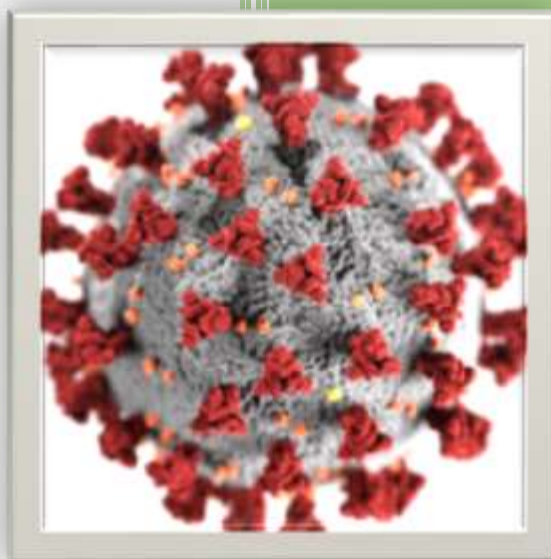


دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی
معاونت پژوهشی و فناوری



دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره سی وهفتم:

استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال در درمان کووید-۱۹

دکتر محسن رضایی

گروه سم‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی،

دانشگاه تربیت مدرس

Rezaei.m@modares.ac.ir

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده‌کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

برای مشاهده سری کامل یادداشت‌ها به لینک زیر مراجعه فرمایید:

[HTTP://WWW.MODARES.AC.IR/~COVID](http://www.modares.ac.ir/~COVID)

۱۶ تیر ۱۳۹۹

استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال در درمان کووید-۱۹

دکتر محسن رضایی

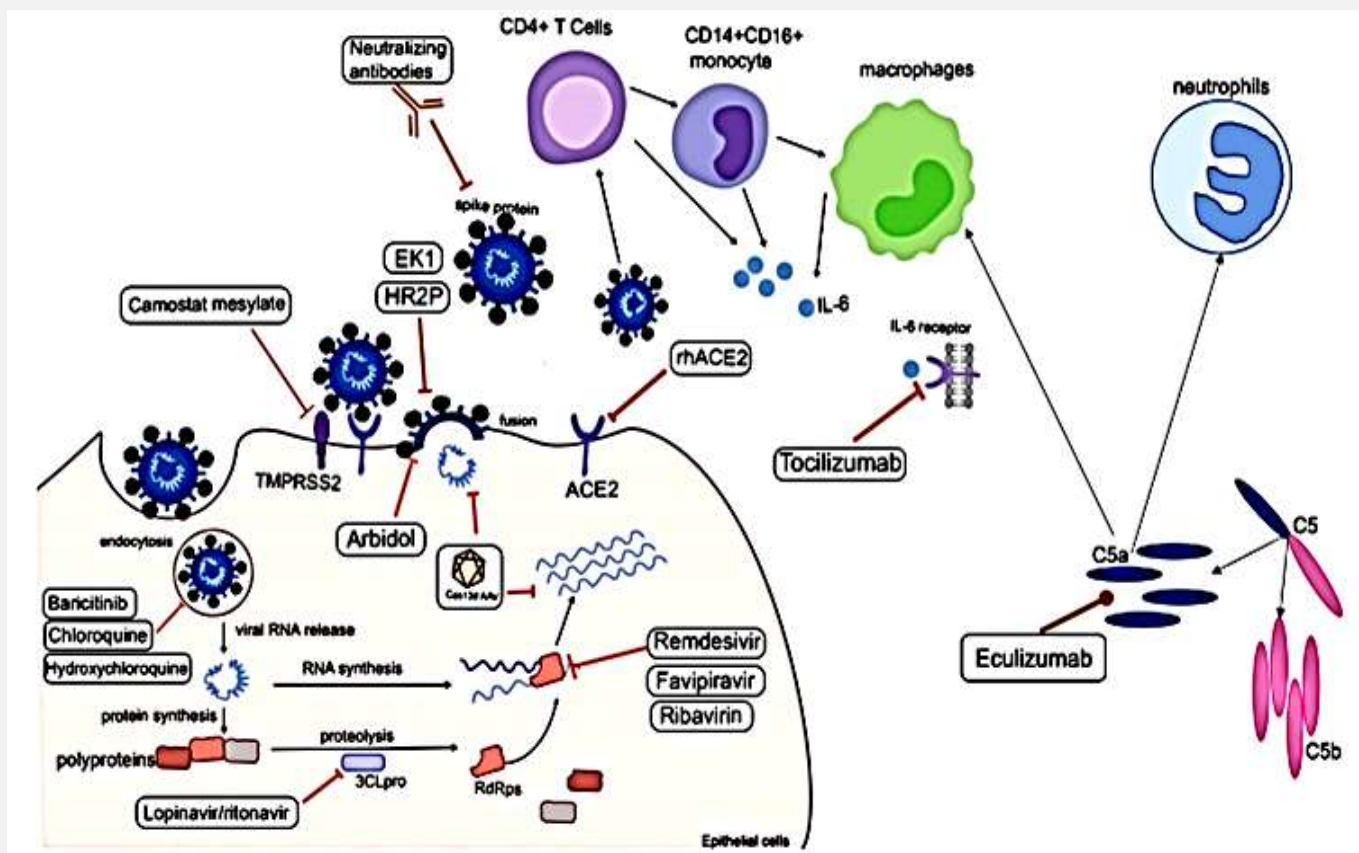
با همکاری: سمیه هندالی

گروه سم شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

Rezaei.m@modares.ac.ir

مقدمه

کروناویروس جدید، سومین ویروس شناخته شده پس از SARS-CoV و MERS-CoV است که باعث بیماری شدید تنفسی در انسان می‌شود (۱). اگرچه تلاش‌های بسیاری برای تولید دارو یا واکسن برای این ویروس انجام شده است؛ اما هنوز درمان قطعی برای مقابله با عفونت ناشی از این ویروس وجود ندارد. با این وجود برخی از داروها بر روی بیماران نتایج مثبت داشته است و برخی نیز در مرحله مطالعات آزمایشگاهی و بالینی هستند (شکل ۱). در این نوشتار نتایج بررسی اثر آنتی‌بادی‌ها در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ارائه می‌شود.



شکل (۱). داروها و آنتی‌بادی‌های مورد استفاده در درمان کووید-۱۹ (۲)

توسیلیزومب

توسیلیزومب (Tocilizumab) آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی و آنتاگونیست گیرنده‌ی اینترلوکین ۶ می‌باشد که در درمان آرتریت روماتوئید بکار می‌رود. آزمایش‌های بالینی انجام شده با این دارو بر بیماران کووید-۱۹ نشان داده است که توسیلیزومب، طوفان سیتوکینی (واکنش‌های شدید و غیرطبیعی سیستم ایمنی) را در افراد تحت درمان با این دارو به خوبی مهار کرده و از شدت بیماری و مرگ و میر نیز کاسته است. طوفان سیتوکین وقتی ایجاد می‌شود که سیتوکین‌ها در تلاشی اشتباه برای ایمن نگه داشتن بدن، یک پاسخ ایمنی شدید و تهاجمی به اعضای مختلف بدن از جمله کبد و ریه‌ها می‌دهند که ممکن است در نهایت به مرگ بیمار منجر شود. در مطالعات بالینی گزارش شده است که توسیلیزومب در درمان بیماران کووید-۱۹ و در کاهش مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ نقش قابل توجهی دارد (۳، ۴، ۵). Zhang و همکارانش در یک مطالعه بالینی در چین نشان دادند که توسیلیزومب می‌تواند در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بطور مؤثری به کار گرفته شود.

اکولیزومب

اکولیزومب (Eculizumab) آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی است که از تفکیک کمپلمان C5 و تشکیل بخش‌های C5a و C5b جلوگیری می‌کند. فعال شدن کمپلمان C5 در برخی عفونت‌های ویروسی تنفسی موجب آسیب حاد ریوی می‌شود (۶). درمان با اکولیزومب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با کاهش چشم‌گیر پاسخ‌های التهابی همراه بوده است (۲).

سیتوکسیمب

سیتوکسیمب (Siltuximab) از آنتی‌بادی‌های مهارکننده اینترلوکین-۶ است که به اینترلوکین-۶ متصل شده و از اتصال آن به گیرنده‌های محلول و غشایی اینترلوکین-۶ جلوگیری می‌نماید. بهبود وضعیت کلینیکی و عدم نیاز به ونتیلاتور در ۳۳ درصد بیماران کووید-۱۹، پس از درمان با این آنتی‌بادی مشاهده شده است؛ همچنین وضعیت ۴۳ درصد از بیماران کووید-۱۹ نیز پایدار گردیده و ۲۴ درصد از بیماران در شرایط وخیم قرار گرفته و نیازمند به اینتوبه شدن بودند (۷).

مپولیزومب

مپولیزومب (Mepolizumab) آنتی‌بادی مهارکننده CD147 می‌باشد. CD147 در سلول‌های میزبان به پروتئین‌های کروناویروس جدید متصل شده و در ورود آن‌ها به درون سلول نقش دارد. بنابراین استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد CD147 می‌تواند راهکار مناسبی در جلوگیری از ورود ویروس به سلول‌های میزبان باشد. در یک مطالعه بالینی بر روی بیماران کووید-۱۹ مشاهده شد که مپولیزومب بطور مؤثری باعث بهبودی بیماران می‌شود (۸).

سایر آنتی‌بادی‌های تحت بررسی

برخی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در مرحله کارآزمایی بالینی بر روی کووید-۱۹ هستند و نتایج آنها تاکنون انتشار نیافته است. برای مثال می‌توان به ساریلومب (Sarilumab) اشاره نمود. ساریلومب آنتاگونیست گیرنده‌های

اینترلوکین-۶ است که مانع از فعالیت اینترلوکین-۶ می‌شود (۹). محققان شرکت داروسازی Sanofi در حال بررسی اثرات کاهنده التهاب ساریلومب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مرحله فاز کلینیکی ۲ و ۳ می‌باشند (۱۵).

بواسیزومب (Bevacizumab) نیز آنتی‌بادی دیگری است که اثر آن بر روی بیماری کووید-۱۹ در حال بررسی است. این آنتی‌بادی با مهار فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF) موجب مهار آنژیوژنز می‌گردد (۱۰).

VEGF باعث افزایش نفوذپذیری عروق و ادم ریوی و آسیب حاد ریه می‌شود (۱۱). بواسیزومب یک داروی امیدوارکننده برای درمان آسیب حاد ریوی است. مطالعات اخیر گزارش داده‌اند که بیماران کووید-۱۹ سطح VEGF بالاتری نسبت به گروه سالم دارند. بنابراین، سرکوب VEGF می‌تواند یکی از راه‌های موثر در کاهش مرگ و میر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ باشد. در حال حاضر کارآزمایی‌های بالینی برای بررسی کارآیی بواسیزومب برای درمان بیماران کووید-۱۹ در حال انجام است (۱۶).

آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی آدالیمومب که در درمان آرتریت روماتوئید استفاده می‌گردد، باعث مهار فعالیت TNF α می‌شود (۱۳، ۱۴). مطالعات نشان داده‌اند که وقتی کروناویروس به گیرنده ACE2 متصل می‌شود، منجر به افزایش تولید TNF α می‌گردد (۱۲). یک مطالعه بالینی برای بررسی اثر بخشی این آنتی‌بادی در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در حال انجام است (۱۷).

IFX-1 نیز یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی دیگری است که فعالیت C5a را مهار می‌کند. C5a واسطه مهمی در بسیاری از واکنش‌های التهابی حاد و مزمن است. با توجه به نتایج بالینی بدست آمده، IFX-1 توانایی کنترل پاسخ‌های التهابی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را از طریق مهار C5a نشان داده است (۱۸). همچنین آنتی‌بادی مونوکلونال BDB-1 تولید شده توسط شرکت Defekrei Defengrei نیز مهارکننده C5a می‌باشد و انتظار می‌رود میزان آسیب ریه ناشی از کووید-۱۹ را کاهش دهد. این دارو در فوریه ۲۰۲۰ برای آزمایشات بالینی در چین برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تأیید شده است (۱۹).

پیام به پژوهشگران: با توجه به شواهد و نتایج حاصل از مطالعات، به نظر می‌رسد که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌توانند نقش مؤثری در جلوگیری از واکنش‌های شدید و غیرطبیعی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ داشته باشند. البته این زمینه، نیازمند تحقیق و مطالعات بیشتر می‌باشد. در نهایت امید است که از این ترکیبات بتوان در درمان بیماری کووید-۱۹ بهره جست.

منابع

1. AminJafari A, Ghasemi S. The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. *International Immunopharmacology*. 2020;106455.
2. Diurno F, Numis F, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(7):4040-7.

3. Alzghari SK, Acuna VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104380.
4. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc J-C, Badie J, Royer P-Y, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2020.
5. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105.
6. Wang R, Xiao H, Guo R, Li Y, Shen B. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerging microbes & infections*. 2015;4(1):1-7.
7. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *MedRxiv*. 2020.
8. Bian H, Zheng Z-H, Wei D, Zhang Z, Kang W-Z, Hao C-Q, et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. *medRxiv*. 2020.
9. Mehta N, Mazer-Amirshahi M, Alkindi N, Pourmand A. Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers. *The American journal of emergency medicine*. 2020.
10. Liu J, Li S, Li G, Li X, Yu C, Fu Z, et al. Highly bioactive, bevacizumab-loaded, sustained-release PLGA/PCADK microspheres for intravitreal therapy in ocular diseases. *International journal of pharmaceutics*. 2019;563:228-36.
11. Hamada S, Ichiyasu H, Ikeda T, Inaba M, Kashiwabara K, Sadamatsu T, et al. Protective effect of bevacizumab on chemotherapy-related acute exacerbation of interstitial lung disease in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *BMC pulmonary medicine*. 2019;19(1):72.
12. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF- α -converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- α production and facilitates viral entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(22):7809-14.
13. Derzi M, Shoieb AM, Ripp SL, Finch GL, Lorello LG, O'Neil SP, et al. Comparative nonclinical assessments of the biosimilar PF-06410293 and originator adalimumab. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2020;112:104587.
14. Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. *Therapeutics and clinical risk management*. 2007;3(1):133.
15. <http://www.news.sanofi.us/2020-03-16-Sanofi-and-Regeneron-begin-global-Kevzara-R-sarilumab-clinical-trial-program-in-patients-with-severe-COVID-19>
16. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275414?cond=COVID-19&draw=13>,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305106?cond=COVID-19&draw=10>
17. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49889/> ChiCTR2000030089.
18. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/inflarx-covid-19-dosingeurope/>,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333420>
19. <https://www.bioworld.com/COVID19products>