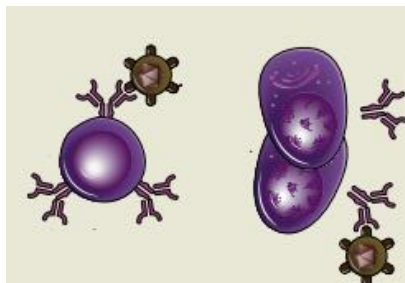
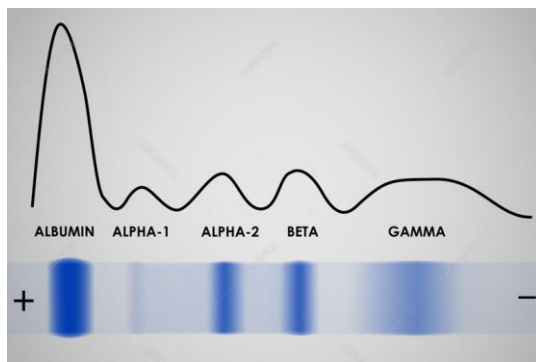


آنتی بادی‌ها: ساختمان و عملکرد

آنتی بادی‌ها گلیکوپروتئین‌هایی هستند که بطور اختصاصی در پاسخ به آنتی ژن‌ها تولید می‌گردند. آنتی بادی‌ها به دو صورت متصل به غشاء و ترشحی در بدن یافت می‌شوند. آنتی بادی‌های متصل به غشاء که بر سطح لنفوسیت‌های B وجود دارند و نقش گیرنده آنتی ژن (BCR) را دارند. آنتی بادی‌های ترشحی که در گردش خون، بافت‌ها و سطوح مخاطی وجود دارند و به آنتی ژن متصل می‌شوند و با عوامل بیگانه مقابله می‌کنند. این آنتی بادی‌ها با اتصال به آنتی ژن اغلب با کمک سایر اجزای سیستم ایمنی مانند پروتئین‌های سیستم کمپلمان و سلول‌های بیگانه خوار مانند ماکروفاژ در حذف آنتی ژن نقش دارند.



به آنتی بادی‌ها "گاماگلوبولین" نیز گفته می‌شود چون در حرکت پروتئین‌های سرم در میدان الکتریکی (الکتروفورزیس) آلبومین در قطب مثبت و آنتی بادی‌ها در ناحیه گاما گلوبولین در قطب منفی قرار می‌گیرند. چون این مولکولها در ایمنی بدن نقش مهمی دارند به آنها ایمونوگلوبولین (Immunoglobulin) نیز گفته می‌شود. ایمونوگلوبولین‌ها تقریباً 20 درصد پروتئین‌های سرم را تشکیل می‌دهند.

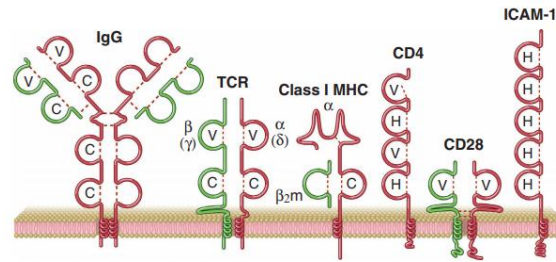


ساختار آنتی بادی‌ها

همه ملکول‌های آنتی بادی اساس ساختمانی یکسانی دارند اما محل اتصال به آنتی ژن در این مولکولها از تنوع قابل ملاحظه‌ای برخوردار است.

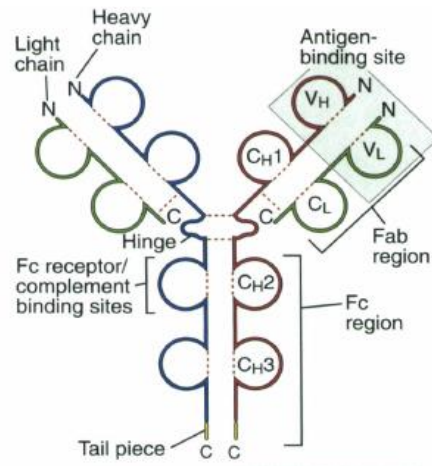
هر ملکول آنتی بادی دارای چهار زنجیره می‌باشد که دو به دو یکسان هستند. این زنجیره‌ها از نظر وزن ملکولی با یکدیگر متفاوت هستند. دو زنجیره مشابه با وزن ملکولی بیشتر (50 تا 70 کیلو دالتون و حدود 450 اسید آمینه) به زنجیره‌های سنگین (Heavy) و دو زنجیره مشابه با وزن ملکولی کمتر (حدود 24 کیلو دالتون و 214 اسید آمینه) به زنجیره سبک (Light) معروفند. زنجیره‌های سبک و سنگین بوسیله باندهای دی سولفیدی به یکدیگر متصل می‌باشند. باندهای دی سولفیدی دیگری در ساختمان هر زنجیره وجود دارند که از طریق اتصال اسیدهای آمینه سیستمین باعث ایجاد ساختارهای خاصی بنام دامین (domain) می‌گردند که هر یک از حدود 110 اسید آمینه تشکیل شده است.

دامینهای ایمنوگلوبولینی در تعداد زیادی از مولکولهای دیگر هم دیده میشود که همگی متعلق به ابرخانواده ایمنوگلوبولینها هستند.

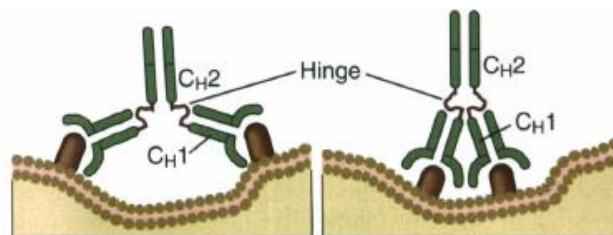


تعداد دامینها در زنجیره سنگین 4-5 و در زنجیره سبک 2 عدد است. دامینی را که در انتهای آمینی زنجیره سنگین و سبک وجود دارد به دامین متغیر (Variable) معروف است. این دامین در شناسایی آنتی ژن نقش دارد و در ملکولهای مختلف آنتی بادی دارای توالیهای اسید آمینههای متفاوتی می باشد و شاخص خوبی برای تشخیص آنتی بادیهای تولیدی از کلونهای متفاوت سلول B است. در زنجیرههای سنگین و سبک دامینهای دیگری هستند که دارای توالی ثابتی می باشند. در ناحیه ثابت زنجیره سنگین 3 تا 4 دامین و در ناحیه ثابت زنجیره سبک یک دامین وجود دارد.

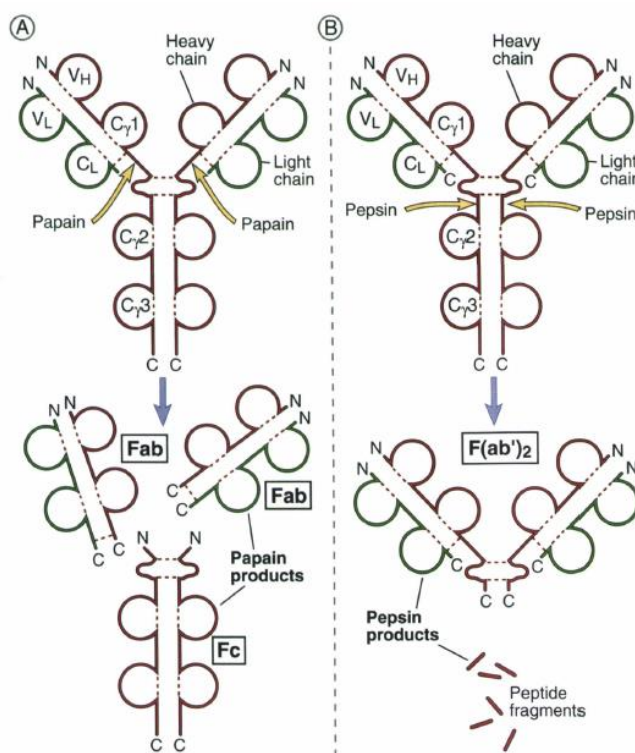
ناحیه متغیر زنجیره سنگین (VH) در کنار ناحیه متغیر زنجیره سبک (VL) قرار می گیرد و با یکدیگر محل اتصال به آنتی ژن را تشکیل می دهند در حالیکه دامینهای ناحیه ثابت از جایگاه اتصال به آنتی ژن دور می باشند و نقشی در شناسایی آنتی ژن ندارند. این نواحی در زنجیرههای سنگین مسئول فعالیت های عملکردی آنتی بادی ها می باشند.



دامینهای ناحیه ثابت زنجیره سنگین به ترتیب پس از دامین متغیر به CH1, CH2, CH3 نامگذاری شده اند البته در دو نوع از آنتی بادیها (IgM, IgE) دومین CH4 نیز وجود دارد. به دامین ثابت زنجیره سبک نیز که پس از دامین متغیر آن قرار دارد CL گفته می شود. آنتی بادیها دارای ناحیه ای بنام hinge (لولا) نیز می باشند که به آنتی بادی قدرت انعطاف پذیری در اتصال به آنتی ژن را می دهد.

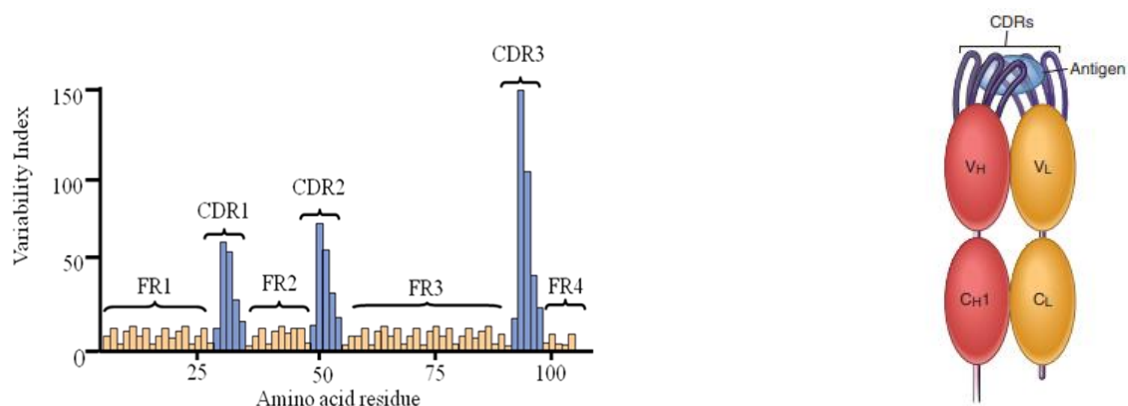


در پژوهش‌های اولیه روی ساختمان آنتی بادی‌ها از آنزیم‌های پروتئولیتیک پپسین و پاپاین استفاده می‌گردید. در شرایط پروتئولیز با آنزیم پاپاین، آنتی بادی از ناحیه لولا بین دامین‌های CH1, CH2 شکسته می‌شود و سه قطعه را ایجاد می‌نماید. دو قطعه مشابه که حاوی یک زنجیره سبک کامل (CL, VL) متصل به یک قطعه از زنجیره سنگین (VH-CH1) می‌باشند که قطعه متصل شونده به آنتی ژن یا Fab (Fragment of antigen binding) معروف است. قطعه باقی مانده به دلیل تمایل به مجتمع شدن و اینکه به صورت شبکه‌ای متبلور در می‌آید به قطعه Fc (Fragment of crystallizable) معروف است. در شکستن آنتی بادی‌ها به وسیله پپسین یک قطعه $F(ab')_2$ ایجاد می‌شود که از دو قطعه Fab متصل به یکدیگر تشکیل شده است. این پژوهش‌ها نشان داد که قطعات شناسایی کننده آنتی ژن و قطعات شرکت کننده در فعالیت‌های اجرایی آنتی بادی‌ها از یکدیگر مجزا می‌باشند.



ویژگی‌های ساختاری ناحیه متغیر آنتی بادی‌ها

در آنتی بادی‌های مختلف بیشترین تفاوت در ترکیب اسیدهای آمینه مربوط به سه قطعه کوچک در نواحی متغیر زنجیره‌های سبک و سنگین است. این قطعات را بسیار متغیر (Hypervariable) می‌گویند. از آنجا که این توالی‌ها سطحی را ایجاد می‌نمایند که مکمل شکل فضایی سه بعدی هر آنتی ژن است به آنها نواحی تعیین کننده مکمل (Complementarity determining regions, CDR) نیز می‌گویند. در هر زنجیره سبک و سنگین از انتهای دامین VL یا VH به ترتیب CDR1, CDR2, و CDR3 قرار می‌گیرند. هر یک از این نواحی CDR از حدود 10 اسید آمینه تشکیل شده است که در بین توالی‌های ثابت تر داربست (Framework) جای می‌گیرند. در هر مولکول آنتی بادی سه ناحیه بسیار متغیر در دامین VL و سه ناحیه بسیار متغیر در دامین VH در کنار یکدیگر قرار گرفته و سطح اتصال به آنتی ژن را تشکیل می‌دهند، از آنجا که توالی اسید آمینه‌ای CDR3 از دو CDR دیگر متغیرتر است این CDR بیشترین تماس را با آنتی ژن برقرار می‌کند.



اتصال آنتی ژن به آنتی بادی از طریق پیوندهای غیر کوالان شامل پیوندهای هیدروژنی، واندروالس، الکتروستاتیک و هیدروفوب برقرار می‌گردد و برگشت پذیر است.

ویژگی‌های ساختاری نواحی ثابت آنتی بادی‌ها

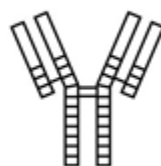
ملکول‌های آنتی بادی بر اساس تفاوت در ساختارهای نواحی ثابت زنجیره سنگین به کلاسها و زی زیرکلاسهای مختلف تقسیم می‌شوند. به هر کلاس آنتی بادی ایزوتایپ (Isotype) نیز گفته می‌شود. انواع کلاسهای آنتی بادی در انسان شامل IgD, IgM, IgG, IgE, IgA می‌باشند.

توالی ژنی ناحیه ثابت و متغیر آنتی بادی‌ها در گونه‌های مختلف متفاوت است و زمانی که ملکول ایمونوگلوبین از یک گونه به گونه دیگر تزریق شود سیستم ایمنی گیرنده واکنش نشان می‌دهد و عمدتاً علیه نواحی ثابت، آنتی بادی تولید می‌گردد. تفاوت‌های جزئی حتی در توالی آنتی بادی‌های افراد مختلف یک گونه نیز وجود دارد که نشان دهنده وجود پلی مورفیسم در نواحی ژنی کد کننده زنجیره‌های سبک و سنگین می‌باشد. در این حالت هر یک از اشکال ژن ایمونوگلوبین را یک آلوتایپ می‌نامند. از طرف دیگر اختلاف در ناحیه متغیر آنتی بادی‌های مختلف نیز وجود دارد که مربوط به نواحی CDR می‌باشد و به آن ایدیتایپ گفته می‌شود.

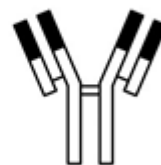
Isotypic determinants



Allotypic determinants



Idiotypic determinants

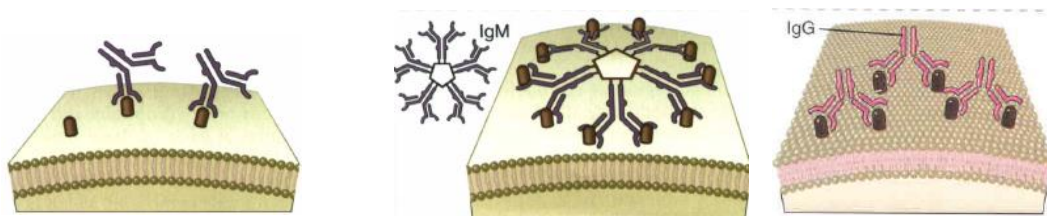


در انسان IgG, IgA دارای زیرکلاسهایی هستند بطوریکه IgA شامل IgA1, IgA2 است و IgG نیز شامل IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 می‌باشد. تفاوت ایزوتایپ‌های آنتی بادی‌ها مربوط به تفاوت توالی اسیدهای آمینه در زنجیره سنگین آن آنتی بادی می‌باشد. مثلاً زنجیره سنگین IgA1, IgA2 دارای زنجیره سنگین $\alpha 1$, $\alpha 2$ هستند. در حالیکه زیر نوع‌های IgG دارای چهار زنجیره $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$ هستند. ملکول IgE زنجیره سنگین ϵ , IgM زنجیره سنگین μ , IgD نیز زنجیره سنگین δ را دارند.

زنجیره‌های سبک نیز دو نوع ایزوتایپ دارند کاپا (k) و لامبدا (λ). هر ملکول آنتی بادی دو زنجیره سبک k یا دو زنجیره سبک λ را دارد. در انسان حدود 60 درصد آنتی بادی‌ها دارای زنجیره k و حدود 40 درصد آنتی بادی‌ها دارای زنجیره λ می‌باشند. برخلاف ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین، در زنجیره سبک اختلافی بین عملکرد آنتی بادی‌های دارای K یا λ نیست.

همه آنتی بادیهای غشایی صرف نظر از نوع ایزوتایپ آنها منومر هستند اما فرمهای ترشحي IgM و IgA بصورت پلیمر می باشند. معمولاً IgM پنتامر و IgA دایمر می باشند. اتصال این واحدها از طریق پیوندهای دی سولفیدی و نهایتاً یک زنجیره اتصال دهنده به نا J-chain است.

هر مولکول آنتی بادی منومر دارای دو ظرفیت برای اتصال به اپی توپهای اختصاصی می باشد و به دلیل وجود ناحیه لولا هر دوی این نواحی (پاراتوپ) میتوانند همزمان به دو اپی توپ در مولکول آنتی ژن متصل شوند. به قدرت اتصال یک اپی توپ به یک پاراتوپ افینیتی می گویند و به قدرت اتصال یک آنتی بادی منومر با هر دو ظرفیت به دو اپی توپ یک آنتی ژن یا بیش از دو ظرفیت یک آنتی بادی پلیمر به اپی توپهای یک آنتی ژن، اویدیتی می گویند که از مجموع افینیتی اتصال همه اپی توپها به پاراتوپها بیشتر است.



خصوصیات انواع کلاسه های آنتی بادی

IgG: این نوع آنتی بادی بیشترین مقدار آنتی بادیها در سرم (13.5mg/ml) (75٪) را تشکیل می دهد و دارای 4 زیر کلاس می باشد (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). نوع IgG3 این ملکول دارای ناحیه لولای طولانی است و به همین دلیل نسبت به آنزیمهای پرتئولیتیکی حساس تر است و نیمه عمر کمتری دارد. ملکول IgG1 بیشترین میزان (60-70٪) و IgG4 کمترین مقدار را در سرم دارند. IgG قادر به فعال کردن سیستم کمپلمان است اما IgG4 در فعال کردن سیستم کمپلمان ضعیفتر است. IgG قابل انتقال از طریق جفت به جنین می باشد اما ملکول IgG2 بخوبی نمی تواند از جفت عبور نماید. گیرنده آن بر سطح سلولهای مختلف اعم از بیگانه خوارها و سلولهای NK و حتی لنفوسیت های B وجود دارد. به این رسیورها Fcγ receptor (FcγR) گفته می شود. عمدتاً در پاسخ ثانویه تولید می شود.

IgM: این آنتی بادی بیشترین وزن ملکولی را در میان آنتی بادیها دارد و معمولاً به فرم پنتامر در سرم یافت می شود. منومرهای IgM از طریق باندهای دی سولفیدی و در نهایت از ناحیه دُمی (tail piece) بوسیله زنجیره ای پروتئینی به نام زنجیره J به یکدیگر متصل می شوند.

زنجیره سنگین IgM نسبت به زنجیره سنگین IgG دارای یک دامین اضافه (C_H4 (C_H14) می باشد بنابراین 4 دامین ثابت دارد. IgM در حدود 10 درصد آنتی بادی های سرم را تشکیل می دهد و غلظت آن در سرم در حدود 1.5 mg/ml می باشد.

اولین آنتی بادی است که در جنین تولید می شود. عمدتاً در پاسخ اولیه تولید می گردد. بخوبی سیستم کمپلمان را فعال می نماید. به صورت منومر بر سطح لنفوسیت های B بکر (naive) موجود می باشد (BCR) و از طریق آن لنفوسیت های B آنتی ژن ها را در پاسخ اولیه شناسایی می کنند.

IgD: این ملکول به فرم منومر بر سطح لنفوسیت‌های B بکر موجود می‌باشد. از نظر مقدار کمترین مقدار آنتی بادی‌ها در سرم را دارد. تولید IgD بر علیه آنتی ژن‌های مختلف بسیار محدود می‌باشد و با توجه به حضور آن بر سطح لنفوسیت‌های B عمدتاً در شناسایی آنتی ژن و تمایز سلول‌های B نقش دارد.

IgE: مقدار آن در سرم اندک (در حدود 0.5 mg/ml) و به فرم منومر دیده می‌شود. از خصوصیات مهم این سلول تمایل به اتصال به بازوفیل و ماست سل می‌باشد. به عبارت دیگر بخش مهمی از ملکول IgE تولیدی از ناحیه Fc خود به FcεR بر سطح سلول‌های فوق متصل می‌گردد. این ملکول عمدتاً در پاسخ به آلرژن‌ها تولید و با تحریک آزاد سازی مدیاتورهای مختلف مانند هیستامین واکنش‌های آلرژیک را باعث می‌گردد. نقش مهم دیگر ملکول IgE در مقابله با عفونت‌های انگلی بخصوص عفونت‌های کرمی است. بطوریکه ملکول IgE می‌تواند واسطه اتصال ائوزینوفیلها با انگلها گردد و از این طریق در از بین بردن آنها نقش مهمی ایفا نماید. بیشتر پلاسماسل‌های تولید کننده این آنتی بادی در دستگاه‌های گوارشی و تنفسی قرار گرفته‌اند.

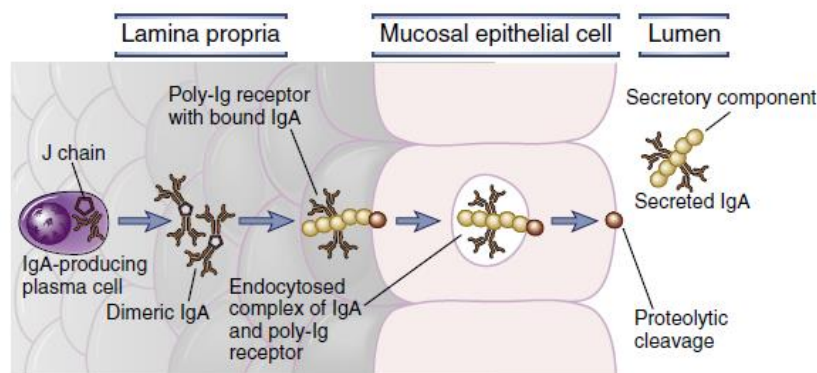
Human Antibody Isotypes

Isotype of Antibody	Subtypes (H chain)	Plasma Concentration (mg/mL)	Half-Life (days)	Secreted Form	Functions
IgA	IgA1,2 (α1 or α2)	3.5	6	Mainly dimer; also monomer, trimer	Mucosal immunity
IgD	None (δ)	Trace	3	Monomer	B cell antigen receptor
IgE	None (ε)	0.05	2	Monomer	Defense against helminthic parasites, immediate hypersensitivity
IgG	IgG1-4 (γ1, γ2, γ3, or γ4)	13.5	23	Monomer	Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None (μ)	1.5	5	Pentamer	Naive B cell antigen receptor (monomeric form), complement activation

IgA: این ملکول در سرم و در مایعات بدن وجود دارد و بیشترین مقدار آنتی بادی تولیدی در بدن مربوط به IgA است در حالیکه در سرم پس از IgG، بیشترین مقدار آنتی بادی‌ها را تشکیل می‌دهد (حدود 15٪). غلظت سرمی آن در حدود 3.5 mg/ml می‌باشد. IgA سرمی به صورت منومر، دایمر یا ترایمر می‌تواند باشد و از هر دو نوع IgA1, IgA2 است. فرمی از IgA که در مایعات بدن وجود دارد IgA ترشحی نامیده می‌شود که معمولاً به صورت دایمر می‌باشد. اتصال زنجیره‌های سنگین این ملکول به یکدیگر از طریق زنجیره J امکان پذیر است. IgA ترشحی دارای قطعه‌ای به نام قطعه ترشحی (Secretory component) می‌باشد که توسط

سلولهای اپیتلیال سطوح مخاطی تولید میشود و IgA را در مقابل آنزیمهای پروتئولینک در ترشحات بدن مانند اشک، بزاق، ترشحات گوارشی و تنفسی محافظت می‌نماید. IgA ترشحاتی با اتصال به میکروبها در سطوح مخاطی به حذف آنها کمک می‌کنند که به این پدیده **Immune exclusion** می‌گویند.

IgA عمدتاً در پاسخ ثانویه تولید می‌شود. در حالت عادی قادر به فعال نمودن سیستم کمپلمان نمی‌باشد (مگر در فرم تجمع یافته که سیستم آلترناتیو کمپلمان را فعال می‌نماید).

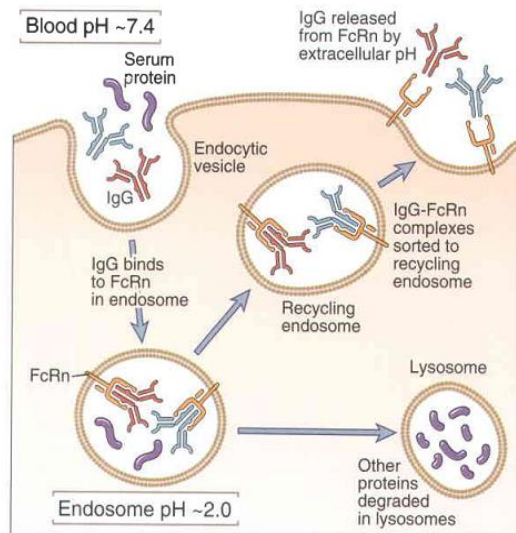


چگونگی سنتر و تولید ملکول‌های آنتی بادی

زنجیره‌های سنگین و سبک آنتی بادی‌ها همانند اغلب پروتئین‌های غشایی و ترشحات توسط ریبوزم‌های متصل به غشای شبکه اندوپلاسمی خشن ساخته می‌شوند. سپس پروتئین به داخل شبکه منتقل و طی این انتقال زنجیره‌های سنگین گلیکوزیل می‌شوند. چین خوردگی صحیح زنجیره‌های سنگین و اتصال آنها به زنجیره سبک با کمک پروتئین‌های شبکه به نام چایرون (chaperone) انجام می‌گیرد. سپس ملکول‌های آنتی بادی به گلژی وارد و در این محل کربوهیدرات‌ها تغییر یافته و آنتی بادی‌ها در وزیکول‌هایی به سمت غشا حرکت کرده و در غشای پلاسمایی جای می‌گیرند و یا به خارج از سلول ترشح می‌گردند.

نیمه عمر آنتی بادی‌ها

ایزوتاپ‌های مختلف آنتی بادی‌ها در گردش خون نیمه عمرهای متفاوتی دارند. IgE گردش کمترین نیمه عمر را دارد (حدود 2 روز) در حالیکه IgG نیمه عمری در حدود 21-28 روز دارد. نیمه عمر طولانی IgG مربوط به توانایی اتصال آن به یک گیرنده اختصاصی بنام گیرنده Fc نوزادی (FcRn) می‌باشد. این گیرنده باعث انتقال IgG گردش خون مادر از طریق جفت و همچنین انتقال IgG مادری از طریق روده نوزاد می‌شود. در مهره داران بالغ FcRn بر سطح سلول‌های اندوتلیال و سایر سلول‌ها نیز یافت می‌شود. FcRn با اتصال به IgG و وارد نمودن آن به سلول اندوتلیال باعث در امان ماندن آن از تجزیه توسط لیزوزم شده و برای مدتی سبب پنهان کردن آن می‌گردد و سپس IgG دوباره به سطح سلول برگشته و وارد جریان خون می‌شود. از این خاصیت IgG جهت افزایش طول عمر Fusion proteins استفاده می‌شود. به عنوان مثال دامین خارج سلولی یک گیرنده مهاری به نام CTL4 با قسمت Fc ملکول IgG انسان ادغام شده است و از آن برای درمان بیماری‌های خودایمنی مانند روماتیسم مفصلی جهت سرکوب پاسخ ایمنی استفاده می‌شود.



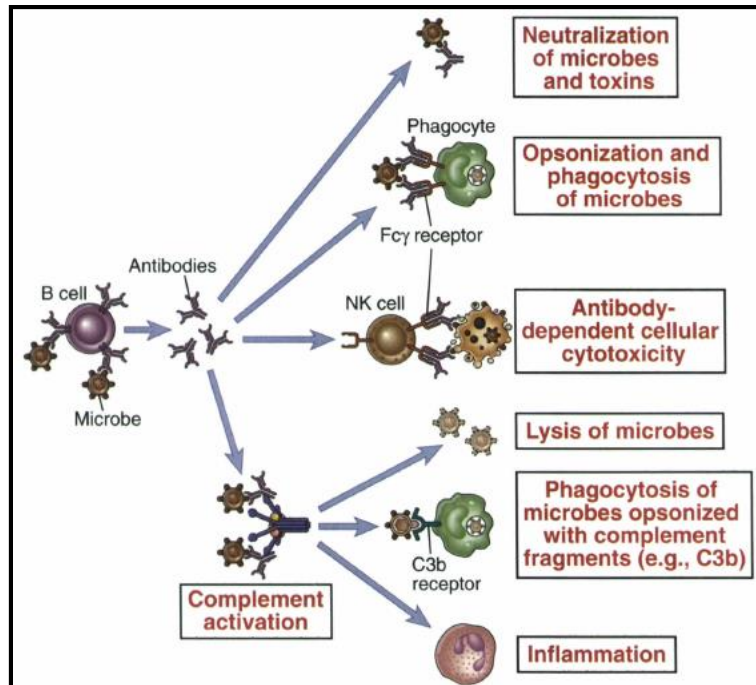
اعمال اجرایی آنتی بادی‌ها

غیر از فعالیت **Neutralization** که از طریق ناحیه متغیر آنتی بادی‌ها انجام می‌گیرد، سایر اعمال اجرایی از طریق بخش **FC** صورت می‌پذیرد. بر سطح سلول‌های مختلف گیرنده‌هایی برای ناحیه **FC** آنتی بادی‌های مختلف وجود دارد که آنتی‌بادی‌ها با اتصال به آنها عملکردهای اصلی خود را اعمال می‌نمایند.

Opsonization: در این فعالیت آنتی بادی‌ها بخصوص **IgG** از یکطرف از ناحیه **Fab** به باکتری‌ها یا عوامل عفونی دیگر مانند ویروس‌ها متصل می‌گردند و از ناحیه **FC** نیز به **FCγR** سطح سلول‌های فاگوسیت کننده اتصال می‌یابند و بدین طریق باعث تسهیل فاگوسیتوز می‌گردند.

Complement activation: پس از اتصال بعضی از آنتی بادی‌ها مانند **IgG** و **IgM** به آنتی ژن، تعدادی از پروتئینهای سرم در یک فرآیند آبشاری به دنبال هم فعال می‌شوند و نهایتاً با ایجاد کمپلکس حمله به غشا موجب انهدام بعضی از میکروبها میشوند. بعضی از واسطه‌های کمپلمان به اپسونیزاسیون میکروبها کمک می‌کنند. در خلال فعال شدن کمپلمان اجزایی تشکیل می‌شوند که با فراخوانی سایر سلولهای ایمنی موجب التهاب و در نتیجه پاکسازی بهتر میکروبها می‌شوند.

Ab dependent cell cytotoxicity (ADCC): در این فعالیت ملکول‌های آنتی بادی از یک سو به آنتی ژن موجود بر سلول هدف (سلول عفونی یا ...) اتصال می‌یابند و از طرف دیگر به **FCγR** سطح سلول‌های ایمنی مانند نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های **NK** متصل می‌گردند. اتصال به نوتروفیل و ائوزینوفیل موجب فعال شدن و رها سازی آنزیم‌های کشنده این سلول‌ها بر سلول هدف و از بین رفتن آن می‌گردد (ممکن است متعاقباً موجب التهاب نیز در ناحیه گردد) و اتصال به سلول **NK** موجب القای آپوپتوز در سلول هدف و مرگ آن می‌گردد.



هنگامی که آنتی ژن وارد بدن می شود کلون های مختلف لنفوسیت های B فعال شده و بر علیه آن تولید آنتی بادی می نمایند مجموعه آنتی بادی های تولیدی با میل ترکیبی متفاوت را آنتی بادی های **پلی کلونال** می نامند. آنتی بادی هایی که فقط از یک کلون لنفوسیت های B تولید می شوند را آنتی بادی های **مونوکلونال** می نامند که با ادغام سلول تولید کننده آنتی بادی با یک رده سرطانی و ایجاد هیبریدوما مهمولا در موش قابل تهیه می باشند و در درمان بیماری های مختلف بکار میروند برای مثال **Rituximab (anti-CD20)** که به منظور حذف سلولهای B تولید کننده اتو آنتی بادی از آن استفاده می شود. مشکل استفاده از آنتی بادهایی که در حیوانات دیگر تهیه میشوند ایجاد واکنش ایمنی علیه آنهاست که منجر به بیماری **serum sickness** می شود. برای پیشگیری از این واکنش می توان بخش ثابت زنجیره های سبک و سنگین آنتی بادی موشی را با نوع انسانی جایگزین کرد که به آن بادی **chimeric** می گویند. بدلیل وجود توالیهای مربوط به موش در ناحیه متغیر آنتی بادهای کایمریک، ایجاد واکنش ایمنی به دنبال تزریق محتمل است با ترکیب بخشهای CDR موشی با بقیه بخشهای متعلق به آنتی بادی انسان، آنتی بادی **humanized** ایجاد می کنند تا خطرات کمتری به دنبال تزریق آنها ایجاد شود. برای درمان علائم بیماریهای آلرژیک از **Omalizumab (anti-IgE)** که یک مونوکلونال آنتی بادی انسانی شده هست استفاده می شود.

