



Kutatások a hatékonyabb immunválaszért

Beszélgetés Kacs Kovics Imrével,
az ELTE Immunológiai Tanszékének munkatársával

– A transzgenikus állatokon végzett kísérleteikkel olyan eljárást dolgoztak ki, amelynek segítségével az ellenanyag-termelés hatékonysága javítható. A technika újszerűségét, eredetiségét mi sem bizonyítja jobban, mint az, hogy feltalálói és tudományos munkájuk elismeréseként Akadémiai Szabadalmi Nívódíjban részesültek.

Mi eljárásuk lényege, amit 2007-ben jelentettek be, és amit az Európai és Ausztrál Szabadalmi Hivatalok már szabadalmnak nyilvánítottak?

– Kutatásainkkal a biotechnológia rendkívül fontos szegmensében, az ellenanyagok előállítására terén értünk el ígéretes fejlesztést. Az ellenanyagok az immunválasz során termelődő molekulák, amelyek kórokozók, vagy védőoltások hatására termelődnek a lép, a nyirokcsomók B-limfocitáiban, majd ezt követően a vérben, nyirokban, nyálkahártyák felszínén találhatók meg, és a kórokozókhoz kapcsolódva részt vesznek azok megsemmisítésében.

Több mint 50 éve alkalmaznak emberi és állati vérből kivont ellenanyagokat terápiás célból, ilyenek a veszettség, a tetanusz vagy akár a kígyómérás elleni készítmények. Minthogy egy adott célponttal (antigén) szemben több B-limfocita is aktiválódik és termel ellenanyagot, a vérből kivont preparátum számos különböző molekulát tartalmaz (poliklonális ellenanyag). A poliklonális ellenanyagok fontos reagensai az orvosi diagnosztikának is, és nem hiányozhatnak egyetlen élettudományi laboratóriumból sem. Előnyük, hogy gyorsan előállíthatók, hátrányuk viszont, hogy minden egyedben eltérő az összetételük, azaz, ha egy preparátum

elfogy, akkor pontosan ugyanolyan nem lehet többé előállítani. A 80-as években két kutató olyan eljárást fejlesztett ki, amelynek révén az antigén-specifikus ellenanyagokat termelő B-limfociták mesterséges körülmények között olyan tumoros sejtje (hibridóma) változtathatók, amelyek folyamatosan osztódnak és megőrzik ellenanyag-termelő ké-



pességüket. Ennek köszönhetően mindig ugyanazt az ellenanyagot termelik, szóval monoklonálisak, ráadásul korlátlan mennyiségben. E monoklonális ellenanyagok alkalmazásával olyan áttűtő eredményeket értek el például a terápiában, hogy felfedezőit, George Köhler és César Milsteint 1984-ben felfedezésükért Nobel-díjjal jutalmazták.

Az ellenanyag-termelés attól függ, hogy milyen hatékonysággal ismeri fel az immunrendszer a kórokozót, vagy a vakcinában lévő antigént. Amennyiben a befecskendezett anyag jelentősen eltér a gazdaszervezet molekuláitól, akkor

számos B-limfocita aktiválódik, és viszonylag egyszerű lesz olyan hibridómát azonosítani, ami a kívánt ellenanyagot termeli. Sokszor azonban az antigén és a gazdaszervezet molekulái nagyon hasonlítanak egymásra, és ebben az esetben az immunrendszer csak nagyon kis hatékonysággal, vagy egyáltalán nem képes aktiválódni. Ez az alapja annak, hogy az immunrendszer egészséges emberekben nem támadja meg a saját szervezetet, vagyis immuntoleráns. Az ilyen célpontok ellen nagy nehézségekbe ütközik, sőt sokszor egyáltalán nem sikerül ellenanyagot előállítani, pedig azoktól igen jelentős terápiás hatásokat várnak.

Az általunk kifejlesztett genetikailag módosított (transzgenikus) állatok immunválasza sokkal hatékonyabb, mint a kontrolloké, és ennek köszönhetően nagyobb eséllyel alkalmazhatók akár terápiás ellenanyagok fejlesztésére is. A genetikai módosítás kromoszómális szinten történt, ezért ezek az állatok örökölték ezt a képességet.

– Milyen transzgenikus fajokkal sikerült a legjobb eredményeket elérniük kísérleteik során?

– Génmódosított, más néven transzgenikus állatokat már az 1980-as évek óta alkalmazzák vizsgálataikhoz a kutatók. A transzgenikus állatba olyan gént vagy géneket ültetnek be, amelyek más élőlényektől származnak. Ezzel az adott állaton tanulmányozhatóvá válik a beültetett gén működése. Így lehet például emberi betegségeket vizsgálni egérmódosított felhasználásával, de a közelmúltban így hozták létre olyan génmódosított egereket, sőt teheneket is, amelyek gyógyhatású emberi ellenanyagokat termelnek.

Munkatársaimmal korábban azt igyekeztük kideríteni, hogyan jut a tehén főcstejébe az értékes ellenanyag, amelyvel az újszülött borjak immunvédté válnak. E folyamat tisztázása olyan transzgenikus szarvasmarha előállításához vezethet, amelynek teje lényegesen nagyobb mennyiségű ellenanyagot, úgynevezett IgG-t tartalmaz, mint „normális” társaié, ami új, passzív immunterápiás lehetőséget nyújthat például fertőzések által kiváltott hasmenéses betegségek kezelésében. Vizsgálataink során az ellenanyag szervezetben belüli megoszlásában kulcsfontosságú molekula, az IgG-kötő újszülött kori Fc receptor (FcRn) szerepét tanulmányoztuk. Az igen költséges és számos technológiai nehézséget jelentő nagytestű állatok vizsgálata mellett olyan transzgenikus egérmódelleket hoztunk létre, amelyek a szarvasmarha FcRn-t is kifejezik. Ezeket vizsgálva vettük észre, hogy a fokozott mértékű FcRn kifejeződésének hatására az IgG lebomlása csökken, valamint az állatok immunválasz-képessége a sokszorosára fokozódik, amelynek hátterében az antigén-specifikus ellenanyagot termelő B-limfociták nagyfokú aktiválódása áll. Ezekről a felismerésekről szabadalmi bejelentést tettünk, amit időközben több helyen szabadalomnak nyilvánítottak. Az FcRn transzgenikus egérmódellekkel kapcsolatos adataink alapján eközben transzgenikus nyulakat is előállítottunk, és ezekben szintén fokozott ellenanyag-termelést mértünk.

– *Mennyiben hatásosabb az Önök által kidolgozott módszer az ellenanyag-termelésben, mint amit eddig ismerünk?*

– Az ellenanyag-termelés hatékonyságának fokozására korábban már több transzgenikus egeret is előállítottak, azonban a legtöbb ilyen állatban autoimmun betegség alakul ki (a szervezet a saját anyagaival szemben termel ellenanyagot) és ezért nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. Kutatásaink során mi nem tapasztaltunk ilyen problémát, ami talán annak köszönhető, hogy nem célzottan az immunválasz fokozása érdekében hoztuk létre ezeket az állatokat, és a véletlen szerencsésen segített (egyebek mellett ezért kaphattunk erre a felismerésre szabadalmi védeltséget is, mert korábban senki sem sejtette, hogy az FcRn részt vesz a B-limfociták aktiválásában). A transzgenikus egerek immunválaszának hatékonysága tehát többszörösére növekszik, azaz a vérben keringő értékes ellenanyag mennyisége 2–10-szeres, a kérdéses ellenanyagot termelő B-limfociták száma akár 3–5-szörös is lehet a kontrollállatok-

ban mért értékhez hasonlítva. Lényeges, hogy különösen akkor látunk nagyfokú különbséget a transzgenikus állatok javára, amikor az antigén az úgynevezett gyengén immunogén kategóriába tartozik, azaz a kontrollállatok nem, vagy alig termelnek ellenanyagot, illetve a monoklonális ellenanyagok előállításának alapját jelentő aktiválódott B-limfocitát. Eredményeinket számos tudományos cikkben publikáltuk és számos konferencián számoltunk be róluk.

Eljárásunk különösen az emberi ellenanyagokat termelő, úgynevezett humanizált állatokban lehet értékes, amelyek alkalmazásával olyan terápiás ellenanyagok állíthatók elő, amelyek az emberi szervezetben nem váltanak ki különféle mellékhatást. (Ha emberbe egérféhéjé fecskendeznek, akkor az ember immunrendszere ezt idegennek ismeri fel, és olyan ellenanyagokat termel, amely az egér ellenanyagait megköti, hatásukat semlegesíti.) Ismert, hogy az ilyen humanizált állatok immunválasza meglehetősen gyenge, fejlesztésünk tehát érdemi változást hozhat ezen a területen is.

– *Milyen területet forradalmasíthat eljárásuk a jövőben? A gyakorlati életben hol érezhető majd leginkább eredményeik hatása?*

– Az ellenanyagok, beleértve a monoklonális ellenanyagokat és a poliklonális ellenanyagokat is, több milliárd dolláros nemzetközi piaca folyamatosan és dinamikusabban bővül. Ezen a piacon az állati szervezetekben előállított ellenanyagok dominálnak, és ezért az állatok immunválaszának minősége rendkívül fontos e folyamatok során. Számos esetben az immunválasz mértéke elégtelen, vagyis gyengén immunogén az antigén, és a gyógyszer-, illetve diagnosztikumfejlesztés megakad. Az FcRn kifejeződésének fokozása transzgenikus állatokban jelentősen fokozza a gyengén immunogén antigének esetén is az ellenanyagok kifejlesztésének esélyét. Ez a tulajdonság nemcsak tudományos körökben, hanem a gyógyszeriparban is nagy érdeklődést váltott ki, illetve számos cég jelenleg is teszteli állataikat annak érdekében, hogy a gyengén immunogén terápiás célpontok esetén ellenanyagot tudjanak fejleszteni.

– *Több tudományterület kutatóinak összefogására és pénzre volt szükség ahhoz, hogy eredményes kutatómunkát folytathassanak...*

– A transzgenikus egereket korábbi munkahelyemen, a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar Élettani és Biokémiai Tanszékén dolgozó munkacsoportommal és a Mezőgazdasági Biotech-

nológiai Kutatóközpontból Bősze Zsuzsanna munkacsoportjával közösen hoztuk létre egy OMFB pályázat (Biotechnológia 1605/2002) révén. A transzgenikus egereket azután az Eötvös Loránd Tudományegyetem Immunológiai Tanszékén jellemeztük, és itt ismertük fel a szervezetükben zajló fokozott immunválaszt is. Ennek kapcsán tettük meg a szabadalmi bejelentést, amelynek tulajdonosa az ELTE és MBK. Bősze Zsuzsannával megalapítottuk az ImmunoGenes Kft-t, ami kizárólagos hasznosítási jogot kapott a két intézettől találmányunk hasznosítására. Az ötlet gazdasági hasznosítására több hazai és külföldi befektetőt tudtunk meggyőzni, illetve olyan nemzetközi szakemberekből álló menedzsmentet hoztunk létre, amely jelentős szakmai tapasztalattal és kapcsolatrendszerrel rendelkezik a biotechnológiai start-up cégek irányításában. Elnyertünk egy konzorciális NKTH pályázatot transzgenikus nyulak kifejlesztésére (OM-00117-00120/2008), illetve a Tg-nyulak ellenanyag-termelését egy speciális termék kapcsán is igazoltuk (KMOP-1.1.4-11/B-2011-0226). Az FcRn fokozott kifejeződésének pontos hatásmechanizmusát egy jelenleg is futó OTKA pályázat támogatja (K101364).

– *Milyen további kutatási terveik vannak?*

– Transzgenikus egereinket máris több olyan gyógyszeripari vállalat teszteli, amelyek humán terápiás ellenanyagot fejlesztenek, ilyen a Bristol-Myers Squibb, Amgen. Az eddigi eredmények alapján bízunk abban, hogy a továbbiakban a mi állatainkat is alkalmazzák a fontos terápiás fejlesztések során. Nagy az érdeklődés a transzgenikus nyulak iránt is, amelyeket reményeink szerint a közeljövőben tesztelnek majd szintén terápiás monoklonális ellenanyag-fejlesztés (ma már a nyulakból is lehet monoklonális ellenanyagokat előállítani), valamint kutatási reagensek előállítása céljából.

Az elmúlt hónapokban cégünk, az ImmunoGenes Kft ezekre a transzgenikus egerekre és nyulakra alapozva megindította a saját ellenanyag-fejlesztési tevékenységét. Egyfelől kutatóintézetek, például az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, illetve cégek számára állítunk elő ellenanyagokat, másfelől kutatási együttműködésben terápiás ellenanyagok előállítását kezdtük meg a New York University-vel.

A skót Roslin Intézettel közösen FcRn transzgenikus juhok létrehozásán dolgozunk, amelyek az egerekhez és nyulakhoz hasonlóan fokozott hatékonysággal termelnek majd ellenanyagokat.

Az interjút készítette:
KAPITÁNY KATALIN