



IMMUNOLÓGIAI ÉS  
BIOTECHNOLÓGIAI  
INTÉZET



# Immunterápiák

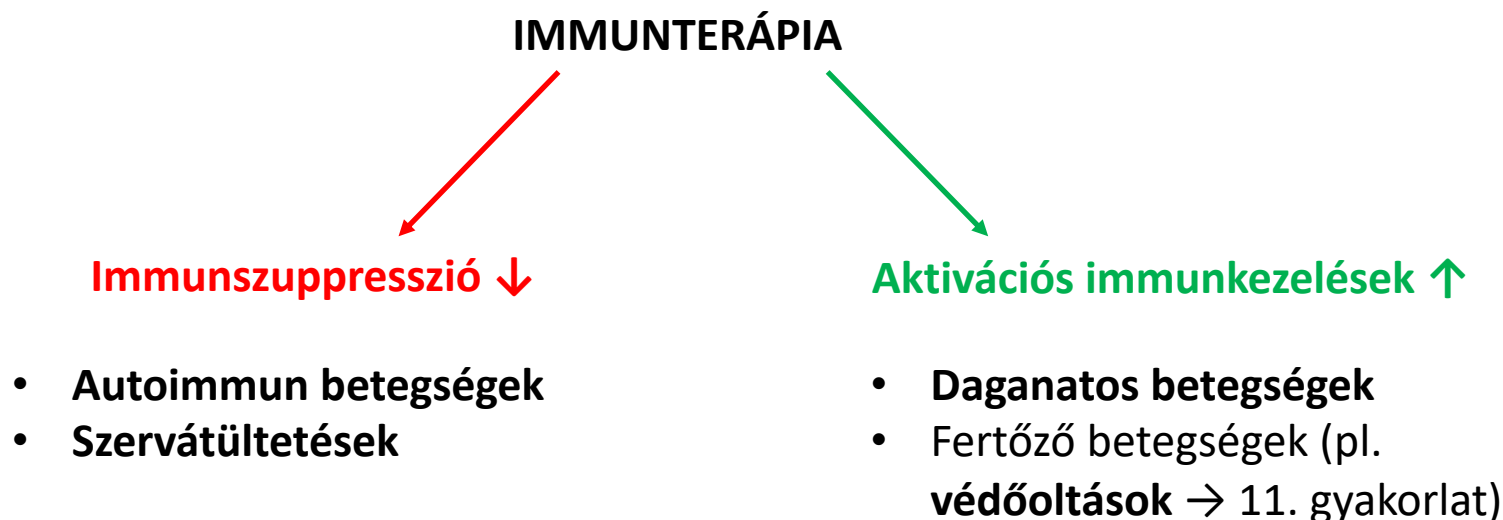
Az immunológia alapjai

PTE-KK, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet  
Pécs, 2021.

# Az immunterápia definíciója



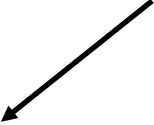
„Az orvos az az ember, aki felír egy gyógyszert, amiről keveset tud, hogy gyógyítson egy betegséget, amiről még kevesebbet tud, egy emberi lény számára, akiről semmit sem tud.” / Voltaire /

Immunterápia = Az **immunrendszer** működésének **befolyásolásán** keresztül ható kezelés. Döntően két fő típusa van:



**FIGYELEM!** Sok **gyógyszer neve** szerepel a diasorban, általánosságban véve **nem kell őket tudni** (még), a bemutatott **mechanizmusok fontosak!** A **kiemelt** szereket azonban érdemes megjegyezni, fogtok még később találkozni velük a tanulmányaitok során.

# Terápiás immunszuppresszió

- Cél: A betegség kialakulásában vagy fenntartásában résztvevő kóros immunológiai folyamatok **szelektív gátlása**.
- Az autoimmun betegségek esetében **általában nem ismert**:
  - A kialakulásuk közvetlen **oka**
  - Sokszor a résztvevő **immunmechanizmusok sem**
- A kezelések emiatt:
  - **Nem specifikusak.** → Általános immunszuppresszió, **sok mellékhatás.**
  - **Specifikusak, de nem oki kezelések.** → Valamilyen effektor funkciót gátolnak szelektíven, de nem szüntetik meg az autoimmunitást.
- A már kialakult **autoimmunitást megszüntető szerek jelenleg nincsenek.**
- **Tartós kezelések.** 
  - Sok megpróbáltatás a betegeknek
  - Anyagi teher a társadalomnak<sup>[1.]</sup>

# Immunszuppresszív gyógyszerek

## 1. Kemoterápiás szerek

- Alkiláló szerek
- Antimetabolitok

## 2. Glükokortikoid analógok

- Hagományos glükokortikoid analógok
- Szelektív glükokortikoid receptor modulátorok (SEGRM vagy SEGRA)

## 3. Immunofileken ható szerek

## 4. Ellenanyagok

- Poliklonális antitestek
- **Monoklonális antitestek**



# Alkiláló szerek

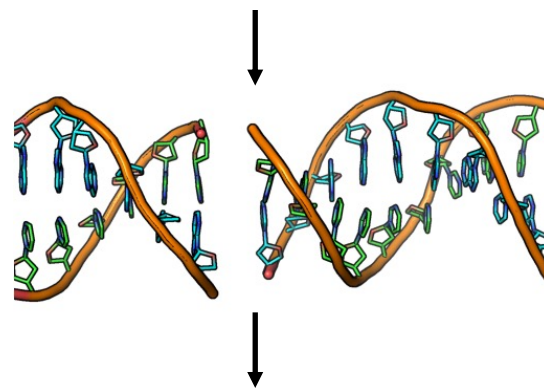
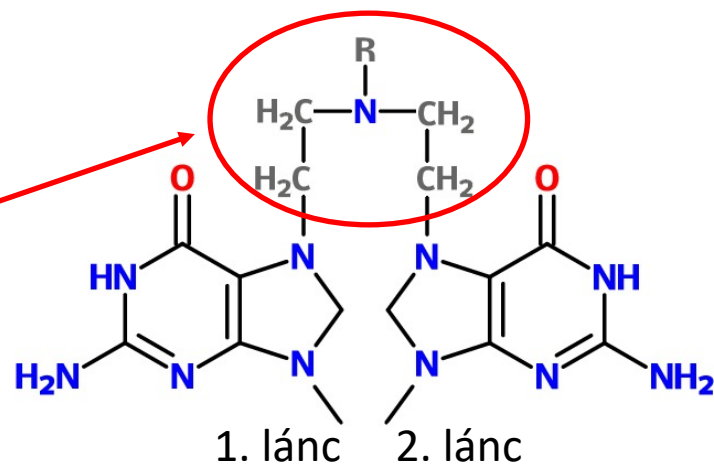
1. Kovalensen alkil-csoportot illesztnek a DNS-hez<sup>[2.]</sup>

DNS-hez<sup>[2.]</sup>

2. DNS keresztkötések jönnek létre

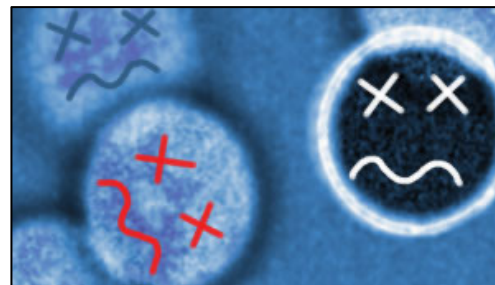
3. DNS-javításkor vagy osztódáskor kettősszalú DNS törés

4. Apoptózis



Példák:

**Ciklofoszfamid** → Több autoimmun betegség esetén is használják. (pl. SLE<sup>[3.]</sup>, szisztémás sclerosis<sup>[4.]</sup>)



# Antimetabolitok

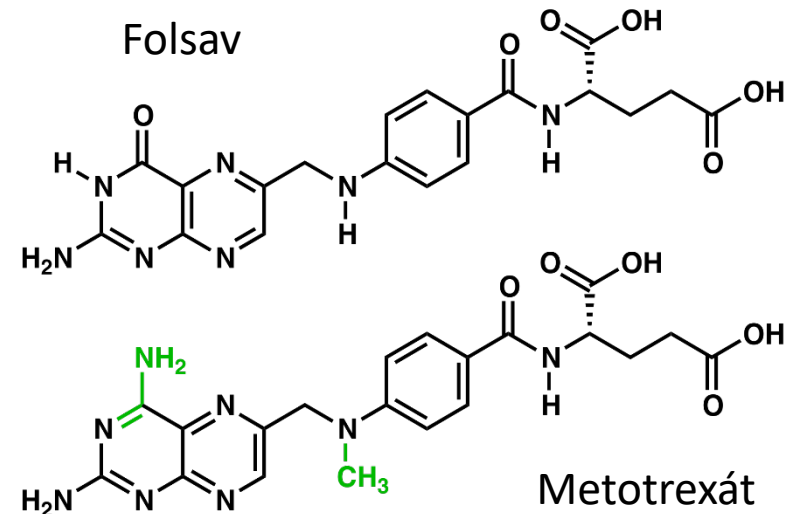
Nagyfokú **szerkezeti hasonlóság** a DNS szintézisben résztvevő nukleinsavakhoz vagy egyéb fontos szubsztrátokhoz.



Elfoglalják a természetes szubsztrátok helyét a DNS szintézis során



Leáll a DNS szintézis



- Immunszuppresszióra **gyakran alkalmazott szerek**. Néhány példa:

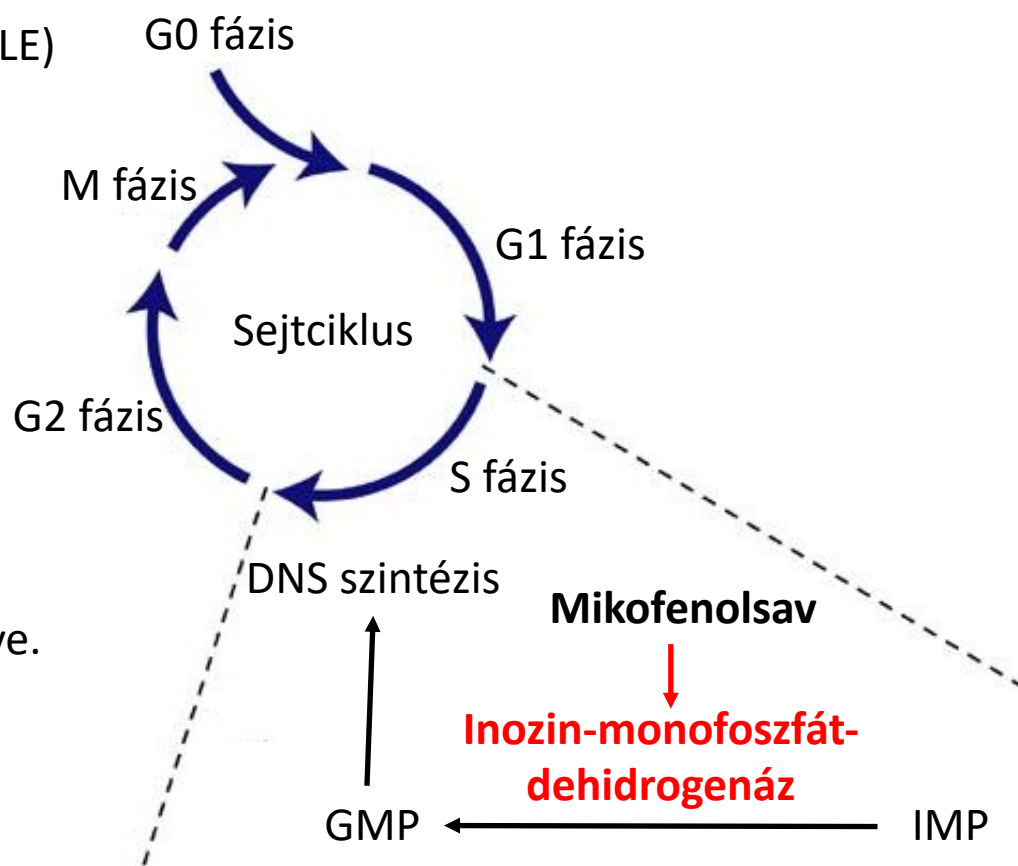
- **Metotrexát** → Folsav analóg → **Dihidrofolát-reduktáz**  
Sok autoimmun kórkép kezelésében használják. (pl. rheumatoid arthritis<sup>[5.]</sup>, pikkelysömör<sup>[6.]</sup>, gyulladásos bélbetegségek<sup>[7.]</sup>, autoimmun vasculitisek)
- Azatioprin → Purin analóg → **DNS szintézis**

# Mikofenolát mofetil

- Viszonylag szelektív a T- és B-sejtekre.<sup>[8.]</sup>
- Felhasználása:
  - Szervátültetések
  - Autoimmun kórképek (pl. SLE)

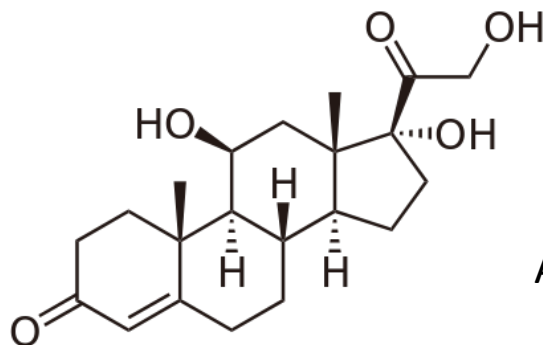


A Roche® cég CellCept® készítménye.



# Glükokortikoidok

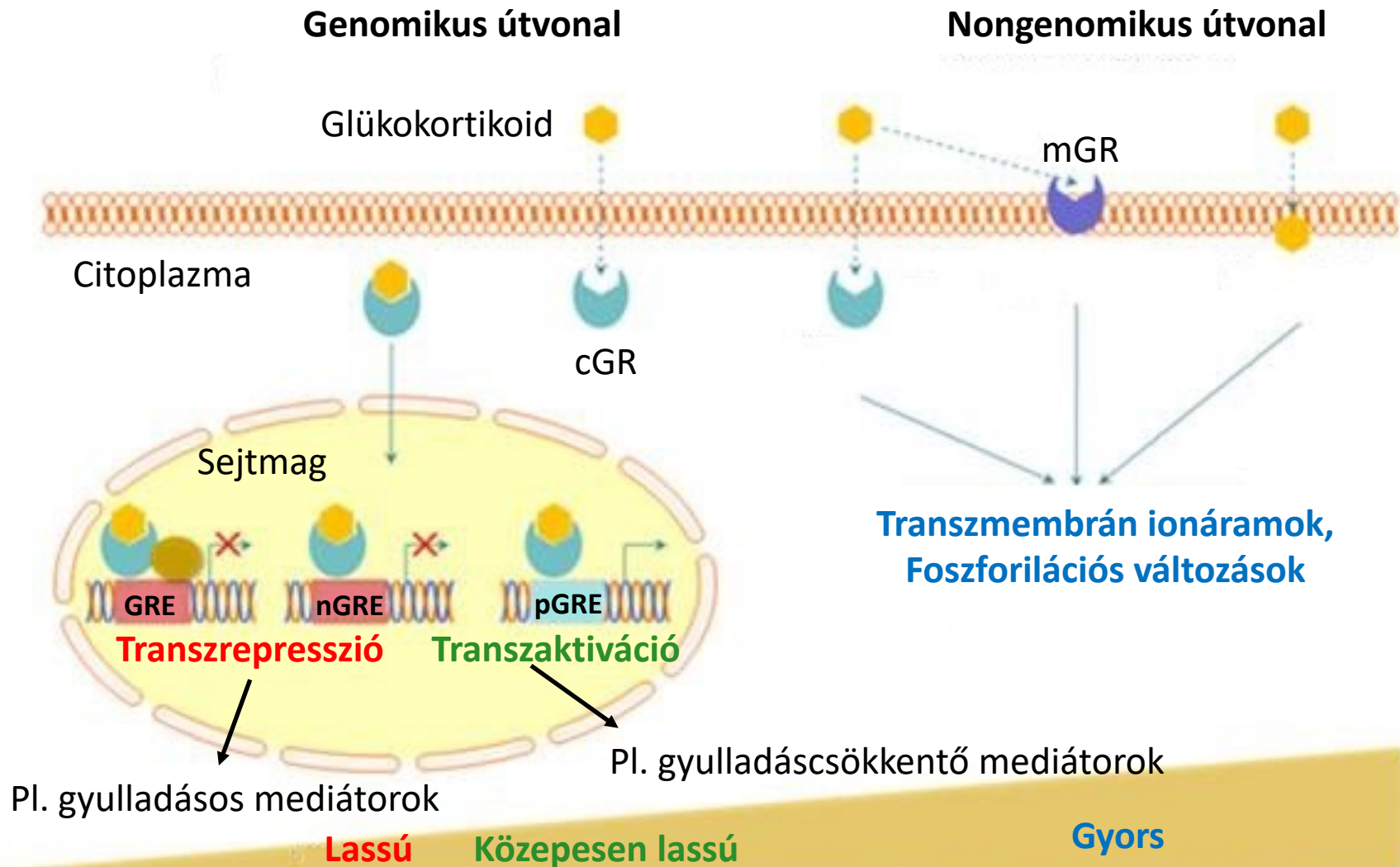
- Az **egyik legtöbbet alkalmazott** gyógyszercsoport!
- Hatékony gyulladáscsökkentő, immunszuppresszáns hatás. Példák a felhasználásukra (teljesség igénye nélkül, részletesen lásd majd gyógyszerertanból):
  - Általános **gyulladáscsökkentők** (pl. autoimmun kórképek esetén)
  - **Allergia**, akut allergiás állapotok (pl. inhalációs spray **asztmás roham** esetén)
  - **Szervátültetéseket** követő immunszuppresszió
- Előnyeik:
  - Hatékony gyulladáscsökkentő hatás
  - Olcsók
- Hátrányaik:
  - **RENGETEG MELLÉKHATÁSUK VAN**<sup>[9.]</sup> (lásd élettanból a kortikoszteroidok élettani hatásait)



A kortizol szerkezeti képlete.



# A glükortikoidok hatásmechanizmusa<sup>[10.]</sup>



# Immunofilinen ható szerek I.

A **T-sejtek** proliferációját és aktivitását csökkentő gyógyszerek.<sup>[13,14.]</sup>

**Immunofilenek:** A citoplazmában jelen lévő izomerázok, jelátvitelben fontosak.<sup>[15.]</sup> (lásd következő dia)

A **kalcineurin-gátlók** hosszú távon **nefrotoxikusak**, ez limitálja a felhasználásukat.<sup>[16.]</sup>

## 1. Ciklosporin

- A ciklofilinhez kötődik → **Kalcineurin** aktivitásának blokkolása → **NFAT blokk**

## 2. Tacrolimus (FK506 néven is ismert)

- FKBP12-höz kötődik → **Kalcineurin** aktivitásának blokkolása → **NFAT blokk**

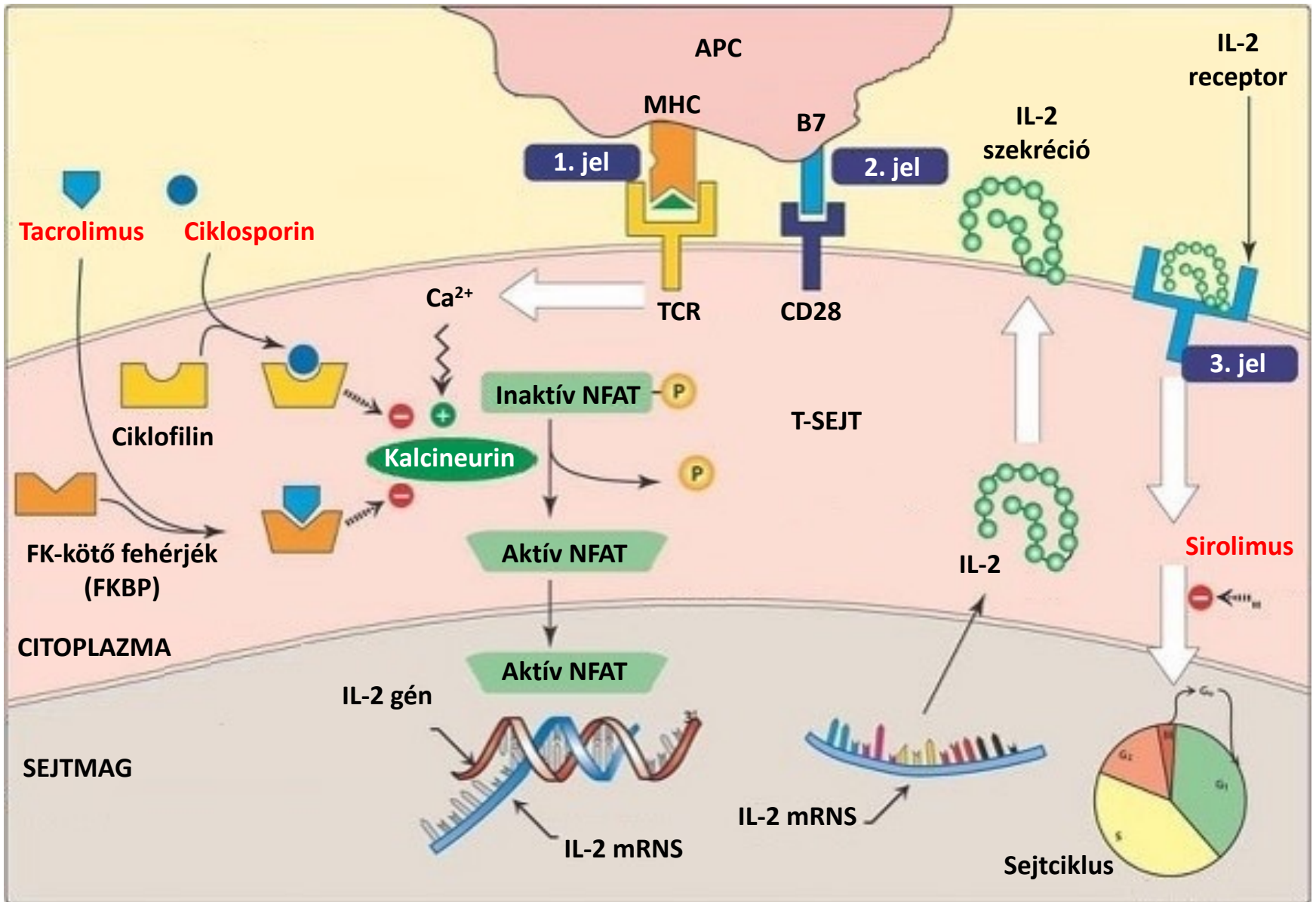
## 3. Sirolimus (rapamycin néven is ismert)

- FKBP12-höz kötődik → **mTOR** (mammalian target of rapamycin) gátló → **IL-2 szignalizációt gátolja**

## 4. Everolimus (szirolimusz-származék)

- FKBP12-höz kötődik → **mTOR** gátló → **IL-2 szignalizációt gátolja**

# Immunofilinenek ható szerek II.



# Immunszuppresszív poliklonális antitestek<sup>[17.]</sup>

- Anti-timocita globulin (ATG):
  - Immunizált ló (eATG) vagy nyúl (rATG) szérumból nyert poliklonális IgG → **T-sejt depléciót idéz elő.**
  - Akut szervkilökődés kezelésére adják.
  - Használják aplasztikus anémia ellen is.<sup>[18.]</sup>
- Anti-limfocita globulin (ALG):
  - Állati eredetű ez is, szintén T-sejteket depletál.
  - Szervkilökődés és aplasztikus anémia ellen.<sup>[18.]</sup>



ATGAM<sup>®</sup>, a Pfizer<sup>®</sup> cég ló eredetű ATG-je.

# Immunszuppresszív monoklonális antitestek

- Monoklonális antitestek fő előnye: **Szelektíven** képesek gátolni valamilyen célmolekulát. („Célzott” biológiai terápia)

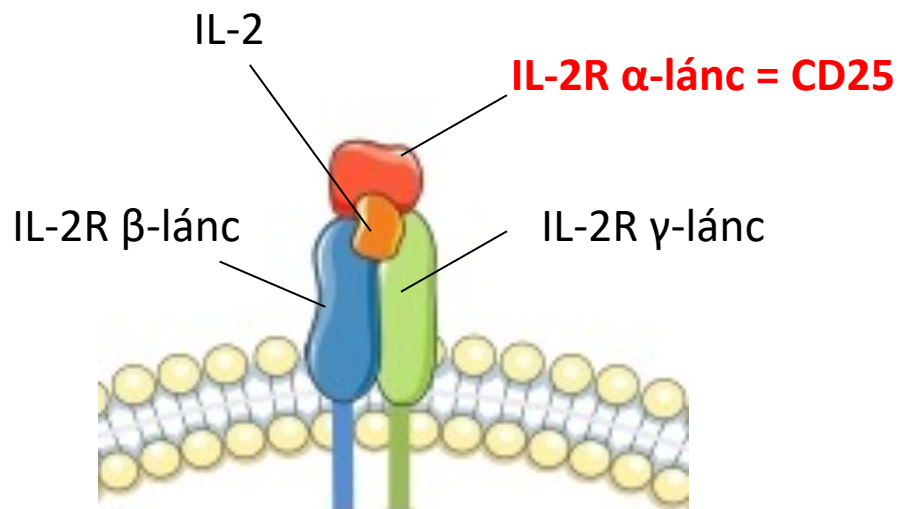


**Sokféle felhasználást** lehetővé tesz



- Immunszuppresszív szerekként **specifikusan gátolnak** valamilyen konkrét immunfunkciót.<sup>[19.]</sup> (sejt aktiváció, proliferáció, kostimuláció, citokinek, stb.)
- Szelektivitásuknak köszönhetően a korábban bemutatott szerekhöz képest **sokkal kevesebb mellékhatással** rendelkeznek.
- Sokat számít a szerkezetük. (kiméra, humanizált, humán → 3. gyakorlat)
- Meglehetősen **drágák**.

# IL-2 gátlók



IL-2 Receptor



Proliferáció



## 1. Basiliximab<sup>[20.]</sup>

- Anti-CD25 antitest
- Szervátültetések után adják a kilökődés megelőzésére



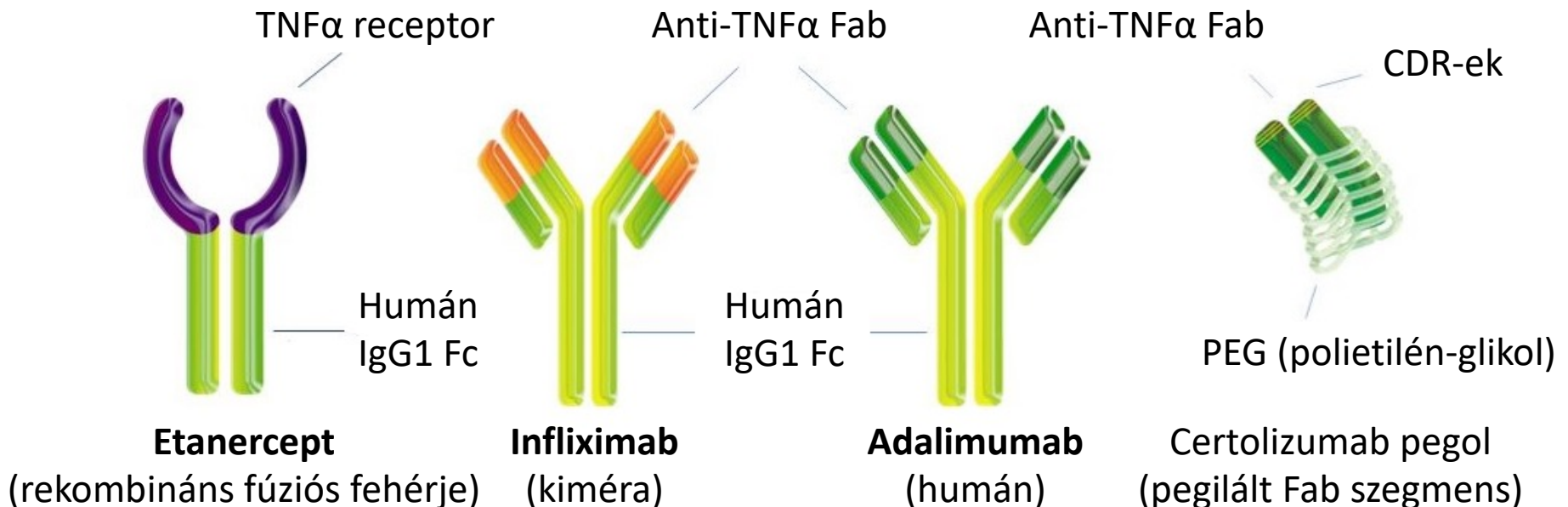
## 2. Daclizumab<sup>[21.]</sup>

- Anti-CD25 antitest
- Szervátültetések után adják a kilökődés megelőzésére

# TNF $\alpha$ -gátlók

Hatékonyan **csökkentik a gyulladásos folyamatokat**<sup>[22.]</sup>, (TNF $\alpha$  központi szerepű gyulladásos citokin!) **sok autoimmun betegség esetén** használják, pl.:

- Rheumatoid arthritis
- Bechterew-kór
- Psoriasis (= Pikkelysömör)
- Gyulladásos bélbetegségek (IBD)





# IL-1 gátlók

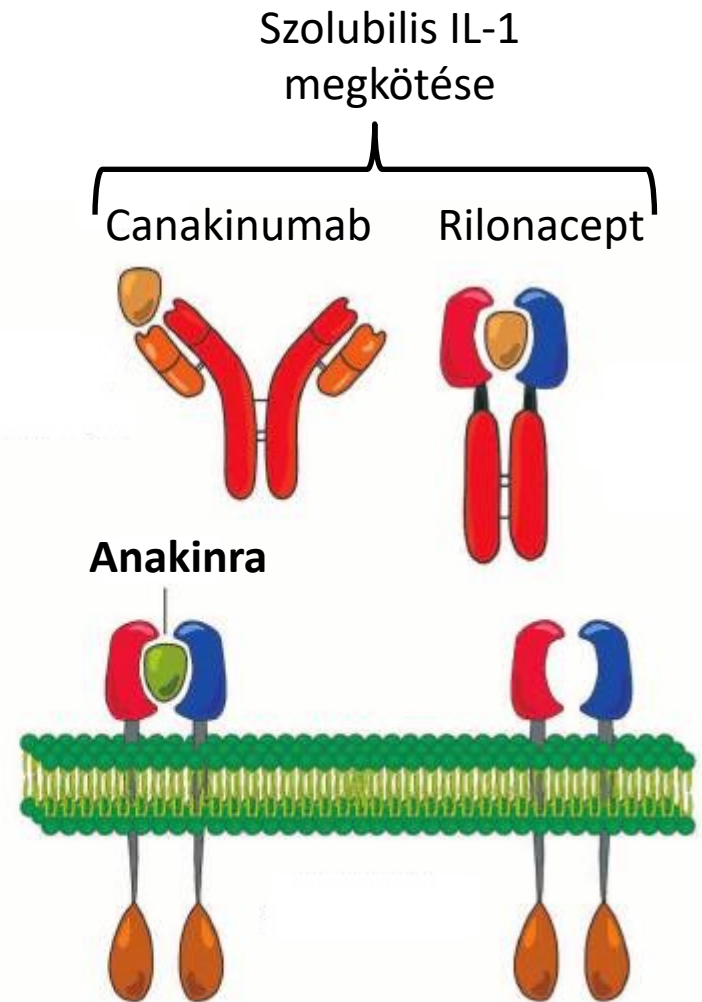
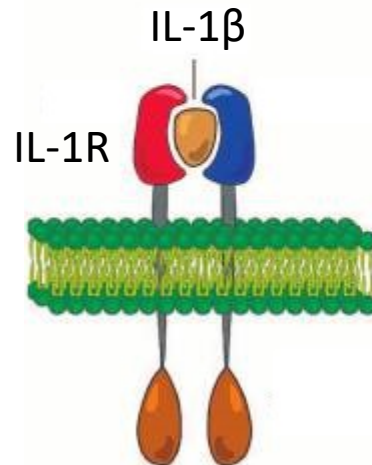
Az IL-1 is **gyulladásos citokin**, blokkolására több szert is fejlesztettek<sup>[23.]</sup>:

## 1. Anakinra:

- Ez egy **IL-1R antagonist**a, (nem antitest!) gátolja a természetes IL-1 kötődését.
- Reumatoid artritisz ellen használják.

2. Canakinumab: Anti-IL-1 $\beta$  antitest

3. Rilonacept: Fúziós fehérje, IL-1R + IgG1 Fc





# Egyéb citokinek gátlószerei

1. IL-5: **Th2 citokin**, eozinofilek képzését és funkcióját fokozza
  - Mepolizumab<sup>[24,25.]</sup> → Asthma
2. IL-6: **gyulladásos citokin**
  - Tocilizumab<sup>[26.]</sup> → Rheumatoid arthritis
3. IL-17: **gyulladásos citokin**
  - Secukinumab<sup>[27,28.]</sup> → Pikkelysömör



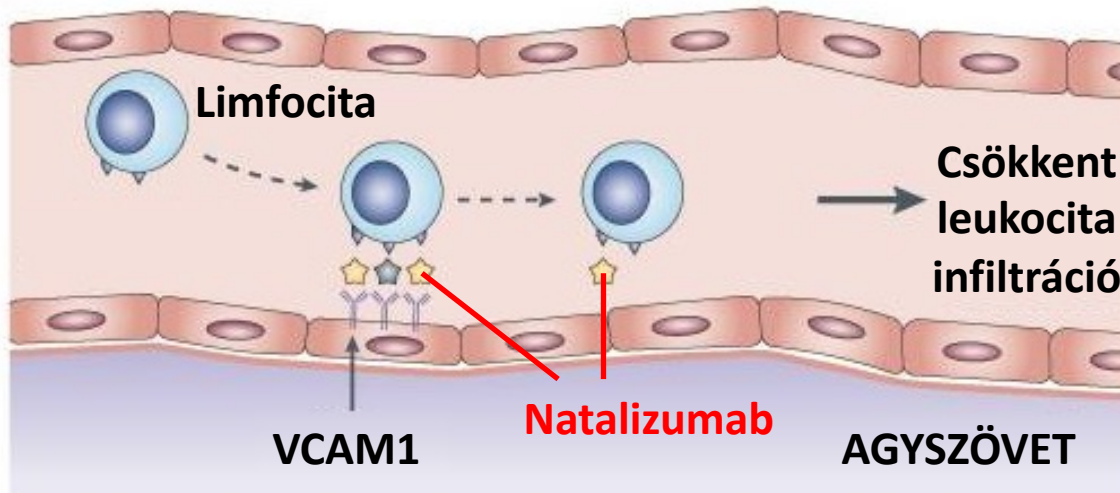
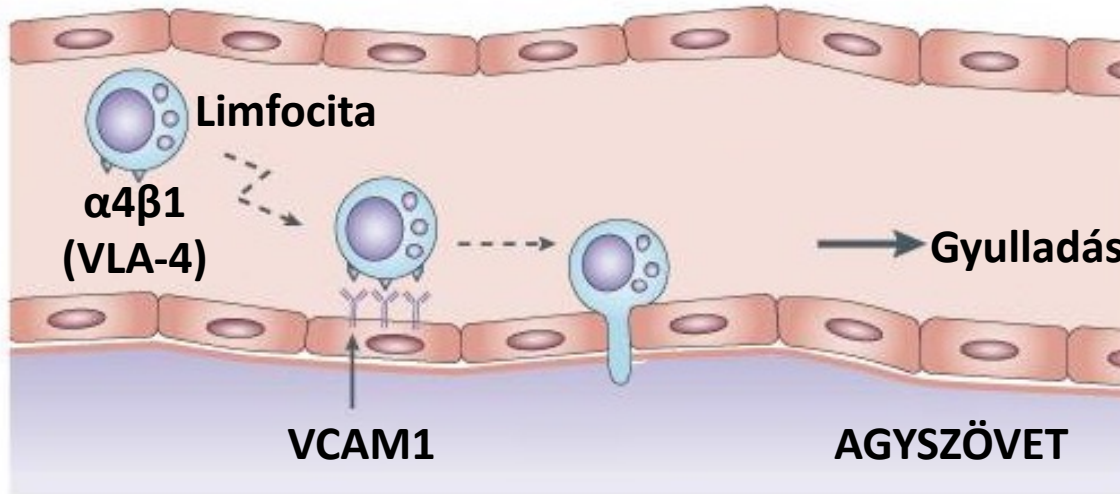
A: Pikkelysömörös beteg

B: 36 heti Cosentyx® kezelést követő állapot



A Novartis® cég Cosentyx®  
(secukinumab) készítménye.

# Adhéziós molekulák elleni antitestek



## 1. Natalizumab

- Anti- $\alpha 4$  integrin antitest
- Szklerózis multiplex<sup>[29.]</sup> és Crohn-betegség<sup>[30.]</sup> ellen használják.

## 2. Catumaxomab<sup>[31.]</sup>

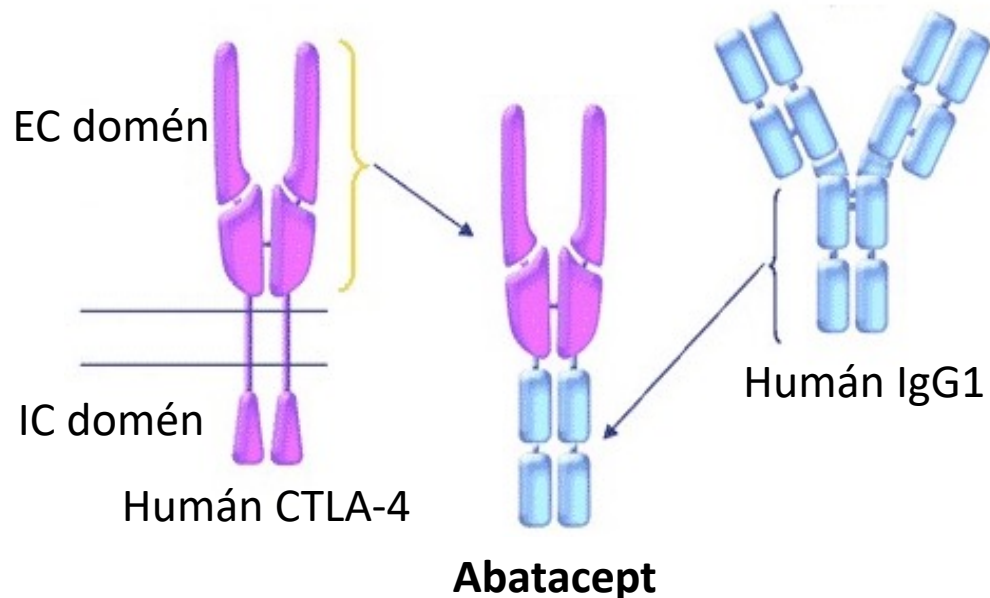
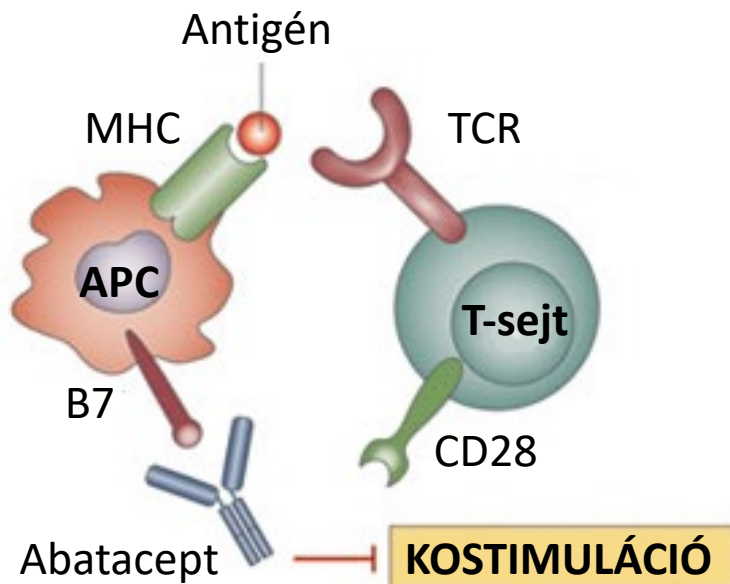
- Bispecifikus antitest
- Anti-CD3 és anti-EpCAM (EpCAM+ tumorok ellen használják, lásd később.)

# T-sejt kostimuláció szelektív gátlása

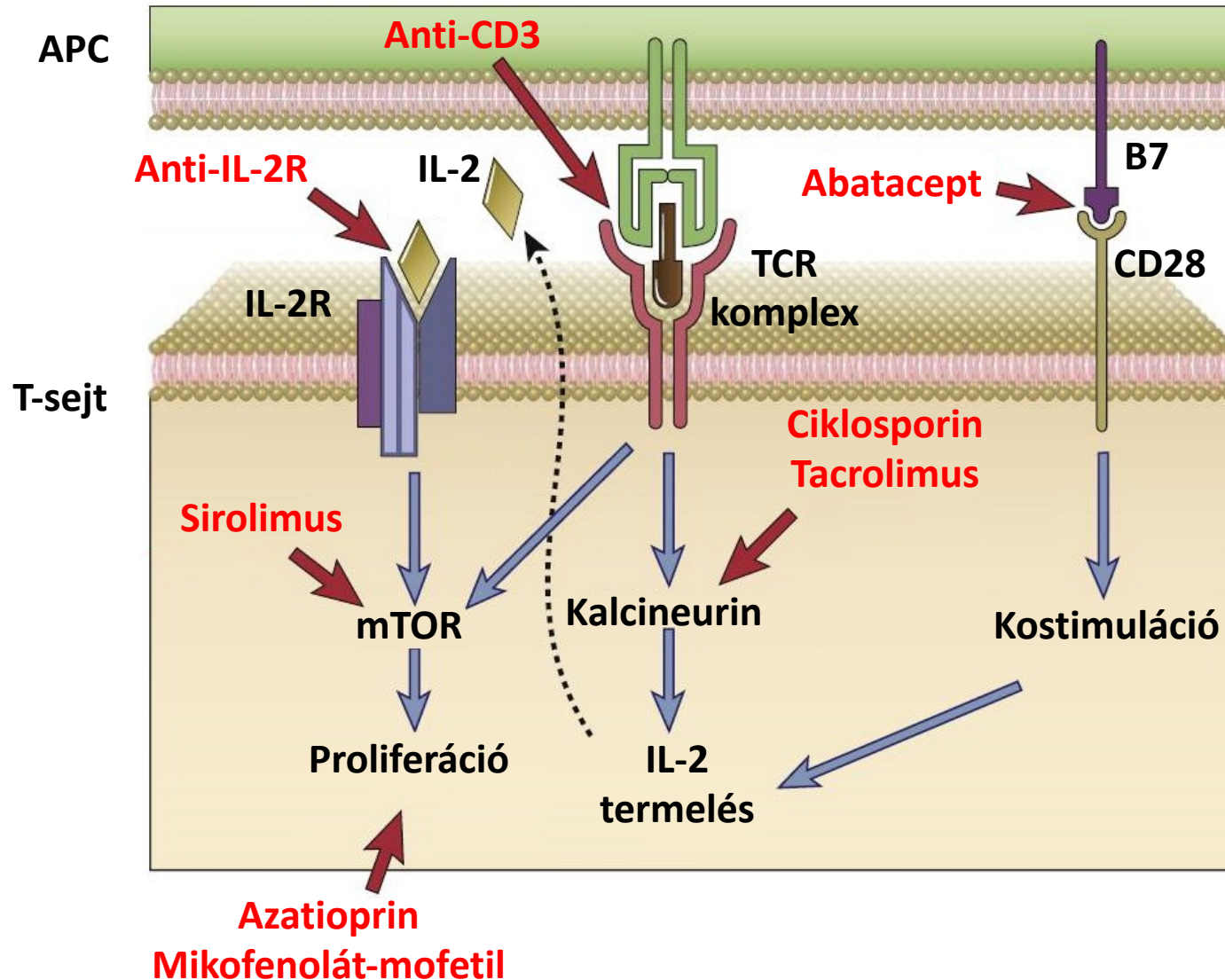
- **Abatacept:** A humán CTLA-4 extracelluláris doménjét és az IgG1 Fc részét tartalmazó **rekombináns fehérje**, a rheumatoid arthritis kezelésére használják.<sup>[32.]</sup>
- **EMLÉKEZETŐ:** A CTLA-4 **erősebben köti** a B7-et, mint a CD28! (lásd előadáson)

A beadott szer **hozzákötődik** az APC-k **B7** molekuláihoz.

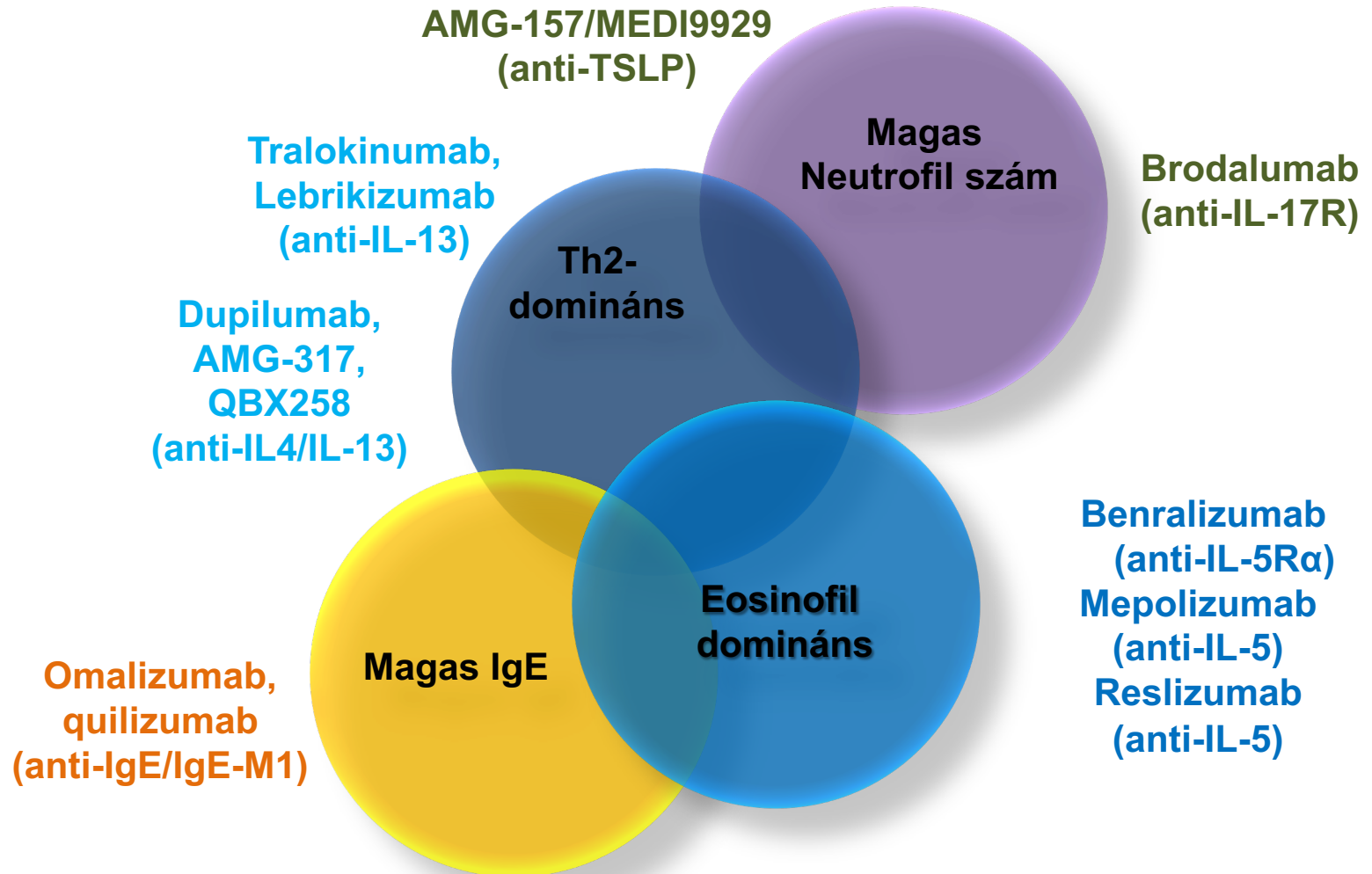
A T-sejteknek **nem marad szabad B7**. → **NINCS KOSTIMULÁCIÓ**



# T-sejt gátlás lehetőségei (összefoglaló)

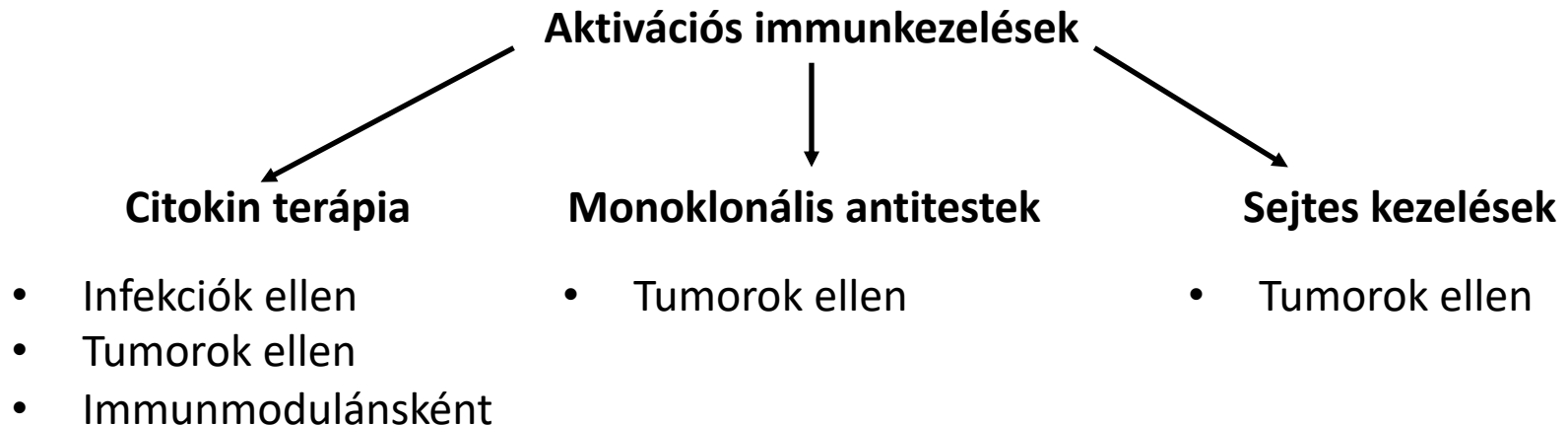


# Új terápiás megközelítések súlyos asztmában (személyreszabott terápia)



# Aktivációs immunkezelések

- Az immunrendszer aktivitását serkentő kezelések.
- Döntően **daganatellenes** terápiát jelent, a cél a **tumor ellenes immunválasz serkentése** vagy a tumor növekedése szempontjából **fontos molekulák blokkolása**.

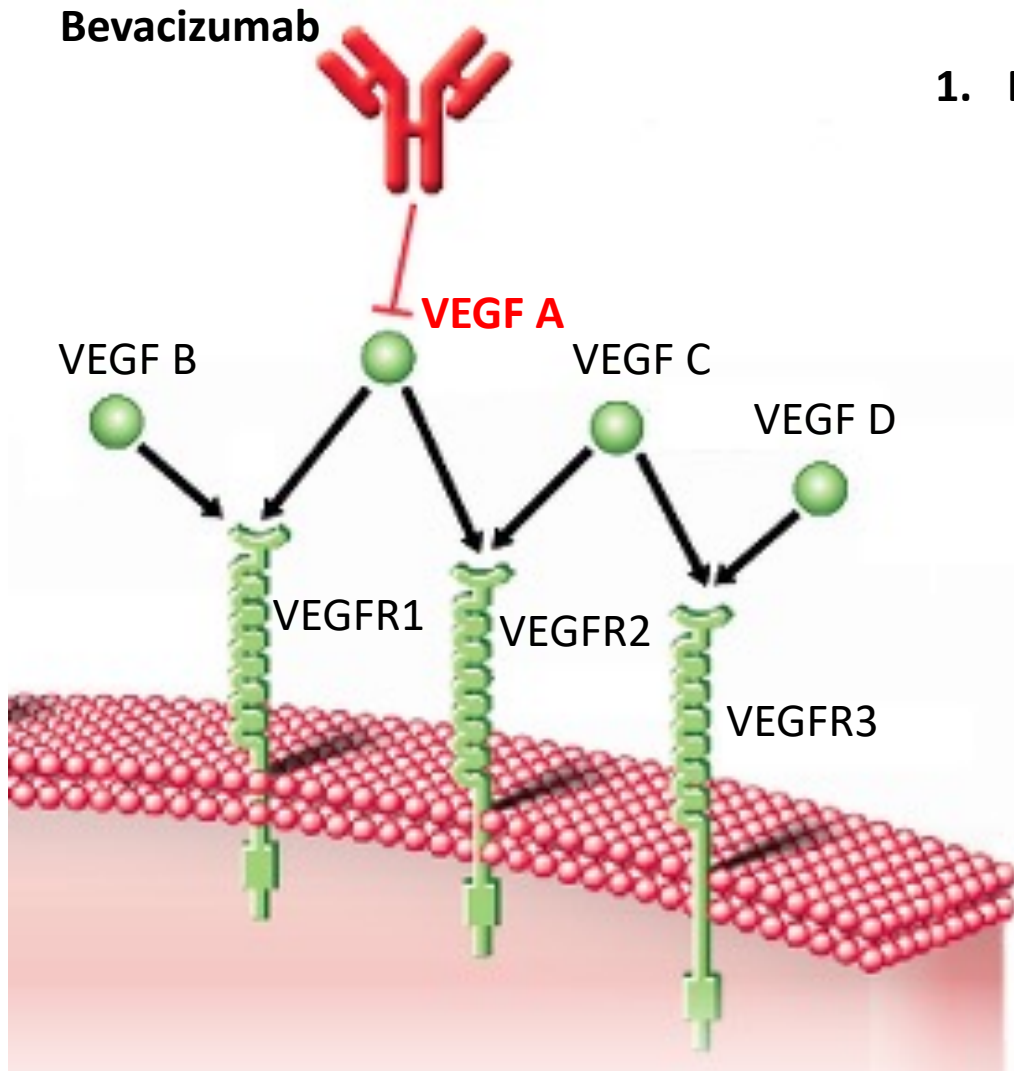


# Citokin terápia

- **Sejtszámok fokozása** (lásd 2. gyakorlat):
  - Rekombináns **eritropoetin** (Epoetin) → Vérszegénység kezelésére<sup>[33.]</sup> (pl. vesebetegség esetén, kemoterápia során, stb.)
  - Rekombináns **IL-11** (Oprelvekin) → Kemoterápiához köthető trombocitopénia kezelésére<sup>[34.]</sup>
  - Rekombináns **GM-CSF** (pl. Sargramostim) → Neutropénia<sup>[35.]</sup>
  - Rekombináns **G-CSF** (pl. Filgrastim) → Neutropénia, hemopoetikus őssejt mobilizálás transzplantáció előtt<sup>[35.]</sup>
- **Vírusok elleni védelem:**
  - Pegilált **interferon  $\alpha 2$**  → Hepatitisz B<sup>[36.]</sup>, Hepatitisz C<sup>[37.]</sup>
- **Tumorok ellen:**
  - Rekombináns **interferon  $\alpha 1$**  → Hajas-sejtes leukémia, melanóma, Kaposi-sarcoma
  - Rekombináns **IL-2** (Aldesleukin) → Melanóma<sup>[38.]</sup>
- **Immunmoduláns hatás** (értsd: nem ismert, hogyan fejt ki a hatást):
  - Rekombináns **interferon  $\beta 1$**  → Sclerosis multiplex<sup>[39.]</sup>



# Daganatellenes monoklonális antitestek I.



## 1. Bevacizumab (Avastin®)

- Anti-VEGF A antitest



Angiogenezist gátolja<sup>[40.]</sup>

Sokféle szolid tumor ellen használják:

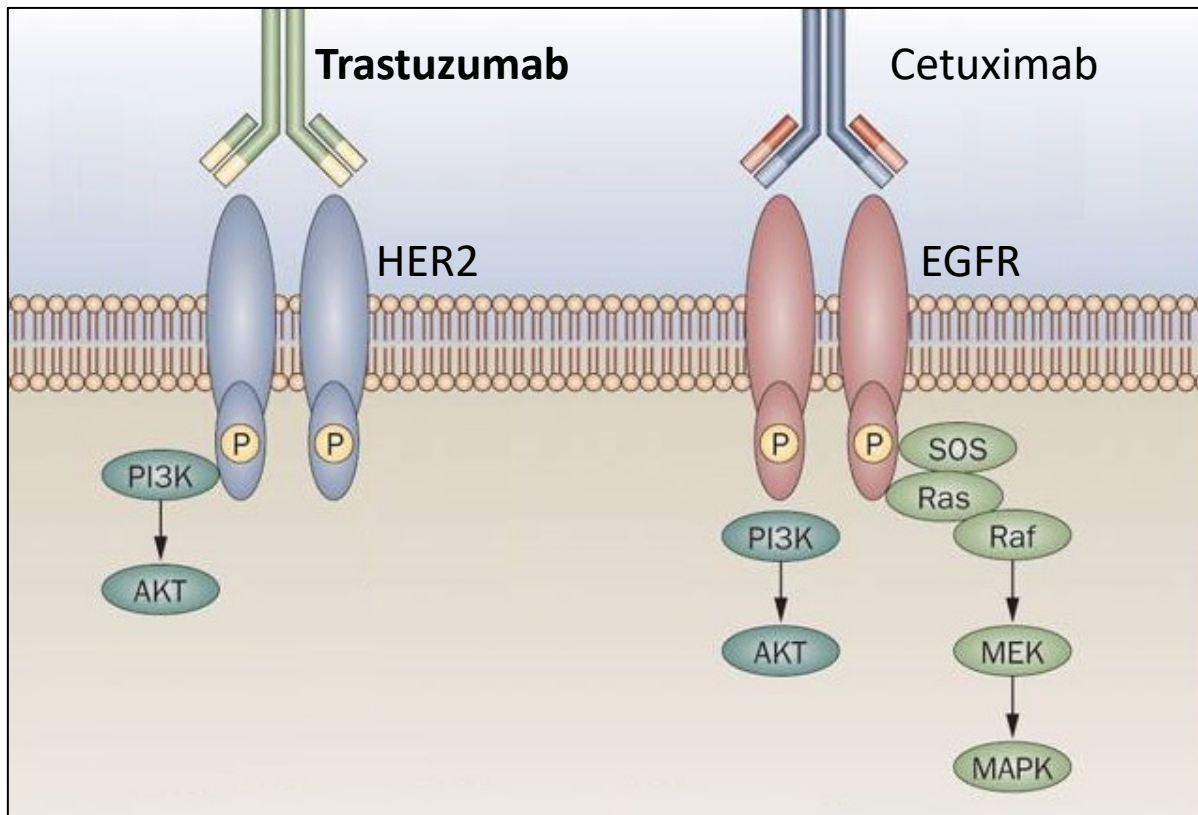
- Vastagbélrák
- Tüdőrák
- Petefészekrák
- Veserák
- Glioblastoma



# Daganatellenes monoklonális antitestek II.

## 2. EGFR gátlók:

- **Trastuzumab** (Herceptin®): anti-EGFR2 (HER2) → **HER2 pozitív emlőrák**<sup>[41.]</sup> és **gyomorrák**<sup>[42.]</sup>
- **Cetuximab** (Erbix<sup>®</sup>) → Vastagbélrák<sup>[43.]</sup>, tüdőrák, fej-nyak tumorok



# Daganatellenes monoklonális antitestek III.

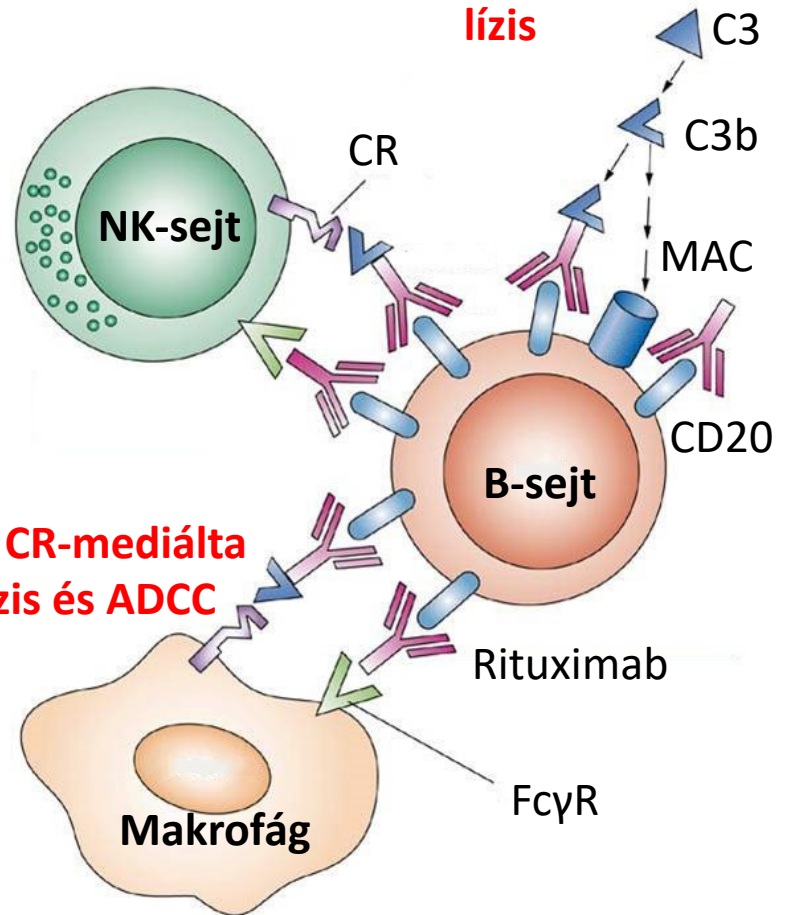
## 3. Célsejtek elleni antitestek:

- **Rituximab** (MabThera®): anti-CD20 → **B-sejtek depléciója**, pl.: B-sejtes daganatok<sup>[44.]</sup>, autoimmun betegségek<sup>[45.]</sup>
- **Alemtuzumab**: anti-CD52 → CLL<sup>[46.]</sup>, sclerosis multiplex<sup>[47.]</sup>



## 1. Komplement-mediálta

lízis



## 2. FcγR vagy CR-mediálta fagocitózis és ADCC

A rituximab hatásmechanizmusa

# Daganatellenes monoklonális antitestek IV.

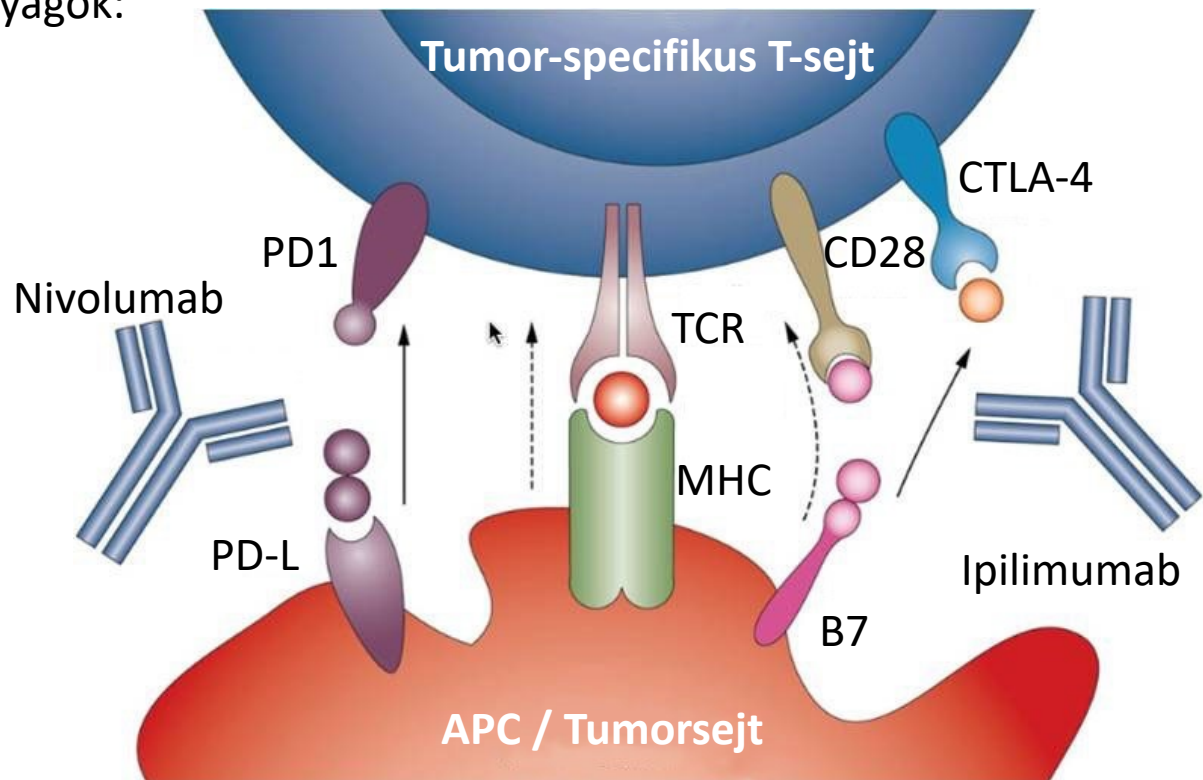
## 4. T-sejteket aktiváló ellenanyagok:

Nivolumab:  
Anti-PD1 antitest

Ipilimumab:  
Anti-CTLA-4 antitest

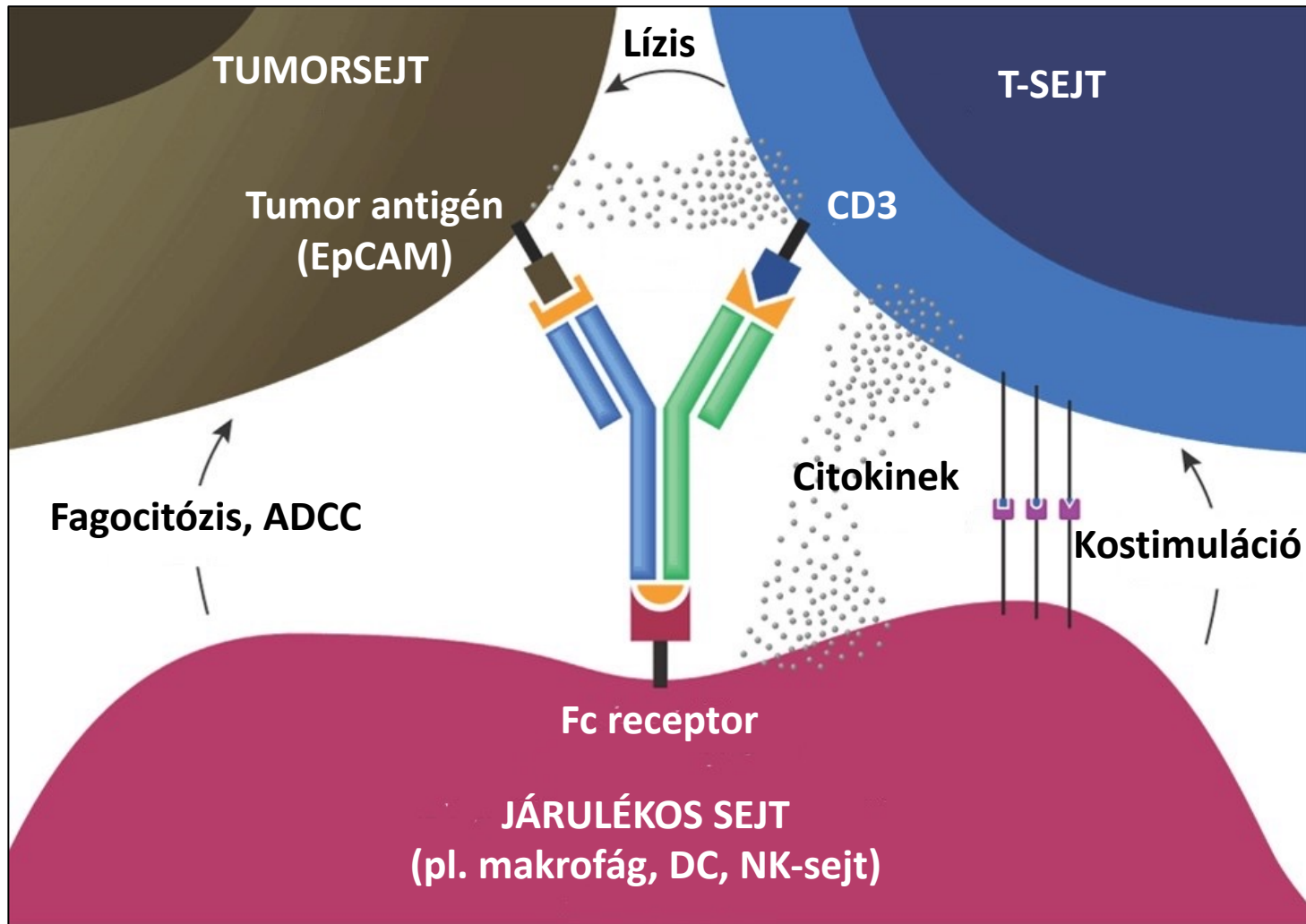
↓  
PD1 és CTLA-4 gátló  
hatását semlegesítik

↓  
**T-sejtes tolerancia csökken**<sup>[48.]</sup>



Melanóma ellen használják őket.<sup>[49.]</sup> (A T-sejtek könnyebben pusztítják a tumorsejteket a gátló szignálok nélkül. **GÁTLÁS GÁTLÁSA = AKTIVÁCIÓ!**)

# Bispecifikus antitest terápia



A catumaxomab (első bejegyzett bispecifikus és trifunkcionális antitest) hatásmechanizmusa.<sup>[31,50.]</sup>

# Sejtes kezelések I.

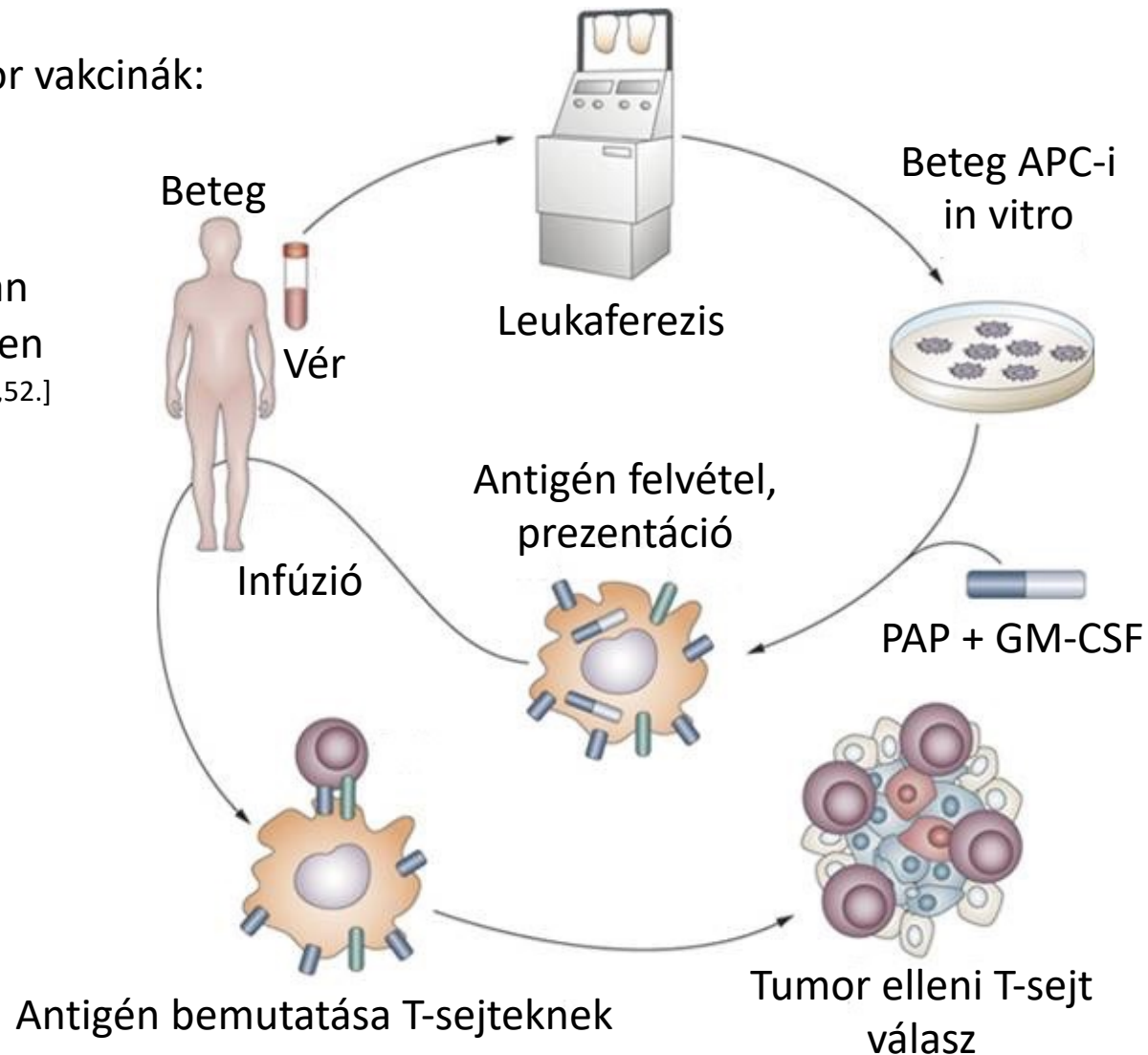
## 1. Dendritikus sejt alapú tumor vakcinák:

Sipuleucel-T:

- Prosztaták ellen az USA-ban bejegyzett terápia, az egyetlen bejegyzett tumor vakcina. [51,52.]
- **Nagyon drága!**

Használt antigén:

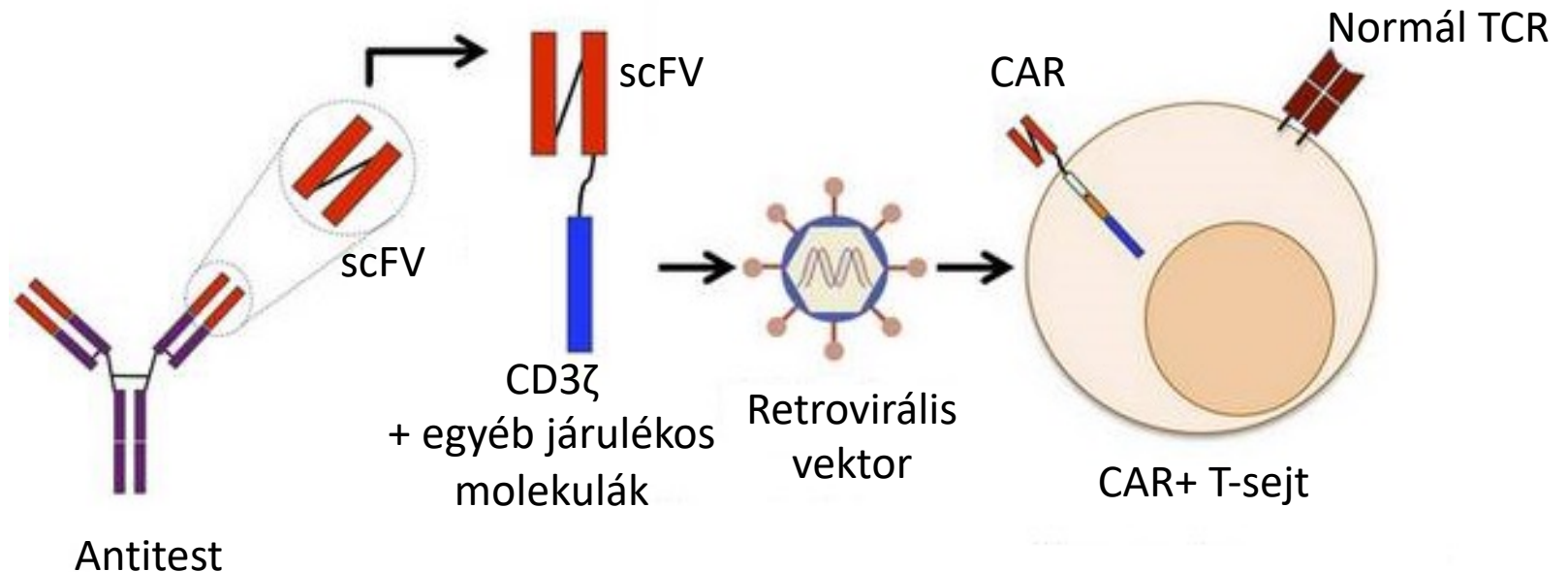
PAP (Proszтата-savi-foszfátáz)



# Sejtes kezelések II.

## 2. Genetikailag módosított T-sejtek infundálása, pl.:

- Kiméra antigén receptorral (CAR) rendelkező T-sejtek (pl. anti-CD19 CAR terápia<sup>[53.]</sup>)



Alapelv: Valamilyen tumor antigént felismerő kiméra receptort visznek be virális vektorral a beteg T-sejteibe in vitro, majd a daganatellenes T-sejteket visszaadják a betegnek.



# Hivatkozások 1.

1. Kavanaugh A<sup>1</sup>: **Health economics: implications for novel antirheumatic therapies.** *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64 Suppl 4:iv65-9.
2. Hall AG<sup>1</sup>, Tilby MJ: **Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies.** *Blood Rev.* 1992 Sep;6(3):163-73.
3. Henderson L<sup>1</sup>, et al.: **Treatment for lupus nephritis.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub3.
4. Tashkin DP<sup>1</sup>, et al.: **Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.** *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2655-66.
5. Lopez-Olivo MA<sup>1</sup>, et al.: **Methotrexate for treating rheumatoid arthritis.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 10;6:CD000957. doi: 10.1002/14651858.CD000957.pub2.
6. Yélamos O<sup>1</sup>, Puig L: **Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis.** *Expert Rev Clin Immunol.* 2015 May;11(5):553-63. doi: 10.1586/1744666X.2015.1026894. Epub 2015 Mar 16.
7. Herfarth HH<sup>1</sup>, et al.: **Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases.** *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Oct 8.
8. Allison AC<sup>1</sup>: **Mechanisms of action of mycophenolate mofetil.** *Lupus.* 2005;14 Suppl 1:s2-8.
9. van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW: **The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases--positive and adverse effects.** *Arthritis Res Ther.* 2014 Nov 13;16 Suppl 2:S2. doi: 10.1186/ar4686.
10. Stahn C<sup>1</sup>, Buttgerit F: **Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids.** *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008 Oct;4(10):525-33. doi: 10.1038/ncprheum0898. Epub 2008 Sep 2.
11. Buttgerit F<sup>1</sup>, Spies CM<sup>2</sup>, Bijlsma JW<sup>3</sup>: **Novel glucocorticoids: where are we now and where do we want to go?** *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jul-Aug;33(4 Suppl 92):S29-33. Epub 2015 Oct 12.
12. Sundahl N<sup>1</sup>, et al.: **Selective glucocorticoid receptor modulation: New directions with non-steroidal scaffolds.** *Pharmacol Ther.* 2015 Aug;152:28-41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.05.001. Epub 2015 May 6.

# Hivatkozások 2.

13. Cardenas ME<sup>1</sup>, Zhu D, Heitman J: **Molecular mechanisms of immunosuppression by cyclosporine, FK506, and rapamycin.** *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1995 Nov;4(6):472-7.
14. Moes DJ<sup>1</sup>, Guchelaar HJ<sup>2</sup>, de Fijter JW<sup>3</sup>: **Sirolimus and everolimus in kidney transplantation.** *Drug Discov Today.* 2015 Oct;20(10):1243-9. doi: 10.1016/j.drudis.2015.05.006. Epub 2015 Jun 4.
15. Harikishore A, Yoon HS<sup>1</sup>: **Immunophilins: Structures, Mechanisms and Ligands.** *Curr Mol Pharmacol.* 2015 May 19.
16. Flechner SM<sup>1</sup>, Kobashigawa J, Klintmalm G: **Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity.** *Clin Transplant.* 2008 Jan-Feb;22(1):1-15. doi: 10.1111/j.1399-0012.2007.00739.x.
17. Mahmud N<sup>1</sup>, Klipa D, Ahsan N: **Antibody immunosuppressive therapy in solid-organ transplant: Part I. MAbs.** 2010 Mar-Apr;2(2):148-56.
18. Frickhofen N<sup>1</sup>, Rosenfeld SJ: **Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine.** *Semin Hematol.* 2000 Jan;37(1):56-68.
19. Focosi D<sup>1</sup>, et al.: **Immunosuppressive monoclonal antibodies: current and next generation.** *Clin Microbiol Infect.* 2011 Dec;17(12):1759-68. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03677.x. Epub 2011 Oct 13.
20. McKeage K<sup>1</sup>, McCormack PL: **Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation.** *BioDrugs.* 2010 Feb 1;24(1):55-76. doi: 10.2165/11203990-000000000-00000.
21. Carswell CI<sup>1</sup>, Plosker GL, Wagstaff AJ: **Daclizumab: a review of its use in the management of organ transplantation.** *BioDrugs.* 2001;15(11):745-73.
22. Monaco C<sup>1</sup>, et al.: **Anti-TNF therapy: past, present and future.** *Int Immunol.* 2015 Jan;27(1):55-62. doi: 10.1093/intimm/dxu102. Epub 2014 Nov 19.
23. Dinarello CA<sup>1</sup>, van der Meer JW<sup>2</sup>: **Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans.** *Semin Immunol.* 2013 Dec 15;25(6):469-84. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008. Epub 2013 Nov 23.



# Hivatkozások 3.

24. Ortega HG, et al.: **Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma.** *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290. Epub 2014 Sep 8.
25. Keating GM<sup>1</sup>: **Mepolizumab: First Global Approval.** *Drugs.* 2015 Dec;75(18):2163-9. doi: 10.1007/s40265-015-0513-8.
26. Kim GW<sup>1</sup>, et al.: **IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future.** *Arch Pharm Res.* 2015 May;38(5):575-84. doi: 10.1007/s12272-015-0569-8. Epub 2015 Feb 4.
27. Langley RG, et al.: **Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials.** *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9.
28. Yiu ZZ<sup>1</sup>, Griffiths CE<sup>1</sup>: **Interleukin 17-A inhibition in the treatment of psoriasis.** *Expert Rev Clin Immunol.* 2016 Jan;12(1):1-4. doi: 10.1586/1744666X.2016.1112739. Epub 2015 Nov 11.
29. Pucci E<sup>1</sup>, et al.: **Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD007621. doi: 10.1002/14651858.CD007621.pub2.
30. Ge WS<sup>1</sup>, Fan JG<sup>1</sup>: **Integrin antagonists are effective and safe for Crohn's disease: a meta-analysis.** *World J Gastroenterol.* 2015 Apr 21;21(15):4744-9. doi: 10.3748/wjg.v21.i15.4744.
31. Sebastian M<sup>1</sup>: **Review of catumaxomab in the treatment of malignant ascites.** *Cancer Manag Res.* 2010 Nov 8;2:283-6. doi: 10.2147/CMR.S14115.
32. Lundquist L<sup>1</sup>: **Abatacept: a novel therapy approved for the treatment of patients with rheumatoid arthritis.** *Adv Ther.* 2007 Mar-Apr;24(2):333-45.
33. Bunn HF<sup>1</sup>: **Erythropoietin.** *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 Mar 1;3(3):a011619. doi: 10.1101/cshperspect.a011619.
34. Wilde MI<sup>1</sup>, Faulds D: **Oprelvekin: a review of its pharmacology and therapeutic potential in chemotherapy-induced thrombocytopenia.** *BioDrugs.* 1998 Aug;10(2):159-71.
35. Metcalf D<sup>1</sup>: **The colony-stimulating factors and cancer.** *Nat Rev Cancer.* 2010 Jun;10(6):425-34. doi: 10.1038/nrc2843.

# Hivatkozások 4.

36. Sundaram V<sup>1</sup>, Kowdley K<sup>2</sup>: **Management of chronic hepatitis B infection.** *BMJ*. 2015 Oct 21;351:h4263. doi: 10.1136/bmj.h4263.
37. Alexopoulou A<sup>1</sup>, Papatheodoridis GV: **Current progress in the treatment of chronic hepatitis C.** *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 14;18(42):6060-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6060.
38. Buchbinder EI<sup>1</sup>, McDermott DF<sup>2</sup>: **Interferon, interleukin-2, and other cytokines.** *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Jun;28(3):571-83. doi: 10.1016/j.hoc.2014.02.001. Epub 2014 Apr 3.
39. Dhib-Jalbut S<sup>1</sup>, Marks S: **Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis.** *Neurology*. 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S17-24. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c97d99.
40. Al-Husein B<sup>1</sup>, et al.: **Antiangiogenic therapy for cancer: an update.** *Pharmacotherapy*. 2012 Dec;32(12):1095-111. doi: 10.1002/phar.1147.
41. Rimawi MF<sup>1</sup>, Schiff R, Osborne CK: **Targeting HER2 for the treatment of breast cancer.** *Annu Rev Med*. 2015;66:111-28. doi: 10.1146/annurev-med-042513-015127.
42. Bilici A<sup>1</sup>: **Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: current status and future perspectives.** *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 14;20(14):3905-15. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.3905.
43. Sotelo MJ<sup>1</sup>, et al.: **Role of cetuximab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer.** *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 21;20(15):4208-19. doi: 10.3748/wjg.v20.i15.4208.
44. Feugier P: **A review of rituximab, the first anti-CD20 monoclonal antibody used in the treatment of B non-Hodgkin's lymphomas.** *Future Oncol*. 2015;11(9):1327-42. doi: 10.2217/fon.15.57.
45. Lopez-Olivo MA<sup>1</sup>, et al.: **Rituximab for rheumatoid arthritis.** *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 20;1:CD007356. doi: 10.1002/14651858.CD007356.pub2.
46. Skoetz N<sup>1</sup>, et al.: **Alemtuzumab for patients with chronic lymphocytic leukaemia.** *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD008078. doi: 10.1002/14651858.CD008078.pub2.

# Hivatkozások 5.

47. Garnock-Jones KP<sup>1</sup>: **Alemtuzumab: a review of its use in patients with relapsing multiple sclerosis.** *Drugs*. 2014 Mar;74(4):489-504. doi: 10.1007/s40265-014-0195-7.
48. Kong YC<sup>1</sup>, Flynn JC<sup>2</sup>: **Opportunistic Autoimmune Disorders Potentiated by Immune-Checkpoint Inhibitors Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1.** *Front Immunol*. 2014 May 16;5:206. doi: 10.3389/fimmu.2014.00206. eCollection 2014.
49. Callahan MK<sup>1,2</sup>, Flaherty CR<sup>1</sup>, Postow MA<sup>3,4</sup>: **Checkpoint Blockade for the Treatment of Advanced Melanoma.** *Cancer Treat Res*. 2016;167:231-50. doi: 10.1007/978-3-319-22539-5\_9.
50. Rathi C<sup>1</sup>, Meibohm B: **Clinical pharmacology of bispecific antibody constructs.** *J Clin Pharmacol*. 2015 Mar;55 Suppl 3:S21-8. doi: 10.1002/jcph.445.
51. Kantoff PW<sup>1</sup>, et al.: **Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer.** *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363(5):411-22. doi: 10.1056/NEJMoa1001294.
52. Hammerstrom AE<sup>1</sup>, et al.: **Cancer immunotherapy: sipuleucel-T and beyond.** *Pharmacotherapy*. 2011 Aug;31(8):813-28. doi: 10.1592/phco.31.8.813.
53. Gill S<sup>1</sup>, June CH: **Going viral: chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies.** *Immunol Rev*. 2015 Jan;263(1):68-89. doi: 10.1111/imr.12243