

Biotechnológiai fejlesztések a monoklonális antitest-terápiában: a RANK-ligand-gátló antitest

Kiss Emese dr.¹ ■ Kuluncsics Zénó dr.² ■ Kiss Zoltán dr.²
Poór Gyula dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

III. Belgyógyászati Klinika Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport II. Kihelyezett Részleg, Budapest

²Amgen Kft., Budapest

Biológiai gyógyszereket a múlt század közepe óta használ az orvostudomány. Napjainkban szemtanúi lehetünk intenzív fejlődésüknek és elterjedésüknek a klinikai gyakorlatban. Eddig 350 millió beteg részesült a forgalomban lévő körülbelül 250 biológiai terápia valamelyikében. Biológiai készítmények közé sorolandók a fehérjetermészetű makromolekulák, amelyeknek tömeges gyártását a biotechnológia tette lehetővé. E gyártási modell fogalmát, amely során élő szervezeteket használnak fel a termelésben, magyar mérnök, Ereky Károly vezette be. A szerzők jelen összefoglalóban elsősorban a biotechnológiai úton előállított monoklonális antitest-kutatás és -fejlesztés történetét, valamint annak gyártását részletezik. Ezek a kutatások – amelyek eredményét két alkalommal is Nobel-díjjal jutalmazták – alapvetően megváltoztatták az immunológiai ismereteket és számos megbetegedés kezelésének lehetőségeit. A szerzők áttekintik az immunoglobulinok szerkezetét és alapvető funkcióit, valamint a monoklonális antitestek fejlesztésének eredményeit. A monoklonális antitestek legmodernebb csoportjába tartozik a teljesen humán antitest tulajdonságú RANK-ligand-gátló denosumab, amely először ad lehetőséget a csontanyagcserével foglalkozó szakembereknek, hogy teljesen humán, monoklonális IgG2-alcsoportba tartozó antitestkezelést alkalmazzanak jól körülhatárolt indikációkban. Ehhez kapcsolódva a szerzők vázolják a csontanyagcsere alapvető folyamatait, valamint a RANK-ligand-gátlás nyújtotta előnyöket is. *Orv. Hetil., 2010, 151, 2137–2144.*

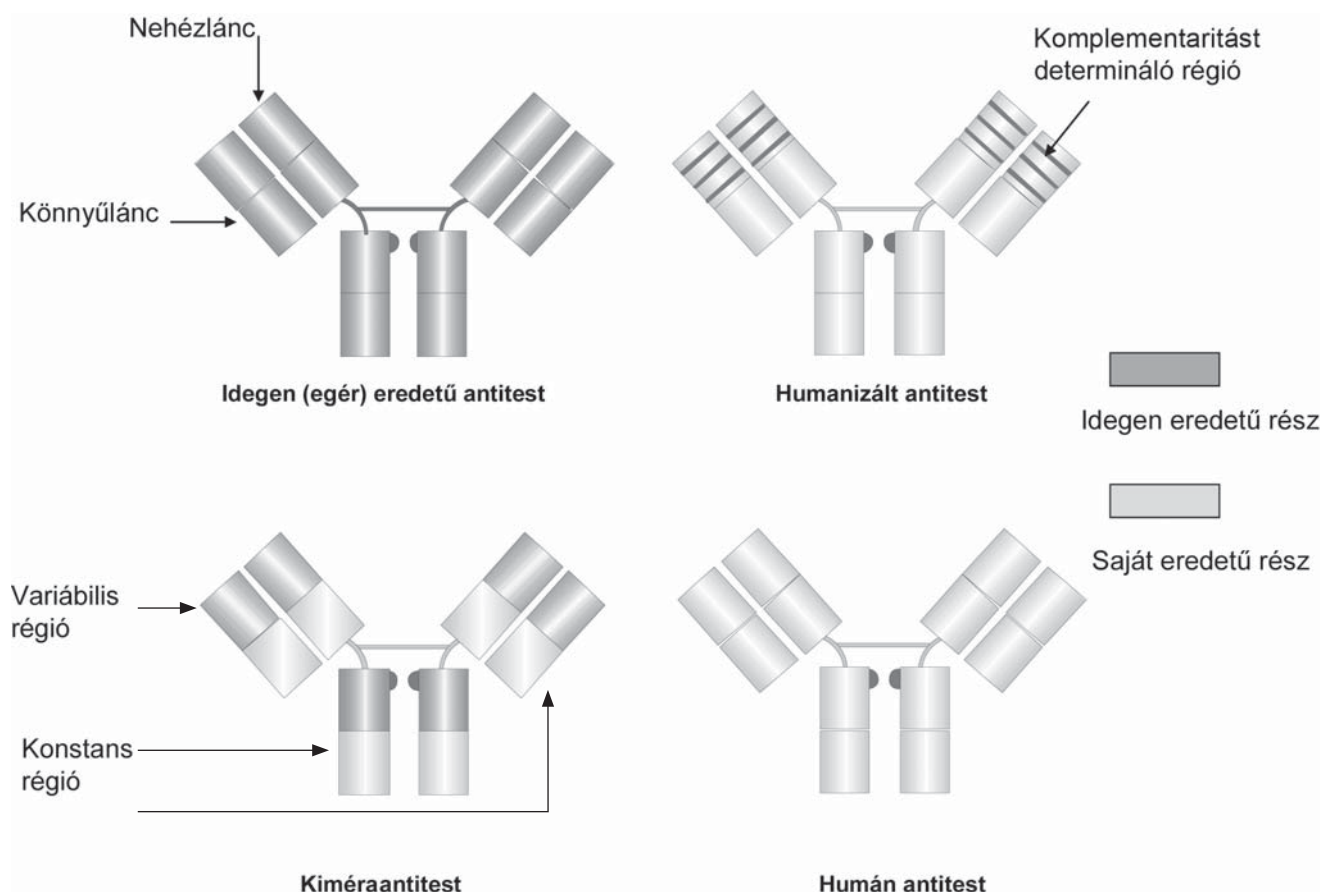
Kulcsszavak: biotechnológia, monoklonális, antitest, RANK-ligand

Biotechnological advances in monoclonal antibody therapy: the RANK ligand inhibitor antibody

Biological drugs have been used since the middle of the last century in medicine. Nowadays we are witnesses of the intensive development and wider administration of these drugs in clinical practice. Around 250 biological drugs are available and more than 350 million patients have been treated since their marketed authorization. Among the biologics there are protein based macromolecules, which mass production can be performed with the help of biotechnology. This term referring to the use of living organisms for production of molecules, was introduced by the Hungarian engineer, Károly Ereky. The present review focuses on the research, production and development of monoclonal antibodies manufactured by biotechnology. Some steps of this development have changed our immunological knowledge and the outcome of several diseases. The development of antibodies was highly recognized by two Nobel prizes. Authors detail the structure and functions of immunoglobulins, and their development, including fully human monoclonal antibodies. The RANKL inhibitor denosumab, a fully human IgG2 monoclonal antibody belongs to this latter group and it is available for treatment of osteoporosis. Authors also summarize the basic process of bone metabolism and the benefits of RANK ligand inhibition. *Orv. Hetil., 2010, 151, 2137–2144.*

Keywords: biotechnology, monoclonal, antibody, RANK ligand

(Beérkezett: 2010. október 12.; elfogadva: 2010. november 15.)



1. ábra | Az immunglobulin vázlatos szerkezete és az antitestek fejlődése [6, 7, 13]

Rövidítések

ADCC = antitestdependens sejtes citotoxicitás; CDC = komplementmediált citotoxikus reakció; CDR = komplementaritást determináló régió; EMEA = European Medical Agency; Fab = fragment antigen binding; Fc = fragment crystallizable region; HACA = humán anti-kiméraantitestek; HAHA = humán anti-humán antitestek; IL = interleukin; OPG = oszteoprotegerin; RANK = receptor activator nuclear factor kappa; RANKL = receptor activator nuclear factor kappa ligand; TNF-alfa = tumornekrózis-faktor-alfa; YAC = yeast arteficial chromosomes

A biológiai terápia alkalmazása jelentős áttörést jelent számos betegség kezelésében. Segítségével a szervezet biológiai válaszába és működésébe avatkozunk bele szelektív módon, annak valamely jól meghatározott lépésénél. A biológiai terápia ismérve, hogy a kezelés során a felhasznált készítmények élő szervezetből származnak vagy valamely élő szervezet saját életfolyamatait felhasználva biológiai, illetve biotechnológiai úton állították elő [1]. Ennek megfelelően tágabb értelemben a biológiai terápiák közé tartozik a szerv- és szövettranszplantáció, vértranszfúzió, plazma- és intravénás immunglobulin adása, vakcinák alkalmazása, sejterápia és az őssejtkezelés is. Szűkebb értelemben a biológiai terápia elnevezést a klinikumban a napi terápiás gyakor-

latba beépülő innovatív készítményekre, monoklonális antitestekre, szolúbilis receptorokra, fúziós proteinekre használjuk.

A biotechnológia elnevezést először nyilvánosan egy magyar mérnök, *Ereky Károly* (1878–1952) használta 1917-ben, és írott formában egy Berlinben kiadott könyvében publikálta ezt a kifejezést [2, 3]. Modern biotechnológiai eljárásokat kutatnak és alkalmaznak az orvostudományon kívül számos iparágban, így például a mezőgazdaságban, az energiaiparban is. Ezekre általánosan jellemző, hogy biológiai rendszereket, illetve élő szervezeteket használnak fel egy termék gyártása során. A biotechnológiai módszerek az orvostudományi kutatás és fejlesztés területén is fontos szerephez jutottak. Segítségükkel eddig tisztázatlan életfolyamatok mechanizmusaira derült fény, és gyógyszerként alkalmazható makromolekulák tömeges előállítására is lehetőség nyílt [4]. Jelen munkánkban elsősorban a monoklonális antitestekkel foglalkozunk, és példaként a RANKL-ligand-gátló monoklonális antitest fejlesztésével kapcsolatos ismereteket részletezzük. Utóbbit az teszi aktuálissá, hogy az osteoporosis kezelésére a közelmúltban regisztrálták Európában is a biotechnológiai úton előállított RANK-ligand-gátló denosumab hatóanyagot [5].

Biológiai terápia, biotechnológia és immunglobulinok

A biológiai terápiák közül – a széles körű felhasználás tekintetében is – manapság az egyik legfontosabb kezelési mód az antitestek alkalmazása. Nagy előrelépés ez, hiszen az 1890-es években feltételezte először *Pierre-Paul-Emile Roux és Alexandre Yersin*, majd később *Emil von Behring*, hogy léteznek antitestek, amelyek a vérben találhatók, sőt, szérummal az általuk létrehozott immunitás átvihető egyik állatból a másikba. Később *Paul Ehrlich* folytatta az antitest szerkezetének és az immunitás alapjainak lefektetését, és munkájáért 1908-ban Nobel-díjat kapott.

Az adaptív immunitás elemeit, az immunglobulinokat a B-lymphocytákból differenciálódó plazmasejtek termelik antigén hatására. Ezek olyan adapter molekulák, amelyek képesek specifikusan egy és csak egyféle antigént megkötni, és aktiválni azokat az effektor mechanizmusokat, amelyek az adott antigén eliminációjára irányulnak. Az immunglobulinok makromolekulák, ezért csak a szolúbilis vagy sejtfelszínen kifejeződő antigének opszonizálásában van szerepük. Ezt egyedi szerkezetük teszi lehetővé. Minden immunglobulin-molekula két nehéz- és két könnyűláncból épül fel, amelyeket diszulfidhidak kötnek össze és enzimekkel történő emésztést követően több darabra hasadnak. Mind a nehéz-, mind a könnyűláncok konstans és variábilis régiókból épülnek fel. Ez utóbbi felelős az antigén megkötéséért; ez a régió a Fab (fragment antigen-binding) szegmensbe tartozik. Ezen belül található a hipervariábilis régió, a komplementaritást determináló régió (CDR), amely lényegében az antigén tükörképe. A Fab-régió felelős az antigén felismerésért és annak neutralizálásáért. A konstans régió, amelyet Fc (fragment crystallizable region) jellel rövidítünk, felelős az effektor funkciókkal való kapcsolat kialakításáért. Ezek közé tartozik a komplementrendszer klasszikus útvonalon történő aktiválása és a különféle sejteken (lymphocytá, thrombocytá, macrophag, neutrophil leukocytá, eosinophil-, basophil sejt, természetes ölüsejt) megjelenő Fc-receptorokhoz való kötődés, illetve e sejtféleségek aktiválása vagy éppen gátlása is [6, 7] (1. ábra). Ilyen módon vagy neutralizálják az adott antigén hatását, vagy ha az sejtfelszínhez kötött, akkor az antigént hordozó sejt komplementmediált lízisét, antitestdependens celluláris citotoxikus reakció során való pusztulását vagy apoptózisát hozzák létre.

Monoklonális antitestek fejlődése

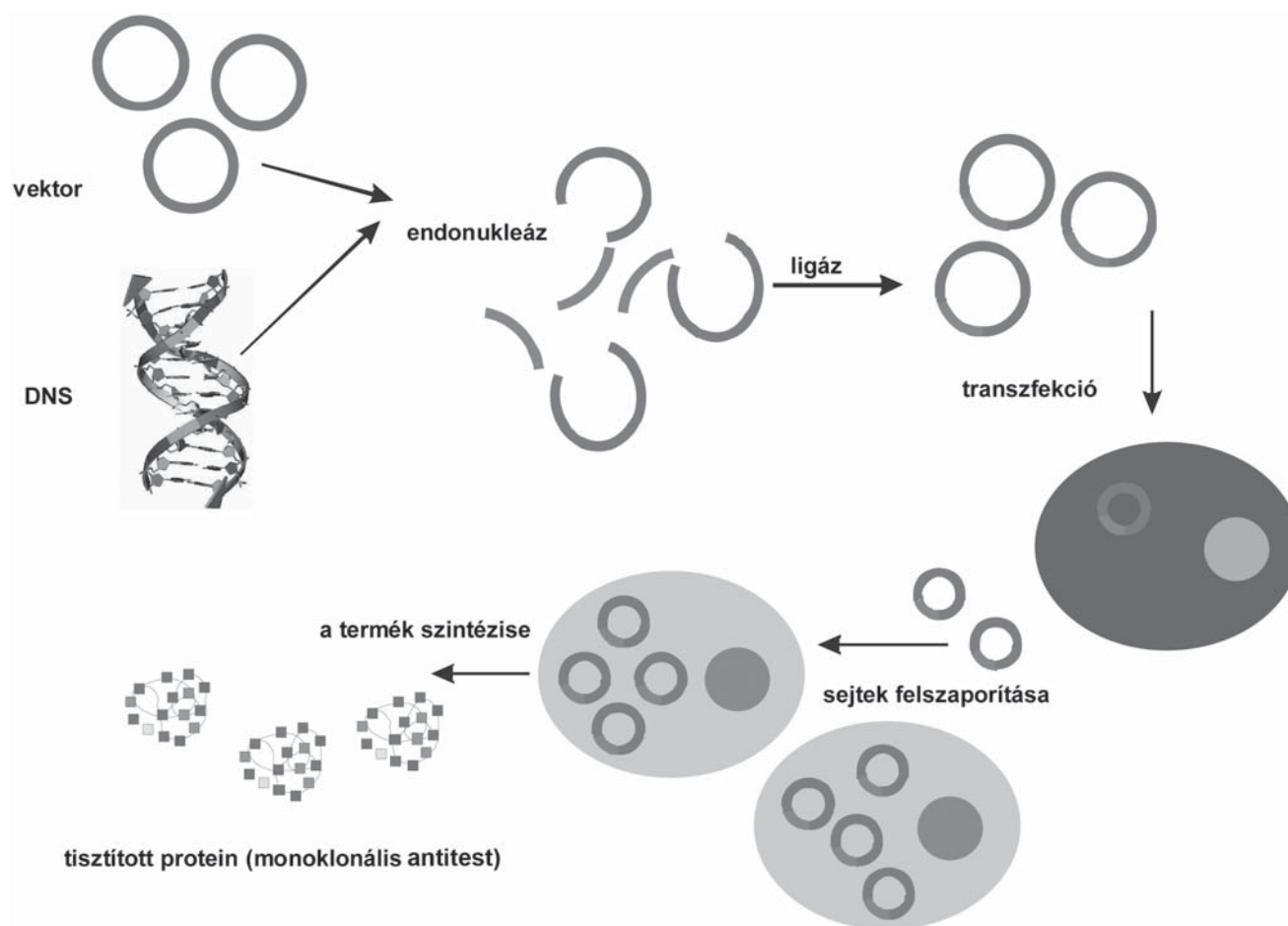
A klinikai gyakorlatban először immunglobulin-kezelést alkalmaztak, amely során humán szérumból tisztított immunglobulinokat adtak be infúzió formájában a betegeknek. Természetesen a kezelés, bár sokszor hatásos volt, számos gyakorlati korláttal járt.

Később hibridomamódszerrel állítottak elő monoklonális antitesteket. Az eljárás lényege, hogy az adott antigén ellen specifikus antitestet termelő B-sejteket, illetve plazmasejtekből kiinduló tumoros (myeloma multiplex) sejteket egymással fuzionáltatnak annak érdekében, hogy továbbra is képesek legyenek az antitesttermelésre, de egyúttal immortálisak váljanak. A hibridizációs módszerrel előállított első antitestek monoklonálisak voltak, de nem voltak humán típusúak. Ezekben még a rácsálókra jellemző fehérjeszerkezetek domináltak, és különösen ismételt alkalmazásukkor 30–50%-ban észleltek a kezelt betegekben a beadott készítmény elleni immunológiai reakciókat. Ezek egyike lehet a hatóanyag-ellenes antitestek megjelenése, amelynek két következménye lehet: egyik a készítmény hatékonyságának csökkenése, a másik pedig immunkomplex-mediált túlérzékenységi reakció, amely akár anafilaxiás sokkhoz is vezethet. Ennek ellenére a módszer alapjainak kidolgozása akkora előrelépés volt az orvostudomány területén, hogy 1984-ben három kutató, *Georges J. F. Köhler, Cezar Milstein és Niels K. Jerne* – akik először állítottak elő immortalizált B-lymphocytá-klón által termelt monoklonális antitesteket – megosztva Nobel-díjat kaptak [8].

A további kutatásokkal a monoklonális antitestek előállításának biotechnológiai módjai tovább fejlődtek. A kutatások arra irányultak, hogy az antitestekben lévő nem humán eredetű részeket csökkentsék, ezért újabb és újabb eljárásokat fejlesztettek ki, köztük az úgynevezett phage display módszert [9]. Humán fehérjéket termelő humán sejtek alkalmazása azonban nagyon bonyolultnak bizonyult és etikai aggályokat is felvetett, ezért ez a kutatási irány megrekedt. A kutatások másik iránya azonban az úgynevezett kiméraantitestek kifejlesztéséhez vezetett, amelyekben csak a Fab variábilis régió idegen eredetű, az Fc-régió humán. Ezek ellen lényegesen ritkábban, de még így is túl gyakran képződnek humán anti-kiméraantitestek (HACA). A modernebb, humanizált antitestekben már csak a komplementaritást meghatározó régió idegen eredetű, de humán antihumán antitestek (HABA) így is neutralizálhatják vagy gyengíthetik a készítmény hatását. Legvégül sikerült a teljesen humán monoklonális antitestek előállítása.

Úttörő ötlet volt a terápiás antitestek fejlesztésében a transzgenikus állatmodellek alkalmazása [10]. Ezek egyik változata a XenoMouse modell [11, 12], amelyben az egér-immunglobulingénét kiütik a fejlődés korai szakaszában és helyettük emberi immunglobulingénét juttatnak be meghatározott vektor, YAC (yeast artificial chromosomes) segítségével. Ezért ezek az egerek csak humán eredetű immunglobulin termelésére képesek [13, 14]. E módszer segítségével állítják elő a RANK-ligand-gátló denosumabkészítményt is (2. ábra) [7, 12, 13, 15, 16, 17].

A monoklonális antitestekre jellemző, hogy az antitestek egyetlen B-lymphocytá termékei, ugyanis a lymphocytának az adott antitest termeléséért felelős génszakaszaival mindenben megegyező génszakaszok kódolják



2. ábra | A biotechnológia gyártási folyamata

az antitesteket. Ha a biotechnológiai gyártás lépései is minden tekintetben azonosak, akkor a legapróbb sajátosságokban, kémiai és immunológiai tekintetben is teljesen azonos immunoglobulinok képződnek. A klinikai gyakorlatban terápiás céllal IgG izotípusú monoklonális antitesteket alkalmazunk a transzplantációval összefüggő kezelésre, a tumorterápiában, a gyulladásos, szív-ér rendszeri és fertőző megbetegedésekben, valamint legújában a csontanyagcsere betegségeiben.

A különböző alosztályokba tartozó monoklonális antitestek az effektor funkció tekintetében eltérő sajátosságokkal rendelkeznek. Példaként említjük, hogy az IgG1-aosztályú molekulák sokkal erősebben kötik a komplementrendszer, mint az IgG2-aosztályú immunoglobulinok, továbbá valamennyi Fc-receptort hordozó sejttel kapcsolatba lépnek. Ezzel szemben az IgG2-aosztályú immunoglobulinok csak meghatározott (lymphocytá, thrombocytá) Fc-gamma-receptort megjelenítő sejtekkel lépnek kapcsolatba. Az előbbi (IgG1) alkalmazása inkább akkor kívánatos, ha az antigént hordozó sejt eliminálása, elpusztítása a cél (például: TNF-alfa-gátlók esetén a gyulladást közvetítő sejtek számának csökkentése vagy a B-sejt-depletáló kezelések esetén). Az IgG2 alkalmazása pedig akkor kedvezőbb, ha a célsejt végleges eliminálása nem kívánatos. Erre jó példa a

RANK (receptor activator nuclear factor kappa) ligand (RANKL) elleni monoklonális antitest, amely a RANKL-termelésért felelős sejtet, az osteoblastot érintetlenül hagyja, viszont szelektíven kötődik a RANKL-hoz és gátolja azt. Így a RANKL receptorát hordozó sejt, az osteoclast érése és aktivitása lényegesen csökken anélkül, hogy azzal direkt kapcsolatba lépne.

A ma használatos monoklonális antitestek biotechnológiai gyártásának elvi lépései leegyszerűsítve a következők: első lépésként izolálják azt a fehérjét, ami ellen terápiás mennyiségű monoklonális antitestet kívánnak előállítani. Ezt követően a fentebb említett biotechnológiai módszerek (hibridoma, XenoMouse) valamelyikével a célzott fehérje ellen antitesteket termelő B-sejteket aktiválnak immunreakció kiváltásával. Az aktiválódott B-sejtek közül kiválasztják azt, amelyik a célzott fehérjéhez a leginkább szelektíven és tartósan kötődő antitesteket termel. Ennek a B-sejtnek izolálják azt a génszakaszát, amely a megfelelő antitestet kódolja, majd bejuttatják egy DNS-vektorba. A DNS-vektorral transzfektálnak egy gazdasejtet, amely a gén termékét, azaz a kívánt antitestet előállítja. Bioreaktorokban megfelelő biotechnológiai háttérrel ezeket a sejteket megsokszorozzák, majd megfelelő szűrési, kromatográfiás és tisztítási lépéseket követően nagy mennyiségben nyerik ki a

célzott fehérje ellen termelődött monoklonális antitesteket (2. ábra).

A biotechnológia arra is lehetőséget biztosít, hogy az Fc-régiót utólag módosítsák, akár kémiai úton is. Erre találunk példát a certolizumab esetében, amelynél polietilén-glikollal kapcsolják össze a két Fab-régiót. Ennek a pegilációnak nevezett folyamatnak az eredményeként a molekula Fc-régióval nem rendelkezik, fizikokémiai tulajdonsága változik, és ez jobb penetrációt biztosít a gyulladásos szövetbe, de egyúttal a hatóanyag gyulladás helyén való maradását is elősegíti. Az Fc-régió hiánya viszont nemkívánatos például a B-sejt-depletáló kezelésnél, hiszen ez szükséges a hatás kifejtéséhez az antitestdependens sejtes citotoxicitás (ADCC) vagy komplementmediált citotoxikus reakció (CDC) révén. A monoklonális antitesthez hozzákötethetnek toxint, radioizotópot vagy akár effektor sejtet is diagnosztikai vagy terápiás célzattal. Ez utóbbi esetében az antitestet mint célzóeszközt használjuk, amelynek segítségével a célsejt elpusztítására alkalmazott terapeutikumot célzottan az adott célsejthez juttatjuk. Ennek eredménye a lokális vagy szisztémás hatékonyság erősödése, az összdózis és a mellékhatások csökkenése. Az eljárást leginkább az onkológiában alkalmazzák. A módosítások során az Fc-régióhoz más típusú fehérjét is köthetnek. Így születnek meg a szolubilis receptorok, fúziós proteinek (például: CTLA4-Ig: abatacept, IL-1Rig: rilonacept, LFA3-at gátló alefacept és a szolubilis TNF alfa receptor IgG1 fúziós protein etanercept).

Monoklonális antitest elméletileg bármely oldott állapotú vagy sejtfelületen megjelenő molekula ellen előállítható. A reumatológiai gyakorlatban elsőként a TNF-alfa-gátlókat alkalmazták. A gyulladásos reumatológiai betegségek, autoimmun kórképek, autoinflammatorikus betegségek és metabolikus csontbetegségek patogenezisének alaposabb megismerése újabb terápiás célpontokat tárt fel. Gátolhatunk – a teljesség igénye nélkül – egyéb proinflammatorikus citokineket is, mint például az IL-6 (tocilizumab), IL-1 β (canakinumab), IL-10, valamint egyelőre még csak elméleti szinten más gyulladásban szerepet játszó molekulákat (IL-17, IL-23), kemokint, angiogenetikus faktort, de alkalmazhatunk gyulladásgátló hatású citokint vagy annak receptorát is (IL-1RA: anakinra).

A monoklonális antitest-terápia alkalmazásakor nagyon fontos szem előtt tartanunk azt, hogy mi a célpont és azt, hogy annak vannak-e és ha igen, milyen fiziológiai funkciói, hiszen a gátlás esetén az adott célpont élettani feladatait is gátoljuk. Ezért a TNF-alfa-gátlók alkalmazása előtt, majd annak során fontos a betegek gondos szűrővizsgálata és követése infekciók, különösen tuberkulózis, opportunisták fertőzések, hepatitis B és C-vírus, továbbá daganatok irányában. Ismert az is, hogy hatásukra antinukleáris és más típusú autoantitestek, valamint lupuszzerű kép alakulhat ki, ezért ez irányban is rendszeresen ellenőrizni kell a TNF-alfa-gátló kezelésben részesülő betegeket. B-sejt-depletáló kezelés előtt meg kell győződnünk a korábbi védőoltások ha-

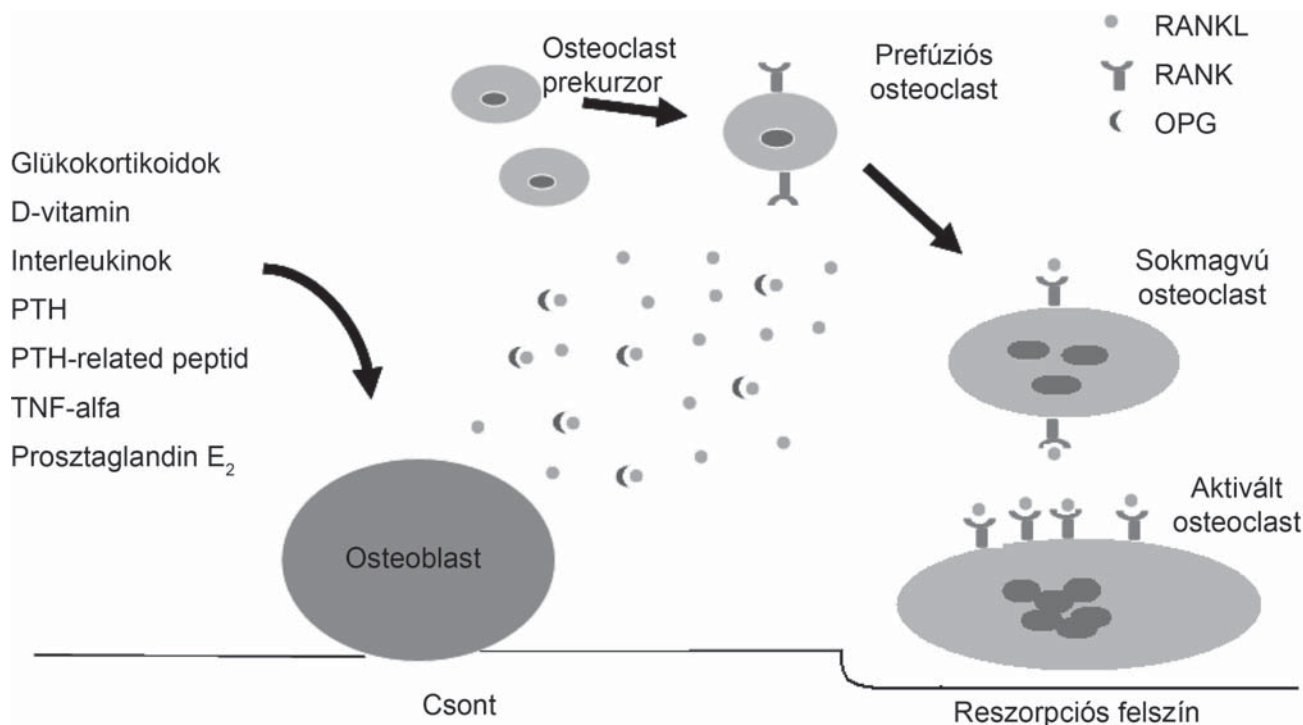
tékonyágáról, és elégtelen specifikus antitesttiter esetén a betegek újraoltása kötelező a kezelés megkezdése előtt. Adott időn belül élő attenuált vakcina adása tilos. Ezzel szemben nagyon specifikus és szelektív kezelés esetén ilyen mellékhatásokkal nem vagy sokkal kisebb eséllyel kell számolni, ezért a betegek infekció és tumor irányú szűrése nem kötelező és nem is szükséges. Ez utóbbira jó példa a RANKL-ellenes antitest denosumab; a készítmény alkalmazása az említett immunológiai szempontoktól függetlenül megkezdhető és a fenntartó kezelés során sem kell immunológiai tesztek végezni.

Végezetül szót ejtünk a monoklonális antitestek nevezéktanáról, amelyet egységesítettek a könnyebb klaszifikáció és azonosítás céljából. A nemzetközi hatóanyagnevek 4 részből épülnek fel: 1. variábilis előnév, 2. a terápia támadáspontjául szolgáló szövet, 3. a forrás, amelyre jellemző az antitest, végül 4. az utolsó akroním, a mab (monoclonal antibody). Ez a denosumab esetében a következőképpen alakul: *den* előnév, az *os* utal a csontszövetre, az *u* jelzi a teljes humán eredetet és végül a *mab* jelzi a monoklonális antitestet [18].

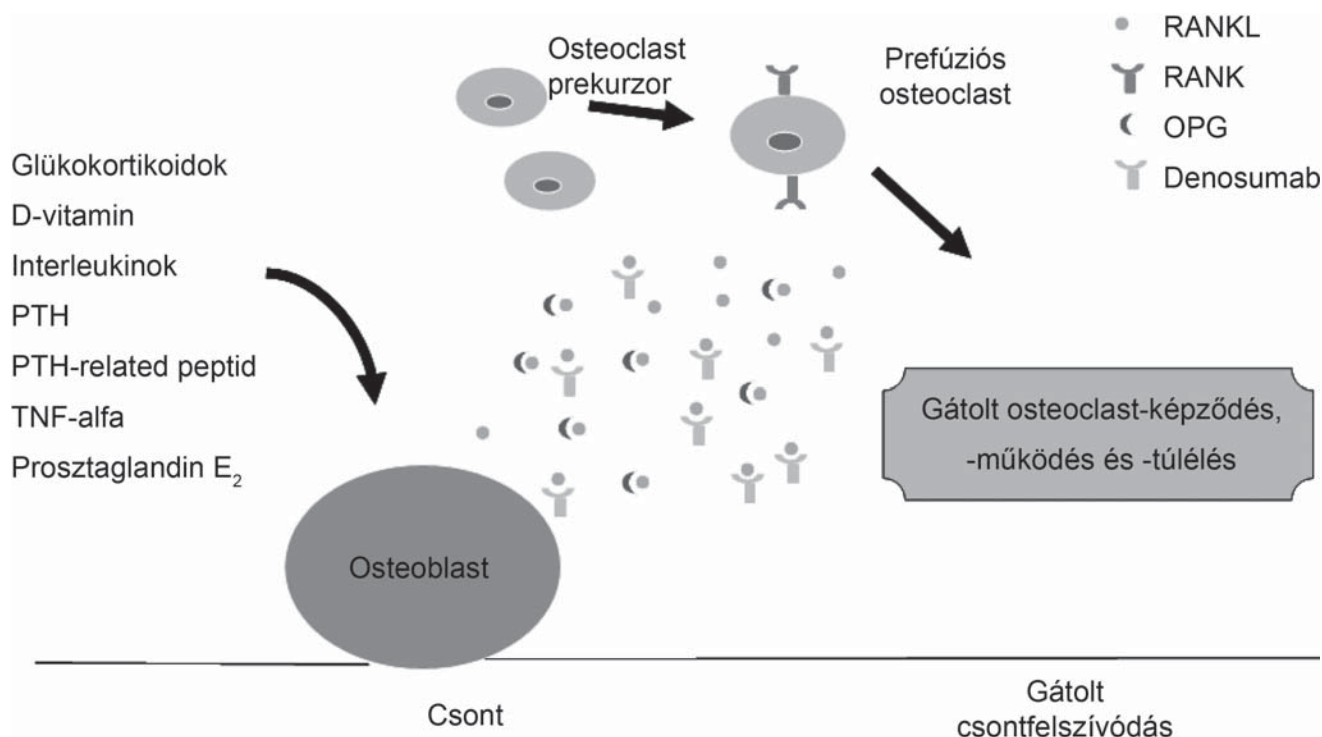
RANKL-gátlás teljesen humán monoklonális antitesttel

A csont élő szövet, amely folyamatos megújulásban van. Az osteoclastok által végzett csontreszorpció és az osteoblastok általi csontképzés összehangoltan, kapcsolatosan zajlik, és egészséges körülmények között ezek egyensúlyban vannak egymással. A kétféle sejt közötti kapcsolat legfontosabb eleme a receptoraktivátor nukleáris faktor kappá B (RANK) és ligandja, a RANKL által alkotott rendszer. Ebben a rendszerben előbbi az osteoclastok expresszálják, és sejtfelületi receptorként jelenik meg, utóbbit az osteoblastok termelik és a sejt közötti térben, valamint a vérkeringésben mutatható ki. A RANKL RANK-hoz történő kapcsolódása ismert módon segíti a csontvelői ossejtekből az osteoclast irányú differenciálódást, a többmagvú osteoclast kialakulását, annak aktiválódását és túlélését. Ezzel ellentétes hatású az oszteoprotegerin (OPG), amelyet szintén az osteoblastok termelnek, és mint csapdareceptor, a RANKL-hoz kapcsolódva megakadályozza annak osteoclastogenezist és csontreszorpciót serkentő hatását, vagyis csontprotektív jellegű.

A csont turnover-t lényegében a RANKL és az OPG egyensúlya határozza meg. Ezt az egyensúlyt számos más faktor befolyásolja: hormonok (parathormon, parathormon-related peptid, ösztrogén, glükokortikoidok, D₃-vitamin), gyulladásos mediátor (prostaglandin-E₂), citokinek (TNF-alfa, IL-6, IL-1, IL-11) (3. ábra) [19, 20]. Mindazok a faktorok, illetve azok változásai, amelyek a RANKL túlsúlyát eredményezik, egyben a csontanyagcseré egyensúlyát borítják fel és következményesen a reszorpció fokozódásán keresztül a csont mennyisége csökken és minősége romlik. Így a RANKL-túlsúly patofiziológiai szerepe jól tetten érhető számos



3. ábra | RANK/RANKL jelátviteli rendszer szerepe a csontanyagcseré egyensúlyában [19, 20]



4. ábra | RANK/RANKL jelátviteli rendszer gátlása denosumabbal [19, 20]

csontrendszer is érintő megbetegedésben vagy állapotban, mint például posztmenopauzás vagy a férfiaknál is megjelenő szenilis osteoporosisban, szteroidindukált és egyéb terápia által kiváltott (aromatázgátlók, hormoneprivációs kezelések) osteoporosisban, myelo-

mát kísérő osteolyticus folyamatban, csontmetasztázisok kialakulásában és a rheumatoid arthritist kísérő eróziók kialakulásában.

Mindezekben a patológiás folyamatokban megoldást jelenthet a RANKL gátlása is (4. ábra). Ma már ez

a lehetőség a klinikai gyakorlat számára is elérhető jól meghatározott indikációkban. Az EMEA (European Medical Agency) által a közelmúltban törzskönyvezett denosumab (Prolia, AMGEN) [5] teljesen humán, IgG2-izotípusú, illetve -alosztályba sorolható, a RANKL-hoz specifikusan és erős affinitással kötődő monoklonális antitest, amelyet rekombináns biotechnológiai úton állítanak elő a korábban említett XenoMouse humán transzgenikus egerek, illetve kínai hörcsög petefészeksejttenyésztésének segítségével [21]. A denosumab a RANKL megkötésével oszteoprotegerinszerű hatást fejt ki, és ezzel elősegíti a reszorpció jelentős csökkenését (4. ábra) [19, 20].

Klinikai, különböző fázisú randomizált, kontrollált vizsgálatok igazolták az így előállított denosumab hatékonyságát posztmenopauzás osteoporosisban alendronátnaiv és korábban alendronátkezelésben részesülő betegekben egyaránt [22, 23, 24, 25]. Nemcsak a csont sűrűségének (BMD) növekedésében bizonyult szignifikánsan hatékonyabbnak mind a placebóhoz, mind az alendronáthoz viszonyítva, hanem a ma ismert legerősebb csontvédő gyógyszerekhez hasonlítható mértékben szignifikánsan csökkentette a törések kockázatát [26]. A kedvező hatás nemcsak a trabecularis, hanem a csont corticalis állományán is megfigyelhető volt [27]. A denosumab több más csontbetegségben (például myeloma multiplex okozta osteolysisben, prosztaták hormondeprivációs kezelése és emlőtumor aromatázgátló kezelése mellett kialakuló csontvesztésben) is kedvező hatásának bizonyult. Az eddigi vizsgálatok részletes ismertetése nem képezi jelen munkánk tárgyát, de fontos megemlíteni, hogy igen nagyszámú betegcsoport többéves követése során sem észlelték neutralizáló antitest megjelenését. A kontrollcsoportokhoz képest nem volt nagyobb az infekciók, ezen belül a súlyos infekciók, továbbá a daganatok előfordulási gyakorisága. Megbízhatónak bizonyult cardiovascularis szempontból is. Alkalmazásának módja (sc. injekció) és annak gyakorisága (fél évente) kedvező a beteg és az orvos számára is, amely a beteg együttműködése és a terápiához való hűség tekintetében lényeges. Mindezek alapján hatékony és biztonságos terápiás lehetőség az osteoporosis kezelésében.

Következtetések

Az antitest-terápia fejlődését a biológiai terápiák és a biotechnológia kísérleti és gyártási módszereinek fejlesztése tette lehetővé [28]. Büszkék lehetünk arra, hogy magát a biotechnológia szót és jelentését magyar tudós, *Erekly Károly* vezette be a tudományos életbe a múlt század elején. Az antitestekkel kapcsolatos kutatómunka több mint száz évre tekint vissza, és ezen az úton több, az orvostudomány számára meghatározó jellegű mérföldkő volt, amelyet két alkalommal Nobel-díjjal is jutalmaztak. Különösen nagy jelentőséggel bírt az immunglobulinok fizikokémiai tulajdonságának leírása, majd a transzgenikus állatok segítségével az antitestek

előállítás. A kedvezőbb hatás és kevesebb mellékhatás céljából teljesen humán, monoklonális antitestek gyártása is valóra vált, amelyhez a hibridizációs és XenoMouse-eljárások kifejlesztése jelentette a legfontosabb állomást. Jelenleg óriási gyakorlati jelentősége van annak, hogy lehetővé vált a teljesen humán, nagy specificitással és affinitással rendelkező monoklonális antitestek gyártása. Ezek közül a csontanyagcsere-betegségek kezelésében tudományos áttörést jelent, és a klinikai gyakorlat számára elérhető molekula a RANK/RANKL jelátviteli utat specifikus és reverzibilis módon gátló denosumab. A denosumab az osteoclastsejtekkel kapcsolatos patofiziológiai folyamatokon keresztül az egész csontrendszerben csökkenti a csontreszorpciót és ezáltal jelentősen mérsékli a csonttörések kockázatát. A készítmény teljesen humán monoklonális antitest jellege és nagy specificitása miatt mellékhatásprofilja is kedvező.

Érdekütközés

Kuluncsics Zénó és Kiss Zoltán az Amgen Kft. alkalmazottai.

Kiss Emese és Poór Gyula tagjai az Amgen Kft. Csontanyagcsere Tanácsadó Testületének és az Amgen Kft. felkérésére végzett tudományos munkáért honoráriumban részesülnek.

Irodalom

- [1] Walsh, G.: Biopharmaceutical benchmarks 2006. Nat. Biotechnol., 2006, 24, 769–776.
- [2] Bud, R.: History of biotechnology. Nature, 1989, 337, 10.
- [3] Fári, M. G., Kralovánszky, U. P.: The founding father of biotechnology: Károly (Karl) Ereky. Int. J. Horticult. Sci., 2006, 12, 9–12.
- [4] Grace, E. S.: Biotechnology unzipped. Promises and realities. 2nd edition. Joseph Henry Press, Washington, DC, 2006.
- [5] EMEA honlapja: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- [6] Sapir, T., Blank, M., Shoenfeld Y.: Immunomodulatory effects of intravenous immunglobulins as a treatment for autoimmune diseases, cancer and recurrent pregnancy loss. Ann. NY Acad. Sci., 2005, 1051, 743–778.
- [7] Carter, P.: Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. Nat. Rev. Cancer, 2001, 1, 118–129.
- [8] Kohler, G., Milstein, C.: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature, 1975, 256, 495–497.
- [9] Kretzschmar, T., von Rüden, T.: Antibody discovery: phage display. Curr. Opin. Biotechnol., 2002, 13, 598–602.
- [10] Kellermann, S.-A., Green, L. L.: Antibody discovery: the use of transgenic mice to generate human monoclonal antibodies for therapeutics. Curr. Opin. Biotechnol., 2002, 13, 593–597.
- [11] Mendez, M. I.: Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice. Nat. Genet., 1997, 15, 146–156.
- [12] Green, L. L.: Antibody engineering via genetic engineering of the mouse: XenoMouse strains are a vehicle for the facile generation of therapeutic human monoclonal antibodies. J. Immunol. Meth., 1999, 231, 11–23.
- [13] Lonberg, N.: Human antibodies from transgenic animals. Nat. Biotechnol., 2005, 23, 1117–1125.

- [14] *Haurum, J. S.*: Recombinant polyclonal antibodies: the next generation of antibody therapeutics? *Drug Discov. Today*, 2006, 11, 655–660.
- [15] *Weiner, L. M.*: Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J. Immunother.*, 2006, 29, 1–9.
- [16] *Ternant, D., Paintaud, G.*: Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2005, 5, S37–S47.
- [17] *Yang, X-D.*: Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2001, 38, 17–23.
- [18] www.asn-assn.org/ama/pub/category/13280.html.
- [19] *Boyle, W. J., Simonet, W. S., Lacey, D. L.*: Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003, 423, 337–342.
- [20] *Póór Gy.*: Osteoporosis és más metabolikus csontbetegségek a klinikai gyakorlatban. Medicina Kiadó Zrt., Budapest, 2010.
- [21] EMEA honlapja: http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf
- [22] *Bekker, J. P., Holloway, D. L., Rasmussen, A. S. és mtsai*: A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.*, 2004, 19, 1059–1066.
- [23] *McLung, M. R., Lewiecki, E. M., Cohen, S. B. és mtsai*: Denosumab in postmenopausal women with bone mineral density. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 821–831.
- [24] *Brown, J. P., Prince, R. L., Deal, C. és mtsai*: Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J. Bone Miner. Res.*, 2009, 14, 1–34.
- [25] *Kendler, D. L., Roux, C., Benhamou, C. L. és mtsai*: Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J. Bone Miner. Res.*, 2010, 25, 72–81.
- [26] *Cummings, S. R., Martin, J. S., McClung, M. R. és mtsai*: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 756–765.
- [27] *Genant, H. K., Engelke, K., Hanley, D. A. és mtsai*: Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*, 2010, 47, 131–139.
- [28] *Kleinberg, M., Mosdell, K. M.*: Current and future considerations for the new classes of biologicals. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 2004, 61, 695–708.

(Kiss Emese dr.,
Budapest, Frankel Leó út 38–40., 1023
e-mail: drkissmese@freemail.hu)

**A Komárom-Esztergom megyei Önkormányzat Szent Borbála Kórház
(2800 Tatabánya, Dózsa György út 77.) főigazgatója pályázatot hirdet
közalkalmazotti jogviszonyban betölthető álláshelyre **neurológus szakorvos** részére.**

Feladat: a munkaköri leírásban foglaltak alapján a szakirányú képesítésnek megfelelő szakorvosi tevékenység végzése.

Elsősorban szakorvosok jelentkezését várjuk, de jelentkezhetnek szakvizsga előtt állók is.

A jelentkezéshez csatolandók:

- a végzettséget igazoló okmányok másolata,
- működési nyilvántartás érvényesítéséről szóló határozat,
- működési nyilvántartás meghosszabbításához szükséges kreditpontok igazolása,
- OONYI könyv másolata,
- 3 hónapnál nem régebbi hatósági (erkölcsi) bizonyítvány,
- részletes szakmai önéletrajz,
- előadások, publikációk listája,
- hozzájárulás a pályázati anyag elbírálásában részt vevők betekintési jogához.

Jelentkezési határidő: 2011. január 13.

A pályázat elbírálása: a benyújtási határidőt követő 15 napon belül. Az állás a pályázat elbírálását követően azonnal betölthető.

A pályázati felhívás a KSZK honlapján is megtekinthető.

Bérezés: a Kjt., illetve megegyezés szerint.

Garzonházban férőhelyet biztosítunk.

A pályázati anyagot a Főigazgatói Titkárságra (a fentiekben megjelölt másolatokkal, önéletrajzzal együtt) *Dr. Fain András* orvos igazgatóhoz kérjük benyújtani. Telefon: 06-34/515-470

A borítékra kérjük ráírni: „Pályázat szakorvosi álláshelyre”