



آنتی بادی های منوکلونال
چالشی نوین در عرصه
زیست فناوری

عنوان و نام پدیدآور: آنتی بادیهای منوکلونال چالشی نوین در عرصه زیست فناوری / مولفان فاطمه دوامی...
(و دیگران) تحت نظارت و با مقدمه ای از فریدون مهبودی (برای) انستیتو پاستور ایران

مشخصات نشر: تهران انتشارات ناردیس، ۱۳۹۱

مشخصات ظاهری: ۱۶۲ ص، مصور، جدول، نمودار

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۲۵۹۸-۲-۳ - ۰۰۰۰ ریال

وضعیت فهرست نویسی: فیا

یادداشت: مولفان فاطمه دوامی، اعظم رحیم پور، لیلا نعمت الهی، هدی جهاندار

یادداشت: واژه نامه

موضوع: پادتن های تکگنی

شناسه افزوده: دوامی، فاطمه، ۱۳۵۸

شناسه افزوده: مهبودی، فریدون، ناظر، مقدمه نویس

شناسه افزوده: انستیتو پاستور ایران

رده بندی کنگره: QP ۵۸۶/۸۵/۲۸ ۱۳۹۱

رده بندی دیویی: ۰۷۹۸/۶۱۶

شماره کتابشناسی ملی: ۲۹۵۳۷۹۶

آنتی بادی های منوکلونال چالشی نوین در عرصه زیست فناوری

مؤلفان: دکتر فاطمه دوامی، اعظم رحیم پور

دکتر لیلا نعمت الهی، دکتر هدی جهاندار

تحت نظارت: دکتر فریدون مهبودی

ناشر: نشر ناردیس

نوبت چاپ: اول، ۱۳۹۱

تیراژ: ۱۰۰۰ نسخه

صفحه آرایشی: سپیده گرافیک

لیتوگرافی، چاپ و صحافی: مؤسسه چاپ طرح و نقش

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۲۵۹۸-۲-۳

قیمت: ۵۰۰۰۰ ریال

حق چاپ برای ناشر محفوظ است

آنتی بادی های منوکلونال چالشی نوین در عرصه زیست فناوری



مؤلفان:

دکتر فاطمه دوامی

عضو هیئت علمی مرکز تحقیقات بیو تکنولوژی / انستیتو پاستور ایران

اعظم رحیم پور

دانشجوی دکترای تخصصی بیو تکنولوژی پزشکی

دکتر لیلا نعمت الهی

دانشجوی دکترای تخصصی بیو تکنولوژی دارویی

دکتر هدی جهاندار

دانشجوی دکترای تخصصی بیو تکنولوژی دارویی

تحت نظارت و با مقدمه ای از

«دکتر فریدون مهبودی»

(رئیس و عضو هیئت علمی مرکز تحقیقات بیو تکنولوژی / انستیتو پاستور ایران)

فصل اول: جایگاه در اقتصاد دارویی، کاربردها

۱. نقش آنتی‌بادی‌های منوکلونال در اقتصاد دارویی جهان ۱۶
۲. اقتصاد سریع‌الرشد آنتی‌بادی‌های منوکلونال: احتمال بالای پذیرش نهایی ۱۸
۳. نقش مقادیر POS در تصمیم‌گیری سرمایه‌گذاران دارویی: ۲۰
۴. توضیح (POS) Probability of Success برای Abها: ۲۰
۵. کاربردهای تشخیصی و درمانی آنتی‌بادی‌های منوکلونال ۲۹
- ۵-۱. کاربردهای درمانی آنتی‌بادی‌های منوکلونال ۳۰
- ۵-۲. مکانیسم‌های درمانی آنتی‌بادی‌های منوکلونال در سرطان ۳۰
- ۵-۲-۱. ADCC ۳۰
- ۵-۲-۲. CDC ۳۱
- ۵-۲-۳. ایجاد تغییر در مسیرهای انتقال سیگنال ۳۱
- ۵-۲-۴. انتقال مولکول‌های عملکردی به بافت سرطانی ۳۱
- ۵-۳. کاربرد های درمانی غیر سرطانی آنتی‌بادی‌های منوکلونال: ۳۲
- ۵-۳-۱. بیماری‌های عفونی ۳۲
- ۵-۳-۲. بیماری‌های خود ایمن ۳۲
- ۵-۳-۳. انتقال پیوند ۳۳
- ۵-۴. کاربردهای تشخیصی آنتی‌بادی‌های منوکلونال ۳۳

فصل دوم: کلیات عملکرد آنتی‌بادی‌ها در سیستم ایمنی، ساختار کلی آنتی‌بادی‌های منوکلونال، مهندسی آنتی‌بادی‌های منوکلونال

۲. سیستم ایمنی ۳۸
- ۲-۱. ایمنی اکتسابی ۳۸
- ۲-۲. انواع پاسخ‌های ایمنی اکتساب ۳۹
۳. مکانیسم عملکرد آنتی‌بادی‌ها ۴۰
- ۳-۱. خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم میکروبی ۴۰
- ۳-۲. اپسونیزاسیون و بیگانه‌خواری با واسطه آنتی‌بادی ۴۰
- ۳-۳. سیتوتوکسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی یا ADCC ۴۰

۴۱	۳-۴. سیستم کمپلمان
۴۱	۳-۵. اعمال کمپلمان
۴۲	۴. مکانیسم عملکرد ایمنی سلولی
۴۲	۵. انواع واکنش های ایمنی سلول های T
۴۳	۵-۱. حساسیت شدید دیررس (DTH)
۴۳	۵-۲. پاسخ لئوسیت های T سیتوتوکسیک (CTL)
۴۳	۵-۳. پاسخ های ضد ویروسی
۴۳	۵-۴. پاسخ به عفونت های انگلی و التهاب آلرژیک
۴۳	۶. مشخصات کلی ساختمان آنتی بادی
۴۷	۷. اساس ویژگی و تنوع در آنتی بادی مونوکلونال: مکانیسم ژنتیکی ویژه (۶-۱۰).....
۵۴	۸. تکنیک نمایش فازری
۵۵	• تکنیک نمایش فازری
۵۵	۸-۱. معرفی تکنیک
۵۶	۸-۲. فازهای فیلامنتی
۵۶	۸-۳. نحوه نمایش آنتی بادی بر سطح فاز
۵۷	۸-۴. فرمت های نمایش فازری
۵۷	۸-۵. ساخت کتابخانه های آنتی بادی
۵۸	۸-۵-۱. کتابخانه های آنتی بادی ایمن
۵۸	۸-۵-۲. کتابخانه های آنتی بادی غیر ایمن (naive) و ستوری
۵۸	۸-۵-۳. کتابخانه های ثانویه برای بلوغ میل اتصال
۵۹	۸-۶. انتخاب و غربالگری فازها در کتابخانه های آنتی بادی
۵۹	۹. آنتی بادی کایمریک (۱۵-۱۸)
۶۱	۱۰. قطعات مهندسی شده آنتی بادی (۱۹-۲۲)
۶۴	۱۱. مزایا و معایب قطعات مهندسی شده آنتی بادی:

فصل سوم: روش های تولید آنتی بادی مونوکلونال

۶۸	۱۲. تولید آنتی بادی مونوکلونال در مایع آسیت
----	---

۱۳. تولید آنتی‌بادی منوکلونال در سیستم بیانی *E.coli* ۷۰
- ۱۳-۱. معرفی سیستم بیانی *E.coli* ۷۱
- ۱۳-۲. بیان سیتوپلاسمی ۷۱
- ۱۳-۳. ترشح پروتئین به فضای پری پلاسم و یا محیط کشت ۷۲
- ۱۳-۴. فاکتورهای موثر در بیان آنتی‌بادی‌ها در *E.coli* ۷۳
۱۴. سیستم بیانی مخمر و قارچ‌های رشته‌ای ۷۴
- ۱۴-۱. سیستم بیانی مخمر ۷۴
- ۱۴-۲. مخمرهای غیر متیلوتروفیک ۷۶
- ۱۴-۳. مخمرهای متیلوتروفیک ۷۷
- ۱۴-۴. سیستم بیانی قارچ‌های رشته‌ای ۷۸
- ۱۴-۵. تولید آنتی‌بادی در مخمرها و قارچ‌های رشته‌ای ۷۸
۱۵. بیان آنتی‌بادی منوکلونال در سلول‌های پستانداران: ۸۰
- ۱۵-۱. سیستم های بیانی: ۸۲
- ۱۵-۱-۱. سیستم بیان موقت: ۸۲
- ۱۵-۱-۱-۱. رده سلولی میزبان ۸۲
- ۱۵-۱-۱-۲. وکتورهای بیانی ۸۳
- ۱۵-۱-۲. بیان پایدار ۸۴
- ۱۵-۱-۲-۱. رده سلولی میزبان ۸۵
- ۱۵-۱-۲-۲. سلول‌های CHO ۸۵
- ۱۵-۱-۲-۳. مهارژن‌های تحریک مرگ سلولی (آپاتوزیس) با افزایش بیان ۸۶
- ۱۵-۱-۲-۴. وکتورهای بیانی ۸۶
- ۱۵-۱-۲-۵. طراحی سازه بیانی ۸۷
- ۱۵-۱-۲-۶. عوامل تنظیمی ۸۸
۱۶. تغییر در ناحیه تعیین تطابق CDR: (۵۸-۶۰) ۸۸
- ۱۶-۱. روش‌های کلی در شبه انسانی سازی (Humanization) ۹۰
۱۷. تولید آنتی‌بادی های منوکلونال انسانی به کمک موش‌های ترانسژنیک: (۶۰) ۹۳

فصل چهارم: بیوراکتورهای تولید آنتی بادی منوکلونال

۱۸. سیستم‌های بیوراکتوری برای تولید آنتی بادی‌های منوکلونال از سلول‌های پستانداران.....	۱۰۲
● مقدمه:.....	۱۰۲
۱۸-۱. سیستم‌های بیوراکتوری چسبنده:.....	۱۰۲
۱۸-۲. سیستم‌های تثبیت شده:.....	۱۰۳
۱۸-۳. سیستم‌های کشت معلق:.....	۱۰۳
۱۸-۴. روش‌های تولید در بیوراکتورها:.....	۱۰۴
۱۸-۴-۱. Batch روش.....	۱۰۵
۱۸-۴-۲. Fed-Batch روش.....	۱۰۵
۱۸-۴-۳. Perfusion روش.....	۱۰۵
۱۸-۴-۴. روش کشت پیوسته (Continuous):.....	۱۰۶
۱۸-۴-۵. فاکتورهای اصلی مورد بهینه‌سازی در کارکرد بیوراکتورها:.....	۱۰۶

فصل پنجم: گلیکوزیلاسیون و ایمونوزنیستی در آنتی بادی‌های منوکلونال، منابع اینترنتی

۱۹. تاثیر گلیکوزیلاسیون ناحیه FC از آنتی بادی‌های منوکلونال برای میزان اثر بخشی و تخریب در حضور پروتئازها (۱-۴).....	۱۱۰
۱۹-۱. بیوسنتز و هتروژنیستی در FC گلیکان‌ها.....	۱۱۰
۱۹-۲. گلیکوزیلاسیون وابسته به بیماری در IgG ها.....	۱۱۱
۱۹-۳. گلیکوزیلاسیون در IgG های نو ترکیب:.....	۱۱۲
۱۹-۴. ارتباط گلیکوزیلاسیون IgG و نقش عملکردی آن.....	۱۱۲
۱۹-۵. افزایش مقاومت در برابر پاپائین در اثر گلیکوزیله شدن FC.....	۱۱۳
۱۹-۶. تاثیر قند انتهایی در مقاومت آنتی بادی به پاپائین.....	۱۱۳
۲۰. ارزیابی ایمونوزنیستی در آنتی بادی‌های درمانی (۵).....	۱۱۳
۲۰-۱. فاکتورهای محرک ایمونوزنیستی.....	۱۱۴
۲۱. بررسی میزان شیوع ایمونوزنیستی در قیاس با شدت آن.....	۱۱۶
۲۱-۱. استراتژی‌های تعیین اثر ADA.....	۱۱۶
۲۱-۲. تکنیک‌های غیر کلینیکی ارزیابی ایمونوننیستی.....	۱۱۸

۱۱۸	 ارزیابی های <i>in silico</i> ۲۱-۳
۱۱۸	 روش های ارزیابی <i>in vitro</i> ۲۱-۴
۱۱۹	 منابع اینترنتی مهندسی آنتی بادی : ۲۱-۵
۱۲۰	 سایت های مختص آنتی بادی ۲۱-۵-۱
۱۲۲	 بانک های اطلاعاتی ارزیابی ساختاری ■
۱۲۲	 بانک های اطلاعاتی مدلسازی به روش همولوژی و Docking ■

فصل ششم: روش های تخلیص، فرمولاسیون، پایدارسازی، کونژوگه های ایمنی

۱۲۶	 تخلیص منوکلونال آنتی بادی ها (۱,۲) ۲۲
۱۲۷	 ۲۲-۱ خالص کردن آنتی بادی با کروماتوگرافی تمایلی بوسیله پروتئین A و G
۱۲۸	 ۲۲-۲ (Ion Exchange chromatography) کروماتوگرافی تعویض یونی
	 ۲۲-۳ (Hydrophobic Interaction Chromatography (HIC):
۱۳۰	 (کروماتوگرافی بر هم کنش هیدرو فوبی)
۱۳۰	 ۲۲-۴ Gel Filtration Chromatography
۱۳۰	 ۲۲-۵ تخلیص IgM
۱۳۱	 ۲۲-۶ تخلیص قطعات آنتی بادی (antibody fragments)
۱۳۴	 ۲۲-۷ تخلیص منوکلونال آنتی بادی ها برای کار بردهای درمانی
۱۳۴	 ۲۳ کروماتوگرافی و دارو رسانی آنتی بادی های منوکلونال (۳)
۱۳۴	 ۲۳-۱ مقدمه:
۱۳۵	 ۲۳-۲ ویژگی های حائز اهمیت از آنتی بادی ها در فرمولاسیون و دارو رسانی:
۱۳۶	 ۲۳-۳ موضوعات مشترک حائز اهمیت در فرمولاسیون آنتی بادی ها:
۱۳۶	 ۲۳-۴ موضوع پایداری در فرمولاسیون آنتی بادی:
۱۳۷	 ۲۳-۴-۱ اکسیداسیون:
۱۳۷	 ۲۳-۴-۲ دامیده شدن:
۱۳۸	 ۲۳-۴-۳ آگریگاسیون (تجمع پروتئینی):
۱۳۹	 ۲۳-۴-۴ فرگشته شدن:
۱۳۹	 ۲۳-۵ روش های پایدار سازی فرمولاسیون های آنتی بادی:

۱-۵-۲۳. لیوفیلیزه کردن.....	۱۴۰
۲-۵-۲۳. سیستم‌های داروسازی پلیمری.....	۱۴۰
۲۴. کونژوگه‌های ایمنی.....	۱۴۰
۱-۲۴. کونژوگه‌های پپتیدی و پروتئینی.....	۱۴۱
۲-۲۴. کونژوگه‌های دارو - آنتی‌بادی.....	۱۴۴
۳-۲۴. کونژوگه‌های رادیوایزوتوپ - آنتی‌بادی.....	۱۴۵
۴-۲۴. کونژوگه‌های آنتی‌بادی - حاملین دارو.....	۱۴۶

فصل هفتم: روش‌های معمول در تعیین ویژگی آنتی‌بادی‌های منوکلونال از دیدگاه QC

۲۵. تست‌های لازم جهت تعیین ویژگی آنتی‌بادی‌های منوکلونال (۱-۵).....	۱۵۰
۱-۲۵. تست‌های تعیین ویژگی ساختاری.....	۱۵۰
۲-۲۵. تست‌های ارزیابی فیزیکو شیمیایی.....	۱۵۰
۱-۲۵. تست‌های تعیین ویژگی ساختاری.....	۱۵۱
۱-۱-۲۵. ترکیب آمینواسید و تعیین ضریب جذب (یا خاموشی).....	۱۵۱
۱-۱-۲۵. سکانس آمینواسیدی و نقشه پپتیدی.....	۱۵۱
(Amino Acid Sequence And Peptide Mapping).....	۱۵۲
۳-۱-۲۵. سکانس آمینواسید انتهایی (Terminal Amino Acid Sequence).....	۱۵۳
۴-۱-۲۵. گروه‌های سولفیدریل و پل‌های دی سولفیدی.....	۱۵۳
(Sulfhydryl Group(S) And Disulfide Bridges).....	۱۵۳
۵-۱-۲۵. ساختار کربوهیدراتی (Carbohydrate Structure).....	۱۵۴
۲-۲۵. تست‌های ارزیابی فیزیکو شیمیایی.....	۱۵۶
۱-۲-۲۵. پروفایل‌های اسپکتروسکوپیک.....	۱۵۶
۲-۲-۲۵. وزن و اندازه مولکولی.....	۱۵۶
۳-۲-۲۵. الگوی ایزومری.....	۱۵۸
۳-۲۵. تجمع پروتئینی.....	۱۵۸

۲۶. تعیین خصوصیات (Characterization) آنتی‌بادی منوکلونال

۱۵۹	براساس پروتکل EMA
۱۵۹	۲۶-۱. تعیین خصوصیات فیزیکوشیمیایی Physicochemical characterisation
۱۵۹	۲۶-۲. تعیین ویژگی‌های ایمنولوژیک Immunological properties
۱۶۰	۲۶-۳. فعالیت بیولوژیک Biological activity
	۲۶-۴. میزان خلوص، نوع ناخالصی‌ها و عوامل آلوده کننده
۱۶۰	Purity, impurity and contaminants
۱۶۱	۲۶-۵. تعیین کمیت آنتی‌بادی Quantity
۱۶۱	۲۷. تعیین ویژگی (specifications)

قرن بیستم را با شکوفایی دوران رشد علوم زیستی پشت سر گذاشته و به قرن بیست و یکم بعنوان قرن توسعه دانش فنی علوم زیستی ورود پیدا می‌کنیم. شناسایی ساختار DNA در اواخر دهه ۱۹۵۰ و انتقال ژن به باکتری در اوایل دهه ۱۹۷۰ میلادی به انقلابی در علوم زیستی منتهی گشت. در این دهه جرج کوهر (George Kohler) و سزار میلستین (Cesar Milstein) موفق به تهیه آنتی‌بادی مونوکلونال گردیدند. این موفقیت، آن‌ها را در زمره برندگان جایزه نوبل قرار داد. این پدیده در ابتدا بعنوان گلوله معجزه‌گر "Magic bullet" معرفی گردید. آنتی‌بادی‌ها بعنوان پروتئین‌هایی که توسط سلول‌های لنفوسیتی B تولید می‌گردند راه را برای درمان بیماری‌های صعب‌العلاج و سرطانی باز نمودند.

تا اوایل دهه ۱۹۸۰ شاید کم‌تر کسی بود که می‌توانست رشد اقتصادی ناشی از ورود مونوکلونال آنتی‌بادی‌ها در عرصه سلامت را پیش‌بینی کند. در اولین گام‌ها، بکارگیری آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در تشخیص بیماری‌ها موجب افزایش اختصاصیت و حساسیت کیت‌های تشخیص گردید. چندی از حضور این فرآورده‌ها به بازار نگذشته بود که راه درمان را نیز تسهیل نمود و اولین آنتی‌بادی‌های در سال ۱۹۸۶ برای درمان بیماری‌ها بکار گرفته شد. مقالات چاپ شده در زمینه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال از سال ۱۹۸۶ از تعداد ۲۰۰۰ به ۸۰۰۰ در سال ۲۰۰۸ رسید و تعداد Patent در همین سال‌ها به ترتیب ۹۰۰۰ و ۳۲۰۰۰ بود. پر واضح است که چنین رشدی نشانی از آینده‌ای روشن برای اینگونه فرآورده‌ها می‌باشد.

دیری نپایند که از تعداد قریب ۱۵۰ فرآورده نو ترکیب بالغ بر ۳۰ درصد آن به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاص پیدا کرد. امروزه ۳۸٪ از بازار داروهای بیولوژیک که قریب ۴۳ میلیارد دلار می‌باشد به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاص پیدا کرده است. شایان ذکر است که در سال‌های گذشته همواره ۳ فرآورده پر فروش داروهای نو ترکیب در بازار جهانی به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال متعلق بوده که نشان از تأثیر گذاری آن بر اقتصاد جهانی و هم‌چنین نقش آن در ارتقاء سلامت جامعه بوده است. از طرفی رشد بیوتکنولوژی مخصوصاً دارونی در ایران در ۱۵ سال گذشته گوی سبقت را از کشورهای منطقه ربوده در قاره آسیا رتبه سوم و چهارم را به خود اختصاص



داده است. تنها ۱۲ کشور توانسته‌اند موفق به عرضه داروهای بیوتکنولوژی در جهان گردند که ایران در زمره آن‌ها است و تنها ۷ کشور در زمینه آنتی‌بادی‌های منوکلونال پا به اقتصاد دارو باز نموده‌اند که ایران هشتمین خواهد بود. با توجه به زیرساختارهای لازم در کشور مخصوصاً در تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال بزودی شاهد ورود حداقل ۵ داروی منوکلونال از ۳۵ داروی موجود در بازار جهانی در سال ۱۳۹۲ خواهیم بود. کتاب موجود، طور جامع و کامل بخش‌های مختلف آنتی‌بادی‌های منوکلونال از بعد اقتصادی گرفته تا تولید و کنترل کیفی را پوشش داده است. نگاه محصول‌گر و عملگر به مقوله آنتی‌بادی‌های منوکلونال در این کتاب می‌تواند خوانندگان وسیعی از طیف صنعتگر، سرمایه‌گذار، دانشجو، سازمان‌های نظارتی و پژوهشگر را در برگیرد. بدون شک در دوران انقلابی حرکت‌های دانش بنیان در جهان و شروع نسیم آن در کشور بدون نگاه اقتصادی بر علم، نمی‌توان جایگاه علم را در بدنه جامعه نهادینه نمود. بجا است که از تهیه‌کنندگان این مجموعه بعنوان جمعی که رشد این تکنولوژی در کشور را تسریع می‌نمایند و این‌که می‌توانند جهت دهندگان حرکت‌های علمی در بین پژوهشگران و دانشجویان باشند تقدیر نمود و شاهد فعالیت‌های بیش‌تری در آینده نه چندان دور از این گروه باشیم.

دکتر حسن انصاری
دکتر فریدون مهدی
رئیس مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی
انستیتو پاستور ایران

