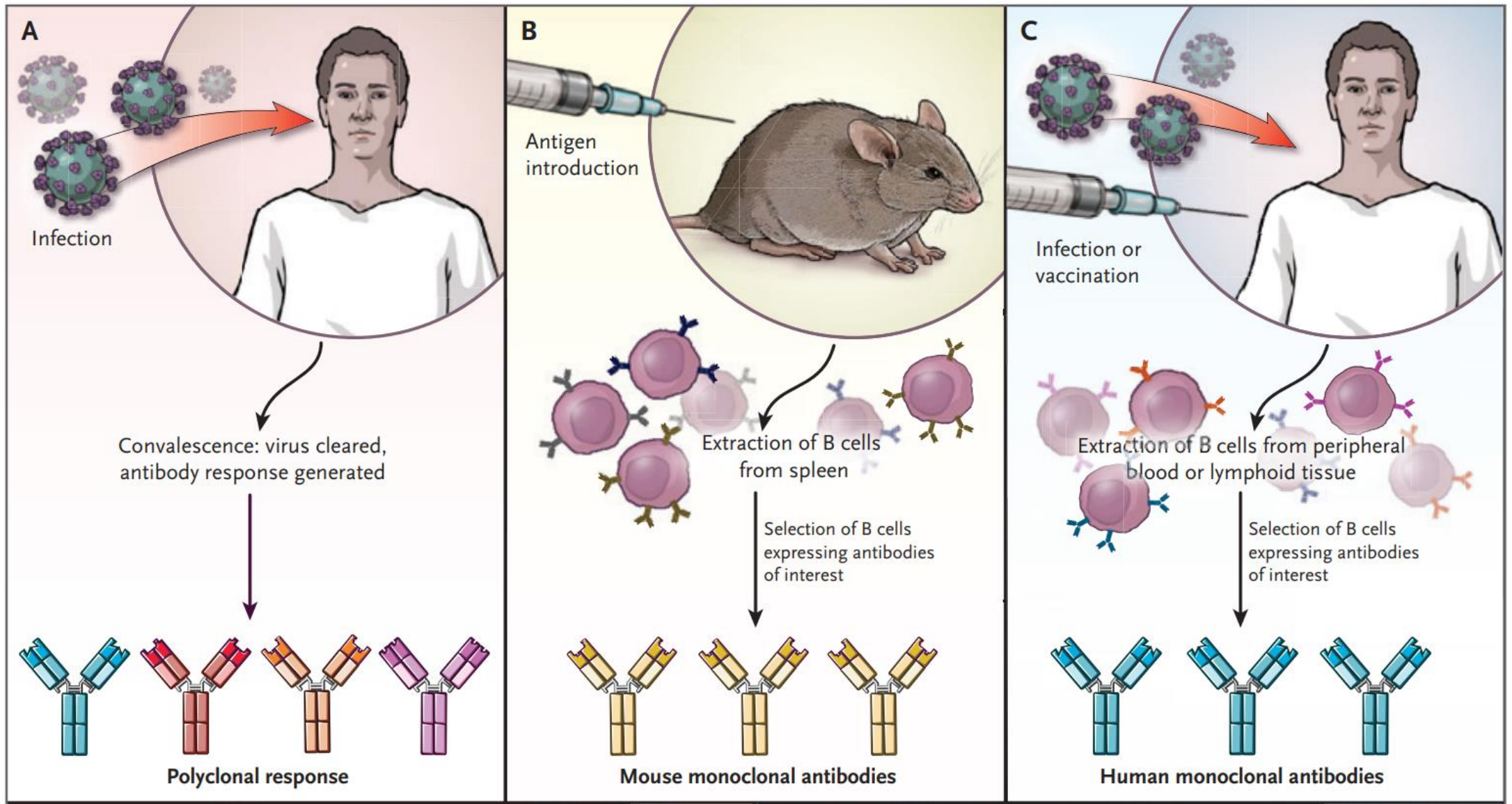
- RSV
- İnfluenza
- SARS-CoV-2
- Ebola
- Zika
- Çikungunya

**Başarılı olduğu
kanıtlanmış**

Bakteriyel enfeksiyonlar

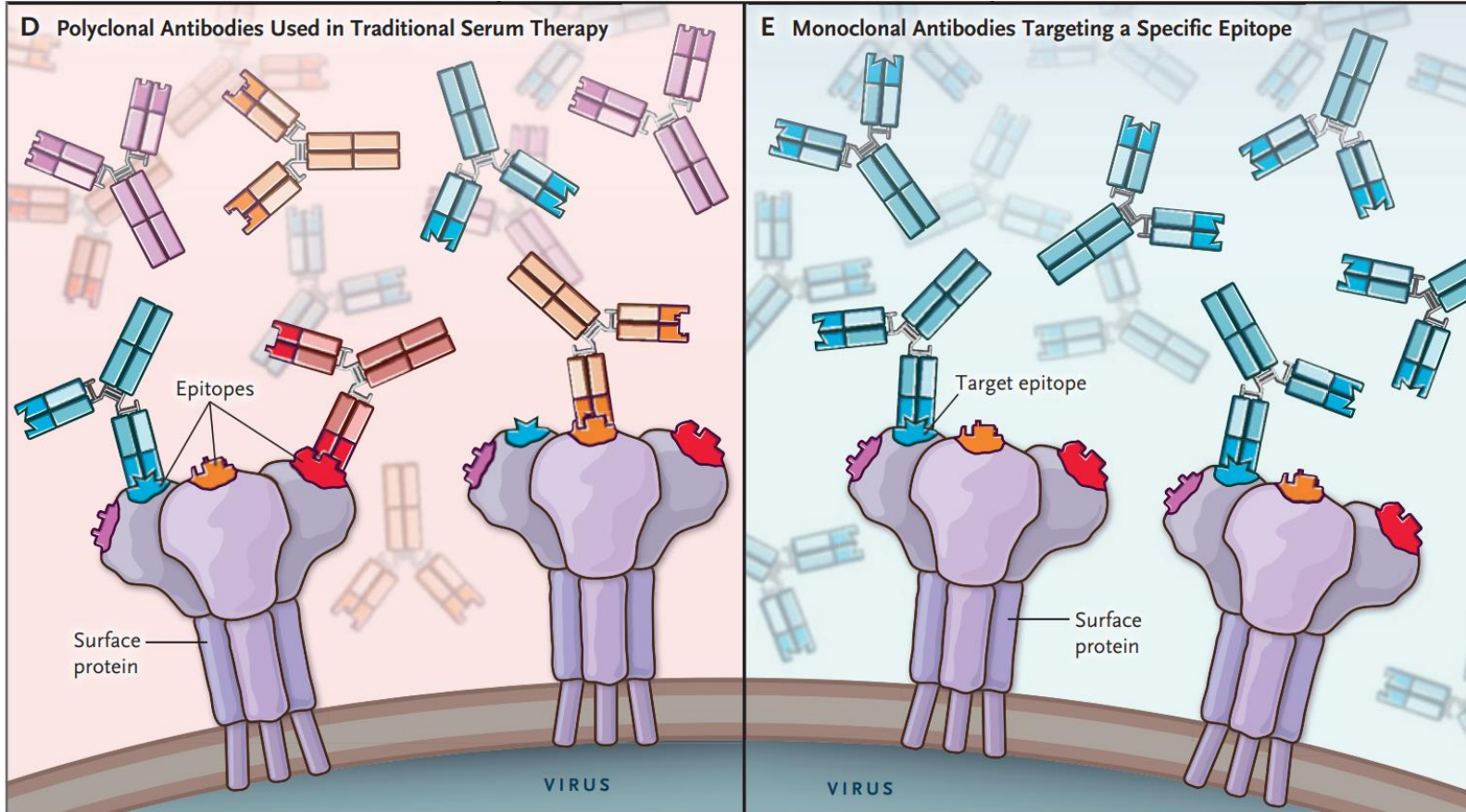
- Sorun m.o.lar
- MDR patojenler
 - *S. aureus*
 - *Pseudomonas spp.*
 - *E.coli*
 - *A. baumannii*, *K. pneumoniae*

**Dirençli m.o enfeksiyonlarının
tedavisinde yeni yeni ..**



Panel A shows early techniques to collect polyclonal serum from individuals recovering from disease after infectious virus is cleared and antibody response has been generated. **Panel B** shows monoclonal antibody isolation from mice, using antigen introduction into mice, collection of B cells from mouse spleens, and production of fully mouse, antigen-specific monoclonal antibodies. **Panel C** shows a technique for isolation of monoclonal antibodies from humans, using antigen introduction (through natural infection or immunization), collection of immune cells from peripheral blood or lymphoid tissue, selection of B cells expressing antibodies of interest (e.g., using flow cytometry), and production of fully human, antigen-specific monoclonal antibodies.

Poliklonal / Monoklonal



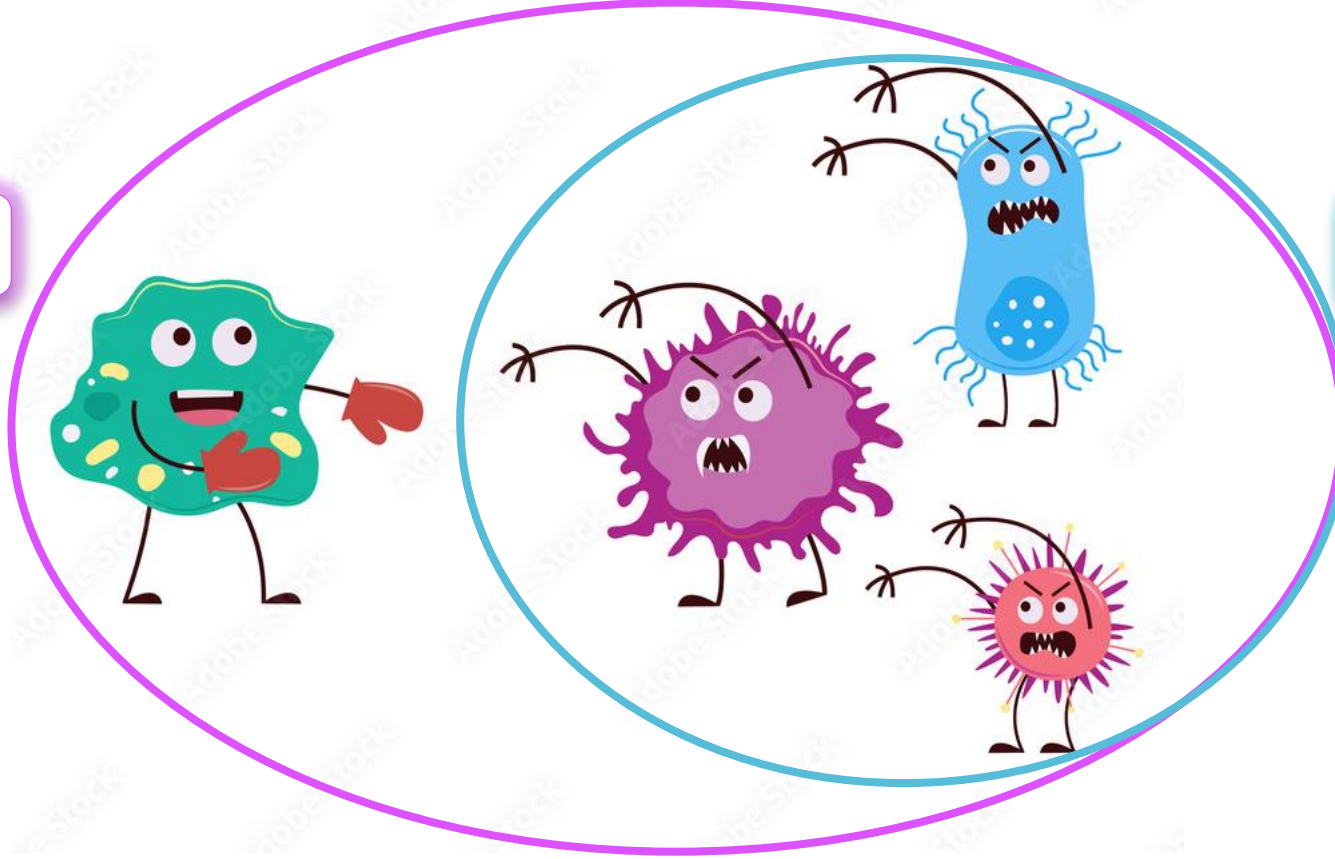
Monoclonal Antibody Therapy.

Panel D shows polyclonal antibodies binding diverse regions or epitopes on the virion, whereas **Panel E** shows monoclonal antibodies representing a single antibody that targets a single epitope.

- mAb: Tek bir epitop hedefi
- Üretilen partiler arası yüksek uyum
- Daha iyi güvenlik profili
- Ab tanımlanması/seçilmesi, optimize edilmesi ve üretilmesi daha kolay

Dirençli Patojenlerde mAb Kullanımının Antibiyotiklere Üstün Yönleri

Antibiyotikler



Monoklonal antikor

mAb: Mikrobiyotayı korur, patojenik bakterilere özel molekülleri hedefler

Dirençli Patojenlerde mAb Kullanımının Antibiyotiklere Üstün Yönleri

- Vücudun bağışıklık sistemini aktive eder
(daha geniş ve etkili bir yanıt)
- Antibiyotik toksisitesini azaltır
- AMR azaltır (konak florasında seçici baskı oluşturmazlar)
- Bakteriyel patojenlerle mücadelede daha etkili yollar

✓ Hala mAb alanında çözülmesi gereken sorunlar...

Monoklonal Antikor Tedavilerinin Hedefleri

- **Bakteriyel toksinler**



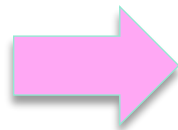
mAb''En önemli hedefi ekzotoksinler
Ekzotoksini olan bakterilerde

- **Yüzey proteinleri**

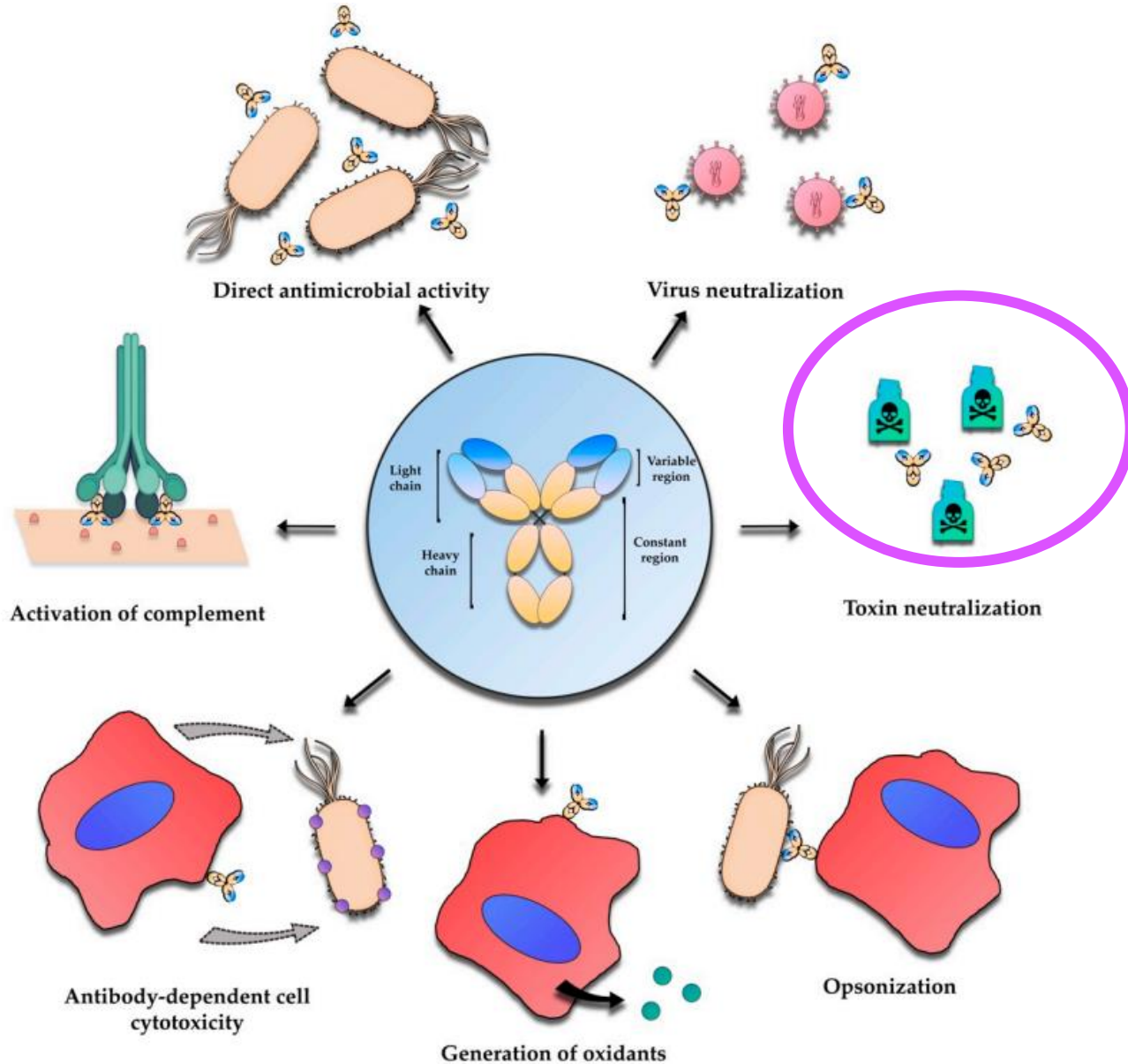


Adezyon, immün kaçış ve biyosentez
ile ilgili proteinler
Dış zar proteinleri (OMP)

- **Polisakkaritler**



Kapsüler polisakkarit (KPS),
Lipopolisakkarit (LPS)(endotoksin)
Konakçı yanıtından kaçmada gerekli

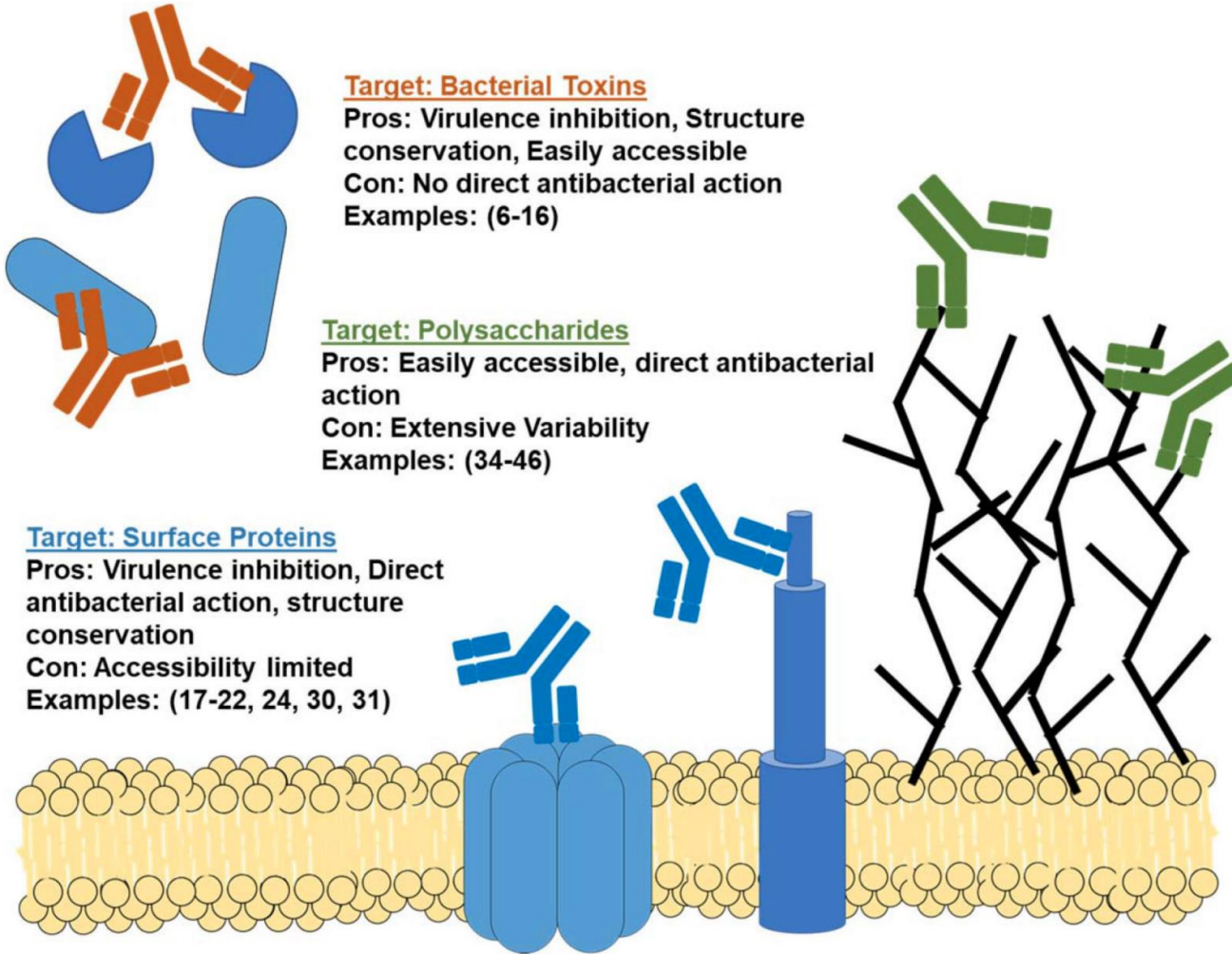


Ekzotoksin:

- ✓ Hastalık semptomlarının oluşması için gereklidirler
- ✓ Çevreye salınır, kolay ulaşılabilir hedefler
- ✓ Antivirölans tedaviler (mAb) için açık hedeflerdir

Figure 1. Biological roles played by antibodies. Opsonization and antibody-dependent cell cytotoxicity are dependent of mediators and host cells, while direct antimicrobial activity, generation of oxidants, complement activation, and virus and toxin neutralization are independent of other components of the immune system

Monoklonal Antikor Tedavilerinin Hedefleri

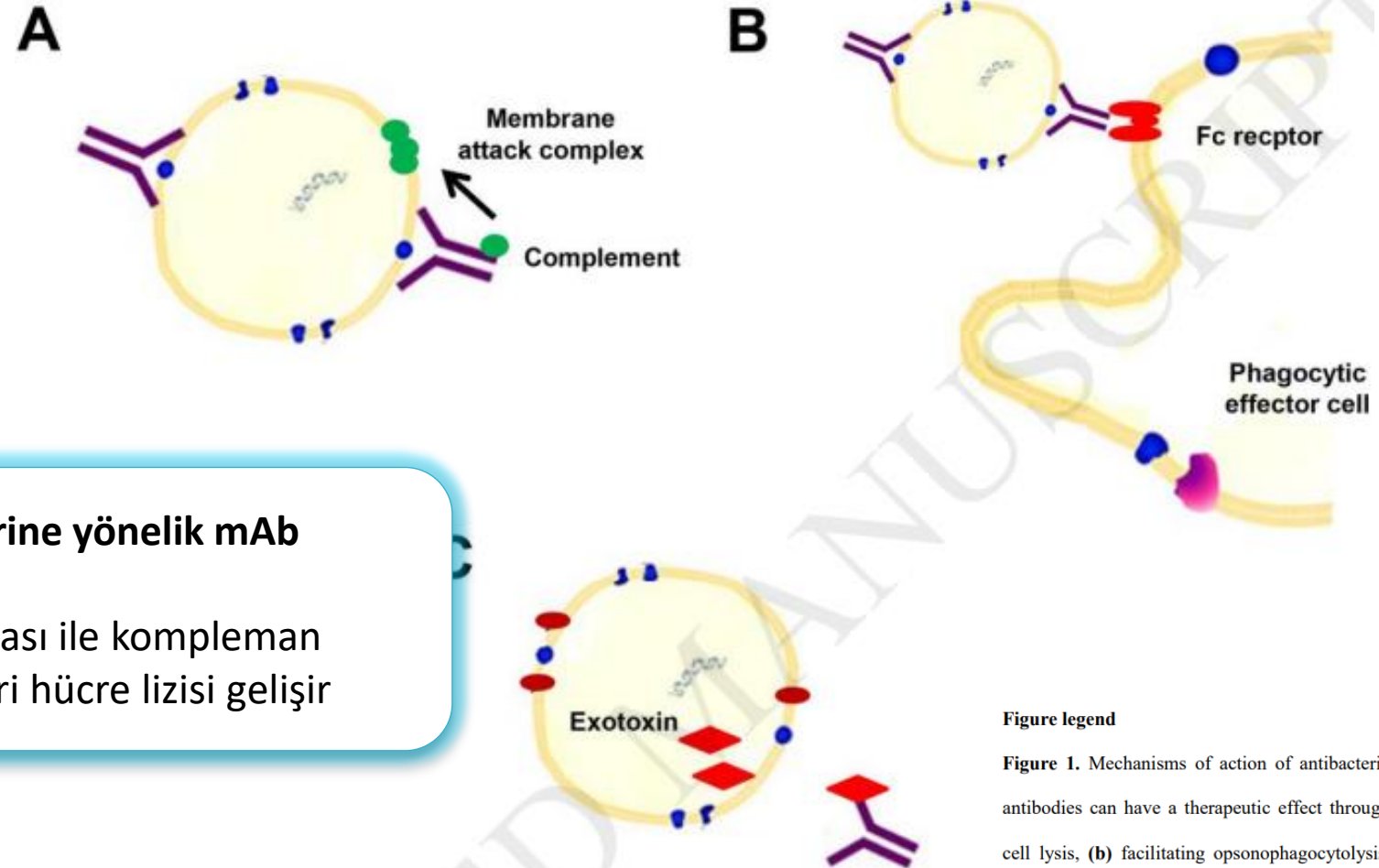


Antitoksin mAb:

- ✓ Antibakteriyel etki genellikle $\emptyset$
- ✓ Konakçıya yeterli immün yanıt oluşturması için zaman kazandırır

Figure 1:
Targets of antibody therapy against bacterial pathogens

Monoklonal Antikorların Hedefleri



Polisakkarit ve yüzey proteinlerine yönelik mAb

- Direkt antibakteriyel etki
- Antikorum antijene bağlanması ile kompleman kaskadı aktive olur ve bakteri hücre lizisi gelişir

Figure legend

Figure 1. Mechanisms of action of antibacterial monoclonal antibodies. Monoclonal antibodies can have a therapeutic effect through (a) promoting complement-mediated cell lysis, (b) facilitating opsonophagocytosis of bacteria by effector cells and (c) neutralizing the activity of disease-producing toxins.

Bakteriyel Enfeksiyonlarda mAb Potansiyel Uygulamaları

Tedavi

- ✓ Direk bakteri veya VF'lerinin nötralizasyonu
- ✓ Bakteriye elimine etmek için konak immün yanıtının uyarılması

Profilaksi

- ✓ Yüksek riskli kişilerde (immünsüprese kişiler, cerrahi yapılanlar vs..)

Adjuvan tedavi

- ✓ Antibiyotikler/diğer antimikrobiyaller ile birlikte
- ✓ Rekürrens riskini azaltır veya dirençli bakterilerle mücadelede

Pasif bağışıklama:

- ✓ Bakterilerin endemik olduğu bölgeye gidenlerde hızlı yanıt
- ✓ Geçici koruma sağlar

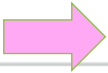
Spesifik Bakteriyel Enfeksiyonlarda mAb Kullanımı

- *C. difficile* Toksin nötralizasyonu
- *B. anthracis* Toksin nötralizasyonu
- *S. aureus* Toksin nötralizasyonu, opsonofagositoz
- *P. aeruginosa* Opsonofagositoz, kompleman aracılı öldürme
- *C. botulinum* Toksin nötralizasyonu
- *E. coli* Toksin nötralizasyonu
- *Acinetobacter spp.* ve *K. pneumoniae*

Bakteriyel Enfeksiyonlarda mAb Kullanımı

- Preklinik, klinik çalışmalarda çok sayıda mAb...
- Terapötik mAb'ların çok azı FDA-onayı aldı
- ***Bacillus anthracis*** ekzotoksinin inhalasyonunu tedavi etmek için
 - ✓ 2012: [Raxibacumab](#)
 - ✓ 2016: [Obiltoxaximab](#)
- ***C. difficile*** rekürrensini önlemede : [Bezlotoxumab](#)

TABLE 1 The table reports a list of mAbs against bacteria that have entered clinical trials.

Bacterial species	Drug	Type	Target		Phase	Clinical trial ID
Bacillus anthracis	Obiltoxaximab	Humanized IgG1	Protective antigen (toxin)		IV	NCT03088111
	Thravixa	Human IgG1			I	NCT01202695
	Valortim	Human IgG1			I	NCT00964561
	Raxibacumab	Human IgG1			IV	NCT02016963
Clostridium botulinum	XOMA 3ab	Mix of 3 humanized IgG1	Botulinum neurotoxin type B (toxin)		I	NCT01357213
	NTM-1632	Mix of 3 humanized IgG1			I	NCT02779140
Clostridium difficile	Actoxumab	Human IgG1	<i>C. difficile</i> toxin A (toxin)		III	NCT01241552
	Bezlotoxumab	Human IgG1	<i>C. difficile</i> toxin B (toxin)		III	NCT05304715
Escherichia coli	Edobacumab	Mouse IgM	LPS lipid A		III	/
	Nebacumab	Human IgM			III	/
	MAB-T88	Human IgM			III	/
STEC*	Shiga toxin MAbs, α Stx1 & 2	Mix of 2 humanized IgG1	<i>E. coli</i> Stx1 & Stx2		II	NCT01252199
Pseudomonas aeruginosa	Aerucin	Human IgG1	<i>P. aeruginosa</i> alginate		II	NCT02486770
	Panobacumab	Human IgM	<i>P. aeruginosa</i> LPS O11		II	NCT00851435
	KB001	Human PEGylated Fab	<i>P. aeruginosa</i> PcrV		II	NCT01695343
	MEDI3902	Bispecific human IgG1	<i>P. aeruginosa</i> PcrV and Psl		II	NCT02255760
Staphylococcus aureus	Salvecin, AR-301	Human IgG1	<i>S. aureus</i> alpha-hemolysin		II	NCT03816956
	ASN100	Mix of 2 human IgG1	Bi-component toxins & alpha-hemolysin		II	NCT02940626
	Tefibazumab	Humanized IgG1	<i>S. aureus</i> ClfA		II	NCT00198289
	MEDI4893	Human IgG1 modified	<i>S. aureus</i> alpha-hemolysin		II	NCT02296320
	514G3	Human IgG3	<i>S. aureus</i> protein A		II	NCT02357966
	Pagibaximab	Chimeric IgG1	Lipoteichoic acid		II	NCT00646399
	Aurograb	scFv	GrfA (lipoprotein)		III	NCT00217841
Multiple species	F598	Human IgG1	Poly-N-acetylglucosamine		II	NCT03222401

* STEC, Shiga toxin-producing *Escherichia coli*.

Table 1. Monoclonal-antibody-based biologics that are FDA approved or in clinical trials for the treatment of sepsis.

Name	Target	Target Bacteria	Class of Immunoglobulin	Mechanism of Action	Phase	Trial ID	References
Monoclonal antibodies targeted against the pathogen and pathogen-associated factors							
514G3	<i>Staphylococcus aureus</i> Protein A (SpA)	Human	IgG3	Enhanced opsonization	Phase II	NCT02357966	[78]
Raxibacumab	<i>Bacillus anthracis</i> toxin	Human	IgG1	Toxin neutralization	Approved	NCT02016963	[63,66,68]
Bezlotoxumab(Zinplava®) (MK-6072, MBL-CDB1, or MDX-1388).	<i>C. difficile</i> toxin B	Human	IgG1	Toxin neutralization	Approved	NCT05304715	[73,74,136]
MEDI4893 Suvratoxumab	<i>Staphylococcus aureus</i> Alpha toxin (AT)	Human	IgG1	Toxin neutralization	Phase III	NCT05331885	[137–139]
TRL1068	DNABII proteins such as integration host factor (IHF) and histone-like (HU) proteins of both gram-negative and gram-positive bacteria	Human	IgG	Biofilm disruption	Preclinical/Phase I	NCT04763759	[107,109,110]
Panobacumab	LPS O-polysaccharide moiety of <i>P. aeruginosa</i> O11	Human	IgM/κ	Complement-dependent enhanced opsonophagocytosis	Phase II	NCT00851435	[140,141]
ASN100 Combination of ASN-1 and ASN-2	<i>Staphylococcus aureus</i> alpha-hemolysin (Hla) and leukocidins LukSF-PV, HlgAB, HlgCB, LukED, and LukGH (LukAB)	Human	IgG1/κ	Toxin neutralization	Phase II, terminated	NCT02940626	[142,143]
Obiltoxaximab	<i>Bacillus anthracis</i> (Protective antigen—PA)		IgG1	Toxin neutralization	Approved	NCT03088111	[69,71,144,145]
Tosatoxumab (Salvecin) AR-301	<i>Staphylococcus aureus</i> alpha toxin	Human	IgG1 λ	Toxin neutralization	Phase III	NCT03816956	[146]
Pagibaximab-BSYX-A110	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (Lipoteichoic acid—LTA	Mouse/Human chimeric	IgG	Enhanced opsonization	Phase II	NCT00631800	[85,86]
KB001-A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Type III secretion system	Recombinant	IgG lacking Fc region	Inhibiting the activity of TTSS	Phase II	NCT01695343	[88,91]
MEDI3902, Gremubamab	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PerV protein and Psl exopolysaccharide	Human bispecific	IgG	Complement-dependent enhanced opsonophagocytosis	Phase I	NCT02255760	[83]
Monoclonal antibodies targeting inflammatory signaling that directly suppress the production of inflammatory mediators							
MEDI3622	ADAM17 transmembrane protease	Human	IgG1	ADAM17 function-blocking	Preclinical		[115,118]
Nivolumab(opdivo®)	Protein Domain 1 (PD-1)	Human	IgG4	Inhibiting PD-1/PD-L1 pathway	Phase I	NCT02960854	[119,125,147]
Adrecizumab	Adrenomedullin (ADM)	Humanized	IgG1/κ	Blocking adrenomedullin (ADM)	Phase I	NCT03083171	[131,148,149]
Vilobelimab (IFX-1)	C5a	Chimeric	IgG4	Blocking C5a	Phase II	NCT02246595	[150,151]

Antitoksin Monoklonal Antikorlar

- **Bakteriyel toksinin nötralizasyonu:**

- ✓ Hücresel hedeflere bağlanmanın engellenmesi veya
- ✓ Diğer toksin subunitler ile multimerizasyonun önlenmesi

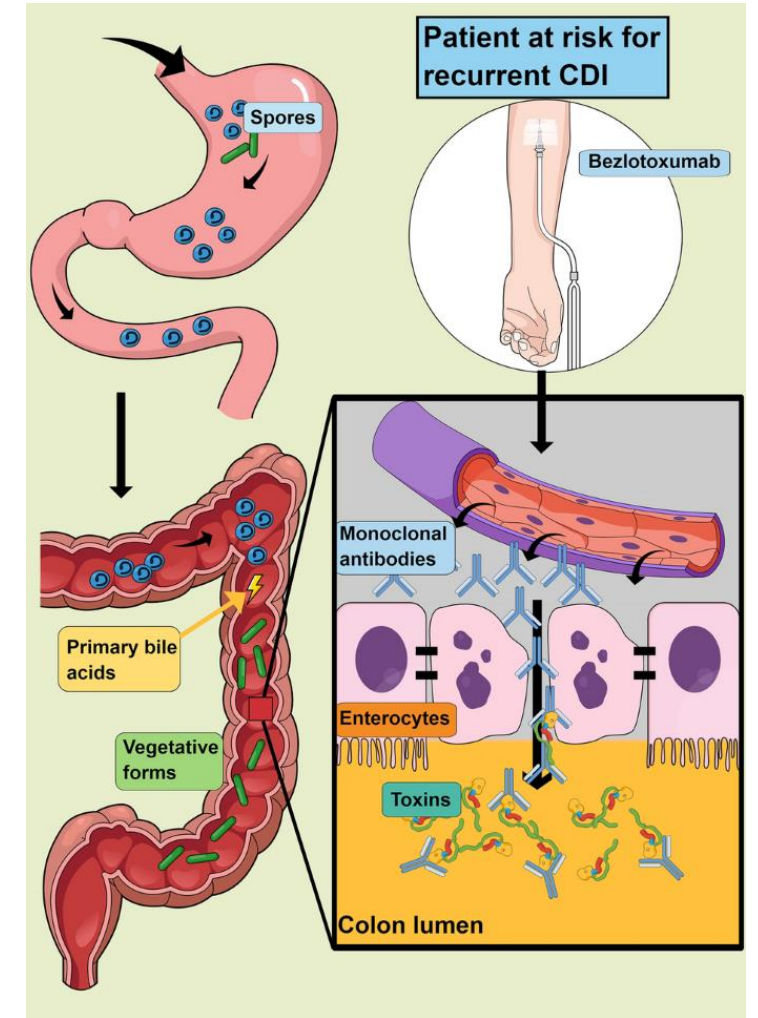
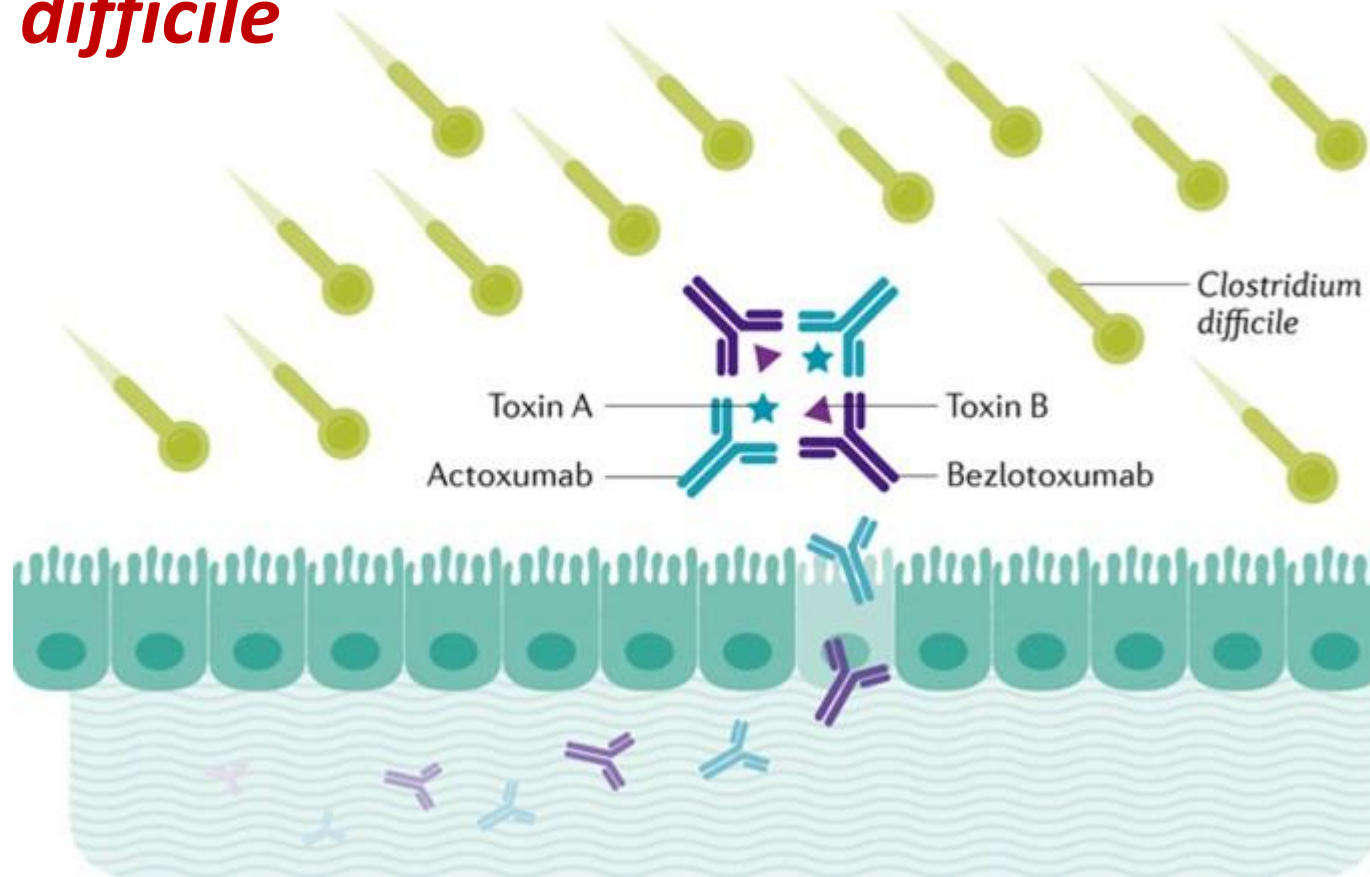
- *B. anthracis*
- *C. difficile*
- *S. aureus*
- *E. coli*



- Antitoksin mAb'ların antibakteriyel etkisinin olmaması
kokteyl antikorlar veya bispesifik antikorlar yoluyla
çözülebilir

Antitoksin Monoklonal Antikorlar

C. difficile



Bezlotoxumab: Toksin B inhibisyonu. Rekürrensi önler, tedavi ∅

Antitoksin Monoklonal Antikorlar

S. aureus

- Genel olarak *S. aureus* alfatoksini hedef alınır
- Alfatoksini por oluşturur → Stafilokok enfeksiyonlarında önemli
- Antitoksin mAb'lar profilaktik kullanımda ve yardımcı tedavide etkili, tek başına akut hastalıkları tedavi yetenekleri sınırlı

Antitoksin Monoklonal Antikorlar

Table 1. Monoclonal Antibodies in Clinical Development

Monoclonal Antibody, Company	Clinical Development	Anti-virulence Target	Indication
Suvratoxumab (MEDI4893), MedImmune	phase 2	<i>S. aureus</i>	prevention of VAP caused by <i>S. aureus</i>
AR-301 (Salvecin, Tosatoxumab), Ardis	phase 3	<i>S. aureus</i>	prevention of VAP caused by <i>S. aureus</i>
MEDI3902, MedImmune	phase 2	<i>P. aeruginosa</i> T3SS	prevention of VAP caused by <i>P. aeruginosa</i>
AR-105 (Aerucin), Ardis	phase 2	<i>S. aureus</i>	prevention of VAP caused by <i>S. aureus</i>
514G3, XBiotech	phase 1/2	<i>S. aureus</i>	prevention of VAP caused by <i>S. aureus</i>
ASN-100, Arsanis	phase 2	<i>S. aureus</i>	prevention of VAP caused by <i>S. aureus</i>

For information about the status of R&D of antibodies, small molecule drugs, and vaccines, visit the website of the developer organization.

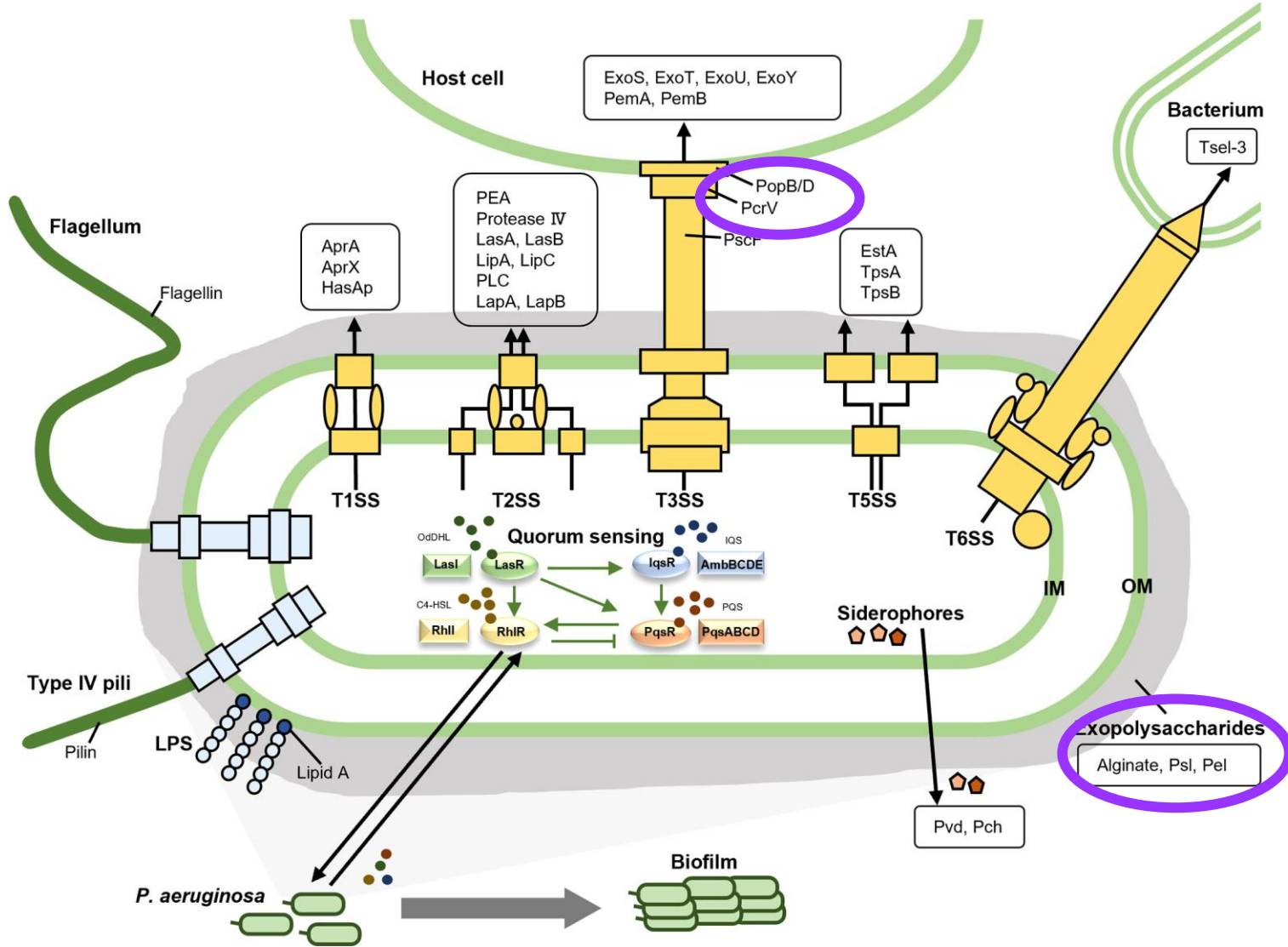
✓ **Suvratoxumab:** *S. aureus* kolonizasyonu olan MV'li hastalarda VAP'ı önlemede

✓ **Tosatoxumab:** *S. aureus* ile gelişen VAP tedavisinde antibakteriyel tedaviye ek (adjuvan)

ASN100, Arsanis: in vitro ve ex vivo modellerde başarılı, ancak faz II'de MV'li hastalarda *S. aureus* pnömonisini önlediği gösterilemedi

Yüzey Proteinlere Karşı Monoklonal Antikorlar

- **Dış membran proteinleri (OMP)**
 - Adezyon
 - İmmün kaçış ve
 - Bakteriyel biyosentez ile ilgili proteinler
- **Çoğu bakterilerin işlevinin ayrılmaz bir parçası**
 - Hem etkili hem de suşlar arasında 'korunan bölgeler'
 - Daha kolay hedefler haline getirir

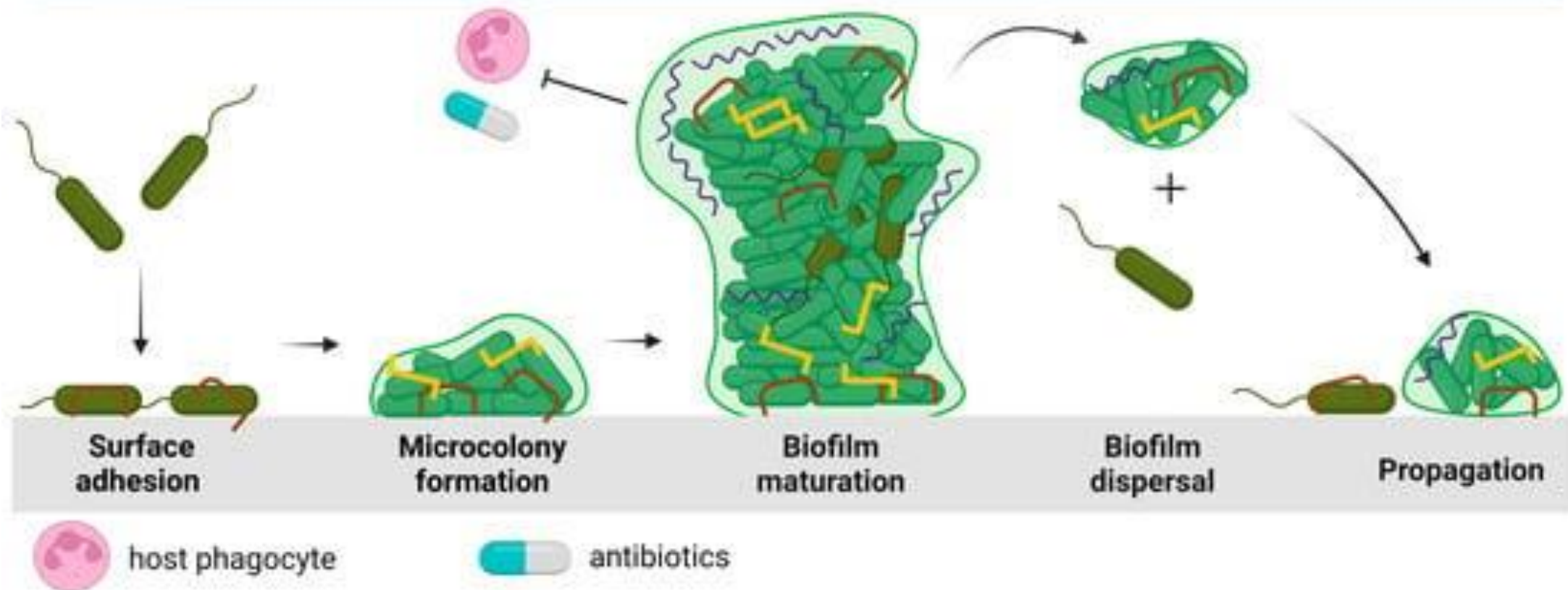


MEDI3902 [Gremubamab]

- Bugün itibariyle en başarılısı !!
- BİSPESİFİK ANTİKOR
- *P. aeruginosa* fimbrial proteini PcrV ve eksopolisakkarit Psl'ye karşı bispesifik bir antikor
- Her ikisi de *Pseudomonas* klinik izolatlarında korunur

Faz II çalışması: BAŞARISIZ ☹️

Psl  • ~0.88 kDa • neutral charged pentamer of mannose, glucose, and rhamnose • facilitates substrate attachment • stimulates biofilm production • provides structural integrity in Psl-reliant biofilms • inhibits antibiotic penetration and host immunity	Pel  • ~0.5 kDa • positively charged polymer of α-1-4 linked galactosamine and N-acetylgalactosamine • provides structural integrity in Pel-reliant biofilms • enhances protection against positively charged antibiotics	Alginate  • ~120-480 kDa • negatively charged polymer of D-mannuronic acid and α-L-glucuronic acid • overexpressed in mucoid <i>P. aeruginosa</i> CF lung isolates • provides hydration and resistance to physical forces • inhibits antibiotic penetration and host immunity
--	---	--



Yüzey Proteinlere Karşı Monoklonal Antikorlar

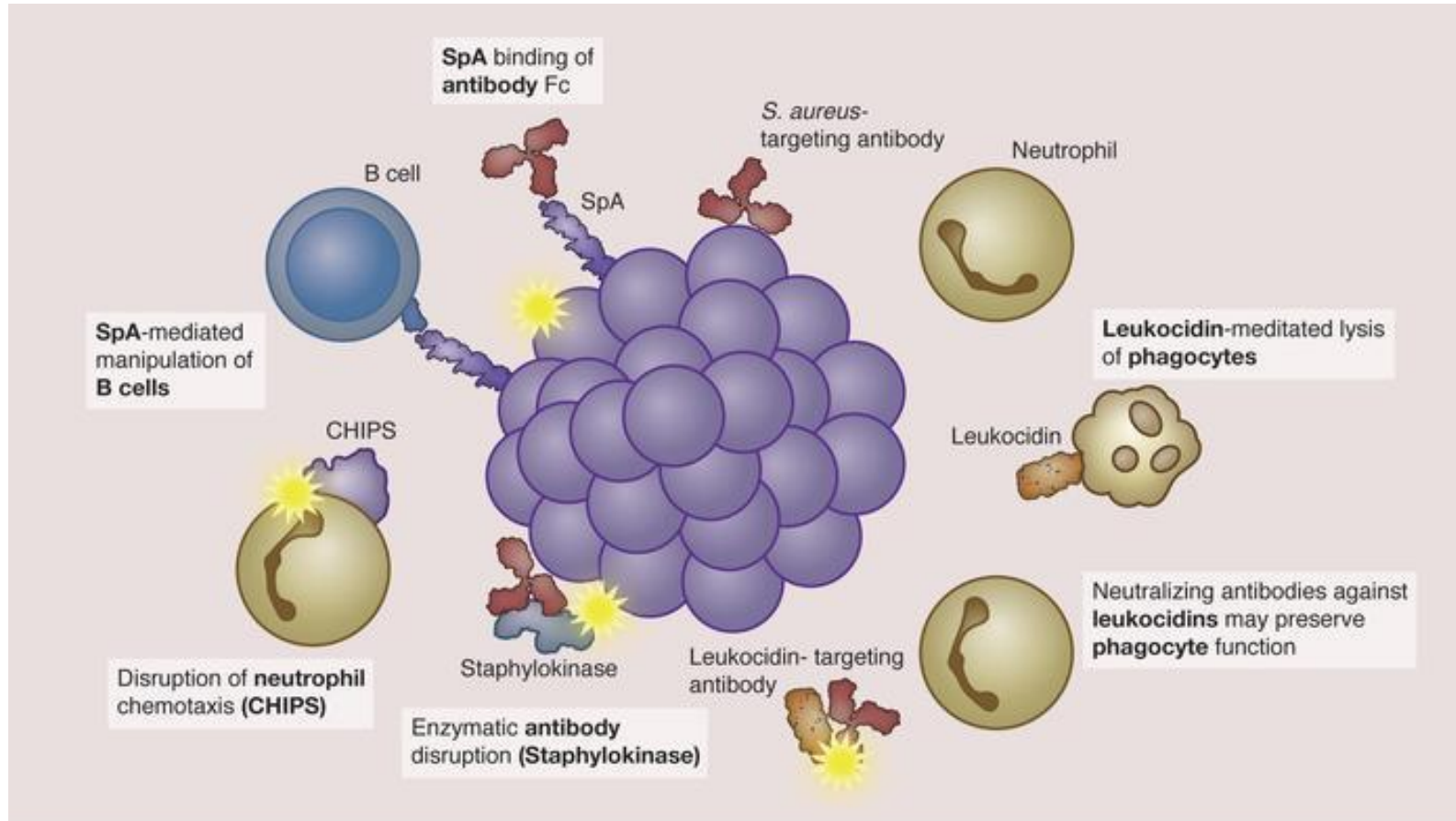
***S. aureus* protein A (SpA):** (popüler bir strateji)

- ✓ *S. aureus*'un bağışık yanıtından kaçmasını sağlar
- ✓ SpA: Antikorum Fc bölgesine bağlanır antikor ile gelişen yanıtı bloke eder, aynı zamanda B hücre yanıtını yanlış yöne kaydırır ve daha az etkili antikor oluşumunu sağlar

Opsonofagositik antikor 514G3: VF'lerinin IgG3'e bağlanamaması

- ✓ MRSA bakteriyemisine karşı koruyucu
- ✓ MRSA tedavisinde vankomisin ile sinerji sağlayarak öldürücülüğü ↓

Figure 2: Targeting fundamental pathways to disrupt *Staphylococcus aureus* survival: clinical implications of recent discoveries



Polisakkaritlere Karşı Monoklonal Antikorlar

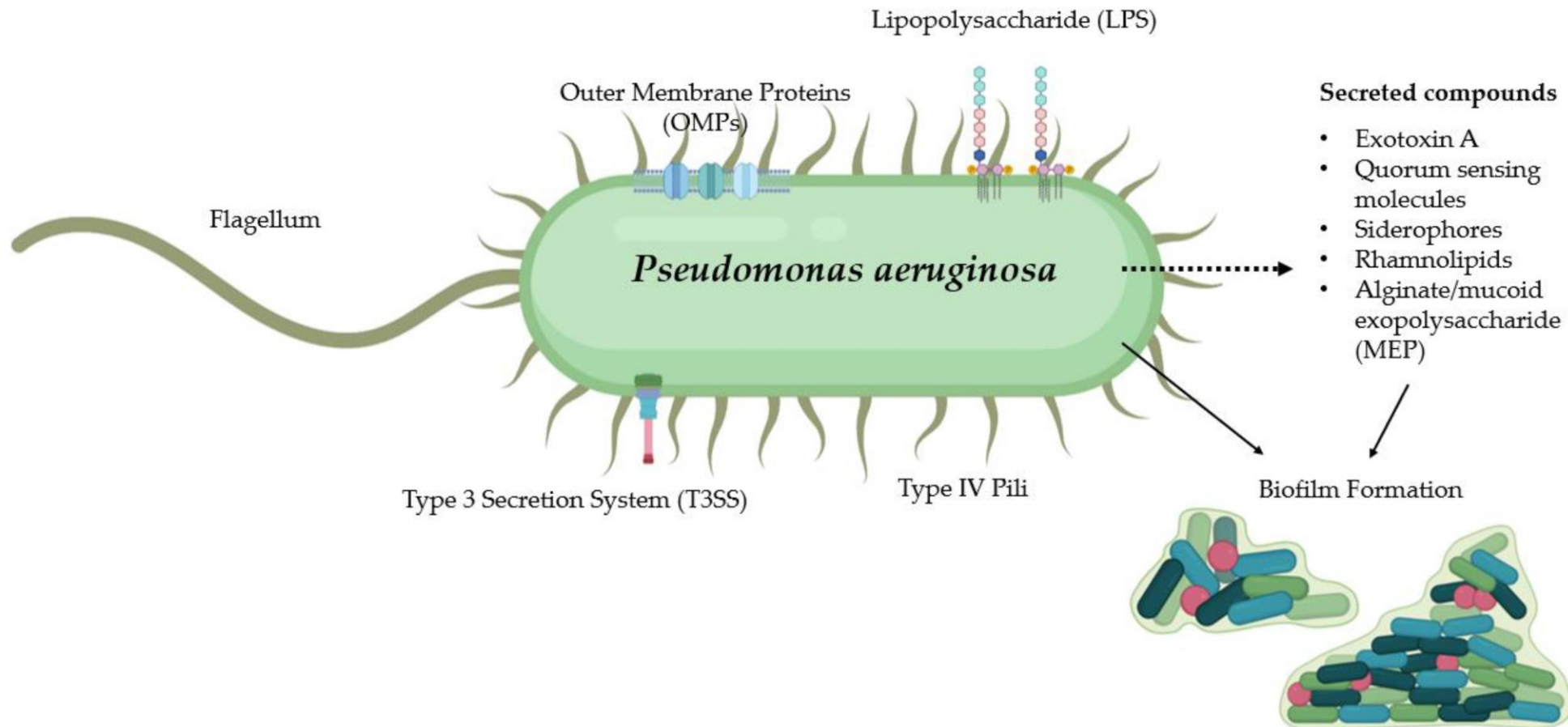
- Lipopolisakkarit (LPS) ve kapsüler polisakkaritleri (KPS)
- KPS:
 - ✓ Konak yanıtından kaçmaya çalışan birçok bakteri için bir gereklilik
 - ✓ Aşı geliştirmede en etkili hedefler arasında yer alır
 - ✓ KPS'e bağlanan antikorlar opsonafagositozu artırır
 - ✓ Direk olarak **antibakteriyel etkiye** sahiptir

Polisakkaritlere Karşı Monoklonal Antikorlar

- PS antijenler çok **değişken** → mAb tasarlamak zor
- mAb'lar **son derece spesifik** geliştirilir → Çapraz koruma düşük. Farklı serotip kokteylleri gerektirir
- Başarılı mAb tedavisi, bakteriyel popülasyonları bu antijeni kullanmaktan uzaklaştırabilir
- Seçici etki sonucu ortaya çıkan AMR izolatlarda bakteriler genellikle PS'leri koruma altına alır, bu da PS hedefleyen mAb'ların geliştirilmesine olanak sağlar

Polisakkaritlere Karşı Monoklonal Antikorlar

P. aeruginosa



Doğru Hasta(lık) -- Doğru Hedef Bölgesi

- **Farklı hasta profilleri:**

- ✓ *P. aeruginosa* T3SS proteini PcrV'ye karşı mAb [KB001-A]
- ✓ *P. aeruginosa* ile kolonize MV'li hastalarda pnömoni insidansını azalttı
- ✓ *P. aeruginosa* ile kolonize kistik fibrozda antibiyotik ihtiyacını azaltamadı
- ✓ KF hastalarında kolonizasyon

Patogenezi daha iyi anlamalıyız:

Virülans faktörlerinin farklı doğal hastalık koşulları altında ekspresyonunu değerlendirmek için daha fazla araştırma

- **Farklı enfeksiyon bölgeleri:**

- ✓ İdrar yolunda kolonizasyonun akciğerde kolonizasyona kıyasla KPS üretimini tercih edebilir
- ✓ Farklı bölgelerde *S. aureus* enfeksiyonundan iyileşen hastalarda IgG profillerinde farklılık

Monoklonal Antikorları Seçerken..

- Bakteriyel enfeksiyonun patogeneğinde veya sağkalımda etkili rolü olan antijenler olması istenir
- Ekzotoksin olmayan bakterilerde yüzeye polisakkaritleri ve dış membran proteinleri gibi bakteri hücrelerinin yüzeyindeki antijenler hedeflenir
- Çoğu dolaşan suşta mevcut antijen: Yüksek oranda korunmuş bölge (bakterilerin kor genomu)
- Enfeksiyon ve kolonizasyonda yüksek düzeyde eksprese edilir

mAb Çalışmalarının Aşması Gereken Tehditler

Uygulama	Parenteral, soğuk sincir..
Hedef seçilmesi	Hastalığın gelişmesi/yayılımında en önemli olan hedef molekülleri bulmak
Kapsam	VF'leri tüm suşlarda eksprese edilmiyor olabilir. Genetik, coğrafik farklılıklar..
Etkililik	Spesifik bir durumda, spesifik bir evrede veya spesifik bir enfeksiyon bölgesinde etkili iken tüm durumlar için geçerli olmayabilir
Tanı	Tedaviyi yönlendirmek için
Doz	Optimal dozu bulmak için
Etkinlik çalışmaları	Etkililik ile çalışmalar yeti
Direnç	Bazı çalışmalarda direnç gelişebildiği gösterilmiş
Hastadaki aktivitesi	Klinik anlamlı bir etki olup olmayacağı belirsiz olabilir
Klinik gelişim	Adjuvan tedavide non-inferiority çalışmaları yeterli değil, süperiority sağlanmalı

✓ Bu engeller bakteriyel mAb'ın gelişimini sınırılıyor ve az sayıda antikoru klinik araştırmalarda test edilmesine neden oluyor

Sonuç olarak...

- ‘Geleneksel olmayan’ ama ‘geleceği olan’ tedaviler
- Teknolojik / metodolojik ilerlemeler mAb keşfini zirveye taşımakta
- Bakteriyel patojenlere çok azı FDA tarafından onaylandı
- Patogenez anlaşıldıkça daha fazla mAb preklinik ve klinik gelişim sahnesine taşınmakta
- Hala mAb kullanımında aşılması gereken çok engel var
- mAb’lar ilerleyen süreçte MDR patojenlerine karşı birincil tedavi olarak ortaya çıkabilir mi ?

Tesekkürler...