

MONOKLONAL ANTİKORLAR VE KANSER TEDAVİSİ

Güvem GÜMÜŞ¹, Asuman SUNGUROĞLU¹

MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY

Summary: Monoclonal antibodies, which are produced by a single clone of B-cells, have target specificity. Therefore, in medicine, they have been used as a diagnostic and therapeutic tool. This review summarizes current knowledge about the cancer therapy strategies using monoclonal antibodies.

Key Words: Monoclonal antibodies, Cancer therapy

Özet: Tek bir B-hücresi klonu tarafından üretilen monoklonal antikorlar, hedef özgünlüğüne sahip olmaları nedeniyle tıpta gerek tanı gerekse tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadırlar. Bu makalede, monoklonal antikor kullanımı esasına dayanan kanser tedavi stratejileri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Monoklonal antikorlar, Kanser tedavisi

GİRİŞ

Antikorların sihirli mermiler (magic bullets) olarak hastalıkların tedavisinde kullanılması fikri ilk defa 1910 yılında Ehrlich tarafından öne sürülmüştür. 1953 yılında Pressman ve Korngold tümör hücrelerinin antikorlar tarafından tanıdığını göstermişlerdir. 1975 yılında Kohler ve Milstein'in gerçekleştirdiği hibridoma teknolojisini takiben, 1979 yılında Nadler ve ark. ilk defa bir hastanın tedavisini monoklonal antikor (MoAb) kullanarak gerçekleştirmişlerdir(7).

Bilindiği gibi poliklonal antikorlar, çok uzun yıllardan beri birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar. Tedavide etkinliklerinin az olmasına rağmen poliklonal antikorlar, polispesifik özelliklerinden dolayı bazı uygulamalarda (tetanoz, botulizm, yılan zehirlenmesi,...) halen önemli bir kullanım alanına sahiptir. Bazen acil durumlarda önemli olan, mümkün olan en kısa sürede hastanın hayatını kurtarmak olduğu için, poliklonal antikorların kullanımı gerekmektedir. Bu durumda poliklonal antikorların hedef olmayan dokulara

bağlanarak sebep oldukları yan etkiler, MoAb'lerin önemini daha da artırmaktadır (6).

Kanser tedavisinde kullanılan terapötik maddelerin yan etkileri oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle özellikle kanser tedavisinde mümkünse MoAb kullanımı tercih edilmektedir (6,14).

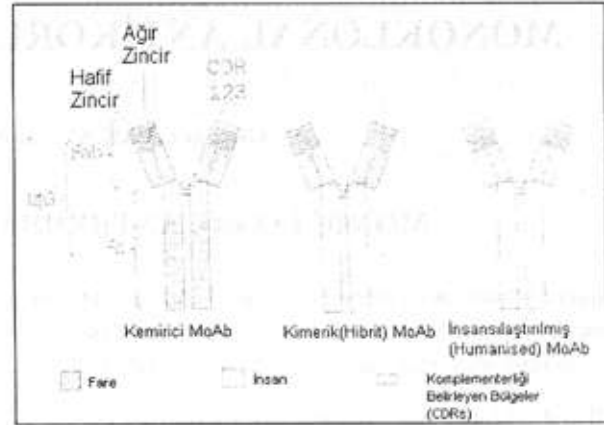
MoAb'lar, hedef özgünlüğüne sahip oldukları ve hedef olmayan bölgelere bağlanmadıkları için daha az yan etkiye neden olmaktadır (2,6,7,14). Belirli bir MoAb, kendi epitopuna karşı spesifiktir, fakat bu durum söz konusu epitopun başka hücre, mikroorganizma veya molekülde bulunmayacağı anlamına gelmez. Bazı durumlarda bir epitop farklı antijen veya hücre türlerinde de bulunabilir. Böyle durumlarda beklenmeyen çapraz-reaksiyonlar meydana gelebilmektedir ki bu durum, antikorun klinik etkinliğini azaltmakta ve hatta patolojik durumlara sebep olmaktadır. Herhangi bir antikor preparatının klinik olarak kullanıma sunulmasından önce mutlaka insan ve hayvan dokularıyla çapraz-reaksiyona girip girmediği in vivo olarak detaylı bir şekilde araştırılmalıdır(6).

Bir çok hastada, kemirici MoAb'larının verilmesini takiben anti-antikolar (anti-anti) gelişmektedir, çünkü kemirici MoAb'lar insandaki karşılıklarına ancak %60-70 benzerlik göstermektedir, yani %30-40 farklılık söz konusudur (6). Bu farklılık sonucu kemirici MoAb'una karşı insanda gelişen bu cevaba HAMA (Human Anti Mouse Antibody) cevabı adı verilmektedir. Bazı hastalarda bu cevap tek bir dozdan hemen sonra gelişirken, bazı hastalarda ise bir kaç dozdan sonra ortaya çıkmaktadır. Gelişen bu immün cevap, söz konusu antikorun aynı kişide tekrar kullanımını kısıtlamaktadır.

Aynı zamanda kemirici MoAb'larının Fc domainleri, insandaki efektör hücreler üzerinde tam olarak etkili olamamaktadır ve de insandaki antikolara nazaran daha kısa serum yarılanma ömrüne sahiptirler (2,6,7,14,16).

Geçtiğimiz 20 yıl boyunca protein mühendisliği çalışmaları sonucu, orijinal kemirici antikolarının kullanımını sınırlayan bu özelliklerini ortadan kaldırmak amacıyla çeşitli modifikasyonlar yapılmış ve sonuçta kimerik (hibrit) MoAb'lar ve insansılaştırılmış MoAb'lar (humanized MoAb's) kullanıma sunulmuştur (2).

Kimerik MoAb'lar, orijinal kemirici MoAb'larının Fab fragmanlarının, insan Fc fragmanlarına bağlanmış halidir. İnsansılaştırılmış MoAb'larda ise sadece CDR'ler orijinal kemirici antikolarından köken almaktadır, antikorun diğer bölgeleri tamamen insana aittir. Bu tip antikolarda epitop, dolayısıyla da antijen özgünlüğü orijinal kemirici MoAb'una aitken, söz konusu antikorun efektör fonksiyonları insan Fc fragmanı tarafından meydana getirilmektedir (Şekil 1). Bu şekilde antikorun özgünlüğü korunmakta, aynı zamanda immünojenitesi giderilmekte ve daha uzun serum yarılanma ömrüne sahip antikolar oluşturulmaktadır (2,7).



Şekil 1. Tedavide kullanılan kemirici MoAb'larının modifikasyonları

Kanser tedavisinde kullanılacak olan MoAb'ların özelliklerinin yanısıra, hedef antijenler de MoAb ile kanser tedavisinin etkinliğini artırmaları açısından oldukça öneme sahiptir. MoAb ile kanser tedavisinde seçilecek olan antijenin özelliklerini şu şekilde sıralayabiliriz.

Seçilecek Antijenin Özellikleri:

a. Özellikle hücreler üzerindeki antijen dağılımı bunlardan en önemli olanıdır. İdeal bir antijen, tümör dokusunun tüm hücrelerinde bulunmalıdır, normal hücrelerde ve dolaşımda çözünür halde bulunmamalıdır (2,7).

b. Antijenin tümör hücreleri yüzeyindeki miktarı da oldukça önemlidir. Antijenin düşük düzeylerde bulunması etkin bir tedavinin gerçekleştirilmesini engeller. Diğer taraftan antijenin hücreler üzerinde çok fazla miktarda eksprese edilmesi gerektiği fikri de yanlıştır. Çünkü bu durumda da antikolar, hücre yüzeyindeki antijenlere bağlandığında, hücre yüzeyinde yoğun bir antijen-antikor kümesi oluşacak ve bu durum antikoların tümörün daha iç kısımlarındaki hücrelere geçişini engelleyecektir. Bu nedenle seçilecek antijenin hücre yüzeyindeki miktarı belirli sınırlar içerisinde olmalıdır (2).

c. Kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasında antikor molekülleri, direkt kendileri kompleman

bağımlı sitotoksiste (CDC) veya antikor bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC)'yi aktive ederek ya da kanserli hücrelerin bulunduğu bölgeye tedavide kullanılacak ajanları taşıyarak iş görürler. Hücre yüzeyinde bulunan antijenin, antikorla bağlanmasından sonraki dinamikleri de önemli bir noktadır. Kullanılan antikorun özelliğine göre, antijen antikora bağlandıktan sonra ya hücre yüzeyinde kalmalı ya da hücre içine alınmalıdır.

Kullanılan antikora hiçbir madde bağlanmamış ise, antijen-antikor kompleksi hücre yüzeyinde kalmalıdır, ancak bu durumda antikor Fc fragmanı ile efektör fonksiyonlarını meydana getirebilir. Eğer antikora toksin bağlanmış ise toksinin etki gösterebilmesi için antijen-antikor kompleksi hücre içine alınmalıdır. Söz konusu olan bir radyoimmünokonjugat ise kullanılan radyoizotopun özelliğine göre antijen-antikor kompleksi hücre içine alınmalı veya hücre yüzeyinde kalmalıdır.

Kanserde etkin bir tedavi için tüm bu özellikler dikkate alınarak hedef antijen belirlenmelidir (2,6,7).

Kanser Tedavisinde Kullanılan MoAb'lar:

Kanser tedavisinde kullanılan MoAb'lar, üzerlerinde bir grup taşıyıp taşıyamalarına göre iki gruba ayrılırlar.

I. Grup taşımayan MoAb'lar (Unconjugated MoAbs): Bilindiği gibi farklı kanser hücreleri birbirlerinden ve normal hücrelerden yüzey antijeni özelliklerine göre ayırdedilirler. Böylece herhangi bir kanserle ilişkili olarak belirlenmiş spesifik bir antijene karşı geliştirilen MoAb'lar, Fc fragmanları ile CDC veya ADCC'yi aktive ederek direkt hücrenin ölümüne neden olurlar (2,6,7,14).

Tedavide kullanılan grup taşımayan MoAb'lara aşağıdaki örnekleri verebiliriz:

Rituximab: Kimerik IgG-1 MoAb olan rituximab, kanser tedavisi için geliştirilen ilk MoAb'dur. Pre-B

ve matür-B lenfositleri üzerinde bulunan ve transmembran bir protein olan CD20'ye karşı geliştirilmiş Rituximab'ın, non-Hodgkin lenfomaya karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Bu antikorun in vitro olarak C1q'ya bağlanarak komplemanı aktive ettiği veya insan efektör hücrelerini aktive ederek ADCC'ye neden olduğu gösterilmiştir.

Campath-1H: Diğer bir örnek olan Campath -1H (CD52 MoAb) de malign lenfopoetik hücrelerin tedavisi üzerinde etkisi araştırılan bir MoAb'dur. Bu antikorun T ve B hücreden köken alan kronik lösemilerde gözlenen konvansiyonel kemoterapiye dirençliliğin bulunduğu hastalarda etkili bir tedavi sağladığı belirtilmektedir (2,7).

Trastuzumab: Grup taşımayan MoAb'ların kanser tedavisindeki diğer bir kullanımı ise büyüme faktörleri reseptörlerini hedef almaktır. Epidermal büyüme faktörü reseptörlerine karşı geliştirilmiş antikorlar, bu reseptörleri yüzeylerinde taşıyan tümörlerin gelişimini in vitro ve in vivo olarak engellemektedir (2,9). HER2 reseptörünün ekstraselüler domainini hedef alan, Trastuzumab (humanized IgG-1 MoAb) üretilmiş ve ticari olarak kullanılmaktadır. Trastuzumab (Herceptin)'in etkisi göğüs kanseri tedavisinde araştırılmış ve bu antikorun tek başına ya da sitostatik ilaçlarla beraber, göğüs tümörlerinden köken alan hücrelerin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (2,4).

Grup taşımayan MoAb'ların aynı zamanda insan B ve T lenfositlerinde transmembran olarak bulunan APO-1 ve Fas antijenlerine bağlanarak apoptozise neden olduğu doku kültürlerinde ve hayvan modellerinde gösterilmiştir (14).

MoAb'lar kullanılarak anjiyogenez ve metastazın engellenmesi de mümkündür (12,14). Normal dokular, oksijen ve besin kaynaklarından vasküler ağ aracılığı ile faydalanabilmektedirler. Tümörlerin gelişimi ise çevre doku ve kan damarlarından besin

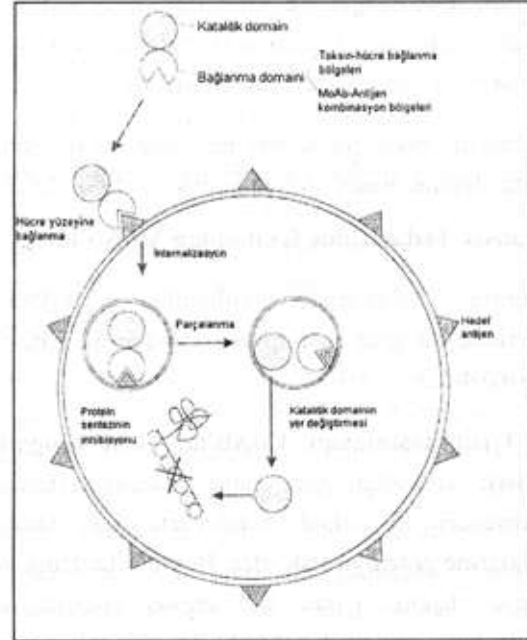
maddelerinin difüzyonunun zorlaşması nedeniyle kısıtlanmaktadır. In situ tümörden, invaziv karsinomaya geçiş, ancak yeni kan damarlarının oluşumu ile mümkün olmaktadır. Bu işlem anjiyogenezis olarak adlandırılmakta ve tümörler temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi spesifik anjiyogenik faktörler üretmektedirler (14). Bu faktörlerin hücreler arasındaki bağlanarak onların fonksiyonlarını engelleyen MoAb'ların tümör gelişimini inhibe ettiği yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (11,14).

Kanserin, meydana geldiği bölgeden vücudun diğer bölgelerine yayılması olarak tanımlanan metastaz, çok aşamalı bir olaydır. Metastatik kanser hücreleri ilk olarak çevre dokulardaki normal hücreler arasında nüfuz ederek hidrolitik enzimleriyle hücreler ve organlar arasındaki bağlayıcı dokuyu parçalarlar. Buradan kan dolaşımı veya lenf dolaşımı yoluyla diğer dokulara göç ederler (12,14). Bu dokulara penetrasyon endotelial hücrelere adezyonla başlar. CD44 antijeninin değişik formları, metastatik tümörlerde sıklıkla bulunan bir adezyon molekülüdür. Bu antijeni ve diğer adezyon moleküllerini bloke eden MoAb'lar metastazı inhibe etmektedir (12,14).

Kanser tedavisinde kemoterapinin başarısızlıkla sonuçlanmasının önemli bir nedeni de kanser hücrelerinde gelişen çoklu ilaç direncidir. Çoklu ilaç direnç fenotipi, genellikle bir membran glikoproteinini olan ve P-glioprotein ya da gp-170 olarak tanımlanan glikoprotein, hücre yüzeyinde fazla miktarda bulunmasıyla karakterize edilir. Kemoterapötik ilaçların hücre içinden hücre dışına pompalanmasına neden olan bu proteinin ekstraselüler domainindeki farklı epitoplara karşı geliştirilen MoAb'lar da hedef hücrelerin ilaçlara karşı duyarlılığını artırmaktadır (14).

II. Grup taşıyan MoAb'lar (Conjugated MoAbs): Bu grup MoAb'lar kanser tedavisinde, toksin, radyoizotop veya enzim gibi grupları hedefe taşımakla görevlidirler ve taşıdıkları gruba göre isimlendirilirler. Bunların önemli özelliği, taşıdıkları grupların hedef hücre içinde etki göstermelerini sağlamalarıdır.

a. İmmünotoksinler: Antikorlara çeşitli tipteki toksinlerin bağlanması ile elde edilirler. Kullanılan toksinler bakteri ya da bitki kökenlidir veya bunların sentetik analoglarıdır. Bunların tümü protein sentezini inhibe ederler, bu nedenle immünotoksinler hem durağan hem de bölünen hücreler üzerinde etkilidirler. Bu toksinler oldukça kuvvetlidir, tek bir molekülleri bile bir hücreyi öldürmeye yeterlidir (7,14,15).



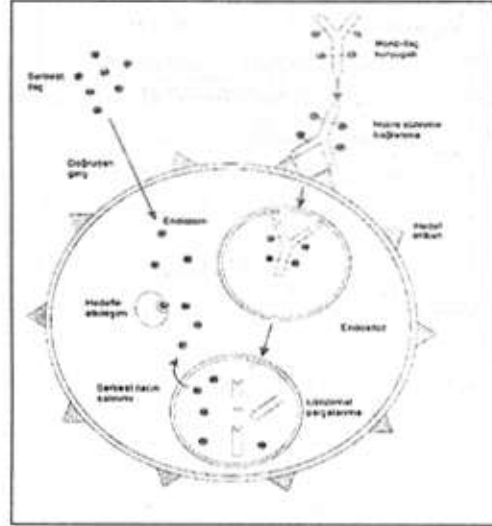
Şekil 2. İmmünotoksinlerin etki mekanizması

İmmünotoksinler biri katalitik, diğeri ise bağlanma domaini olmak üzere iki domaine sahiptir. İmmünotoksin, tümör hücresi üzerindeki spesifik antijene bağlanma domaini ile bağlandıktan sonra hücre içerisine endositoz ile alınır. İmmünotoksinin spesifik katalitik domaini, bağlanma domaininden

ayrılır ve daha sonra sitozole transloke olur. Sonuçta katalitik domain sitozolde protein sentezini irreversibl olarak inhibe eder ve hücreyi öldürür (Şekil 2). Toksinlerin MoAb'lara bağlanmasıyla elde edilen immünotoksinler, tümöre özgün bir antijene bağlanarak iş gördükleri için normal hücrelerin toksinlerden etkilenmesi engellenmiş olur (7,14). Ribozomal protein inhibitörlerine (örn; Ricin, Saporin ve Gelonin) bağlanmış antikolar, lenfomalarda sıklıkla kullanılan immünotoksinlerdir (7).

Bazı durumlarda, kullanılan toksinler de immün cevap oluşmasına neden olabilir. İmmün cevabın oluşmasını engellemek amacıyla, toksin yerine toksin geninin antikora bağlanması şeklinde çalışmalar da vardır (8).

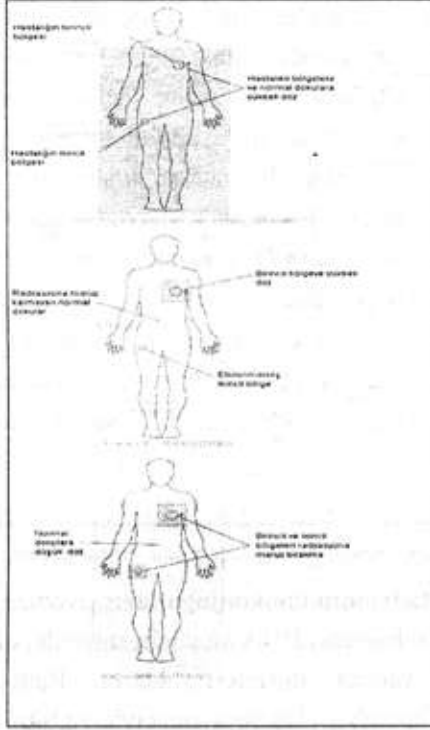
b. Kemoimmünokonjugatlar: Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar tümör hücrelerinin proliferasyonunu engellemek suretiyle iş görürler. Dolayısıyla bu ilaçlar aynı zamanda normal olarak bölünen kemik iliği ve gastrointestinal sistem hücreleri üzerine de etkilidirler. Yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajanların veya bunların analoglarının antikora kovalent olarak bağlanması ile elde edilen kemoimmünokonjugatlar, hedef antijenin bulunduğu kanser hücrelerine ilacı spesifik olarak iletmektedir. Grup taşımayan antikordan farklı olarak kemoimmünokonjugatların, hücre yüzeyindeki antijene bağlandıktan sonra endositoz yoluyla hücre içine alınması ve ilacın antikordan ayrılması gerekmektedir. Çünkü ancak bu şekilde ilaç hedef molekülüne bağlanarak etki gösterebilir. Hücre içine endozom içinde alınan kemoimmünokonjugat, endozom-lizozom füzyonu sonrasında lizozomal enzimlerin parçalayıcı etkisine maruz kalır. Lizozomal enzimlerin etkisiyle antikordan ayrılan ilaç, sitozole geçerek etki gösterir (Şekil 3). İmmünokonjugat kullanılmasıyla ilacın direk hedefe ulaşması sağlanırken, ilaç direncini oluşturan mekanizmalar da ekarte edilmiş olur (14).



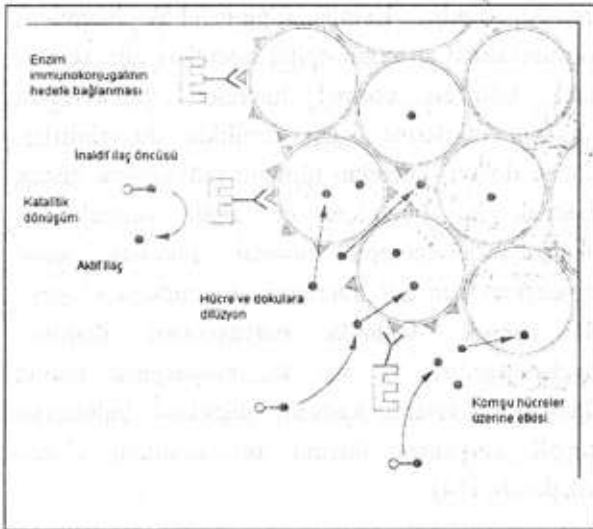
Şekil 3. Kemoimmünokonjugatların etki mekanizması

c. Radyoimmünokonjugatlar: İyonize edici radyasyon hücresel DNA'ya tamiri mümkün olmayan zararlar vererek hücreleri öldürür. Radyoterapi, kanserli hücreleri öldürmek amacıyla ya tüm vücudu ya da belirli bir bölgeyi radyasyona maruz bırakmak suretiyle yapılır. Kemik iliğinin kök hücreleri, gastrointestinal sistemin epitel hücreleri gibi sürekli olarak bölünen normal hücreler, radyasyonun sitotoksik etkilerine karşı özellikle duyarlıdırlar. Bundan dolayı, vücudun tümünü radyasyona maruz bırakmak bu hücrelere de zarar vermektedir. Lokalize radyoterapi, normal hürelere zarar vermeksizin kanserli hücrelerin bulunduğu bölgeye çok yüksek dozlarda radyasyonun iletimini amaçlamaktadır. Ne var ki, radyasyona maruz kalmayan bölgelerde kanserli hücrelerin bulunması ihtimali karşımıza önemli bir problem olarak çıkmaktadır (14).

Kanserli hücrelerde bulunan spesifik bir antijene karşı geliştirilmiş antikora radyoizotop bağlanmasıyla elde edilen radyoimmünokonjugatlar sayesinde vücut içinde söz konusu spesifik antijeni taşıyan kanserli hücrelerin bulunduğu her bölgenin radyasyona maruz kalması sağlanmakta ve böylece normal hücrelerin de radyasyondan zarar görmesi engellenmektedir (Şekil 4) (1,7,14).



Şekil 4. Radyoimmünoterapi



Şekil 5. ADEPT (Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy)

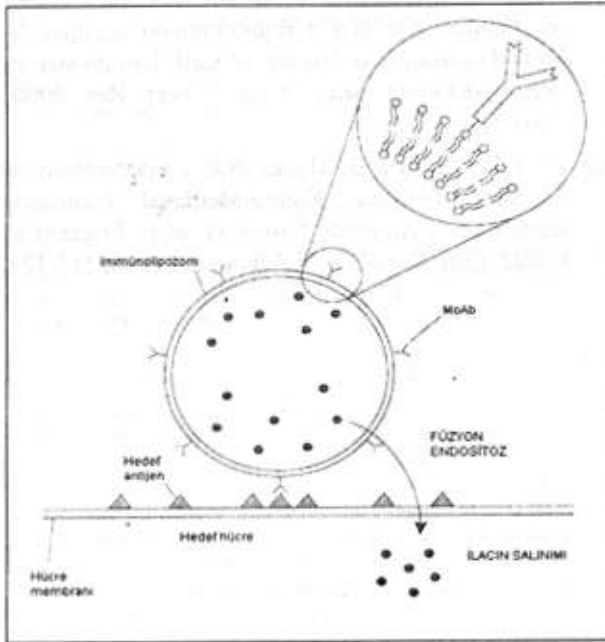
d. Antikor-EnzimKonjugatları: İmmünotoksin ve kemoimmünokonjugatların toksisiteleri azaltılsa da immünokonjugatların kanserli hücelere penetrasyonunun yetersiz olduğu durumlarda ve konjugata bağlanan aktif ilacın toksisitesinin yüksek olduğu durumlarda kullanılmak amacıyla geliştirilmiş

bir tedavi yöntemi de ADEPT (Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy)'dir (14). Bu tür tedavi, MoAb'lara enzim bağlanması ve bu antikorun kanser hücresine bağlanmasının ardından, enzimin kullanılan inaktif ilaç öncüsünü, aktif ilaç formuna dönüştürmesi esasına dayanır. Bu şekilde söz konusu ilaç toksik etkisini, sadece hedefte göstermektedir ve diğer normal hücreler ilaçtan etkilenmemektedir (Şekil 5).

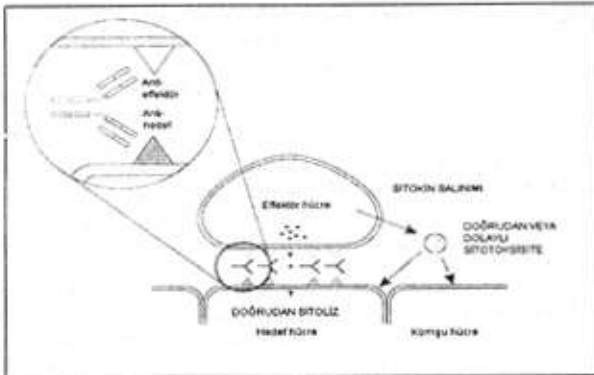
Bu tür tedavide etkili sonuçlar elde edebilmek amacıyla şu kriterler göz önünde bulundurulmalıdır: Hedef olarak seçilecek antijenin çok iyi belirlenmesi, hedef olmayan dokulardan antikor-enzim konjugatının temizlenmesi, düşük toksisiteye sahip ilaç öncüsünün, yüksek toksisiteye ve kısa yarılanma ömrüne sahip aktif ilacın seçilmesi gerekir. Aynı zamanda inaktif ilaç öncüsünden aktif ilacın meydana getirilmesi, normal dokularda bulunan enzimler tarafından gerçekleştirilememelidir. Bu yöntemle kanserli dokuda meydana gelen aktif ilaç, hücelere alınmakta ve aynı zamanda dokunun daha iç bölgelerinde bulunan ve yüzeyinde spesifik antijeni bulunmayan hücelere de etki edebilmektedir. Ayrıca, diğer immünokonjugatlarla sınırlı sayıda ilaç hücre içine alınabilmekte iken bu yöntemde kullanılan enzim-antikor konjugatı sayesinde sürekli olarak ilaç öncüsü aktif ilaç formuna dönüşmektedir ve böylece hücrelerin daha fazla ilaca maruz kalması sağlanmaktadır (6,12-14). Bu yöntem özellikle solid tümörlerin tedavisinde etkilidir.

e. İmmünolipozomlar: Bu amaçla kullanılan lipozomlar, fosfolipid moleküllerinden oluşmuş, sentetik, mikroskobik veziküllerdir. Fosfolipid molekülleri sulu ortamda aynen hücre membranında olduğu gibi çift tabakalı lipid oluştururlar. Bundan dolayı lipozomlar, kemoterapötik ajanlar, protein toksinler ve antisens oligonükleotidler gibi suda çözünen ajanları hücelere taşımak için kullanılırlar. Lipozom ve hedef hücre arasında, direkt difüzyon veya endositik alınma şeklindeki etkileşim sonucu, söz konusu ajanlar hücre içerisine verilmiş olur.

Ancak normalde lipozomların belirli bir doku için spesifitesi yoktur. Lipozomları belirli bir dokuya yönlendirmek için o dokuda bulunan spesifik bir antijene karşı geliştirilmiş MoAb'lar lipozomun yüzeyine bağlanır. Böylece oluşan immünolipozom seçici olarak hedef dokuya gidebilir. İmmünolipozomların diğer bir avantajı ise antikor konjugatlarından farklı olarak daha fazla miktarda ilaç ya da oligonükleotid taşıyabilmeleridir (Şekil 6) (13,14).



Şekil 6. İmmünolipozomların etki mekanizması



Şekil 7: Bispesifik antikorların etki mekanizması

Tedavi amaçlı olarak kullanılan bu monoklonal

antikorlara ilaveten, iki farklı epitopu birden tanıyabilen bispesifik monoklonal antikorlar da bulunmaktadır. Bispesifik monoklonal antikorlar bu özellikleri sayesinde immün sistemin efektör hücrelerini kanser hücrelerine spesifik olarak yönlendirilebilmektedir (Şekil 7).

SONUÇ

Kanser tedavisinde MoAb'ların kullanımında esas alınan özellikleri, CDC veya ADCC'yi aktive etmek, tümör hücreleri için oldukça önemli olan bazı hücre yüzey proteinlerine (epidermal büyüme faktörü reseptörü, CD44, gp170, vb....) bağlanıp onların fonksiyonlarını engellemek ya da üzerlerine bağlanan kemoterapötik ajan, toksin veya radyoizotop gibi maddeleri direkt olarak kanserli hücrelerin bulunduğu bölgeye yönlendirmektir. MoAb'lar ile etkin bir tedavi sağlanabilmesi için, immünojenitesi daha az, serum yarılanma ömrü daha uzun ve Fc domain etkinliği daha fazla olan MoAb'lar kullanılmaktadır. Bütün bunların yanında seçilecek hedef antijenin özellikleri de kanser tedavisinin başarısında oldukça önem taşımaktadır (2).

Yapılan araştırmalar ile daha özgül antijenlerin belirlenmesi ve daha etkin MoAb üretimi ile MoAb'la kanser tedavisinde etkinliğin artacağı beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Barbet J, Kraeber-Bodere F, Vuillez P, Gautherot E, Rouvier E, Chatal J. Pretargeting with the Affinity Enhancement System for Radioimmunotherapy. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 1999; 14 (3):153-166
2. Breedveld F.C. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000; 355: 735-40
3. Davies Huw. *Introductory Immunology* 1997; 1st ed., London, Chapman & Hall publication
4. Dillman R.O. Perceptions of Herceptin: A Monoclonal Antibody for the Treatment of Breast Cancer. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 1999; 14 (3): 5-10
5. Janeway-Traver. *Immunobiology* 1997; 3rd ed., New York and London, Garland Publishing Inc



6. Liddell E, Weeks I. Antibody Technology 1995; 1st ed., Oxford, BIOS Scientific Publishers Ltd
7. Link B.K, Weiner G.J . Monoclonal Antibodies in the treatment of Human B-Cell Malignancies. Leukemia and Lymphoma 1998; 34: 237-249
8. Maloney D.G, Donovan K, Hamblin T.J. Antibody Therapy for Treatment of Multiple Myeloma. Semin in Hematol 1999; 36, Suppl 3:30-33
9. Mendelsohn J. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition by a Monoclonal Antibody as Anticancer Treatment. Clin Cancer Res 1997; 3:2703-2707
10. Mizuno M, Yoshida J, Sugita K, Inoue I, Seo H, Hayashi Y, Koshizaka T, Yagi K. Growth Inhibition of Glioma Cells Transfected with the Human b-Interferon Gene by Liposomes Coupled with a Monoclonal Antibody: Cancer Res 1990; 50: 7826-7829
11. Rowe D.H, Huang J, Kayton M.L, Thompson R, Troxel A, O'toole K.M, Yamashiro D, Stolar C.J.H, Kandel J. Anti-VEGF Antibody Supresses Primary Tumor Growth and Metastasis in an Experimental Model of Wilms' Tumor. J Ped Surg 2000; 35(1):30-33
12. Schirmacher V, Umansky V, Rocha M. Immunotherapy of Metastases. Curr Top Microbiol Immunol 1996; 213: 189-216
13. Syrigos K, Epenetos A. Antibody Directed Enzyme Therapy (ADEPT): A Review of the Experimental and Clinical Considerations. Anticancer Res 1999; 19:605-614
14. Wawrzynczak E.J. Antibody Therapy 1995; 1st ed., Oxford, BIOS Scientific Publishers Ltd
15. Wei B, Ghetie M, Vitetta E.S. The Combined Use of an Immunotoxin and a Radioimmunoconjugate to Treat Disseminated Human B-Cell Lymphoma in Immunodeficient Mice. Clin Cancer Res 2000; 6:631-642
16. Wels W, Groner B, Hynes N.E . Intervention in Receptor Tyrosine Kinase-Mediated Pathways: Recombinant Antibody Fusion Proteins Targeted to ErbB2. Curr Top Microbiol Immunol 1996; 113-128