



KANSER TANISI VE TEDAVİSİNDE KULLANILAN MONOKLONAL ANTİKORLAR

MONOCLONAL ANTIBODIES USED IN CANCER DIAGNOSIS AND TREATMENT

Merve BABAÇ¹ , Meliha EKİNCİ^{1*} , Derya İLEM-ÖZDEMİR¹ 

¹Ege University, Faculty of Pharmacy, Department of Radiopharmacy, 35040, Izmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile gelişen bir hastalık olup anormal ve kontrolsüzce büyüyen hücreler ile karakterizedir. Kanser insidansı gün geçtikçe artarken, kanser tanı ve tedavisindeki yeni yaklaşımlar da büyük önem kazanmaktadır. Kanser tanısı amacıyla sıklıkla anatomik görüntüleme teknikleri ve nükleer görüntüleme sistemleri kullanılmaktadır. Kanser tedavisinde ise geleneksel yaklaşımların (cerrahi, radyoterapi, kemoterapi) yanı sıra son zamanlarda hedefe yönelik yaklaşımlar da kullanılmaktadır. Kanser tedavisindeki hedefe yönelik yaklaşımlar çoğunlukla küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri ve monoklonal antikoları içermektedir. Monoklonal antikolar ilk olarak antijenle immünize edilmiş farelerin B hücreleri ve miyelom kanser hücrelerinin oluşturduğu hibridomlardan elde edilmiştir. Çoğunlukla, biyolojik materyallerin tanısı, saflaştırılması ve analizlerinde, kanserin tanısı ve tedavisinde ve organ nakillerinde doku reddinin önlenmesinde kullanılmaktadır. Monoklonal antikoların eldesinin az zaman alması ve az maliyetli olması, monoklonal antikolara büyük avantaj sağlamaktadır. Bu avantajlarının yanında araştırmalar doğrultusunda farklı yan etkiler saptanmış olsa da hedefe spesifik oluşları ve diğer avantajlarından dolayı monoklonal antikolar günümüzde çokça rağbet görmektedir.

Sonuç ve Tartışma: Monoklonal antikolar ve beraberinde kanser tanı ve tedavisi araştırmaları günümüzde devam etmekle beraber bu konu tıp bilimi açısından önem taşıyan ve merak edilen bir konu olma özelliğini devam ettirmektedir. Bu derlemede kısaca kanser tanısı ve tedavisinde sıklıkla kullanılan monoklonal antikolar ve hedeflerinden, etki mekanizmalarından ve klinik kullanımlarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kanser tanısı, kanser tedavisi, Monoklonal antikol

ABSTRACT

Objective: Cancer is a disease that develops with the uncontrolled proliferation of cells in the body and is characterized by abnormal and uncontrolled growth of cells. While the incidence of cancer

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Meliha Ekinci
e-posta / e-mail: melihaekinci90@gmail.com, Tel. / Phone: +902323113282

is increasing day by day, new approaches in the diagnosis and treatment of cancer are gaining great importance. Anatomical imaging techniques and nuclear imaging systems are frequently used for cancer diagnosis. In the treatment of cancer, in addition to traditional approaches (surgery, radiotherapy, chemotherapy), targeted approaches have been used recently. Targeted approaches in cancer treatment mostly include small molecule tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibodies. Monoclonal antibodies were initially obtained from hybridomas formed by B cells and myeloma cancer cells of antigen-immunized mice. It is mostly used in the diagnosis, purification and analysis of biological materials, diagnosis and treatment of cancer, and prevention of tissue rejection in organ transplants. Monoclonal antibodies have great advantages because they take less time to develop and cost less. In addition to these advantages, although different side effects have been detected in the direction of research, monoclonal antibodies are in great demand today due to their target specificity and other advantages.

Result and Discussion: *Although research on monoclonal antibodies and cancer diagnosis and treatment continue today, this subject continues to be an important and curious subject in terms of medical science. In this review, monoclonal antibodies, which are frequently used in cancer diagnosis and treatment, and their targets, mechanisms of action and clinical uses will be discussed.*

Keywords: *Cancer diagnosis, cancer treatment, Monoclonal antibody*

GİRİŞ

Monoklonal antikorlar kelime anlamı olarak; B hücresi tarafından üretilen spesifik bir antikor ile bir myeloma hücresi arasındaki birleşmeden oluşan hibrit hücre hatlarıdır. Monoklonal antikorlar, devamlı olarak antikor üreten "hibridom" adı verilen hücrelerden üretilmektedir. Monoklonal antikorların eldesi, sonsuz bölünme yeteneğine sahip tümör hücrelerini antikor üretebilen memeli hücreleriyle kaynaştırarak gerçekleştirilmektedir. Başka bir elde ediliş yolu da bağışıklanmış fare veya sıçanlardan elde edilen dalak hücreleri ile myeloma hücrelerinden geliştirilen melez hücreler tarafından gerçekleştirilir. Tek tip hibrid hücrelerden üretilmeleri sebebiyle "monoklonal hücreler" olarak adlandırılmaktadırlar [1]. Genellikle, biyolojik materyallerin tanısı, saflaştırılması ve analiz edilmesinde, kanser tanısı ve tedavisinde ve organ nakillerinde doku reddinin önlenmesinde kullanılmaktadır [1,2]. Monoklonal antikorların geleneksel tanı ve tedavilere göre avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Örneğin; kemoterapötiklere ve poliklonal antikorlara nazaran daha az toksiktir. 150 kDa büyüklüğünde olmaları, stabilite ve çözünürlüklerindeki problemler IgG formundaki bu antikorların tanı ve tedavideki kullanım potansiyellerini kısıtlayabilmektedir. Monoklonal antikor teknolojisi sayesinde yakın gelecekte daha kısa zamanda, daha spesifik ve daha yüksek afiniteye sahip antikorlar geliştirilebilecektir [3].

Bu derlemede, kısaca kanser tanısı ve tedavisinden bahsedilecek ve ardından monoklonal antikorlara, monoklonal antikorların hedeflerine, etki mekanizmalarına ve klinik kullanımlarına değinilecektir.

Kanser

Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile gelişen bir hastalıktır [4]. Anormal ve kontrolsüzce büyüyen hücreler, çevresel faktörlerden bağımsız olarak büyümeyi durdurma yeteneklerini kaybetmişlerdir [5]. Farklı isimlere sahip 100'den fazla farklı kanser türü vardır. Prostat kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, meme kanseri mide kanseri gibi buldukları organa ve hücre tipine göre isimleri değişmektedir. Artan kanser sıklığı ve tüm dünyada kansere bağlı ölüm oranlarının yüksek olması, kanserin önemini gün geçtikçe arttırmaktadır [4]. Kanser gelişim süreci hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisinden kaynaklanmaktadır. Kanser vakalarının yaklaşık %50'si, çoğunlukla çevresel etkenler (beslenme alışkanlıkları ve sosyal davranışlar) tarafından tetiklenebilir. Tümörlerin gelişim süreci çok yıllık ve çok aşamalıdır. Kanserinin ortaya çıkışı genellikle 20-30 yıl zararlı kanserojenlere maruz kalım sonucunda ortaya çıkmaktadır [6]. Yeni oluşan kanser hücrelerinin sayısı henüz az olduğunda, vücudun bağışıklık hücrelerinin onları teşhis edip yok edememesi kanserin oluşumunda kritik bir olaydır [5]. Kanser hücrelerinin büyümesi için oksijen ve besin gereksinimi vardır. Bu nedenle kanser hücreleri, sürekli oksijen ve besin kaynağı sağlamak amacıyla kan damarlarının oluşumunu uyarabilmekte ve normal dokuları istila edebilmektedir. Kronik stres, yaşlılık, kronik

zayıflatıcı hastalık, daha önce kemoterapi kullanımı, analjezik, antibiyotik, kortikosteroid gibi ilaçların kötüye kullanılması gibi faktörler bağışıklık sisteminin baskılanmasına neden olmakta ve bu baskılama da kanser riskini arttırabilmektedir [7].

Kanser Tanısı

Kanser tanısı için sıklıkla anatomik görüntüleme teknikleri ve nükleer görüntüleme sistemleri kullanılmaktadır. Anatomik görüntüleme teknikleri arasında Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi sayılabilir. Bu geleneksel görüntüleme sistemleri vücudun anatomisini ve yapısını göstermektedir. Nükleer tıp görüntüleme teknikleri [Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Gama Kameralar] ise incelenen dokunun veya organın fizyolojik durumunu göstermektedir [8].

Göğüs veya karın boşluğunu görüntülemek için bir BT veya MRG taraması kullanılabilirken; kalp, beyin ya da akciğerler gibi belirli organları görüntülemek için nükleer görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Kullanılan ajan spesifik hücrese reseptörleri veya fonksiyonları hedefliyorsa, tüm vücut PET taraması veya PET/BT taraması gibi tüm vücuda dayalı olarak nükleer tıp çalışmaları yapılmaktadır [5].

Anatomik görüntüleme tekniklerinde kanser 1 cm³ çapa veya 1 milyon hücreye ulaştığı anda tespit edilebilirken, nükleer görüntüleme sistemlerinde ise kanserde henüz anatomik değişikliklerin oluşmadığı, fizyolojik düzeyde değişiklikler olduğu anda kanser tespit edilebilmektedir. Bu görüntüleme sistemlerinde radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Radyofarmasötikler; farmasötik ve radyonüklidik (radyoaktif) olarak iki kısımdan oluşmaktadır. Görüntüleme amacıyla genellikle gama (γ) ya da pozitron (β^+) yayan radyoizotoplarla hazırlanan radyofarmasötikler kullanılırken, tedavi amacıyla çoğunlukla beta (β^-) veya alfa (α) yayan radyoizotoplarla hazırlanan radyofarmasötikler kullanılmaktadır [8].

Çoğu kanser, kromozom yapısındaki ve sayısındaki değişikliklerle karakterize olup anormal bir kromozom içeriğine sahiptir. Bazıları erken evrelerde tespit edilebilmektedir [9]. Geleneksel karyotipleme, metafazlarda ya da interfaz çekirdeklerinde floresan *in situ* hibridizasyon ve mikrodizi teknolojisi gibi teknikler kanser tespiti için kullanılmaktadır [10]. Bu tekniklerin tanıda kullanılmasının yanında her kanser türü için farklı belirteçler de bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak, her kanser türüne özgü gen mutasyonları, kromozomal sapmalar, epigenomik değişiklikler, mikroRNA profil değişiklikleri, aile öyküleri, bazı virüslerin varlığı sayılabilir.

Kanser Tanısında Hedefe Yönelik Yaklaşımlar

Monoklonal antikolar, PET veya gama kamera sintigrafisi için çok uygun olan spesifik radyonüklidler kullanılarak işaretlenmektedirler. Monoklonal antikoların radyonüklidlerin seçici olarak hedeflenmesinde taşıyıcı olarak görev yapmaları, Ehrlich'in "sihirli mermi" kavramı çerçevesinde malign hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli bir yer almaktadır. Radyoışaretli monoklonal antikoların kullanımları ile, görüş alanında tüm vücudu içeren tek bir tanısall görüntüleme taraması ile spesifik biyobelirteçlerin tespitine ve tümör heterojenliğinin *in vivo* olarak değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Ayrıca, aynı monoklonal antikor daha sonra bir radyoimmünoterapi (RIT) yaklaşımının bir parçası olarak β veya α parçacıklarının vücuda verilebilmesi için benzer bir radyonüklid ile radyoışaretlenebilmektedir [3]. Hibridoma türevli monoklonal antikoların ortaya çıkmasıyla reaktiflerin kanser tespiti ve tedavisindeki *in vivo* kullanımları yoğunlaşmıştır. Monoklonal antikor teknolojisi hala geliştirilme aşamasında olmasına rağmen, rekombinant antijen ve antikor mühendisliği tekniklerinin hazırlanmasındaki son gelişmeler, bu teknolojinin kanser teşhisindeki uygulamalarını önemli ölçüde artırmıştır. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, monoklonal antikor tabanlı testler, hastalığın teşhisi için uzaysal, zamansal, doğru ve nicel ölçüm sağlayabilmektedir.

Monoklonal antikoların sadece kanser teşhisinde değil aynı zamanda çeşitli hastalıklarının teşhisinde (örneğin; bakteri, virüs, protozoa, ...) patojenlerin tanımlanması ve antijenik karakterizasyon için de önem arz etmektedir. Bunların yanında metabolik ve hormonal bozuklukların teşhisinde terapötik ve hedefe yönelik ilaç dağıtım sistemleri alanında uygulamaları da mevcuttur.

Kanser Tedavisi

Kanserin tedavi şansı, yeterince erken fark edildiğinde henüz boyut olarak küçük olma eğiliminde

olduğundan dolayı yüksektir. Erken teşhis ile kanserin cerrahi olarak çıkarılması daha kolay olup radyoterapi veya kemoterapi tedavileriyle de küçülme olasılığı bulunmaktadır. Kanser hücrelerinin büyümesi dört durum gerçekleşmediği takdirde devam eder. Bunlar;

- i. Kanserli kitlenin cerrahi olarak çıkarılması;
- ii. Kemoterapi veya hormon tedavisi gibi kansere özgü başka bir ilaç türünün kullanılması;
- iii. Radyasyon tedavisi;
- iv. Kanser hücrelerinin küçülmesi ve kendi kendine kaybolmasıdır (nadiren bazı melanomlarda veya böbrek kanserlerinde) [5].

Kanser Tedavisinde Geleneksel Yaklaşımlar

Kanser tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi olarak genelde üç yaklaşım kullanılmaktadır [5]:

- i. **Cerrahi:** Cerrahi tedaviye birçok yaygın katı tümör için tek iyileştirici tedavi olarak başvurulmaktadır. Uzak metastaz bulunmaması ve lokal infiltrasyon olmaması durumunda başarılı bir cerrahi tedavi sağlanabilmektedir.
- ii. **Radyoterapi:** Radyoterapi, lokal bir yöntem olarak kanser tedavisinde yer almaktadır.
- iii. **Kemoterapi:** Sitotoksik ajanların ağız veya damar yoluyla (genellikle kombinasyonlar halinde) uygulanmasına kemoterapi denir ve bu tedavi kanser hücrelerinin çoğalmasını, istilasını, metastaz yapmasını ve hastada ölümcül sonuçlara neden olmasını önlemek amacıyla hastaya uygulanır. Yaygın malign hastalıklar için sistemik kemoterapi ana tedavi seçeneğidir.

Kanser Tedavisinde Hedefe Yönelik Yaklaşımlar

Hedefe yönelik yaklaşımlar, kanser hücrelerindeki tek moleküler veya bir sınıf moleküler hedefli tedavilerdir. Geleneksel tedaviler yüzlerce genin ekspresyonunun değişimine neden olduğu için hedefli yaklaşımlara ihtiyaç doğmuştur. Hedefe yönelik tedavide spesifik etki mekanizmaları ile terapötik indeks arttırılmıştır. Bu tedaviler iki başlık altında incelebilmektedir [7,11]:

- i. Küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörleri
- ii. Monoklonal antikorlar

Kanser tedavisinde sağkalımı arttırmak için immün tahribattan kaçınmak gerekmektedir. Bu nedenle immünoterapi, kanser hastalarının tedavi yanıtlarında ve hayatta kalma sürelerinde iyileşmeyi sağlamaktadır. İmmünoterapötik stratejilerin (*ex vivo* aktive edilmiş T hücreleri, immünomodulator monoklonal antikorlar ve kanser aşalarının adaptif transferi) moleküler patolojide, hedeflerin belirlenmesinde ve tümörlerin alt tiplere ayrılmasında kullanılması ile tedaviye yanıt tahmin edilerek prognostik bilgi sağlanabilmektedir [11].

Meme kanseri (kadınlar arasında görülen en yüksek deri dışı kanser olup 1/8 oranında teşhis edilmektedir), cilt kanseri (melanom dışı), kolon kanseri, prostat kanseri, testis kanseri, serviks kanserleri ve çocukluk çağı malignitelerinin birçoğunun erken teşhisi ile tedavisi diğer kanser türlerinin tedavisine göre daha umut verici ve başarılıdır. Örneğin; serviks kanserinin lezyonlar pre-kanserözken teşhis edilmesiyle sağkalım %100'e yakınken, evre III'te teşhis edilmesiyle bu oran %32'ye ve Evre IV'te teşhis edilmesiyle ise oran %16'ya düşmektedir [12,13].

Multipl Miyelom tedavisi sadece semptomatik miyelomu olan hastalara uygulanmaktadır. Kök hücre nakli için uygun olmayan hastalarda ise anti-miyelom ajan kombinasyonları (melfalan-prednizon, lenalidomid-melfalan-prednizon gibi) kullanılmaktadır. Allojenik transplantasyonunda tedaviye bağlı yüksek mortalite nedeniyle doz-yoğunluğu azaltılmış allojenik transplantasyon birçok hastanın tedavisi için umut vaat etmektedir [14].

Cerrahi rezeksiyon, gastrik kanserin tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Tümörün çoğunlukla kemoterapiye duyarlı olduğu zaman cerrahi için en uygun zamandır [15]. Rezeksiyondan sonra kemoterapinin devamı oldukça önemlidir [16]. Diğer bir tedavi ise adjuvan kemoterapidir ve bu tedavi tek başına cerrahiye kıyasla gastrik kanser hastalarının ölüm oranını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [17]. Radyasyon tedavisi, tümör hücrelerini yok etmek için yüksek enerjili ışınlar veya parçacıklar şeklinde uygulanır. Vakaların çoğunda radyasyon tedavisi kemoterapi (kemoradyasyon) ile verilir. Hem neo-adjuvan kemoradyoterapi tedavisi hem de neo-adjuvan kemoterapi benzer bir etkinlikle rezektabl gastrik kanserli hastaların klinik sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmektedir [18]. Gastrik

kanserlerde hedefe yönelik tedavi amacıyla monoklonal antikolar kullanılmaktadır. Örneğin; mide tümörünün moleküler özelliklerine dayanan başlıca terapötik seçenekler Ranibizumab ve Trastuzumab'dır [6].

Kanser tedavisinde araştırmacıların çalışmaları;

- i. Erken teşhis amacıyla yaygın kanserler için uygun maliyetli tarama yöntemleri,
- ii. Yeni ve daha etkili cerrahi teknikler,
- iii. Yeni ve daha etkili radyoterapi,
- iv. Yeni ve daha etkili kemoterapi ilaçları,
- v. Monoklonal antikolar,
- vi. Kanser aşılı,
- vii. Gen tedavileri geliştirmeyi hedeflemektedir.

Monoklonal Antikolar

Monoklonal antikolar, çeşitli kanser türleri de dahil olmak üzere birçok hastalığın tanısı ve tedavisi için kullanılmaktadır. Bir monoklonal antikor tasarımı için öncelikle doğru antijeninin tanımlanması gerekmektedir.

Monoklonal antikor tedavisi, antikora bağlı sitotoksik yolun aktivasyonu ve kompleman aracılı sitotoksikite yoluyla konakçı savunma mekanizmalarını kullanmaktadır. Ayrıca apoptotik sinyalleme ve büyümeyi önleyici yolaklar ile hareket etmektedir. Radyonüklidler veya toksinler ile monoklonal antikor tedavisinin konjugasyonu terapötik yaklaşımlar sunmaktadır [1].

Bağışıklık sisteminde insan antikoları gibi davranan monoklonal antikolar insan yapımı proteinlerdir. Dört farklı yol ile üretilir ve buna göre de isimlendirilirler [1,2]:

- **Mürin:** Mürin proteinler, fare proteinlerinden yapılır ve tedavilerin adları “-omab” ile biter.
- **Kimerik:** Kimerik proteinler, kısmen fare ve kısmen insandan oluşan bir kombinasyondur ve tedavilerin adları “-simab” ile biter.
- **İnsanlaştırılmış:** İnsanlaştırılmış proteinler, insan proteinlerine bağlı fare proteinlerinin küçük parçalarından yapılır ve tedavilerin adları “-zumab” ile biter.
- **İnsansı:** Bu grup tamamen insan proteinleridir ve tedavilerin adları “-umab” ile biter.

Tipik bir antikor-ilaç konjugatı, tümör hücresine özgü antijenlerin yüzeyine bağlanabilen bir monoklonal antikordan oluşmaktadır. Bunlar, bağışıklık sisteminin B ve T hücrelerinin yüzeyindeki proteinleri de içerecek şekilde tasarlanabilmektedir. Bu spesifik antikor, parçalanabilir bir bağlayıcı aracılığıyla sitotoksik bir ilaca bağlanır. İlaç, geri dönüşü olmayan DNA hasarına neden olarak veya hücre bölünmesine müdahale ederek tümör hücresi ölümünü indükler. Antikor-ilaç konjugatlarının etki mekanizması, antikorun spesifik bir antijeni tanıma ve ona bağlanma yeteneğidir. Bu bağlanma, hücrenin lizozomal enzimlerinin tümör hücrelerini öldürmek için sitotoksik ilacı saldırdığı endositoz adı verilen süreç aracılığıyla bir dizi olayı (Aşama 1-5) başlatır [19].

Programlanmış Hücre Ölümü Proteini 1 (PD-1), Programlanmış Ölüm Ligandı 1 (PD-L1) ve PD-L2'yi bağlayabilmektedir. PD-L1'in PD-1'e bağlanması, lenf düğümlerinde antijene özgü T hücrelerinin proliferasyonunu azaltan bir inhibitör sinyal iletir. PD-L1 hedefli monoklonal antikolar, farklı kanserlerin tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bununla birlikte, kanser hastalarının sadece bir kısmı, kanser hücrelerinde yüksek PD-L1 ekspresyonuna bağlı olması nedeniyle antikor tedavisine yanıt vermektedir. PD-L1 ekspresyonu, çeşitli tümör hücrelerinde eksprese edilen immün kontrol noktalarını hedefleyen tedaviler için değerli bir biyobelirteçtir [20]. Bununla birlikte, PD-L1 normal dokular ve hücreler üzerinde de eksprese edildiğinden hem etkinliği hem de güvenliği güvence altına almak için tümör hedefli dağıtım sistemlerine ihtiyaç vardır.

Monoklonal Antikoların Üretim Yöntemleri

Belirli bir antikorun birçok kopyası laboratuvarında yapılabilmektedir. Bunlar monoklonal antikolar olarak bilinir. Üretim yöntemlerinin temeli, antijenin fareye verilmesi sonucu oluşan antikolara, sonsuz bölünme yeteneği kazandırarak, kültür ortamında istenilen antikoları üretecek hibrid hücreler geliştirmektir [3].

1. İlk olarak antijen fareye enjekte edilir ve sonra, farenin dalağında antikor üreten B lenfositleri

toplanır.

2. Elde edilen B lenfosit hücreleri, sonsuz üreme özelliğine sahip hücrelerle kaynaştırılır.
3. Bu kaynaştırma sonucu, kültür ortamında "hibridom" adı verilen hücreler elde edilir. Bu aşamada kaynaşamayan hücreler ölür.
4. Hibridomlar ayrı ayrı kültür ortamına alınır ve burada bölünerek çoğaltılır.
5. Orijinal antijene bağlanma kabiliyetine sahip antikoru üreten bir hibridoma kültürü seçilir.
6. Seçilen hibridomlar, laboratuvar koşulları altında veya farenin gövdesi içinde yayılır.
7. Son olarak antikolar saflaştırılır.

Ancak bu özel hibridomlar, insan bağışıklık sistemi tarafından "yabancı" (antijen) olarak algılanan fare kaynaklı antikoların oluşumuna neden olmaktadır. İnsan anti-fare antikoları nedeniyle bu antikora verilen antikolar, bağışıklık sistemi tarafından etkisiz hale getirilir. Ayrıca vücutta birçok komplikasyona neden olan insan anti-murin antikoları (HAMA) yanıtına da neden olmaktadır. Bu nedenle hem HAMA yanıtının oluşturulmasını hem de fare antikolarının etkisizleştirilmesini önlemek için fare monoklonal antikolarını hümanize etmek veya tamamen insan benzeri monoklonal antikolar geliştirmek önemlidir. Kimerik antikolar, insanlaştırılmış antikolar ve tamamen insansı antikolar, ilaç üreticileri tarafından bağışıklık tepkisini azaltmak için çeşitli tekniklerle geliştirilmiştir [21].

1975'te Ulusal Kanser Enstitüsü'nde araştırmacı César Milstein ve Georges Köhler terapötik bir tedavi olarak monoklonal antikoların gelişimini başlatmışlar ve hibridomaların oluşumunu tarif ederek monoklonal antikoru üretmişlerdir [1]. 1984'te ise bu çalışma için Milstein ve Köhler, Niels Jerne ile Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü almıştır [22]. İlk monoklonal antikolar ile tedavi 1980'de gerçekleşmiş olup devamında Ron Levy öncülüğünde Stanford Üniversitesi'ndeki bir grup tarafından lenfoma hastalarını tedavi etmek amacıyla monoklonal anti-idiotip antikolar üretimi için öncü çalışmalar yapılmıştır [2,23]. Bu çalışmalar, monoklonal antikoların dramatik bir antitümör etkisi olduğunu ve güvenli oldukları kanıtlanmasına rağmen ticarileşme ve hastaya özel olmaları nedeniyle sınırlanmıştır. Birtakım çalışmalar ve keşifler sonucunda tümörleri tanımlanan antijenleri eksprese eden hastalarda kullanılacak terapötik monoklonal antikoların üretiminin yolu açılmıştır [3].

Monoklonal Antikor Türleri

Çıplak Monoklonal Antikolar

Çıplak monoklonal antikolar, kendi başlarına çalışan, kendilerine bağlı herhangi bir radyoaktif madde ya da ilaç içermeyen antikolardır. Kanser tedavisinde kullanılan en yaygın monoklonal antikoru türüdür. Çoğu çıplak monoklonal antikolar, kanser hücreleri yüzeyindeki antijenlere bağlanarak çalışsa da bazıları da kanserli olmayan diğer hücre yüzeyindeki antijenlere ve hatta serbest yüzen proteinlere bağlanarak da çalışır [11].

Konjuge Monoklonal Antikolar

Konjuge monoklonal antikolar, bir radyoaktif partikül ya da bir kemoterapi ilacı ile birleştirilerek kullanılmaktadır. Bu monoklonal antikolar, radyoizotop ya da ilaçtan birini doğrudan kanser hücrelerine almak için bir hedefleme aracı olarak kullanılır. Monoklonal antikoru, hedef antijeni bulup bağlanana kadar vücutta dolaşır. Böylece vücudun diğer bölgelerindeki normal hücrelere verilen hasar azaltılır [11,24].

Radyoışaretli Antikolar

Radyoışaretli antikoların kendilerine bağlı küçük radyoaktif partikülleri bulunmaktadır. Ibritumomab tiuxetan, radyoışaretli bir monoklonal antikoru örneğidir. Ibritumomab tiuxetan, B hücrelerinde bulunan CD20 antijenine karşı bir monoklonal antikordur. Ibritumomab tiuxetan, radyoaktiviteyi doğrudan kanser hücrelerine iletir. Hem bir monoklonal antikordan (rituksimab) hem de bir radyoaktif maddeden (Yttrium-90) oluşmaktadır. Bu tip antikolarla tedaviler radyoimmünoterapi olarak adlandırılır [25].

Kemoışaretli Antikolar

Bu monoklonal antikoların kendilerine bağlı güçlü kemoterapi (veya diğer) ilaçları

bulunmaktadır [24]. Örnek olarak;

- Brentuximab vedotin, CD30 antijenini hedefleyen ve MMAE adlı bir kemo ilacına bağlanan bir antikordur.
- Ado-trastuzumab emtansin, HER2 proteinini hedefleyen ve DM1 adlı bir kemo ilacına bağlanan bir antikordur.

Bispesifik Monoklonal Antikorlar

Bispesifik monoklonal antikorlar, 2 farklı monoklonal antikorun parçalarından oluşarak aynı anda 2 farklı proteine bağlanabilme özelliğine sahiptirler. Örnek olarak, bazı lösemi türlerini tedavi etmek için kullanılan blinatumomab verilebilir. Blinatumomab'ın bir kısmı, lösemi ve lenfoma hücrelerinde bulunan CD19 proteinine bağlanır. Başka bir kısmı ise, T hücreleri adı verilen bağışıklık hücrelerinde bulunan bir protein olan CD3'e bağlanır. Bu monoklonal antikor, bu proteinlerin her ikisine de bağlanarak kanser hücrelerini ve bağışıklık hücrelerini bir araya getirir ve bunun da bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine saldırmasına neden olduğu düşünülmektedir [11].

Kanser tanı ve tedavisinde sıklıkla kullanılan monoklonal antikorların antikor tipi, hedefi, etki mekanizması ve klinik kullanımları **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kanser tanısında ve tedavisinde sıklıkla kullanılan monoklonal antikorlar

Monoklonal antikor	Antikor tipi	Hedef	Etki mekanizması	Klinik kullanımı
Ritüksimab [22,26-32]	Kimerik insan/fare antikoru	CD20	CD20 antijenine yüksek afinite ve özgüllük ile bağlanır. CD20+ hücrelerinin ritüksimab tarafından elimine edilmesinde en az dört mekanik yol sorumludur. (1) Ritüksimabın B hücresi yüzeyinde CD20'ye bağlanması, doğrudan B'yi indükleyebilen membran saldırı kompleksini (MAC) oluşturan kompleman kaskadı aktivasyonuna neden olur ve tamamlayıcıya bağlı sitotoksosite (CDC) ile hücre lizisi olur. (2) Ritüksimabın bağlanması, Fc reseptörleri (FcR'ler) III yoluyla doğal öldürücü hücrelerle etkileşime izin verir ve böylece antikora bağlı hücrel sitotoksositeye (ADCC) yol açar. (3) Ritüksimabın Fc kısmı ve biriken kompleman fragmanları hem FcR'ler hem de makrofağlar üzerindeki kompleman reseptörleri tarafından tanınarak, fagositoza ve ADCC'ye yol açar. Böylelikle ADCC'nin merkezinde yer alan hücrel bağışıklık tepkilerinin başlangıcı tetiklenir. (4) Lipid molekülünde birkaç ritüksimab ve CD20 molekülünün çapraz bağlanması, bu komplekslerin doğrudan apoptoza aracılık eden Src kinazları içeren bir sinyal yolunun elemanları ile etkileşimini belirler. Ayrıca B lenfositlerinde CD20'ye bağlanan ritüksimabın, çoklu CD20 moleküllerinin çapraz bağlanmasını tetikleyerek klasik olmayan apoptoz yoluyla hücre ölümünü indüklediği düşünülmektedir.	B hücreli lenfoma, multipl skleroz
İbritumomab [21,24,33,34]	Mürin IgG1	CD20	B hücrelerinde bulunan CD20 yüzey molekülünü hedefler. Anti-CD20 monoklonal antikorları, hücre döngüsünün düzenlenmesi üzerinde bir etkiye sahiptir ve bir dizi başka potansiyel mekanizmanın yanı sıra apoptozun indüklenmesine yol açan çok çeşitli sinyal olaylarını indükler.	B hücreli lenfoma, düşük dereceli veya foliküler B hücreli Hodgkin Dışı Lenfoma

Tablo 1 (devamı). Kanser tanısında ve tedavisinde sıklıkla kullanılan monoklonal antikolar

Tositumomab [25,35]	Mürin IgG2a (¹³¹ I işaretli)	CD20	Çoklu etki mekanizmalarını içermektedir: (1) apoptoz, (2) CDC, (3) ADCC ve (4) radyoizotoptan iyonlaştırıcı radyasyon. Ayrıca bu etki mekanizmalarının haricinde ilk tedavide hayatta kalan hücrelere karşı adaptif bağışıklığa yol açan potansiyel bir aşı benzeri etkinin olduğu da düşünülmektedir.	B hücreli lenfoma
Ofatumumab [36-38]	İnsan IgG1	CD20	CD20 proteininin iki yeni epitopuna bağlanır. Antikor tarafından bağlandıktan sonra, CD20 molekülü hücre yüzeyinden hücre içine alınmaz. Hedef epitoplari bağlandıktan sonra dolaşımdaki B hücrelerinde antikora bağlı hücre lizisine neden olur. ADCC'den daha fazla CDC'ye neden olsa da hücre lizisinin mekanizmaları Ocrelizumab'a benzerdir.	Kronik lenfosittik lösemi, ikincil progresif multiple skleroz, romatoid artrit, hematolojik maligniteler
Alemtuzumab [39,40]	İnsanlaştırılmış IgG1kappa	CD52	Doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini etkilemeden CD52 eksprese eden T ve B lenfositlerini tüketir. İlk tükenmeden sonra, B hücreleri 6 ayda başlangıç seviyelerine yeniden ulaşırken, T hücre sayıları 12. ayda bile başlangıç seviyelerine ulaşamaz. Toplam lenfosit sayıları 12 ay sonra hastaların %80'inde başlangıç seviyelerine geri döner. Alemtuzumab tedavisinden sonra düzenleyici T hücre oranı artar ve yavaş yavaş başlangıç düzeyine döner, ancak 12. ayda yüksek kalır.	B hücreli kronik lenfosittik lösemi, aktif relapsing-remitting multiple skleroz
Bevacizumab [41]	Rekombinant insanlaştırılmış IgG	VEGF	VEGF'nin etkisini inhibe ederek, mevcut tümör damarlanmasının gerilemesine neden olduğu ve yeni kan damarlarının gelişmesini engellediği ve böylece tümör büyümesini engellediği düşünülmektedir.	Kolon, akciğer, meme, renal kanserler, glioblastoma, serviks, tekrarlayan epitelyal yumurtalık, fallop tüpü veya primer peritoneal tümörleri
Ranibizumab [42-45]	İnsanlaştırılmış IgG1	VEGF-A	VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerinin aktivasyonunu bloke etmek için VEGF-A'ya bağlanır, böylece reseptör aktivasyonu nedeniyle neovaskülarizasyonu önlenir. Tedavi sistemik VEGF supresyonu ile ilişkili değildir. Ranibizumabın farmakokinetiği, normalde tam boyutlu antikolarda bulunan kristalize edilebilir fragman bölgesinin yokluğundan etkilenir. Bu durum, ranibizumabın vitreustan sistemik dolaşıma penetrasyonunun azalmasına ve sistemik dolaşımdan hızlı eliminasyonuna katkıda bulunur.	Diyabetik maküler ödem, miyop koroid neovaskülarizasyonu, prematüre retinopatisi
Abciximab [46-48]	Kimerik insan-mürin antikoru	GP IIb/IIIa reseptörü	Fab fragmanının sabit bölgesi insanlaştırılmıştır, değişken bölge ise trombosit GPIIb/IIIa reseptörüne yüksek afiniteli bağlanmayı sağlar. Abciximab, trombositler ve megakaryositler üzerinde bulunan GPIIb/IIIa reseptörlerini bloke eder. Abciximabın trombosit GPIIb/IIIa reseptörüne bağlanması, fibrinojen, von Willebrand faktörü ve diğer protein moleküllerinin GPIIb/IIIa reseptörü ile etkileşimini engelleyerek trombosit agregasyonu ve tromboz ile etkileşime girer. Diğer GPIIb/IIIa reseptör-antagonistlerinden farklı olarak, abciximab, önemi tam olarak anlaşılmamış olan vitronektin reseptörüne de bağlanır.	Antitrombotik miyokard enfarktüsü

Tablo 1 (devamı). Kanser tanısında ve tedavisinde sıklıkla kullanılan monoklonal antikörler

Denosumab [49-51]	İnsan IgG2	RANKL	RANKL, kemik erimesi için osteoklastları aktive eder ve meme bezi ve sekonder lenf nodu organogenezini sağlar. RANKL ayrıca derin bağışıklık düzenleyici etkilere sahiptir, çünkü reseptöre bağlanma, düzenleyici T hücrelerini ve çoklu sinyal iletim yollarının aktivasyonu yoluyla kemorezistanlığı indükler. Nükleer faktör kappa-B ligandının reseptör aktivatörünün osteoklastlar üzerindeki RANK'a bağlanmasını önler ve böylece kemik emilimini baskılar. RANKL inhibisyonu, bağışıklık tepkilerini artırır ve kanseri tedavi etmek için bir immünoterapötik ajan olarak umut vaat eder.	Meme ve prostat kanseri (kansere bağlı kemik kaybı tedavisi)
İpilimumab [52,53]	İnsan IgG1	CTLA-4	CTLA-4 ve PD-1, adaptif bağışıklığın düzenlenmesinde tamamlayıcı rol oynuyor gibi görüldüğünden tedavide İpilimumab ve	Melanoma
Nivolumab [52-54]	İnsan IgG4	PD-1	Nivolumab kombine olarak kullanılmaktadır. PD-1, periferik dokularda T-hücresinin baskılanmasına katkıda bulunur gibi görünse de CTLA-4, T-hücresi aktivasyonunu daha erken noktalarında inhibe eder. Klinik öncesi modellerde, PD-1 ve CTLA-4'ün koordineli blokajı, her iki yolun tek başına bloke edilmesinden daha belirgin antitümör aktivite sağlar.	Melanom, renal hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
Cetuximab [55,56]	İnsanlaştırılmış IgG1	EGFR	EGFR-ligand etkileşimini bloke eder ve akış aşağı RAS-ERK aktivasyonunu inhibe eder. RAS'taki bazı aktive edici mutasyonlar cetuximabın etkinliğini etkiler. Cetuximabın, güçlü bir antitümör tepkisini aktive eden immünojenik hücre ölümünü (ICD) indüklediği varsayılmaktadır. Cetuximabın kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanımı, endoplazmik retikulum stres yanıtını ve dendritik hücreler tarafından fagositozdaki artışı yaratarak ICD'nin desteklenmesini sağlar. ICD indüksiyonu, EGFR sinyal yolunun mutasyonel durumuna ve X-box bağlayıcı protein 1'in (XBP1) eklenmesinin inhibisyonuna bağlıdır.	Kolon, akciğer kanseri, baş ve boyun kanseri, metastatik kolorektal, pankreas kanseri
Panitumumab [57,58]	İnsan IgG2	EGFR	Panitumumab EGFR'yi işgal eder ve böylece EGF ve diğer büyüme faktörlerinin bağlanmasını önler. Saf bir antagonist olup EGFR'nin içselleştirilmesini indükler. GFR'nin aktivasyonunu ve sinyal transdüksiyonu kaskadını inhibe ederek büyüme faktörlerinin ekspresyonunun azalmasına neden olur. EGFR'nin aktivasyonu (dimerizasyon, otofosforilasyon ve sinyal iletimi) tarafından tetiklenen hücre içi süreçler panitumumab tarafından önlenir ve sonuçta artan apoptoza, tümör hücrelerinin proliferasyonunun azalmasına ve anjiyogenezin azalmasına yol açar. Sonuç olarak tümör büyümesi ve metastaz gelişimi engellenir.	Kolon kanseri
Trastuzumab [19,59]	İnsanlaştırılmış IgG1	HER2	Trastuzumab tümör hücrelerinde HER2'ye bağlanır ve ardından lizozomal enzimler tarafından hücre içine alınır. Daha sonra çekirdeğe girer ve DNA hasarına ve apoptotik hücre ölümüne neden olur.	Meme kanseri, HER2 pozitif mide kanseri, HER2 pozitif kolorektal kanser ve HER2 pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanseri

Tablo 1 (devamı). Kanser tanısında ve tedavisinde sıklıkla kullanılan monoklonal antikorlar

Pertuzumab [60,61]	İnsanlaştırılmış IgG1	HER2	Pertuzumab, HER2'nin diğer HER reseptörleri ile heterodimerizasyonu için gerekli olan ve aşağı akım sinyal yollarının aktivasyonuna yol açan HER2 proteininin hücre dışı alanı II'ye bağlanır. HER2'nin diğer HER reseptörleri ile heterodimerizasyonunu inhibe eder. Pertuzumabın potansiyeli, trastuzumab ile uygulandığında HER2/3 ekseninin ikili tam blokajına dayanır.	Metastatik meme kanseri, erken meme kanseri
Atezolizumab [20,62]	Hümanize IgG1 monoklonal antikor	PD-L1	Bir T hücresi, hedef hücre üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi tarafından eksprese edilen antijeni tanıdığı anda, inflamatuvar süreci başlatan inflamatuvar sitokinler üretilir. Bu sitokinler dokuda PD-L1 ekspresyonu ile sonuçlanır. Bazı tümörlerde, özellikle melanomlarda, bu koruyucu mekanizma, PD-L1'in aşırı ekspresyonu yoluyla bozulur; sonuç olarak, tümöre karşı bir bağışıklık tepkisinin oluşmasını engeller. PD-1/PD-L1 inhibitörleri, PD-1/PD-L1 etkileşimini farmakolojik olarak önler, böylece tümörü öldürmek için pozitif bir bağışıklık tepkisini kolaylaştırır. T hücrelerini baskılar ve düzenleyici T hücrelerinin üretimini artırır, böylece oto-bağışıklığı azaltır ve toleransı geliştirirler.	İleri ürotelyal karsinom, metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri
Ublituximab [32,63]	Kimerik glikofare/insan antikor	CD20	Ublituximab, CD20 antijeni üzerinde rituksimab, ofatumumab ve obinutuzumab'dan farklı benzersiz bir epitopi hedefler. Gelişmiş ADCC'ye izin verir. Bunun için düşük fukozyon içeren, parça kristalleşebilir bir bölgeye sahip olacak şekilde gliko-mühendislik ile geliştirilmiştir.	Richter transformasyonu, diffüz büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma, foliküler lenfoma, marjinal zon lenfoma
Ocrelizumab [32,64]	Hümanize IgG1 monoklonal antikor (fareden)	CD20	CD20'nin hücre dışı döngüsüne bağlanarak dolaşımdaki B hücrelerinde antikora bağlı hücre lizisine neden olur. Apoptotik B hücresi tükenmesinin mekanizmaları; antikora bağlı hücre aracılı fagositoz, ADCC ve CDC'dir. Başka bir etki mekanizması olarak düşünülen mekanizma; multiple skleroz hastalarında mevcut olduğu gösterilen CD20+ T hücrelerini hedeflemesidir.	Multipl skleroz, Multipl sklerozun B hücre hedefli tedavisi
Obinutuzumab [65]	Tip II gliko-mühendislikli hümanize IgG monoklonal antikor (fareden)	CD20	Hem doğru ritoksitotoksik etki hem de ADCC etki gösterir. Rituksimab gibi etki gösterir. Yapılan çalışmalara göre; Obinutuzumab bazlı immünokemoterapi ve idame tedavisi, rituksimab bazlı tedaviye göre daha uzun progresyonsuz sağkalım ile sonuçlanmıştır ve Obinutuzumab bazlı kemoterapi ile yüksek dereceli yan etkiler daha yaygındır.	Kronik lenfositik lösemi, Hodgkin dışı lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma

*MAC: Membran Saldırı Kompleksi, CDC: Komplemana Bağlı Sitotoksiste, ADCC: Antikora Bağlı Hücrel Sitotoksiste, FcR: Fc reseptörü, ICD: İmmünojenik Hücre Ölümü, XBP1: X-Box Bağlayıcı Protein 1.

Yapılan çalışmalar EGFR'nin birçok kanser türünde mutasyona uğradığını veya normalden fazla eksprese edildiğini göstermektedir [55-58]. Bu sebeple, monoklonal antikorlar kanser tedavisi ve tanısı açısından büyük öneme sahiptir. Monoklonal antikorların tanıda kullanımları genellikle araştırma aşamasında olup klinik kullanımları kısıtlıdır. Monoklonal antikorlar biyomedikal ve mikrobiyolojik araştırmalarda kullanılan önemli teşhis reaktifleri olarak kullanılmaktadırlar.

Onkoloji alanında kullanılan ilk terapötik monoklonal antikor intravenöz olarak uygulanan Rituksimab olup subkutan formülasyonu da SABRINA ve SAWYER klinik deneylerinin sonuçlarına dayalı olarak uygulamayı basitleştirmek, uygulama süresini kısaltmak ve tedavi yükünü azaltarak hasta uyuncunu iyileştirmek için geliştirilmiştir [66].

Ağırlıklı olarak son 20 yılda, spesifik monoklonal antikorlarla tümör hedefleme çalışmaları yürütülmektedir. Kolorektal kanser tedavisinde kullanılan Cetuximab, antianjiyogenik tedavide kullanılan Panitumumab ve Trastuzumab gibi monoklonal antikorlar; Imatinib, Erlotinib, Sorafenib, Sunitinib gibi küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörleri FDA tarafından onaylanmıştır ve klinikte kullanılmaktadır [7,11,55,58].

Monoklonal Antikorların Olası Yan Etkileri

Monoklonal antikorlar damar içine enjekte edilir. Antikorlar protein yapılı olduğu için bazen alerjik reaksiyona neden olabilmektedir. Monoklonal antikorların olası yan etkileri arasında ateş, titreme, zayıflık, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, düşük kan basıncı ve döküntüler sayılabilir [26,28].

Bazı monoklonal antikorlar, hedefledikleri antijenlerle ilgili yan etkilere sahip olabilir. Örneğin:

- Bevacizumab, tümör kan damarı büyümesini etkileyen VEGF adı verilen bir proteini hedefleyen bir monoklonal antikordur. Yüksek tansiyon, kanama, kötü yara iyileşmesi, kan pıhtıları ve böbrek hasarı gibi yan etkilere neden olabilir [41].
- Cetuximab, normal cilt hücrelerinde (ve bazı kanser hücrelerinde) bulunan EGFR adlı bir hücre proteinini hedef alan bir monoklonal antikordur. Bazı insanlarda ciddi döküntülere neden olabilir [55,56].
- Rituksimab, B hücre yüzeyinde bulunan CD20 antijenini hedefleyen bir monoklonal antikordur. Sitokin aracılı reaksiyonlara (kızarma, düşük kan basıncı vb.) ve hipotansiyona neden olabilir [22].
- Tositumomab, B hücre yüzeyinde bulunan CD20 antijenini hedefleyen bir monoklonal antikor olup gözlenen en ciddi advers reaksiyonları; şiddetli ve uzun süreli sitopeniler ve trombositopenili hastalarda enfeksiyonlar (sepsis), kanama, alerjik reaksiyonlar (bronkospazm ve anjiyoödem), sekonder lösemi ve miyelodisplaziye içeren sitopeni sekelleridir. Daha az görülen ancak ciddi advers reaksiyonlar ise pnömoni, plevral efüzyon ve dehidratasyondur [67].
- Ocrelizumab, B hücre yüzeyinde bulunan CD20 antijenini hedefleyen bir monoklonal antikordur. Klinik olarak en önemli advers olaylar, immünosupresyona ikincil enfeksiyonlardır. Hipogamaglobulinemi de görülebilmektedir. Nazofarenjit, üst solunum yolu, herpes zoster alevlenmeleri ve idrar yolu enfeksiyonları en sık gözlenen enfeksiyonlardandır [68].
- Ofatumumab, CD20 proteininin epitoplarnı hedefleyen bir monoklonal antikor olup enfeksiyon, nötropeni, infüzyonla ilişkili reaksiyon, anemi, trombositopeni, öksürük ve pnömoni gibi yan etkileri bulunur. Ciddi advers etkisi sitokin salıverme sendromu vakası ile çoğunlukla infüzyon reaksiyonlarıdır. Daha az yaygınlıkta ise kolelitiazis, hipokalemi, anjiyoödem ve ürtiker meydana gelebilir [69].
- İbritumomab, CD20 antijenini hedefleyen bir monoklonal antikor olup HAMA titresi yüksek hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişmesine neden olabilir [70].
- Alemtuzumab, CD52 proteinini hedefleyen bir monoklonal antikor olup otoantikor oluşumuna yol açarak tiroid bozuklukları, immün trombositopenik purpura, nefropatiler, sitopeniler ve otoimmün hepatit gibi otoimmün bozuklukların riskini artırabilir [71]. Hastaların %3,1'inde ciddi IAR (tedaviyle ilişkisinden bağımsız olarak herhangi bir infüzyon sırasında veya 24 saat içinde meydana gelen AE'ler) meydana gelmiştir ve bunlar arasında kalp rahatsızlıkları (göğüs rahatsızlığı, hipotansiyon, taşikardi ve atriyal fibrilasyon), ateş, baş ağrısı, mide bulantısı ve ürtiker bulunmaktadır [72].
- Ranibizumab, VEGF-A proteinini hedefleyen bir monoklonal antikordur. Diğer anti-VEGF ajanlarda olduğu gibi, sistemik VEGF'nin inhibisyonu nedeniyle ranibizumab ile oküler olmayan kanama ve arteriyel tromboembolik olaylar meydana gelebilir [42-45].
- Abciximab, trombositler ve megakaryositler üzerinde bulunan GP IIb/IIIa reseptörlerini hedefleyen bir monoklonal antikordur. Yapılan klinik çalışmalarda hastaların %2,5 - %6'sında trombositopeni (trombosit sayısı $\leq 100.000 \mu\text{L}$) meydana gelirken, hastaların %0,4 ila %1,6'sında ise ciddi trombositopeni (trombosit sayısı $\leq 50.000 \mu\text{L}$) meydana gelmiştir [73].
- CTLA-4'ü hedefleyen İpilimumab ve PD-1'i hedefleyen monoklonal antikorlar kombine olarak

kullanıldığında yapılan çalışmalarda pnömoni, hipotiroidizm, hipofizit, tiroidit, adrenal yetmezlik, hipertiroidizm, tiroid fonksiyon testinde anormallikler, aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, ishal, kolit, kan kreatinin artışı, akut böbrek yetmezliği, tubulointerstisyel nefrit, döküntü, kaşıntı, ürtiker, ciltte kabarcık ve infüzyon reaksiyonları gözlenmiştir [53].

- Panitumumab, EGFR proteinini hedef alan bir monoklonal antikordur. En yaygın yan etkileri; EGFR'nin blokajı yoluyla birincil etki şekli ile ilgili olan göz, cilt ve gastrointestinal problemlerdir. Diğer bir yaygın problem ise Panitumumab'ın böbrekte filtre edilmiş magnezyumun tübüler geri emilimi ve gastrointestinal sistemdeki magnezyum emilimi üzerindeki etkileri ile açıklanan hipomagnezemidir [57].

Anti-CD20 monoklonal antikoları ile bildirilen en yaygın yan etkiler infüzyon reaksiyonlarıdır [74]. Bu ajanlar intravenöz olarak uygulandığında, difenhidramin gibi bir antihistaminik ve asetaminofen gibi ateş düşürücü ilaçlarla premedikasyon gibi yerleşik güvenlik protokollerini uygulamak önemlidir. Ciddi advers etki riskini azaltmak için glukokortikoidlerle önleyici dozlama da düşünülebilir [75].

SONUÇ VE TARTIŞMA

20. yüzyılın en korkulan hastalıklarından biri olan kanser, 21. yüzyılda süreklilik ve artan insidansla daha da yayılmaktadır. Her dört kişiden biri yaşam boyu kanser riski taşımakta ve dünya çapında her yıl 14 milyonun üzerinde yeni kanser vakası kaydedilmektedir. Bu nedenle kanserin erken evrede gerek tanısı gerekse tedavisi oldukça önem taşımaktadır. Monoklonal antikolar geleneksel tanı ve tedavi yöntemlerinde kullanılan kimyasal ajanlara (örneğin; kemoterapötikler) kıyasla antijene spesifik olma özellikleri sayesinde daha az toksik olup hem kanserin teşhisinde hem de tedavisinde gözde bir yaklaşım olarak yer almaktadırlar. Fakat her ne kadar efektif olsalar da monoklonal antikoların da yan etkileri halen günümüzde araştırılmakla birlikte sonuçlar ortaya konmaktadır. Yeni araştırmalar, denemeler ve yeni tedavi yaklaşımları ile monoklonal antikolar ile kanser tanı ve tedavisinin her geçen gün geliştirileceğinden ve bilimsel çalışmalardan her birinin bu yolda ışık tutacağından şüphemiz yoktur.

YAZAR KATKILARI

Kavram: M.E.; Tasarım: M.E.; Denetim: M.E., D.İ.Ö.; Kaynaklar: M.B., M.E., D.İ.Ö.; Malzemeler: M.B., M.E., D.İ.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme: M.B., M.E.; Analiz ve/veya Yorumlama: M.B., M.E., D.İ.Ö.; Literatür Taraması: M.B., M.E.; Makalenin Yazılması: M.B., M.E.; Kritik İnceleme: M.E., D.İ.Ö.; Other: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Köhler, G., Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256, 495-497. [\[CrossRef\]](#)
2. Liu, J.K.H. (2012). The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of Medicine and Surgery*, 3(4), 113-116. [\[CrossRef\]](#)
3. Lim, S.H., Beers, S.A., French, R.R., Johnson, P.W., Glennie, M.J., Cragg, M.S. (2010). Anti-CD20 monoclonal antibodies: historical and future perspectives. *Haematologica*, 95(1), 135-143. [\[CrossRef\]](#)
4. Ozdemir, A., Kaplan Serin, E., Savas, M. (2018). Cancer risk factors and prevention in Turkey. *International Journal of Health Services Research and Policy*, 3(3), 143-150. [\[CrossRef\]](#)
5. Roy, P.S., Saikia, B.J. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian Journal of Cancer*, 53(3), 441-442. [\[CrossRef\]](#)

6. Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., Sitarz, R. (2020). Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4012. [\[CrossRef\]](#)
7. Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. [\[CrossRef\]](#)
8. Ekinci, M., İlem Özdemir, D. (2021). Radyofarmasötikler ve teranostikler [Radiopharmaceuticals and theranostics]. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 10(1), 119-132. [\[CrossRef\]](#)
9. Jurczyszyn, A., Charliński, G., Suska, A., Vesole, D.H. (2021). The importance of cytogenetic and molecular aberrations in multiple myeloma. *Acta Haematologica Polonica*, 52(4), 361-370. [\[CrossRef\]](#)
10. Fonseca, R., Barlogie, B., Bataille, R., Bastard, C., Bergsagel, P.L., Chesi, M., Davies, F.E., Drach, J., Greipp, P.R., Kirsch, I.R., Kuehl, W.M., Hernandez, J.M., Minvielle, S., Pilarski, L.M., Shaughnessy, J.D., Jr, Stewart, A.K., Avet-Loiseau, H. (2004). Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Research*, 64(4), 1546-1558. [\[CrossRef\]](#)
11. Couzin-Frankel, J. (2013). Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science (New York, N.Y.)*, 342(6165), 1432-1433. [\[CrossRef\]](#)
12. Reeves, G.K., Beral, V., Green, J., Gathani, T., Bull, D., Million Women Study Collaborators (2006). Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *The Lancet. Oncology*, 7(11), 910-918. [\[CrossRef\]](#)
13. Cuzick, J., DeCensi, A., Arun, B., Brown, P.H., Castiglione, M., Dunn, B., Forbes, J.F., Glaus, A., Howell, A., von Minckwitz, G., Vogel, V., Zwierzina, H. (2011). Preventive therapy for breast cancer: a consensus statement. *The Lancet. Oncology*, 12(5), 496-503. [\[CrossRef\]](#)
14. Caers, J., Vande broek, I., De Raeve, H., Michaux, L., Trullemans, F., Schots, R., Van Camp, B., Vanderkerken, K. (2008). Multiple myeloma-an update on diagnosis and treatment. *European Journal of Haematology*, 81(5), 329-343. [\[CrossRef\]](#)
15. Swan, R., Miner, T.J. (2006). Current role of surgical therapy in gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 12(3), 372-379. [\[CrossRef\]](#)
16. Santoro, R., Ettore, G.M., Santoro, E. (2014). Subtotal gastrectomy for gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 20(38), 13667-13680. [\[CrossRef\]](#)
17. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti, X., Oba, K., Burzykowski, T., Michiels, S., Ohashi, Y., Pignon, J.P., Rougier, P., Sakamoto, J., Sargent, D., Sasako, M., Van Cutsem, E., Buyse, M. (2010). Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*, 303(17), 1729-1737. [\[CrossRef\]](#)
18. Tsai, C., Mueller, A., Maubach, J., Warschkow, R., Nussbaum, D.P., Schmied, B.M., Blazer, D., Gloor, B., Worni, M. (2020). No difference in survival between neo-adjuvant chemotherapy and neo-adjuvant chemoradiation therapy in gastric cardia cancer patients: A contemporary view from the national cancer database. *Digestive Surgery*, 37(3), 249-257. [\[CrossRef\]](#)
19. Bang, Y.J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H.C., Shen, L., Sawaki, A., Lordick, F., Ohtsu, A., Omuro, Y., Satoh, T., Aprile, G., Kulikov, E., Hill, J., Lehle, M., Rüschoff, J., Kang, Y. K., ToGA Trial Investigators (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 376(9742), 687-697. [\[CrossRef\]](#)
20. Lee, H.T., Lee, J.Y., Lim, H., Lee, S.H., Moon, Y.J., Pyo, H.J., Ryu, S.E., Shin, W., Heo, Y.S. (2017). Molecular mechanism of PD-1/PD-L1 blockade via anti-PD-L1 antibodies atezolizumab and durvalumab. *Scientific Reports*, 7(1), 5532. [\[CrossRef\]](#)
21. Tjandra, J.J., Ramadi, L., McKenzie, I.F. (1990). Development of human anti-murine antibody (HAMA) response in patients. *Immunology and Cell Biology*, 68(Pt 6), 367-376. [\[CrossRef\]](#)
22. Salles, G., Barrett, M., Foà, R., Maurer, J., O'Brien, S., Valente, N., Wenger, M., Maloney, D.G. (2017). Rituximab in B-cell hematologic malignancies: A review of 20 years of clinical experience. *Advances in Therapy*, 34(10), 2232-2273. [\[CrossRef\]](#)
23. Miller, R.A., Maloney, D.G., Warnke, R., Levy, R. (1982). Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotype antibody. *The New England Journal of Medicine*, 306(9), 517-522. [\[CrossRef\]](#)
24. Pohlman, B., Sweetenham, J., Macklis, R.M. (2006). Review of clinical radioimmunotherapy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 6(3), 445-461. [\[CrossRef\]](#)
25. Davies, A.J. (2005). A review of tositumomab and I(131) tositumomab radioimmunotherapy for the treatment of follicular lymphoma. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 5(4), 577-588. [\[CrossRef\]](#)
26. Jaglowski, S.M., Alinari, L., Lapalombella, R., Muthusamy, N., Byrd, J.C. (2010). The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 116(19), 3705-3714. [\[CrossRef\]](#)

27. Weiner, G.J. (2010). Rituximab: mechanism of action. *Seminars in Hematology*, 47(2), 115-123. [\[CrossRef\]](#)
28. Abulayha, A., Bredan, A., El Enshasy, H., Daniels, I. (2014). Rituximab: modes of action, remaining dispute and future perspective. *Future Oncology (London, England)*, 10(15), 2481-2492. [\[CrossRef\]](#)
29. Bowles, J.A., Wang, S.Y., Link, B.K., Allan, B., Beuerlein, G., Campbell, M.A., Marquis, D., Ondek, B., Wooldridge, J.E., Smith, B.J., Breitmeyer, J.B., Weiner, G.J. (2006). Anti-CD20 monoclonal antibody with enhanced affinity for CD16 activates NK cells at lower concentrations and more effectively than rituximab. *Blood*, 108(8), 2648-2654. [\[CrossRef\]](#)
30. Maloney, D.G., Smith, B., Rose, A. (2002). Rituximab: mechanism of action and resistance. *Seminars in Oncology*, 29(1 Suppl 2), 2-9.
31. Grandjean, C.L., Garcia, Z., Lemaître, F., Bréart, B., Bousso, P. (2021). Imaging the mechanisms of anti-CD20 therapy in vivo uncovers spatiotemporal bottlenecks in antibody-dependent phagocytosis. *Science Advances*, 7(8), eabd6167. [\[CrossRef\]](#)
32. Lehmann-Horn, K., Kinzel, S., Weber, M.S. (2017). Deciphering the role of B cells in multiple sclerosis-towards specific targeting of pathogenic function. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), 2048. [\[CrossRef\]](#)
33. Mukherjee, S., Ayanambakkam, A., Ibrahimi, S., Schmidt, S., Charkrabarty, J.H., Khawandanah, M. (2018). Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and elevated serum human anti-murine antibody (HAMA). *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 11(3), 187-188. [\[CrossRef\]](#)
34. Jacobs, S.A. (2007). Yttrium ibritumomab tiuxetan in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: current status and future prospects. *Biologics: Targets & Therapy*, 1(3), 215-227.
35. Davies, A.J., Rohatiner, A.Z., Howell, S., Britton, K.E., Owens, S.E., Micallef, I.N., Deakin, D. P., Carrington, B.M., Lawrance, J.A., Vinnicombe, S., Mather, S.J., Clayton, J., Foley, R., Jan, H., Kroll, S., Harris, M., Amess, J., Norton, A.J., Lister, T.A., Radford, J.A. (2004). Tositumomab and iodine I 131 tositumomab for recurrent indolent and transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(8), 1469-1479. [\[CrossRef\]](#)
36. Seltebjerg, F., Blinkenberg, M., Sorensen, P.S. (2020). Anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing and progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 34(3), 269-280. [\[CrossRef\]](#)
37. Østergaard, M., Baslund, B., Rigby, W., Rojkovich, B., Jorgensen, C., Dawes, P.T., Wiell, C., Wallace, D.J., Tamer, S.C., Kastberg, H., Petersen, J., Sierakowski, S. (2010). Ofatumumab, a human anti-CD20 monoclonal antibody, for treatment of rheumatoid arthritis with an inadequate response to one or more disease-modifying antirheumatic drugs: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I/II study. *Arthritis and Rheumatism*, 62(8), 2227-2238. [\[CrossRef\]](#)
38. Reagan, J.L., Castillo, J.J. (2011). Ofatumumab for newly diagnosed and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 11(2), 151-160. [\[CrossRef\]](#)
39. Freedman, M.S., Kaplan, J.M., Markovic-Plese, S. (2013). Insights into the mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, 4(4), 1000152.
40. Syed, Y.Y. (2021). Alemtuzumab: A review in relapsing remitting multiple sclerosis. *Drugs*, 81(1), 157-168. [\[CrossRef\]](#)
41. Rosen, L.S., Jacobs, I.A., Burkes, R.L. (2017). Bevacizumab in colorectal cancer: Current role in treatment and the potential of biosimilars. *Targeted Oncology*, 12(5), 599-610. [\[CrossRef\]](#)
42. Ng, D., Fung, N., Yip, F., Lai, T. (2020). Ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20(12), 1385-1393. [\[CrossRef\]](#)
43. Lee, A., Shirley, M. (2021). Ranibizumab: A review in retinopathy of prematurity. *Paediatric Drugs*, 23(1), 111-117. [\[CrossRef\]](#)
44. Stahl, A., Lepore, D., Fielder, A., Fleck, B., Reynolds, J.D., Chiang, M.F., Li, J., Liew, M., Maier, R., Zhu, Q., Marlow, N. (2019). Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *The Lancet*, 394(10208), 1551-1559. [\[CrossRef\]](#)
45. Fogli, S., Del Re, M., Rofi, E., Posarelli, C., Figus, M., Danesi, R. (2018). Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (London, England)*, 32(6), 1010-1020. [\[CrossRef\]](#)
46. Neumann, F.J., Kastrati, A., Schmitt, C., Blasini, R., Hadamitzky, M., Mehilli, J., Gawaz, M., Schleaf, M., Seyfarth, M., Dirschinger, J., Schömig, A. (2000). Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(4), 915-921. [\[CrossRef\]](#)
47. Collier, B.S. (1995). The role of platelets in arterial thrombosis and the rationale for blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as antithrombotic therapy. *European Heart Journal*, 16 Suppl L, 11-15. [\[CrossRef\]](#)

48. Usta, C., Turgut, N.T., Bedel, A. (2016). How abciximab might be clinically useful. *International Journal of Cardiology*, 222, 1074-1078. [\[CrossRef\]](#)
49. Dell'Aquila, E., Armento, G., Iuliani, M., Simonetti, S., D'Onofrio, L., Zeppola, T., Madaudo, C., Russano, M., Citarella, F., Ribelli, G., Pantano, F., Vincenzi, B., Tonini, G., Santini, D. (2020). Denosumab for cancer-related bone loss. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20(11), 1261-1274. [\[CrossRef\]](#)
50. Peters, S., Clézardin, P., Márquez-Rodas, I., Niepel, D., Gedye, C. (2019). The RANK-RANKL axis: an opportunity for drug repurposing in cancer? *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 21(8), 977-991. [\[CrossRef\]](#)
51. Peters, S., Danson, S., Hasan, B., Dafni, U., Reinmuth, N., Majem, M., Tournoy, K.G., Mark, M.T., Pless, M., Cobo, M., Rodriguez-Abreu, D., Falchero, L., Moran, T., Ortega Granados, A.L., Monnet, I., Mohorcic, K., Sureda, B.M., Betticher, D., Demedts, I., Macias, J.A., Cuffe, S., Luciani, A., Sanchez, J.G., Curioni-Fontecedro, A., Gautschi, O., Price, G., Coate, L., von Moos, R., Zielinski, C., Provencio, M., Menis, J., Ruepp, B., Pochesci, A., Roschitzki-Voser, H., Besse, B., Rabaglio, M., O'Brien, M.E.R., Stahel, R.A. (2020). A Randomized Open-Label Phase III Trial Evaluating the Addition of Denosumab to Standard First-Line Treatment in Advanced NSCLC: The European Thoracic Oncology Platform (ETOP) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) SPLENDOUR Trial. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 15(10), 1647-1656. [\[CrossRef\]](#)
52. Wolchok, J.D., Kluger, H., Callahan, M.K., Postow, M.A., Rizvi, N.A., Lesokhin, A.M., Segal, N.H., Ariyan, C.E., Gordon, R.A., Reed, K., Burke, M.M., Caldwell, A., Kronenberg, S.A., Agunwamba, B.U., Zhang, X., Lowy, I., Inzunza, H.D., Feely, W., Horak, C.E., Hong, Q., Korman, A.J., Wigginton, J.M., Gupta, A., Sznol, M. (2013). Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 369(2), 122-133. [\[CrossRef\]](#)
53. Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O'Day, S., Weber, J., Garbe, C., Lebbe, C., Baurain, J. F., Testori, A., Grob, J.J., Davidson, N., Richards, J., Maio, M., Hauschild, A., Miller, W.H., Jr, Gascon, P., Lotem, M., Harmankaya, K., Ibrahim, R., Francis, S., Chen, T.T., Humphrey, R., Hoos, A., Wolchok, J.D. (2011). Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 364(26), 2517-2526. [\[CrossRef\]](#)
54. Topalian, S.L., Hodi, F.S., Brahmer, J.R., Gettinger, S.N., Smith, D.C., McDermott, D.F., Powderly, J.D., Carvajal, R.D., Sosman, J.A., Atkins, M.B., Leming, P.D., Spigel, D.R., Antonia, S.J., Horn, L., Drake, C.G., Pardoll, D.M., Chen, L., Sharfman, W.H., Anders, R.A., Taube, J. M., McMiller, T.L., Xu, H., Korman, A.J., Jure-Kunkel, M., Agrawal, S., McDonald, D., Kollia, G.D., Gupta, A., Wigginton, J.M., Sznol, M. (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *The New England Journal of Medicine*, 366(26), 2443-2454. [\[CrossRef\]](#)
55. Wong, S.F. (2005). Cetuximab: an epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. *Clinical Therapeutics*, 27(6), 684-694. [\[CrossRef\]](#)
56. Pozzi, C., Cuomo, A., Spadoni, I., Magni, E., Silvola, A., Conte, A., Sigismund, S., Ravenda, P. S., Bonaldi, T., Zampino, M.G., Cancelliere, C., Di Fiore, P.P., Bardelli, A., Penna, G., Rescigno, M. (2016). The EGFR-specific antibody cetuximab combined with chemotherapy triggers immunogenic cell death. *Nature Medicine*, 22(6), 624-631. [\[CrossRef\]](#)
57. Dubois, E.A., Cohen, A.F. (2009). Panitumumab. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68(4), 482-483. [\[CrossRef\]](#)
58. Saltz, L., Easley, C., Kirkpatrick, P. (2006). Fresh from the pipeline: panitumumab. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5, 987-988. [\[CrossRef\]](#)
59. Ogitani, Y., Aida, T., Hagihara, K., Yamaguchi, J., Ishii, C., Harada, N., Soma, M., Okamoto, H., Oitate, M., Arakawa, S., Hirai, T., Atsumi, R., Nakada, T., Hayakawa, I., Abe, Y., Agatsuma, T. (2016). DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 22(20), 5097-5108. [\[CrossRef\]](#)
60. Richard, S., Selle, F., Lotz, J.P., Khalil, A., Gligorov, J., Soares, D.G. (2016). Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 88 Suppl 1, 565-577. [\[CrossRef\]](#)
61. Robert, M., Frenel, J.S., Bourbouloux, E., Berton Rigaud, D., Patsouris, A., Augereau, P., Gourmelon, C., Campone, M. (2020). Pertuzumab for the treatment of breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 20(2), 85-95. [\[CrossRef\]](#)
62. Francisco, L.M., Sage, P.T., Sharpe, A.H. (2010). The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunological Reviews*, 236, 219-242. [\[CrossRef\]](#)

63. Lunning, M., Vose, J., Nastoupil, L., Fowler, N., Burger, J.A., Wierda, W.G., Schreeder, M.T., Siddiqi, T., Flowers, C.R., Cohen, J.B., Sportelli, P., Miskin, H.P., Weiss, M.S., O'Brien, S. (2019). Ublituximab and umbralisib in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 134(21), 1811-1820. [\[CrossRef\]](#)
64. Gingele, S., Jacobus, T.L., Konen, F.F., Hümmert, M.W., Sühs, K.W., Schwenkenbecher, P., Ahlbrecht, J., Möhn, N., Müschen, L.H., Bönig, L., Alvermann, S., Schmidt, R.E., Stangel, M., Jacobs, R., Skripuletz, T. (2018). Ocrelizumab depletes CD20⁺ T cells in multiple sclerosis patients. *Cells*, 8(1), 12. [\[CrossRef\]](#)
65. Freeman, C.L., Sehn, L.H. (2018). A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *British Journal of Haematology*, 182(1), 29-45. [\[CrossRef\]](#)
66. Assouline, S., Buccheri, V., Delmer, A., Gaidano, G., Trneny, M., Berthillon, N., Brewster, M., Catalani, O., Li, S., McIntyre, C., Sayyed, P., Badoux, X. (2016). Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet. Haematology*, 3(3), e128-e138. [\[CrossRef\]](#)
67. William, B.M., Bierman, P.J. (2010). I-131 tositumomab. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 10(8), 1271-1278. [\[CrossRef\]](#)
68. Montalban, X., Hauser, S.L., Kappos, L., Arnold, D.L., Bar-Or, A., Comi, G., de Seze, J., Giovannoni, G., Hartung, H.P., Hemmer, B., Lublin, F., Rammohan, K.W., Selmaj, K., Traboulsee, A., Sauter, A., Masterman, D., Fontoura, P., Belachew, S., Garren, H., Mairon, N., Chin, P., Wolinsky, J.S., ORATORIO Clinical Investigators (2017). Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 376(3), 209-220. [\[CrossRef\]](#)
69. Österborg, A., Udvardy, M., Zaritskey, A., Andersson, P.O., Grosicki, S., Mazur, G., Kaplan, P., Steurer, M., Schuh, A., Montillo, M., Kryachok, I., Middeke, J.M., Kulyaba, Y., Rekhman, G., Gorczyca, M., Daly, S., Chang, C.N., Lisby, S., Gupta, I. (2016). Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 57(9), 2037-2046. [\[CrossRef\]](#)
70. Jankowitz, R., Joyce, J., Jacobs, S.A. (2008). Anaphylaxis after administration of ibritumomab tiuxetan for follicular non-hodgkin lymphoma. *Clinical Nuclear Medicine*, 33(2), 94-96. [\[CrossRef\]](#)
71. Devonshire, V., Phillips, R., Wass, H., Da Roza, G., Senior, P. (2018). Monitoring and management of autoimmunity in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab: practical recommendations. *Journal of Neurology*, 265(11), 2494-2505. [\[CrossRef\]](#)
72. Caon, C., Namey, M., Meyer, C., Mayer, L., Oyuela, P., Margolin, D.H., Rizzo, M. (2015). Prevention and management of infusion-associated reactions in the comparison of alemtuzumab and Rebif® efficacy in multiple sclerosis (CARE-MS) program. *International Journal of MS Care*, 17(4), 191-198. [\[CrossRef\]](#)
73. Stone, G.W., Maehara, A., Witzensbichler, B., Godlewski, J., Parise, H., Dambrink, J.H., Ochala, A., Carlton, T.W., Cristea, E., Wolff, S.D., Brener, S.J., Chowdhary, S., El-Omar, M., Neunteufl, T., Metzger, D.C., Karwoski, T., Dizon, J.M., Mehran, R., Gibson, C.M., INFUSE-AMI Investigators (2012). Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA*, 307(17), 1817-1826. [\[CrossRef\]](#)
74. van der Kolk, L.E., Grillo-López, A.J., Baars, J.W., Hack, C.E., van Oers, M.H. (2001). Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *British Journal of Haematology*, 115(4), 807-811. [\[CrossRef\]](#)
75. Florou, D., Katsara, M., Feehan, J., Dardiotis, E., Apostolopoulos, V. (2020). Anti-CD20 agents for multiple sclerosis: Spotlight on ocrelizumab and ofatumumab. *Brain Sciences*, 10(10), 758. [\[CrossRef\]](#)