

مجموعه گزارش‌های صنعتی فناوری نانو • گزارش شماره ۱۴

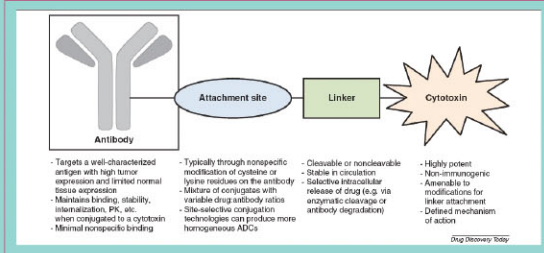
داروهای متصل شده به پادتن

سال انتشار: ۱۳۹۴

ویرایش نخست



در دهه گذشته پیشرفت های چشم گیری در زمینه درمان سرطان با استفاده از توسعه پادتن ها فراهم شده است. در روش های رایج در درمان سرطان از عوامل سایتوتوکسیک استفاده می شود. این روش، اثرات نامطلوب زیادی روی بیمار داشته و دارو هر دو دسته سلول های سالم و سرطانی فرد بیمار، را هدف قرار داده و از بین می برد. همان طور که قبلا نیز گفته شد، سایتوتوکسیک ها اثرات نامطلوب شدیدی روی سلامتی بیمار دارند. اما با ترکیب

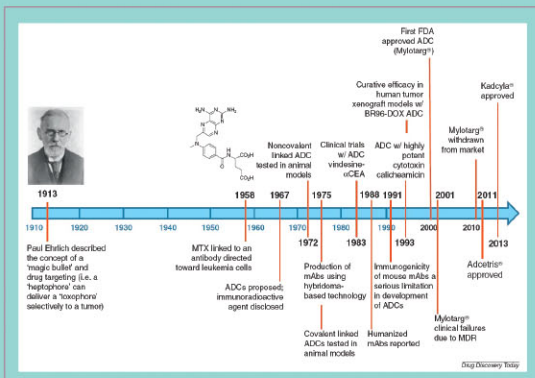


اثرات کشنده سایتوتوکسیک ها و خاصیت انتخاب پذیری بالای پادتن ها، می توان به یک راهکار درمانی مطلوب برای سرطان رسید. پادتن های متصل شده (Conjugated) با دارو، یکی از این راهکارها است. در این راهکار پادتن، عوامل

نمایی از اجزای اصلی یک ADC

پادزنی (Antigene) موجود در سطح سلول سرطانی را شناسایی کرده و داروی کانونجگه شده به آن، با اثر سایتوتوکسیکی که دارد، سلول سرطانی را از بین می برد. به این دسته از داروها، داروهای کانونجگه شده به پادتن (ADC) گفته می شود. در شکل، نمایی از یک ADC نشان داده شده است.

داروهای متصل شده به پادتن ها، حدود یک قرن پیش برای اولین توسط دانشمند داروساز آلمانی پاول اهرلیچ، پیشنهاد شد، که به صورت یک سامانه دارورسانی کاملا هدفمند و تمایلی، عمل می کند. ۵۰ سال بعد این مفهوم تحت عنوان درمان هدفمند، برای اولین بار و با متصل کردن موتورکسات به پادتنی که پاد زندهای سطحی سلول های لوکمی را هدف قرار می داد، جامه عمل به خود گرفت. پژوهش های اولیه در این زمینه، روی عوامل هدف گیری موجود، مانند پادتن های چنددومانی (Multicolonal antibody) قرار داشت، که در دو حالت



خطوط زمانی تاریخچه تولید پادتن های کانونجگه شده به دارو

اتصال غیر کووالانسی و کووالانسی در سال ۱۹۷۵ توسعه عظیمی در زمینه پادتن های تک دومانی موشی توسط کوهرلر و میلستین به وجود آمد و همراه با آن، پیشرفت های عظیمی نیز در زمینه داروهای متصل شده به پادتن ها ایجاد شد. تا به حال شرکت های زیادی در زمینه داروهای ADC سرمایه گذاری کرده اند.

ویژگی‌های فنی و روش‌های تولید

■ بهینه‌سازی عوامل مختلف داروهای ADC

هر داروی ADC از سه بخش پادتن، دارو و اتصال دهنده (Linker) تشکیل شده است. داروهای متصل شده به پادتن‌ها، ویژگی‌هایی تمایلی بودن پادتن را تحت کنترل در آورده و یک عامل سایتوتوکسیک را به سمت تومور هدایت می‌کنند، در نتیجه بازدهی فعالیت پادتن و دارو افزایش می‌یابد. از طرف دیگر متصل شدن، توزیع زیستی دارو را تحت تاثیر قرار داده و سلول‌های سرطانی را به صورت بهینه و هدفمند در معرض عامل سایتوتوکسیک قرار می‌دهد و امکان استفاده از عوامل بالقوه را فراهم می‌سازد.

میزان موفقیت هر داروی ADC به میزان بهینه‌سازی واحدهای سازنده آن یعنی پادتن، عامل اتصال و دارو

بستگی دارد. برای بهینه‌سازی یک محصول ADC باید متغیرهای زیادی بهینه شود که بعضی از این متغیرها نسبت به انواع تومورها اختصاصی هستند.

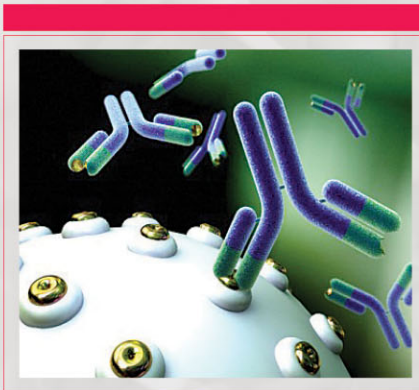
در زمینه توسعه ADC متغیرهای دیگری نیز وجود دارد که عبارتند از: انتخاب پادتن تک‌دودمانی، میزان دارو، توانایی و سازوکار رهایش دارو [۳].

پایداری ADC (دارو تا رسیدن به سلول هدف نباید رها شود)

سینتیک دارویی (باید از تجمع دارو در یک ارگان غیرهدف جلوگیری شود)

نگهداشت واکنش‌پذیری ایمنی و رهاسازی کارآمد شکل فعال دارو در محل بیماری

متغیرهای تاثیر گذار در بهینه‌سازی ADC



■ پادتن‌های تک‌دودمانی

پادتن‌های تک‌دودمانی منجر به توسعه محصولات دارویی زیستی شده است. چون هدف اصلی داروهای متصل شده رهایش هدفمند دارو به سمت سلول‌های سرطانی است، باید از پادتن تک‌دودمانی که کاملاً اختصاصی عمل می‌کند، استفاده کرد. تا به حال بیش از ۲۰ پادتن تک‌دودمانی برای استفاده در اهداف تشخیصی مانند شناسایی بیماری سرطان تایید شده و سازوکارهای مختلفی برای استفاده از قابلیت درمانی پادتن‌های تک‌دودمانی وجود دارد. اما اغلب، فعالیت آنها ناپایدار و موقت بوده است.

■ پادژن

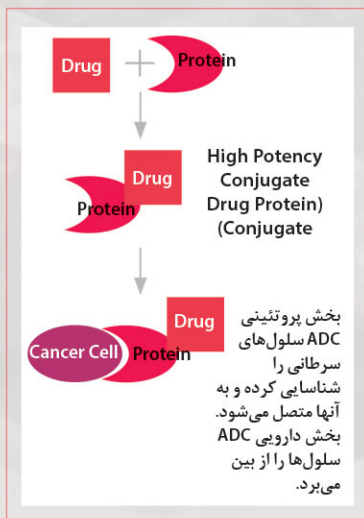
یکی از عوامل مؤثر در کارآرایی داروی متصل شده به پادتن، عامل پادژنی مناسب در تومور سرطانی است.

پادژن فوق باید به گونه‌ای باشد که بیان آن در تومور بالا بوده اما به مقدار کم در سلول های طبیعی یافت شود.

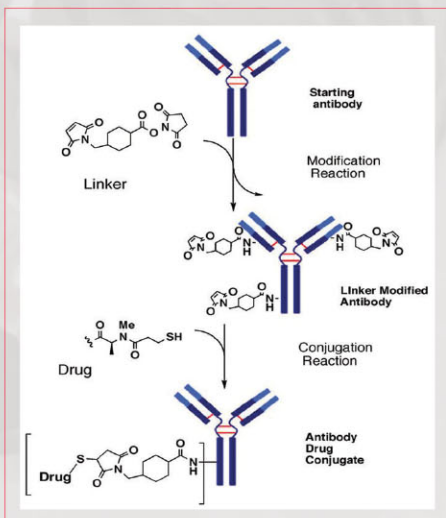
روش کانجوگه سازی

نحوه اتصال دارو به پادتن یکی از مهم ترین عوامل مؤثر در کارایی ADC است. روش متصل سازی ADC روی ظرفیت استوکیومتری دارو و همگن بودن آن تاثیر گذار است. بنابراین، متصل شدن، نه تنها روی ایفای نقش دارو، بلکه روی میزان فعالیت و پایداری آن نیز اثر گذار خواهد بود.

سه روش متفاوت متصل سازی برای ADC وجود دارد که شامل آلکیلاسیون دی سولفید بین رشته‌ای کاهش یافته، اسیلایسیون لایزین و آلکیلاسیون سیستئین به صورت ژنتیکی مهندسی شده، است. حدوداً هشت سیستئین بین رشته‌ای و تا ۱۰۰ لایزین روی پادتن IgG1 وجود دارد که متصل شدن با آنها منجر به یک مخلوط ناهمگن می شود. متصل سازی با سیستئین محصول همگن تری نسبت به لایزین ایجاد می کند. در حالی که در روش های نو ترکیب که سیستئین کاملاً اختصاصی به پادتن اضافه می شود یکنواختی کاملی به وجود می آورد.



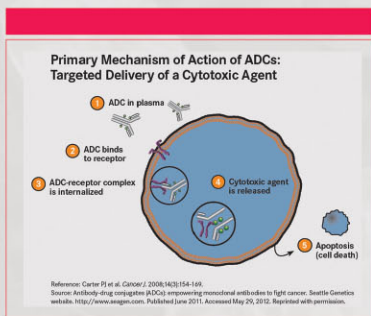
نمایی از فرآیند اتصال داروها به پروتئین



نحوه اتصال دارو به پادتن با استفاده از ماده رابط (Linker)

رهایش دارو

در فرآیند رهایش دارو از ADC ابتدا اتصال دهنده توسط یک پروتئاز شکسته می شود. برای مثال اتصال دهنده دارویی vcMMAE با قابلیت شکست پروتئازی، برای رهایش MMAE در سلول های هدف طراحی شده است. اتصال دهنده دارویی mcMMAF برای رهایش cys-mcMMAF پس از کاتابولیسم ADC



استفاده می‌شود که به طور مستقیم به آن متصل شده است و از تخریب پروتئازی پادتن برای رهاسازی دارو استفاده می‌کند. پایداری اتصال‌دهنده دارویی در جریان خون از اهمیت بالایی برخوردار است و زمان نیمه‌عمر دارو را افزایش داده و شرایط لازم برای دوام دارو را به مدت چند روز بعد از تزریق فراهم می‌سازد. داروهای به صورت مستقیم متصل شده و اتصال‌دهنده‌های با قابلیت شکست پروتئازی از پایداری بیشتری در جریان خون نسبت به هیدرازون و دی‌سولفیدها برخوردار هستند.

داروشناسی ADC

در حالت ایده‌آل ADC در جریان خون غیر فعال است و فقط در صورت اتصال با سلول هدف یا تومور داروی فعال رها می‌شود. اما با این وجود فقط مقدار اندکی از دارو به بافت هدف می‌رسد، بنابراین استفاده از یک داروی بسیار قوی از اهمیت بسزایی برخوردار است. بهتر است از داروهای قوی با اثرات سمی بیشتر مانند آریستاتین، مایتاسین و کالیکتاماسین، برای طراحی ADC استفاده شود.

محصولات

اولین آزمایش‌های بالینی انسانی در زمینه داروهای کانجوگه شده به پادتن‌ها، یک دهه بعد روی آنتی‌میوتیک وینکا آلکالوئید ویندزین به عنوان عامل سایتوتوکسیک انجام شد. در جدول ۱ و ۲ فهرستی از داروهای ADC در مرحله بالینی و پیش بالینی ارائه شده است. پیشرفت‌های بیشتر در زمینه مهندسی پادتن‌ها، موجب توسعه پادتن‌های تک‌دودمانی انسانی با حداقل اثرات ایمنی‌زایی در بدن انسان، در مقایسه با پادتن‌های موشی برای تولید داروهای ADC شد. اولین داروی متصل به پادتن با تایید سازمان غذا و داروی آمریکا، داروی Trastuzumab تولید شده در شرکت Genentech است که در تاریخ ۲۰۱۳/۲/۲۲ تایید شد. آنها پس از حرکت همراه با جریان خون به سلول‌های هدف می‌رسند و با عوامل پادژنی موجود در سطح آنها پیوند می‌یابند. سپس عامل سایتوتوکسیک رها شده و به هدف درون سلولی خود می‌رسد. بنابراین برای تولید یک داروی کارا باید داروی مؤثره، پادتن و اتصال‌دهنده به خوبی طراحی شوند.



داروی Kadcyła. تولید شده توسط شرکت Roche

جدول ۱. فهرستی از داروهای متصل شده به پادتن در مراحل توسعه بالینی

وضعیت توسعه	گروه توسعه‌دهنده	نوع سرطان	پادتن	دارو	ADC
FDA تایید	Wyeth, Celltech Group	AML	hP67.6/CD33	Calicheamicin	Gemtuzumab ozogamicin
Phase II completed; development discontinued	Wyeth	Ovarian	hCTMO1/PEM	Calicheamicin	CMB-401
Phase I	Wyeth, Celltech Group	Non-Hodgkin's lymphoma	G5/44/CD22	Calicheamicin	CMC-544
Phase I completed	ImmunoGen	Colorectal, pancreatic, other CanAg+ tumors	huC242/CanAg	Maytansinoid DM1	Cantuzumab mertansine (huC242-DM1, SB-408075)
Phase I and Phase II trials in progress	ImmunoGen	SCL, neuroendocrine multiple myeloma	huN901/CD56	Maytansinoid DM1	BB-10901 (huN901-DM1)
Phase I/II trial in progress	Millennium Pharmaceuticals	Prostate	hJ591/PSMA	Maytansinoid DM1	MLN2704
Phase I initiated Oct 2002; development discontinued	Boehringer Ingelheim	Head and neck, breast	Anti-CD44v6	Maytansinoid DM1	Bivatuzumab mertansine
Phase I initiated Mar 2005	Sanofi-aventis	AML	huMy9-6/CD33	Maytansinoid DM4	huMy9-6-DM4 (AVE9633)
Phase I initiated June 2005	ImmunoGen	Colorectal, pancreatic, other CanAg+ tumors	huC242/CanAg	Maytansinoid DM4	huC242-DM4
Phase II completed; development discontinued	Seattle Genetics	Non-small cell lung	BR96/Lewis [Y]	Doxorubicin	SGN-15 (BMS-182248, BR96-dox)
FDA Approved	Genentech/ImmunoGen	HER2-positive metastatic breast cancer	HER2	Herceptin (trastuzumab)	T-DM1

وضعیت توسعه گروه توسعه‌دهنده نوع سرطان پادتن دارو ADC

Phase II	Genentech/ ImmunoGen	Head and neck cancer	Anti- HER3/ EGFR	HER3	MEHD7945A
Phase I clinical	Genentech/ ImmunoGen	Ovarian cancer	Anti- MUC16	monomethyl auristatin E (MMAE)	DMUC5754A

جدول ۲. فهرست داروهای متصل شده با پادتن در مراحل توسعه پیش بالینی

گروه توسعه‌دهنده سرطان پادتن دارو ADC

Wyeth	Colon, gastric, other Lewis[y]-positive tumors	Hu3S193/Lewis[y]	Calicheamicin	hu3S193- calicheamicin DMH
Genentech/ ImmunoGen	Breast	Trastuzumab/HER2/ neu	Maytansinoid DM1	Trastuzumab- DM1
Genentech/ Seattle Genetics	Breast	Trastuzumab/HER2/ neu	Monomethyl auristatin	Trastuzumab- auristatin
Seattle Genetics	Hematologic malignancies	cAC10/CD30	Monomethyl auristatin	SGN-35
Seattle Genetics	Hematologic malignancies, renal	Anti-CD70	Monomethyl auristatin	SGN-75
Curagen/Seattle Genetics	Melanoma	CR011/CG56972	Monomethyl auristatin E	CR011-vcMMAE

وضعیت بازار و شرکت‌های مهم و پیشگام

جدول ۳. فهرست شرکت‌های سرمایه‌گذار در زمینه داروی‌های ADC

یادداشت	سرمایه‌گذاری (میلیون دلار)	فناوری	شرکت
Lead candidate AZ01, a PEGylated interferon beta-1b for replacing remitting multiple sclerosis is in phase 1b	۴۴	Two platform, one E. coli based, one CHO based, for protein engineering with specific conjugation site	Allozyne

یادداشت	سرمایه گذاری (میلیون دلار)	فناوری	شرکت
First clinical ADC program likely to start 2013	۱۰۶	protein engineering with specific conjugation site	AmbrX
Agreement to create antibodies for Merck and at least one other drug company	۳۲	Antibody discovery	AnaptyBio
Chief scientific officer is the former director of antibody engineering at Genentech	۳۵	protein engineering and protease – activated antibody therapeutic	CytomX Therapeutic
Was first occupant of Pfizer's La Jolla incubator	۲	Antibody discovery	Fabrus
CEO Mike Rothe was CSO at german antibody firm U3 Pharma	۳۰	Two plan for antibody discovery	Igenica
Has preclinical program, looking to partner with antibody company	۳۲	Polymer fleximer backbone and customized linker	Mersana therapeutic
Pfizer is the only disclosed Pharma partner	۶۰	Extra cellular protein synthesis and site specific conjugation	Sutro Biopharma
Upgrade from clinical phase to commercial grade	۲/۵	Antibody production	Piramal
-	-	Commercial HPAPs	SIGMA-ALDRICH
Upgrade from clinical phase to commercial grade	190 million Swiss franc	Commercial ADC (FDA approved)	Genentech

از جمله شرکت‌های مطرح و پیشرو در این حوزه می‌توان به شرکت Genentech از زیرمجموعه‌های شرکت Roche اشاره کرد. همچنین شرکت‌های دیگری همچون ImmunoGen و Seattle Genetics از دیگر شرکت‌های پیشرو در این حوزه بوده که دارای محصولات مختلفی هستند که در مرحله توسعه است. بررسی‌های صورت گرفته نشان می‌دهد که بازار این دسته از داروها تا سال ۲۰۱۲ نزدیک به ۵۰ میلیون دلار بوده است. بازار خوب پیشروی این دسته از داروها و همچنین کارآیی بالای آنها سبب شده است که شرکت‌های بزرگ دارویی سرمایه‌گذاری خوبی بر روی این فناوری انجام دهند.

جدول ۴. میزان سرمایه‌گذاری شرکت‌های داروسازی بر روی فناوری اتصال دارو-پادتن [۱۱]

تاریخ	سرمایه‌گذاری (میلیون دلار)	شرکت همکار در حوزه بیوتکنولوژی	شرکت
Jun-2012	۳۰۳	Ambrix	Merck
Apr-2012	۱۰۰۰	Endocyte	Merck
Mar-2012	۲۰۸	Seattle Genetics	Abbott Laboratories
Mar-2012	۲۷۰	Mersana	Endo Pharmaceuticals
Dec-2011	۲۰۰ / Drug	ImmunoGen	Eli Lilly
Jan-2011	۲۰۸	Seattle	Pfizer
Oct-2010	۲۰۰ / Drug	ImmunoGen	Novartis
Aug-2010	۹۱۲	Seattle Genetics	(Genentech / Roche
Dec-2009	۲۹۰	Seattle Genetics	Millennium
Dec-2009	۴۰۲	Seattle Genetics	GlaxoSmithKline
Sep-2009	۳۵	ImmunoGen	Amgen
Oct-2008	۱۷۰.۵ / Drug	ImmunoGen	Byer Healthcare

مراجع

- Rachel S Z, Satarupa B, Ryan P M, (2013), Antibody–drug conjugates, nature reviews. 12: 258-260.
- Heidi L. Perez, Pina M. Cardarelli, Shrikant Deshpande, Sanjeev Gangwar, Gretchen M. Schroeder, Gregory D. Vite and Robert M. Borzilleri, (2013), Antibody–drug conjugates: current status and future directions, Drug Discovery Today. 00(00): 1-13.
- Stephen C A, Nicole M O, Peter D S, (2010), Antibody–drug conjugates: targeted drug delivery for cancer, Current Opinion in Chemical Biology, 14:529–537.
- Alex L, (2011), Antibody–drug conjugates: the next generation of moving parts, www.elsavier.com.)
- Giulio C, Dario N, (2012), Antibody–drug conjugates: Basic concepts, examples and future perspectives, Journal of Controlled Release. 161: 422–428.
- John M L, (2005), Drug-conjugated monoclonal antibodies for the treatment of cancer, Current Opinion in Pharmacology. 5:543–549.)
- Stephen C A, Kevin E A, (2013), Analytical and bioanalytical technologies for characterizing antibody–drug conjugates, Current Opinion in Chemical Biology. 17: 406–411.
- Pamela A T, Albert B B, (1999), Monoclonal antibody drug conjugates in the treatment of cancer, Current Opinion in Immunology. 11: 584–588.
- Peter D, (2009), Potent antibody drug conjugates for cancer therapy, Current Opinion in Chemical Biology. 13:235–244.
- Ingrid Sassoon and Ve'ronique Blanc, Antibody–Drug Conjugate (ADC) Clinical Pipeline: A Review, Methods in Molecular Biology. 1045: 1-26
- <http://www.the-scientist.com>

