



MONOKLONAL ANTİKORLAR

Dr. Şükran KÖSE

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Allerji ve İmmünoloji

Sunum Planı

- Humoral immünite ve antikorlar
- Hibridoma teknolojisi
 - Fare antikorları
 - Kimerik antikorlar
 - Humanize antikorlar
 - Human antikorları
- mAb kullanım alanları ve yan etkileri
- Enfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisinde mAb
- Gelecekteki tedavi teknikleri

İmmün Sistem

Doğal

Fagositik
hücreler

Makrofajlar
Nötrofiller
Eozinofiller
NK hücreleri
Kompleman
Akut faz
proteinleri

Edinsel

Humoral

B hücreleri

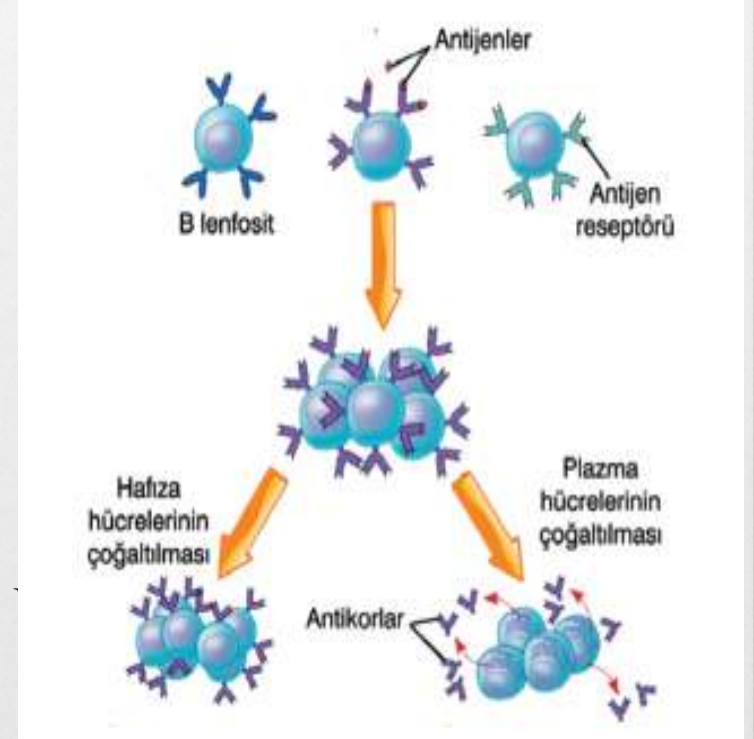
Antikorlar

Hücresel

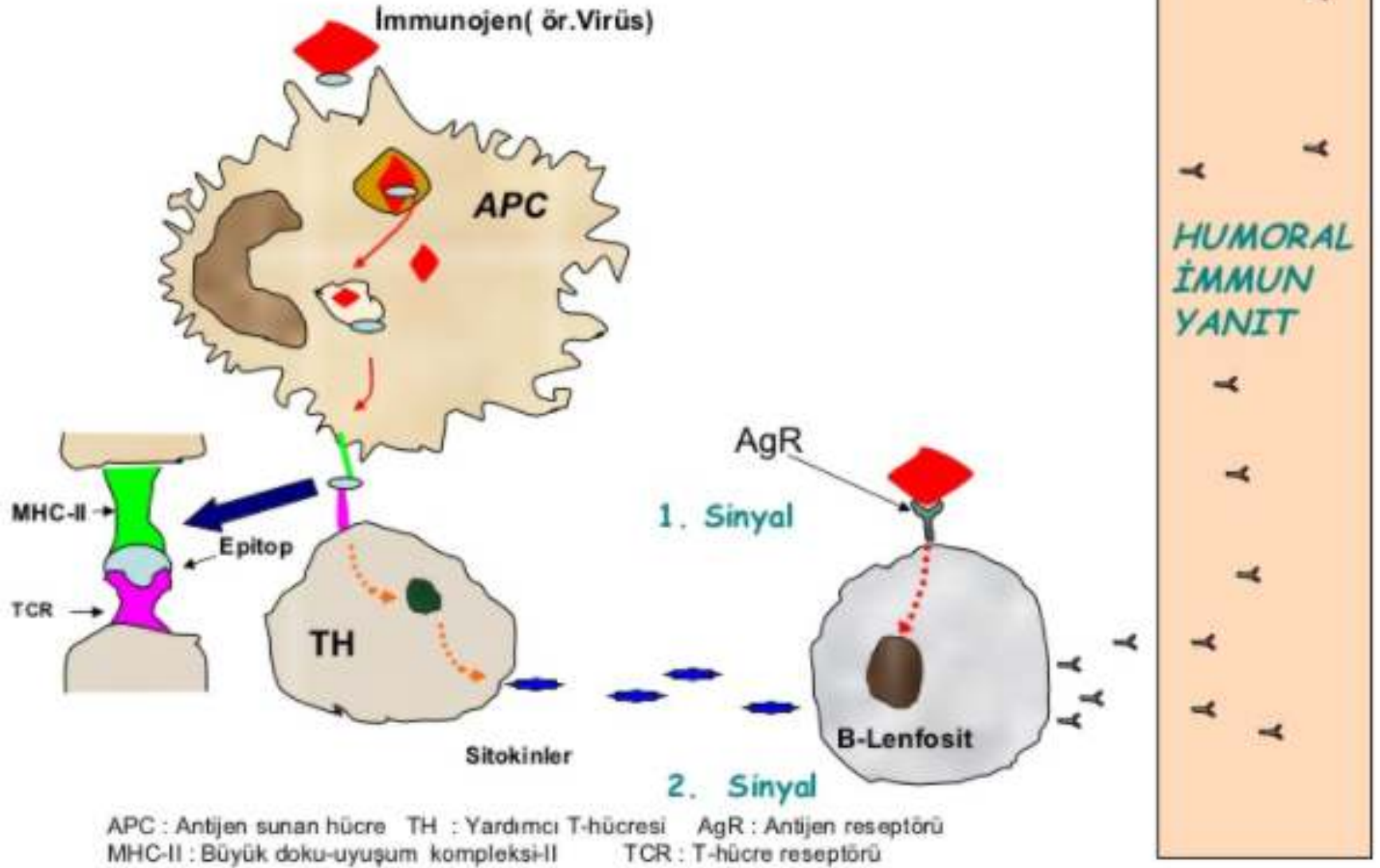
T hücreleri

Humoral Yanıt

- Antijenin B lenfosit yüzey reseptörüne bağlanmasıyla başlar
- **B lenfosit:**
 - Antijen bağlayan membran immünglobulini içerir
 - İki izotip (IgM ve IgG) bulunur
 - Mikrobiyal antijenleri tanır, nötralize elimine eder



B – Hücresi Aktivasyonu

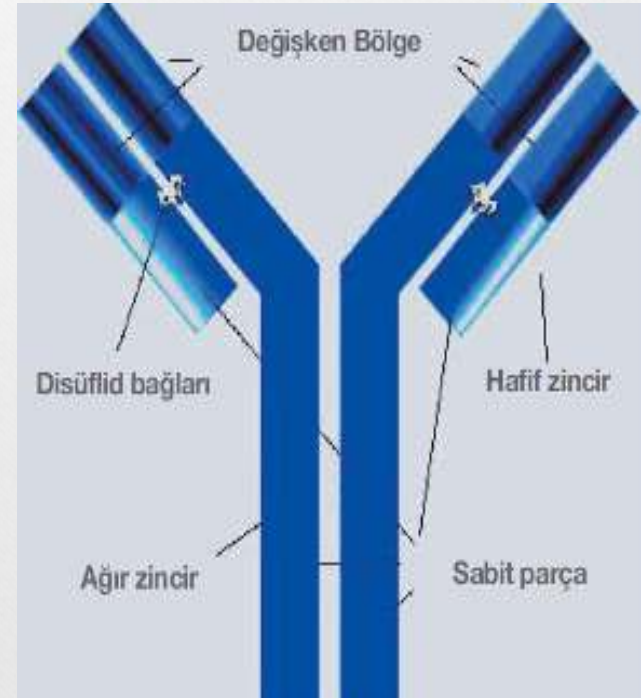


Antikor (İmmünglobulin)

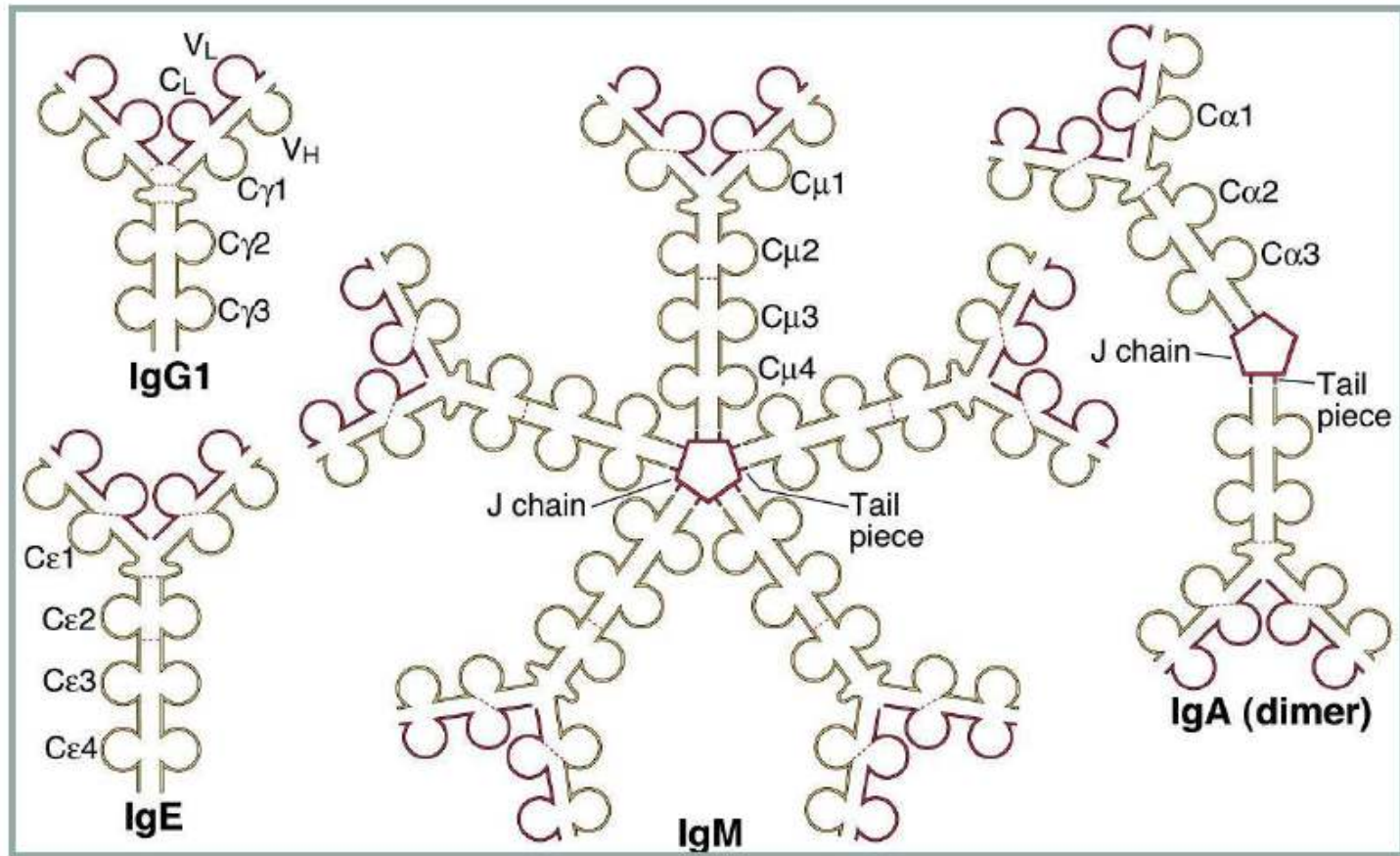
- Humoral immüntenin en etkili bileşeni
- Antijenlere karşı plazma hücrelerinde üretilen ve antijenleri ile birleşme özelliğine sahip spesifik globulin
- 2 ağır ve 2 hafif zincirden oluşur
- Zincirler arasında disülfid bağı bulunur
- Ağır ve hafif zincirler üzerinde, değişken ve sabit bölgeler bulunur

Antikor (İmmünglobulin)

- Değişken bölge, antijeni tanır
- Buradaki aminoasit dizilimlerdeki farklılıklar, farklı antijenlerin bağlanmasına yol açar
- Beş tip ağır zincir (IgG, IgA, IgM, IgE ve IgD) bulunur



Izotipler



Ig'lerin Biyolojik Özellikleri

	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Serumda Oranı/ molekül şekli	%80 Monomer	%20 Monomer, Dimer	%10 Pentamer	%0.0003 Monomer	<%1 Monomer
Alt tipleri	IgG1(%68), IgG2(%20), IgG3(%8) IgG4(%4)	IgA 2 >IgA1 Sekretuar tip;tükrük, göz yaşı, idrar,süt,barsak sekresyonunda dimer, trimer şeklinde bulunur	-	-	-
Molekül ağırlığı	150.000	IgA2: 900.000 IgA1: 140.000	970.000	180.000	
Effektör aktivite	Presipitasyon Toksin nötralizasyonu	Sekretuar tip:aglutinasyon Opsonizasyon nötralizasyon	Kompleks Yapıdaki mikroplarla mücadele	Fc kısmı mast hücrelerini bağlar	B hücre gelişmesinde rolü
Kompleman aktivasyonu	Klasik yol (IgG3 en güçlü) Alternatif yol (IgG4)	-	Klasik yol	-	-
Plasentayı geçiş	+ (IgG2 en zayıf)	-	-	-	-
Mast hüc./bazofil degranülasyonu	?	-	-	+	-

IgG (gama)

- Kanda ve hücre dışı sıvıda bulunan temel antikor tipi
- Enfeksiyonu kontrol altında tutar
 - Mikroorganizma ve antijen opsonizasyonu
 - Kompleman klasik yolağının aktivasyonu
 - Toksinlerin nötralizasyonu
 - Antikor aracılı hücresel sitotoksisite ve proteoliz mekanizması
 - B hücre aktivasyonunun feed-back inhibisyonu
- Neonatal Fc reseptörü sayesinde yarılanma ömrü uzun

IgM (mü)

- Kompleman klasik yolağının aktivasyonu
- Naiv B lenfositlerinde antijen reseptörü
- Bağışıklık yanıtın ilk aşamasında ortaya çıkar
- Pentamer şeklinde salgılanır

IgA (alfa)

- Mukozal immüniteden sorumlu (barsak, solunum sistemi, ürogenital sistem)
- Çeşitli vücut sıvılarında bulunur
- Organizmanın dış yüzeylerini korur
- Salgılanan immunoglobulin

IgE (epsilon)

- Allerjene bağlanma ve mast hücre degranülasyonu (anafilakside sorumlu)
- Histamin salgılanmasını uyarır
- Antikor aracılı hücresel sitotoksisite (eosinofil-paraziter enfeksiyonlar)

IgD (delta)

- B hücrelerinde antijen reseptörü olarak bulunur
- Bazofilleri ve mast hücrelerini aktive eder

Antikorların Terapötik Kullanımı

- Spesifik bir antijen ile immünize edilen bir hayvanın **poliklonal** antikor içeren serumun toplanarak saflaştırılması ve terapötik amaçlı olarak kullanımını denendi
- Dezavantajları
 - Hayvan proteinleri ile kontaminasyon (özellikle virüs ya da prion transmisyonu gibi)
 - Mevcut serumdaki istenilen antikor titresinin oldukça düşük kalması
 - Poliklonal antikor havuzunun birçok epitopu tanıyabilen antikorları içermesi nedeni ile non-spesifik pek çok reaksiyona sebebiyet vermesi

Hibridoma Teknolojisi

- Poliklonal antikor tedavisinin mevcut sakıncaları nedeni ile **monoklonal** (yalnızca bir epitopa özgü) bir antikor molekülünün geliştirilme ihtiyacı doğdu
- **1975** yılında Georges Köhler ve César Milstein tarafından somatik hücre füzyonu çalışması yapıldı
- **1984** yılında bu atılım buluş sayesinde Köhler ve Milstein immünolojiye olan katkıları sebebiyle Niels Jerne ile tıp ve fizyoloji dalında Nobel ödülü aldı

Monoklonal Antikorlar (mAb)

- B hücresi tarafından üretilen spesifik bir antikor ile bir myeloma hücresi arasındaki füzyondan çıkan hibrit hücre hatlarıdır
- Bağışıklanmış fare veya ratlardan elde edilen dalak hücreleri ile myeloma adı verilen lenfoid tümör hücrelerinden geliştirilen melez hücreler tarafından üretilirler

Hibridoma Teknolojisi

1

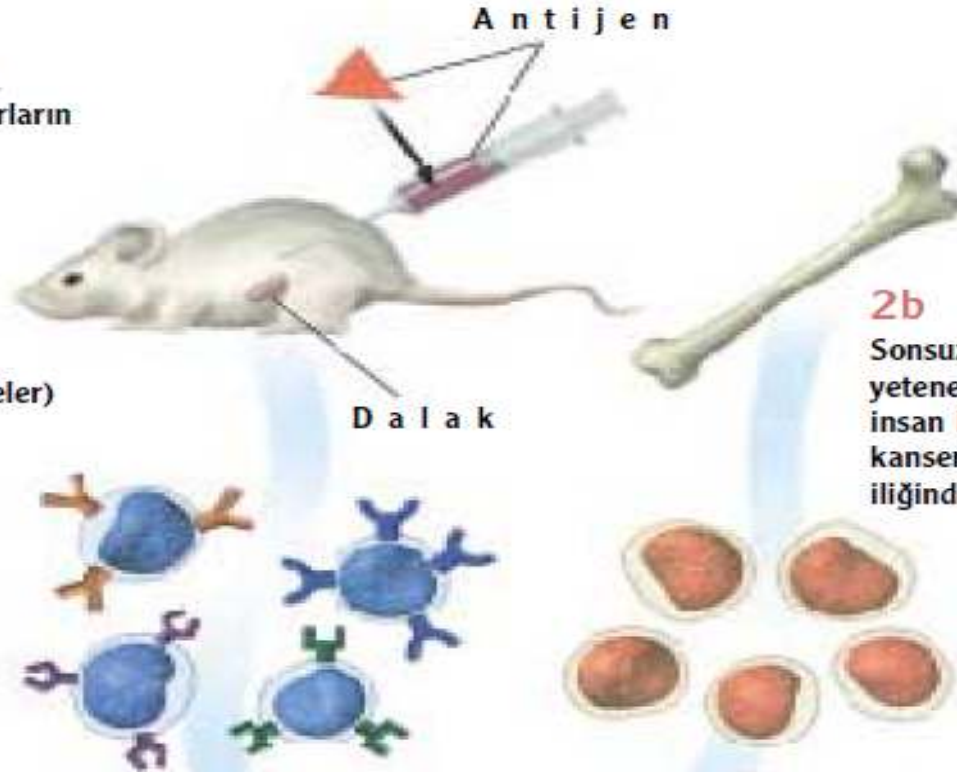
Fareye antijen verilerek, bu antijene karşı antikorların yapımı sağlanıyor.

2a

Fare B lenfositleri (antikor oluşturan hücreler) dalaktan izole ediliyor.

2b

Sonsuz üreme yeteneğine sahip insan B lenfositleri, kanserli kemik iliğinden elde ediliyor



Hibridoma Teknolojisi

3

Hücreler birleştirilerek hibridomalar oluşturuluyor.



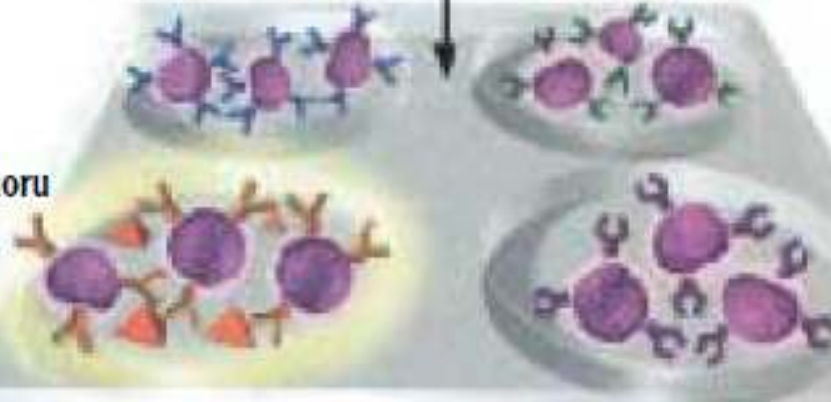
4

Farklı kültür ortamlarına alınan hibridomaların bölünerek çoğalmaları sağlanıyor.



5

Orijinal antijene bağlanabilen antikoru üreten hibridoma kültürü seçiliyor.



Hibridoma Teknolojisi

6

Laboratuvar ortamı ya da fare vücudunda bu hibridomalar çoğaltılıyor.

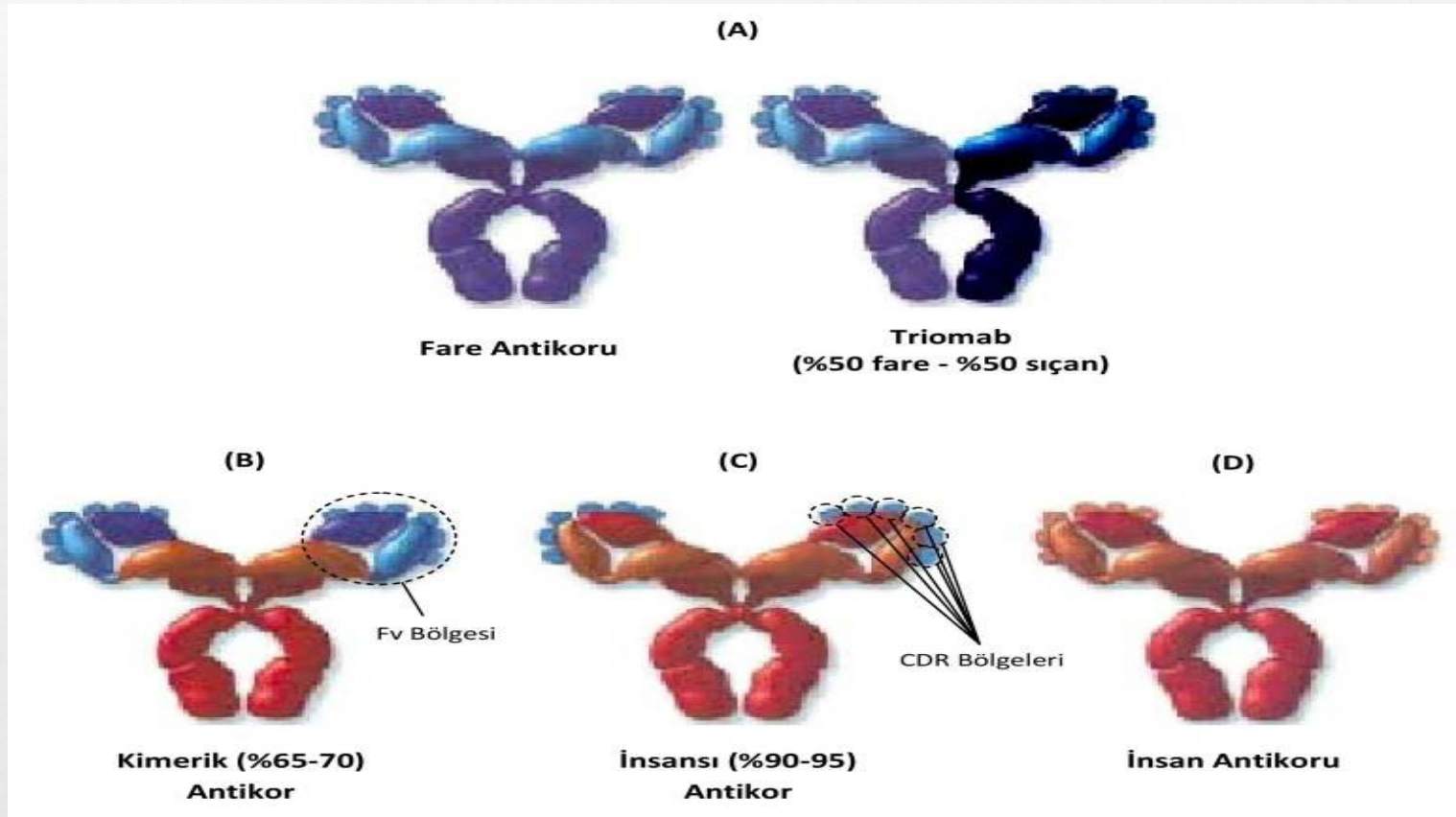


7

Antikorlar saflaştırılıyor.



Bütüncül yapıdaki mAb çeşitleri



mAb Kullanım Alanları

- **Hastalıkların tanısında**
 - Enfeksiyonların ve bunlara bağlı olarak meydana gelen hastalıklarda etkenin (bakteri, virüs, parazit vb.) veya antikorların saptanması
 - Hastalık odaklarının, kanser hücrelerinin, tümör belirteçlerinin ve metastazların teşhisinde, ayrıca süt, idrar, doku sıvıları vb. sıvılardaki hormon, enzim, ilaç, eriyebilir protein, metabolit gibi bazı kimyasal maddelerin tespiti
 - Tümör antijenlerine karşı geliştirilen monoklonal antikorlar ile tümör dokusunun yerinin saptanması

mAb Kullanım Alanları

- **Hastalıkların tedavisinde**
 - Romatizmal hastalıklar
 - İnflamatuvar barsak hastalıkları
 - Maligniteler
 - Enfeksiyonlar
- **Hastalıklardan korunmada**
 - Koruyucu amaçla, çeşitli enfeksiyonlara karşı geliştirilmiş monoklonal antikolar pasif bağışıklık sağlamak amacı ile kullanılmıştır

mAb Kullanım Alanları

- **Aşıların hazırlanmasında**
 - Antijene spesifik bölgeler olan idiotipik (antikor) yapılara karşı tekrar antikor geliştirildiğinde bu yapılar antijenle aynı internal imaja sahip olmaları nedeni ile aşı olarak kullanılabilirler
- **Diğer kullanım alanları**
 - Yeni bir bakteri veya virüsün antijenik yapısını belirleme çalışmasında
 - Antijenlerin saflaştırılmasında
 - Tanı kitlerinin hazırlanmasında

Terminoloji

omAb	Fare mAb
ximAb	Kimerik mAb
zumAb	Humanize mAb
umAb	Human mAb
cept	İnsan IgG1 in Fc parçası ile birleşebilen soluble reseptör proteini
stim	Fc füzyon peptidi
aksomAb	Bispesifik fare-rat hibridi mAb

Fare Antikorları

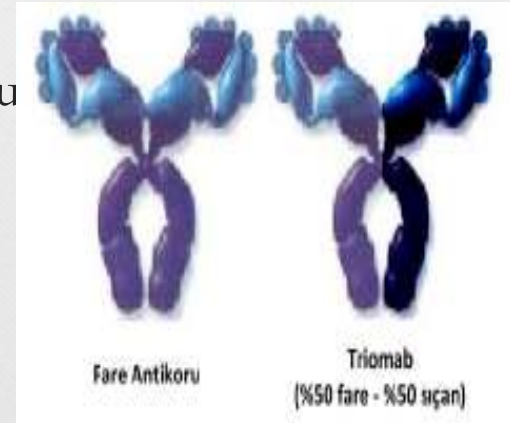
- Somatik hücre füzyonu tekniği ile yapılan denemelerde hayvan deneylerini başarı ile tamamlayan fare kökenli antikorlar, insan denemelerinde HAMA (insan anti-fare antikoru) adı verilen immün yanıtın gelişmesine neden oldu
- İmmün yanıtı rağmen ilk dönemlerde fare kökenli antikorların kullanımını ile geliştirilen antikorlardan birkaçı terapötik olarak kullanıma sunuldu

Fare Antikorları

- Kullanımda olan 2 adet ürün bulunmakta

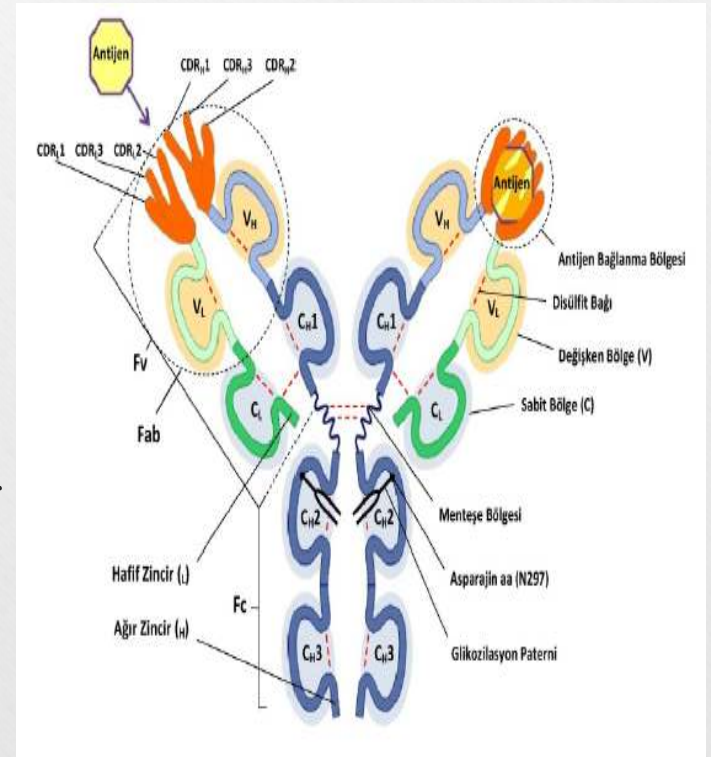
Ticari İsim	Etki Alanı*	Türü*	Uluslararası İsim	Formu
Removab	Tümör (-ni-)	Fare Antikoru (-omab)	<i>catumaxomab**</i>	Bütüncül yapıda, üç fonksiyonlu
Zevalin			<i>ibrinumomab tiuxetan</i>	Bütüncül yapıda, Y-90 ile konjuge

- Catumaxomab (Removab) quadroma oluşturularak üretilmiş olup, sahip olduğu üçlü fonksiyon nedeni ile Triomab (üçlü antikor) olarak adlandırılır
- Söz konusu quadroma oluşturma işlemi fare + fare hibridoması ile sıçan + sıçan hibridomasının füzyonu esasına dayanır



Fare Antikorları

- Triomab'lar bütüncül yapıda olan ilk ve tek bispesifik (iki farklı moleküle özgül olan) antikorlardır
- Catumaxomab'ın sıçan kökenli Fab kolu sitotoksik T-hücrelerinin CD3 yüzey antijenine bağlanarak T-hücre aktivasyonunu sağlarken, fare kökenli diğer kolu EpCAM (epitel hücre adezyon molekülü) kolon kanseri yüzey antijenine bağlanmaktadır



Kimerik Antikorlar

- HAMA yanıtı problemine rekombinant DNA teknolojisi çözüm oldu
- Fareye ürettirilen bütüncül yapıdaki antikorun antijeni tanıma bölgesini de içeren Fv bölgesine ait gen zinciri ile insanda bulunan antikorların her IgG'de aynı yapıda olan Fc bölgesini kodlayan gen zinciri birleştirilerek, gen aktarımı sonrasında sentezlettiler
- %30-35 oranında fare kökenli, %65-70 oranında insan kökenli kimerik antikorlar elde edildi



Kimerik Antikorlar

- Kimerize edilen antikorların uygulandığı hastaların bu antikorlara karşı seyrek de olsa HACA (insan anti-kimerik antikor) yanıtı geliştirebildikleri saptandı
- Kimerik antikor kullanımı ile gelişebilen immün yanıt, elde edilen bütüncül yapıdaki antikorun ne kadarının insan dışı kökenden geldiği ile doğru orantılı
- Hipersensitivite ve immün yanıtın gelişmesine, tedavi edilmekte olan hastalığın niteliği ve immün baskılayıcı ilaçların birlikte alınmasının da etki edebildiği saptandı

Kimerik Antikorlar

- Piyasada kullanımda olan ürünler

Adcetris	Tümör (-tu-)	Kimerik Antikor (-ximab)	<i>brentuximab vedotin</i>	Antikor-ilaç konjugatı, MMAE ile konjuge.
Erbix			<i>cetuximab</i>	
Rituxan			<i>rituximab</i>	
Sylvant			<i>siltuximab</i>	
Remicade	İmmün Sistem (-li-)		<i>infiximab</i>	
Inflectra			<i>infiximab</i>	Remicade biyobenzeri
Remsima			<i>infiximab</i>	Remicade biyobenzeri
Simulect			<i>basiliximab</i>	Fab formunda (Şekil-2), bütüncül yapıdaki antikorun papain ile kesilmiş.
ReoPro	Dolaşım sistemi (-ci-)		<i>abciximab</i>	

Cetuximab (Erbix)

- Epidermal büyüme faktörü reseptörünü hedef alan ve kanser immün terapi amaçlı klinik olarak kullanıma onay almış bir monoklonal
- Kolorektal kanser ve skuamöz hücre kanserlerinin tedavisinde kullanılır

Rituximab (Rituxan)

- Normal ve malign B hücrelerinde bulunan fakat prekürsör B hücrelerinde bulunmayan bir farklılaşma antijeni olan CD20'yi hedef alan IgG1 izotipinde kimerik bir monoklonal antikordur
- B hücre non-Hodgkin lenfomaların tedavisinde etkinliği gösterilmiş ve klinik onayı alınmıştır
- Kanser terapisi için klinik onay alan ilk monoklonal antikordur

İnfliksımab (Remıcade)

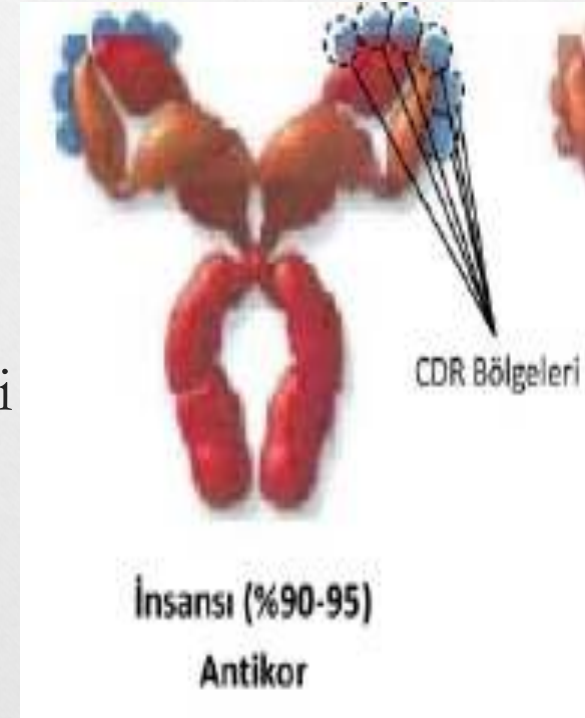
- Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) antagonıstı olan Şimerık (fare/ınsan) bır monoklonal antıkordur
- TNF- α 'ya yüksek afinite ve spesifite göstererek psoriasis ve TNF- α 'nın aşırı üretimi ile seyreden diğır enflamatuvar hastalıkların patomekanizmalarını inhibe eder
- Çözünebilir TNF- α 'yı bloke etmenin yanı sıra transmembran TNF- α 'ya bağlanabilir ve kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitoliz oluşturur
- Orta-şiddetli plak psoriasis ve psoriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılır

Humanize Antikorlar

- Kimerizasyon oranı immünojenite ile doğru orantılı
- Amaç hümanizasyon yüzdesini arttırmak
- Fare kökenli antikorun gen zincirinden kopyalanılarak insan kökenli antikorun gen zincirine eklenmesi ile %5-10'luk kısmı fare kökenli olan insan antikorları geliştirildi

Humanize Antikorlar

- Elde edilen antikorlar nedeni ile gelişebilen immün yanıt oldukça düşük seviyede kalmakta
- Söz konusu antikorlar tanı ve tedavi amacı ile yaygın biçimde kullanılmakta



Humanize Antikorlar

- Sahip oldukları fare kökenli protein zincirleri nedeni ile antikorların zaman içerisinde giderek artan seviyelerde immün yanıtta sebep olmaları beklenmekte
- İnsan kökenli monoklonal antikorların geliştirilmesine çalışılmakta

Humanize Antikorlar

- Piyasada kullanımda olan ürünler

Gazyva	Tümör (-tu-)	İnsansı Antikor (-zumab)	<i>obinituzumab</i>	
Herceptin			<i>trastuzumab</i>	
Kadcyla			<i>ado-trastuzumab emtansine</i>	Antikor-ilaç konjugatı, DMI ile konjuge
Lemtrada			<i>alemtuzumab</i>	
Perjeta			<i>pertuzumab</i>	
Actemra			<i>tocilizumab</i>	
Cimzia	İmmün Sistem (-li-)		<i>certolizumab pegol</i>	Fab formunda (Şekil-2), polietilenglikol ile konjuge
Entyvio			<i>vedolizumab</i>	
Keytruda			<i>pembrolizumab</i>	
Soliris			<i>eculizumab</i>	
Tysabri			<i>natalizumab</i>	
Xolair			<i>omalizumab</i>	
Avastin			Dolaşım sistemi (-ci-)	<i>bevacizumab</i>
Lucentis	Anti-anjiyojenik (-anibi-)		<i>ranibizumab</i>	Fab formunda (Şekil-2), mikrobiyal fermentasyon ile üretilmiş
Synagis	Anti-viral (-vi-)		<i>palivizumab</i>	

Trastuzumab (Herceptin)

- Meme kanserlerinde ekspresyonu artan HER-2 büyüme faktörü reseptörüne bağlanan IgG1 izotipinde bir monoklonal antikordur
- HER-2'nin kanser hücrelerinde aktive ettiği sinyal yollarını inhibe eder
- Meme kanserinde sağkalım süresinin anlamlı ölçüde uzadığı saptanmış ve ölüm riskinin %20 azaldığı tespit edilmiştir

Alemtuzumab (Lemtrada)

- Tüm lenfositlerde bulunan bir farklılaşma antijeni olan ve bazı lenfomalarla ilişkilendirilen CD52'yi hedef alan IgG1 izotipinde humanize bir monoklonal antikordur
- B hücre lösemisine yönelik kullanım için 2001'de klinik onay alınmıştır

Bevacizumab (Avastin)

- Tümör gelişiminde en önemli aşama anjiyojenezde rol alan faktör VEGF'e bağlanan IgG1 izotipinde humanize bir monoklonal antikordur
- VEGF'e bağlanarak anjiyojenezi inhibe eder
- Metastatik kolorektal kanserde ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde klinik kullanım için onaylıdır

Eculizumab (Soliris)

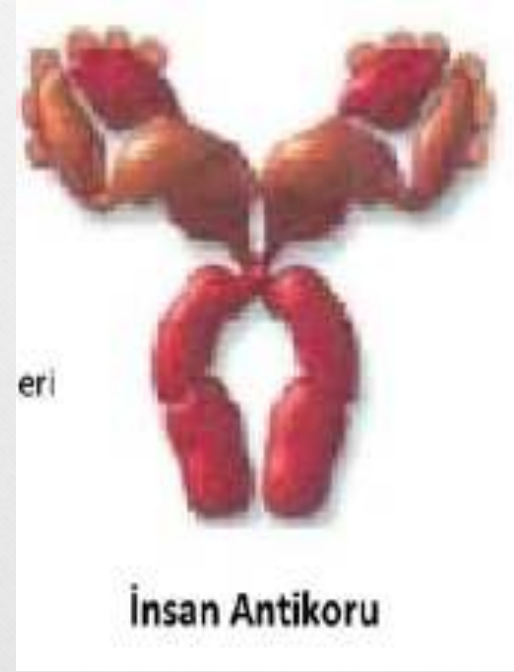
- Monoklonal anti-C5 antikorudur
- Komplemanın alternatif yolunu proinflamatuvar C5a ve litik C5b-C9 kompleks oluşumu düzeyinde bloke eder
- Atipik hemolitik üremik sendrom tedavisinde ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilen
- HIV ile enfekte HÜS olgusunda remisyon sağlandığı görülmüş

Omalizumab (Xolair)

- IgE yüksek afiniteli IgE reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir
- İlk olarak alerjik astım hastalarında endikasyon almış olup dirençli kronik ürtiker olgularında kullanılmakta
- Sirkülasyondaki serbest IgE'ye bağlanır
- Mast hücre ve bazofile bağlanmış olan IgE'ye veya IgG'ye bağlanmaz.
- IgE'nin efektör hücreye bağlanmasını engelleyerek aktivasyonunu ve selüler medyatörlerin salınımını engeller

Human Antikorları

- Günümüzde geliřtirilmekte olan antikorlar tamamı ile insan protein zincirleri içermekte
- 2 popöler teknik kullanılır
 - Faj-gösterim tekniđi
 - Transgenik fare tekniđi

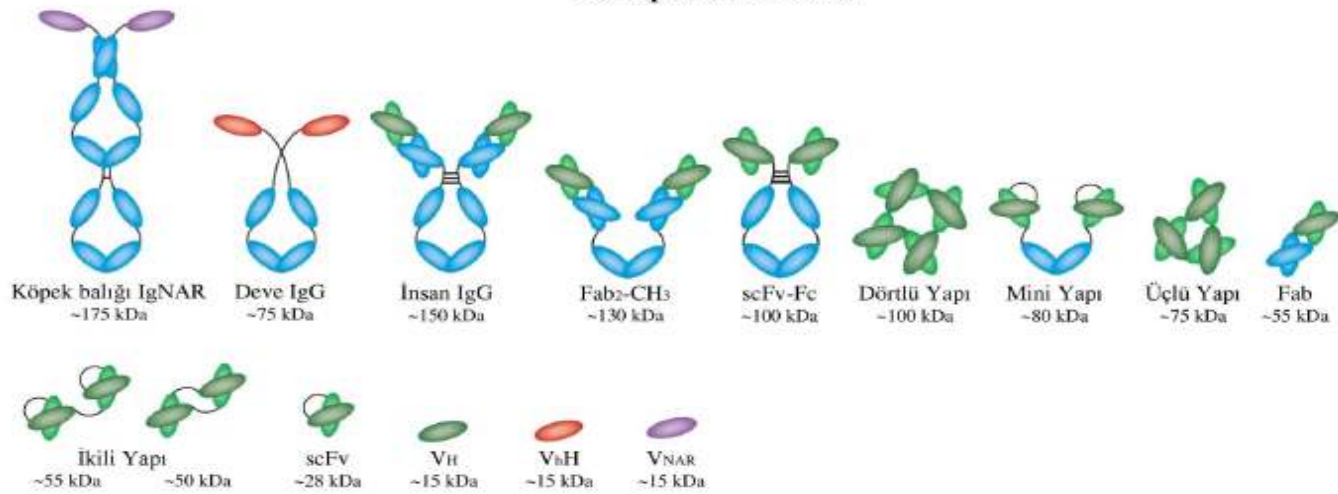


Faj Gösterim Tekniđi

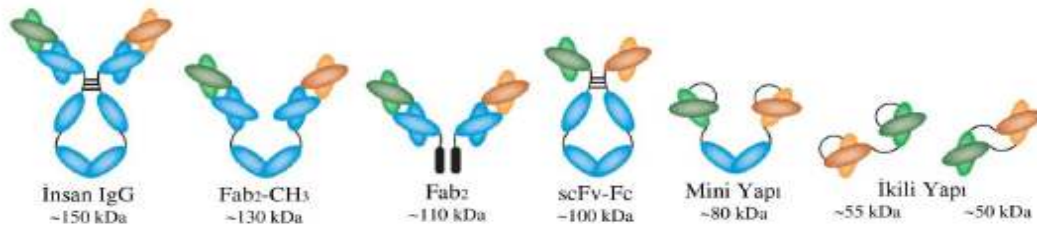
- Farklı özelliklere sahip rekombinant antikorların geliştirilmesine ve bunların insan kökenli protein zincirleri kullanılarak üretilebilmesine imkân sağlar
- Somatik mutasyon sonucu antikor geliştirilmek istenen antijene özgül hale gelmiş ve en iyi bağlanabilen M13 bakteri fajının seçilimi yapılır
- Bağlanmayı sağlayan protein zincirinin rekombinant DNA teknolojisi yöntemleri ile üretimi gerçekleştirilir

Faj gösterim tekniđi ile üretilebilen antikor tipleri

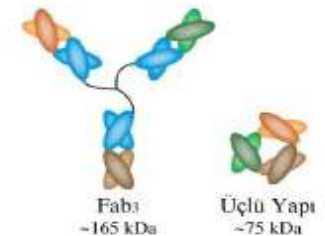
Monospesifik Antikorlar



Bispesifik Antikorlar



Trispesifik Antikorlar

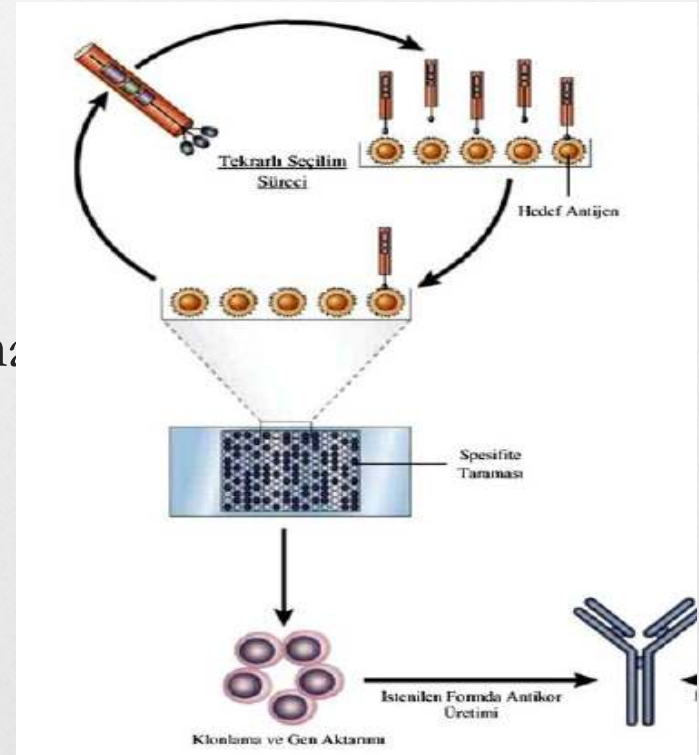


Faj Gösterim Tekniđi

- Bağlanma bölgesi faj gösterim tekniği ile elde edilen antikorun ilgili gen zincirine ulaşılıp gen zincirinin uygun ekspresyon kasetine sahip plazmid vektörüne klonlaması yapılır
- Elde edilen plazmid, tasarımı yapılan nihai antikor formuna göre (bütüncül, mini yapı, scFv vb.) bakteri (sıklıkla *E.coli*), maya (sıklıkla *Pichia pastoris*) veya memeli (sıklıkla CHO) hücrelerine aktarılır

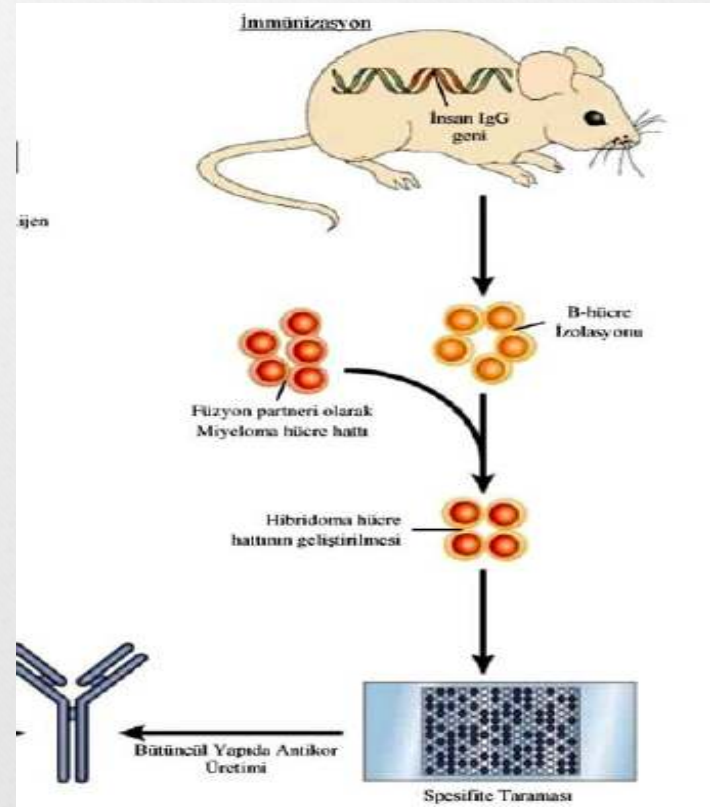
Faj Gösterim Tekniđi

- Böylelikle yüksek özgüllük ve affiniteye sahip olacak şekilde geliştirilen antikorun tanı ve/veya tedavi amacı ile kullanılması üzere üretimi gerçekleştirilir



Transgenik Fare Tekniđi

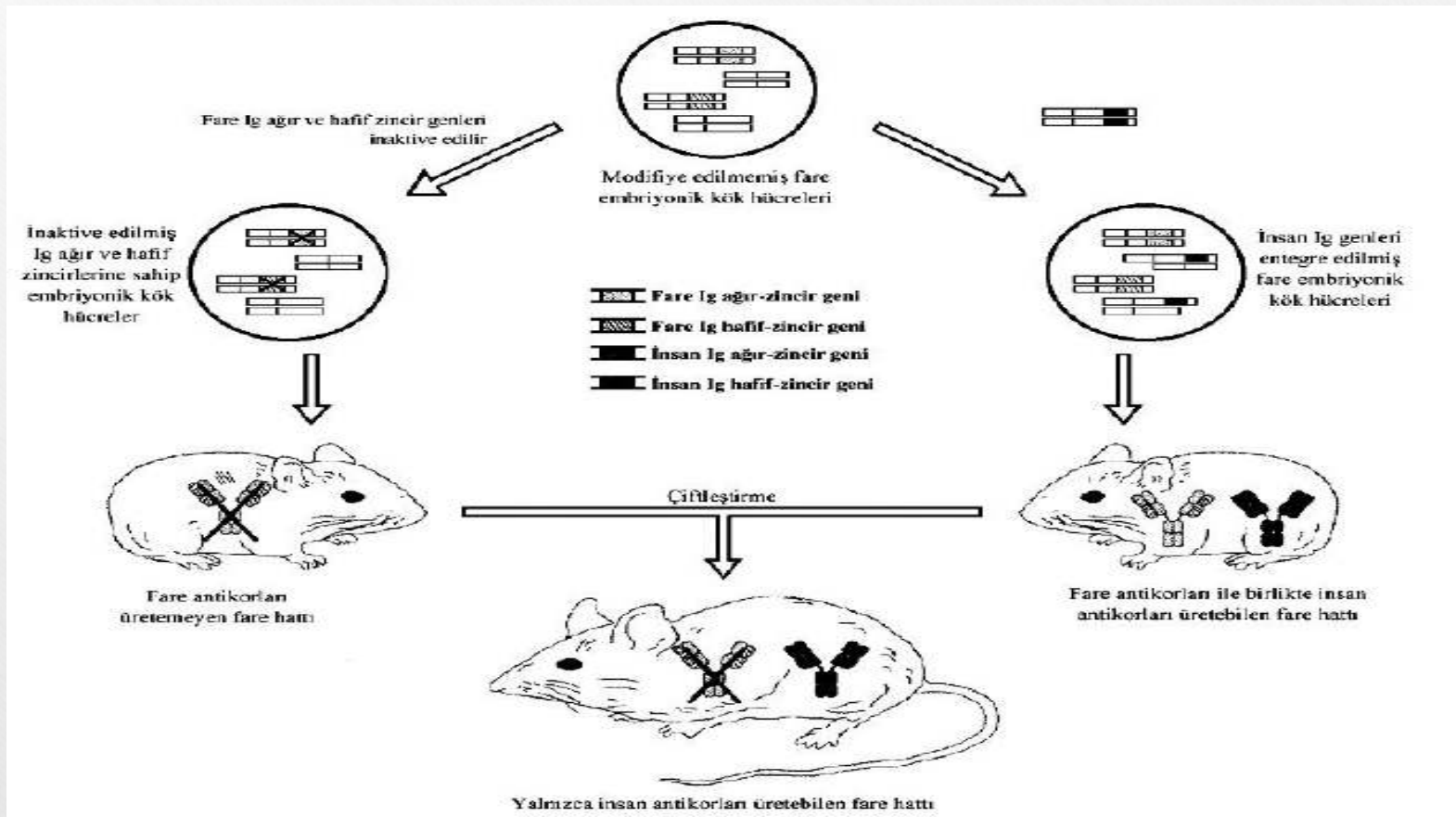
- Temel olarak fare embriyonik kök hücrelerine insan immünoglobülin genlerinin aktarılması esasına dayanır
- Bu yöntemle geliştirilen antikolar bütüncül yapıda insan antikor niteliğindedir



Transgenik Fare Tekniđi

- Günümüz rekombinant DNA teknoloğisi metotları ve gen aktarım teknikleri ile kombine edilmiştir
- Elde edilen iki fare ırkının birbirleri arasında çiftleştirilmesi ile her iki ırkın da özelliklerini taşıyan bireylerin yanında, yalnızca insan Ig zincirlerini sentezleyebilen bir ırk da oluşturulmuş olur

Transgenik Fare Üretim Metodu



Human Antikorları

- Piyasada kullanımda olan ürünler

Arzerra	Tümör (-tu(m)-)	İnsan Antikoru (-umab)	<i>ofatumumab</i>	Her iki ürün de aynı zincir yapısındaki antikorları içermektedir
Vectibix			<i>panitumumab</i>	
Benlysta	İmmün Sistem (-li(m)-)		<i>belimumab</i>	
Simponi			<i>golimumab</i>	
Humira			<i>adalimumab</i>	
Yervoy			<i>ipilimumab</i>	
Abthrax	Dolaşım sistemi (-c(ir)-)		<i>raxibacumab</i>	
Cyramza			<i>ramucirumab</i>	
Ilaris	İnterlökin (-ki(n)-)		<i>canakinumab</i>	
Stelara			<i>ustekinumab</i>	
Prolia	Kemik (-os-)		<i>denosumab</i>	
Xgeva				

Panitumumab (Vectibix)

- Epidermal büyüme faktör reseptörünü hedef alan bir monoklonal antikordur
- Meme, over, kolorektal ve baş ve boyun kanserlerinin tedavisinde kullanılır

Golimumab (Simponi)

- TNF- α aktivitesini nötralize eden insan spesifik IgG1 kappa monoklonal antikordur
- Ankilozan spondilitte, psoriatik artrit (tek başına veya metotreksatla kombine, diğer hastalık modifiye ilaçlarla yanıt alınamayan aktif/progresif hastalarda) kullanılabilir

İpilimumab (Yervoy)

- Yardımcı T hücrelerinin mebranında eksprese edilen ve T hücrelerine inhibe edici sinyallerin gönderilmesinde rol alan CTLA-4 antijeninin aktivitesini engeller
- Amaç kanser tarafından immün sistemin inhibe edilmesi ve baskılanmasının engellenmesi
- Melanoma tedavisinde kullanımını için klinik onay alınmıştır

Yan Etkiler

- **En sık yan etki TNF alfa blokörleri**
 - Fırsatçı enfeksiyonlar
 - Maligniteyi tetikleme
 - Kemik iliđi süpresyonu
 - Allerjik reaksiyonlar
 - Demiyelinizan hastalıklar
 - Otoimmüniteyi tetikleme
 - İnfüzyon reaksiyonları
 - Kardiyopulmoner hastalıklar

Yan Etkiler

- **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**
 - Üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşit, sistit
 - Pnömoni, selülit, septik artrit, sepsis
 - Tüberküloz, invaziv fungal enfeksiyonlar, protozoal, bakteriyel ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar
- **Neoplazmlar**
 - Cilt kanserleri, lenfoma, melanom, lösemi

Yan Etkiler

- **Kemik iliđi süpresyonu**
 - Trombositopeni, anemi, lökopeni
 - Nötropeni, aplastik anemi
- **Allerjik reaksiyonlar**
 - Ürtiker
 - Anjioödem
 - Bronkospazm
 - Anaflaksi
 - Steven Johnson sendromu

Yan Etkiler

- **Demiyelinizan hastalıklar**
 - Epilepsi, multipl skleroz
 - Transvers miyelit
- **Otoimmünite**
 - Makrofaj aktivasyon sendromu
 - Sistemik vaskülitler
 - Otoimmün hepatit
 - Lupus

Yan Etkiler

- **İnfüzyon reaksiyonları**
 - Kanama, morarma
 - Kaşıntı, eritem
 - Ağrı, şişkinlik, ateş
- **Kardiyopulmoner hastalıklar**
 - Konjestif kalp yetmezliği
 - İnterstisyel fibrozis, pnömonitis

Enfeksiyon Hastalıklarında mAb Yeri

- CMV
- İnfluenza
- HIV
- RSV
- Ebola
- Kuduz
- HCV
- Dengue virüs
- Clostridium difficile
- Diğer...

REVIEW ARTICLE OPEN

Antibody therapies for the prevention and treatment of viral infections

Georgina Salazar¹, Ningyan Zhang¹, Tong-Ming Fu^{1b2} and Zhiqiang An¹

Antibodies are an important component in host immune responses to viral pathogens. Because of their unique maturation process, antibodies can evolve to be highly specific to viral antigens. Physicians and researchers have been relying on such high specificity in their quest to understand host–viral interaction and viral pathogenesis mechanisms and to find potential cures for viral infection and disease. With more than 60 recombinant monoclonal antibodies developed for human use in the last 20 years, monoclonal antibodies are now considered a viable therapeutic modality for infectious disease targets, including newly emerging viral pathogens such as Ebola representing heightened public health concerns, as well as pathogens that have long been known, such as human cytomegalovirus. Here, we summarize some recent advances in identification and characterization of monoclonal antibodies suitable as drug candidates for clinical evaluation, and review some promising candidates in the development pipeline.

npj Vaccines (2017)2:19; doi:10.1038/s41541-017-0019-3

Enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek monoklonal antikörlerle ilgili son gelişmelerin özetlendiği bir review

CMV

HCMV	CSJ148 (LJP538 and LJP539) , Novartis	CSJ148 is a combination of two anti-HCMV human mAbs that bind to and inhibit the function of viral HCMV gB (LJP538) and pentameric gH complex (LJP539). The two antibodies were isolated from EBV immortalized B cells. CSJ148 is in Phase 2 clinical trials (NCT02268526)
	RG7667 (MCMV5322A and MCMV3068A) , Genentech	RG7667 is a combination of two mAbs that bind to glycoprotein complexes gH/gL (MCMV5322A) and pentameric gH complex (MCMV3068A). MCMV5322A is a human immunoglobulin antibody (IgG1κ) and is an affinity-matured version of MSL-109. MCMV3068A was isolated from an hybridoma screen in mice and subsequently humanized with an IgG1λ framework. Phase 2 clinical trials were completed for RG7667 (NCT01753167)
	TCN-202 , Theraclone Sciences	TCN-202 is a human mAb that targets AD-2, a linear, conserved, poorly immunogenic epitope on the N-terminal domain of HCMV gB. This mAb effectively neutralized infection and was observed to be well tolerated and non-immunogenic in initial clinical trials. However, development was discontinued after a Phase 1 adverse event (NCT01594437)
	MSL-109/Serivumab , NCRR, NIAID, Facet Biotech, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Sandoz Inc.	MSL-109 is a human monoclonal IgG isolated from a HCMV seropositive individual that recognizes the viral glycoprotein H (gH). A Phase 2/3 trial of MSL 109 was completed (NCT00000836)

CMV

- **CSJ148:** Viral CMV gB ve pentamerik gH complexin fonksiyonunu inhibe eden iki mAb birleşimi olup EBV B hücrelerinden izole edilmiş, Faz 2
- **RG7667:** glikoprotein complex ve pentamerik gH complexe bağlanan iki mAb birleşimi, Faz 2
- **TCN-202:** CMV gB ye bağlanır ve enfeksiyonu nötralize eder ancak Faz 1'de sonlandırıldı
- **MSL-109:** Viral glikoprotein H'ye bağlanır, Faz 2

Influenza

Influenza	<p>MHAA4549A (earlier known as 39.29), Genentech, Inc.</p> <p>VIS410, Visterra, Inc.</p> <p>CR6261, Crucell Holland BV and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)</p> <p>CR8020, Crucell Holland BV and Retroscreen Virology Ltd.</p> <p>TCN-032, Theraclone Sciences</p>	<p>MHAA4549A is a human immunoglobulin G1 (IgG1) mAb that binds to a highly conserved epitope on the stalk of Group 1 and Group 2 influenza A hemagglutinins and blocks the hemagglutinin-mediated membrane fusion in the endosome, neutralizing all known human influenza A strains. MHAA4549A was cloned from a single human plasmablast cell isolated from an influenza vaccinated donor. MHAA4549A is in Phase 2 clinical trials (NCT02623322)</p> <p>VIS410 targets a conserved epitope in the stem of influenza A hemagglutinin (HA). It was engineered using structural information on antibody-antigen interfaces. VIS410 is in Phase 2 clinical trials (NCT02989194)</p> <p>Isolated from a healthy, vaccinated individual using phage display selection on recombinant H5 HA, mAb CR6261 targets a highly conserved helical region in the membrane-proximal stem of HA1/HA2 from 1918 H1N1 influenza and H5N1 influenza. It uses the Ig VH1-69 germline segment. CR6261 is in Phase 2 clinical trials (NCT02371668)</p> <p>CR8020 is a broadly neutralizing influenza hemagglutinin stem-specific human mAb. CR8020 was isolated from a B cell of a donor vaccinated against influenza. A Phase 2 clinical trial was completed for CR8020 (NCT01938352)</p> <p>One of a panel of mAbs derived from memory B cells of healthy human subjects, TCN-032 targets an epitope in the ectodomain of the influenza matrix 2 protein M2e. This epitope, first identified with the isolation of the panel of mAbs including TCN-032, is highly conserved in influenza A viruses. A Phase 2 clinical study was initiated for TCN-032 (NCT01719874)</p>
-----------	--	--

Influenza

- **MHAA4549A:** Grup 1 ve 2 hemaglütinine bağlanır, membran füzyonunu bloke eder, aşılı donörün plazma hücrelerinden izole edilmiş, Faz 2
- **VIS410:** Hemaglütininde epitopu hedef alır, Faz 2
- **CR6261:** Aşılı donörden izole edilmiş, H1N1 ve H5N1 Hemaglütinini hedef alır, Faz 2
- **CR8020:** Hemaglütinini nötralize eder, aşılı donörün B hücrelerinden izole edilmiş, Faz 2 çalışması tamamlandı
- **TCN-032:** Matrix 2 protein M2'yi hedef alır, hafıza B hücrelerinden izole edilmiş, Faz 2

HIV

HIV

VRC01, NIAID

VRC01 is a broadly neutralizing antibody targeting the CD4-binding site of HIV gp120. It was isolated from memory B cells of infected individuals using a targeted flow cytometry-based approach. VRC01 is in multiple Phase 2 clinical trials (NCT02664415, NCT02568215, NCT02716675)

3BNC117, Rockefeller University, Weill Medical College of Cornell University, Brigham and Women's Hospital, and the University of Cologne

3BNC117 is a broad and potent neutralizing antibody against the CD4-binding site of the HIV-1 Env protein. 3BNC117 is being tested in multiple Phase 2 clinical trials (NCT02446847, NCT02588586, NCT02850016)

10-1074, Rockefeller University and the University of Cologne

Several antibodies including **10-1074** were isolated from B cells from a clade A-infected African donor using YU-2 gp140 trimers as bait. 10-1074 is a broadly neutralizing antibody (bnAb) that targets the V3-glycan supersite of HIV gp120. 10-1074 is currently in multiple Phase 1 clinical trials in combination with 3BNC117 (NCT02825797, NCT02511990, NCT02825797)

4E10, 2F5, 2G12, Rockefeller University

4E10, 2F5, 2G12 are broadly and potently neutralizing mAb specific for gp41. A Phase 1/2 clinical trial was completed for well-suppressed HAART-treated individuals during acute and early HIV-1 infection (NCT00219986)

PRO 140, Amarex Clinical Research, CytoDyn, Inc., National Institute on

PRO 140 is an antibody used to treat HIV targeting host CCR5 receptors. Pro 140 is in multiple Phase 2/3 trials (NCT02859961, NCT02355184,

Drug Abuse (NIDA), and Drexel University

NCT02483078, NCT02990858, NCT02438345, NCT02737306, NCT01272258)

Ibalizumab (TNX-355), Genentech

This anti-CD4 mAb is in Phase 3 trials (NCT02707861)

HIV

- **VRC01:** gp120'nin CD4 bağlayan kısmını hedef alır, enfekte bireylerin hafıza B hücrelerinden izole edilmiş, Faz 2
- **3BNC117:** env proteininin CD4 bağlayan kısmını hedef alır, Faz 2
- **10-1074:** gp120'yi hedef alan, Afrikalı enfekte genç donörden izole edilmiş, Faz 1

HIV

- **4E10, 2F5, 2G12:** gp41 için spesifik nötralizan mAb, Faz 1
- **PRO 140:** CCR5 reseptörlerini hedef alır, Faz 2
- **Ibalizumab:** anti CD4 mAb, Faz 3

RSV

RSV	Synagis (Palivizumab; MEDI-493), MedImmune (Numax, MEDI-524), MedImmune	Approved for prophylaxis in infants at high risk for RSV, Synagis is a humanized mAb of IgG1 isoform. It targets RSV glycoprotein F Motavizumab has completed Phase 3 trials for prophylaxis in infants at high risk for RSV. It is an affinity matured version of Palivizumab (NCT00129766)
	Motavizumab—YTE (MEDI-557), MedImmune	Motavizumab—YTE is an Fc-modified, half-life extended derivative of motavizumab, with amino-acid substitutions M252Y/S254T/T256E. This mAb has completed Phase 1 trials (NCT01562938, NCT01475305, NCT00578682, NCT01455402)
	MEDI8897, MedImmune	MEDI8897 is an anti-RSV antibody isolated a human B cell with significantly higher potency than palivimab and an Fc-modification to extend half-life. This mAb is in Phase 2 trials (NCT02878330)
	REGN2222, Regeneron Pharmaceuticals	REGN2222 is an IgGmAb targeting the RSV-F protein. This mAb is in Phase 3 trials for prevention of RSV in pre-term infants with lower respiratory tract infection (NCT02325791)
	ALX-0171, Ablynx	ALX-0171 is in Phase 2 trials for infants hospitalized for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection (RSV LRTI). It is a single-domain camelid-derived antibody, or nanobody

RSV

- **Palivizumab:** Yüksek riskli infantlarda profilaksi için onaylı, IgG humanize mAb, RSV gp1'i hedef alır
- **Motavizumab:** Yüksek riskli infantlarda profilaksi için Faz 3
- **Motavizumab—YTE:** Aminoasit substratlarıyla kombine edilmiş, Fc modifiye mAb, Faz 1

RSV

- **MEDI8897:** Diğerlerinden daha potent, insan B hücrelerinden izole edilmiş anti RSV mAb, Faz 2
- **REGN2222:** F proteinini hedef alan IgG mAb, preterm infantlarda alt solunum yolu enfeksiyonunun önlenmesinde, Faz 3
- **ALX-0171:** hospitalize edilen infantlarda RSV nedeniyle alt solunum yolu enfeksiyonunun tedavisinde, Faz 2

Ebola

Ebola

ZMapp, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

ZMapp is an optimized combination of three antibodies. It was given special approval for compassionate use during the 2014/2015 Ebola outbreak and is in Phase 1 trials (NCT02389192)

Zmapp: 3 antikorun optimize kombinasyonu, 2014/2015 Ebola salgınında özel onay ile kullanıldı, Faz 1

Kuduz

Rabies	CL184 (CR57 and CR4098) , Crucell	CL184 is a mAb cocktail consisting of CR57 and CR4098 , and CL184 was evaluated as a replacement for human rabies immunoglobulin (HRIG) (NCT00708084, NCT00656097, NCT0122838)
	RAB-1 (17C7) , Serum Institute of India and MassBiologics	This antibody was developed using transgenic HuMab-Mouse (Medarex) and it has been tested in multiple clinical trials in India ((CTRI/2009/091/000465 and CTRI/2012/05/002709)

CL184: 2 mAb birleşimi, Kuduz Ig yerine kullanılması amaçlandı

RAB-1: Transgenik fare teknięi ile oluřturulan human mAb, Hindistan'da kliniklerde test edildi

HCV

J Virol. 2018 Feb 7. pii: JVI.02258-17. doi: 10.1128/JVI.02258-17. [Epub ahead of print]



Monoclonal antibodies against occludin completely prevented hepatitis C virus infection in a mouse model.

Shimizu Y^{1,2}, Shirasago Y¹, Kondoh M³, Suzuki T⁴, Wakita T⁵, Hanada K¹, Yagi K⁶, Fukasawa M⁷.


- Sıkı bağlantı proteini «okludin» hepatit C virüsünün konak hücreye girmesinde ihtiyaç duyulan bir protein
- Genetik immünizasyon metoduyla 4 adet fare anti-okludin mAb oluşturulmuş
- Okludine invivo ve invitro ortamlarda yüksek afinite ile bağlandıkları, toksisite olmadan HCV enfeksiyonunu inhibe ettikleri görülmüş
- Anti okludin mAb'ların HCV tedavisinde direkt etkili antivirallerle kombine kullanılabileceği belirtilmiş

C.difficile

Biologics: Targets and Therapy

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access full text Article

REVIEW

Bezlotoxumab: an emerging monoclonal antibody therapy for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection

Bhagyashri D Navalkele¹
Teena Chopra²

This article was published in the following Dove Press journal:
Biologics: Targets and Therapy

Biologics: Targets and Therapy 2018;12:11-21

- Bezlotoxumab, C.difficile toksin B'yi hedef alarak epitelyal hasarı önler
- Randomize placebo kontrollü çalışmalarda, tek doz intravenöz 10 mg/kg dozunda verilmesinin klinik kür sağlamakta çok efektif olmadığı ancak rekürren enfeksiyon insidansını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir
- Epidemik BI/NAP1/027 suşu dahil multipl suşlara etkili, FDA onaylı
- Yan etki ve ilaç etkileşimi az

C.difficile

- 2655 hastayı içeren randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda (MODIFY 1 and 2), standart tedavinin yanında tek doz bezlotoxumabın, rekürren enfeksiyon oranlarını anlamlı derecede azalttığı gösterildi
- Rekürrens: bezlotoxumab infüzyonu sonrası 12 hafta içinde yeni atak olarak tanımlandı
- Bezlotoxumabın iyi tolere edilen ve yan etkisi az olan bir mAb olduğu gösterildi

Dengue virüs

 PLOS | NEGLECTED TROPICAL DISEASES

2018

RESEARCH ARTICLE

Neutralization of antibody-enhanced dengue infection by VIS513, a pan serotype reactive monoclonal antibody targeting domain III of the dengue E protein

Yadunanda Budigi^{1,2*}, Eugenia Z. Ong^{3,4*}, Luke N. Robinson⁵, Li Ching Ong⁶, Kirk J. Rowley⁷, Alexander Winnett⁸, Hwee Cheng Tan⁹, Sven Hobbie¹, Zachary Shriver², Gregory J. Babcock², Sylvie Alonso⁶, Eng Eong Ooi^{2,4,6}

- Çalışmada, Dengue virüs E proteinini hedef alan nötrolizan humanize mAb olan VIS513 test edildi
- Enfekte edilen fare modelinde, VIS513'ün tek terapötik dozunun viral yükü düşürdüğü ve letal enfeksiyonu önlediği gözlenmiş
- Hücre kültür sistemlerinde hayvan modellerinde direnç gösterilmemiş
- Akut Dengue virüs enfeksiyonunda mAb kullanımı ile hızlı virolojik yanıt alınabileceği sonucuna varılmış

Dengue virüs

Gelanew and Hunsperger *Virology Journal* (2018) 15:30
DOI 10.1186/s12985-018-0925-7

Virology Journal

METHODOLOGY

Open Access



Development and characterization of serotype-specific monoclonal antibodies against the dengue virus-4 (DENV-4) non-structural protein (NS1)

Tesfaye Gelanew and Elizabeth Hunsperger*

- Çalışmada NS1 proteinini hedef alan mAb üretmek için spesifik kloning vektör kullanıldı ve ELISA yöntemi için optimize edildi
- DENV-4 spesifik 3 anti-NS1 mAb identifiye edildi (3H7A9, 8A6F2 ve 6D4B10)
- DENV-4 serotip için sensitif ve spesifik olduğu, diğer tiplerle ve flavivirüslerle çapraz reaksiyon yapmadığı ve tanıda kullanılabileceği sonucuna varılmış



Novel, Broadly Reactive Anticapsular Antibodies against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Protect from Infection

Elizabeth Diago-Navarro,^a Michael P. Motley,^{a,b} Gonzalo Ruiz-Peréz,^c Winnie Yu,^a Julianne Austin,^a Bruna M. S. Seco,^d Guozhi Xiao,^d Aniska Chikhalya,^b Peter H. Seeberger,^d Bettina C. Fries^{a,b}

- Çalışmada *K.pneumoniae* inoküle edilen fareden ST258 klonunun kapsül polisakkaritini hedef alan 2 mAb üretilmiş
- Biyofilm inhibisyonu, kompleman aktivasyonu, nötrofillerin aktivasyonu, opsonofagositozisi sağladıkları, bakteri yayılımını önledikleri ve bakteri ölümüne yol açtıkları gösterilmiş
- Kapsül polisakkaritini hedef alan mAb ve aşıların üretiminin multidirençli *K.pneumoniae* enfeksiyonlarını önleme ve tedavisinde etkili olacağı sonucuna varılmış

Gelecekteki Teknikler

- İnsan-insan hibridomaları
 - Ölümsüz ve Stabil İnsan B-lenfosit Hücre Hattı
 - Ölümsüz İnsan Miyeloma Hücre Hattı
- Akış sitometrisi ile hücre sınıflandırması ve tek-tip hücre ile RT-PCR
- Hibrit hibridoma (heterohibridoma)...

Sonuç

- İmmünoloji bütün disiplinleri ilgilendiren bir bilim dalıdır, hastalıkların tanısı ve tedavisinde önemlidir
- **Monoklonal antikor teknolojisi sayesinde;**
- Yakın gelecekte daha kısa zamanda, daha spesifik ve daha yüksek afiniteye sahip antikorlar geliştirilebilecektir
- Özellikle viral enfeksiyonlara karşı profilaktik ve terapötik monoklonal antikorların kullanımı, enfeksiyonların alternatif tedavisinde iyi bir seçenek olacaktır.
- Panresistan Klebsiella tedavisinde alınan sonuçlar yüz güldürücüdür
- Klinik uygulamalar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır



**Korumak tedavi etmekten her zaman daha iyidir.
Zira kişileri hasta olmak eziyet ve külfetinden uzak tutar.**

Thomas Adams (1629)



DIKKATİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

