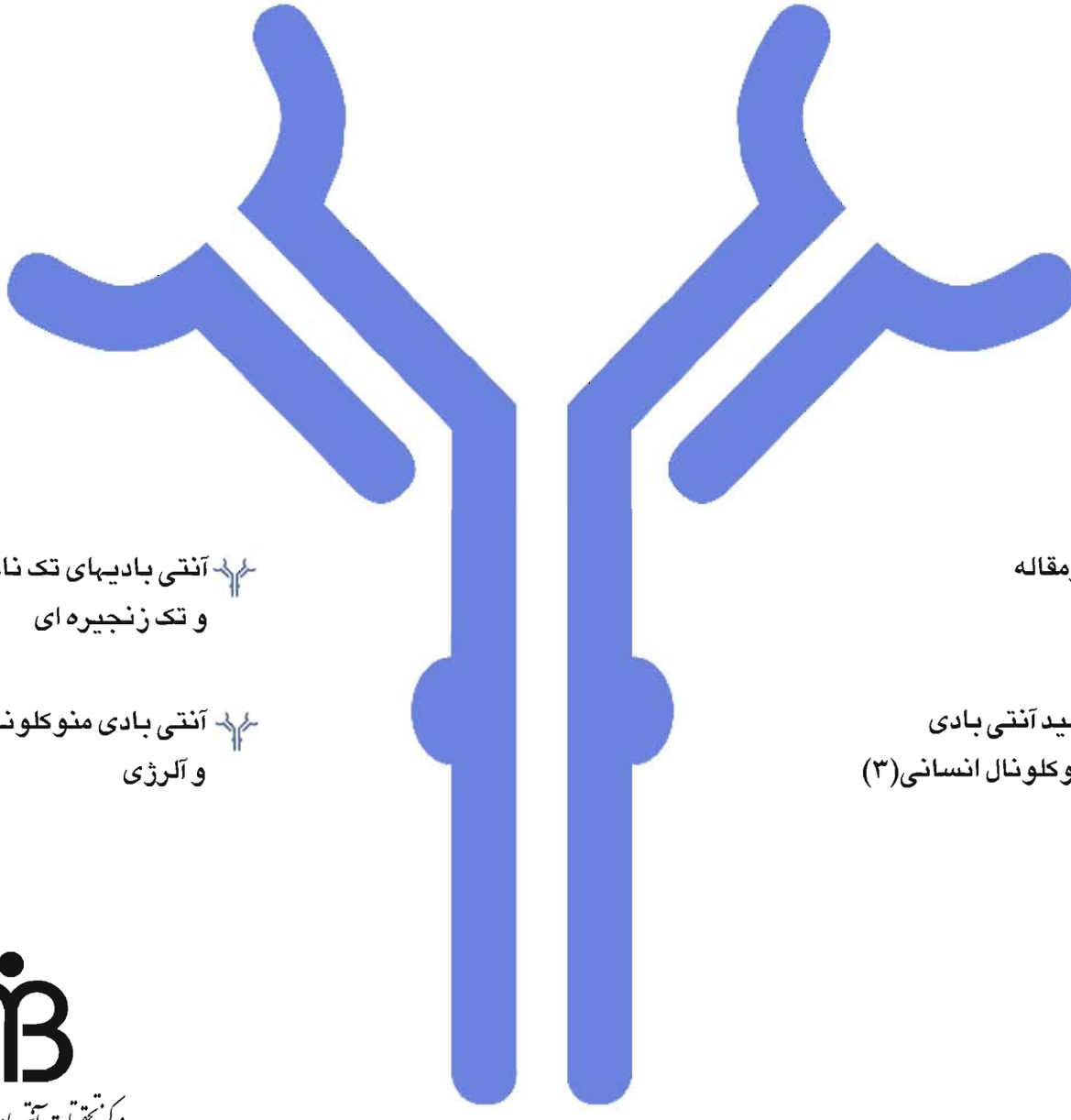
ماهنامه علمی تخصصی

آنتی بادی منوکلونال

سال اول ، شماره ۱۲

اسفندماه۱۳۸۲



سرمقاله

آنتی بادیهای تک ناحیه ای و تک زنجیره ای

تولید آنتی بادی منوکلونال انسانی(۳)

آنتی بادی منوکلونال و آلرژی

مرکز تحقیقات آنتی بادی منوکلونال

پژوهشکدهٔ ابن سینا

جهاد دانشگاهی

تک شماره ۱۰۰ تومان

بسمه تعالی

ماهنامه تخصصی آنتی‌بادی منوکلونال
سال اول، شماره دوازدهم،
اسفندماه ۱۳۸۲

صاحب امتیاز : پژوهشکده ابن‌سینا
مدیر مسئول : دکتر محمود جدی تهرانی
سر دبیر : دکتر پونه دوکوهکی
شورای علمی نشریه(به ترتیب حروف الفبا)**:**
دکتر محمد باباشمسی، دکتر رضا بهجتی، علی‌احمد بیات، دکتر محمود جدی تهرانی، دکتر لیلی چمنی، دکتر پونه دوکوهکی، دکتر امیر حسن زرنانی، دکتر فاضل شکری، دکتر محمدرضا صادقی، دکتر علی‌اکبر صبوریراقی، رویا قدس
مدیر داخلی : شمیسه اسکندری
همکاران علمی این شماره: دکتر سهیلاقره‌گزلو
همکاران اجرایی : محمد خوش‌قدم، علی رحیمی، اکرم روزبهانی، ابوالفضل زارع، فاطمه شاکری، مهدی شجاعی‌پور، علی لروند، مژده مظهری، لیلا نورزاده
طراحی جلد : اعظم سلطان‌محمدی
گسترهٔ توزیع : سراسر کشور
ترتیب انتشار : ماهنامه
روش : خبری، آموزشی
این نشریه برای شنیدن هر گونه اظهار نظر، پیشنهاد و انتقاد سازنده اعلام آمادگی می‌نماید. علاقمندان می‌توانند نقطه نظرات خود را به نشانی زیر ارسال نمایند.
تهران: بزرگراه شهید چمران، دانشگاه شهید بهشتی، انتهای بلوار، پژوهشکده ابن‌سینا
تهران: صندوق پستی، ۱۷۷- ۱۹۸۳۵
تلفن: ۲۴۰۲۰۱۱ نمابر: ۲۴۰۳۶۴۱
E-mail: jmab@avesina.ir
Website: http://www.avesina.ir

سرمقاله

دکتر محمود جدی تهرانی

بسیار مایه خوشوقتی است که اولین سال انتشار این ماهنامه را با عنایت خداوند و زحمت اساتید عضو شورای علمی نشریه و کلیه همکاران و دست‌اندرکاران در پژوهشکده ابن‌سینا با موفقیت پشت سر گذاشتیم. آنچه که همواره در انتشار این ماهنامه که اولین نشریه علمی در زمینه فن‌آوری‌های مربوط به آنتی‌بادیهای منوکلونال و پلی‌کلونال در ایران می‌باشد؛ مدنظر قرار گرفته است ارائه اطلاعات کاملاً علمی و جدید در تمام عرصه‌های تولید، تهیه و مصارف درمانی و تشخیصی این فرآورده‌های بیوتکنولوژیک جهت آشنایی هر چه بیشتر متخصصان و علاقمندان در رشته‌های مربوط بوده است. آنچه که در طی این مدت موجبات دلگرمی دست‌اندرکاران این نشریه را فراهم کرده است استقبال قابل توجه همکاران و متخصصان رشته‌های گوناگون از انتشار چنین مجموعه‌ای بوده است و امیدواریم درسال جدید نیز صاحب‌نظران با ارائه مقالات علمی، نظرات، پیشنهادات و انتقادات خود ما را در بهبود محتوا و ارائه مطالب متناسب با نیازهای جامعه علمی کشور هر چه بیشتر یاری نمایند.

لازم به ذکر است که در سال آینده شاهد تغییراتی در نحوه انتشار این نشریه خواهیم بود. در شماره‌های قبل بدلیل کمبود صفحات نشریه غالباً فضای کافی برای اتمام مطالب ارائه شده موجود نبود و از طرف دیگر بدلیل چاپ ماهیانه، افزایش تعداد صفحات نیز امکان‌پذیر نبود و این موضوع با انتقاد تعدادی از خوانندگان مواجه شده بود. لذا بر آن شدیم تا نشریه را از سال جدید بصورت دوماهه یا فصلنامه ارائه کنیم.

امید است همچنان با نظرات خود ما را در ارائه هر چه بهتر و پربارتر این نشریه یاری نمایید.

از طرف خود و کلیه همکاران، سال جدید را تبریک عرض نموده و سالی سرشار از موفقیت و بهروزی برای تمام شما خوانندگان گرامی آرزو می‌کنیم.

و من ا... توفیق

تولید آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی (قسمت سوم)

دکتر سهیلا قره‌گزلو

در ادامه مطالب شمارهٔ قبل به روش دیگری برای تولید هیبریدوماهای تولیدکننده آنتی‌بادی منوکلونال انسانی اشاره می‌شود.

ج- فیوژن سلولی متعاقب ترانسفورماسیون لنفوسیتی

در سال ۱۹۸۲، Kozbor و همکاران توانستند باموفقیت تکنیک‌های ترانسفورماسیون و فیوژن سلولی را ترکیب و هیبریدهای تولیدکننده آنتی‌بادی ضدتوکسوئید تتانوس ایجاد کنند. از طریق ترکیب این دو تکنیک از مزایای هر دو روش بطور یک‌جا سود بردند. مزیت ترانسفورماسیون سلولها ۲ تا ۸ هفته قبل از فیوژن، موجب افزایش میزان راندمان فیوژن از $۱۰^{-۷} \times ۱۰۰$ تا بیش از $۱۰^{-۷} \times ۲۰$ می‌گردد.

بنظر می‌رسد که علت عدم موفقیت برخی از موارد فیوژن مستقیم خون محیطی آن است که این سلولها در وضعیت فعال تقسیم شونده نبوده و بنابراین هسته آنها با هسته سلول میلوم در طی میتوز فیوز نمی‌گردد. در حالیکه EBV باعث می‌شود که لنفوسیت‌های B فعال گردند حتی زمانیکه ترانسفورماسیون رخ ندهد، اجازه می‌دهد که لنفوسیت‌ها بطور کارآمدتری فیوز شده و تعداد زیادتری هیبرید ایجاد می‌گردد. هیبریدهای تولید شده با این روش مشکلات ناپایداری نظیر سایر هیبریدها را دارند ولی این مشکل از طریق کلونینگ اولیه و زودهنگام قابل حل است. زیرا کلون‌های هیبریدوم‌ها قابل تکثیر بوده و مقادیر زیادتری از آنتی‌بادیهای اختصاصی را در مقایسه با سلولهای ترانسفورم شده ایجاد می‌کنند و گزارش شده است که از ۲/۵ ماه تا ۱۴ ماه پایدار هستند. آنتی‌بادیهای ترشح شده نمایانگر آنتی‌بادیهای تولید شده توسط لاین‌های ترانسفورم شده در زمان فیوژن می‌باشند. بدین ترتیب برخی از لاین‌ها تولید IgM کرده در حالیکه برخی IgG (و بویژه IgG_1) ترشح می‌کنند.

یک مرحله حساس در تمام روش‌های ذکر شده، مرحله اولیه کشت در زمانی که پروسه انتخاب در دانسیته بسیار کم سلول صورت می‌گیرد؛ می‌باشد. به منظور افزایش قدرت رشد و تکثیر سلولهای تازه ترانسفورم شده یا هیبرید شده، انواع مختلفی از سلولهای مغذی (Feeder Cells) و conditioned media مورد استفاده قرار می‌گیرد. لایه‌های مغذی در دو گروه مشخص طبقه‌بندی می‌شوند:

۱- سلولهای لنفوسیتی و رده فاگوسیتی تک هسته‌ای با منشاء انسانی یا موشی

۲- سلولهای انسانی با منشاء فیبروبلاستی جنینی.

برخی گروه‌ها عقیده دارند که این سلولها احتمال تولید لاین‌های اختصاصی تولیدکننده آنتی‌بادی را افزایش می‌دهند.

سلولهای فاگوسیتی ممکن است در پاک‌سازی بقایای سلولی حاصل از پروسه انتخاب، نقش داشته باشند و در ضمن رشد میکروارگانیزم‌های آلوده‌کننده را به حداقل برسانند.

اخیراً سیستم دیگری(برای حمایت از تحریک و تکثیرسلولهای B) تشریح شده است که بسیار کارآمدتر از آلودگی با EBV برای تحریک لنفوسیت‌های B می‌باشد. در این سیستم از ترکیب همزمان آنتی‌بادی منوکلونال ضد مولکول CD40، سلولهای $CDw32L^+$ و IL-4 استفاده می‌شود. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضدآنتی‌ژن CD40 باعث افزایش همانندسازی DNA در سلولهای B که بطور همزمان با آنتی‌ژن و یا با آنتی -Ig تحریک شده‌اند؛ می‌گردد. بر اساس مطالعات فراوان مشخص گردید که هنگامی که سلولهای B با رده سلولی فیبروبلاستی -Ltk موش که توسط رسپتور FC انسان ترانسفکت شده‌اند و به همراه آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CD40 انکوبه گردند، همانندسازی لنفوسیت‌های B افزایش می‌یابد. این امر منجر به افزایش ۳ تا ۵ برابر تعداد سلولهای B در کشت ۱۲- ۱۰ روزه گردیده از سوی دیگر بر اساس نتایج حاصل از کشت لنفوسیت‌های B درحضور سایتوکاینهای نوترکیب متعدد، نشان داده شد که IL-4 باعث تحریک قوی پرولیفراسیون سلول‌های B شده و رشد دراز مدت آن را سبب گردیده است. متعاقب آلودگی با EBV، رده‌های سلولی بطور خود بخود شروع به رشد می‌کنند. ترکیب سلولهای $CDw32L^+$، آنتی‌بادیهای ضد CD40 و IL-4 اکثریت سلولها را فعال کرده و حداقل نیمی از آنها وارد مرحله سنتز DNA شدند. بنظر می‌رسد که سلولها ترانسفورم شده در این سیستم، عمدتاً IgG و IgA ترشح می‌کنند.

۳- محدودیت‌های موجود در تکنولوژی تهیه آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی

علاوه بر مشکلات مذکور در رابطه با دستیابی به لنفوسیت‌های ایمن مناسب، عدم وجود سلولهای میلوم کارآمد و نیز کارآیی پایین پروسه نامیراسازی، مسائل دیگری در ارتباط با این تکنولوژی وجود دارد و آن مقادیر کم ایمونوگلوبولین ترشحی است که گاهاً همراه با از دست رفتن این عملکرد می‌باشد. متعاقب ترانسفورماسیون با EBV معمولاً کاهش و یا از دست رفتن ترشح آنتی‌بادی بواسطه چیرگی رشد سلولهای غیر اختصاصی نسبت به لنفوسیت‌های اختصاصی دیده می‌شود. در رابطه با هیبریدها و هتروهیبریدها علاوه بر این مطلب، مسئله از

دست دادن ژنهای ساختمانی کدکننده ایمونوگلوبولین نیز مطرح می‌باشد. هتروهیبریدها ترجیحاً کروموزوم ۱۴ واجد ژن کدکننده زنجیره سنگین را حفظ کرده در حالیکه کروموزوم ۲ را که زنجیره سبک K را کد می‌کند معمولاً از دست می‌دهند. همچنین پیشنهاد شده است که متعاقب فیوژن، ژنهای ایمونوگلوبولین انسان به کروموزومهای موش منتقل (Translocate) می‌شوند.
متأسفانه در اکثریت موارد دلایل کاهش ترشح آنتی‌بادی توسط کلونهای سلولی بطور مناسب بررسی نشده است. در اکثریت موارد سنتز ایمونوگلوبولین از طریق اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین توتال یا آنتی‌بادی اختصاصی در مایع رویی کشت بررسی شده و امکان وجود ایمونوگلوبولین در سیتوپلاسم نادیده گرفته شده است. در نتیجه افتراق بین نقص در سنتز و ترشح مشکل می‌باشد.
با توجه به مطالعات انجام شده مشخص گردیده است که عدم ترشح ایمونوگلوبولین در مورد اکثر رده‌های سلولی به همراه ترشح مقادیر کم ایمونوگلوبولین وابسته به فاکتورهای متعددی است. از فاکتورهای عنوان شده که احتمالاً در کاهش ترشح آنتی‌بادی نقش دارند، می‌توان از نقص فاکتورهای رشد و تمایز و نقص رسپتورهای آنها و نقایص ژنهای تنظیمی و ساختمانی در روند سنتز و ترشح سلولها نام برد.

پایان

به اطلاع می‌رساند ماهنامه تخصصی آنتی‌بادی منوکلونال هر ماه در سطح وسیعی در سراسر کشور توزیع می‌گردد و تاکنون ۱۲ شماره آن به چاپ رسیده است و طی این مدت مخاطبین زیادی را جلب نموده است. لذا بدینوسیله آمادگی خود را جهت پذیرش آگهی تبلیغاتی اعلام می‌دارد.
علاقمندان می‌توانند جهت کسب اطلاعات بیشتر با دفتر تبلیغات نشریات پژوهشکده ابن‌سینا تماس حاصل نمایند.
تهران: بزرگراه شهید چمران، دانشگاه شهید بهشتی، انتهای بلوار، پژوهشکده ابن‌سینا
تهران: صندوق پستی، ۱۷۷- ۱۹۸۳۵
تلفن: ۲۴۰۲۰۱۱ نمابر: ۲۴۰۳۶۴۱

آنتی بادی‌های تک ناحیه‌ای و تک زنجیره‌ای

دکتر محمد باباشمسی

آنتی‌بادی‌های طبیعی گروه IgG که توسط سلولهای B تولید می‌گردند، مشتمل بر چهار زنجیرهٔ پپتیدی، یعنی دو زنجیرهٔ سنگین و دو زنجیرهٔ سبک که هر یک به ترتیب از چهار و دو ناحیه (Domain) ایمونوگلوبولینی تشکیل شده‌اند؛ می‌باشند. این زنجیره‌ها توسط باندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل هستند. حجم بیشتر مجموعهٔ آنتی‌بادی را نواحی ثابت آن با توالی آمینواسیدی حفاظت شده در طی تکامل (Conserved) تشکیل می‌دهد و تغییر پذیری این نواحی خیلی اندک است. کلاسهای متفاوت از نواحی ثابت آنتی‌بادی، ایزوتیپ‌هایی از آنتی‌بادی با خواص عملکردی متفاوت را به وجود می‌آورند. خواص شناسایی آنتی‌بادی به عهده مناطق متغیر(V_H,V_L) درانتهای بازوها می‌باشد. هر منطقهٔ متغیر دارای سه منطقهٔ بسیار متغیر تحت عنوان CDR (Complementarity Determining Region) می‌باشد. مناطق بسیار متغیر با قرار گرفتن در کنار هم ساختار سومی را تشکیل می‌دهند که همان حفره (pocket) محل اتصال آنتی‌ژن می‌باشد. ژنوم انسان دارای اجزای چندگانه‌ای است که بخش‌هایی از مناطق متغیر ژن ایمونوگلوبولین تحت عنوان V,D,J را کد می‌کند. در طی رشد سلول B، به دلیل نو ترکیبی در این مناطق، تنوع وسیعی از قابلیت اتصال در آنتی‌بادی ایجاد می‌شود. بلوغ نهایی (مناطق متغیر آنتی‌بادیهای سطحی)سلولهای B در حضور آنتی‌ژن هدف شکل گرفته و در پروسه‌ای تحت عنوان تکامل میل اتصال (affinity maturation) اغلب آنتی‌بادی‌های مؤثر انتخاب می‌شوند.
تحول عمده‌ای که با بوجود آمدن تکنولوژی تولید آنتی‌بادی منوکلونال حادث شد ایجاد آنتی‌بادی‌های خالص با میل اتصال یکسان بود که در تحقیقات، ابزار تشخیص و درمان بیماریها به کار گرفته می‌شود. استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال در درمان به دلیل عوارض آنتی‌ژنیک آنها در انسان محدود است که می‌توان با انسانی نمودن (humanizing) آن که در شماره‌های قبل ماهنامه توسط همکاران بدان اشاره شد، تا حدی از عوارض آن کاست.
از روشهایی که می‌توان در تولید آنتی‌بادی با عوارض کم، هزینهٔ کم‌تر و نفوذ پذیری بیشتر بکار گرفت، آنتی‌بادی‌های تک ناحیه‌ای و همچنین آنتی‌بادی‌های تک‌زنجیره هستند که قابلیتی همچون آنتی‌بادی منوکلونال کامل دارند. نواحی متغیر زنجیره‌های سنگین و سبک آنتی‌بادی هر دو در اتصال به مولکول‌های آنتی‌ژن نقش دارند. اما در آنتی‌بادیهای ناقص مانند آنتی‌بادیهای تک زنجیره‌ای و تک ناحیه‌ای اتصال به آنتی‌ژن تا حدی نامتقارن است، بدین

صورت که زنجیره سبک در اتصال به سطح آنتی‌ژن، سهمی کمتر از ۵۰ ٪ را داراست. با وجود این، پژوهشگران مشاهده کردند که نواحی V_H بیان شده در باکتریها در مقایسه با آنتی‌بادی اصلی، تنها با میل ترکیبی ۱/۱۰ به مولکولهای آنتی‌ژن اتصال می‌یابند. چنین نواحی که قابلیت اتصال به آنتی ژن را دارند به نام آنتی‌بادی‌های تک‌ناحیه‌ای Domain Antibodies (dABs) نامیده شده‌اند.

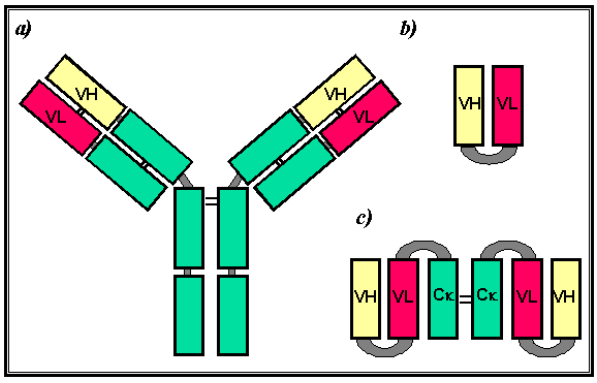
برای تهیه dABs، ابتدا موش را با یک آنتی ژن ایمن کرده و طحالش را خارج می‌سازند؛ سپس با استفاده از روش PCR و تکثیر DNA، کلیه ژنهای V_H با استفاده از DNA ژنومی طحال این موش‌ها، جدا می‌گردند. سپس، ژنهای جدا شده جهت کلون کردن، وارد ژنوم E.Coli میشوند و در این مرحله است که تنها نواحی متغیر زنجیره سنگین مورد نظر، ترشح می‌گردند.

یکی از امتیازات این فن‌آوری این است که به کشت بافت و انتخاب هیبریدوما نیازی نیست، بلکه از E.Coli استفاده می‌گردد و نواحی حامل فعالیت اتصال به آنتی‌ژن را می‌توان در مدت ۳ روز پس از برداشت طحال جانوران ایمن شده به دست آورد. حتی روش ساده‌تر این است که در سطح یک باکتریوفاژ، نواحی حامل فعالیت اتصال به آنتی‌ژن را بیان نمود و سپس فاژهایی را که بیان‌کننده ژنهای V_H هستند را با روش کروماتوگرافی جذبی و با استفاده از آنتی‌ژن متصل شده به ستون استخراج کرد.

در مقایسه با آنتی بادی‌های دست نخورده (آنتی بادی‌های طبیعی)، dABs تمایل کمتری برای اتصال به آنتی‌ژن‌ها دارند و در بسیاری از کاربردهایی که قبلا ذکر شده است جایگزینی آنها با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، محتمل به نظر نمی‌رسند؛ با این وجود، در کاربردهایی مانند ایمونوتوکسین‌های درمانی که اندازه کوچک آنها سبب تسهیل نفوذشان می‌شود بسیار سودمند خواهند بود.

نوع دیگری از آنتی‌بادیهایی که به روش مهندسی ژنتیک تهیه شده‌اند آنتی‌بادیهای تک زنجیره‌ای می‌باشند. آنتی بادیهای طبیعی و کامل، به همانگونه‌ای که در طبیعت موجودند و به عنوان فراورده‌های دارویی و یا تشخیصی بکار گرفته می‌شوند، مشتمل بر نواحی اتصال آنتی‌ژنی(Fab) و برخی از نواحی ثابت (FC) آنتی‌بادی می‌باشند. آنتی‌بادیهای غیرطبیعی تک‌زنجیره‌ای نوعی آنتی‌بادی مصنوعی هستند که در آنها نواحی اتصال زنجیره سنگین و سبک به طور شیمیایی به هم متصل شده و در باکتری تولید می‌گردند. برای تولید قطعات مناطق متغیر آنتی‌بادی تک‌زنجیره‌ای (scFv) و توالی‌های ژنی مربوط به انتهای آمینی زنجیره‌های سنگین و سبک، توسط یک پپتید اتصال‌دهنده به یکدیگر مرتبط می‌شوند. مناطق متغیر زنجیره‌های سبک و سنگین (V_H, V_L) هر دو تقریباً از ۱۱۰ اسیدآمینه تشکیل شده‌اند این دو می‌توانند توسط یک زنجیره ۱۵تایی اتصال‌دهنده (Linker) شامل ۱۲ اسیدآمینه گلایسین و ۳ اسیدآمینه سرین به یکدیگر متصل شوند تا به حد کافی قابلیت انعطاف داشته باشند. در این حالت دو ناحیه می‌توانند یک حفره (pocket) اتصال آنتی‌ژنی فعال را تشکیل دهند. اضافه نمودن منطقه ثابت زنجیره سبک (C_K) سبب ایجاد دایمر توسط باندهای دی‌سولفیدی می‌شود (شکل ۱) که باعث افزایش پایداری و استحکام میگردد.

چگونه مناطق متغیر برای ساخت scFv تهیه می‌شوند؟ در صورتی که آنتی‌بادی منوکلونال برعلیه آنتی‌ژن هدف موجود باشد، با یک روش ساده یعنی RT-PCR می‌توان توالی ژن مناطق متغیر حاصل از m RNA هیبریدوما را از لحاظ ژنی، کلون نمود. این کار همچنین به روش تکنولوژی Phage display (شکل ۲) انجام پذیر می‌باشد.



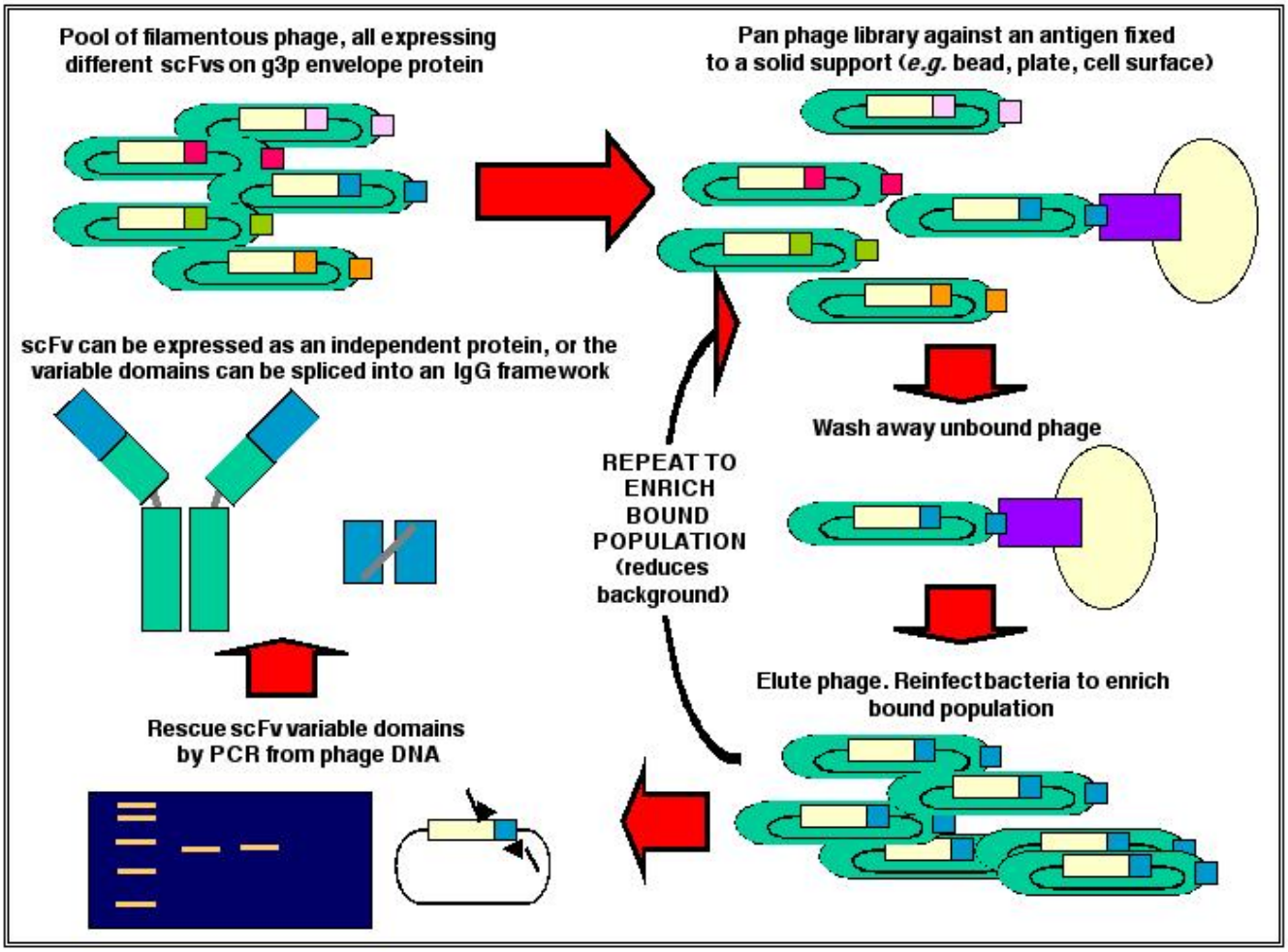
شکل (۱)

باکتریوفاژ M13 به طول ۹۰۰nm و قطر رشته‌ای ۶/۵ nm با یک ژنوم DNA تک‌رشته‌ای حلقوی قادر به سنتز ۱۰ پروتئین است. پروتئین‌های پوشش (Capsid) g3p و g8p قادر به ارائه توالی‌های پروتئین‌های خارجی فیوز شده با انتهای آمینی خود می‌باشند. می‌توان در چنین نواحی اجزای آنتی‌بادی (Fab, scFv)، پپتیدها، آنزیم‌ها و مهارکننده‌های آنزیمی را برای بیان قرارداد.

چگونه Phage display برای شناسائی scFvها با قابلیت اتصال واحد (اختصاصی) بکار گرفته می‌شود؟ یک مخزن ژنهای scFv با تکثیر توالی ژنومیک ژن‌های ایمونوگلوبولین که بصورت تصادفی برای CDR، و یا با وارد نمودن توالی‌های تصادفی خارجی در مناطق CDR بدست آمده، می‌تواند به ناحیه انتهای آمینی g3p فیوز شود. مجموعه باکتریوفاژهای با قابلیت اتصال

متفاوت، متعاقباً در باکتری قابل تکثیر می‌باشد. یک ذره باکتریوفاژی در این کتابخانه مشتمل بر فنوتیپ (ناحیه scFv متصل به capsid) و ژنوتیپ (ژن scFv- g3p در ژنوم باکتریوفاژ) می‌باشد. ارتباط ژنوتیپ و فنوتیپ در هر بار مطالعه مخزن‌های باکتریوفاژی حیاتی می‌باشد. مخزن باکتریوفاژ هر بار برای قابلیت اتصال به یک آنتی‌ژن مورد نظر باید کاملاً بررسی گردد. می‌توان این غربالگری را با اتصال باکتریوفاژ به یک پایهٔ جامد یا سطح یک سلول انجام داد و یا باکتریوفاژی که به هدف متصل میگردد میتواند در یک کشت باکتریایی متعاقباً تکثیر گردد. این تجمع باکتریوفاژی انتخابی سپس میتواند از طریق انتخاب‌های بیشتر غنی گردد. لذا امکان بدست آوردن کلون‌های اختصاصی که خواص اتصالی مورد نظر را داشته باشد وجود دارد. سپس نواحی scFv را میتوان بکمک PCR از باکتریوفاژ جدا نموده و به سیستم بیان پروتئینی مناسبی منتقل نمود.

scFv با قابلیت اتصال خوب، کوچکی مولکول و لذا نفوذپذیری بیشتر، سرعت بیشتر در تهیه آن و نداشتن ایمونوژنیسیته بدلیل حذف ناحیه Fc، کاندید مناسبی جهت جایگزینی با آنتی‌بادی منوکلونال در مصارف درمانی می‌باشد. امتیاز آنتی‌بادیهای تک زنجیره‌ای (scFv) بر آنتی‌بادی‌های تک‌ناحیه‌ای (dABs) این است که scFv تا حد قابل ملاحظه‌ای کوچکتر است و لذا نفوذ پذیری بیشتری در بافت داشته و در عین حال تمایل اتصال به آنتی‌ژن را به خوبی حفظ می‌کند. آنتی‌بادیهای تک‌زنجیره‌ای و تک ناحیه‌ای در مقایسه با آنتی‌بادیهای منوکلونال کامل مزیتی دارند که امکان استفاده وسیع از آنها را فراهم می‌سازد. این مزیت تولید آسانتر و با راندمان بهتر آنها به روش نوترکیب در باکتری یا مخمر با هزینه‌ای به مراتب کمتر است. در ضمن انجام فرآیندهای مهندسی پروتئین و ایجاد تغییرات بر روی آنها با سهولت بیشتری انجام می‌پذیرد و خالص‌سازی آن نیز آسان‌تر است.



شکل (۲)

آلرژی به بادام زمینی و آنتی‌بادی منوکلونال

آلرژی به بادام زمینی بیماری ازدیاد حساسیتی است که با علایم بسیار متنوعی مانند تهوع و استفراغ، درد شکم، برونکواسپاسم و در موارد شدید کاهش فشارخون و مرگ همراه می‌باشد. حدود ۱/۵ میلیون نفر در کشور آمریکا مبتلا به این آلرژی می‌باشند که از این تعداد ۵۰ تا ۱۰۰ نفر هر ساله به علت خوردن اتفاقی بادام زمینی موجود در محصولات تجاری جان خود را از دست می‌دهند. در حال حاضر برای درمان این بیماران اقدام قطعی وجود ندارد و نمی‌توان این بیماران را در مقابل خوردن اتفاقی بادام زمینی حفاظت کرد. تنها راه نجات زندگی این بیماران در حال حاضر عدم تماس با ماده مربوطه و استفاده از آدرنالین برای کنترل پاسخ‌های شدید است. اما حتی تزریق به موقع آدرنالین نیز ممکن است از مرگ بیمار پس از خوردن اتفاقی بادام زمینی جلوگیری نکند.

از آنجایی که تصور می‌شود مکانیسم اصلی آلرژی به بادام زمینی از طریق تولید IgE اختصاصی و اتصال آن به گیرنده با میل ترکیبی بالا (FCεRI-CD64) می‌باشد، در نتیجه جلوگیری از اثر IgE می‌تواند به درمان و یا حداقل پیشگیری در حملات حاد وشدید در این بیماران منجر شود. بتازگی محققان یک نوع آنتی‌بادی‌منوکلونال را بدست آورده‌اند که می‌تواند بر علیه اثرات آلرژیک خوردن اتفاقی بادام زمینی در بیماران حساس به آن مصونیت ایجاد نماید.

TNX-901 یک آنتی‌بادی‌منوکلونال انسانی شده با ایزوتیپ IgG_1 است که به اپی‌توپی در ناحیه CH3 از IgE می‌چسبد و اتصال این ناحیه به گیرنده‌های FCεR-I و FCεR-II را کاملاً بلوک می‌کند. در عین حال این آنتی‌بادی قادر است بیان گیرنده FCεR-I را بر سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها مهار کند و حتی می‌تواند با اختلال در سیستم‌های عرضه آنتی‌ژن در ماکروفاژها و دیگر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن جلوی پاسخ سلول‌های T را بگیرد.

محققان دریافته‌اند اگر آنتی‌بادی منوکلونال TNX-901 با دوز ۴۵۰ میلی‌گرم هر ۴ هفته یکبار بصورت زیرجلدی تزریق شود، آستانه حساسیت بیمار به آنتی‌ژنهای بادام زمینی را آنقدر کاهش می‌دهد که مصونیت مناسبی برای جلوگیری از واکنش‌های شدید متعاقب خوردن اتفاقی بادام زمینی را فراهم می‌سازد. در اولین مطالعه بالینی در مورد اثر بخشی این آنتی‌بادی‌منوکلونال (N Engl J Med 2003;348:486-9)، ۸۲ بیمار با سابقه آلرژی به بادام زمینی و تظاهرات مختلف در چند گروه تقسیم شدند. هر گروه یا TNX-901 با دوزهای مختلف و یا دارونما (Placebo) بصورت زیرجلدی و هر ۴ هفته یکبار تا ۴ دوز دریافت کردند.

اثرات بسیار امیدبخشی از این آنتی‌بادی خصوصاً با دوز ۴۵۰ میلی‌گرم مشاهده شد بطوریکه حساسیت این گروه از بیماران پس از طی یک دوره درمان با میزان قابل توجهی کاهش پیدا کرد و بیماران می‌توانستند از نصف تا حدود ۹ عدد بادام زمینی را بدون عوارض آلرژیک تحمل کنند. این میزان بسیار بیشتر از آن چیزی است که فرد غالباً در خوردن تصادفی بادام زمینی با آن مواجه می‌شود (حدود یک تا دو عدد بادام زمینی). جالب توجه است که حدود یک چهارم از بیمارانی که TNX-901 دریافت کرده‌اند بطور کامل نسبت به بادام زمینی حساسیت زدایی (desensitization) شده بودند.

اطلاعیه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
مرگ متعاقب مصرف ایمونوگلوبولین وریدی(IVIG)

به اطلاع کلیه همکاران محترم می رساند که مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها دو مورد گزارش مرگ به دنبال تزریق ایمونوگلوبولین وریدی(IVIG) دریافت نموده است. بررسی های صورت گرفته نشان داده است که فرآورده تزریق شده تغییر رنگ آشکار داشته است. به منظور پیشگیری از بروز این قبیل عوارض دارویی از همکاران محترم درخواست می گردد به نکات زیر توجه فرمایند:

۱- ایمونوگلوبولین تزریقی (IVIG) بایدکاملاً شفاف و بدون هرگونه کدورت یا تغییر رنگ باشد. در صورت مشاهده هرگونه تغییر رنگ در این فرآورده از تزریق آن جداً خودداری نمایید.

۲- تغییر رنگ فرآورده تزریقی می تواند نشان دهنده سمیت آن باشد. لذا به رنگ فرآورده های تزریقی هنگام مصرف توجه فرمایید.

۳- داروسازان محترم هنگام تحویل فرآورده های تزریقی به هرگونه علامت غیرطبیعی اعم از تغییر رنگ، کدورت و یا وجود اجسام خارجی دقت نموده، در صورت مشاهده موارد مذکور از تحویل فرآورده خودداری نمایند.

۴- پرستاران محترم هنگام تزریق فرآورده های تزریقی به دقت برچسب فرآورده را مطالعه نموده، هرگونه علامت غیرطبیعی اعم ازتغییر رنگ، کدورت و یا وجود اجسام خارجی را به دقت بررسی نمایند و در صورت مشاهده موارد مذکور، حتماً پیش از تزریق پزشک معالج را مطلع فرمایند.

۵- پزشکان محترم در صورت آگاهی از تغییر رنگ فرآورده‌های تزریقی توسط داروسا زیا پرستار، با مطالعه مراجع عمومی معتبر و بروشور فرآورده نسبت به تجویز و تزریق فرآورده ارزیابی مجدد نمایند.

از همکاران محترم تقاضا می گردد درصورت مشاهده هرگونه عارضه مشابه، با مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها (شماره تلفن: ۶۴۰۴۲۲۳) تماس حاصل فرمایند.