

DAGANATELLENES IMMUNGLOBULIN E

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

Nemcsak hazánkban okoznak óriási egészségügyi problémát a rosszidulatú daganatok: világszerte intenzív kutatások folynak a leghatékonyabb kezelési eljárások megtalálására. Az egyik ilyen próbálkozás, hogy a sejtpusztító gyógyszert célzott módon, valamilyen daganat ellen előállított immunglobulin segítségével a daganatsejtre juttassuk, vagy olyan sejteket vonzunk a daganatra, amelyek fagocitózis vagy citotoxicitás révén képesek a daganatsejtek elpusztítására. Ezek a mesterségesen előállított, „szállító” immunglobulinok csaknem mindig valamelyik immunglobulin G (IgG) alosztályba tartoznak.

Forradalmian új megoldás volt az immunglobulin E (IgE) ilyen célú felhasználása. Büszkék lehetünk rá, hogy ehhez az alapot a Kanadában (Winnipeg) dolgozó *Berczi István* kollégánk megfigyelése adta. Ő (munkatársaival) azt állapította meg, hogy a vastagbélrákban szenvedő betegek egyharmadában tumorról reagáló IgE mutatható ki¹.

1991-ben (ugyancsak Winnipegben) *Nagy Éva* kolléganővel közösen, a világon elsőként egy olyan, emlőtumort kiváltó vírus elleni IgE alapú monoklonális ellenanyagot állítottak elő, mellyel az ezzel a vírussal megfertőzött egerek 50%-ában meg tudták akadályozni az emlőkarcinóma kialakulását². Ahhoz, hogy

egyáltalán létre tudjanak hozni monoklonális ellenanyagot, szükségük volt két alapvető ismeretre. Az egyik a human IgE-t jellemző éta lánc génjének pontos meghatározása volt³, a másik pedig az, hogy ezt az éta láncot E. colival szintetizálni is tudják⁴.

Magyar kollégáink úttörő munkáját követően a londoni King's College nemzetközi kutatócsoportja azt kezdte vizsgálni, hogy a daganatellenes küzdelemben az IgE alapú ellenanyagok jobb-e az IgG alapúaknál. Ők 1991-ben az egerek ovárium-karcinóma folát-receptora ellen állítottak elő egy IgE alapú ember-egér kiméra ellenanyagot (ezt MOv18 IgE-nek nevezték el)⁵, majd 1994-ben azt is bebizonyították, hogy ez az ellenanyag eredményesen használható az ovárium-karcinóma daganatsejtek megöléséhez⁶.

1999-ben létrehozta egy – ugyanezen receptor ellen kifejlesztett – IgG alapú ellenanyagot is, majd ezt összehasonlították az IgE alapúval. Ezt egyrészt szövettanilag, másrészt humán ovárium-karcinómával „megfertőzött” (immundefektusban szenvedő, SCID) egereken tesztelték. Megállapították, hogy a MOv18 IgE hatékonyabban pusztítja a tumor sejteket, mint a MOv18 IgG⁷.

2003-ban „nude” egereken (ezek is súlyos immundefektusban szenvednek) végzett kísérlet során azt is igazolták, hogy a humán monociták

sejtfelszínén nagy affinitású IgE receptorok vannak, és az IgE segítségével aktívan részt vesznek az antigén dependens citotoxicitásban (ADCC). A nude egereket emberi ovárium-karcinómával oltották be, majd az egyik kísérletben emberi fehérvérsejt keveréket, egy másikban emberi monocitákat adtak nekik, majd ezt az előkezelést kiegészítették MOv18 IgE-vel. Mindkét esetben azt tapasztalták, hogy emberi monociták vándoroltak a tumor belsejébe és megnőtt az egerek túlélési ideje. Ha az ováriumtumor sejteket *in vitro* emberi fehérvérsejt keverékkel vagy monocitákkal együtt tenyésztették, és MOv18 IgE-t adtak a tenyészethez, a monociták a tumor sejteket megölték és felfalták. Ez a tumorelles hatás hatékonyabb volt, mint az IgG alapú ellenanyagé⁸.

Azért a folát-receptort választották, mert 1991-ben *Campbell és munkatársai* megállapították, hogy a folát-receptor fehérjéje az ovárium-karcinóma jól használható markere⁹.

2007-ben azt vizsgálták, tényleg a monociták-e a leglényegesebb sejtek a tumor elleni küzdelemben, és ha igen, milyen módon fejtik ki kedvező hatásukat? Azt tapasztalták, hogy a monociták citotoxicitás és fagocitózis révén okozzák a daganat sejtek pusztulását, de mellettük az eozinofil sejtek is részt vesznek a MOv18 IgE által közvetített ováriumtumor sejt ellenes citotoxicitásban. Mindebből arra következtetnek, hogy az általuk előállított IgE alapú ellenanyag rá tud kapcsolódni a monocitákon és eozinofil sejteken lévő nagy affinitású IgE receptorra, és képes aktiválni ezeket a sejteket az ováriumtumor sejtek ellen¹⁰.

Ugyanez a munkacsoport 2009-ben az emberi emlőrák egyik formája ellen hozott létre egy humanizált IgE típusú ellenanyagot. A kiválasztott cél-antigén a human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu) volt. Egyrészt azért, mert ezt a receptort az emlőrákban szenvedők daganatsejtjein nagy koncentrációban lehet kimutatni, míg az egészséges sejteken alig jelenik meg, másrészt 1998 óta már létezett ez ellen a receptor ellen egy (herceptin néven) gyógyszerári forgalomban lévő, IgG1

alapú ellenanyag, a trastuzumab. *Hortobágyi Gabriel*, Houstonban dolgozó kollégánk egy szerkesztőségi közleményben így méltatta az e szerről beszámoló két publikációt: "Clearly, the results reported in this issue of the Journal are not evolutionary but revolutionary"¹¹. Vagyis az eredmények nemcsak a fejlődést tükrözik, de egyenesen forradalmiak.

A *Karagiannis és munkatársai* által előállított ellenanyag ehhez nagymértékben hasonló lett, azzal a különbséggel, hogy az immunglobulin nehézláncán lévő gamma-1 régiót egy epszi-lon láncsal helyettesítették. Az így előállított trastuzumab-IgE a tumor sejteket citotoxicitás révén pusztítja el (míg az IgG alapú fagocitózissal). Emellett a hízósejteket is a daganathoz gyűjti, majd aktiválja őket a degranulációjukat okozva, ezáltal fokozza a daganatsejtek ellen irányuló citotoxicitást¹².

A 2011-ig elvégzett kísérletek alapján bizonyított volt, hogy hatékony, IgE alapú ellenanyagot tudtak létrehozni szolid tumorok ellen is. A daganatsejtek elleni citotoxicitást (a speciálisan kifejlesztett IgE segítségével) elsősorban a gazda élőlény monocitái és eozinofil sejtjei hajtották végre. Fennállt (legalábbis elvileg) annak a veszélye, hogy a citokin felszabadulás nem csupán a daganatsejteken, hanem már a keringésben létrejön, és súlyos anafilaxiás reakciót okoz.

Ennek az elvi lehetőségnek sajnos egy gyakorlati példáját is megtalálták a szakirodalomban. A londoni Szent Márk Kórházban 2006 márciusában egy állatkísérletben veszélytelennek talált szerrel (humanizált anti-CD28 monoklonális ellenanyaggal) kezelték hat egészséges, fiatal férfi önkéntest (fázis 1 vizsgálatban). Erről a szerről (ami természetesen nem került forgalomba) annyit érdemes tudni, hogy a T-limfocitákat (elsősorban a Th₂- és a Treg-sejteket) stimulálta, átmeneti limfocitózist okozva. A szer intravénás beadása után 90 percen belül mind a hat önkéntes nagyon súlyos, intenzív osztályon történő kezelést igénylő állapotba került. Valamennyiüknél súlyos generalizált

gyulladás lépett fel vérnyomáseséssel, súlyos tüdőgyulladással, vesekárosodással, disszemi-nált intravaszkuláris koagulációval. A nagyon erélyes, több mint kéthetes kezelésnek hála, valamennyien túléltek a gyógyszer kipróbálását¹³.

A humán ovárium-karcinóma antigén folát-receptora ellen kifejlesztett egér/humán IgE kiméra ellenanyag (MOv18 IgE) elvileg kizárólag a folát-receptor egy bizonyos szakaszával tud kapcsolatba lépni, ennek ellenére nem volt lehetetlen, hogy embereken esetleg nem kívánt általános anafilaxiás reakciót okozhat.

A King's College munkacsoportja 2011-ben azt vizsgálta, hogy az általuk előállított IgE alapú ellenanyag (a MOv18 IgE) okoz-e bazofil sejt degranulációt a daganat target nélkül is, vagy nem. Ehhez egyrészt patkány bazofil leukémia sejtenyészetet, másrészt egészséges véradóktól és ovárium-karcinómában szenvedő betegektől származó bazofil sejteket vizsgáltak. Azt tapasztalták, hogy a MOv18 IgE hozzáadása után nem történt meg a bazofil sejt degranuláció, sőt a sejtek aktivációja sem (azaz nem került a felszínükre CD63 marker). Ebből arra következtettek, hogy a MOv18 IgE által kiváltott effektor-sejt (pl. monocita, eozinofil sejt) aktiváció csakis a daganatsejten történik meg és nem a keringésben¹⁴.

Ez érthető is, hiszen az IgE rá tud ugyan kapcsolódni az effektorsejtekre, de azok aktivációját csakis akkor tudja elérni, ha a másik végével a számára „kijelölt” antigénre (azaz a daganatsejt valamilyen markerére) tud kötődni. Azért patkány és nem egér leukémia sejteket használtak, mert a patkányokon ugyanazokon a sejteken van nagy affinitású IgE receptor, mint az embereken, másrészt a patkány IgE molekulája jobban hasonlít az emberire, mint az egéré.

Az emberi IgE nem tud kötődni az egér IgE receptorára, míg a patkányéra tud. Az Fc receptor struktúrájuk is különbözik. Az egéré mindig tetramer, az emberé trimer is lehet. Egerekben az Fc receptor csak a hízósejteken

és bazofil leukocitákon expresszálódik, míg embereken és patkányokban ezek mellett az eozinofil sejteken, monocitákon és makrofágokon is¹⁵.

2017-ben Karagiannis munkacsoportja az addig végzett kísérleteik alapján összefoglalta az általuk előállított MOv18 IgE ellenanyag tumorelles aktivitásának módját. Bizonyították, hogy előnyösebb, mint az IgG alapú. Hatására a monociták és makrofágok a tumorba vándorolnak és ott fejtik ki citotoxikus és fagocita aktivitásukat (egyébként az IgE hasonlóan hat a paraziták ellen is). Ellenanyaguk a monocitákon fokozza a tumor nekrosis faktor (TNF- α) kiválasztást és az MCP-1 expressziót mind a monocitákon, mind a tumor sejteken¹⁶. Az MCP-1-ről tudni kell, hogy a makrofágok daganathoz vándorlását segíti elő.

2018 decemberében (az *Allergy*-ben) publikált kísérletükkel még egyszer azt bizonyították be, hogy az általuk előállított IgE alapú kiméra ellenanyag veszélytelenül adható embereknek is. Patkányokat „fertőztek meg” tumorral, majd igen nagy adag (50 mg/kg/hét) rMOv18 IgE-vel kezelték őket. Ennek hatására a tumor növekedése megállt, a TNF- α szint emelkedett (a TNF- α felel a tumorelles és antiparazita aktivitásért). Toxikus vagy allergiás mellékhatás még ezen óriási adag mellett sem volt. E kísérlet alapján megállapították, hogy az rMOv18 IgE alkalmas a humán kipróbálásra¹⁷. ■

IRODALOM

1. Berczi I, Holford-Strevens V, Warsi ZH, et al. Tumor-reactive IgE antibodies in plasma of patients with gastrointestinal carcinomas. *Cancer Immunol Immunother* 1983; 14: 180-190.
2. Nagy E, Berczi I, Sehon AH. Growth inhibition of murine mammary carcinoma by monoclonal IgE antibodies specific for the mammary tumor virus. *Cancer Immunol Immunother* 1991; 34: 63-69.

3. Kenten JH, Molgaard HV, Houghton M, et al. Cloning and sequence determination of the gene for the human immunoglobulin e chain expressed in a myeloma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 6661-69.
4. Kenten J, Heim B, Ishizaka T, et al. Properties of a human immunoglobulin e-chain fragment synthesized in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 2955-60.
5. Coney LR, Tomassetti A, Carayannopoulos L, et al. Cloning of a tumor-associated antigen: MOv18 and MOv19 antibodies recognize a folate-binding protein. *Cancer Res* 1991; 51: 6125-6132.
6. Coney LR, Mezzanzanica D, Sanborn D, et al. Chimeric murine-human antibodies directed against folate binding receptor are efficient mediators of ovarian carcinoma cell killing. *Cancer Res* 1994; 54: 2448-2455.
7. Gould HJ, Mackay GA, Karagiannis SN, et al. Comparison of IgE and IgG antibody-dependent cytotoxicity in vitro and in a SCID mouse xenograft model of ovarian carcinoma. *Eur J Immunol* 1999; 29: 3527-3537.
8. Karagiannis SN, Wang Q, East N, et al. Activity of human monocytes in IgE antibody-dependent surveillance and killing of ovarian tumor cells. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1030-1040.
9. Campbell IG, Jones TA, Foulkes WD, Trowsdale J. Folate-binding protein is a marker for ovarian cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 5329-5338.
10. Karagiannis SN, Bracher MG, Hunt J, et al. IgE-antibody-dependent immunotherapy of solid tumors: cytotoxic and phagocytic mechanisms of eradication of ovarian cancer cells. *J Immunol* 2007; 179: 2832-2843.
11. Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1734-1736.
12. Karagiannis P, Singer J, Hunt J, Gan SKE et al. Characterisation of an engineered trastuzumab IgE antibody and effector cell mechanisms targeting HER2/neu-positive tumor cells. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 915-930.
13. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN 1412. *N Engl J Med* 2006; 355: 1018-1028.
14. Rudman SM, Joseph DH, Cambrook H, et al. Harnessing engineered antibodies of the IgE class to combat malignancy: initial assessment of FcεR1-mediated basophil activation by a tumour-specific IgE antibody to evaluate the risk of type 1 hypersensitivity. *Clin Exper Allergy* 2011; 41: 1400-1413.
15. Dombrowicz D, Quatannens B, Papin JP, et al. Expression of a functional FcεRI on rat eosinophils and macrophages. *J Immunol* 2000; 165: 1266-1271.
16. Karagiannis SN, Joseph DH, Bax HJ, Spicer JF. Therapeutic IgE antibodies: harnessing a macrophage-mediated immune surveillance mechanism against cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 2779-2783.
17. Joseph DH, Nakamura M, Bax HJ, et al. An immunologically relevant rodent model demonstrates safety using a tumour-specific IgE. *Allergy* 2018; 73: 2328-2341.

AMEGA FÓRUM

www.amegaforum.hu



DEBRECEN
2020. január 31. – február 1.

PÉCS
2020. április 3-4.

BUDAPEST
2019. október 11-12.