

## 16. COVID-19 profilaksisinde ve tedavisinde virüse spesifik monoklonal antikorlar

*Prof. Dr. Barbaros Oral, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Nilüfer/Bursa, oralb@uludag.edu.tr*

*Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş, İsviçre Alerji ve Astım Araştırma Enstitüsü (SIAF), Zürich Üniversitesi, Davos/İsviçre, akdisac@siaf.uzh.ch*

### **COVID-19 profilaksisinde ve tedavisinde virüse spesifik monoklonal antikorlar**

COVID-19 pandemisi yüzyılın en büyük toplum sağlığı problemidir ve tıp çevrelerinin şu andaki birinci önceliği SARS-Cov-2 koronavirüsü ile mücadele için etkin koruyucu ve tedavi edici yaklaşımları geliştirmektir. SARS-Cov-2'ye maruz kalanlarda veya enfeksiyonu geçirenlerde gelişen bağışıklık yanıtının sağlayacağı koruyuculuğun derecesi ve süresi halen tartışılan konulardan biridir. Bu tip enfeksiyonlarda bağışıklık yanıtının en önemli kollarından biri virüsü tanıyan antikorların gelişmesidir. Virüsün diken (spike) proteinini tanıyan ve bağlanan antikorlar onun insan hücrelerindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (Angiotensin-Converting Enzyme-2; ACE-2) reseptörüne bağlanmasını bloke eder. Virüsün diken proteini ile ACE-2 arasındaki etkileşim, koronavirüsün insan hücrelerine girmesini sağlayan sürecin bir parçasıdır. Diken proteinin reseptöre bağlanmasını engelleyerek enfeksiyonu önleyebilen bu antikora nötralize edici antikorlar adı verilmektedir<sup>[1,2]</sup>. Bunların başında monoklonal antikorlar gelir. Virüsün hücreleri enfekte ettiği transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2), CD147 ve CD26 gibi diğer reseptörlere de bağlanması ve kültürlerde veya in vivo modellerde virüsün direkt olarak öldürülebilmesi nötralize edilmesinde önemli diğer mekanizmalardır<sup>[2,3]</sup>.

COVID-19 geçirip iyileşen kişilerden alınan plazmaların diğer hastalara transfüzyonu tedavi için en erken kullanıma giren yaklaşımlardan biridir. Konvalesan plazma tedavisi adı verilen bu tedavi yöntemi etkin ilaçlar ve aşilar geliştirilene kadar önemli bir pasif bağışıklama yoluyla koruma ve tedavi seçeneği olma özelliğini taşımaktadır. Konvalesan plazma tedavisi yaklaşımına göre daha yüksek teknolojiye yaklaşım COVID-19 geçiren kişilerin kanından elde edilen antikor üreten B hücrelerin manipüle edilmesidir. Bunların başında monoklonal antikorlar (MoAb) gelir.

### **Monoklonal antikor nedir?**

Monoklonal antikor üretim tekniği 1975 yılında George Köhler ve Cesar Milstein tarafından keşfedilmiştir<sup>[4]</sup>. Bu keşif temel biyolojik araştırmalar ve klinik tıba çok büyük katkılar sağlamıştır. Monoklonal antikorlar günümüzde tıbbın her alanında tanı ve tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Monoklonal antikorların bilime ve klinik tıbbi uygulamalara katkısı keşfinden 9 yıl sonra takdir görmüş, Köhler ve Milstein 1984 yılında Nobel Tıp Ödülüne layık görülmüştür<sup>[5]</sup>.

Monoklonal antikorların üretimi, her bir B hücrenin ayrı özgün bir antikor üretmesi prensibine dayanmaktadır. Kaliteli (örneğin antijene yüksek affinite ile bağlanan) antikor üreten bir B hücrenin klonu genişletilerek MoAb adı verilen tek bir antijenik determinanta (epitop) özgül antikorlar üretilerek kullanılabilir. Bu antikorlar iyileşmiş hastaların B hücre repertuarlarından klonlanabilir ya da laboratuvar ortamında genetik mühendislik yoluyla üretilebilirler [6,7].

### **SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen monoklonal antikorlar virüsün hangi bölgelerini hedeflemektedir?**

Virüslere karşı geliştirilen MoAb'lar hedefledikleri yere göre 2 ana grupta sınıflanabilir: (1) Virüs yapısını veya konağın reseptörlerini hedefleyerek virüs yapışmasını veya girişini engelleyen antikorlar; (2) Virüs replikasyonu ve transkripsiyonu ile etkileşen antikorlar [8].

SARS-Cov-2' ye karşı MoAb geliştirmede ilk ve en sıklıkla hedeflenen yapılar virüs yüzeyinde yer alan diken (S) proteinleridir [9]. SARS-CoV-2 S proteinin S1 alt ünitesinde yer alan reseptör bağlayan domenin (RBD) ACE-2 ile bağlanması sonucu enfeksiyon başlar. Bu nedenle, S proteinleri konak bağışıklık yanıtının gelişmesinden sorumlu olan en antijenik bölüm olarak nitelendirilmektedir [10]. SARS-CoV ile SARS-CoV-2 arasındaki homoloji nedeniyle başlangıçta SARS-CoV antikorların SARS-CoV-2'ye karşı çapraz reaktivite göstermesi beklenmiştir. Fakat bununla ilgili çelişkiler devam etmektedir. Çünkü, SARS-Cov-2'de SARS-Cov'dan farklı olarak bazı oldukça korunmuş bölgeler bulunmaktadır. Örneğin, SARS-Cov-2 RBD bölgesinin c-terminal kısmı SARS-CoV'unkinden oldukça farklıdır. Ayrıca, SARS-CoV-2'nin S1 ve S1 alt üniteleri arasında bulunan furin kesim bölgesi SARS-CoV'da bulunmamaktadır. Bu farklılıklar her iki virüsün de ACE2 reseptörü ile etkileşme yeteneğini etkilemese de gelişen antikorların virüsü nötralize etme kapasitesinde farklılıklar olmaktadır [11-13]. Nitekim iki virüse ait epitoplara ilişkin bilişimsel tabanlı analizi, SARS-Cov-2 dikenine ait epitoplara ilişkin %85,3'ünün SARS-CoV'unkinden değişik olduğunu göstermiştir [14]. Bugüne kadar, yapılan çalışmalar bugüne kadar SARS-CoV'a karşı geliştirilen yaklaşık 25 farklı monoklonal antikordan sadece birkaç tanesinin (F6G19, CR3022 ve 47D11) hem SARS-Cov hem de SARS-CoV-2'yi nötralize edebildiğini göstermiştir [8]. Bu nedenle bir yandan da SARS-CoV-2'ye özgül nötralizan antikorlar üzerine de araştırmalar sürdürülmektedir. Bunlardan birinde, geliştirilen SARS-Cov-2 RBD'sine özgül monoklonal antikorların oldukça güçlü bir nötralizan özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir [15]. Ancak, bu antikorların SARS-CoV ve MERS-CoV ile çapraz reaktivite göstermediği ortaya konmuştur. Yine, RBD'deki farklı epitoplara özgül olarak bağlanma yeteneğindeki MoAb'lerin kokteyllerinin kullanılmasının SARS-CoV-2'yi nötralize etmede daha etkin olabilmesi yanında kaçış mutantlarına karşı da koruyuculuk sağlayabileceği gösterilmiştir [16,17].

Bu antikorlarla ilgili klinik çalışmalar bu antikorların profilaktik olarak veya tedavi amacıyla kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koyacaktır.

## **COVID-19'da monoklonal antikor kullanımının avantajları neler olabilir?**

Öncelikle bu antikorlar COVID-19 geçirmiş kişilerin kanından köken aldıkları ve en etkin olanları seçilerek elde edildikleri için diğer birçok ilaçtan daha etkin olabileceği düşünülmektedir. Diğer ilaçlara ve aşılar göre oldukça hızlı üretilmektedirler. Uygulanır uygulanmaz enfeksiyona karşı etkin bir koruma sağlayabilirler, ancak bu etkinlikleri antikorların belli bir yarı ömre sahip olması nedeniyle haftalar veya aylar içinde azalır. Aşılar da ise uygulamadan sonra koruyucu bağışıklığın sağlanabilmesi için birkaç hafta beklemek gerekmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte hastaları tedavi etmek yanında şüpheli temaslıların korunmasında da etkilidirler. Çocuklarda ve yaşlılarda etki açısından büyük farklar yoktur. Ayrıca, bazı aşıların uygulanmadığı veya aşılarla etkin bağışıklık yanıtı oluşturulamayan bağışıklık sistemi zayıf kişilerde etkilidirler.

## **Monoklonal antikorlar, antikora bağımlı alevlenmeye (ABA) sebep olabilir mi?**

Antikora Bağımlı Alevlenme (ABA) antikor temelli tedaviler veya aşılar uygulamaya sokulmadan önce göz önünde bulundurulması gereken önemli bir durumdur. Bazı durumlarda virüse özgü antikorlar, bağışıklık sistemi hücrelerinin (özellikle monosit/makrofajlar) yüzeyindeki Fc reseptörleri veya kompleman reseptörlerine sırasıyla çapraz bağlayan viral antikorların (nötralizan olmayanlar dahil) veya virüs ile aktive olmuş kompleman kompleksinin bağlanmasına sebep olur. Bu durum bağışıklık sistemi hücrelerine virüsün girişine ve viral yükün artışına yol açmanın yanı sıra immünopatoloji ve enflamasyonun artışına sebep olur <sup>[18]</sup>. Ayrıca, virüs için ek giriş yolları sağlayarak virüsün farklı hücrelere tropizm göstermesine yola açar ve patojenitesini arttırır. ABA gelişmesini etkileyen başlıca faktörler antikorun özgüllüğü, konsantrasyonu, afinitesi ve hangi izotopta olduğudur. RBD'ye yüksek afinite gösteren tasarlanmış antikorların ABA'ya yol açma olasılığının çok düşük olduğu iddia edilmektedir <sup>[19]</sup>. Bu tasarımlarda antikorun Fc kısmının Fc $\gamma$  reseptörüne afinitesini bozacak gen mühendisliği müdahaleleri yapılarak ABA gelişme riski azaltılmaya çalışılmaktadır<sup>[20]</sup>. Ayrıca, IgG4 izotipinde MoAb kullanılması bu IgG alt grubunun komplemanı aktive etme ve Fc reseptörüne bağlanma özelliğinin olmaması nedeniyle diğer alanlarda MoAb yapımında tercih edilmektedir.

## **Monoklonal Antikorlar pahalı mı?**

Monoklonal antikorların üretilmesi diğer ilaç tiplerine göre daha karmaşık ve pahalıdır. Bu nedenle dünyadaki en pahalı ve en zor ulaşılan ilaçlardır. Bu nedenle MoAb'ların %80'i ABD, Kanada ve Avrupa ülkelerinde satılabilmektedir. Patent korumasından düşen MoAb'lerin biyobenzerlerinin daha ucuz üretilmesiyle fiyatları düşebilmektedir. Etkene özgül tedavisi olmayan bazı enfeksiyon hastalıklarının (Respiratuvar Sinsityal Virüs enfeksiyonu gibi) düşük ve orta gelirli ülkelerde ölümlerin büyük bir

bölümüne sebep olduğu göz önünde tutulursa bu ülkelerdeki hastaların bu virüslere özgül MoAb'lara ulaşma olasılığı çok düşüktür.

### **Kaynaklar**

1. Oral HB, Ozakin C, Akdiş CA. Back to the future: antibody-based strategies for the treatment of infectious diseases. *Mol Biotechnol.* 2002 Jul;21(3):225-39.
2. Gattinger P, Borochova K, Dorofeeva Y, et al. Antibodies in serum of convalescent patients following mild COVID-19 do not always prevent virus-receptor binding. *Allergy.* 2020 Jul 30.
3. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *Allergy.* 2020;10.1111/all.14429.
4. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975 Aug 7;256(5517):495-7.
5. Milstein C. From the structure of antibodies to the diversification of the immune response. *EMBO J.* 1985 May;4(5):1083-92.
6. Alansari K, Toaimah FH, Almatar DH, et al. Monoclonal Antibody Treatment of RSV Bronchiolitis in Young Infants: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2019 Mar;143(3):e20182308.
7. Beigel JH. Polyclonal and monoclonal antibodies for the treatment of influenza. *Curr Opin Infect Dis.* 2018 Dec;31(6):527-534.
8. Owji H, Negahdaripour M, Hajighahramani N. Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2020 Aug 21;88:106924.
9. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-374.
10. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263.
11. Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Feb 17;9(1):382-385.
12. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):281-292.

13. Yuan M, Wu NC, Zhu X, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science*. 2020 May 8;368(6491):630-633.
14. Zheng M, Song L. Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV. *Cell Mol Immunol*. 2020 May;17(5):536-538.
15. Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*. 2020 Aug;584(7819):115-119.
16. Wu Y, Wang F, Shen C, et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science*. 2020;368(6496):1274–8.
17. Cao Y, Su B, Guo X, et al. Potent Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Identified by High-Throughput Single-Cell Sequencing of Convalescent Patients' B Cells. *Cell*. 2020 Jul 9;182(1):73-84.
18. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020 Oct;5(10):1185-1191.
19. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):339-341.
20. Eroshenko N, Gill T, Keaveney MK, et al. Implications of antibody-dependent enhancement of infection for SARS-CoV-2 countermeasures. *Nat Biotechnol*. 2020 Jul;38(7):789-791.