

Akadémiái-Szabadalmi Nívódíj – 2012

Beszélgetés Kacs Kovics Imrével, az ELTE Immunológiai Tanszékének kutatójával

– *A transzgénikus 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 Akadémiái Szabadalmi Nívódíjban részesültek.*

Mi eljárásuk lényege, amit 2007-ben jelentettek be, és amit az Európai és az Ausztrál Szabadalmi Hivatal már szabadalomnak nyilvánított?

– Kutatásainkkal a biotechnológia rendkívül fontos szegmensében, az ellenanyagok előállítása 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 vérnyirokban, szövetközi térben, nyálkahártyák felszínén található 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 kígyómarás 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 reagensei 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 sejtté (hibridóma) változtathatók, amelyek folyamatosan osztódnak és megőrzik ellenanyag-termelő képességüket. Ennek köszönhetően mindig ugyanazt az ellenanyagot termelik, szakszóval monoklonálisak, ráadásul korlátlan mennyiségben. E monoklonális ellenanyagok alkalmazásával olyan átütő eredményeket értek el például a terápiában, hogy felfedezőit, George Köhlert 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 ütköznek, sőt sokszor egyáltalán nem sikerül ellenanyagot előállítani, pedig azoktól igen jelentős terápiás hatásokat várnak.

Az általunk kifejlesztett genetikailag módosított (transzgénikus) 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 örökítik ezt a képességet.

– *Milyen transzgénikus fajokkal sikerült a legjobb eredményeket elérniük kísérleteik során?*

– Génmódosított, más néven transzgénikus állatokat már az 1980-as évek óta alkalmazzák vizsgálataikhoz a kutatók. A transzgén 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 egérmodellek felhasználásával, de a közelmúltban így hoztak létre olyan génmódosított egereket, sőt teheneket is, amelyek gyógyhatású emberi ellenanyagokat termelnek.

Munkatársaimmal korábban azt igyekeztünk kideríteni, hogyan jut a tehén főcstejébe az értékes ellenanyag, amellyel az újszülött borjak immunvédelemre válnak. E folyamat tisztázása olyan transzgénikus 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, úgynevezett Fc receptor (FcRn) szerepét tanulmányoztuk. Az igen költséges és számos technológiai nehézséget jelentő nagytestű állatok vizsgálata mellett olyan transzgénikus egérmodelleket 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 háttérében az antigén-specifikus ellenanyagot termelő B-limfociták nagyfokú aktiválódása áll. Ezekről a felismerésekről szabadalmi bejelentést tettünk, amit időközben több helyen szabadalomnak nyilvánítottak. Az FcRn transzgénikus egérmodellekkel kapcsolatos adataink alapján eközben transzgénikus nyulakat is előállítottunk, és ezekben szintén fokozott ellenanyag-termelést mértünk.

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

– Az ellenanyag-termelés hatékonyságának fokozására korábban már több transzgénikus 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 azonban 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 védettséget is, mert korábban senki sem sejtette, hogy az FcRn részt vesz a B-limfociták aktiválásában). A transzgénikus 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 kontrollállatokban mért értékhez hasonlítva. Lényeges, hogy különösen akkor látunk nagyfokú különbséget a transzgénikus 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 állatoknál lehet értékes, amelyek alkalmazásával olyan terápiás ellenanyagok állíthatók elő, amelyek az emberi szervezetben nem váltanak ki különféle mellékhatást. (Ha emberbe egérfehérjét 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 dinamikusan bővül. Ezen a piacon az állati szervezetekben előállított ellenanyagok dominálnak, és ezért az állatok immunválaszának minősége rendkívül fontos a folyamatok során. Számos esetben az immunválasz mértéke elégtelen, vagyis gyengén immunogén az antigén, és a gyógyszer-, illetve diagnosztikum-fejlesztés megakad. Az FcRn kifejeződésének fokozása transzgénikus 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 állatainkat 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 transzgénikus egereket korábbi munkahelyemen, a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar Élettani és Biokémiai Tanszékén dolgozó munkacsoportommal és a Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóközpontból Bősze Zsuzsanna munkacsoportjával közösen hoztuk létre egy OMFB pályázat révén. A transzgénikus 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 az 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, amelynek jelentős szakmai tapasztalata és kapcsolatrendszere van a biotechnológiai start-up cégek irányításában. Elnyertünk egy konzorciális NKTH pályázatot transzgenikus nyulak kifejlesztésére, illetve a Tg-nyulak ellenanyag-termelését egy speciális termék kapcsán is igazoltuk. Az FcRn fokozott kifejeződésének pontos hatásmechanizmusát egy jelenleg is futó OTKA pályázat támogatja.

– *Milyen további kutatási terveik vannak?*

– Transzgenikus egereinket máris több olyan gyógyszeripari vállalat teszteli, amelyek humán terápiás ellenanyagot fejlesztenek, ilyen a Bristol-MyersSquibb, az 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 céljából (ma már a nyulakból is lehet monoklonális ellenanyagokat előállítani).

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