

İnfeksiyon Hastalıkları ve Monoklonal Antikorlar

Doç. Dr. Çiğdem EROL

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

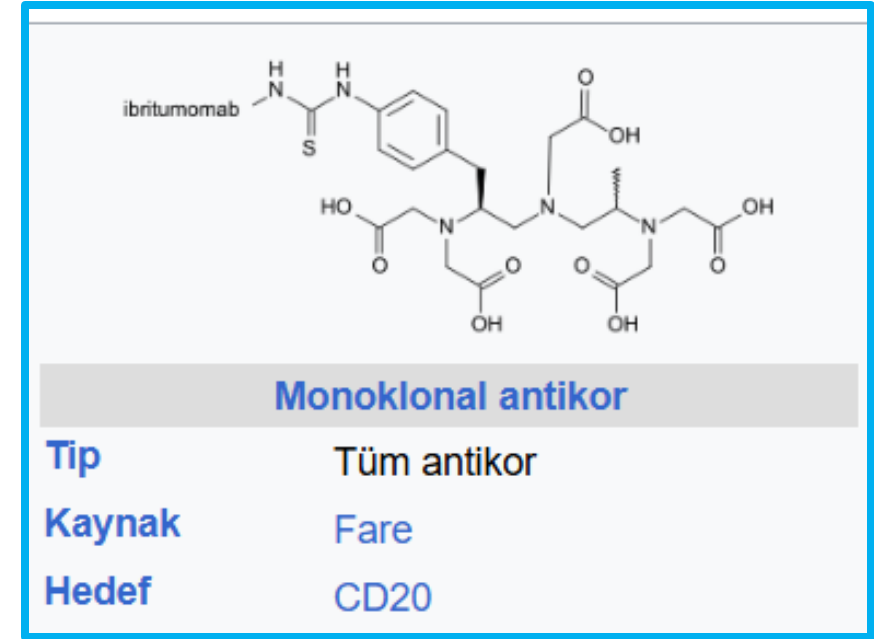
Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi

Monoklonal antikorlar

- Monoklonal antikorlar (mAb'ler), belirli bir antijene (epitopa) karşı pratik olarak mutlak özgüllüğe (tek özgüllüğe) sahip immünoglobulinlerdir.
- Tek bir antikor oluşturan B-lenfosit hücre klonundan üretildikleri için “monoklonal” olarak adlandırılırlar.
- Üretilen her bir monoklonal antikor (mAb) kesin olarak birbiriyle benzerdir.

- Araştırma amaçlı Mab.....Terapötik ajanlar (Son 30 yılda)
- Kişiselleştirilmiş tedavi ve hastalıkların hedefe yönelik tedavisi *
(Modern tıbbın devrim niteliğindeki yeteneklerinin temeli)
- Monoklonal antikörlerin adlandırılması onların kökenine göre yapılır:
 - murin (-omab),
 - kimerik (-ximab),
 - insanlaştırılmış (-zumab)
 - rekombinant (-umab)

1. Murin Monoklonal Antikorlar (-omab)



- **Kaynak:** Fare (mouse) hücrelerinden üretilir.
- %100 fare antikoru içerir.

!!! İnsan vücudu bu antikorları “yabancı” olarak tanır ve onlara karşı **immün yanıt** geliştirir. Buna **HAMA (Human Anti-Mouse Antibody)** yanıtı denir.

- **Sonuç.....** Antikor hızla temizlenir, etkinliği azalır; ayrıca alerjik reaksiyon (hatta anafilaksi) riski yüksektir.
- **Örnek:** *Ibritumomab tiuxetan* (Zevalin) (non-Hodgkin tedavisi)

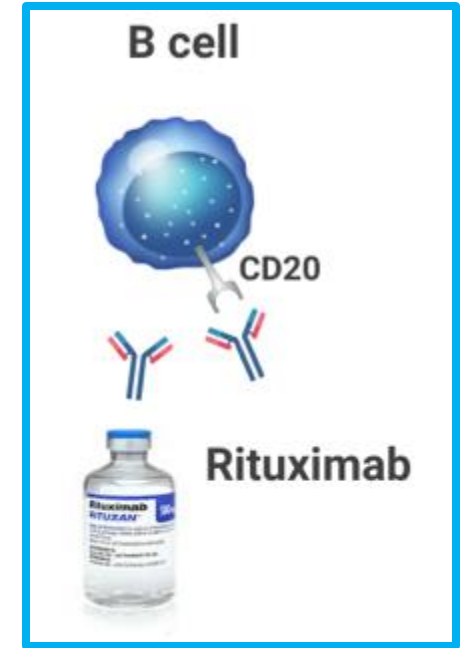
2. Kimerik Monoklonal Antikorlar (-ximab)

- **Kaynak:** Fare + insan kombinasyonu.
(murin Fc bölgeleri, insan Fc bölgeleri ile değiştirilmiş)
- %65 insan, %35 fare antikoru.
 - Fareden alınan **değişken bölgeler** (antijen tanıyan kısım),
 - İnsandan alınan **sabit bölgeler** ile birleştirilmiştir.

*** Fareye özgül kısmı azaltıldığı için bağışıklık sistemi daha az tepki verir.

!!! Yine de immün reaksiyon gelişebilir.

- **Örnek:** *Rituximab* (lenfoma ve romatoid artrit ribi romatolojik hastalıkların tedavisinde).

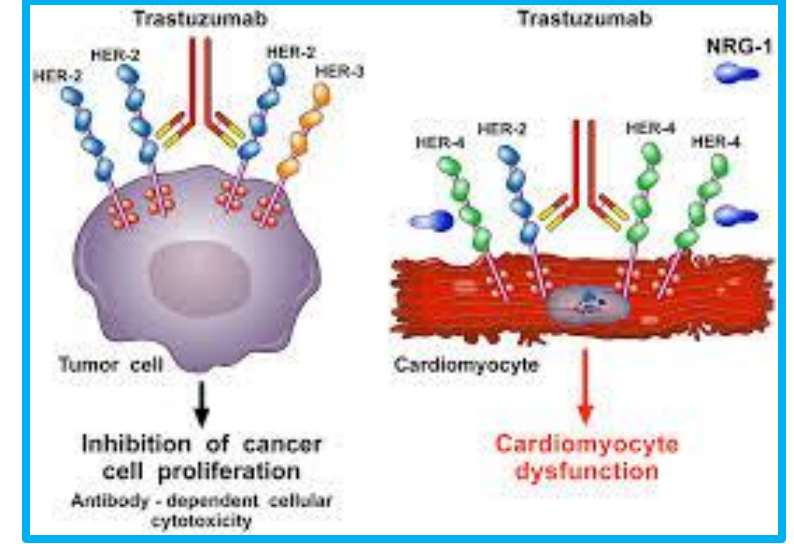


3. İnsanlaştırılmış Monoklonal Antikorlar (-zumab)

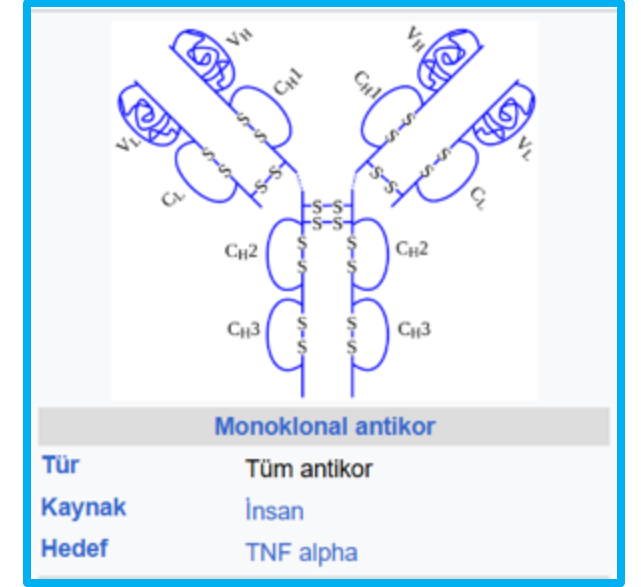
- **Kaynak:** Büyük oranda insan, küçük bir kısmı fare.
 - %90–95 insan, sadece **komplemanterlik belirleyici bölgeler (CDR)** fareden alınır.
 - murin protein halkalarının insan immünoglobulinlerine eklendiği “insanlaştırılmış” antikorlar
- *** Çok daha az immünojenik

Örnek:

- *Trastuzumab* (Herceptin, meme kanseri tedavisinde),
- *Daclizumab* (CD 25/IL-2 res. Ab; rejeksiyon inh., T h.li lösemi ve ağır üveit tedavisi)

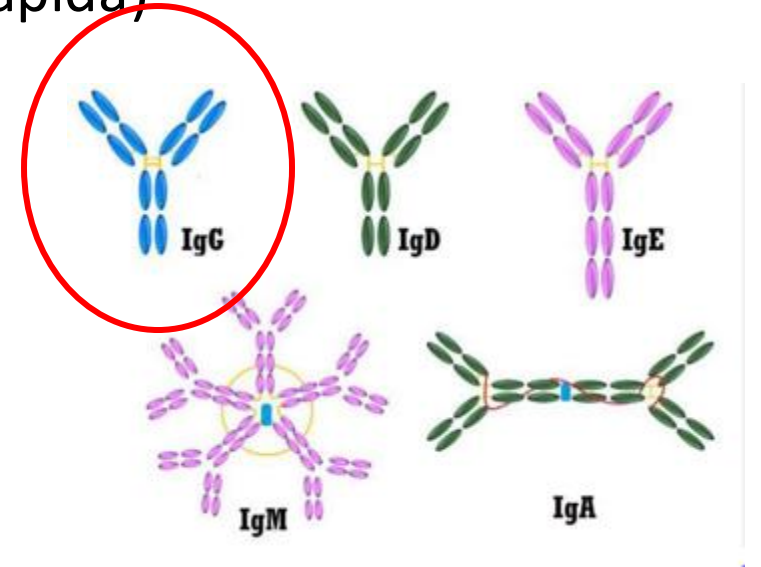


4. Rekombinant Monoklonal Antikorlar (-umab)



- **Kaynak:** %100 insan genetik materyalinden üretilir.
- **Teknoloji:**
 - **Transgenik fareler** (DNA'sı insan antikorunu üretecek şekilde değiştirilmiş fareler),
 - Veya **in vitro rekombinant DNA teknolojileri**.
- ***En düşük immünojenisite, en yüksek tolerabilite.
- !!! Üretim süreci çok pahalı ve karmaşıktır.
- **Örnek:**
 - *Adalimumab* (Humira, romatoid artrit, Crohn hastalığı),
 - *Pembrolizumab* (Keytruda, kanser immünoterapisinde).

- Monoklonal antikorlar IgG sınıfına ait
 - gG1 → ADCC ve CDC aktivitesine sahip (çoğu mAb bu yapıda)
 - IgG2 ve IgG4 → CDC'yi zayıf aktive eder
 - IgG3 → Güçlü CDC aktivatörü
- Bu sınıftaki monoklonal antikorlar,
 - optimal farmakokinetik özellikler,
 - stabilite,
 - düşük immünojenisite (özellikle rekombinant formlar),
 - düşük toksisite profili ve
 - çeşitli antijenleri hedefleyen spesifik antikorların geniş ölçekli üretim kapasitesi ile karakterize



Monoklonal antikorların etki mekanizmaları;

1. Doğrudan hücre toksisitesi,

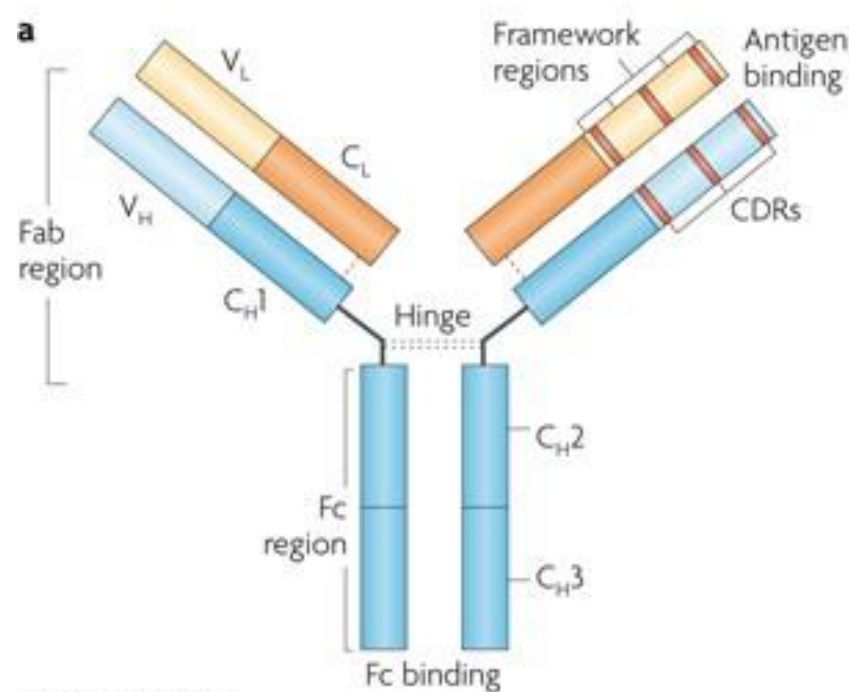
2. Bağışıklık aracılı hücre yıkımı

(kompleman aracılı sitotoksosite – CDC, antikor aracılı fagositoz – ADCP, antikor aracılı hücresel sitotoksosite – ADCC),

*Bağışıklık aracılı hücre yıkımı, antikorların Fc bölgelerinin bağlanmasıyla NK hücreleri ve makrofajlar gibi hücrelerin aktive edilmesiyle tetiklenir.

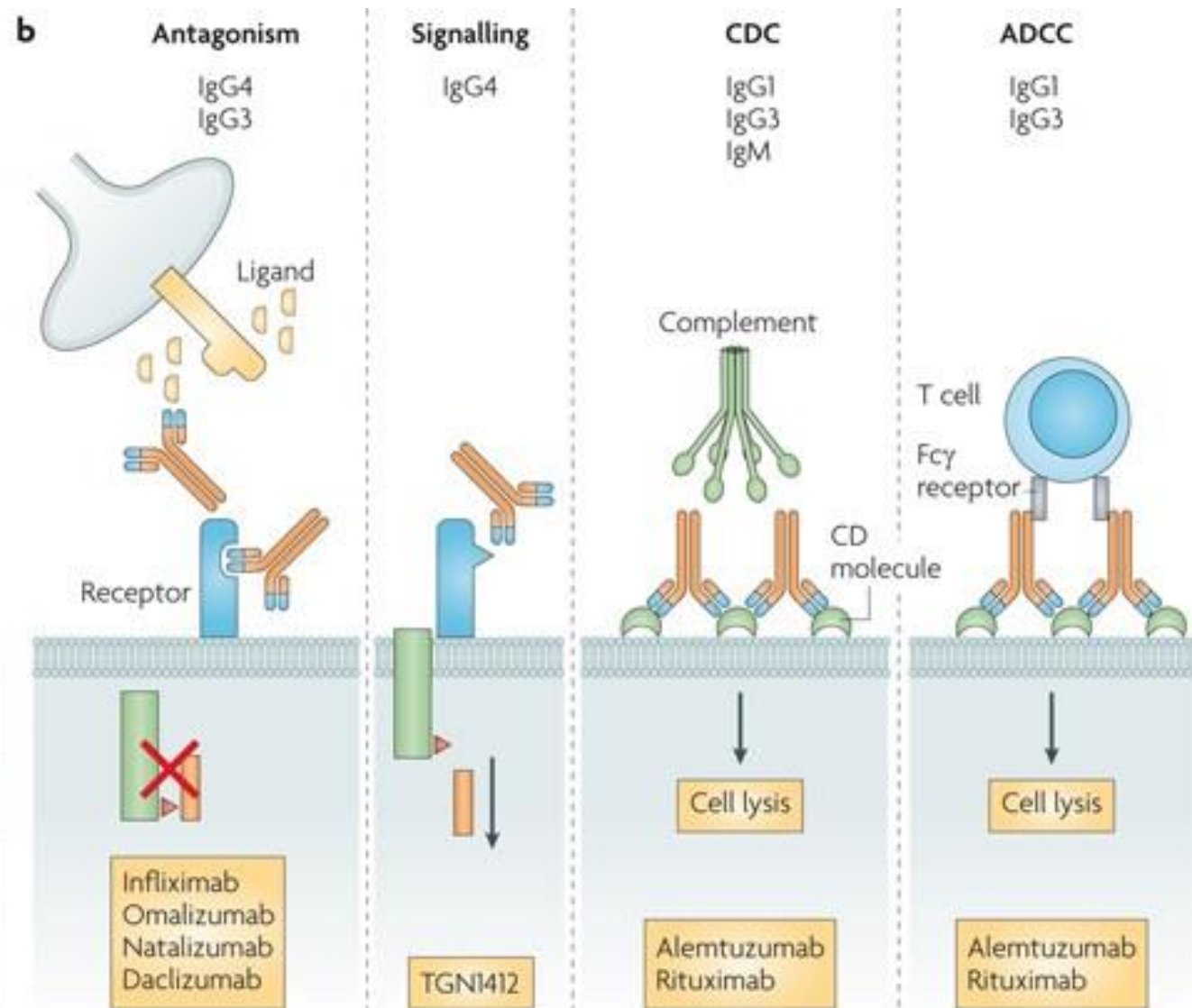
3. Damar yıkımı,

4. İmmünomodülatör işlevler.



Types of mAbs

Murine	Entirely murine amino acids	'o' = mouse e.g. muromonab
Chimeric	Human constant (C) + murine variable (V) regions	'xi' = chimeric e.g. rituximab
Humanized	Murine complementarity determining regions (CDRs)	'zu' = humanized e.g. alemtuzumab
Human	Entirely human amino acids	'u' = human e.g. adalimumab



İki farklı hedefi aynı anda tanıyabilen **bispesifik monoklonal antikorlar (bs-mAb)**

- Birçok hastalığın patofizyolojisi karmaşık etkileşimlerle şekillenir
- Bu yaklaşım, tedavi etkinliğini artırmayı amaçlar
 - Birden fazla hücre yüzeyi reseptörünün inhibisyonu,
 - Birden fazla ligandın blokajı,
 - Reseptörlerin çapraz bağlanması,
 - Normalde Fc reseptörleri olmayan T hücrelerinde bu reseptörlerin işlevsel hale getirilmesi.

****Teorik olarak çok avantajlı ancak;**

- bu tür antikorların tasarlanması,
- üretilmesi ve
- -klinikte uygulanması hâlâ bilim dünyası için büyük bir zorluk!!!

Yan etkiler

- Pichler (2006) ve Demlova (2016) tarafından sınıflandırılmıştır:
 - Alfa-tip reaksiyonlar: Yüksek dozda sitokin salınımına bağlı belirtiler.
 - Beta-tip reaksiyonlar: IgG, IgE veya T hücre aracılı alerjik reaksiyonlar (ani veya gecikmeli).
 - Gama-tip reaksiyonlar: Bağışıklık sistemi dengesizlikleri, otoimmünite veya alerjik/atopik tablolar.
 - Delta-tip reaksiyonlar: Hedef antijenin başka hücrelerde de bulunması nedeniyle çapraz reaksiyonlar.
 - Epsilon-tip reaksiyonlar: İmmünolojik olmayan yan etkiler.

Monoklonal Antikorların Terapötik Spektrumu

- İlk geliştirilen monoklonal antikorların birçoğu...immünomodülatör ajanlar
 örn. organ nakli sonrası gelişen rejeksiyonlarda rol oynayan CD4 veya CD3 lenfositleri gibi belirli immün hücreleri hedefler
- Sonrasında, özellikle otoimmün hastalıkların hücresel ve dokusal hasarında kritik rol oynayan sitokinlere karşı antikorlar ;
 - Romatoid artrit,
 - Ankilozan spondilit,
 - İnflamatuvar bağırsak hastalıkları,
 - Multipl skleroz,
 - Psöriasis...

- Onaylanmış kullanım alanları arasında:
 - Kardiyovasküler hastalıklar,
 - Solunum yolu hastalıkları,
 - Hematolojik ve nefrolojik hastalıklar,
 - İmmünoloji ve onkoloji,
 - Nadir hastalıklar (ör. paroksizmal nokturnal hemoglobinüri)
 - **ENFEKSİYON HASTALIKLARI !!!**

Monoklonal Antikorların Enfeksiyon Hastalıklarının Tedavisindeki Kullanımı

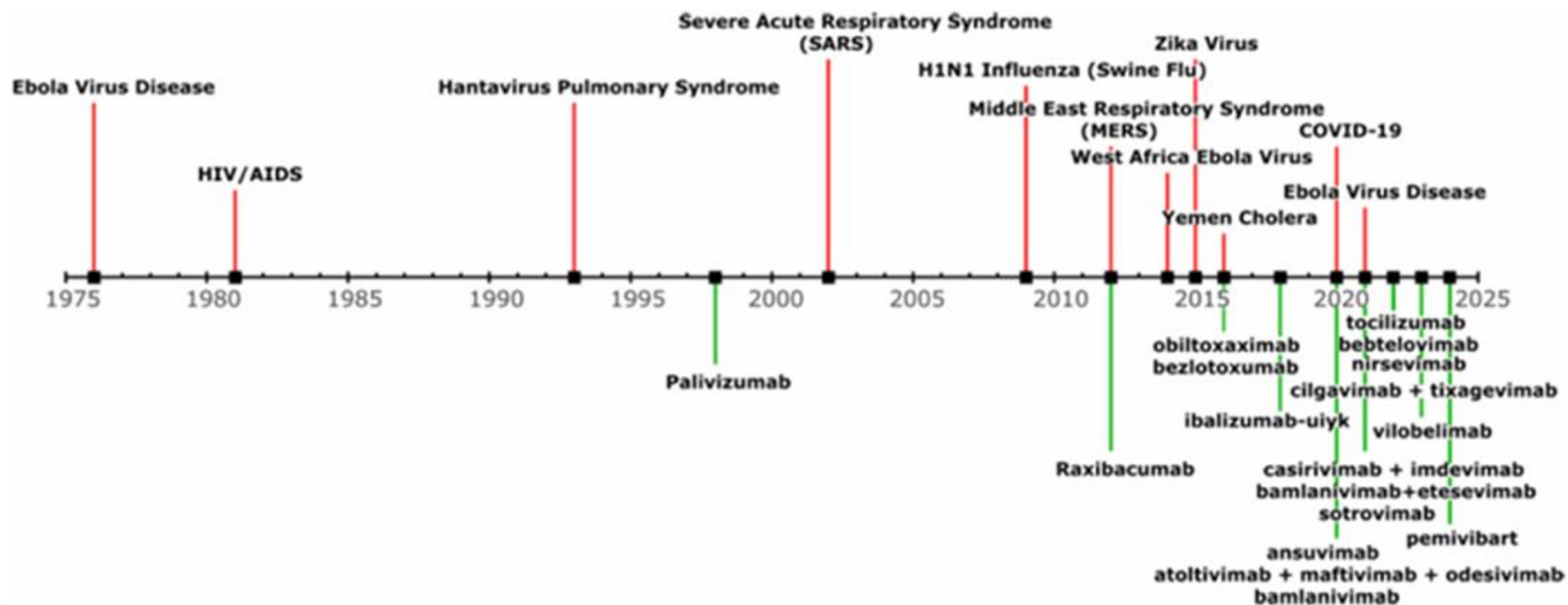
Gümüzde en bilinen kullanım alanları;

- Solunum yolu viruslarına karşı

(COVID-19 tedavisi-maruziyet sonrası profilaksi!, Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) kaynaklı bronşiolitin önlenmesi,..)

- İlaç dirençli HIV enfeksiyonunun tedavisi,
- Kuduz virüsü maruziyeti,
- Akciğer şarbonu,
- *Clostridium difficile* kaynaklı tekrarlayan diyarenin önlenmesi,
- *Escherichia coli*'nin neden olduğu atipik hemolitik üremik sendrom.

- 1970'lerde Köhler ve Milstein.... monoklonal antikörlerin (mAb'lerin) üretimini mümkün kılan **hibridoma teknolojisinin**
- 100'den fazla onaylı mAb mevcut
- Az sayıda mAb ilacı enfeksiyon hastalıklarının tedavisi veya önlenmesinde kullanılmakta
- 2025 yılı itibarıyla, tam FDA onayı alan patojenleri hedefleyen mAb sayısı halen <10
- **Solunum sinsityal virüsü (RSV)** enfeksiyonunun önlenmesi, **şarbon** enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisi, ***Clostridioides difficile*** enfeksiyonunun tekrarlamasının önlenmesi ve **Ebola virüsü (EBOV)** enfeksiyonunun tedavisi ve **ilaca dirençli HIV tedavisi** yer almaktadır.



İlaç (ticari adı; şirket)	Hedef	Format	Teknoloji	Endikasyon	FDA Onay Yılı
Palivizumab (Synagis; MedImmune/AbbVie)	RSV	İnsanlaştırılmış IgG1	Hibridoma	RSV enfeksiyonunun önlenmesi	1998
Raxibacumab (ABthrax/Anthrax; GlaxoSmithKline/Human Genome Sciences)	<i>Bacillus anthracis</i> PA	İnsan IgG1	İnsan scFv faj görüntüleme kütüphanesi	Şarbon enfeksiyonu	2012
Bezlotoxumab (Zinplava; Merck & Co.)	<i>Clostridioides difficile</i> enterotoksin B	İnsan IgG1	Transgenik fareler	<i>C. difficile</i> enfeksiyonunun tekrarlamasının önlenmesi	2016
Oblitoxaximab (Anthem; Elusys Therapeutics)	<i>B. anthracis</i> PA	Kimerik IgG1	Hibridoma	İnhalasyon yoluyla şarbonun önlenmesi	2016
Ibalizumab (Trogarzo; TaiMed Biologics)	CD4 reseptörü (domain 2)	İnsanlaştırılmış IgG4	Fareler	HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi	2018
Ansuvimab (Ebanga; MedImmune/Ridgeback Biotherapeutics)	Ebola glikoprotein	İnsan IgG1	İnsan	Ebola enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisi	2020
Atoltivimab, maftivimab ve odesivimab (Inmaze; Regeneron Pharmaceuticals)	Ebola glikoprotein	İnsan IgG1	Transgenik fareler	Ebola enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisi	2020

Yıl	Antikor (ticari ad)	Hedef / Patojen	Endikasyon	FDA tarihi
2025	Clesrovimab-cfor (Enflonsia)	RSV F proteini	Bebeklerde RSV alt solunum yolu hastalığının önlenmesi (tek doz koruyucu mAb)	9 Haz 2025. FDA Access Data+2Merck.com+2
2023	Nirsevimab-alip (Beyfortus)	RSV F proteini	Tüm bebeklerde ve belirli 24 aya kadar çocuklarda RSV önlenmesi (tek doz uzun etkili mAb)	17 Tem 2023. astrazeneca.com+1

COVID-19

- Aşılar pandemiyi kontrol altına almada temel araç
- mAb'ler özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler veya ciddi hastalık riski taşıyan gruplar için önemli bir tamamlayıcı rol oynamakta
- Geniş ölçekte nötralizan etki gösteren mAb'ler, gelecekteki pandemilere hazırlıkta da kritik rol oynayabilir !!!

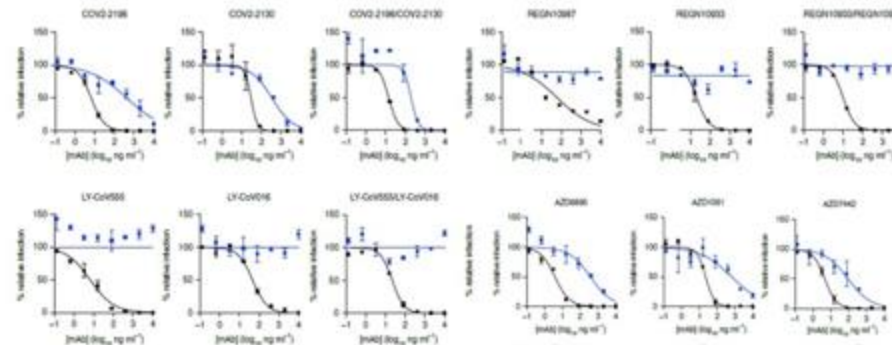
Hedef bölge: Spike proteini

- SARS-CoV-2'nin konak hücreye girişinde kritik olan yapı, **spike (S) proteinidir**. Özellikle, **reseptör bağlanma bölgesi (RBD)**, ACE2 reseptörüne bağlanma sürecinde anahtar rol oynar. Bu nedenle, nötralizan mAb'lerin büyük çoğunluğu RBD'yi hedefler.
- Bazı antikorlar doğrudan **ACE2 bağlanma yüzeyini** engeller.
- Diğerleri, spike proteinin yapısal değişimlerini kısıtlayarak füzyonu bozar.

- Casirivimab + Imdevimab (REGEN-COV):** İlk onaylanan mAb kokteyllerinden biridir. Çift hedefleme ile viral kaçıışı (escape mutasyonlarını) sınırlamayı amaçlar.
- Bamlanivimab + Etesevimab:** Benzer şekilde kombinasyon olarak kullanıldı, ancak varyantlara karşı etkinlik kaybı nedeniyle kullanımı sınırlandı.
- Sotrovimab:** Daha korunaklı (konserve edilmiş) epitopları hedefleyen bir antikor; başlangıçta Omikron'a karşı etkililik gösterdi, ancak yeni alt varyantlara karşı etkinliği azaldı.
- Bebtelovimab:** Omikron varyantlarına karşı güçlü nötralizan aktivite sergiledi, fakat zamanla yeni mutasyonlara karşı etkinliği düştü.
- Tixagevimab + Cilgavimab (Evusheld):** Özellikle immünsüprese bireylerde **profilaksi** amacıyla kullanıldı.

Omicron Has Changed the mAb Landscape (cont)

Omicron escapes neutralization by some monoclonal antibodies (BA.1)



Yıl (ilk EUA)	Antikor (ticari)	Hedef	Kullanım	Durum / Notlar
2024	Pemivibart (<i>Pemgarda</i>)**	SARS-CoV-2 Spike RBD	Pre-exposure profilaksi (aşıya yeterli yanıt veremeyen, ≥12 yaş, ≥40 kg, immünsüprese)	22 Mar 2024 'te EUA verildi; EUA yürürlükte . U.S. Food and Drug Administration+2 U.S. Food and Drug Administration+2
2022	Bebtelovimab	SARS-CoV-2 Spike	Hafif-orta COVID-19 tedavisi	Şub 2022 EUA; Omikron alt varyantları karşısında etkinlik kaybı nedeniyle ABD'de yetkisiz (11/30/2022'den itibaren durdurma; 23 Ara 2024 'te EUA iptal). U.S. Food and Drug Administration+2 U.S. Food and Drug Administration+2
2021	Sotrovimab	SARS-CoV-2 Spike	Hafif-orta COVID-19 tedavisi (tek IV doz)	26 May 2021 EUA; Omikron BA.2 ile kısıtlandı , daha sonra EUA iptal edildi (2024 sonu). U.S. Food and Drug Administration+2 U.S. Food and Drug Administration+2
2021	Tixagevimab + Cilgavimab (<i>Evusheld</i>)	SARS-CoV-2 Spike	Pre-exposure profilaksi	8 Ara 2021 EUA; 26 Oca 2023 'te ABD'de kullanım durduruldu, 13 Ara 2024 'te EUA iptal. U.S. Food and Drug Administration+2 U.S. Food and Drug Administration+2
2021	Bamlanivimab + Etesevimab	SARS-CoV-2 Spike	Hafif-orta COVID-19 tedavisi & PEP	9 Şub 2021 EUA; varyant dirençleri nedeniyle 2021 boyunca bölgesel sınırlamalar , daha sonra kullanım askıda . U.S. Food and Drug Administration+2 U.S. Food and Drug Administration+2
2020	Bamlanivimab (tek başına)	SARS-CoV-2 Spike	Hafif-orta COVID-19 tedavisi	9 Kas 2020 EUA; 16 Nis 2021 EUA iptal (monoterapi). U.S. Food and Drug Administration+2 U.S. Food and Drug Administration+2
2020	Casirivimab + Imdevimab (<i>REGEN-COV</i>)	SARS-CoV-2 Spike	Hafif-orta COVID-19 tedavisi & PEP	21 Kas 2020 EUA; 2022'de kullanım sınırlandı , 13 Ara 2024 EUA iptal. U.S. Food and Drug Administration+1

COVID-19 mAb'leri:



Varyant değişimleri nedeniyle acil kullanım onayı alan mAb'lerin çoğu **askıya alındı/iptal edildi**;

Pemivibart (Pemgarda),

- Yarı ömrü uzatılmış bir insan immünoglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikorudur.
- Adintrevimab'dan geliştirilmiş.

(Delta varyantının neden olduğu semptomatik COVID-19'a karşı etkinlik gösteren, ancak Omicron varyantına karşı aktivite göstermeyen mAb

***Güncel olarak **pemivibart (Pemgarda)**, immünsüprese bireylerde **profilaksi** için **EUA (acil kullanım onayı)** ile kullanılabilir.

Geleceğe yönelik dersler

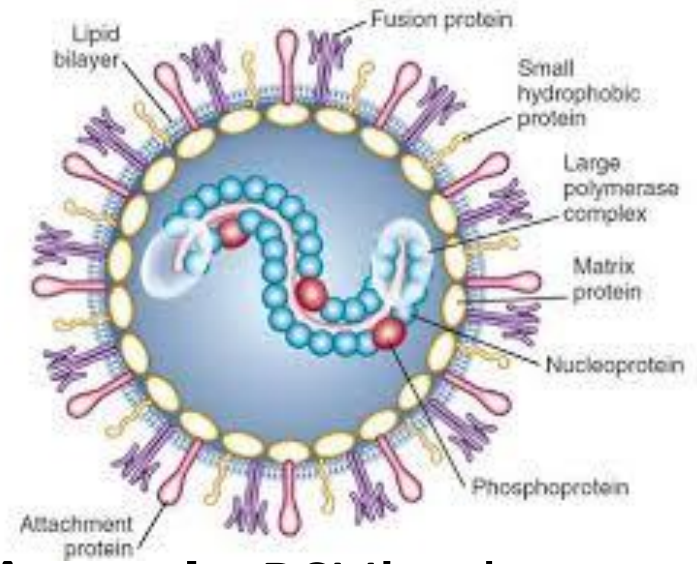
- **Kokteyl stratejileri:** Birden fazla epitopu hedefleyen kombinasyonlar, viral kaçış riskini azaltabilir.
- **Yapı temelli tasarım:** Spike proteinin daha korunmuş bölgelerini hedefleyen mAb'ler geliştirmek mümkün.
- **Hızlı yanıt platformları:** Pandemilerde, antikor keşfi ve üretimi birkaç ay içinde yapılabilecek şekilde hazır tutulmalıdır.

RSV'ye Karşı Monoklonal Antikorlar



- RSV, özellikle bebeklerde, küçük çocuklarda ve yaşlılarda ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarının başlıca nedeni
- RSV'ye karşı mAb geliştirme süreci, ilk kuşak kısa etkili **palivizumab**dan; tek dozla sezon boyu koruma sağlayabilen nirsevimab ve clesrovimab gibi uzun etkili antikorlara doğru evrildi
- Özellikle bebekler için RSV kaynaklı hastalık yükünü azaltmada önemli bir dönüm noktasıdır

Palivizumab



- İlk kez **1998**'de FDA tarafından onaylanan **palivizumab**, RSV'ye karşı geliştirilen ilk monoklonal antikordur.
- **Hedefi:** Fusion (F) proteini.
- Kullanım: Prematüre bebekler ve yüksek riskli çocuklarda **profilaksi** (önleme).
- Sınırlılıkları:
 - Yalnızca yüksek riskli gruplarda uygulanır.
 - Etkisi kısa sürer, bu nedenle RSV sezonunda aylık enjeksiyon gerektirir.
 - Maliyeti yüksektir.

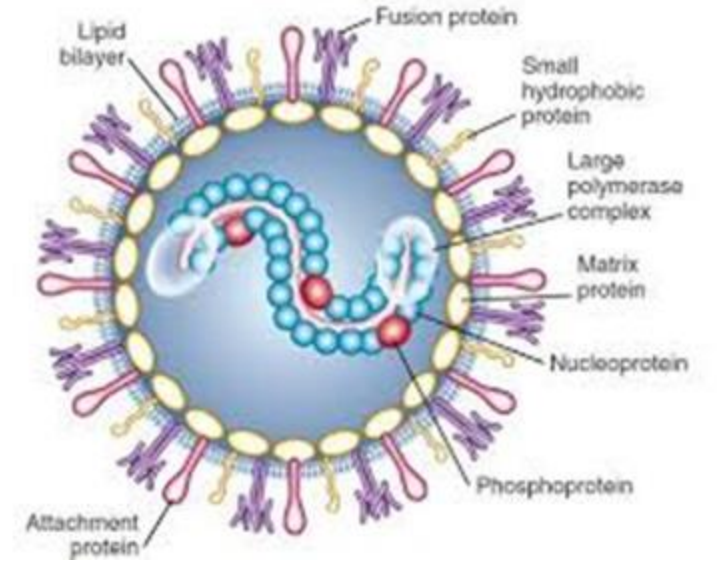
Motavizumab

- Palivizumabın geliştirilmiş bir versiyonudur.
- Daha yüksek nötralizan aktivite göstermiştir.
- Ancak klinik çalışmalarda yeterli fayda sağlamadığı ve bazı yan etkiler oluşturduğu için **FDA onayı almamıştır**.



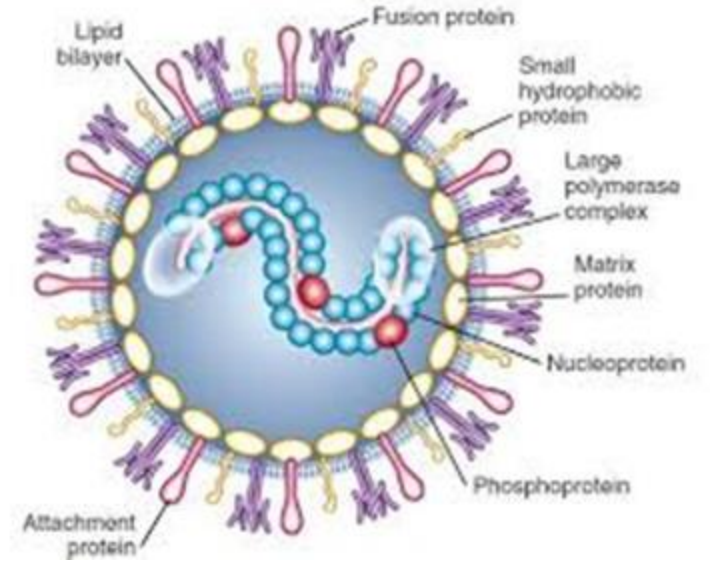
Nirsevimab

- Daha uzun yarı ömürlü bir antikor
- Yine RSV'nin **F proteinini** hedefler.
- **Avantajı:** Tek doz uygulama ile tüm RSV sezonu boyunca koruma sağlar.
- Klinik çalışmalarda, bebeklerde RSV'ye bağlı ciddi enfeksiyonlara karşı %70'in üzerinde koruma sağlamıştır.
- **2023'te** FDA onayı aldı (Beyfortus®).



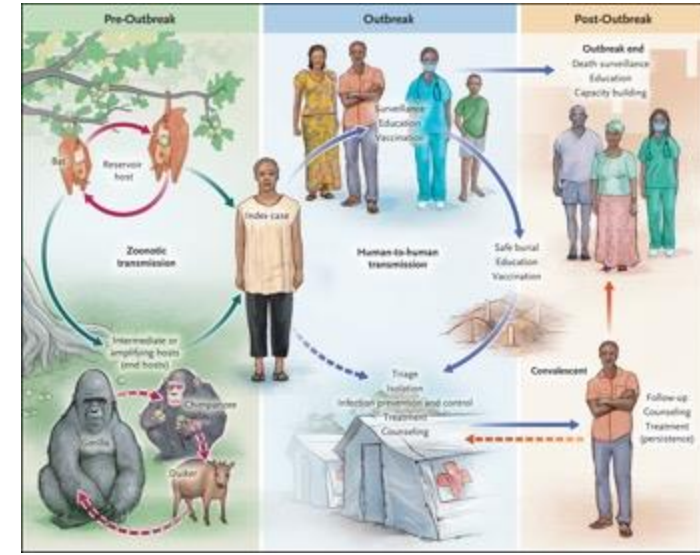
Clesrovimab

- En yeni RSV antikorlarından biridir.
- Hedef, solunum sinsityal virüsünün (RSV) füzyon proteininin IV bölgesi
- Uzun etkili, tek doz kullanım hedeflenmiştir.
- 2025 yılında FDA tarafından **Enflonsia**® adıyla onaylandı.
- Klinik veriler, hastaneye yatış riskini belirgin şekilde azalttığını göstermiştir.



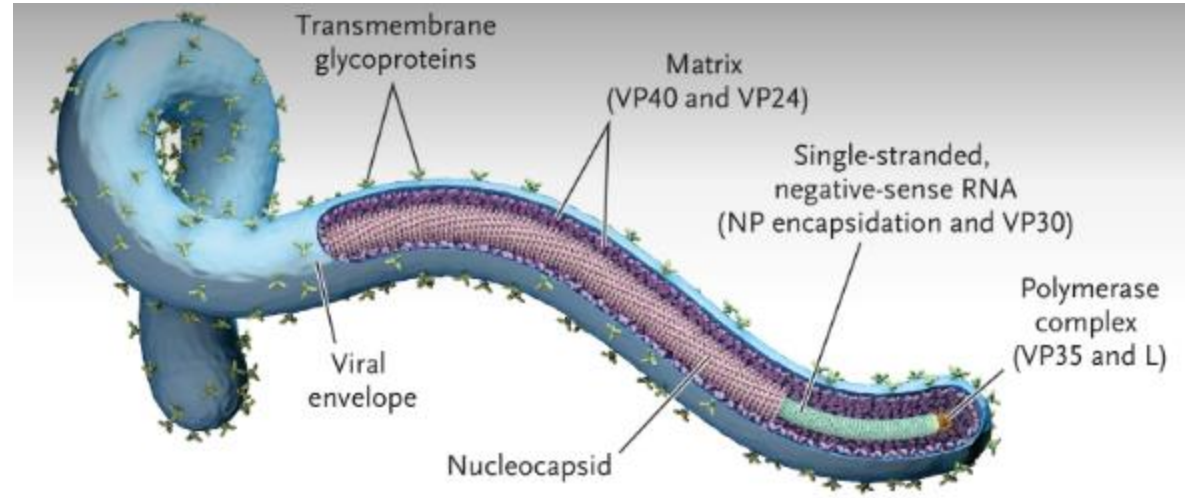


Ebola Virüsüne Karşı Monoklonal Antikorlar



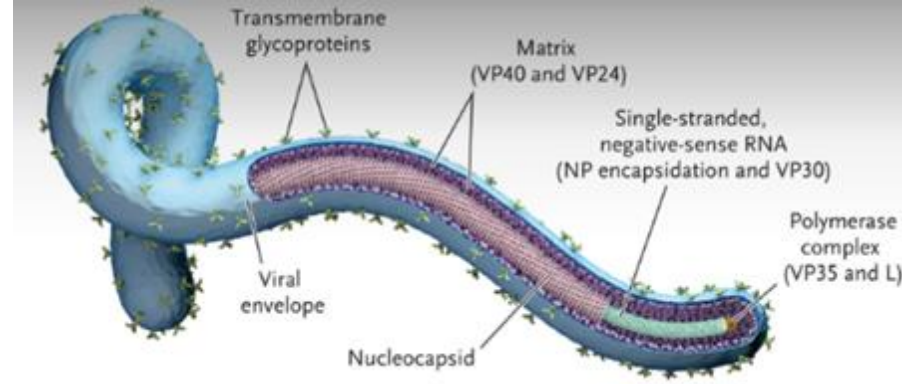
- Ebola virüsü (EBOV) yüksek mortaliteye sahip, ciddi kanamalı ateşe neden olan bir patojen
- 2014–2016 Batı Afrika salgını, EBOV’a karşı etkili tedavilere duyulan acil ihtiyacı ortaya koydu
- Ebola’ya karşı geliştirilen ilk **mAb (ZMapp)** klinikte başarısız
- Ebola için FDA tarafından tam onay almış ilk monoklonal antikorlar
 - Inmaze ve Ebanga, Ebola tedavisinde çığır açıcı

Mapp



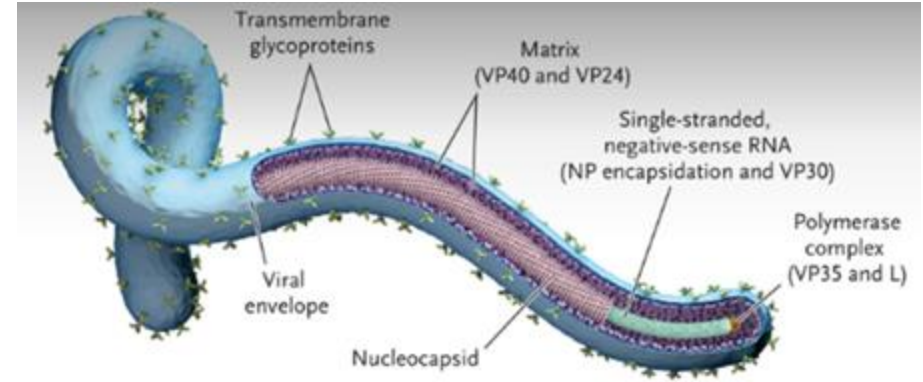
- EBOV'a karşı ilk dikkat çeken antikor kokteyl (üç farklı mAb içerir).
- 2014 salgınında deneysel
- Hayvan modellerinde güçlü etkinlik
- İnsanlardaki klinik çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fayda yok

Inmazeb (atoltivimab + maftivimab + odesivimab-ebgn)



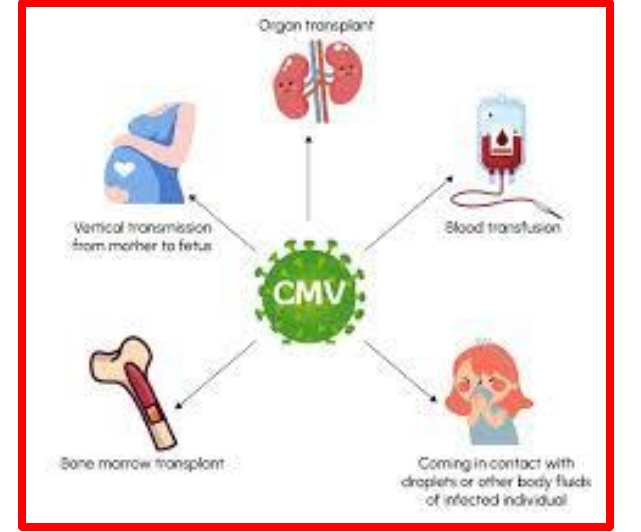
- **FDA onayı: 2020.**
- Üç farklı mAb'nin kokteyli; EBOV'un **glikoproteinini** hedefler
- Klinik çalışmalarda, standart tedaviye kıyasla mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiş
- Günümüzde Ebola tedavisinde kullanılan başlıca mAb tedavilerinden biri

Ebanga (ansuvimab-zykl)



- **FDA onayı: 2020.**
- Tek mAb formülasyonu; EBOV glikoproteinine bağlanır.
- Klinik çalışmalarda yüksek hayatta kalma oranı
- **Tek doz** uygulanabilmesi, saha koşullarında (örneğin salgın bölgelerinde) kullanımını kolaylaştırmakta

Sitomegalovirüs (HCMV) Antikorları



- İnsan sitomegalovirüsü (HCMV), özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde (örneğin organ nakli alıcıları) ciddi enfeksiyonlar
- Yenidoğanlarda da konjenital enfeksiyonlarla işitme kaybı ve nörogelişimsel bozukluklara neden
- Uzun süredir HCMV'ye karşı koruyucu veya tedavi edici monoklonal antikorların geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Hedef Antijenler

- HCMV'nin **glikoprotein B (gB)** ve **gH/gL/UL128-131 kompleksleri**, virüsün hücreye girişinde kritik rol oynar.
- Bu kompleksler, antikor tedavileri için başlıca hedefler olarak öne çıkmıştır.

Klinik Geliştirmeler

- Faz I–II klinik çalışmalar devam
- Ancak şu ana kadar HCMV'ye karşı **FDA onayı almış bir monoklonal antikor yok**
- Klinik çalışmalar, özellikle **organ nakli alıcılarında HCMV reaktivasyonunu önleme** üzerinde

Zorluklar

- HCMV'nin **genetik çeşitliliği** ve **bağışıklıktan kaçış mekanizmaları**
- Uzun süreli koruma için antikorların yüksek dozlarda veya tekrarlayan uygulamalarla verilmesi gerek

İnfluenza (Grip) Antikorları

- Her yıl yüzbinlerce yeni vaka
- Korunmada temel strateji her yıl AŞILANMA
- Aşı etkinliği sık mutasyonlar nedeniyle değişken ve sınırlı
- Geniş etkili (broadly neutralizing) monoklonal antikorların geliştirilmesi hedef***

Hedef Antijen: Hemagglutinin (HA)

Hemagglutinin (HA) proteini, konak hücreye giriş için kritik rol oynar.

- HA'nın **bağlanma başlığı (head domain)** oldukça değişkendir, bu yüzden mevcut aşılar sık sık güncellenir.
- Buna karşılık **HA sap bölgesi (stem domain)** daha korunmuştur ve **geniş etkili antikorların (bnAbs)** başlıca hedefidir.

Klinik Geliştirmeler

- Birçok bnAb (broadly neutralizing antibodies), HA'nın sap bölgesini hedefleyerek farklı influenza alt tiplerine karşı koruma
- Faz I–II çalışmalarda bazı mAb adayları güvenli bulunmuş ve viral yükü azaltmada etkili
- Ancak bugüne kadar influenza tedavisi veya profilaksisi için **FDA tarafından onaylanmış bir monoklonal antikor yok**

Zorluklar ve Gelecek Perspektifi

- İnfluenza virüsünün çok hızlı mutasyon geçirmesi, bnAb'lerin bile etkinliğini zamanla sınırlar
- Daha güçlü ve uzun ömürlü bnAb'lerin geliştirilmesi, aynı zamanda **“evrensel influenza aşısı”** tasarımına da katkı ***
- Yapısal biyoloji ve antikor mühendisliği sayesinde, gelecekte influenza için hem tedavi edici hem de koruyucu mAb'ler umut vaadedici

MEDICAL COUNTERMEASURES

New Monoclonal Antibodies Offer Hope for Universal Influenza Treatment

Federal licensing opportunity for groundbreaking influenza therapy technology.

BY GLOBAL BIODEFENSE STAFF | MAY 1, 2023



News Scan

Journal of Integrative Agriculture 2022, 21(7): 2095–2105



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect



RESEARCH ARTICLE

Generation and application of two monoclonal antibodies targeting conserved linear epitopes in the NP protein of influenza A virus



ZHAO Yu-hui*, WEN Xia*, LI Qi-bing, JIANG Li, WANG Guang-wen, LIANG Li-bin, WANG Xiu-rong, CHEN Hua-lan, LI Cheng-jun

nature communications

[Explore content](#)
[About the journal](#)
[Publish with us](#)

[nature](#)
>
[nature communications](#)
>
[articles](#)
>
[article](#)

Article | [Open access](#) | Published: 15 October 2024

A human monoclonal antibody targeting the monomeric N6 neuraminidase confers protection against avian H5N6 influenza virus infection

[Min Wang](#),
[Yuan Gao](#),
[Chenguang Shen](#),
[Wei Yang](#),
[Qi Peng](#),
[Jinlong Cheng](#),
[Han-Ming Shen](#),
[Yang Yang](#)
,
[George Fu Gao](#)

&
[Yi Shi](#)


[Nature Communications](#)
15, Article number: 8871 (2024) | [Cite this article](#)

6685 Accesses | 3 Citations | 18 Altmetric | [Metrics](#)

Kuduz İçin Monoklonal Antikorlar

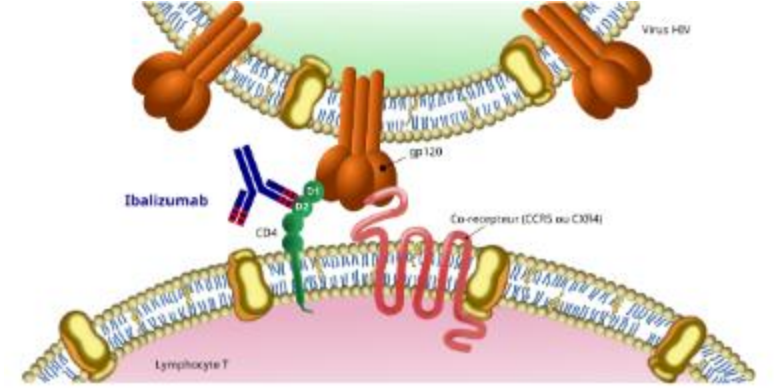
Genel Bakış

- **Post-ekspozure profilaksi (PEP)**, yani temas sonrası önleme tedavisi, kuduzun engellenmesinde kritik rol oynar.
- Geleneksel PEP yaklaşımı, kuduz aşısıyla birlikte **insan veya at kaynaklı immünoglobulinler** kullanmayı içerir.
- Ancak bu ürünlerin yüksek maliyeti, sınırlı bulunabilirliği ve standardizasyon sorunları, monoklonal antikorlara olan ilgiyi artırmıştır.

Onaylı Monoklonal Antikorlar

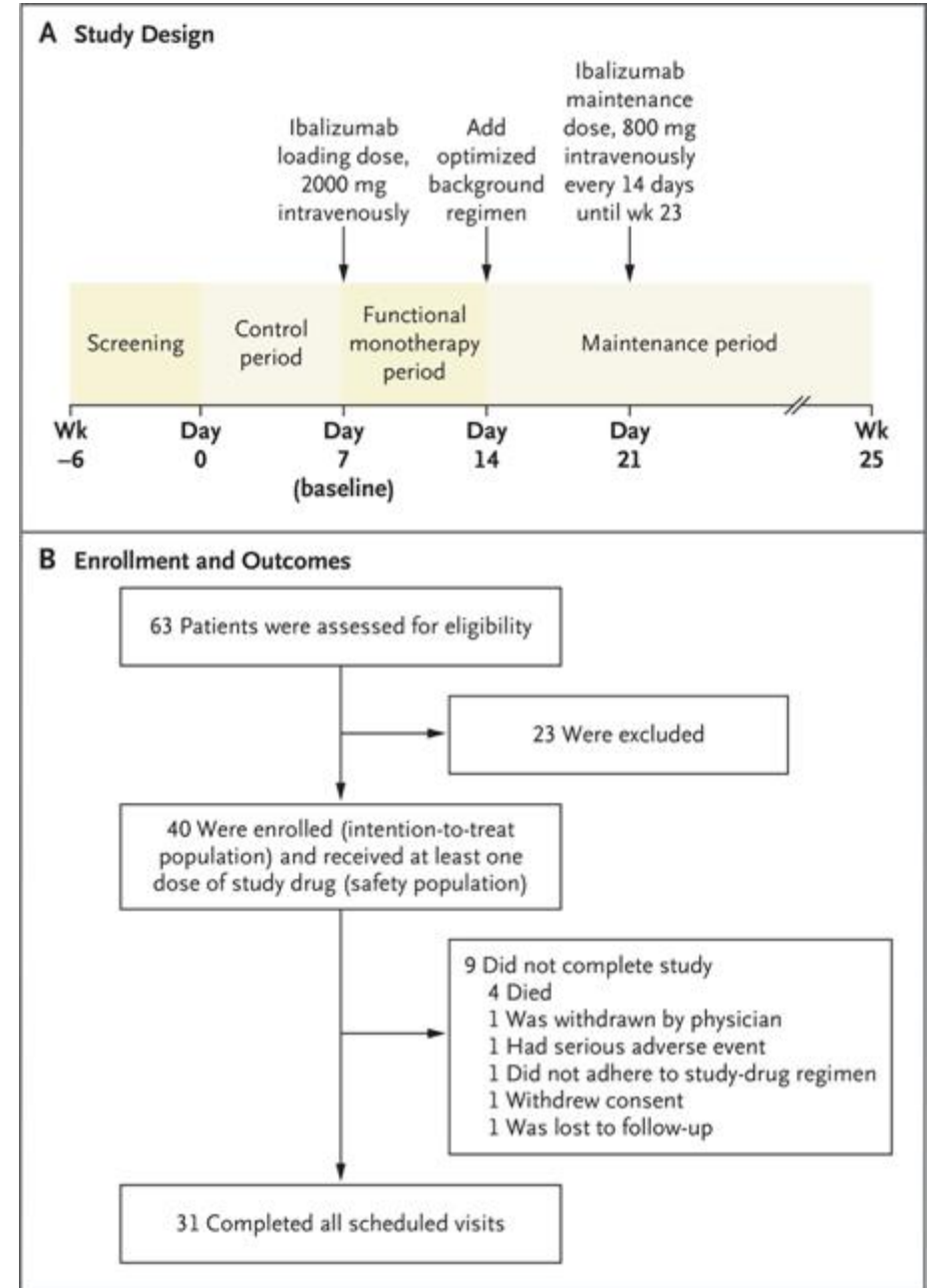
- **Rabishield® (Serum Institute of India):**
 - Hindistan'da geliştirilmiş, kuduz glikoproteinini hedefleyen insan monoklonal antikoru.
 - 2017'den itibaren Hindistan'da kullanım onayı almıştır.
- **Twinrab®:**
 - İki farklı mAb'nin kombinasyonudur.
 - Kuduz virüsünün farklı epitoplarını hedefleyerek geniş koruma sağlar.
 - Hindistan'da ruhsatlandırılmıştır.

HIV infeksiyonu ve mAb



- **İbalizumab, (Trogarzo)**, insanlaştırılmış bir monoklonal antikor
- HIV'in ana reseptörü olan **CD4**'e bağlanır ve virüsün hücrelere girişini
- **post-bağlanma inhibitörü** olarak görev yapar;
(yani HIV CD4 hücre yüzeyine tutunduktan sonra, virüsün yardımcı reseptörler olan **CCR5** ve **CXCR4**'e bağlanmasını engeller)
- 6 Mart 2018'...çoklu ilaçlara dirençli HIV-1 tedavisi için FDA onayı
- Diğer antiretroviral ilaçlarla **kombinasyon halinde** kullanılmakta!!!

- Kritik faz III TMB-301 çalışması
- Ibalizumab başarısız olan tedaviye eklenmiş
- Yalnızca 7 gün içinde viral yükü anlamlı şekilde düşüş
- Ibalizumab ve optimize edilmiş arka plan tedavisiyle 24 hafta sonunda hastaların yaklaşık yarısında viral yük saptanamaz seviyeye inmiş;
- bu baskılanma genişletilmiş erişim protokolünde 96 haftaya kadar korunmuş



Known resistance to ≥1 drug in class — no. (%)	
Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor	37 (93)
Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor	37 (93)
Protease inhibitor	36 (90)
Integrase inhibitor	27 (68)
Coreceptor antagonist‡	33 (87)
Fusion inhibitor‡	9 (24)
Known resistance to all drugs in class — no. (%)	
Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor	26 (65)
Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor	26 (65)
Protease inhibitor	25 (63)
Integrase inhibitor	19 (48)
Coreceptor antagonist‡	33 (87)
Fusion inhibitor‡	9 (24)

Table 2. Virologic Response before and after Loading Dose of Ibalizumab and at 25 Weeks in the 40 Study Patients.*

Response	Before and after Loading Dose			Week 25
	Control Period	Functional Monotherapy Period	P Value	
Decrease in viral load of ≥0.5 log ₁₀ copies/ml — no. (%)	1 (3)†	33 (83)	<0.001	25 (63)
Decrease in viral load of ≥1.0 log ₁₀ copies/ml — no. (%)	0	24 (60)	NA	22 (55)
Mean change in viral load from baseline — log ₁₀ copies/ml	0.0±0.2	−1.1±0.6	<0.001	−1.6±1.5

* Plus-minus values are means ±SD. The virologic response during the control period (days 0 to 6) was compared with the response after the administration of an intravenous bolus of 2000 mg of ibalizumab on day 7 during the functional monotherapy period (days 7 to 13). During the maintenance period (day 14 to week 25), patients initiated an optimized background regimen on day 14 and received an intravenous dose of 800 mg of ibalizumab every 14 days, starting on day 21. NA denotes not applicable because the control value is 0.

† One patient initiated the optimized background regimen prematurely during the control period.

Araştırma Aşamasındaki bnAb'ler

- HIV'in **zarflı glikoproteini (Env)** üzerinde, özellikle gp120 ve gp41 bölgelerinde daha korunmuş epitoplar hedeflenmektedir.
- Bazı bnAb'ler, farklı HIV alt tiplerine karşı güçlü nötralizan aktivite göstermiştir.
- Klinik denemelerde bu bnAb'ler tek başına veya cART ile birlikte test edilmektedir.

Zorluklar

- HIV'in **yüksek genetik çeşitliliği**, tek bir antikorla tüm suşlara karşı etkinlik zor
- Virüsün hızlı mutasyonları nedeniyle direnç !!!
- Bu nedenle **kokteyl bnAb stratejileri** (birden fazla mAb'nin birlikte kullanılması) gelecekte daha umut verici

- **Teşekkürler...**