



Przeciwciała monoklonalne – zastosowanie w medycynie

Marcin Zieliński, Andrzej Plucienniczak

Zakład Bioinżynierii, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków, Warszawa

Uses of monoclonal antibodies in medicine

Summary

This review article describes uses of monoclonal antibodies (mAb) in medicine as therapeutics. It contains information about the method of monoclonal antibodies production, types of their modifications and nomenclature. We show examples of mAb application in therapies.

Key words:

monoclonals, antibodies, therapeutics.

1. Wprowadzenie

Pierwsza publikacja, w której opisano sposób wytwarzania przeciwciał monoklonalnych (mAb, ang. *monoclonal antibodies*) ukazała się w 1973 r. Jej autorzy – Jerrold Schwaber i Edward Cohen przedstawili proces produkcji przeciwciał monoklonalnych w komórkach hybrydowych, powstałych z połączenia komórek nowotworowych mysiej linii szpiczaka (rodzaj nowotworu wywodzącego się z szeregu rozwojowego limfocytów B) i ludzkich limfocytów krwi obwodowej (1). Ponieważ w opisanych doświadczeniach użyto ludzkich komórek, praca ta budziła kontrowersje, była jednak szeroko cytowana ze względu na przedstawioną w niej nową technologię. Ostatecznie opracowanie metody produkcji mAb zostało przypisane G. Köhlerowi i C. Milsteinowi w 1975 r., którzy w 1984 r. otrzymali za to odkrycie Nagrodę Nobla z medycyny i fizjologii (2). Przeciwciała monoklonalne jako wysoce specyficzne, skierowane przeciwko jednemu

Adres do korespondencji

Marcin Zieliński,
Zakład Bioinżynierii,
Instytut Biotechnologii
i Antybiotyków,
ul. Starościńska 5,
02-516 Warszawa.

epitopowi, stały się niezastąpionym narzędziem w badaniach naukowych, diagnostyce i immunoterapii.

2. Otrzymywanie przeciwciał monoklonalnych

Georges Köhler i César Milstein z Uniwersytetu Cambridge w Anglii opracowali metodę produkcji przeciwciał monoklonalnych opierającą się na połączeniu (fuzji) mysich komórek myeloma z mysimi limfocytami B, wytwarzającymi specyficzne przeciwciała. Zamyśl tej metody polega na połączeniu komórki nowotworowej, która nadaje hybrydzie cechę „nieśmiertelności” (zdolności do nieograniczonej liczby podziałów) z limfocytym B produkującym konkretne przeciwciało. Pierwszym etapem w produkcji mAb jest immunizacja zwierzęcia, np. myszy (podanie antygeny, przeciwko któremu chcemy otrzymać przeciwciało). Następnie ze śledziony myszy izoluje się komórki plazmatyczne (dojrzałe limfocyty B) produkujące żądane przeciwciała. Kolejnym etapem jest przeprowadzenie fuzji komórek plazmatycznych z komórkami nowotworowymi szpiczaka. Powstałe w ten sposób komórki noszą nazwę hybrydoma. Ostatnim etapem jest selekcja komórek hybrydoma i hodowla wybranego klonu wytwarzającego żądane przeciwciała.

W celu wywołania fuzji mieszaninę komórek poddaje się działaniu substancji ułatwiających zlepianie się błon komórkowych, np. glikol polietylenowy (PEG), lizolecytyna. Fuzji ulega tylko część komórek i tylko w części przypadków fuzja dotyczy limfocytów B i komórek szpiczaka, ponieważ mogą się też połączyć dwa limfocyty lub dwie komórki szpiczaka. Jeżeli chodzi o wybór odpowiednich komórek szpiczaka, to najlepiej nadają się komórki na tyle niezróżnicowane lub nieprawidłowe, że wytwarzają tylko pojedyncze łańcuchy albo w ogóle nie wytwarzają przeciwciał, gdyż te mogłyby „zanieczyścić” przeciwciała monoklonalne, które chcemy uzyskać. Poza tym wskazane jest, aby komórki szpiczaka miały jakiś defekt metaboliczny, np. niemożność syntezy pewnego istotnego do ich życia enzymu. Najczęściej stosuje się linie z uszkodzonym genem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HGPRT), która bierze udział w syntezie puryn. W przypadku zastosowania komórek HGPRT⁻ należy dodać do podłoża aminopterynę, która uniemożliwia zajście syntezy puryn inną ścieżką metaboliczną. Dzięki temu można pozbyć się tych komórek szpiczaka, które nie uległy fuzji z limfocytami B. Po krótkim okresie hodowli przeżyją tylko te hybrydy, które otrzymają niezbędny enzym od limfocytów. Limfocyty, które nie uległy fuzji giną spontanicznie, jeżeli pożywka nie zawiera specjalnych czynników pobudzających ich wzrost. W związku z tym płyn hodowlany nie może zawierać cytokin, które utrzymują przy życiu limfocyty B. Po kilku dniach hodowli zawiesiny komórek rozcieńcza się do takiego stopnia, żeby otrzymać pojedyncze hybrydoma w osobnych dołkach na płytkach do hodowli komórek. Po pewnym czasie płyn hodowlany z poszczególnych studzienek bada się na obecność poszukiwanych przeciwciał. Przeciwciała

z określonego dolka są wytwarzane przez komórki powstałe z jednej hybrydy, są zatem przeciwciałami monoklonalnymi (3-7).

3. Budowa i rodzaje przeciwciał

Wszystkie przeciwciała mają podobną budowę. Są to białkowe cząsteczki o masie 150-970 kDa swym kształtem przypominające literę „Y”, złożone z czterech łańcuchów peptydowych. Dwa z tych łańcuchów, określane mianem ciężkich są dłuższe i połączone ze sobą wiązaniami dwusiarczkowymi. Pozostałe dwa łańcuchy, nazywane lekkimi są związane z łańcuchami ciężkimi również za pomocą mostków dwusiarczkowych. Obydwa łańcuchy ciężkie w danej cząsteczce są identyczne, podobnie jest z łańcuchami lekkimi. Każdy łańcuch posiada część stałą, która jest taka sama we wszystkich przeciwciałach danej klasy (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) oraz część zmienną, różniącą się wśród przeciwciał o różnej swoistości. Część zmienna łańcucha ciężkiego nosi nazwę VH (ang. *variable heavy*), zaś łańcucha lekkiego – VL (ang. *variable light*). Części stałe obu typów łańcuchów są oznaczone następującymi symbolami: CH (ang. *constant heavy*) (łańcuch ciężki) i CL (ang. *constant light*) (łańcuch lekki), przy czym każda domena części stałej łańcucha ciężkiego jest oznaczona cyfrą. W budowie przeciwciał wyróżniamy region Fc – region krystalizujący (ang. *fragment crystallizable region*) i Fab – fragment wiążący antygen (ang. *fragment antigen binding*). W skład fragmentu Fc wchodzi wyłącznie część stała łańcuchów ciężkich, zaś w skład fragmentu Fab – fragment części stałej łańcucha ciężkiego oraz kompletne łańcuchy lekkie. Każde z ramion przeciwciała zawiera zatem część wiążącą antygen, zwaną paratopem, który złożony jest zarówno z fragmentów łańcuchów ciężkich, jak i lekkich (3).

Biotechnologia dostarczyła naukowcom narzędzi do tworzenia innego typu przeciwciał, a mianowicie do łączenia przeciwciał z innymi związkami chemicznymi, co pozwala na poszerzenie ich właściwości i zastosowań. Przedstawiamy główne sposoby ich modyfikacji:

a. Immunotoksyny – są to połączenia przeciwciał z toksynami. Zasada działania takich koniugatów polega na tym, że po przyłączeniu się do danego antygeny, np. do komórki nowotworowej, toksyna może zniszczyć komórkę niosącą ten antygen. W ten sposób mogą być niszczone określone komórki bez uszkodzenia innych komórek organizmu. Toksyny używane do konstrukcji immunotoksyn należą do grupy peptydów, które katalitycznie wpływają na inhibicję etapu elongacji w procesie syntezy białek w komórce (8). Używane są następujące toksyny: a) pochodzenia roślinnego – rycyna, abryna, modecyna, gelonina, saporyna, wiskumina, (3,8,10), b) pochodzenia bakteryjnego – egzotoksyna A *Pseudomonas aeruginosa*, dyfterotoksyna, (3,8-10), c) pochodzenia grzybowego – α -sarcyna, α -amanityna (3).

b. Połączenie przeciwciał monoklonalnych z lekami – takiego rodzaju przeciwciała tworzy się w podobnym celu, co immunotoksyny. Dzięki temu możliwe jest

dostarczenie leku bezpośrednio do chorej tkanki czy narządu. W ten sposób zużywa się mniejszą dawkę leku oraz ogranicza jego efekty uboczne, co w przypadku np. chemioterapii ma duże znaczenie. Przykłady leków używanych w tych koniugatach to: metotreksat, adriamycyna, daunorubicyna, mitomycyna C (3).

c. Połączenie przeciwciał monoklonalnych z izotopami – takie koniugaty umożliwiają miejscowe napromieniowanie komórek nowotworowych. Umożliwia to zmniejszenie dawki promieniowania oraz bardziej precyzyjne naświetlenie. Ponadto, używając detektorów promieniowania, możliwe jest także zidentyfikowanie miejsc występowania przerzutów, zwłaszcza w postaci bardzo małych guzków, niewykrywalnych innymi metodami (3,11-13).

4. Nazewnictwo przeciwciał monoklonalnych

W nazewnictwie mAb stosuje się specjalny system tworzenia nowych nazw ustalony zgodnie z zasadami United States Adopted Name (USAD). Początek nazwy nie ma specjalnego znaczenia, ale powinien być unikatowy dla danego przeciwciała i jest z reguły zastrzeżony dla producenta. Następnie dodaje się człon określający ogólnie stan chorobowy lub cel molekularny, dla którego dane przeciwciała zostało wytworzone (tab. 1). Kolejnym elementem jest przyrostek określający pochodzenie przeciwciała (tab. 2). Na końcu występuje niezmienny człon –mab (14,15).

Tabela 1

Nazewnictwo przeciwciał monoklonalnych – człony określające cel molekularny

-vir- wirusowe (viral)	nowotwory:
-bac- bakteryjne (bacterial)	-col- jelito grube (colon)
-lim- odpornościowe (immune)	-mel- czerniak (melanoma)
-les- wrzody / ubytki pochodzenia infekcyjnego (infectious lesions)	-mar- rak piersi (mammary)
-circ- sercowo-naczyniowe (cardiovascular)	-got- rak jąder (testis)
-fung- antygrzybicze (antifungal)	-gov- rak jajników (ovary)
-ner- neurologiczne (neurologic)	-pr(o)- rak prostaty (prostate)
-kin- interleukiny (interleukins)	-tum- różne (miscellaneous)
-mul- mięśniowe (musculoskeletal)	
-os- kostne (bone)	

Tabela 2

Nazewnictwo przeciwciał monoklonalnych – człony określające pochodzenie przeciwciała

u – ludzkie (human)
o – mysie (mouse)
a – szczurze (rat)

Tabela 2 cd.

zu – humanizowane (humanized)
e – chomicze (hamster)
i – ssaki naczelne (primate)
xi – chimeryczne (chimeric)
axo – szczurzo-mysie (rat / mouse)
xizu – kombinacja łańcuchów humanizowanych i chimerycznych

Na przykład Trastuzumab: *tras-* + *-tu(m)-* + *-zu-* + *-mab* („humanizowane” przeciwciało przeciwko guzom), Abciximab: *ab-* + *-ci(r)-* + *-xi-* + *-mab* (chimeryczne przeciwciało mające wpływ na system sercowo-naczyniowy).

5. Problemy związane z terapią mAb

Pewnym problemem w zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych w medycynie jest to, że są one produkowane głównie z wykorzystaniem myszy. Mimo że mysie przeciwciała są bardzo podobne do ludzkich, to ich zastosowanie może stanowić kłopot w terapii. Ludzki układ immunologiczny rozpoznaje mysie przeciwciała jako obce, co powoduje, że produkowane są ludzkie antymysie przeciwciała (HAMA, ang. *Human Anti-Mouse Antibodies*) i terapeutyczne przeciwciała są szybko usuwane z organizmu, co wyklucza długotrwałą terapię. Dodatkowo tworzą się kompleksy immunologiczne, które mogą powodować uszkodzenie nerek. Rozwiązaniem tego problemu mogłoby być wytwarzanie ludzkich przeciwciał poprzez immunizację ludzi, ale ze względów etycznych człowieka nie uczuła się po to, aby otrzymać odpowiednie limfocyty (3). Inne metody na zmniejszenie immunogenności, a co za tym idzie wydłużenie okresu półtrwania w organizmie przeciwciał mysich przyniosła inżynieria genetyczna. W 1988 r. Greg Winter ze wsp. opracował metodę produkcji przeciwciał „humanizowanych” („uczłowieczonych”). Wykorzystując metody inżynierii genetycznej (reakcję odwrotnej transkryptazy, PCR i nadekspresję w komórkach ssaczycy) wprowadzono techniki „humanizacji” przeciwciał. Są to przeciwciała, w których tylko sekwencje DNA kodujące regiony hiperzmiennie (regiony części przeciwciała znajdujące się w obrębie regionu zmiennego łańcuchów lekkiego i ciężkiego, charakteryzujące się bardzo dużą zmiennością sekwencji aminokwasowej dla odmiennych części) pochodzą od myszy, a reszta genu immunoglobulinowego jest pochodzenia ludzkiego. Tak przygotowane przeciwciało w około 95% jest przeciwciałem ludzkim, co znacznie wpływa na zmniejszenie niebezpieczeństwa uczulenia pacjenta na obce białko. Pierwszym „humanizowanym” przeciwciałem był Zenapax (daclizumab), zarejestrowany w 1997 r. przez amerykańską agencję FDA (ang. *Food and Drug Administration*). Drugim typem są przeciwciała chimeryczne, w których sekwencje kodujące części stałe pochodzą od człowieka, nato-

miast sekwencje odpowiadające za części zmienne łańcuchów ciężkich i lekkich są pochodzenia mysiego (16-19). W takim przeciwciele około 75% stanowi białko ludzkie. Jeszcze bardziej zaawansowanymi konstruktami są przeciwciała domenowe. Są to fragmenty przeciwciał z których usunięto łańcuchy lekkie, a zostawiono jedynie części łańcuchów ciężkich z regionami determinującymi komplementarność (CDR, ang. *Complementarity Determining Regions*). Ze względu na znacznie mniejszą masę cząsteczkową przeciwciała te łatwo i szybko wnikają do tkanek, ale mają też wady polegające na tym, że mogą agregować i krótko utrzymują się w organizmie pacjenta. Kolejną modyfikacją są przeciwciała klasy Fab. Są to fragmenty Fab z odciętym regionem Fc, w których występuje tylko region wiążący antygen. Te przeciwciała również dzięki swoim małym rozmiarom mogą szybciej docierać do celu i nie aktywują tak silnie układu odpornościowego pacjenta. W celu zwiększenia ich okresu półtrwania do kilku dni stosuje się ich pegylowanie, czyli kowalencyjne wiązanie przeciwciała z polietylenem glikolu, co zmniejsza również ich immunogenność. Najnowszą klasą przeciwciał będących w fazie badań są nanoprzeciwciała. Swoją nazwę wzięły stąd, że mają wielkość kilku nanometrów. Pomysł na stworzenie takich przeciwciał wziął się po odkryciu, że przeciwciała u zwierząt lamowatych (wielbłądy, lamy) są pozbawione łańcuchów lekkich. Nanoprzeciwciała to wyizolowane z łańcuchów ciężkich same regiony hiperzmiennie, które dodatkowo można humanizować. Ludzkie przeciwciała o wysokim powinowactwie otrzymywane są również z myszy transgenicznych, u których „wyłączono” ich geny immunoglobulinowe i wprowadzono geny ludzkich przeciwciał. Immunizacja takich myszy pozwala na uzyskanie hybrydomy w ciągu 2-4 miesięcy. Ta metoda umożliwia produkcję ludzkich immunoglobulin, które nie wymagają dalszej obróbki. Otrzymywaniem myszy transgenicznych zajmują się dwie firmy, a mianowicie Medarex (HuMab-Mouse) i Abgenix (Xenomouse) (20-22).

6. Zastosowanie mAb w medycynie – przykłady

Przeciwciała monoklonalne znalazły zastosowanie głównie w:

- a) chorobach autoimmunizacyjnych,
- b) terapii nowotworów,
- c) transplantologii,
- d) chorobach układu krążenia,
- e) chorobach układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej,
- f) chorobach układu krwiotwórczego,
- g) chorobach układu nerwowego i narządów zmysłów.

Pierwszym terapeutycznym przeciwciałem monoklonalnym zatwierdzonym w 1986 r. przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*) było przeciwciało IgG2a CD3 o nazwie muromonab (Orthoclone OKT3). Lek ten znalazł zastosowanie w transplantologii, u pacjentów, którzy wykazywali oporność na steroidowe leki przeciwzapalne

(23,24). Obecnie mAb znalazły zastosowanie w ponad trzydziestu terapiach, a kilkaset jest w fazie badań klinicznych, większość w chorobach nowotworowych i autoimmunologicznych (16,23). Oto przykłady zastosowania mAb w leczeniu:

***mAb jako czynniki immunosupresyjne:**

1. Abatacept [Orencia] – białko fuzyjne zawierające fragment przeciwciała IgG1 wiążący cząsteczkę CD28 połączony z antygenem CTLA-4 efektorowych limfocytów T, zatwierdzone przez FDA w 2005 r. do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). W badaniach klinicznych II i III stopnia potwierdzono skuteczność tego przeciwciała w terapii RZS (25).

2. Adalimumab [Humira] – przeciwciała IgG1 skierowane przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów TNF-alfa, zatwierdzone w 2002 r. do stosowania w leczeniu RZS i choroby Leśniowskiego-Crohna (26).

3. Alefacept [Amevive] – zatwierdzone przez FDA w 2003 r. do leczenia łuszczycy, białko fuzji posiadające fragment przeciwciała przeciw ludzkiemu antygenowi funkcji leukocytów-3 (LFA3), które hamuje aktywację limfocytów efektorowych (27).

4. Alemtuzumab [Campath] – przeciwciała przeciwko cząsteczce różnicowania CD52, stosowane od 2001 r. w leczeniu przewlekłych białaczek limfocytarnych CLL typu B (28).

5. Basiliximab [Simulect] – zatwierdzone przez FDA w 1998 r. do stosowania w transplantologii. Przeciwciała antyreceptor interleukiny 2 (IL-2) na cytotoksycznych limfocytach T hamujące proliferację limfocytów cytotoksycznych, co zmniejsza ryzyko odrzucenia przeszczepu przez układ immunologiczny biorcy (29).

6. Daclizumab [Zenapax] – przeciwciała skierowane przeciw receptorowi interleukiny 2, zatwierdzone przez FDA w 1997 r. Znalazło zastosowanie w zapobieganiu odrzucania przeszczepu nerek, w stwardnieniu rozsianym, anemii aplastycznej i łuszczycy (30).

7. Eculizumab [Soliris] – zatwierdzone przez FDA w 2000 r. do stosowania w rzadkiej postaci anemii hemolitycznej, napadowej nocnej hemoglobinurii, przeciwciała anty-C5. Hamuje rozszczepienie białka C5 w układzie dopełniacza, co zapobiega tworzeniu się prozapalnych składników układu dopełniacza (31).

8. Etanercept [Enbrel] – przeciwciała przeciwko receptorowi czynnika nekrotycznego nowotworów TNF-alfa. Zarejestrowane w 1998 r. do leczenia RZS i łuszczycy (32).

9. Infliximab [Remicade] – skierowane przeciwko czynnikowi TNF-alfa, zatwierdzone w 1998 r. i stosowane głównie w leczeniu RZS, łuszczycy i choroby Leśniowskiego-Crohna (33).

10. Muromonab [Orthoclone OKT3] – pierwsze przeciwciała monoklonalne zatwierdzone w 1986 r. skierowane przeciwko cząsteczce różnicowania CD3 wykazujące działanie immunosupresyjne. Znalazło zastosowanie w zapobieganiu reakcjom odrzucenia przeszczepów nerek, serca czy wątroby (34).

11. Omalizumab [Xolair] – przeciwciała IgG1 blokujące interakcję przeciwciał IgE z receptorami komórek dendrytycznych, mastocytów i bazofili. Zatwierdzone przez FDA w 2004 r. do leczenia astmy.

***mAb jako czynniki przeciwnowotworowe:**

12. Bevacizumab [Avastin] – przeciwciało przeciw naczyniowemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostowemu (VEGF), blokujące interakcję tego czynnika z receptorem kinazy tyrozynowej. Zatwierdzone w 2004 r. do leczenia raka jelita grubego jako czynnik antyangiogeny (35).

13. Cetuximab [Erbix] – przeciwciało zatwierdzone w 2004 r. do leczenia raka jelita grubego, głowy i szyi. Blokuje receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), którego nadekspresję obserwuje się w przypadku wymienionych rodzajów nowotworów (36).

14. Gemtuzumab [Mylotarg] – przeciwciało anti-CD33 połączone z cytotoksycznym antybiotykiem – kalicheamycyną, która wiąże się z DNA powodując pęknięcie podwójnych nici i śmierć komórek. Zatwierdzone przez FDA w 2000 r. do leczenia ostrych białaczek mieloidalnych u osób starszych (37).

15. Rituximab [Rituxan] – przeciwciało skierowane przeciwko antygenowi CD20 limfocytów B, zatwierdzone w 1997 r. do leczenia chłoniaków nieziarnicznych typu B (38).

16. ^{131}I -Tositumomab [Bexxar] – znakowane radioizotopem przeciwciało anti-CD20 limfocytów B oraz komórek nieziarnicznych chłoniaków typu B, zatwierdzone w 2003 r. do leczenia chłoniaków (39).

17. Trastuzumab [Herceptin] – zarejestrowane w 1998 r. przeciwciało przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostowego 2 (HER-2), którego nadekspresję obserwuje się w około 25% przypadków raka piersi. Nadekspresja HER-2 wiąże się z procesem angiogenezy i przerzutami nowotworu. Trastuzumab znalazło zastosowanie w leczeniu przerzutów raka piersi (35).

***mAb mające inne zastosowania:**

18. Abciximab [Reopro] – przeciwciało przeciwko receptorowi agregacji płytek krwi (kompleks glikoprotein IIb i III), zatwierdzone przez FDA w 1994 r. do stosowania w chorobach sercowo-naczyniowych w celu hamowania krzepnięcia krwi.

19. Palivizumab [Synagis] – skierowane przeciwko białku F wirusa syncytium (RSV, ang. *Respiratory Syncytial Virus*) i stosowane w profilaktyce infekcji dróg oddechowych u wcześniaków i niemowląt. Zatwierdzone przez FDA w 1998 r. (40).

20. Ranibizumab [Lucentis] – wiąże czynnik wzrostowy VEGF, zarejestrowane w 2006 r. do leczenia degeneracji plamki żółtej (41).

Przeciwciała monoklonalne znalazły także zastosowanie w diagnostyce medycznej. Podajemy przykłady takich zastosowań (20):

1. Arcitumomab [CEA-Scan] – przeciwciało przeciw antygenowi karcynoembryonalnemu (CEA) znakowane radioaktywnym izotopem technetu (^{99}Tc), stosowane do diagnostyki raka jelita grubego i odbytu.

2. ^{99}Tc -Bectumomab [LymphoScan] – stosowane w radioimmunoscintygrafii chłoniaków nieziarnicznych typu B (NHL, ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*).

3. ^{111}In -Capromab pendetide [Prosta Scint] – przeciwciało rozpoznające wewnątrzkomórkową część błonowego antygenu prostaty PSMA (ang. *Prostate Specific Membrane Antigen*), stosowane w diagnostyce raka prostaty.

4. ^{111}In -Igovomab [Indimacis 125] – przeciwciało przeciw antygenowi CA 125, mające zastosowanie w diagnostyce nowotworów jajników.

5. ^{99}Tc -Nofetumomab Merpentan [Verluma] – przeciwciało stosowane w diagnostyce drobnokomórkowego raka płuc, wątroby, piersi, żołądka, pęcherza, jajników, trzustki.

6. ^{111}In -Satumomab pendetide [Oncoscint] – przeciwciało anty-TAG 72 stosowane do diagnozowania raka jelita grubego, odbytu i raka jajników.

7. ^{99}Tc -Sulesomab [LeukoScan] – przeciwciało rozpoznające glikoproteinę powierzchniową NCA-90 granulocytów, mające zastosowanie w diagnostyce zapalenia wyrostka robaczkowego.

8. ^{99}Tc -Votumumab [Humaspect] – przeciwciało przeciwko nowotworowemu antygenowi CTAA (ang. *Cytokeratin Tumor-Associated Antigen*) stosowane do diagnozowania raka jelita grubego.

7. Podsumowanie

Doświadczenia w otrzymywaniu i zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych w różnych terapiach przekraczają 20 lat. Z kilkuset wyprodukowanych przeciwciał monoklonalnych do celów leczniczych stosuje się około 30 zarejestrowanych przeciwciał terapeutycznych i diagnostycznych, a w fazie badań klinicznych II i III stopnia znajduje się około 200 biofarmaceutyków. Jest to intensywnie rozwijający się dział biotechnologii i farmacji. Przewiduje się, że do końca 2010 r. rynek tych biofarmaceutyków wzrośnie o 50%, a wpływy firm farmaceutycznych za terapeutyczne przeciwciała monoklonalne sięgną 30 miliardów USD (42).

Literatura

1. Schwaber J., Cohen E. P., (1973), *Nature*, 244, 444-447.
2. Köhler G., Milstein C., (1975), *Nature*, 256, 495-497.
3. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., (2002), *Immunologia*, PWN, Warszawa.
4. Goding J. W., (1983), *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, Academic Press, New York.
5. Zola H., (1987), *Monoclonal Antibodies: A manual of techniques*, CRC Press, Boca Raton, Florida.
6. Hurrell J. G. R., (1981), *Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications*, CRC Press, Boca Raton, Florida.
7. Littlefield J. W., (1964), *Science*, 145, 709.
8. Hertler A. A., Frankel A. E., *Journal of Clinical Oncology*, vol. 7, 1932-1942.
9. Pastan I. H., (1993), *Cancer Detect Prev.*, 17(2), 289-293.
10. Theuer C. P., Pastan I., (1993), *American Journal of Surgery*, 166(3), 284-288.
11. Bruland O. S., (1995), *Acta Oncol.*, 34, 1085-1094.
12. Buchsbaum D. J., (1995), *Cancer Research*, 55, 5729-5732.

13. Goldenberg D. M., (2002), *Journal of Nuclear Medicine*, 43, 5, 693-713.
14. AMA(USAN) Monoclonal Antibodies. United States Adopted Names (2007-08-07).
15. Guidelines on the Use of International Nonproprietary Names (INN's) for Pharmaceutical Substances, (1997), 27-28.
16. Ross J. S., Gray K., Gary S., Worland P. J., Rolfe M., (2003), *American Journal of Clinical Pathology*, 119(4), 472-485.
17. Riechmann L., Clark M., Waldmann H., Winter G., (1988), *Nature*, 332, 323-327.
18. Carter P., Presta L., Gorman C. M., et al., (1992), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 4285-4289.
19. Presta L. G., Lahr S. J., Shields R. L., et al., (1993), *Journal Immunology*, 151, 2623-2632.
20. Ball S., (2007), *Zumaby – terapeutyczne przeciwciała monoklonalne*, Wydawnictwo Medyk Sp. z o.o. Warszawa.
21. Kelley R. F., (1996), *Protein Engineering and Practice*, Eds. Clelend J. L., Craik C. S., Willey-Liss, New York, 399-434.
22. Adair J. R., Bright S. M., (1995), *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 4, 863-870.
23. Stern M., Herrmann R., (2005), *Critical Review Oncology Hematology*, 54, 11-29.
24. Hooks M. A., Wade C. S., Millikan W. J., (1991), *Pharmacotherapy*, 11, 26-37.
25. Weisman M. H., Durez P., Hallegua D., et al., (2006), *Journal of Rheumatology*, 33, 2162-2166.
26. Hanauer S. B., Sandborn W. J., Rutgeerts P., et al., (2006), *Gastroenterology*, 130, 323-333.
27. Goffe B., Papp K., Gratton D., (2005), *Clinical Therapy*, 27, 1912-1921.
28. Robak T., (2005), *Transfusion Apheresis Science*, 32, 33-44.
29. Liossis S. N. C., Tsokos G. C., (2005), *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 116, 721-729.
30. Waldmann T. A., (2007), *Journal of Clinical Immunology*, 27, 1-18.
31. Hillmen P., Young N. S., Schubert J., et al., (2006), *N. Engl. J. Med.*, 355, 1233-1243.
32. Goffe B., Cather J. C., (2003), *Journal of American Academy Dermatol.*, 49, 105-111.
33. Maser E. A., Vilella R., Silverberg M. S., Greenberg G. R., (2006), *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 4, 1248-1254.
34. Webster A., Pankhurst T., Rinaldi F., et al., (2006), *Cochrane Database Syst Rev.*, 19, CD004756.
35. Bernard-Marty C., Lebrun F., Awada A., Piccart M. J., (2006), *Drugs*, 66, 1577-1791.
36. Kalofonos H. P., Grivas P. D., (2006), *Current Top. Med. Chem.*, 6, 1687-1705.
37. Brethon B., Auvrignon A., Galambrun C., et al., (2006), *BMC Cancer*, 6, 172.
38. Eisenberg R., Looney R. J., (2005), *Clinical Immunology*, 117, 207-213.
39. Macklis R. M., (2006), *Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 66, S30-S34.
40. Kokai-Kun J. F., Mond J. J., (2004), *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 1, 475-481.
41. Brown D. M., Kaiser P. K., Michels M., et al., (2006), *N. Engl. J. Med.*, 355, 1432-1444.
42. Walsh G., (2005), *Trends Biotechnol.*, 23, 553-558.