



Therapeutic monoclonal antibodies at phase 3 clinical study for management of Covid-19

ARTICLE INFO

Article Type Original Research

Authors

Somayeh Handali¹

Mohsen Rezaei^{2*}

¹ Medical Biomaterial Research Center (MBRC), Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
(handali_s81@yahoo.com)

² Department of Toxicology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
(rezaei.mohsen@gmail.com)

*Correspondence

Address: Department of Toxicology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
P.O. Box: 14115-331
Tel: (21) 8288-4893
Fax: (21) 8288-3555
E-mail: ezaei.m@modares.ac.ir,

Article History

Received: January 10, 2020

Accepted: March 11, 2021

ePublished: March 18, 2021

ABSTRACT

The new coronavirus was firstly identified in the late December 2019 that causes severe respiratory and other organ complications in Covid-19 patients. Although many attempts have been employed to introduce and provide effective medications against this infection, there is still no definitive treatment for the infection. However some agents have shown promising effects in patients and some others are in preliminary or clinical studies. Monoclonal antibodies are of great interest in the treatment of Covid-19, but despite the fact that more than 120 clinical trials have been performed or are being completed; only tocilizumab has shown promising results and is sometimes used in therapeutic protocols. In this review, therapeutic monoclonal antibodies against Covid-19 that are currently in phase 3 or higher clinical trial have been discussed.

Key words: Covid-19, Monoclonal antibody, Phase 3 clinical study

مونوکلونال آنتی‌بادی‌های درمانی موجود در فاز ۳ مطالعه بالینی برای درمان کووید-۱۹

سمیه هندالی

مرکز تحقیقات زیست مواد در پزشکی، دانشکده داروسازی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران (handali_s81@yahoo.com)

محسن رضایی*

گروه سم‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

(rezaei.mohsen@gmail.com)

چکیده

ویروس کرونای جدید برای اولین بار در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹ شناسایی و باعث بیماری شدید تنفسی در انسان شد. با وجود اینکه تلاش‌های بسیاری برای تولید دارو یا واکسن برای این ویروس انجام شده، هنوز درمان قطعی برای مقابله با عفونت ناشی از این ویروس پیدا نشده است. اما برخی از داروها اکنون روی بیماران نتایج مثبت داشته‌اند و برخی نیز در مرحله مطالعات آزمایشگاهی و بالینی هستند. مونوکلونال آنتی‌بادی‌ها در درمان کووید-۱۹ بسیار مورد توجه هستند ولی با وجود آنکه بیش از ۱۲۰ مطالعه بالینی روی آنها انجام شده یا در حال انجام شدن است فقط توسیلیزومب نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده است و گاهی در پروتکل‌های درمانی استفاده می‌شود. در این مقاله مونوکلونال آنتی‌بادی‌های درمانی کووید-۱۹ که اکنون در فاز ۳ بالینی و یا فازهای بالاتر هستند بررسی می‌شوند.

کلیدواژه‌ها: کووید-۱۹، مونوکلونال آنتی‌بادی، فاز ۳ مطالعه

بالینی

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۶/۰۱

تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۲/۲۱

*نویسنده مسئول: rezaei.mohsen@gmail.com

مقدمه

ویروس کرونای جدید، سومین ویروس شناخته‌شده پس از SARS-CoV و MERS-CoV است که برای اولین بار در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹ شناسایی و باعث بیماری شدید تنفسی در انسان شد (۱). بیشتر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در پاندمی کنونی، علائم بالینی ندارند یا علائم خفیفی مانند سرفه، تب ملایم و درد عضلانی را نشان می‌دهند. با این حال، در ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران به‌ویژه افراد سالمند یا افراد با برخی بیماری‌های زمینه‌ای پنمونی و سندرم دیسترس تنفسی حاد یا ARDS (acute respiratory distress syndrome) دیده می‌شود. این ویروس عمدتاً از طریق قطرات تنفسی منتقل می‌شود (۲). اگرچه تلاش‌های بسیاری برای معرفی دارو یا واکسن برای این ویروس انجام شده، هنوز درمان قطعی برای مقابله با عفونت ناشی از این ویروس پیدا نشده است. با این حال، برخی از داروها اکنون روی بیماران نتایج مثبت داشته است و برخی نیز در مرحله مطالعات آزمایشگاهی و بالینی هستند (شکل ۱). مهم‌ترین رویکرد در درمان بیماری کووید-۱۹، مهار ورود ویروس به سلول‌های میزبان و رونویسی نکردن ویروس از طریق مهار آنزیم RNA پلیمراز وابسته به RNA (RdRp) است. پروتئین Spike (S) مهم‌ترین پروتئین ساختاری ویروس است که دو زیرواحد S1 و S2 را شامل می‌شود. زیرواحد S1 مسئول اتصال ویروس به گیرنده‌های سلول میزبان ACE2 (آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲) و زیرواحد S2 مسئول هم‌جوشی غشای ویروس و سلول میزبان است (۳). مونوکلونال آنتی‌بادی‌ها در مرحله دوم یا فاز ریوی بیماری کووید-۱۹ و نیز به‌ویژه در مرحله سوم یا فاز بیش‌التهابی (Hyper-inflammation) می‌توانند مؤثر باشند. عمدتاً در این مرحله است که طوفان سیتوکین رخ می‌دهد. طوفان سیتوکین یک پاسخ ایمنی کنترل‌نشده میزبان در برابر ویروس است که طی آن افزایش شدید سیتوکین‌های پیش‌التهابی رخ می‌دهد. به دنبال افزایش سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی، لنفوسیت‌های تی سیتوتوکسیک دچار آپوپتوز می‌شوند که خود این امر می‌تواند کلیرانس اجزای ویروسی را کاهش دهد. اینترفرون-های آزادشده موجب آپوپتوز سلول‌های آلوئلی و اپیتلیال راه‌های هوایی می‌شوند که آسیب رگ‌های ریز ریوی و تخریب سد اپیتیلیال آلوئلی را به دنبال خواهد داشت. در اثر این آسیب، بستر

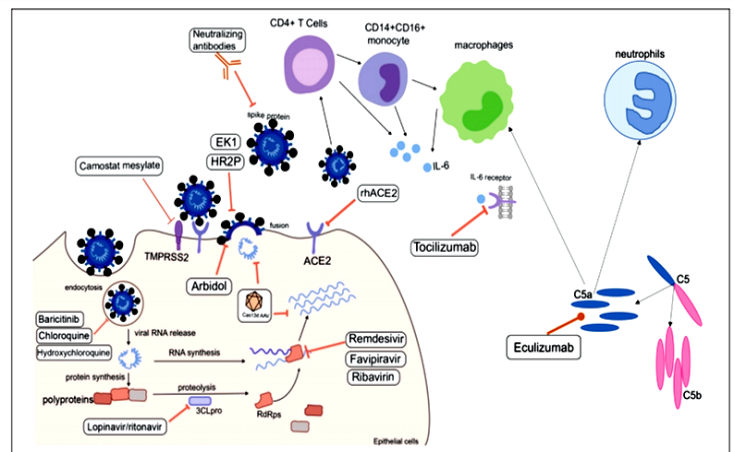
مونوکلونال آنتی‌بادی‌ها در بیماری کووید درباره این سیتوکین انجام شده است (۷).

توسیلیزومب یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی است که می‌تواند هر دو شکل غشایی و محلول گیرنده‌های اینترلوکین ۶ را هدف قرار دهد (۸). این آنتی‌بادی در درمان آرتریت روماتوئید و آرتریت ایدیوپاتیک نوجوانان به کار می‌رود (۹). این آنتی‌بادی اولین و تنها مهارکننده اینترلوکینی است که FDA برای کنترل سندرم ترشح سیتوکین (cytokine release syndrome) ناشی از درمان با CAR-T cell تأیید کرده است. آزمایش‌های بالینی انجام شده با داروی توسیلیزومب بر بیماران کووید-۱۹ نشان داده است که واکنش‌های شدید و غیرطبیعی سیستم ایمنی یا همان طوفان سیتوکینی در افرادی که تحت درمان با این دارو قرار گرفته اند، به خوبی مهار و از شدت بیماری و مرگ‌ومیر نیز کاسته شده است. طوفان سیتوکین وقتی ایجاد می‌شود که سیتوکین‌ها در تلاشی اشتباه برای ایمن نگه‌داشتن بدن یک واکنش ایمنی شدید و تهاجمی به اعضای مختلف بدن از جمله کبد و ریه‌ها می‌دهند که ممکن است در نهایت به مرگ بیمار بینجامد. در یک مطالعه بالینی گزارش شده است که توسیلیزومب می‌تواند در درمان بیماران کووید-۱۹ مؤثر باشد (۱۰) و در کاهش مرگ‌ومیر بیماران ناشی از کووید-۱۹ نقش بسیاری دارد (۱۱). در چین نیز Zhang و همکارانش در یک مطالعه بالینی نشان دادند که توسیلیزومب می‌تواند در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به‌طور مؤثری به کار گرفته شود (۱۲). همچنین در مطالعه دیگری گزارش شده است که درمان با توسیلیزومب چه به‌صورت وریدی یا زیرجلدی به کاهش نیاز به ونتیلاتور یا کاهش مرگ در بیماران مبتلا به بیماری کووید-۱۹ منجر می‌شود (۱۳). اگر توسیلیزومب برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ استفاده شود باید پارامترهایی دیگری از جمله آزمایش سل نهفته قبل و طی درمان با این ترکیب ارزیابی شود (۱۰).

Sarilumab

ساریلومب از آنتی‌بادی‌های آنتاگونیست گیرنده‌های محلول و چسبیده به غشای اینترلوکین ۶ است که بدین‌ترتیب از فعالیت اینترلوکین ۶ جلوگیری می‌کند (۱۴). این دارو پیش از این برای درمان آرتریت روماتوئید تأیید شده است. در کشورهای آمریکا،

ریز عروقی ریه دچار نشت خواهد شد و ادم‌آل‌ول‌ها رخ خواهد داد که تبادل گاز را مختل خواهند کرد و هایپوکسمی را در پی خواهند داشت. مطالعات بالینی فراوانی در زمینه استفاده از مونوکلونال آنتی‌بادی‌ها برای کنترل پیامدهای کووید انجام گرفته یا آنکه در حال انجام است (۴، ۵). گستره بزرگ این پژوهش‌ها که فازهای مختلفی (۱، ۲، ۳ و ۴) را دربرمی‌گیرد، پرداختن به همه این پژوهش‌ها را از حوصله این نوشته خارج می‌کند و به ناچار باید فقط بخشی از این پژوهش‌ها را در اینجا بررسی کنیم. بنابراین با توجه به گستردگی پژوهش‌های انجام‌شده روی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال درمانی در کووید-۱۹، در این مقاله به بخشی از این آنتی‌بادی‌ها که وارد فاز ۳ بالینی شده‌اند و امید بیشتری برای اثبات کارایی آنها در کووید-۱۹ می‌رود توجه شده است. در ادامه، نتایج بررسی‌های تأثیر این آنتی‌بادی‌ها در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ خواهد آمد.



شکل (۱): داروها و آنتی‌بادی‌های استفاده‌شده در درمان کووید-

۱۹ (۶)

Tocilizumab

در بیماری کووید افزایش میزان اینترلوکین ۶ با شدت بیماری ارتباط مستقیم دارد. افزایش میزان اینترلوکین ۶ موجب افزایش فعالیت و تولید سلول‌های T helper 17 (Th 17) می‌شود که در بیماری کووید-۱۹ با آن روبه‌رو هستیم. فعالیت بیش از حد اینترلوکین ۶ را سرانجام می‌توان در افزایش نفوذپذیری و نشت عروق در بیماران مشاهده کرد. با توجه به اهمیت این سیتوکین در شدت بیماری کووید، بیشترین پژوهش‌های بالینی روی

از دیگر مهارکننده‌های اینترلوکین ۶، آنتی‌بادی مونوکلونال اولوکیزومب است که برای درمان آرتریت روماتوئید تحت بررسی است. شرکت R-Pharm در کشور روسیه در یک مطالعه بالینی، اثربخشی و ایمنی تجویز این آنتی‌بادی و RPH-104 (یک آنتاگونیست اینترلوکین ۱) را همراه درمان‌های استاندارد در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در حال بررسی کردن است (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380519>).

Mavrilimumab

ماوریلیمومب یک آنتی‌بادی مونوکلونال است (ایزوفرم انسانی IgG4) که به GM-CSFR α متصل و باعث می‌شود در سیگنال‌های پایین‌دست اختلال رخ دهد. در یک پژوهش، ۱۳ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ را با ماوریلیمومب و ۲۶ بیمار را با درمان استاندارد کووید-۱۹ بررسی و میزان بهبودی آنها را مقایسه کرده‌اند. طی یک دوره ۲۸ روزه، هیچ مرگ‌ومیری در گروه ماوریلیمومب دیده نشد، ولی ۷ بیمار در گروه کنترل، فوت کردند. همچنین نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که مدت زمان لازم برای بهبودی در گروه درمان با ماوریلیمومب، ۸ روز و در گروه کنترل، ۱۹ روز طول کشیده که این اختلاف معنادار بوده است (۱۸).

Canakinumab

کاناکیومب باعث می‌شود در برهمکنش اینترلوکین ۱ بتا با گیرنده آن اختلال رخ دهد. این دارو برای برخی بیماری‌های ارثی التهابی مانند Periodic fever syndrome تأیید شده است. نتایج یک مطالعه نشان داده است که درمان با کاناکیومب، باعث کاهش نیاز به ونتیلاتور و افزایش چشمگیر در بهبود علائم بالینی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ می‌شود (۱۹).

Anakinra

آناکینرا، یک آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین ۱ است. این دارو پیش از این برای آرتریت روماتوئید و برخی بیماری‌های التهابی تأیید

کانادا، فرانسه و دانمارک، این دارو در فاز ۳ بالینی جهت بررسی تأثیر آن بر کاهش پاسخ‌های التهابی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ قرار دارد. در یک پژوهش ۶۰ روزه بر بیماران بستری در بیمارستان و دریافت‌کننده اکسیژن که دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم ساریلومب را به صورت وریدی دریافت کردند، کارآیی این دارو تأیید نشد (۱۵). هرچند در یک بررسی دیگر با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم نتایج امیدبخشی به دست آمده است (۱۶). جالب‌آنکه در هر دو پژوهش این دارو عوارض جانبی ویژه‌ای از خود نشان نداده است.

Lenzilumab

لنزیلومب یکی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال است که فاکتور تحریک‌کننده تشکیل کلونینگرانولوسیتی-مونوسیتی (GM-CSF) را هدف قرار می‌دهد و مهار می‌کند. اعتقاد بر این است که کاهش GM-CSF ناشی از لنزیلومب مانع از تحریک بیش از حد سیستم ایمنی و پیشرفت بیماری در افراد مبتلا به کووید-۱۹ می‌شود. در یک مطالعه بالینی روی ۳۹ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، ۱۲ نفر تحت درمان با لنزیلومب و ۲۷ نفر به عنوان کنترل در نظر گرفته شدند. زمان بهبودی بیماران تحت درمان با لنزیلومب (۵ روز) بسیار کوتاه‌تر از گروه کنترل (۱۱ روز) بود. تجزیه و تحلیل سیتوکین‌ها، کاهش سلول‌های میلوئیدی التهابی را ۲ روز پس از درمان با لنزیلومب نشان داد (۱۷).

Levilimab

آنتی‌بادی مونوکلونال لوی لیمب یک مهارکننده اینترلوکین ۶ است که برای درمان آرتریت روماتوئید نیز بررسی شده است. در یک مطالعه بالینی در کشور روسیه، اثربخشی این آنتی‌بادی در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در حال انجام است. نتایج مطالعات فاز ۳ کلینیکی نشان داده است که این آنتی‌بادی می‌تواند به میزان زیادی خطر مرگ در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را کاهش دهد (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04397562>).

Olokizumab

منابع

۱. AminJafari A, Ghasemi S. The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. *International Immunopharmacology*. 2020;106455.
۲. Tortonese S, Scriabine I, Anjou L, Loens C, Michon A, Benabdelhak M, et al. COVID-19 in patients on maintenancedialysis in the Paris Region. *Kidney International Reports*. 2020.
۳. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica SinicaB*. 2020.
۴. Patel S, Saxena B, Mehta P. Recent updates in the clinical trials of therapeutic monoclonal antibodies targeting cytokine storm for the management of COVID-19. *Heliyon*. 2021:e06158.
۵. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
۶. 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.
۷. Widysanto A, Kurniawan A, Lugito NPH, Yuniarti M, Gunawan C, Wiryanto J, et al. Experience of using tocilizumab for treatment in Indonesian patients with severe COVID-19. *Cytokine*. 2021;138:155393.
۸. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, Chang S-P, Lu L-C, Hsueh P-R. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;106103.
۹. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *European Journal of Internal Medicine*. 2020.
۱۰. Alzghari SK, Acuna VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104380.

شده است. نتایج حاصل از مطالعات نشان داده است که تجویز آنکینرا در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بی خطر است و باعث می شود مرگومیر و همچنین نیاز به ونتیلاتور کاهش یابد (۲۰).

Emapalumab

اماپالومب یک آنتی بادی مونوکلونال مهارکننده اینترفرون گاما است که پیش از این برای بیماری Hemophagocytic lymphohistiocytosis تأیید شده است. در یک پژوهش بالینی در ایتالیا، اثربخشی و ایمنی این آنتی بادی همراه آنکینرا در کاهش میزان التهاب شدید در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در حال بررسی است

(<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324021>).

Ravulizumab

راولیزومب که در درمان هموگلوبینوری شبانه پاروکسیسمال و سندرم اورمیکه مولیتیک غیرمعمول کاربرد دارد، مانع از فعال شدن C5 سیستم کمپلمان می شود. به عبارتی، این دارو مهارگر کمپلمان است. در یک مطالعه بالینی، اثربخشی و ایمنی این آنتی بادی در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در حال بررسی است

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04570397>).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج پژوهش های انجام شده، به نظر می رسد مونوکلونال آنتی بادی ها می توانند نقشی مؤثر در جلوگیری از واکنش های شدید و غیر طبیعی التهابی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بازی کنند. البته این زمینه، نیازمند تحقیق و مطالعات بیشتر است و به نظر می رسد نتیجه مطلوب وابسته به زمان مصرف این داروها باشد. در نهایت امید است که از این ترکیبات بتوان در درمان بیماری کووید-۱۹ سود جست.

۱۶. Gremese E, Cingolani A, Bosello SL, Alivernini S, Tolusso B, Perniola S, et al. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100553.
۱۷. Temesgen Z, Assi M, Shweta F, Vergidis P, Rizza SA, Bauer PR, et al., editors. GM-CSF neutralization with Lenzilumab in severe COVID-19 pneumonia: A case-cohort study. *Mayo Clinic Proceedings*; 2020: Elsevier.
۱۸. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, Della-Torre E, Angelillo P, Tomelleri A, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation :a single-centre, prospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(8):e465-e73.
۱۹. Generali D, Bosio G, Malberti F, Cuzzoli A, Testa S, Romanini L, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: a prospective case-control study .*International Journal of Infectious Diseases*. 2020.
۲۰. Pasin L, Cavalli G, Navalesi P, Sella N, Landoni G, Yavorovskiy AG, et al. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *European journal of internal medicine*. 2021.
۱۱. 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.
۱۲. 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;105954.
۱۳. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study . *The Lancet Rheumatology*. 2020.
۱۴. 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.
۱۵. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021.