



**MODUL MATA KULIAH BIOTEKNOLOGI KEDOKTERAN
(IBT 422)**

Topik :

Teknologi Terapi di bidang Bioteknologi Kedokteran:
teknologi anti body monoklonal

Universitas
Esa Unggul

DISUSUN OLEH :

Dr. TITTA NOVIANTI, S.Si., M.Biomed.

UNIVERSITAS ESA UNGGUL

2020

Teknologi Terapi di bidang Bioteknologi Kedokteran: teknologi anti body monoklonal

Tujuan;

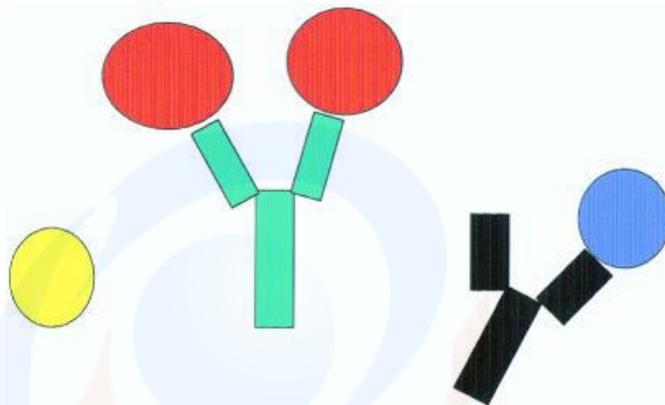
1. Mahasiswa mampu menjelaskan pengertian anti body monoclonal
2. Mahasiswa mampu menganalisis cara pembuatan anti bodi monoclonal dan perbedaannya dengan antibody poliklonal
3. Mahasiswa mampu menjelaskan peranan antibody monoclonal pada terapi bidang kedokteran

A. URAIAN

1. Pendahuluan

Antibodi adalah molekul dari sel darah putih limfosit yang berperan mengenal antigen (benda asing) yang masuk ke dalam tubuh. Benda asing atau antigen yang tidak dikenal sel tubuh ini dapat berupa sel bakteri, virus, parasite, atau organ yang ditransplantasi ke dalam tubuh. Makanan atau obat-obatan yang tidak dikenal sel tubuh pun pada beberapa orang akan ditemeli oleh antibody karena dianggap antigen.

Terdapat berbagai molekul antibodi dengan berbagai bentuk dan ukuran, dengan struktur dasar seperti huruf Y. Struktur molekul antibodi memiliki dua lengan yang dirancang untuk mengenali dan mengikat antigen yang masuk ke dalam tubuh. Sedangkan lengan panjangnya berperan sebagai efektor yang akan berikatan dengan sel-sel imun lainnya. Sehingga respon imun akan terjadi setelah adanya ikatan antara antibody dan antigen.



Gambar 1. Molekul antibody (berbentuk huruf Y) dan antigen (berbentuk lingkaran)

Antibodi monoklonal

Antibodi monoklonal sendiri merupakan molekul antibody spesifik yang akan bereaksi dengan target antigen tertentu. Sehingga antibodi monoklonal merupakan kendaraan untuk mengirimkan agen terapeutik ke sel kanker tubuh manusia. Meskipun sederhana, antibody monoklonal memiliki sejumlah fitur penting yang berkaitan dengan struktur, fungsi, dan aplikasi molekul antibodi atau imunoglobulin.

Ketika respon imun humoral distimulasi oleh imunogen, seperti tetanus toksoid, sejumlah besar antibodi diproduksi oleh individu untuk mengikat zat asing atau imunogen yang dimasukkan. Bagian dari molekul antibody yang akan mengikat antigen ini merupakan penentu antigenik atau epitop yang biasanya terdiri dari enam hingga delapan asam amino. Sebagian besar antibodi mengenali dan berinteraksi dengan berbagai bentuk tiga dimensi antigen. Antibodi juga mengenali peregangan linier asam amino atau epitop. Hal yang terpenting adalah bahwa setiap molekul antibodi spesifik untuk epitop tunggal merupakan produk dari satu Klon sel B limfosit. Jadi, suatu antibodi dengan spesifisitas unik, berasal dari klon sel B tunggal yang disebut antibodi monoklonal.

Tetanus toksoid akan menginduksi antibodi dari banyak klon sel B; yaitu, sehingga imunogen ini akan menghasilkan respons antibodi poliklonal. Sebaliknya, perbanyakkan klon sel B yang terisolasi akan menghasilkan antibodi dengan spesifisitas tunggal. Antibodi monoklonal dibuat melalui transformasi virus (misalnya, menggunakan virus Epstein-Barr) yang difusikan ke dalam sel kanker untuk menghasilkan hibrida atau "hibridoma". Secara umum, teknik sebelumnya digunakan untuk immortalisasi sel B darah tepi dan produksi antibodi monoklonal manusia, sedangkan sel myeloma telah digunakan dalam produksi antibodi monoklonal kelinci.

Perbedaan antibodi monoklonal dan poliklonal

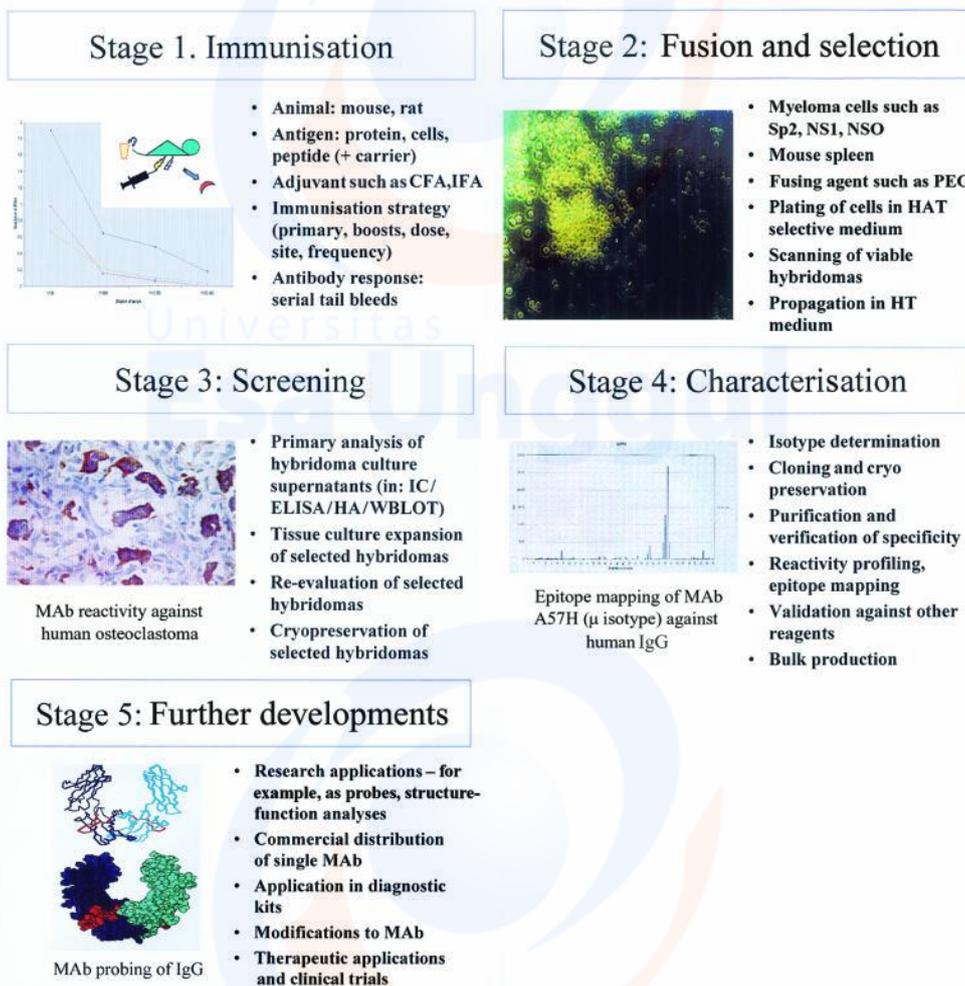
Antibodi poliklonal mampu mendeteksi multiple epitop dan karenanya mengenali berbagai antigen. Reagen poliklonal relatif lebih sederhana dan murah untuk diproduksi dalam jangka lebih pendek dibandingkan dengan reagen monoklonal. Selain itu, penggunaan hewan yang lebih besar (seperti kuda, kambing, dan kelinci) memungkinkan volume serum antibody yang diperoleh cukup besar. Kultur hibridoma sel B yang terus-menerus menyebabkan pasokan

antibodi yang direproduksi terus menerus tidak ada habisnya. Antibodi monoklonal memungkinkan pengembangan sistem immunoassay standar dan aman.

Antibodi monoklonal dapat digunakan untuk penelitian atau untuk deteksi makromolekul dan sel, sehingga sering digunakan sebagai reagen yang efektif dalam hal spesifisitas untuk tes diagnostik klinis. Reagen antibody monoklonal kelinci telah dimodifikasi untuk manusia sehingga dapat digunakan untuk perawatan klinis dengan berbagai tingkat keberhasilan.

Antibodi monoklonal merupakan antibodi dengan spesifisitas tunggal yang dihasilkan dari immortalisasi sel plasma B secara in vitro. Teknik rekombinan digunakan untuk demistifikasi antibodi monoklonal paling baik sehingga menghasilkan reagen muroklonal yang spesifik.

Pada dasarnya terdapat lima pembuatan antibody monoklonal yaitu : (1) immunisation (2) fusion dan seleksi (3) filtrasi (4) karakterisasi, dan (5) further development.



Gambar 2. Lima tahap dalam pembuatan anti bodi monoklonal

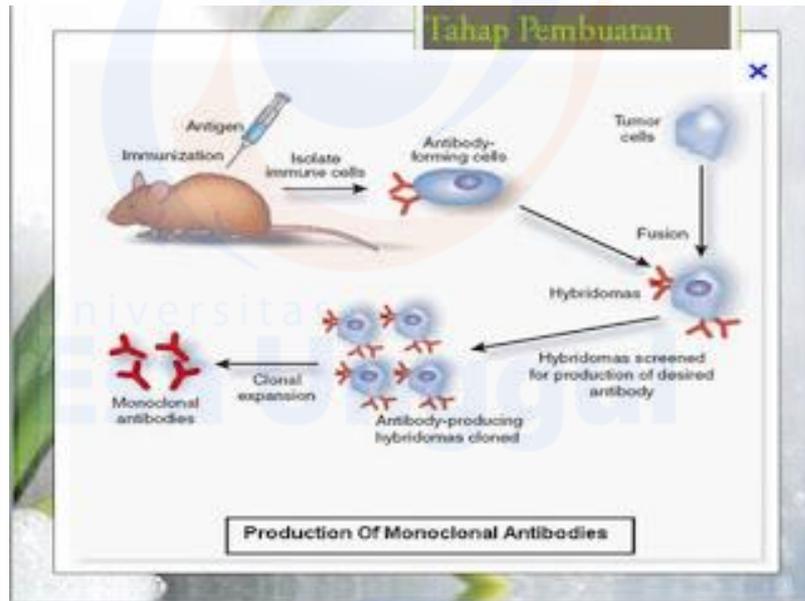
Lima tahap menghasilkan antibodi monoklonal murine (MAb). (A) Imunisasi, menggambarkan perdarahan ekor dari tikus yang diimunisasi dengan virus laten Epstein-Barr (EBV) protein 1 beberapa peptida sintesis antigenik. (B) Penggabungan dan seleksi, yang menunjukkan skrining hybridoma PNG312G.4 (C), menyortir reaktivitas MAb PNG211D terhadap osteoklastoma manusia.8 (D) Karakterisasi, pemetaan epitop MAb A57H terhadap IgG Fc manusia. (E) Perkembangan lebih lanjut, pemodelan molekul antibodi monoklonal A57H mengungkapkan epitop (merah) dalam domain CH3 IgG. CFA, lengkapi adjuvant Freund; ELISA, uji immunosorbent enzim terkait; HA, hemaglutinasi; HAT, hipoksantin, aminopterin, dan timidin; HT, hipoksantin dan timidin; IC, imunokimia; IFA, ajuvan Freund yang tidak lengkap; PEG, polietilen glikol; WBLLOT, western blotting

Antibodi monoklonal dibuat dengan cara fusi atau penggabungan kedua jenis sel yaitu sel B limfosit yang memproduksi antibodi dengan sel kanker (sel mieloma) yang masih hidup dan berkembang. Hasil fusi kedua sel secara in vitro ini disebut hibridoma. Sel hibridoma dibiakkan dalam kultur sel, sehingga secara genetik mempunyai sifat yang identik dan memproduksi antibodi yang sesuai dengan antibodi dari sel B limfosit.

Tahap-tahap pembuatan antibodi monoklonal secara bioteknologi, meliputi imunisasi pada mencit, fusi limfa kebal dan sel mieloma, eliminasi sel induk yang tidak berfusi, serta Isolasi dan pemilihan klon hibridoma.

1. Imunisasi mencit

Antigen berupa protein atau polisakarida yang berasal dari bakteri atau virus disuntikkan secara subkutan pada beberapa tempat atau secara intra peritoneal. Setelah beberapa minggu dsuntikan antigen secara intravena, namun dipilih mencit yang memiliki kekebalan terbaik. Beberapa hari kemudian, mencit dimatikan dan limfanya diambil secara aseptis, untuk isolasi antibodi yang terbentuk dan diukur titer antibodinya. Dari hasil suspensi sel limfa dipisahkan sel limfosit B yang mengandung antibodi. Pada serum darah tikus dapat dideteksi jumlah titer antibodi ke antigen yang diinginkan dengan uji enzim linked immunosorbent assay (ELISA) untuk reagen monoklonal



Gambar 3. Imunisasi pada mencit sampai titer antibody yang telah terbentuk di sel limfe tikus

2. Fusi limfa kebal dan sel mieloma

Agar sel limfa yang mengandung antibody hasil imunisasi tetap hidup, maka dilakukan fusi sel limfa dengan myeloma, agar sel limfa yang mengandung antibody tetap hidup. Fusi sel dapat menghasilkan sel hibrid yang terdiri dari gabungan sel limfa yang dapat membuat antibodi dan sel mieloma yang dapat dikultur terus menerus dalam jumlah yang tidak terbatas secara in vitro.

Fusi sel diawali dengan fusi membran plasma sehingga menghasilkan sel dalam ukuran besar karena memiliki dua atau lebih inti sel, dari kedua induk sel yang berbeda jenis. Fusi kedua sel ini disebut heterokarion. Pada waktu tumbuh dan membelah diri terbentuk satu inti yang mengandung kromosom kedua induk yang disebut sel hibridoma.

Oleh karena itu, perhatian yang cermat harus diberikan pada pemeriksaan visual hibridoma menggunakan mikroskop terbalik. Catatan hibridoma yang tumbuh buruk, baru muncul, atau mapan memberikan kredibilitas terhadap data skrining immunoassay. Setelah terbentuk, koloni hibridoma yang diberikan akan terus tumbuh dalam media kultur (seperti RPMI-1640 dengan antibiotik dan serum sapi janin) dan menghasilkan antibodi. Dua puluh hingga 30 hari pasca fusi, hibridoma dapat diperbanyak dalam medium "HT" (hanya hipoksantin dan timidin) karena aminopterin tidak lagi diperlukan.

3. Eliminasi sel induk yang tidak berfusi

Langkah selanjutnya adalah memilih sel hybrid hasil kultur kedua fusi sel. Biasanya sel hybrid lebih rendah dibandingkan sel myeloma yang tidak berhasil fusi. Sel yang tidak berhasil fusi dibuang, sehingga sel hybrid yang berhasil fusi akan tumbuh. Sel hibridoma yang terpilih akan dikultur dalam media selektif yang mengandung hyloxanthine, aminopterin, dan thymidine (HAT).

Pada tahap ini fokus pada proses identifikasi dan pemilihan hibridoma yang menghasilkan antibodi dengan spesifisitas yang sesuai. Proses pemilihan harus selektif, memilih hasil fusi sel yang terbaik. Setelah inkubasi kultur hibridoma, dengan konjugat berlabel enzim sekunder dalam substrat kromogenik, maka hibridoma positif akan terlihat berwarna, dilakukan dengan skrining imunositokimia.

Penapisan primer diperlukan untuk menghilangkan hibridoma non-spesifik pada tahap awal. Namun metode skrining ini akan menjadi rutin dilakukan hampir setiap hari karena tidak semua hibridoma tumbuh pada saat yang bersamaan. Hibridoma yang tumbuh lambat, dapat diamati keberhasilannya pada hari ke 25-30 setelah fusi, sedangkan sebagian besar terjadi keberhasilan fusi dan dapat dilakukan skrining sebelum hari ke 25.

Sel hibridoma pada awalnya ditanam di piring multi-sumur dan setelah dipilih, dipindahkan ke labu kultur jaringan yang lebih besar. Hal tersebut untuk memstimulasi pertumbuhan sel hybridoma dan agar penyediaan sel menjadi lebih banyak untuk menyediakan kriopreservasi dan supernatan untuk penyelidikan lebih lanjut. Supernatan kultur dapat menghasilkan antara 1 dan 60 µg / ml antibodi monoklonal, yang dapat disimpan di suhu -20 ° C atau lebih rendah sampai diperlukan. Jumlah hibridoma yang dapat dipertahankan di laboratorium tertentu memerlukan validasi berkelanjutan. Salah satunya adalah dengan uji antigen dan antibody pada proses imunohistokimia untuk menghasilkan pewarnaan yang kuat. Hibridoma yang tidak terlalu baik dapat disimpan cryopreserved dan diperiksa di kemudian hari, karena pemeriksaan hibridoma memerlukan waktu yang cukup banyak.

4. Isolasi dan pemilihan klon hibridoma

Sel hibridoma dikembangbiakkan sehingga setiap sel hibridoma akan membentuk koloni homogen. Tiap koloni kemudian dibiakkan terpisah satu sama lain. Hibridoma yang tumbuh diharapkan mensekresi antibodi ke dalam medium,

sehingga antibodi yang terbentuk bisa diisolasi. Pemilihan klon hibridoma dilakukan dua kali, pertama adalah dilakukan untuk memperoleh hibridoma yang dapat menghasilkan antibodi, dan yang kedua adalah memilih sel hibridoma penghasil antibodi monoklonal yang potensial menghasilkan antibodi monoklonal yang tinggi dan stabil.

Analisis lebih lanjut dari antibodi monoklonal potensial yang menghasilkan hibridoma dalam hal reaktivitas, spesifisitas, dan reaktivitas silang dapat dicapai dengan menggunakan supernatan kultur atau sediaan imunoglobulin murni. Namun, sebelum penelitian lebih lanjut, klonoma hibrida perlu dikloning kembali (misalnya dengan membatasi pengenceran) karena koloni asli mungkin mengandung setidaknya dua populasi sel B yang menyatu. Kecuali jika diselesaikan, konsekuensi dari situasi ini bisa menjadi data yang ambigu yang dihasilkan dari antibodi kelas yang berbeda, spesifisitas, dan afinitas. Karena alasan ini, penentuan isotipe tidak hanya berfungsi untuk menentukan kelas atau subkelas imunoglobulin murine tetapi juga membantu mengidentifikasi keberadaan isotipe tunggal — misalnya, IgG1 atau campuran, seperti IgM dan IgG2b. Selain itu, pengetahuan tentang isotipe antibodi monoklonal akan membantu menentukan teknik pemurnian kolom yang paling tepat untuk supernatan kultur — misalnya, protein G untuk IgG1.

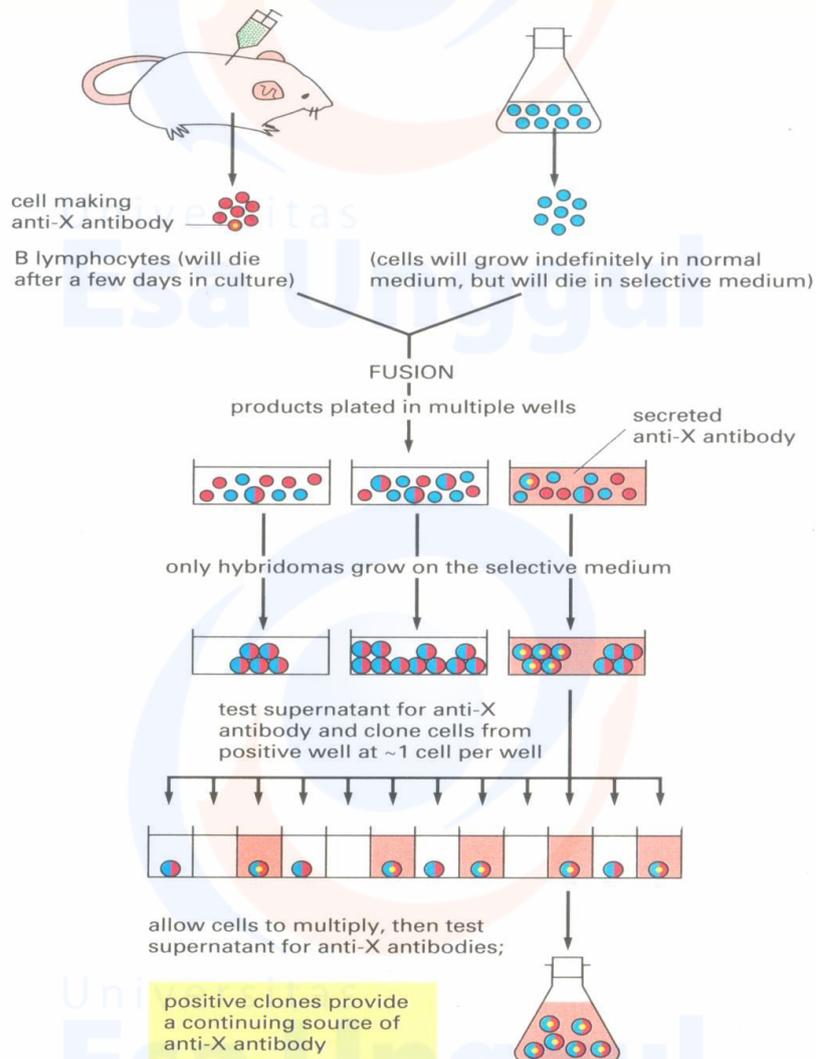
Aspek penting dari karakterisasi berkaitan dengan profil antibodi monoklonal dalam sistem uji yang berbeda. Ini terutama berkaitan dengan potensi antibodi sebagai pereaksi diagnostik karena beberapa antibodi monoklonal berkinerja baik dalam beberapa sistem tetapi tidak pada yang lain. Fenomena ini, disebut pembatasan pengujian, berkaitan dengan bagaimana antibodi mengenali epitop targetnya dalam konteks sistem pengujian yang digunakan. Dalam hal ini, epitop penting dapat ditutupi, didenaturasi, atau dibuat tidak dapat diakses oleh prosedur imobilisasi yang diadopsi dalam teknik yang diberikan. Karakterisasi juga memberi kesempatan untuk menguji terhadap panel lebar antigen terkait atau persiapan jaringan, terutama jika antibodi monoklonal ditargetkan untuk keperluan histopatologis. Tentu saja, upaya ini dan tangan kebetulan mungkin mengarah ke aplikasi yang berguna di tempat lain, dan dengan demikian membantu memanfaatkan investasi asli waktu, usaha, dan biaya. Setelah dipastikan sebagai hibridoma, produksi massal antibodi monoklonal dapat dicapai menggunakan labu kultur jaringan yang diperluas atau sistem serat berlubang, seperti Technomouse.

Patut dicatat bahwa walaupun hibridoma mungkin merupakan produk yang menyatu dari sel B tunggal dan menghasilkan antibodi monoklonal dengan spesifisitas yang sangat baik, antibodi yang sama ini sebenarnya dapat bereaksi silang dengan antigen lain atau menunjukkan spesifisitas ganda. Konsolidasi ini muncul ketika sebuah tempat penggabungan antibodi mengenali lebih dari satu penentu antigenik, baik karena beberapa kesamaan dalam bentuk atau komposisi kimia. Selain itu, nuansa sistem pengujian juga dapat membiaskan paparan penentu atau epitop antigenik tertentu. Karenanya, evaluasi yang ketat terhadap antibodi monoklonal dan target epitopnya diperlukan, yang karenanya dapat mencakup pemetaan epitop. Teknik ini memungkinkan penentuan residu asam amino kunci yang tepat yang penting untuk pengenalan dan pengikatan antibodi. Karakterisasi lebih lanjut mungkin juga mencakup pengukuran afinitas interaksi antibodi antigen-monoklonal menggunakan resonansi plasmon permukaan (misalnya, BIACore atau IBIS).

Setelah diturunkan, antibodi monoklonal dapat berfungsi sebagai alat penelitian investigasi, atau menemukan aplikasi dalam uji diagnostik atau sebagai agen terapeutik. Selain peluang kolaboratif potensial, eksploitasi komersial antibodi monoklonal dapat memberikan beberapa pendapatan untuk proyek penelitian masa depan. Lebih jauh, pemetaan epitop antibodi monoklonal bersama dengan pemodelan molekuler dapat memungkinkan visualisasi dan lokalisasi daerah antigenik kunci pada suatu molekul. Informasi ini mungkin membantu menjelaskan hubungan struktur-fungsi protein, karbohidrat, dan molekul lain yang relevan secara klinis.

Tentu saja, tujuan akhir dari spesialis monoklonal adalah untuk memperluas penerapan antibodi untuk perawatan klinis pasien. Antibodi monoklonal murine tertentu telah terbukti efektif (tergantung pada subkelas) tetapi pada akhirnya mungkin memicu respons antimouse manusia. Masalah ini telah diatasi dengan pembelahan bagian imunogenik dari molekul imunoglobulin atau dengan metodologi rekombinan. Ini sebagian besar telah difokuskan pada produksi antibodi chimeric yang mengandung unit pengenalan antibodi murine dan wilayah Fc manusia, atau menggunakan molekul IgG manusia dan memasukkan residu penentu pelengkap murine untuk mempertahankan spesifisitas antibodi. 10 Jelas, kemajuan lebih lanjut untuk apa yang disebut peluru ajaib baik saja (dan bergantung pada karakteristik efektor dari isotipe imunoglobulin) atau dipersenjatai

dengan radionukleotida atau racun tidak diragukan lagi akan mendapatkan keunggulan lebih lanjut.



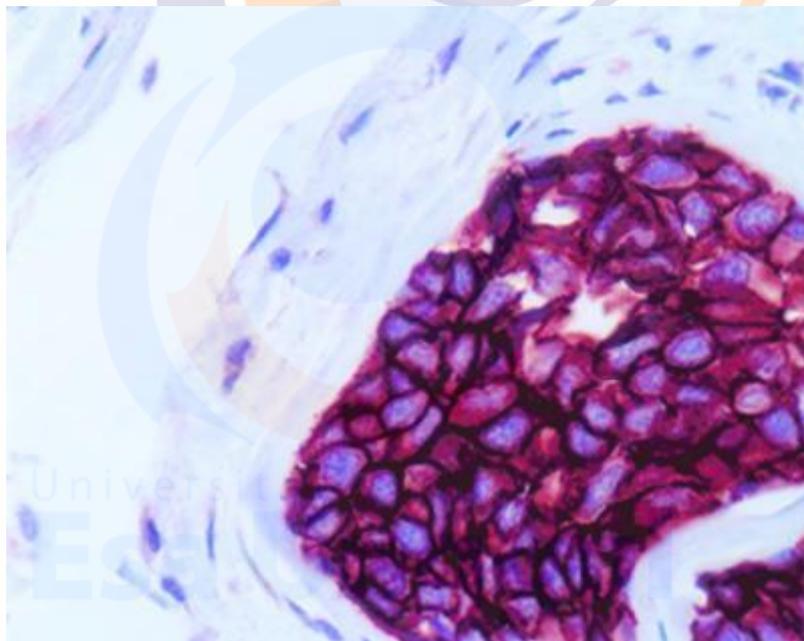
Gambar 4. Tahapan pembuatan antibody monoklonal

Antibodi monoklonal dalam diagnosis histopatologis kanker dan sebagai agen dalam pengobatan penyakit ganas

Penerapan antibodi monoklonal dalam histopatologi diagnostik sangat luas, dan molekul-molekul ini dapat digunakan untuk mengklasifikasikan jaringan dan tumor menurut ekspresi mereka dari penanda tertentu yang mencerminkan jaringan atau genesis seluler. Misalnya, antibodi monoklonal terhadap antigen terkait organ tertentu, seperti antigen spesifik prostat, alkali fosfatase plasenta, human chorionic gonadotrophin, α fetoprotein dan lainnya, dapat membantu ahli patologi dalam menentukan sifat tumor primer. Dalam hal ini, antibodi monoklonal

telah terbukti sangat berguna dalam membuat perbedaan antara lesi yang secara morfologis serupa, seperti antara mesothelioma dan adenokarsinoma.

Pendekatan ini juga berguna dalam penentuan organ atau jaringan asal metastasis yang tidak berdiferensiasi. Deteksi metastasis dengan analisis imunositologi sumsum tulang dan aspirasi jaringan lainnya, serta kelenjar getah bening dan jaringan lain, juga terbukti layak dengan antibodi monoklonal terpilih. Pewarnaan histopatologis normal dengan hematoksilin dan eosin seringkali tidak cukup sensitif untuk mendeteksi sejumlah kecil sel invasif atau metastasis. Ketika menyelidiki sentinel kelenjar getah bening aksila untuk kanker payudara metastasis - misalnya, penggunaan antibodi monoklonal untuk sitokeratin meningkatkan positif nodal hingga 10% .



Gambar 5. Antibodi monoklonal dalam diagnosis histopatologis kanker dan sebagai agen dalam pengobatan penyakit ganas

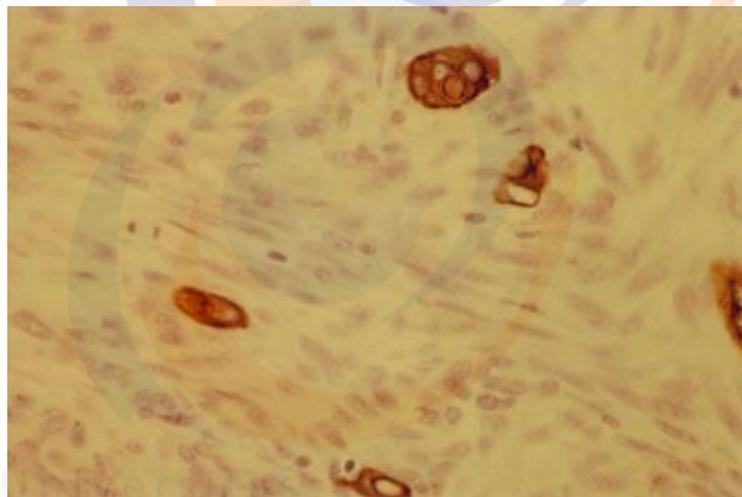
Penerapan antibodi monoklonal dalam histopatologi diagnostik sangat luas, dan molekul-molekul ini dapat digunakan untuk mengklasifikasikan jaringan dan tumor menurut ekspresi mereka dari penanda tertentu yang mencerminkan jaringan atau genesis seluler. Misalnya, antibodi monoklonal terhadap antigen terkait organ tertentu, seperti antigen spesifik prostat, alkali fosfatase plasenta, human chorionic gonadotrophin, α fetoprotein dan lainnya, dapat membantu ahli patologi dalam menentukan sifat tumor primer. Dalam hal ini, antibodi monoklonal

telah terbukti sangat berguna dalam membuat perbedaan antara lesi yang secara morfologis serupa, seperti antara mesothelioma dan adenokarsinoma. Pendekatan ini juga berguna dalam penentuan organ atau jaringan asal metastasis yang tidak berdiferensiasi. Deteksi metastasis gaib dengan analisis imunositologi sumsum tulang dan aspirasi jaringan lainnya, serta kelenjar getah bening dan jaringan lain, juga terbukti layak dengan antibodi monoklonal terpilih. Pewarnaan histopatologis normal dengan hematoksilin dan eosin seringkali tidak cukup sensitif untuk mendeteksi sejumlah kecil sel invasif atau metastasis. Ketika menyelidiki sentinel kelenjar getah bening aksila untuk kanker payudara metastasis - misalnya, penggunaan antibodi monoklonal untuk sitokeratin meningkatkan positif nodal hingga 10% .

Beberapa antigen CD yang diekspresikan pada sel limfoma telah memberikan target untuk pendekatan imunoterapi. Dengan demikian, rituximab (Rituxan TM), antibodi monoklonal anti-CD20 chimeric yang mengandung IgG1 manusia dan daerah konstanta rantai cahaya dengan daerah variabel murine, telah digunakan dalam pengobatan limfoma sel B. Dalam percobaan fase II, pengobatan rituximab menginduksi respons pada 50% pasien dengan limfoma sel B kelas rendah dan limfoma folikel, dengan waktu rata-rata untuk perkembangan 2 bulan. Efek samping dikaitkan dengan infus rituximab pertama dan biasanya ringan sampai moderat. Dalam penelitian fase II besar yang baru-baru ini dilaporkan dari 166 pasien dengan limfoma folikel atau folikel kelas rendah, respons objektif dilaporkan untuk 50% pasien, dan efek sampingnya identik dengan yang dijelaskan sebelumnya. Rituximab juga telah terbukti menghasilkan tingkat respons 37% dan 33% pada pasien dengan limfoma sel B besar bermutu tinggi dan limfoma sel mantel masing-masing. Efek antilimfoma rituximab mungkin merupakan akibat dari komplemen dan sitoksisitas yang dimediasi sel antibodi, penghambatan proliferasi sel, dan induksi apoptosis. Kurangnya ekspresi CD20 pada sel-sel progenitor berarti bahwa setelah pengobatan rituximab, kompartemen sel B yang normal dapat diisi kembali setelah tumor sebagian atau seluruhnya dibatalkan.

Demikian pula, identifikasi ekspresi berlebih onkogen, HER-2 / neu (c-erbB-2), pada kanker payudara telah mengarah pada pengembangan pendekatan imunoterapi untuk penyakit ini berdasarkan penggunaan antibodi monoklonal. Protein HER-2 / neu adalah anggota dari keluarga reseptor faktor pertumbuhan terkait erat yang juga termasuk reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR)

atau HER-1, HER-3, dan HER-4. Berlebihan ekspresi HER-2 / neu pada kanker payudara telah dibuktikan dengan menggunakan berbagai pendekatan, termasuk deteksi antibodi monoklonal di kedua imunohistokimia dan tes western blotting. Dalam banyak penelitian ini, amplifikasi HER-2 / neu dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang buruk dan tanggapan yang buruk terhadap pengobatan; khususnya, menjadi prediktor respon yang buruk terhadap pengobatan tamoxifen.⁴³⁻⁴⁵ Namun, ada ketidakkonsistenan dalam hasil yang diperoleh dengan menggunakan metodologi yang berbeda, dan beberapa tes imunohistokimia pada khususnya kadang-kadang menghasilkan data yang bertentangan. Telah disarankan bahwa ini mungkin hasil dari variasi dalam prosedur persiapan spesimen antara dan di dalam laboratorium.



Gambar 6. Uji klinis dengan antibody monoclonal

Meskipun peringatan ini, hasil awal dari uji klinis pada manusia yang menggunakan antibodi monoklonal anti-HER-2 / neu, rhuMAB HER-2 (Herceptin™) telah menunjukkan harapan yang cukup besar. Dalam studi fase II yang melibatkan wanita dengan kanker payudara metastasis HER-2 / neu yang diekspresikan yang resisten terhadap pengobatan sebelumnya, 11,6% pasien mengembangkan respons objektif dan 37% mengalami stabilisasi penyakit mereka. Dalam uji klinis III fase baru-baru ini dari 469 pasien dengan metastasis HER-2 / neu yang mengekspres kanker payudara primer berlebihan, penggunaan Herceptin meningkatkan waktu untuk perkembangan penyakit dan tingkat respons ketika diberikan dalam kombinasi dengan adriamycin-cytoxan atau paclitaxel. Pendekatan lain untuk anti-HER-2 / pengobatan neu di luar ruang lingkup tinjauan

ini termasuk penggunaan probe antisense, dan induksi respon sel T sitotoksik antitumor dengan vaksinasi dengan peptida dari protein HER-2 / neu.

Penggunaan Rituxan dan Herceptin adalah contoh dari aplikasi antibodi monoklonal yang berkembang di arena klinis. Produksi dan karakterisasi antibodi monoklonal manusia antitumor atau fragmen antibodi menggunakan teknologi fage display harus memungkinkan pengembangan banyak agen yang lebih kuat yang dapat digunakan untuk mengobati pasien dengan kanker.

Menggunakan model mouse dan prosedur terkait untuk menghasilkan antibodi monoklonal tentu saja menyediakan cara demistifikasi antibodi monoklonal. Namun, perlu dicatat bahwa metodologi lain tersedia dan bahwa antibodi yang berasal dari teknologi antibodi fag rekombinan akan menjadi lebih menonjol di masa depan. Lebih jauh, proses menghasilkan hibridoma harus selalu dianggap sebagai pengalaman belajar. Baru-baru ini, beberapa antigen peptida yang dirancang untuk sekuens asam amino terkait virus Epstein-Barr menghasilkan hibridoma yang secara dominan menghasilkan antibodi monoklonal dari isotipe IgM (PN Nelson et al, pengamatan pribadi, 1999). Dalam hal ini, peptida mungkin tidak dapat menginduksi perpindahan sel B kelas. Sebagai konsekuensinya, strategi imunisasi di masa depan harus mempertimbangkan temuan ini untuk produksi antibodi IgG. Akhirnya, tugas menghasilkan hibridoma tidak boleh dilakukan dengan enteng. Penelitian sebelumnya³ menyoroti fakta bahwa hanya dua dari 576 hibridoma yang dihasilkan berpotensi berguna; yaitu, kembalinya mungkin kecil tetapi kadang-kadang bermanfaat - salah satu dari antibodi ini, antibodi monoklonal A57H, didistribusikan secara komersial sebagai reagen pan-IgG.

B. DAFTAR PUSTAKA

- Blottiere HM, Daculsi G, Anegon I, *et al.* Utilization of activated U937 monocytic cells as a model to evaluate biocompatibility and biodegradation of synthetic calcium phosphate. *Biomaterials* 1995;16:497–503.
- Cragg MS, French RR, Glennie MJ. Signaling antibodies in cancer therapy. *Curr Opin Immunol* 1999;11:539–40.
- Hudson PJ. Recombinant antibody constructs in cancer therapy. *Curr Opin Immunol* 1999;11:548–57.
- Jefferis R, Reimer CB, Skvaril F, *et al.* Evaluation of monoclonal antibodies having

specificity for human IgG subclasses: results of an IUIS/WHO collaborative study. *Immunol Lett* 1985;10:223–8.

Nelson PN, Westwood OM, Jefferis R, *et al.* Characterisation of anti-IgG monoclonal antibody A57H by epitope mapping. *Biochem Soc Trans* 1997;25:373.

Nelson PN, Fletcher SM, De Lange GG, *et al.* Evaluation of monoclonal antibodies with putative specificity for human IgG allotypes. *Vox Sang* 1990;59:190–7.

Nelson PN, Fletcher SM, MacDonald D, *et al.* Assay restriction profiles of three monoclonal antibodies recognizing the G3m(u) allotype: development of an allotype specific assay. *J Immunol Methods* 1991;138:57–64.

Universitas
Esa Unggul