

ANTİKOR SORUNU VE MONOKLONAL ANTİKORLARIN ÜRETİLMESİ



Antikor Sorunu ve Monoklonal Antikorların Üretilmesi

Merve Çalışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

GİRİŞ

1984'te César Milstein, Niels Jerne ve Georges Köhler, "Üreme ve kontroldeki özgüllüğe ilişkin teoriler" isimli çalışmalarıyla Nobel Ödülü'nü aldılar. Bu bağışıklık sistemi ve monoklonal antikorların üretimi ilkesinin keşfiydi. Üç bilim insanı da 'antikor sorunu' diyebileceğimiz şeyle bağlantılıdır. Bununla, herhangi bir bireyin herhangi bir antijene karşı bu kadar çok farklı antikoru, antijenler evrenine karşı bu kadar çok antikoru nasıl yapabildiğinin ve bu tür antikorların zamanla nasıl aviditelerinde olgunlaştığının kapsamlı açıklamasını kastediyoruz. Sunum konuşmasında Profesör Hans Wigzell, Niels Jerne'den modern immünolojide, bağışıklık sisteminin yabancı antijenlere, doğal olarak üretilen antikorlar (reseptörler) arasından seçilen antijenlere karşı bağışıklık tepkileri oluşturma kapasitesinde önceden kararlı olduğunu önermekten sorumlu olan büyük teorisyen olarak bahsetti. Bu teori, daha sonra Jerne'nin seçimin işe yaradığını açıklamak için Jerne'nin fikrini genişleten Frank MacFarlane Burnet tarafından önerilen klonal seçim teorisinin temelini oluşturdu; klonal olarak dağıtılmış lenfosit reseptörlerinin seviyesi. Wigzell ayrıca Jerne'nin diğer iki teorisine atıfta bulundu; bunlardan biri, timusta bağışıklık sisteminin 'adaptif' hücrelerinin gelişmesi için "itici bir güç olarak sözde transplantasyon antijenlerine atıfta bulunuyor. Bu teorisinin etkisiyle, diğerleri önerilenlerin çoğunun yanlış olduğunu savundular. Jerne'nin üçüncü teorisi, "ağ teorisi", kendi zamanında etkili gibi görünse de, geriye dönüp bakıldığında, geçerliliğini yitirmedi. Bağışıklık sistemine ilişkin kalıcı bir içgörü mirasıydı. Wigzell, Georges Köhler ve César Milstein'a atıfta bulunarak, monoklonal antikorların üretimi için hibridoma tekniğinin geliştirilmesinin, antikorların sağlık hizmetleri ve araştırmalarda kullanımında nasıl devrim yarattığını açıklıyor. Belirli bir yapı için kişiye özel uyum sağlayan nadir antikorların artık büyük miktarlarda nasıl yapılabileceği biliniyordu. Ana hibridoma hücrelerinin ana hücre bankalarında nasıl depolanabileceği ve dünya çapında kullanımı ve daha önce bir teşhiste karşılanmamış kesinlik ve tedavi için yeni olanaklar sunuluyordu. Her iki bilim insanı için de monoklonal antikorların keşfi, "antikor sorununu" açıklamaya yönelik amansız arayışlarının bir sonucuydu. İnsanlığa bu kadar büyük fayda sağlayacak yeni araçlar ve ilaçlar üretme planları hiçbir zaman planlarında yoktu, ancak bunlar tamamen temel bir bilimsel soru sormanın bir yan ürünü olarak ortaya çıktı. Her biri çok farklı kişiliklere sahip olan üç bilim adamı da, bilimsel gerçeklerin keşfi için tek bir yaşam tarzı tarifi olmadığını açık kanıtlarını sunuyor.

ÖDÜL KAZANANLARIN BİYOGRAFİLERİ



Son zamanlarda, bize iki 'resmi' biyografi sağlandı. Bize Jerne ve Köhler'in yaşamları hakkında fikir verdiler. César Milstein'ın David Secher tarafından yazılmış kısa bir biyografisi Oxford Dictionary of National Biography'de (ODNB) bulunabilir.

NIELS JERNE



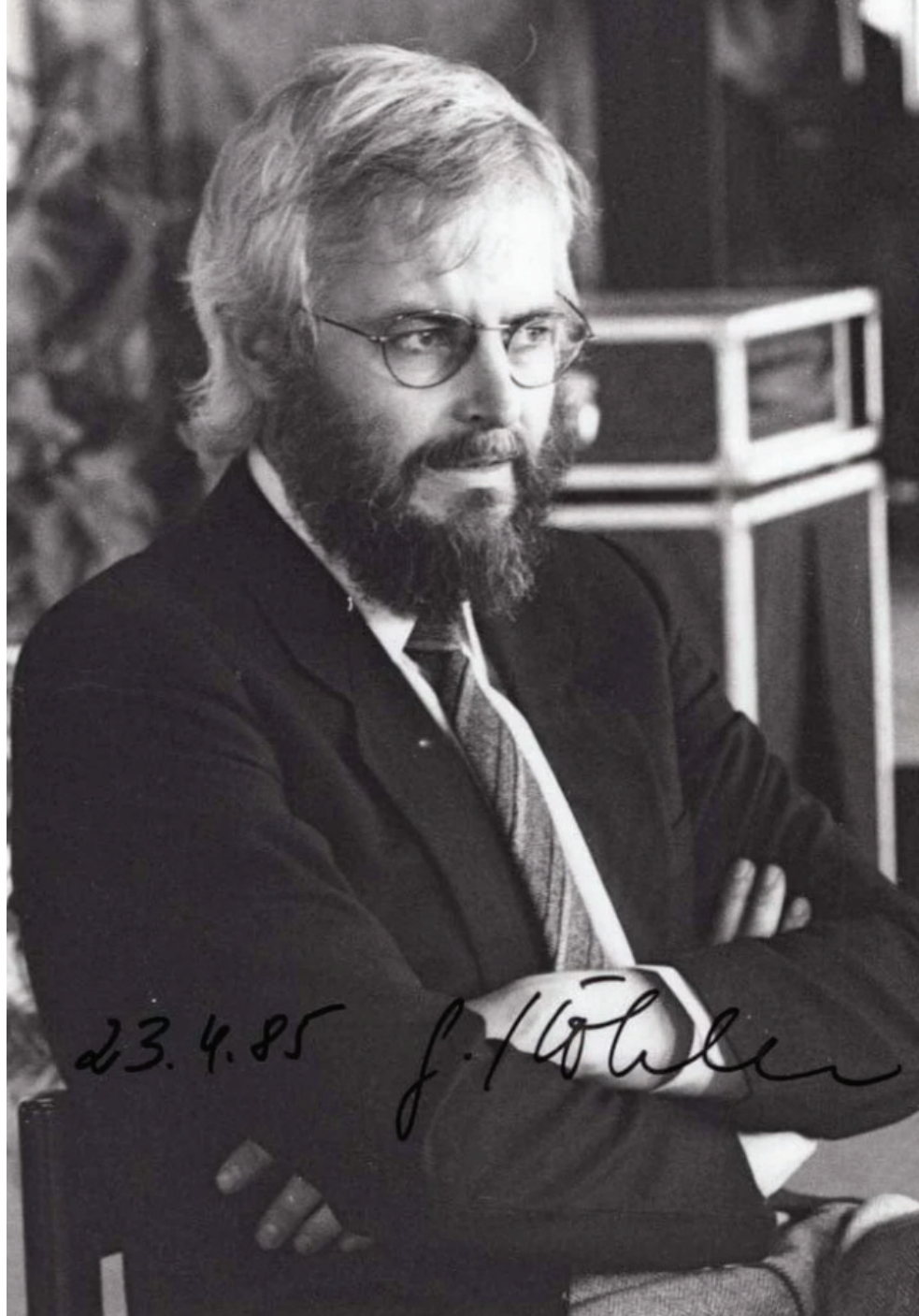
Jerne, Danimarka asıllı Hans Jensen ve Elsie Marie Jerne'nin oğlu olarak 23 Aralık 1911'de Londra'da doğdu. Aile kısa süre sonra Niels'in büyüdüğü Hollanda'ya taşındı. Lisansını 1928'de Rotterdam'da aldı ve biraz isteksizce Leiden Üniversitesi'nde iki yıl fizik eğitimi gördü. Muz şirketi Elders and Fyffe ile üç yıl çalıştıktan sonra Kopenhag'a taşındı, evlendi ve Hollandalı bir sanatçı olan Tjek ile bir aile kurdu. Orada, babasının altında et endüstrisinde çalışmak da dahil olmak üzere bir dizi ücretli faaliyete girmeden önce eğitimine geçici bir süre devam etti ve ardından, biyoistatistik ve seroloji alanında kendini eğittiği ve ilk olarak bulunduğu Serum Enstitüsü'nün antikor ürünleriyle uğraşan standardizasyon bölümüne girdi. Babası aileyi desteklemeye devam ettiği için hiçbir zaman gerçekten zorluk yaşamadı, ancak bu desteğe rağmen bir kariyer seçimi yapması uzun zaman almış gibi görünüyor.

Sonunda tıp eğitimini tamamlamaya karar verdi ve Danimarka Serum Enstitüsünde antikor sorununa olan ilgisinin başladığı bir doktora tezini tamamladı. Thomas Söderqvist, "Troubled Life of Niels Jerne" adlı eserinde bize bir tablo sunuyor. Kendini deneysel bilime kaptırmak istemeyen, ancak immünolojinin 'büyük' sorunlarını anlamak için teorik bir yaklaşıma motive olan birinin tablosu. Pek çok yetenekli takipçiyi etkileyebilmesine ve ilham vermesine rağmen, belki de sağlam bir anavatan eksikliğinin bir yansıması olan bir "dışarıda" hissini dile getirdi. Biraz karmaşık kişisel hayatı, bağışıklık sistemi hakkındaki bazı fikirleriyle bağlantılı olarak görülüyor, belki de birbirine bağlanan ağlara veya dille analogilere olan tutkusunu açıklıyor. Görünüşe göre monoklonal antikorların uygulanmasına ilgi duymuyordu. Tamamlayıcı sistem ve bağışıklık sisteminin bir hastalığı olarak AIDS ve moleküler biyolojinin ortaya çıkan ilkelerine sınırlı referans (şanki özel bir

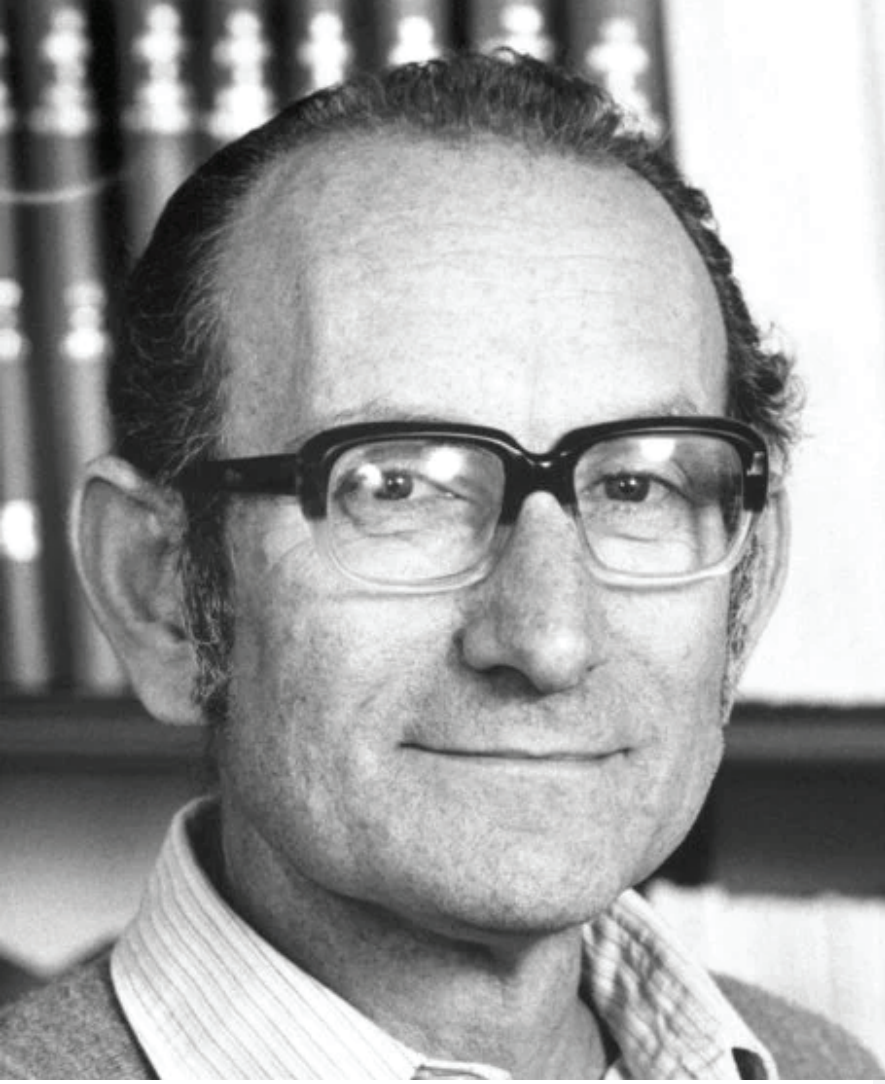
entelektüel yol sunmuyormuş gibi), onun apaçık zekası göz önüne alındığında biraz şaşırtıcı. Zamana meydan okuyan tek bir teori varken, monoklonal antikorlar tanımlandıklarında Jerne'nin Nobel Ödülü için bir seçim olup olmayacağı merak ediliyordu. Jerne'nin bir karizması vardı ve uluslararası araştırma topluluğu tarafından beğenildi, bu yüzden Basel İmmünoloji Enstitüsü'ne bir dizi dikkate değer bilim adamını çekebildi ve büyük keşiflerin ortaya çıktığı entelektüel ortamı sağladı. "Antikor sorunu" çerçevesinde moleküler biyologlar Charles Steinberg ve Sosumu Tonegawa'yı devreye soktu ve bunun sonucunda Tonegawa, bir B hücreindeki bir antikor zincirini kodlayan genetik bilginin genomik DNA'daki iki ayrı genetikten yeniden düzenlendiğini saptadı. Jerne'nin ilk üyelerinden biri, seyreltme analizini sınırlayarak, B hücrelerinin belirli antijenlere yanıt vermek üzere önceden kararlı olduğunu açıkça ortaya koyan ve genomik DNA'yı ölçebilen Çek bilim adamı Ivan Lefkovits'ti. Belki de Jerne'nin teorilerinin cesareti birçok kişiye ustaca deneyler yapma konusunda ilham verdi ve sadece bu bile tek başına ödülü hakettiğinin bir kanıtı değil miydi? Jerne'nin ilk üyelerinden bir diğeri, çok sonra dümeni Jerne'den devralan Fritz Melchers'di. Genç Georges Köhler'i yüksek lisans öğrencisi olarak işe alan Melchers'di. Köhler'in doktora projesi, B-galaktosidaz proteininin belirli bir kısmına yapılabilen antikorların çeşitliliğini araştırmaktı ve bu yolla Köhler, antikor sorununa girişini buldu. Son zamanlarda immünolog Klaus Eichmann Georges Köhler'in bilimsel yaşamının mükemmel bir biyografisini yazdı ve normalde çok özel olan bu adamın özel niteliklerine bir göz atmamızı sağladı.

GEORGES KÖHLER

Georges Köhler, 17 Nisan 1946'da Münih'te doğdu. Alman baba Karl ve Fransız anne Raymonde'un biricik oğullarıydı. On yaşındayken aile Almanya içinde Strasbourg yakınlarındaki Fransa sınırına taşındı. Lise sicili dikkat çekici bir şekilde ayırt edilemezdi. 1965 yılında lisans eğitimini tamamladıktan sonra yakınlardaki Freiburg'daki Albert-Ludwigs Üniversitesi'nde biyoloji okumaya devam etti. Diploma çalışmasının bir parçası olarak E.coli'de DNA onarımını etkileyen mutasyonları inceledi ve sonunda diplomasını 1971'de tamamladı ve çoğundan biraz daha uzun sürdü. O zamanki profesörü Rainer Hertl'in tavsiyesi üzerine Köhler, potansiyel bir yüksek lisans öğrencisi olarak Fritz Melchers ile Basel Enstitüsü ile tanıştırdı. Her halükarda, Köhler'in laboratuvara yaklaşımı biraz rahattı ve Enstitü'nün bilim adamlarının çoğuna özgü değildi. Bununla birlikte, Enstitü'nün entelektüel değerleri onda kaybolmadı ve mutant antikör üreten hücreleri izole etmek için (o zamanlar faj bilim adamları arasında çok popüler olan) dalgalanma analizlerini kullanma potansiyeli, kendisinin ve Melchers'ın fark ettiği bir şeydi. Ne yazık ki, zamanın teknolojisi normal B hücrelerinin analizine uygun değildi.



CÉSAR MILSTEIN



César Milstein, 8 Ekim 1927'de Arjantin, Bahia Blanca'da Arjantin göçmeni Yahudi bir ailenin üç oğlunun ortancası olarak dünyaya geldi. Tıp Fakültesi'nde Biyokimya Profesörü olan Profesör Stoppani'nin yönetimi altında, eşi Celia ve kendisinin klinik biyokimya yaparak yarı zamanlı çalışarak üretebileceklerinden başka hiçbir ekonomik des-

teği olmadan doktora derecesine almaya çalıştı. Tezi enzim kinetiği üzerineydi. Daha sonra Cambridge Biyokimya Departmanında bir enzimolog olan Malcolm Dixon'ın gözetiminde çalışması için British Council Bursu kazandı. Fosfoglukomutaz enziminin metal aktivasyonunun mekanizması üzerinde çalışırken, 1960 yılında doktorasını

tamamladıktan sonra kısa süreli bir randevu aldığı Fred Sanger ile işbirliği yaptı. Daha sonra kendi grubunu yönetmek için Arjantin'e döndü. Liberal entelektüellere ve bilim adamlarına yönelik siyasi zulüm, istifasını zorladı ve 1963'te, o zamanlar Tıbbi Araştırma Konseyi'nin yeni kurulan Moleküler Biyoloji Laboratuvarı'nda Protein Kimyası Bölümü Başkanı olan Fred Sanger ile çalışmaya geri döndü. Sanger'in önerisini takiben Milstein, ilgisini enzimlerden antikorlara ve özellikle de antikor sorununa kaydırды. Aynı zamanda bir teorisyen olarak yetenekli olmasına rağmen Milstein, veri üretmek için deneylere güçlü bir inanca sahipti ve güçlü geçmişi biyokimya ve protein sıralamasında önemli keşifler yapmak için iyi bir konumdaydı. Antikor sorununa olan ilgisi, sırasıyla 1966 ve 1970'te Sydney Brenner ve Alan Munro ile birlikte yazdığı iki etkili incelemede iyi bir şekilde ortaya konmuştur. 1971'de David Secher ile birlikte miyelom hücrelerindeki mutasyonu inceleyerek antikor sorununa saldıran ve 1973'te Richard Cotton ile miyelom hücre hatlarında immünoglobulin genlerinin ekspresyonunu incelemek için hücre füzyon teknolojisini tanıtan Milstein'di. Bilimsel repertuarını hızla gelişen moleküler biyoloji teknolojilerine uyum sağlayacak şekilde uyarlaması da Milstein'in takdirine bağlıydı, bu da RNA kodlayan immünoglobulin zincirlerinin izolasyonu üzerine ilk makalelerin ortaya çıkmasına neden oldu. RNA'ya yapılan bu akınlarda bile, protein salgılanması için geniş etkileri olan bir keşif olan, salgılanan immünoglobulinlerin lider dizisinin keşfi gibi bazı ufuk açıcı keşifler geldi. Monoklonal antikorların temelleri bu bilimsel arka plan üzerinde atıldı.

ANTİKOR SORUNU



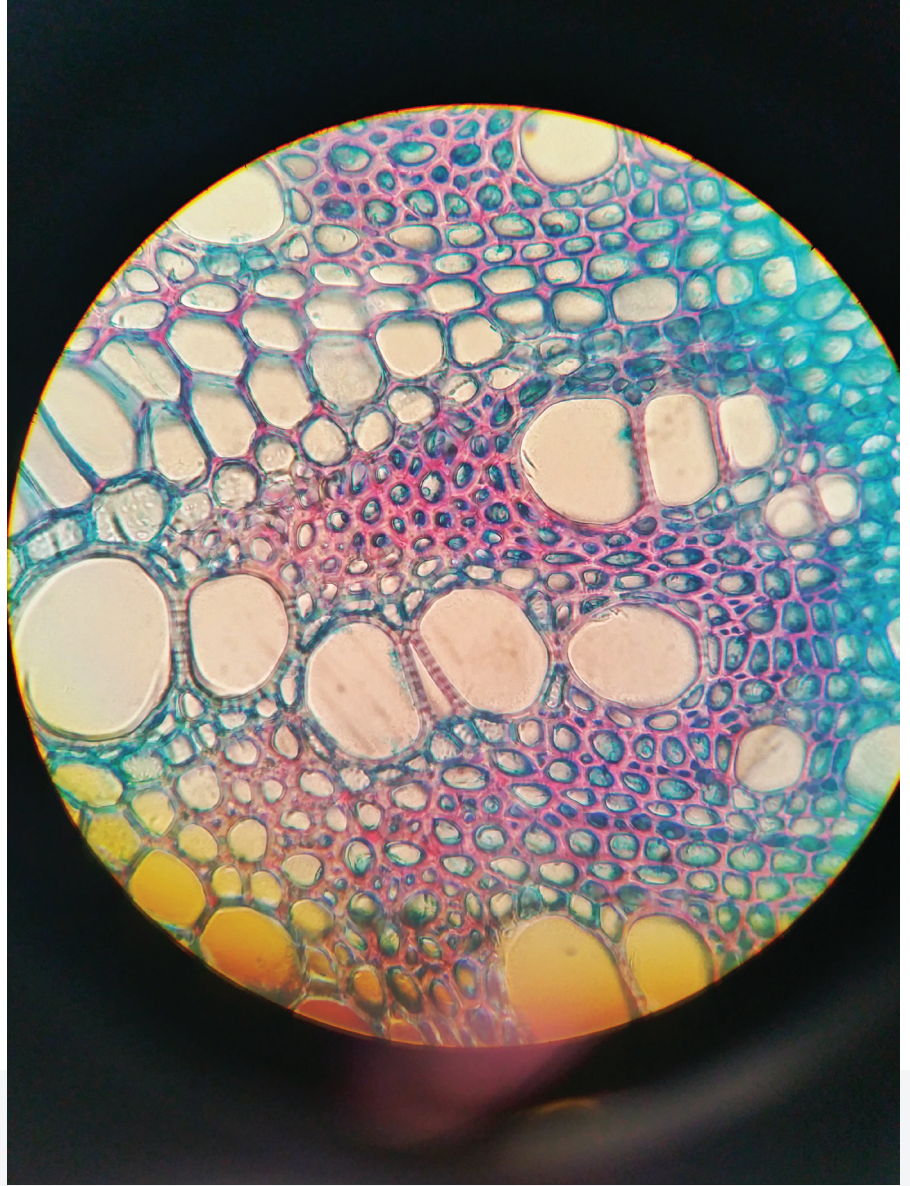
O halde, bu üç Ödülü Sahibini çeken bu "antikor sorunu" neydi? Basitçe söylemek gerekirse, immünologlar farelerin, atların, koyunların ve insanın çok çeşitli yabancı antijenlere karşı çok sayıda farklı antikor yapabildiğini uzun zamandır biliyorlar. Karl Landsteiner bize, bu tür antikorların, tetikleyici antijen için çok sıkı bir uyum gösterebileceğini öğretti. Diğerleri, bu uyumun, bağışıklık tepkisi olgunlaştıkça veya başka bir antijen aşısı ile güçlendirildikten sonra daha da artabileceğini öğretti. Biz ayrıca antikorların sınıf içinde birincil yanıtlarda IgM'den sonraki yanıtlarda IgG'ye geçebildiği uzun zamandır bilinmektedir. Genetik kodun DNA temelini anlamamızdan önce bile, üretebileceğimiz tüm olası antikorları kodlayan sınırsız bir gen seti olduğunu hayal etmek çok zordu - bunlar zayıf uyum veya sıkı uyumdu. Bu, pek çok ünlü bilim insanının antikorlar için "öğretici" teoriyi savunmasına yol açtı - yabancı antijenin, etrafında yeni oluşan bir antikor molekülünün şeklini tanımlayacağı bir şablon oluşturacağı ve daha sonra sonsuza kadar bu şekle bağlı kalacağıydı. Şimdi, eksiksiz hayvan genomları hakkındaki bilgimizle, antikor repertuarı problemine uyum sağ-

lamak için bunun gibi çok sayıda antijene karşı antikorlar ürettiğimizi fark edebiliriz. Antijen bağlama bölgeleri, özellikle (siyah) aşırı değişken bölgelerde, antikordan antikora değişir. "Antikor sorunu" mu? O bağışıklık sisteminin, geniş antijen evrenine karşı bu kadar çok antikor yapmak için genetik bilgiyi nasıl elde ettiğiyle ilgili. Genlerin tümü genomda mı kalıtlıydı, yoksa çeşitliliği yaratan somatik olaylar mı vardı, yoksa cevap her ikisinin bir kombinasyonu muydu? Germ hattındaki değişken bölgeler, ancak somatik olayların bu repertuarı şekillendirmesi gerekir. Antikorların somatik çeşitlenmesini anlama arzusu, antikorların yapısı ve antikorun ağır ve hafif zincirlerindeki değişken ve sabit bölgelerin tanınması üzerine önceki Nobel Ödüllü çalışmayı temel alabildi. Bu çalışma, farelerin ve erkeklerin monoklonal plazma hücreli tümörleri (miyelomlar) ve Sanger tarafından geliştirilen protein sıralama tekniklerini baz almıştı. Birçok miyelomun dizilimi, antikordan antikora değişme olasılığı daha yüksek olan antikorların hiperdeğişken bölgelerini (her zincirde üç tane) tanımladı. Bu, B hücrelerine seçici olan ve çeşitliliği yönlendirmek için kritik olan bir somatik

hipermutasyon mekanizması olması gerektiği fikrini ortaya çıkardı. Klonal seçim teorisi, tanımlanmış antikorlara yönelik genetik değişikliklerin, eşey hattında değil, antikor yapmaya kararlı hücrelerde bulunacak değişiklikler olduğunu tahmin ediyordu. Doku kültüründe büyümek için belirli miyelom dizilerini işleme yeteneği, doku kültüründeki bazı somatik çeşitlendirme olaylarını incelemek ve immünooglobulin molekülünün farklı bölümlerinin fonksiyonlarını incelemek için doğal veya indüklenmiş mutasyonları kullanmak gibi heyecan verici bir fırsat sunuyordu. Milstein ve Scharff, miyelom mutantlarını incelemenin potansiyel değerini fark etti. Milstein ve Secher bu tür mutantları sistematik olarak topladılar, ancak bunların nadiren antijen bağlanma bölgelerini değil, molekülün diğer bölgelerini nadiren etkilediklerini gördüler. Antijen bağlama kapasitesi bilinen bir miyelom kullanan Scharff, ekranını artık antijene bağlanmayan mutantları seçecek şekilde uyarladı, ancak yine bilgilendirici mutantların sıklığı hayal kırıklığı yaratacak kadar düşüktü. Bir hipermutasyon mekanizması varsa, bu tür yaklaşımlarla kanıtlanamazdı. Cotton ve Milstein, immünooglobulin ağır ve hafif zincirleri için iki genetik bilgi setinin nasıl işlev göreceği hakkında sorular sormak için iki miyelom hücresini birleştirme fikrine sahipti. Herhangi bir alelik dışlama olacak mıydı? Bir immünooglobulin geni için gen bitlerinin bir başkası için bitlerle çeşitlenmesi için herhangi bir gen karıştırması olur muydu? Her iki ağır ve hafif zincir setinin birlikte baskın olarak ifade edilebildiğini ve alelik dışlama veya gen karıştırma olmadığını gözlemlediler. Bu sonuç, normal bir B hücresinin bir miyelom hücre hattına kaynaştırılması durumunda, bir monoklonal antikorun kurtarılmasında başarılı bir sonucu öngörebilirdi, ancak elbette, bu deneyin başarılması biraz daha uzun sürdü.

HÜCRE FÜZYONU

İki farklı tümör dizisi arasındaki hücre füzyonunun, yaklaşık 50 yıl önce doku kültüründe nadir görülen bir olay olduğu kanıtlanmıştır. Füzyon olayının sıklığının artırılması, in vitro sinsitya oluşturmasıyla bilinen Sendai virüsünden yararlanılarak mümkün olmuştur. Henry Harris ve John Watkins, 1965 yılında kanıtları gözlemlediklerinde normal hücreleri tümör hücreleriyle kaynaştırmak için bu teknolojiyi kullanmış ve normal hücrelerin habis fenotipi baskılayabildiğini göstermişlerdir. Birleştirilmiş "heterokaryonları" seçme sürecinin tamamının bir kısmı, kaynaşmamış hücrelere karşı seçilebilirken, büyüyecekleri seçici koşulları bulmaktı. Waclaw Sybalski ve John Littlefield laboratuvarlarından yapılan önceki çalışmalar, hipoksantin guanin fosfat ribosiltransferaz (HGPRT) enziminin hücre füzyonu ve hipoksantina-minopterinimidin (HAT) ortamı ve diğerlerinin varlığında seçici kültür koşullarının kullanılmasıyla restorasyon potansiyelini tanımlamıştı. Oxford'da Henry Harris ile gerekli hücre füzyon deneyimini kazanmış olan Richard Cotton, César Milstein tarafından Cambridge'e alındı ve burada bu teknikleri bir dizi miyelom hibritine uyguladılar, böylece normal miyelom hibritlerinin nihai füzyonu için zemin hazırlandı. Prensip olarak, normal B-hücreleri sonunda kültürde ölür ve büyümelerini engellemek için hiçbir seçici ajana ihtiyaç duymaz. Milstein, 1973'te Basel Enstitüsünde füzyon çalışmaları üzerine bir seminer verdi ve o zaman Köhler, antikör sorunu üzerinde çalışmak için Cambridge'e gelme arzusunu dile getirdi. Cambridge'e yerleştikten ve kendilerini teknolojinin bir kısmına kattıktan sonra, Köhler ve Milstein normal antikör üreten hücreleri miyelom hücrelerine kaynaştırmaya karar verdiler. O zamanki amaç, birçok antikör üreten çizgiyi tanımlanmış bir antijene izole etmektir, böylece çeşitlendirme süreci hakkında daha fazla bilgi edinebilirlerdi. Yazarlardan biri (HW),



Cambridge'de Georges Köhler onu arayıp koyun kırmızı kan hücresi tek tabakaları45 üzerindeki Jerne plak testinin gösterilmesini istediğinde biraz şaşırdı, çünkü onlar bu antijene yönelik hibridomları seçeceklerdi. HW, Jerne'nin yönteminin Basel'de Köhler tarafından öğrenilmemiş olmasına şaşırsa da, mutlu bir şekilde onu adımlardan geçirdi. Sonuç olarak, HW, Milstein ve Köhler'in devam eden çalışmalarını LMB

üyelerine sunduğu ünlü 'Boğa Oturumu'na davet edildi. Köhler'in monoklonal anti-SRBC hibridomalarını nasıl elde ettiklerini ayrıntılı olarak açıkladığı, biraz sade bir sunumdu. Sydney Brenner'dan 'İnsan herhangi bir şeye karşı antikör üretebilir mi? Kayınvalideme karşı da bir tane yapabilir miyim?' İşte o noktada çoğumuz yapılan keşfin önemini anladık.

KEŞİF NEDEN ÖNEMLİ?

Antikor sorunu açısından, monoklonal antikorlar üreten hibridomlar, antijen tarafından yönlendirilen yanıtların olgunlaşmasını ve çeşitlenmesini takip etmek için bir yol sunuyordu. Milstein'ın meslektaşları Claudia Berek, Matti Kaartinen ve Gillian Griffiths ile birlikte aldığı yön, tanımlanmış bir haptetik belirleyiciye (oksazolon) bir bağışıklık tepkisi sırasında birçok hibridomayı izole etmek ve gelişen değişiklikleri belirlemek için RNA dizilimini kullanmaktı. Bu çalışma, somatik mutasyonlara ve bunların in vivo afinite olgunlaşması üzerindeki etkilerine dair net kanıtlar sağladı ve B hücrelerinde bir hipermutasyon mekanizması için güçlü kanıtlar sağladı. Bu bulgular, alandaki diğer ufuk açıcı çalışmalarla birlikte, 'antikor problemini' bir problem olarak fiilen ortadan kaldırdı ve geriye sadece çözülmesi gereken 'hipermutasyon' mekanizmasını bıraktı. Tasuku Honjo ve Michael Neuberger (Milstein'ın yakın işbirlikçisi) tarafından sitozin deaminaz üzerine yapılan son çalışma, muhtemelen işleyen diğer düzenleme mekanizmalarına ek olarak, süreçte kilit bir role sahip olduğunu öne sürüyor.



TEŞHİS VE ARAŞTIRMA ARAÇLARININ ETKİSİ



Monoklonal antikorların (mAb'ler) mevcudiyetinden yararlanmayan birkaç biyomedikal araştırma ve teşhis alanı olabilir. Sofistike algılama sistemleriyle mAb'ler modern biyomedikal araştırmalarda devrim yarattı. Dahası, üretim kolaylıkları, yeni ve başarılı işletmelerin faydalı antikorları

ticarileştirmeleri ve bunları Milstein'in dediği gibi 'alakart' olarak hazır hale getirmeleri için yeterli teşvik sağladı. mAb'ler, hücre içi ve zar protein ürünlerinin genişliğini sorgulamanın yanı sıra, farklılaşmanın farklı aşamalarındaki hücreleri işaretlemeye ve saflaştırmada yararlı olmanın yanı sıra,

tamamlayıcı veya fagosit Fc reseptörleri gibi doğuştan gelen efektör sistemleri kullanma kapasiteleri sayesinde de faydalı olmuştur. Son 50 yılda (DNA dizilimi dışında) tıbbi ve biyolojik araştırmalar üzerinde bu kadar büyük bir etkiye sahip olan herhangi bir ilerlemeyi düşünmek zor.

TERAPÖTİK ANTİKORLAR

Antikorların, kanserleri ve mikrobiyal hedefleri vurmak için arzu edilen özgüllüklerle sahip ilaçlar sağlayabileceği fikri, antikor çeşitliliğini tanımanın kaçınılmaz bir yan ürünü olarak, yüzyılı aşkın süredir bizimle birlikte. Poliklonal antikorlar (anti-toksinler dışında), anti-Rhesus ve antilenfosit globulinler), onları nispeten çekici olmayan ticari ürünler haline getiren lojistik karmaşıklıklar taşıdıkları için bu vaadi hiçbir zaman tam olarak yerine getirememiştir. Wigzell'in Nobel sunumunda ifade ettiği gibi, mAb teknolojisi standardizasyona (Jerne'nin geçmişi için değerli olması gereken bir kelime) ve gerektiği sürece tekrarlanabilir üretim süreçlerine izin verir. Bu nedenle büyük ilaç şirketleri ve birçok yeni biyoteknoloji şirketi antikor bazlı terapötiklere yatırım yapmıştır. İlk "ürünler" doğaları gereği murin olduklarından ve bu nedenle potansiyel olarak potansiyel olarak yabancı olduğundan bu biraz zaman aldı. Fare antikorlarını daha az immünojenik insan formlarına dönüştürmek için antikor mühendisliğinin kullanımı çok fazlaydı. Milstein'a yakın Cambridge bilim adamları tarafından öncülük edildi. Neuberger, Gregory Winter, Marianne Bruggemann, Waldmann, bakteriyofajdan ve uygun şekilde "tasarlanmış" farelerden kimerik, sonra insanlaştırılmış, ardından "tamamen" insan antikor genleri ortaya çıktı. Tam olarak çözülmemiş olsa da, immünojenisitenin artık antikor kullanımını üzerinde önemli bir içerik içermediği algısı, terapötik antikorların artık ilaç toplamasında büyük bir canlanmanın parçası olduğu ve dahil olanlar için milyarlarca varan kazanımların içerdiği dahil edildi. Yalnızca kanser ve mikropları hedeflemek için değil, aynı zamanda ekonomiyi azaltmak için ken-



di içinde bile hedefler için çeşitli kullanılıyorlar. Antikorlar, birçok nedenden dolayı faydalı olduklarını kanıtlamıştır. İlk olarak, toplu üretime ve doğrudan saflaştırmaya olanak sağlayanlardır. İkili, sitokinler ve kemokinler gibi iltihaplı hücreleri nötralize eder veya özellikle kanserde hücre zarına çekirdekli büyüme alıcılarını bloke sonunda gerçekleşene kadar gerçekleşmemiş bir yol sağlarlar. Üçüncüsü, hamileleri koruyanlar için kompleman ve fagositik sistemler gibi doğal amplifikasyon mekanizmalarından yararlanmalarınıdır. Dördüncüsü, bağışıklığı artırmak veya hücreleri öldürmeye teşvik etmek için hücre hücreleri yüzey alıcıları yoluyla agonist etkisini

iletebilirler. Kanserlere toksik bir kimyasal yük taşıma potansiyelleri henüz tam olarak anlaşılmadı, ancak bunun gelişeceği kesin. Tüm ilaçlarda olduğu gibi antikorların da genellikle hedeflendikleri gruplar ve kullanımlarla ilgili olumsuz yan etkileri vardır ve bunlar daha iyi anlaşıldıkça daha iyi yönetilebilirler. Belki de antikorların immünosüpresan olarak kullanılmasının şaşırtıcı sonuçlarından biri, bazı antikorların immünojenik tolerans mekanizmalarından yararlanarak kısa sürede hücreden uzun vadeli fayda sağlayabildiğinin keşfedilmesi olmuştur. Bu tür tedaviler, prensip, multipl skleroz ve Tip 1 diyabet gibi tedavisini sağlar.

MONOKLONAL ANTİKORLARIN TİCARİLEŞTİRİLMESİ



Keşif sırasında Milstein, mAb teknolojisini patentli olmasını sağlamak için çok uğraşmıştı. Ancak, o zamanlar (1975) Birleşik Krallık'ta akademiden teknoloji transferi için altyapı çok yetersizdi ve bu nedenle, belki de o ilk günlerde ABD fırsatlardan daha etkin bir şekilde yararlanabilirdi. Bununla birlikte, Tıbbi Araştırma Konseyi'nin desteğiyle geliştirilen çeşitli "insanileştirme" teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla, monoklonal antikorlar sonunda Birleşik Krallık'a sürekli gelişen milyar dolarlık bir ilaç endüstrisinden hak ettiği ticari başarıyı getirdi.

TRANSLASYONEL ARAŞTIRMA

Biyolojide temel bir soru olarak "antikor sorunu", burada tartışılan üç Nobel Ödülü sahibi için itici güçtü. Hiçbiri çıktıkları yolculuktan doğacak devasa araştırmaları ve ticari uygulamaları tahmin edemezdi. Bilimi finanse edenler için ilk ders, araştır-

maya yatırım için 'stratejik alanlar' önermemek için son derece dikkatli olmalarıdır. Çoğu zaman, hedeflenen araştırma, bilim adamlarının çevirisel bir "ürün" baskısı olmadan bilimdeki öne çıkan temellerle odaklanmalarına izin vermekten daha

az maliyetli olabilir. Bu, bilim adamlarının araştırmalarının cevaplayabileceği karşılanmamış ihtiyaçların farkına varmaması gerektiği anlamına gelmez, ancak yeteneğin bariz olduğu durumlarda bilim adamlarına bırakılmalı ve hatta kendi yöntemleriyle yapmaya teşvik edilmelidir.