

تطوير أضداد نوعية لعلاج الأمراض

د.صفاء دلا* متى جرجس**

*(جامعة المنارة، كلية الصيدلة، البريد الإلكتروني: safaa.dalla@manara.edu.sy)

** (جامعة المنارة، كلية الصيدلة، البريد الإلكتروني: matta.gorges@gmail.com)

الملخص

تمت الموافقة على أول جسم مضاد أحادي النسيلة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA في عام 1986، وخلال هذا الوقت، تطورت هندسة الأجسام المضادة بشكل كبير. تمتلك أدوية الأجسام المضادة الحالية آثارًا عكسية أقل بشكل متزايد بسبب ما تتميز به من نوعية عالية. نتيجة لذلك أصبحت الأجسام المضادة العلاجية هي الفئة السائدة من الأدوية الجديدة التي تم تطويرها في السنوات الأخيرة. على مدى السنوات الخمس الماضية، أصبحت الأجسام المضادة هي الأدوية الأكثر مبيعًا في سوق الأدوية، وفي عام 2018 كانت ثمانية من العشرة الأوائل من العقاقير الأكثر مبيعًا في جميع أنحاء العالم أدوية بيولوجية. قدرت قيمة مبيعات الأجسام المضادة العلاجية وحيدة النسيلة بما يقرب من 115.2 مليار دولار أمريكي في عام 2018 ومن المتوقع أن تحقق إيرادات تبلغ 300 مليار دولار بحلول عام 2025. وهكذا، شهد سوق أدوية الأجسام المضادة نمواً هائلاً مع الموافقة على الأدوية الجديدة لعلاج الأمراض البشرية المختلفة، بما في ذلك العديد من أنواع السرطان، والمناعة الذاتية، والتمثيل الغذائي والأمراض المعدية. يلخص هذا المقال أحدث اتجاهات سوق الأدوية المضادة ويحدد أبرز تقنيات هندسة الأجسام المضادة المستخدمة في تطوير عقاقير علاجية من الأجسام المضادة، مثل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة، التلاعب بالفيروسات الملتصقة للبكتريا، استخدام الفئران لإنتاج الأجسام المضادة البشرية، تكنولوجيا الأجسام المضادة أحادية الخلية B، بالإضافة لمناقشة التطبيقات والآفاق المستقبلية.

كلمات مفتاحية: جسم مضاد علاجي - سوق الأجسام المضادة - جسم مضاد مؤنسن - التلاعب بالفيروسات الملتصقة - فأر الجسم المضاد البشري - تقنية الأجسام المضادة أحادية الخلية B - إنضاج الألفة

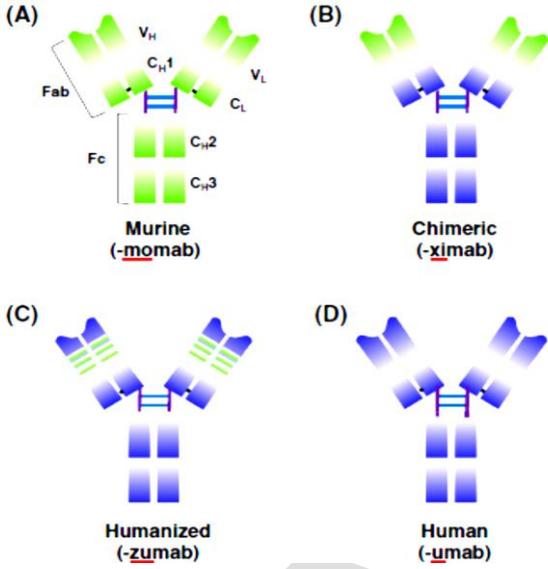
الشركات التجارية [2]، و 79 منها تمت الموافقة عليها من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (US FDA) وهي حالياً في الأسواق [3]، بما في ذلك 30 جسم مضاد لعلاج السرطان. أهمية الأجسام المضادة العلاجية تزداد بشكل واضح حيث أصبحت الأجسام المضادة وحيدة النسيلة هي طريقة العلاج السائدة لمختلف الأمراض على مدى 25 سنة الماضية. خلال هذا الوقت، جعل التقدم التكنولوجي الكبير اكتشاف وتطوير علاجات الأجسام المضادة وحيدة النسيلة أسرع وأكثر كفاءة. منذ عام 2008، تمت الموافقة على 48 جسم مضاد وحيد النسيلة جديد، مما يساهم في حجم سوق إجمالي عالمي من الأجسام المضادة بلغ حجمه 61 جسم مضاد في الاستخدام السريري في نهاية عام 2017 وفقاً لإدارة الغذاء والدواء الأمريكية. اللافت

1. مقدمة

يتم إنتاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (mAbs) بواسطة الخلايا البائية وتستهدف المستضدات على وجه التحديد. إن تقنية الورم الهجين المقدمة من قبل كولر وميلشتاين في عام 1975 [1] جعلت من الممكن الحصول على أجسام مضادة وحيدة النسيلة mAbs نقية بكميات كبيرة، ما يعزز إلى حد كبير البحوث الأساسية وإمكانات استخدامها السريري. كما أن التطورات العلمية والتكنولوجية الأخرى قد مكنت أيضاً من الترجمة الناجحة للأجسام المضادة وحيدة النسيلة إلى الاستخدام السريري.

تمت دراسة 570 جسم مضاد وحيد النسيلة mAbs علاجي في جميع أنحاء العالم على الأقل في التجارب السريرية من قبل

إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 1997 وكان المستقبل المضاد لـ IL-2، daclizumab، للوقاية من رفض الزرع [9]. جعل إضفاء الطابع البشري على الأجسام المضادة من الممكن سريريًا تطبيق فئة جديدة من المستحضرات الدوائية الحيوية الموجهة ضد الأمراض التي تتطلب علاجاً طويل الأمد، مثل السرطان وأمراض المناعة الذاتية [10].



الشكل 1. نظرة عامة تخطيطية لأُسنة الجسم المضاد من الأجسام المضادة الفأرية.

بناءً على نجاح الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs المتوافقة مع البشر سريريًا، تم تطوير تقنية اكتشاف مفتاحية للحصول على أجسام مضادة وحيدة النسيلة mAbs بشرية بالكامل في عام 1990 من قبل السير جريجوري وينتر [8، 11]. استندت هذه التقنية إلى التلاعب بالفيروسات الملتصقة للبكتريا (العائيات)، التي يتم فيها دمج الجينات الخارجية المتعددة مع العائيات الخيطية لتكوين سلسلة. ثم يتم تقديم بروتينات السلسلة على سطح الملتصمة على شكل التحامات مع بروتين غلاف الملتصمة، مما يسمح بالاختيار بين خصائص الأغلفة المحددة والتشابه. تم تقديم هذه التقنية لأول مرة بواسطة جورج سميث [12] وهي تشمل على طريقة قوية للتعرف السريع على الببتيدات أو شظايا الجسم المضاد، مثل متغير جزء من سلسلة واحدة (scFv) أو Fab،

للنظر، أن حوالي 18 من الأجسام المضادة الجديدة تم منحها الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية من 2018 إلى 2019 - تم تسجيل هذا الرقم من المعلومات الواردة في مواقع الويب المختلفة، بما في ذلك، قاعدة بيانات الأجسام المضادة العلاجية [4]، وخطوط أخبار الشركات وبياناتها الصحفية. أول جسم مضاد علاجي وحيد النسيلة muromonab-CD3 OrthocloneOKT3 تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 1986 [5] ويتألف من جسم مضاد أحادي النسيلة mAb فأري المنشأ مضاد لـ CD3 معبر عنه بالخلايا التائية الذي يعمل كمثبط للمناعة في علاج رفض الزرع الحاد. تاريخ انتهاء muromonab-CD3 التسويقي هو 30 تموز (يوليو) 2011. للتغلب على احتمالية وفعالية مشاكل نقص المناعة، مع إتاحة إمكانية الاستخدام العلاجي للأجسام المضادة لفترة طويلة، طور الباحثون تقنيات لتحويل أجسام القوارض المضادة إلى بنى أكثر تشابهاً مع الأجسام المضادة البشرية دون فقدان خصائص الربط. إن أول جسم مضاد مختلط جزء ارتباط بالمستضد مضاد لـ GPIIb / IIIa (Fab) (abciximab)، تمت الموافقة عليه في عام 1994 من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA لتثبيط أمراض تراكم الصفائح الدموية في القلب والأوعية الدموية. تم تطوير الدواء عن طريق الجمع بين تسلسل المجال المتغير للفئران مع مجال المنطقة البشرية الثابتة (الشكل 1 ب) [6، 7]. ثم كان أول جسم مضاد مع دواعي استعمال في الأورام، ريتوكسيماب، مضاد خيمي لـ CD20 IgG1 معتمد لسرطان الغدد الليمفاوية المغاير لداء هودجكن في عام 1997 من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية.

إن الخطوة الاستثنائية التي أدت إلى تسريع الموافقة على الأجسام المضادة وحيدة النسيلة العلاجية كانت توليد الأجسام المضادة المؤسنة عن طريق تقنية تطعيم المنطقة المحددة التكميلية (CDR) [8]. في تطعيم المنطقة المحددة التكميلية CDR، يتم زرع تسلسل المنطقة المحددة التكميلية CDR للأجسام المضادة غير البشرية في تسلسل الإطار البشري بالترتيب للحفاظ على خصوصية الهدف [8] (الشكل 1 ج). تمت الموافقة على أول الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAb المتوافقة مع البشر من قبل

يتم استخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs بشكل متزايد لمجموعة واسعة من الأهداف ؛ ويبقى علم الأورام والمناعة وأمراض الدم أكثر تطبيقاتها الطبية الشائعة [15]. معظم الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs لها دواعي استعمال مرضية متعددة وواحد منها على الأقل مرتبط بالسرطان (سرطان الغدد الليمفاوية، الورم النقوي، الورم الميلانيني، الورم الأرومي الدبقي، الورم الأرومي العصبي، الساركوما، سرطانات القولون والمستقيم، الرئة، الثدي والمبيض والرأس والعنق). على هذا النحو، فإن أمراض الأورام هي الأكثر استهدافاً بعلاجات الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAb [15]. علاوة على ذلك، فإن عدد البروتينات المستهدفة المعروفة بأنها تعمل إما كمحفز أو مثبط لنقاط التقيش في الجهاز المناعي لدى الخلايا السرطانية قد اتسعت بشكل كبير، والعديد من العلاجات بالأجسام المضادة التي تستهدف بروتين موت الخلية المبرمج I (PD-1، cemiplimab، nivolumab، pembrolizumab)، وجزيئات الموت المبرمج المرتبطة به I (atezolizumab، avelumab، durvalumab، PD-L1) أو المستضدات المرتبطة بالخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا 4 (CTLA-4، ipilimumab) قد تم منحها الموافقات التسويقية [16].

III. منهجيات تطوير الأجسام المضادة العلاجية:

تمثل الأجسام المضادة البشرية، والمتوافقة مع البشر (المؤنسة)، والهجينة، والفأرية على التوالي 51 و 34.7 و 12.5 و 2.8 % من جميع الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs في الاستخدام السريري، مما يجعل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs البشرية والمؤنسة هي الأشكال السائدة في مجال الأجسام المضادة العلاجية. في القسم التالي، نقدم أولاً تقنيات أنسنة الجسم المضاد. ثم نقوم بوصف ثلاث منصات تقنية تتعلق بإنتاج الأجسام المضادة البشرية بالكامل، بما في ذلك التلاعب بالفيروسات الملتصقة، الفئران المعدلة وراثياً وعزل الجسم المضاد من خلية بائية واحدة.

التي تربط مجموعة متنوعة من الجزيئات المستهدفة (البروتينات، جليكانات سطح الخلية والمستقبلات) [13]. طور جورج سميث البيبتيدات عن طريق التلاعب بالملتصقة، والتي يمكن استخدامها بدورها لتطوير بروتينات جديدة [12]. غريغوري ب. وينتر كان قادراً على تطبيق سلسلة الأجسام المضادة في التلاعب بالملتصقة لاكتشاف وعزل الأجسام المضادة [11]. استخدمت تقنية التلاعب بالملتصقة أيضاً لإنضاج الأجسام المضادة عن طريق الطفرات الموجهة للموقع لاختيار المنطقة المحددة التكميلية والتشابه.

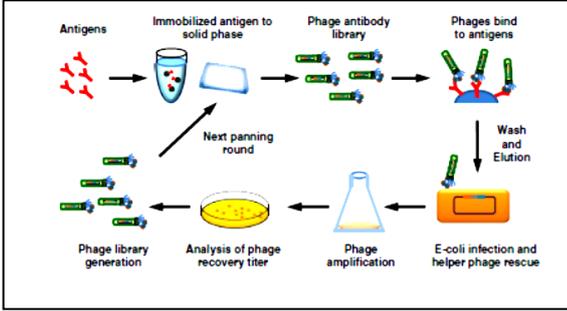
II. التطبيقات السريرية وسوق الأجسام المضادة العلاجية

يتمتع سوق الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAb بخط نمو صحي ومن المتوقع أن تنمو بوتيرة متزايدة، مع قيمة حالية تقدر بـ 115.2 مليار دولار في 2018 [14]. على الرغم من هذه الاحتمالات المرتفعة للنمو، فمن غير المرجح أن تستحوذ الشركات الجديدة على حصص كبيرة من السوق التي تهيمن عليها حالياً سبع شركات: (30.8%) Abbvie، Genentech، (20.0%)، جونسون آند جونسون (13.6%)، بريستول مايرز سكويب (6.5%)، ميرك شارب ودوم (5.6%)، نوفارتيس (5.5%)، أمجين (4.9%)، مع شركات أخرى تضم الـ 13% المتبقية [14].

حققت العديد من منتجات mAbs مبيعات سنوية ضخمة فستة منها (adalimumab، نيفولوماب، بيمبروليزوماب، تراستوزوماب، بيفاسيزوماب، ريتوكسيماب) بلغت مبيعاتها أكثر من 6 مليارات دولار.

(Adalimumab Humira) سجلت أعلى رقم مبيعات على الإطلاق مسجلة لمنتج صيدلاني حيوي، ما يقرب من 19.9 مليار دولار. تم تصنيف أدوية الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAb الأكثر مبيعاً على أساس المبيعات أو الإيرادات المبلغ عنها من قبل الشركات البيولوجية أو الصيدلانية في الإعلانات الصحفية، المؤتمرات والتقارير السنوية أو مواد المستثمرين الإعلامية خلال عام 2018.

مكنت من اختيار التشابه للأجسام المضادة المعروضة في العائنية الخاصة بمستضد معين الشكل 2.



الشكل 2. إنتاج الأجسام المضادة باستخدام الفايروسات الملتهمة المعدلة.

تحديد الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs باستخدام الفايروسات الملتهمة هو عملية مخبرية بالكامل. وبالتالي، فإنه لا يقتصر على التحمل المناعي، مما يسمح بتحديد الأجسام المضادة ضد المستضدات المناعية الضعيفة أو تلك التي يصعب الحصول عليها باستخدام طرق تمنع الحيوانات (مثل الجليكان أو العوامل السامة).

يمكن أن تكون الطبيعة المخبرية للمقاييس مفيدة بشكل خاص عند تحديد أجسام مضادة معينة ضد مسببات الأمراض المعدية الجديدة أو المتحورة جينياً في تفشي الأمراض المعدية الطارئة [18-19]. المستضدات على مسببات الأمراض عادة ما تحفز استجابة مناعية قوية لدى المرضى، مما يجعل من الشائع أن ينتج الأفراد المصابون بالعدوى أجسام مضادة عالية التشابه بشكل طبيعي [20]. للحصول على هذه الأجسام المضادة، يمكن جمع mRNA من PBMCs الأشخاص المصابين بعدوى ناتجة عن مسببات الأمراض بسرعة واستخدامها كخزيرة جينية لسلسلة الفيروس [21]. هذه السلسلة يمكن أن تسمح بالتعرف السريع على الأجسام المضادة عالية التشابه التي يمكن استخدامها بعد ذلك كدلائل لتصميم اللقاح، أو تطوير العقاقير العلاجية و الكواشف التشخيصية.

أ. أنسنة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs

الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs المؤنسة، من بينها فقط CDRs للسلاسل الفأرية الثقيلة والخفيفة، دخلت التطوير السريري لأول مرة عام 1988. تطعيم CDR هو واحد من أكثر التقنيات شيوعاً في إنتاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المؤنسة وتم تطويرها في الأصل بواسطة Gregory P. وينتر عام 1986 [9]. باستخدام هذه التكنولوجيا، يتم زرع تسلسلات CDR غير البشرية في تسلسلات ذات إطار بشري، مما يسمح للجسم المضاد بالحفاظ على نشاط الارتباط بمولد الضد المستهدف [9].

تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على أول جسم مضاد وحيد النسيلة mAb متوافق مع البشر مطعم بطريقة CDR في عام 1997 لـ daclizumab، الذي يرتبط بالمستقبل IL-2 ويستخدم لمنع رفض الزرع [11].

في بعض الحالات، تكون بعض الأحماض الأمينية في الإطار الفأري ضرورية للحفاظ على نشاط ارتباط الجسم المضاد. قد تتعاون هذه البقايا مع CDRs لتقديم مظلة جسم مضاد أو التفاعل مباشرة مع المستضدات. حالياً، يمكن التعرف على بقايا الإطار المهمة هذه من خلال مراقبة بنية معقد الجسم المضاد-المستضد بواسطة التصوير الكريستالي بالأشعة السينية، استعمال المجهر الإلكتروني المبرد، ونمذجة تجانس البروتين بمساعدة الكمبيوتر [17]. من ثم يمكن تقدير مواقع الأحماض الأمينية في الإطار لاستعادتها عن طريق طفرات "إعادة البشري إلى الفأري" في الأجسام المضادة المؤنسة باستخدام تطعيم CDR، وبالتالي تحسين تشابه واستقرار المنتج النهائي.

توليد الأجسام المضادة البشرية عن طريق التلاعب بالفايروسات الملتهمة. تعتبر التقنية الأولى والأكثر استخداماً على نطاق واسع لاختيار الأجسام المضادة في المختبر. تم تطوير الاستراتيجية بناءً على العمل الممتاز الذي قام به جورج ب. سميث في عام 1985 [14]، الذي استخدم تقنيات الحمض النووي المؤشب لدمج البيبتيدات الدخيلة مع بروتين الغلاف (pIII) من العائنية M13 لعرض البيبتيدات على سطح العائنية. ثم قام بإنشاء "ناقلات العائنيات القابلة لاختيار الأجسام المضادة" ووصف طريقة مخبرية

ت. توليد الأجسام المضادة البشرية بواسطة خلية بائية واحدة

في مواجهة التهديدات من مسببات الأمراض الناشئة الجديدة، يكون التطور السريع للعلاجات المناعية أو الرؤى حول تنوع ذخيرة الأجسام المضادة مفيداً، ويوفر فرز الخلية B المفردة تقنية عالية الكفاءة لتحقيق هذه الأهداف. في الماضي، تم توليد الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs البشرية بواسطة طريقة الخلية B المفردة للبكتيريا للأمراض الناتجة عن عدوى بكتيرية أو طفيلية أو فيروسية أو أمراض المناعة الذاتية. من بين البكتيريا، تعد *Bacillus anthracis* (عصيات الجمره الخبيثة) واحدة من أكثر الأنواع المسببة للقلق، عصيات الجمره الخبيثة هي عوامل مرضية تسبب مرض الجمره الخبيثة الحاد عند البشر وقد استخدمت كسلاح بيولوجي. على الرغم من أن المضادات الحيوية متاحة لعلاج الجمره الخبيثة وللوقاية بعد التعرض، فإن الأجسام المضادة الواقية من الجمره الخبيثة من الخلايا البائية البشرية المفردة ستظل إضافة مهمة إلى مجموعة أدوات العلاج [27]. في مثال لاستهداف عدوى الخميرة، يمكن للأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs المضادة للكانديدا (المبيضات) المشتقة من خلال طريقة الخلية B البشرية المفردة أن تعزز البلعمة للوقاية من داء المبيضات المنتشر [28]. كما أثرت طريقة الخلية B المفردة بنجاح أجساماً مضادة وحيدة النسيلة mAbs مضادة للفيروسات. إن العديد من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs التي تستهدف الفيروسات هي أيضاً قيد التجارب السريرية حالياً. على سبيل المثال، يعتبر فيروس إيبولا أحد مسببات الأمراض الفتاكة للغاية التي تتسبب في نسب وفاة 25-90% عند البشر.

تم اشتقاق الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAbs العلاجية لعدوى فيروس الإيبولا من الخلايا البائية للمتبرعين الملقحين أو الناجين من البشر [29]. بشكل مثير للإعجاب، يقوم الجسم المضاد وحيد النسيلة mAb114 البشري، وهو مشتق من خلايا الذاكرة المصنفة البائية المستهدفة للبروتين السكري لفيروس إيبولا زائير، بحماية قرود المكاك عند تناوله في وقت متأخر يصل إلى 5 أيام بعد التعرض للعامل الممرض [30]. تجارب هذا الدواء في المرحلة

ب. تطوير أدوية الأجسام المضادة الناجحة من فئران الأجسام المضادة البشرية

إن توليد الأجسام المضادة البشرية عن طريق الفئران المعدلة وراثياً تم إنجازه من قبل سبع شركات: Xenomouse، Abgenix (تم شراؤها بواسطة Amgen في 2005)؛ ميداركس HuMAbMouse، (تم شراؤها بواسطة Bristol Myers Squibb في 2009)؛ Ligand، أومنيترات؛ Kymab، ريجينيرون mouse VelocImmune والشركات الأحدث Harbour Antibodies، H2L2 Mouse and mouse Trianni.Trianni Inc. تمت الموافقة على أول عقار أجسام مضادة مشتق من الفئران المعدلة وراثياً من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA في عام 2006 [24]، واعتباراً من 2019، تتواجد في السوق 19 عقاراً لأجسام مضادة مشتقة من حيوانات معدلة وراثياً منتجة بواسطة Xenomouse و HuMAbMouse و VelocImmune. ثمانية من الأدوية تستخدم لعلاج السرطان، في حين أن الآخرين من أجل أمراض المناعة الذاتية أو الالتهابات. هناك سبعة أجسام مضادة معتمدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية منتجة من Xenomouse. في 2006 تم اعتماد بانيتوماب (Vectibix، Amgen، IgG2 / kappa بشري) لعلاج سرطان القولون والمستقيم المنتشر الذي يعبر عن EGFR مع KRAS من النوع البري [25]. يمنع هذا الجسم المضاد الأحادي النسيلة mAb تفاعل EGFR وروابطه، مما يؤدي إلى تثبيط إشارات EGFR وتحريض موت الخلايا المبرمج للخلايا السرطانية. يتم استخدام اثنين من أدوية الأجسام المضادة المشتقة من Xenomouse لأمراض الجلد المناعية الذاتية. أولهما، سيكيوكينيوماب (كوسنتيكس، نوفارتيس، IgG1 بشري)، يرتبط ببيتوتوكين مسبب الالتهاب IL-17 α لتقليل الالتهاب في الصدفية [26]. الدواء الآخر هو brodalumab (Siliq، Pharmaceuticals، Valeant، IgG2 بشري)، والتي ترتبط بمستقبل IL-17 لتثبيط عمل سيتوكينات عائلة IL-17. تمت الموافقة على عقاري الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAb من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الصدفية في 2015 و 2017 على التوالي.

- [5]. Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. *MAbs*. 2015;7:9–14.
- [6]. Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81:6851–5.
- [7]. Foster RH, Wiseman LR. Abciximab. An updated review of its use in ischaemic heart disease. *Drugs*. 1998;56:629–65.
- [8]. Jones PT, Dear PH, Foote J, Neuberger MS, Winter G. Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature*. 1986; 321:522–5.
- [9]. Tsurushita N, Hinton PR, Kumar S. Design of humanized antibodies: from anti-Tac to Zenapax. *Methods*. 2005; 36:69–83.
- [10]. Watier H, Reichert J. Evolution of antibody therapeutics. In: Vaughan T, Osbourn J, Jallal B, editors. *Protein therapeutics*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA; 2017. p. 25–49.
- [11]. McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains.
- [12]. Smith GP. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science*. 1985; 228:1315–7.
- [13]. Wu CH, Liu IJ, Lu RM, Wu HC. Advancement and applications of peptide phage display technology in biomedical science. *J Biomed Sci*. 2016; 23:8.
- [14]. Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd. Consolidated Financial Summary (IFRS) Fiscal 2018. 2019, February 5.
- [15]. Grilo AL, Mantalaris A. The Increasingly Human and Profitable Monoclonal Antibody Market. *Trends Biotechnol*. 2019; 37:9–16.
- [16]. Donini C, D'Ambrosio L, Grignani G, Aglietta M, Sangiolo D. Next generation immune-checkpoints for cancer therapy. *J Thorac Dis*. 2018;10: S1581–S601.
- [17]. Choi Y, Hua C, Sentman CL, Ackerman ME, Bailey-Kellogg C. Antibody humanization by structure-based computational protein design. *MAbs*. 2015; 7:1045–57.
- [18]. Maruyama T, Parren PW, Sanchez A, Rensink I, Rodriguez LL, Khan AS, et al. Recombinant human monoclonal antibodies to Ebola virus. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 1): S235–9.
- [19]. Kang X, Yang BA, Hu Y, Zhao H, Xiong W, Yang Y, et al. Human neutralizing Fab molecules against severe acute respiratory syndrome coronavirus generated by phage display. *Clin Vacc Immunol: CVI*. 2006; 13:953–7.
- [20]. Marasco WA, Sui J. The growth and potential of human antiviral monoclonal antibody therapeutics. *Nat Biotechnol*. 2007; 25:1421–34.

الأولى (NCT03478891)، والمرحلة الثانية والثالثة (NCT03719586).

IV. الآفاق المستقبلية

خضع مجال الأجسام المضادة العلاجية للنمو السريع في السنوات الأخيرة، لتصبح قوة مهيمنة في سوق الأدوية. ومع ذلك، لا يزال هناك إمكانات نمو كبيرة لمجال الأجسام المضادة العلاجية. تقليدياً، تم استخدام الأجسام المضادة لعلاج السرطان وأمراض المناعة الذاتية والأمراض المعدية. إذ أمكن تفسير الآليات الجزيئية لمرض معين بوضوح و تحديد البروتينات أو الجزيئات النوعية المشاركة في تطور المرض، بالتالي فإن الأجسام المضادة قد توفر خياراً علاجياً فعالاً.

على الرغم من أن الأساليب الجديدة قد تم ترسيخها لإنتاج أجسام مضادة بشرية بالكامل، مثل تقنيات الأجسام المضادة البشرية من الفئران المعدلة وراثياً والجسم المضاد من الخلية البائية البشرية المفردة، لا يزال استخدام الفيروسات الملتصقة له مزايا كمنصة اكتشاف لأدوية الأجسام المضادة، بناءً على فعاليتها واقتصاديتها في منهجية الانتقال المخبرية. حديثاً، تم تطبيق بعض التقنيات المتقدمة في اكتشاف الجسم المضاد، بما في ذلك الغرلة الروبوتية عالية الإنتاجية، تسلسل الجيل التالي وتسلسل الخلية الواحدة. هذه التقنيات من المتوقع أن تسرع بشكل كبير في تحديد أغلفة الفيروسات الملتصقة النوعية، وتسهيل تطوير الأجسام المضادة وحيدة النسيلة mAb لاستخدامها في البحث والتشخيص السريري والمستحضرات الصيدلانية لعلاج الأمراض التي تصيب الإنسان.

المراجع

- [1]. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256:495–7.
- [2]. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2019. *MAbs*. 2019;11:219–38.
- [3]. The Antibody Society. In: Approved antibodies. Jun 27, 2019 [https://www. antibodysociety.org/](https://www.antibodysociety.org/) Accessed 15 Jul 2019.
- [4]. Lefranc MP. IMGT, the International ImMunoGeneTics Information System. *Cold Spring Harb Protoc*. 2011;2011:595–603.

- [21]. Lerner RA. Manufacturing Immunity to Disease in a Test Tube: The Magic Bullet Realized. *Angew Chem Int Ed*. 2006; 45:8106–25.
- [22]. Bruggemann M, Osborn MJ, Ma B, Hayre J, Avis S, Lundstrom B, et al. Human antibody production in transgenic animals. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015; 63:101–8.
- [23]. Murphy AJ, Macdonald LE, Stevens S, Karow M, Dore AT, Pobursky K, et al. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111:5153–8.
- [24]. Tyagi P. Recent results and ongoing trials with panitumumab (ABX-EGF), a fully human anti-epidermal growth factor receptor antibody, in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2005; 5:21–3.
- [25]. Berardi R, Onofri A, Pistelli M, Maccaroni E, Scartozzi M, Pierantoni C, et al. Panitumumab: the evidence for its use in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Core Evid*. 2010; 5:61–76.
- [26]. Wong IT, Shojania K, Dutz J, Tsao NW. Clinical and economic review of secukinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016; 16:153–66.
- [27]. Smith K, Crowe SR, Garman L, Guthridge CJ, Muther JJ, McKee E, et al. Human monoclonal antibodies generated following vaccination with AVA provide neutralization by blocking furin cleavage but not by preventing oligomerization. *Vaccine*. 2012; 30:4276–83.
- [28]. Rudkin FM, Raziunaite I, Workman H, Essono S, Belmonte R, MacCallum DM, et al. Single human B cell-derived monoclonal anti-Candida antibodies enhance phagocytosis and protect against disseminated candidiasis. *Nat Commun*. 2018; 9:5288.
- [29]. Corti D, Misasi J, Mulangu S, Stanley DA, Kanekiyo M, Wollen S, et al. Protective monotherapy against lethal Ebola virus infection by a potently neutralizing antibody. *Science*. 2016; 351:1339–42.
- [30]. Rijal P, Elias SC, Machado SR, Xiao J, Schimanski L, O'Dowd V, et al. Therapeutic Monoclonal Antibodies for Ebola Virus Infection Derived from Vaccinated Humans. *Cell Rep*. 2019; 27:172–86 e7.