



IMMUNOLÓGIAI ÉS
BIOTECHNOLÓGIAI
INTÉZET



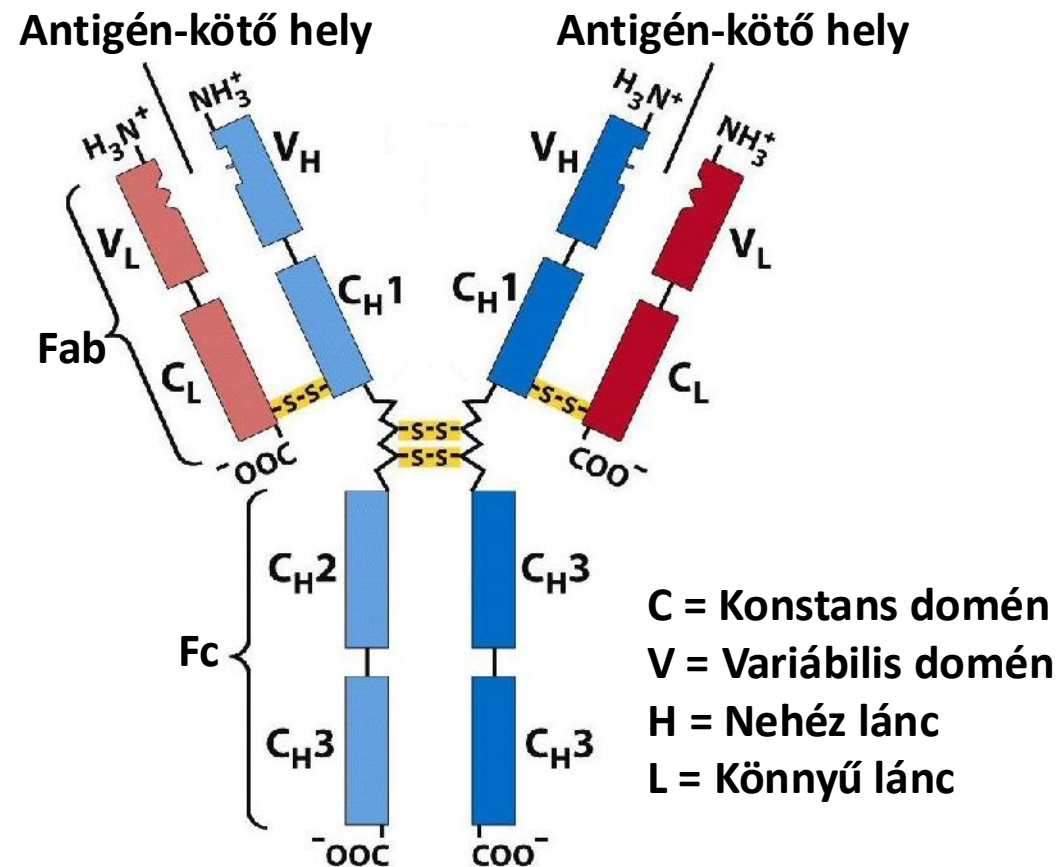
4. gyakorlat: Mono- és poliklonális ellenanyagok, hibridóma-technika, az antitestek gyakorlati felhasználása

Az immunológia alapjai

PTE-KK, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

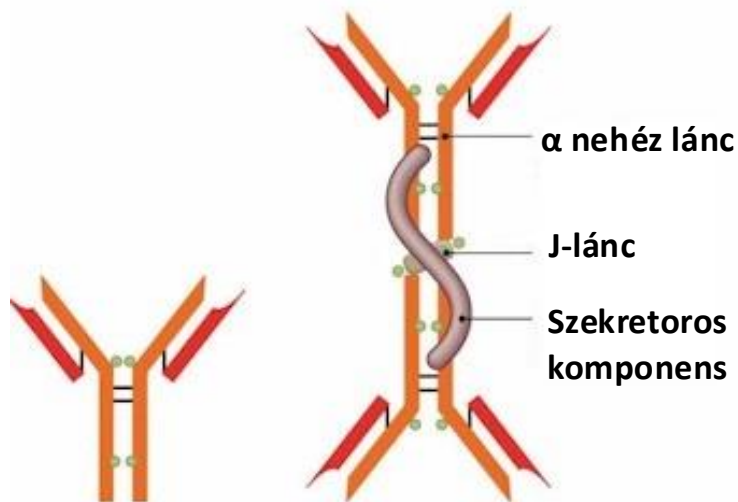
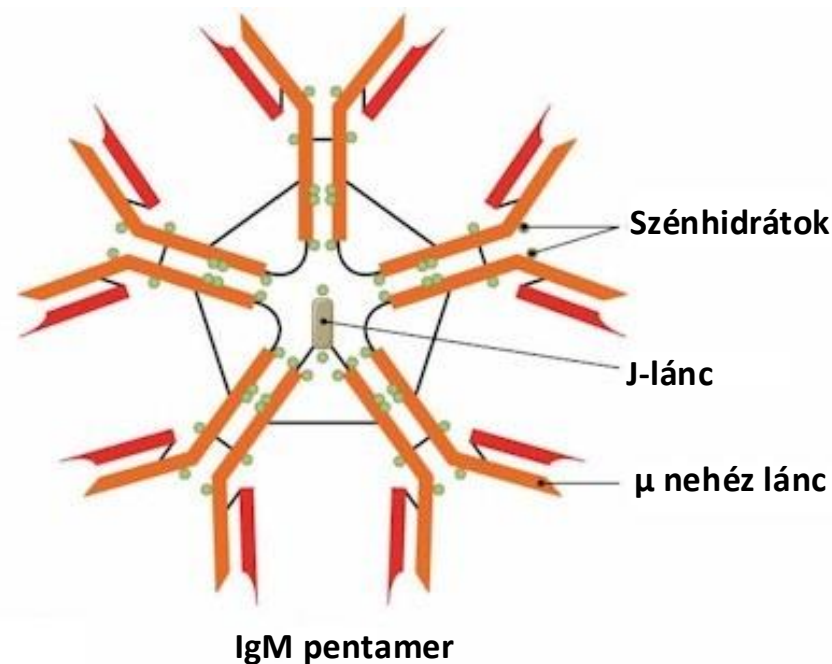
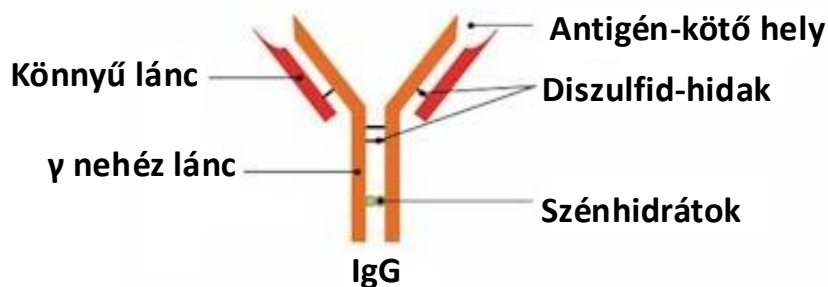
Pécs, 2026.

Az immunglobulinok szerkezete



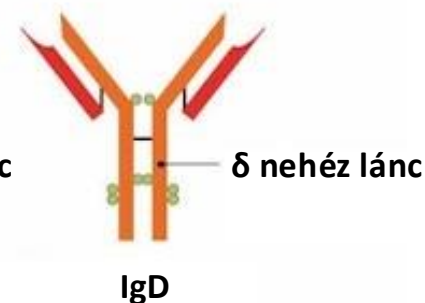
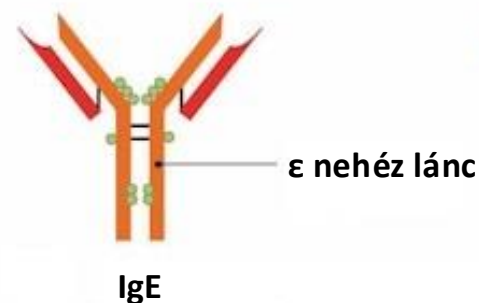
- Immunglobulin = **Plazmasejt** által termelt antigén-felismerő **fehérje**.
- Két könnyű és két nehéz lánc alkotja.
- Könnyű lánc: κ vagy λ
- Nehéz lánc: α , γ , δ , ϵ vagy μ
- **Izotípus**: nehéz lánc típusa alapján: IgA, IgG, IgD, IgE, vagy IgM
- **Idiotípus**: az antigén-kötő helyre utal
- Antigén az antitest vonatkozásában: az a struktúra (pl. egy kórokozó felszíni fehérjéje), amit az antitest felismer.
- **Epitóp** (antigén determináns): Az antigén azon konkrét szakasza, amit az antitest felismer. (kisebb rész az antigénen belül)

Az immunglobulin osztályok

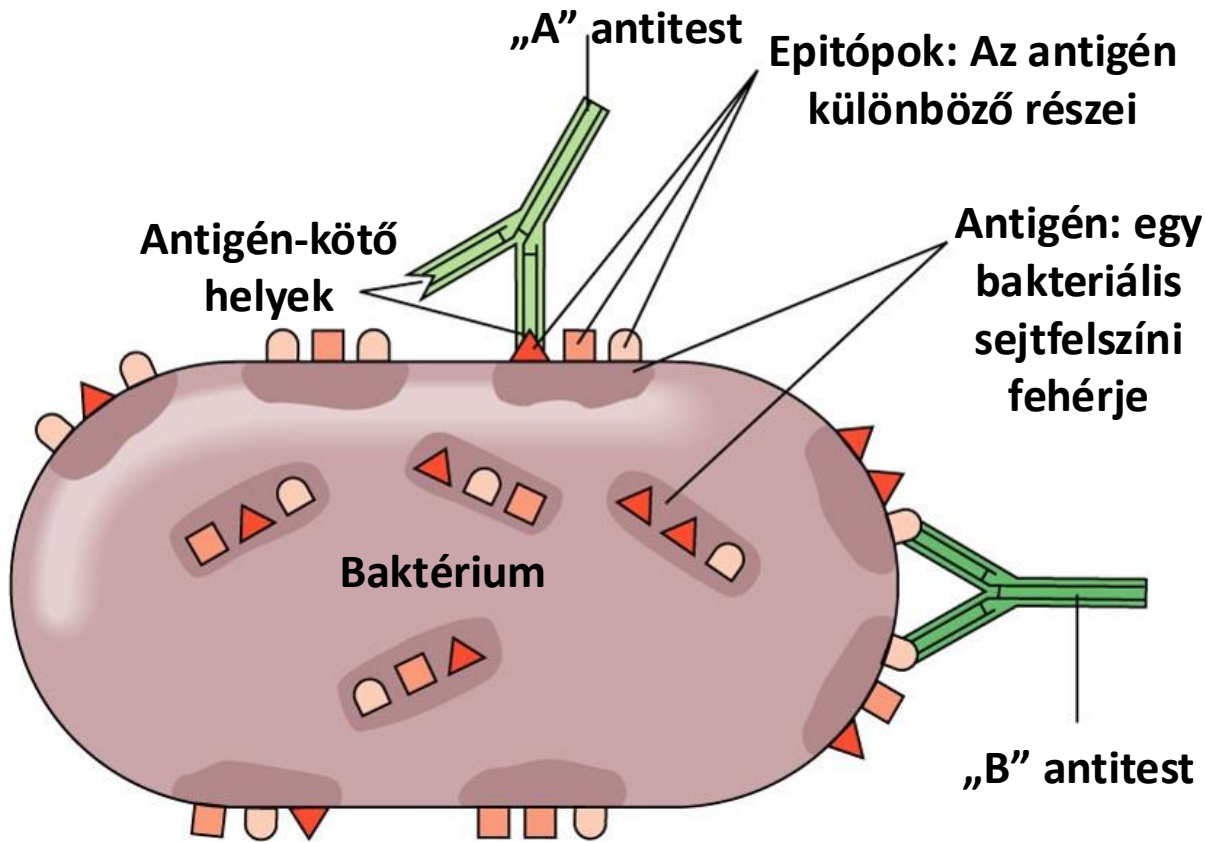


IgA monomer
(vérben)

Szekretoros IgA
(dimer, nyálkahártyákon)

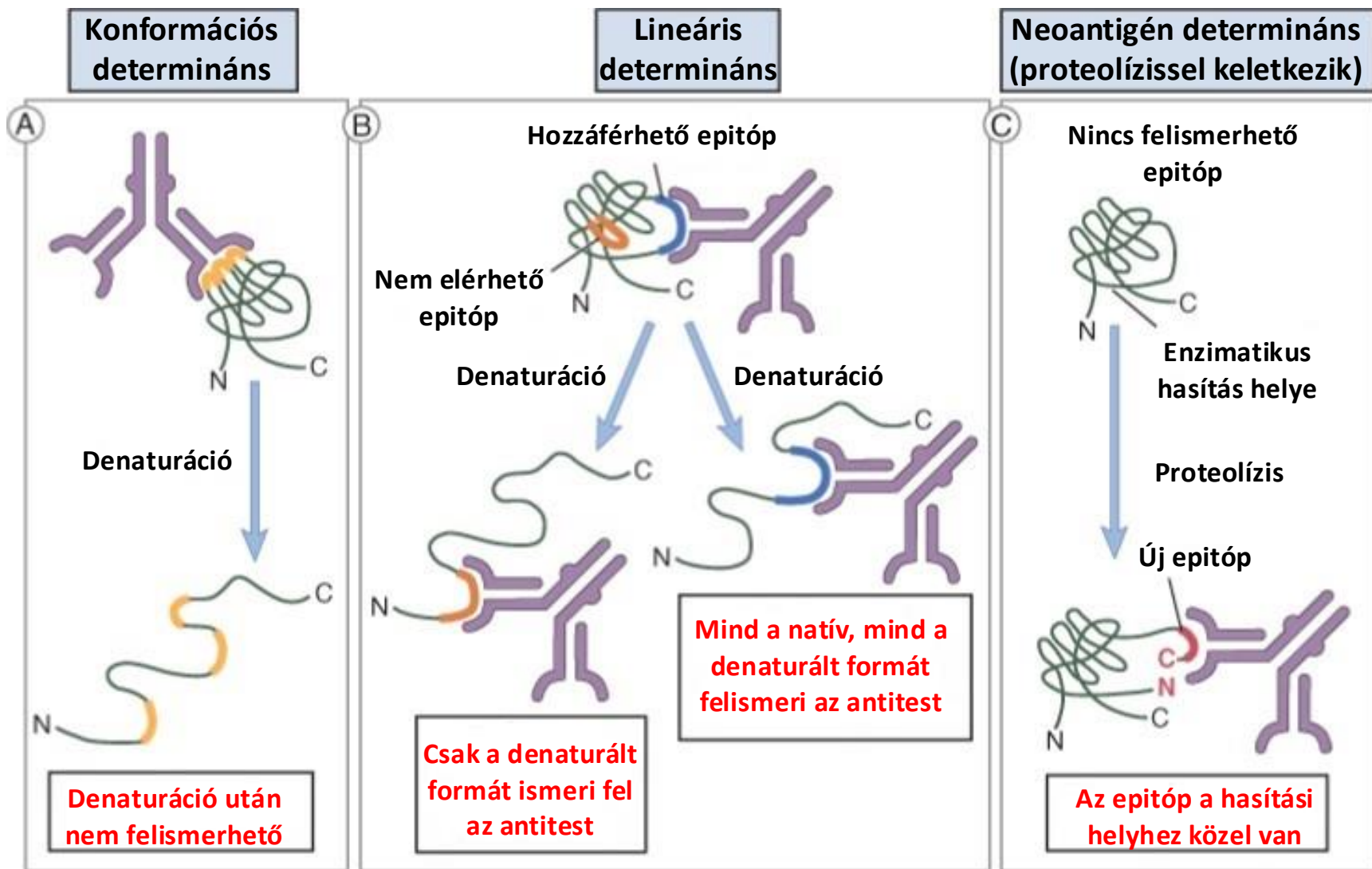


Az antigén és az epitópok közötti különbség

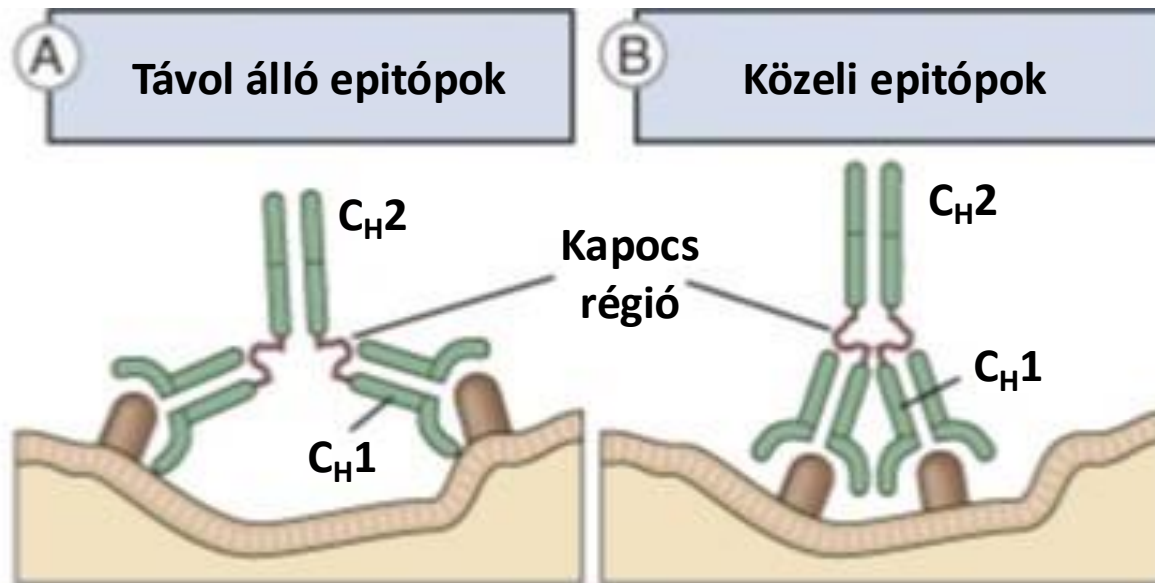


Az antigén az „A” és a „B” antitest vonatkozásában megegyezik (ugyanaz a bakteriális fehérje), de annak eltérő részeit (epitópjait) ismerik fel.

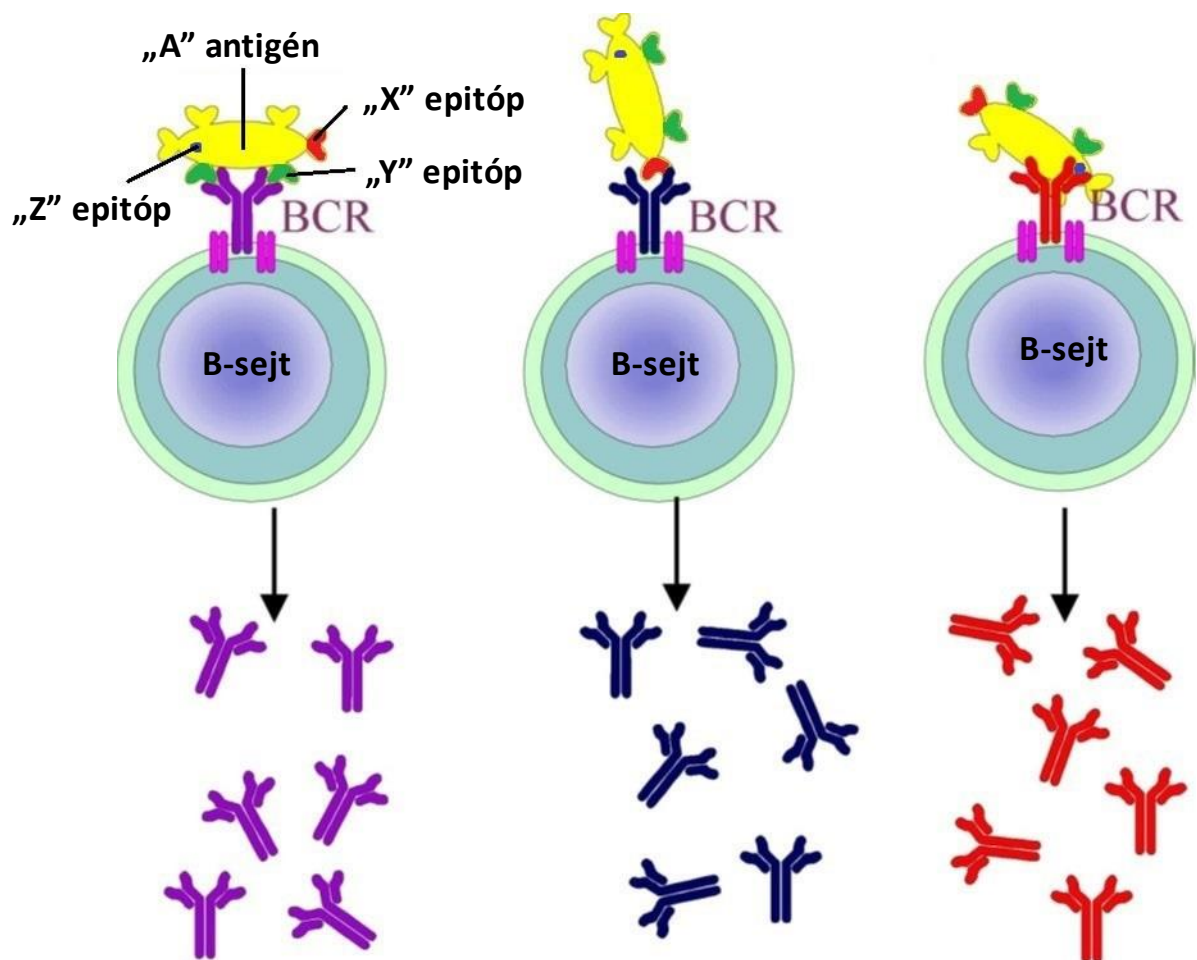
Az epitópok fajtái



A kapocs régió szerepe



Poliklonális antitestek



Az immunválasz során mindig **poliklonális aktiváció** történik és poliklonális antitest termelődik!

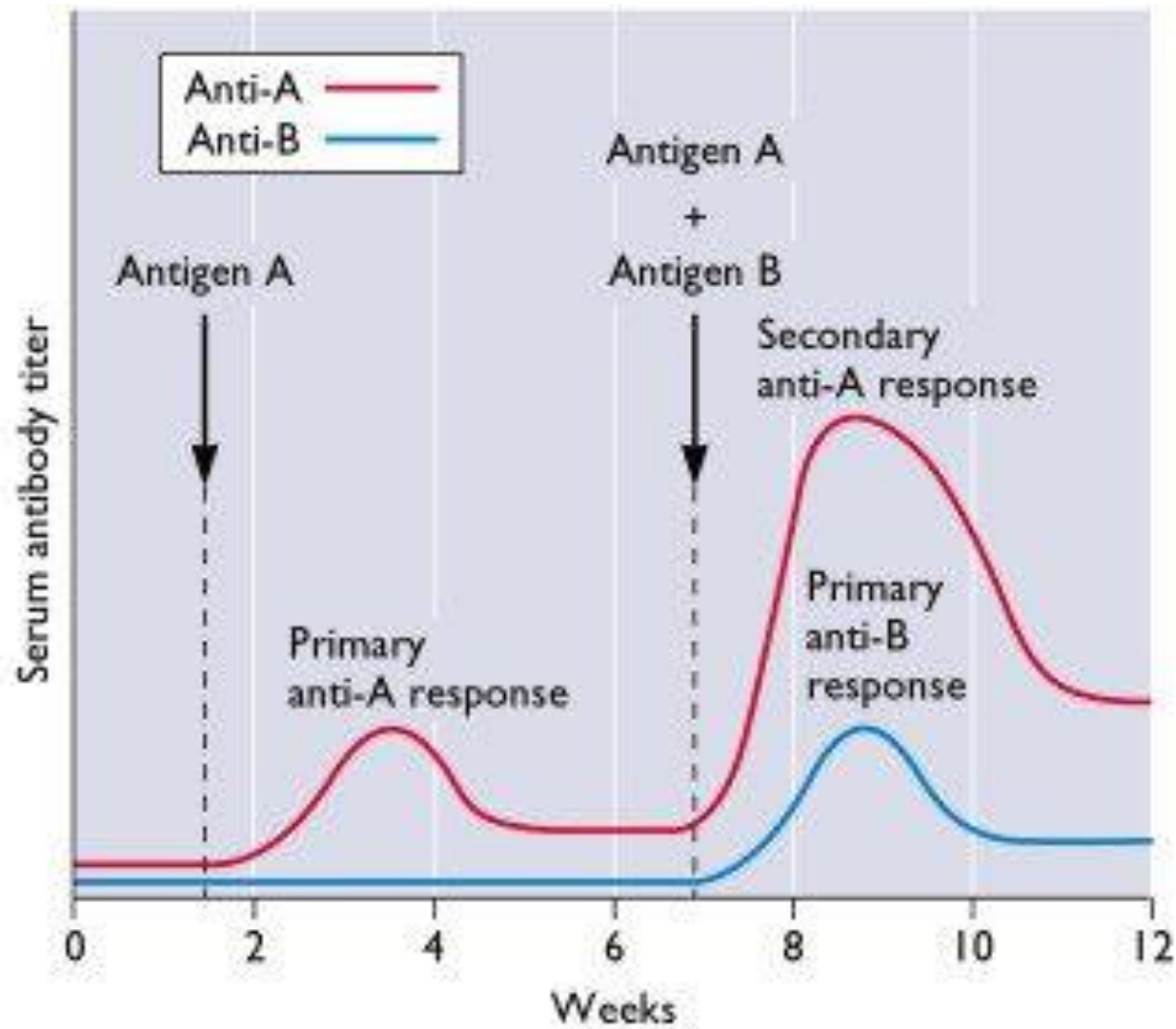
anti-Y antitestek

anti-X antitestek

anti-Z antitestek

POLIKLONÁLIS anti-A antitest

Szérum antitest titer

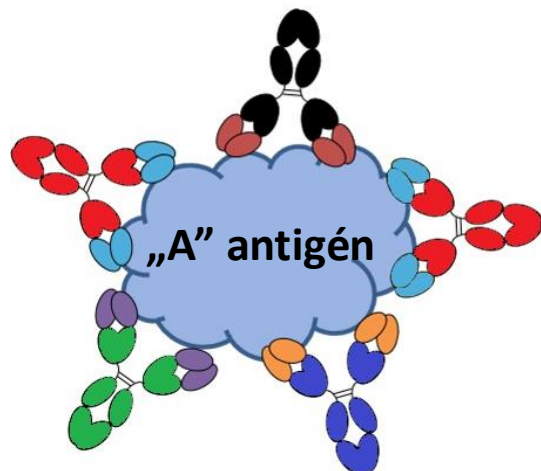


Mono- és poliklonális antitestek összehasonlítása



„You wanna play a little game?”

Poliklonális anti-„A” antitest



Poliklonális:

- **Különböző B-sejt klónok** termékei
- Egy adott antigén **eltérő epitópjait** ismerik fel
- A specificitásuk és affinitásuk **különböző**
- (Több monoklonális ellenanyag keverékeként fogható fel)

Monoklonális anti-„A” antitest



Monoklonális:

- **Egyetlen B-sejt klón** terméke
- Egy adott antigén **meghatározott epitópját** ismeri fel
- A specificitás és affinitás **állandó**

Immunizálás

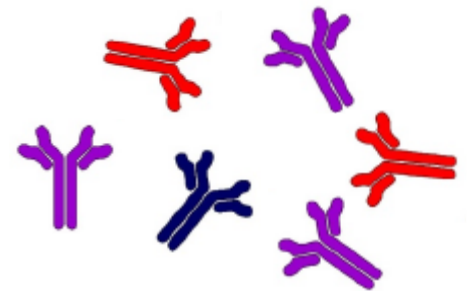
- Immunizálás: Élő szervezet beoltása egy számára **idegen antigénnel** azzal a céllal, hogy az antigénnel szembeni immunválaszt és **antitest termelést** váltsunk ki.
- Fertőzések megelőzése céljából végzett immunizálás = Védőoltás (lásd később)
- Poliklonális antitestek előállítása:
 - Állat immunizálása az antigénnel
 - Az immunválasz létrejöttét követően az állat **vérserumából** kinyerhető az **antigén ellen** termelt **poliklonális antitest**^[1.]
- Probléma: monoklonális antitestek a vérserumból nem nyerhetők
- Megoldás: hibridóma-technika (lásd később)



1. „A” antigén
beoltása



2. Vérserum, benne
poliklonális antitestek



3. Antitestek
kinyerése, tisztítása

Pl.: poliklonális anti-A nyúl IgG

Beoltás

- A megfelelő állatok kiválasztása fontos, a főbb szempontok:^[2.]
 - Mennyi antitestre van szükség?
 - Milyen könnyen lehet az állattól szérumot nyerni?
 - Mennyire fajidegen az adott állatban a beoltandó antigén?
 - Mire akarjuk felhasználni a termelt antitestet?
- Poliklonális antitest termeléshez általában nyulat, kecskét, birkát vagy csirkét használnak, monoklonális antitest előállításához pedig egeret vagy patkányt. (lásd később)
- A beoltandó antigén tulajdonságai is sokat számítanak:
 - Tisztaság: szennyeződés esetén a szennyező anyag ellen is termelődhetnek antitestek
 - Milyen formában juttatjuk be az antigént: egész sejteket adunk be, natív, vagy módosított fehérjét, kötjük-e valamilyen hordozóhoz (pl. haptén)
- A beadás módja: orális (per os), intrakután (ic.), szubkután (sc.) vagy intramuszkuláris (im.)

Immunizáláshoz használt állatok

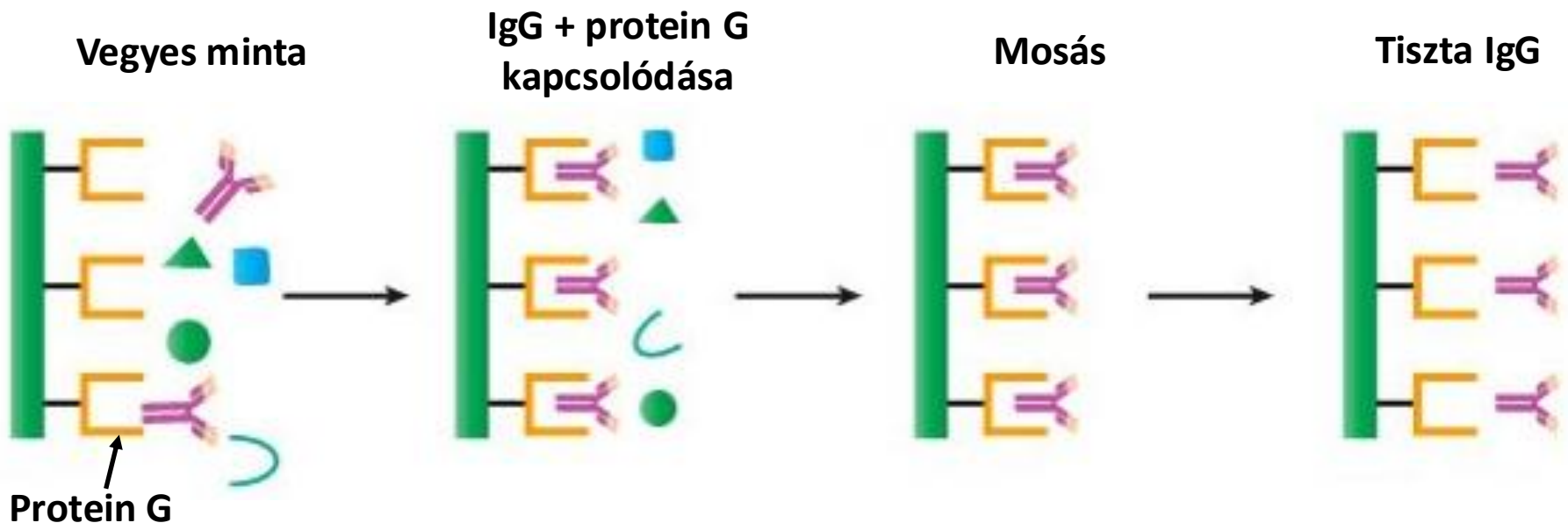


Adjuvászok

- Olyan anyagok, amik elnyújtják és összességében **erősítik** a beadott antigénnel szembeni **immunválaszt**, ezáltal erőteljesebb antitest termelés érhető el. Adjuvászokat használnak az emberi védőoltásoknál is. (lásd később)^[3,4.]
- Lehetséges hatásmechanizmusuk:
 - Növelik az antigén-felvételét
 - PRR-okon keresztül aktiválják a veleszületett immunrendszer sejtjeit, pl. a macrophagokat
 - Fokozzák az MHC II-n keresztüli antigén-bemutatót
- Néhány példa adjuvászokra:
 - **Alumínium-sók** (pl. alumínium-foszfát, alumínium-oxid-hidroxid, ezek a humán oltásokban is a leggyakoribb adjuvászok)
 - Lipid A analógok (pl. Cervarix[®] = HPV oltás)
 - **Freund adjuvász**: az antigén ásványi olajjal képez emulziót
 - Komplet (CFA): elölt *Mycobacterium tuberculosis* baktériumokat tartalmaz^[5.]
 - Inkomplet (IFA): nincs benne *Mycobacterium*
 - Vírus fehérjét tartalmazó **liposzómák**^[6.]

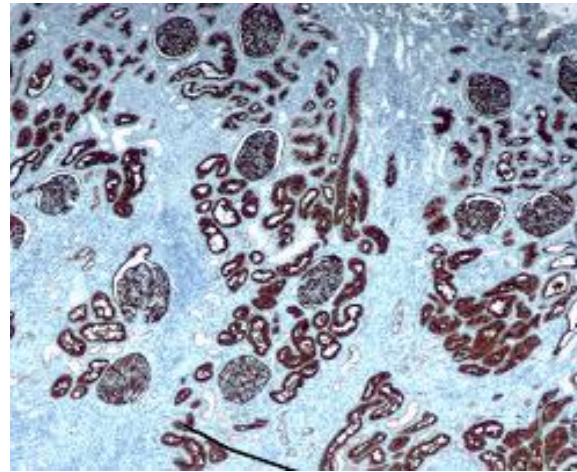
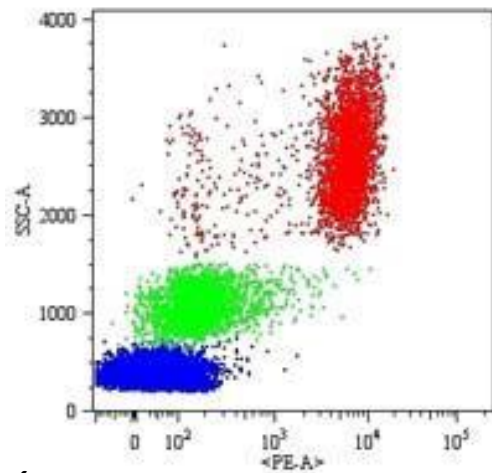
Az antitestek tisztítása

- Az antitesteket az állatok **vérserumából** nyerik ki.
- A különböző izoformák tisztítására eltérő módszerek ideálisak.
- IgG^[7.]
 - Precipitáció (pl. ammónium-szulfáttal)
 - **Kromatográfiás** módszerek, leginkább affinitás-kromatográfia **protein A** (*Staphylococcus*) vagy **protein G** (*Streptococcus*) segítségével vagy ioncserélő-kromatográfia



A kinyert antitestek tesztelése

- A kinyert antitest **titerét** (=mennyiségét) és **specifitását** ellenőrizni kell az **antigén** segítségével **ugyanabban a rendszerben**, amiben majd a felhasználás is történni fog. Példák (részletesen később lesz szó róluk):
 - Áramlási citometria
 - ELISA
 - Immunhisztokémia



Áramlási citometriás dot-plot Immunhisztokémiai metszet
(CD10 kimutatása normális vesében)

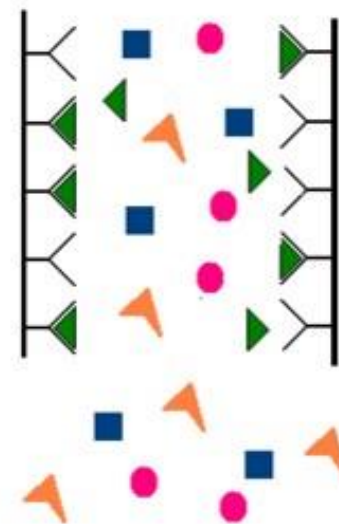
ELISA lemez

Monoklonális antitestek jelentősége

- A **poliklonális** antitestek **változó affinitással** és **specifitással** rendelkeznek, ami limitálja a felhasználásukat. (pl. keresztreaktivitás, minden egyes immunizált állatból eltérő specificitású és affinitású antitest keverék nyerhető)
- A fentiek miatt nagy igény volt a **monoklonális** antitestek előállítására, amik **egyetlen jól meghatározott epitópot** ismernek fel és **állandó affinitással** képesek azt megkötni.

MONOKLONÁLIS ANTISTEKKEL FELHASZNÁLÁSA

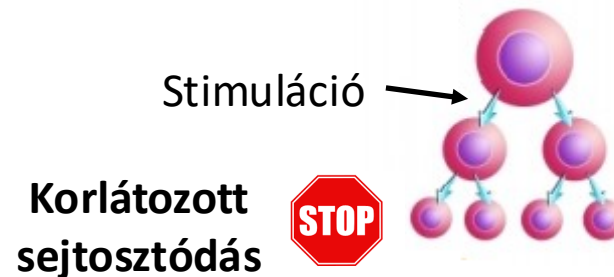
- Preparatív módszerek:
 - **Fehérjék specifikus tisztítása** (pl. immunoaffinitás-kromatográfia)
- **Analitikai módszerek** (diagnosztika, kutatás):
 - **Szerológiai tesztek** (lásd később)
 - Egyes **sejtcsoportok specifikus elkülönítése** (pl. CD-markerek kimutatása)
- **Terápiás felhasználás:**
 - Célmolekulák/sejtek specifikus gátlása vagy serkentése (lásd később)



A kevert fehérjemintából a tisztítandó fehérjék **kikötődnek az oszlophoz**, majd tisztán kinyerhetők.

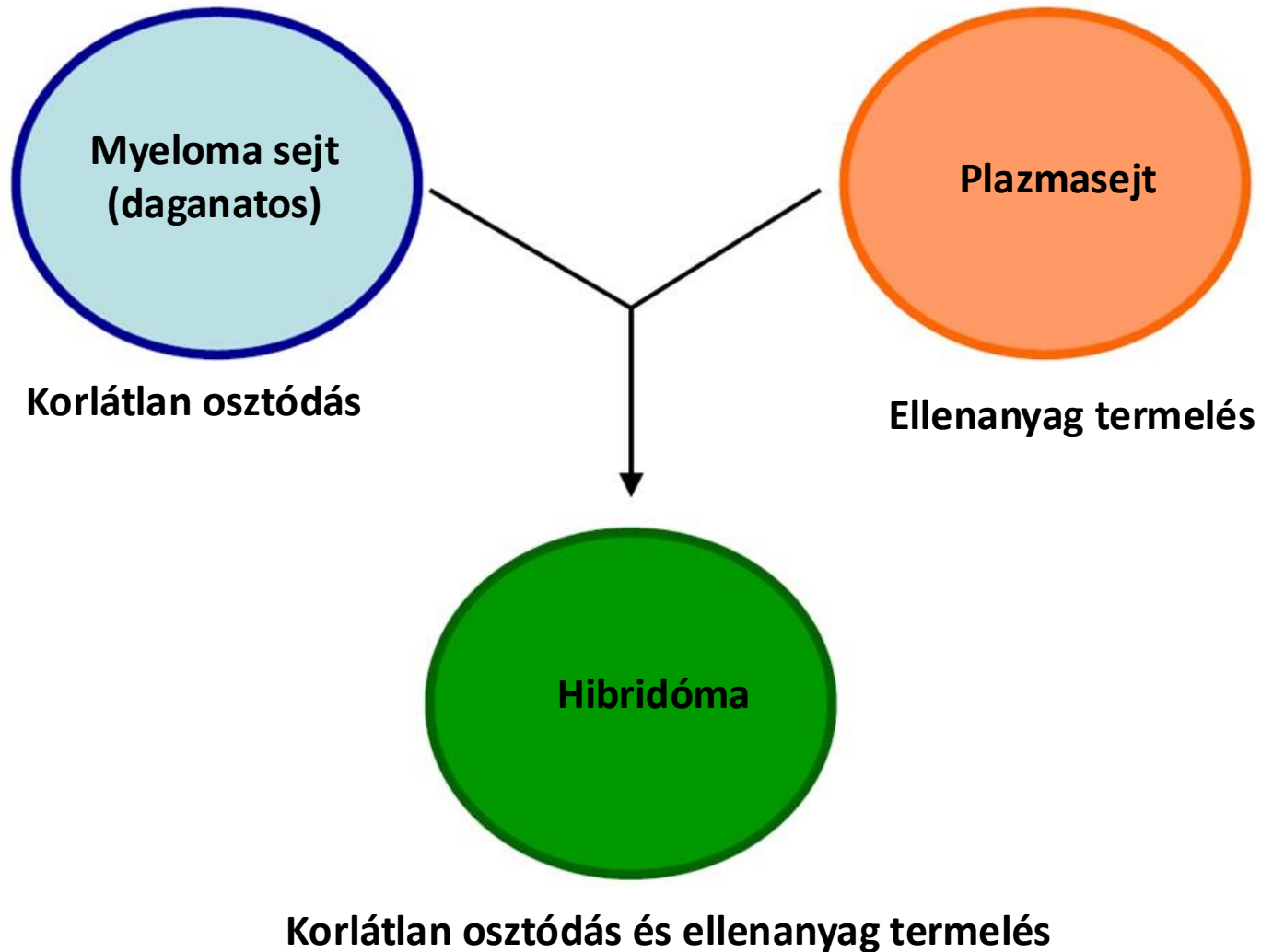
Monoklonális ellenanyagok előállítása

- Mi a probléma?
 - Egyetlen B-sejt klónjai által termelt antitestet kellene nagy mennyiségben előállítani. → Ennek felszaporítása nem lehetséges, mert a B-sejtek **idővel elpusztulnak**, nem osztódhatnak korlátlanul.

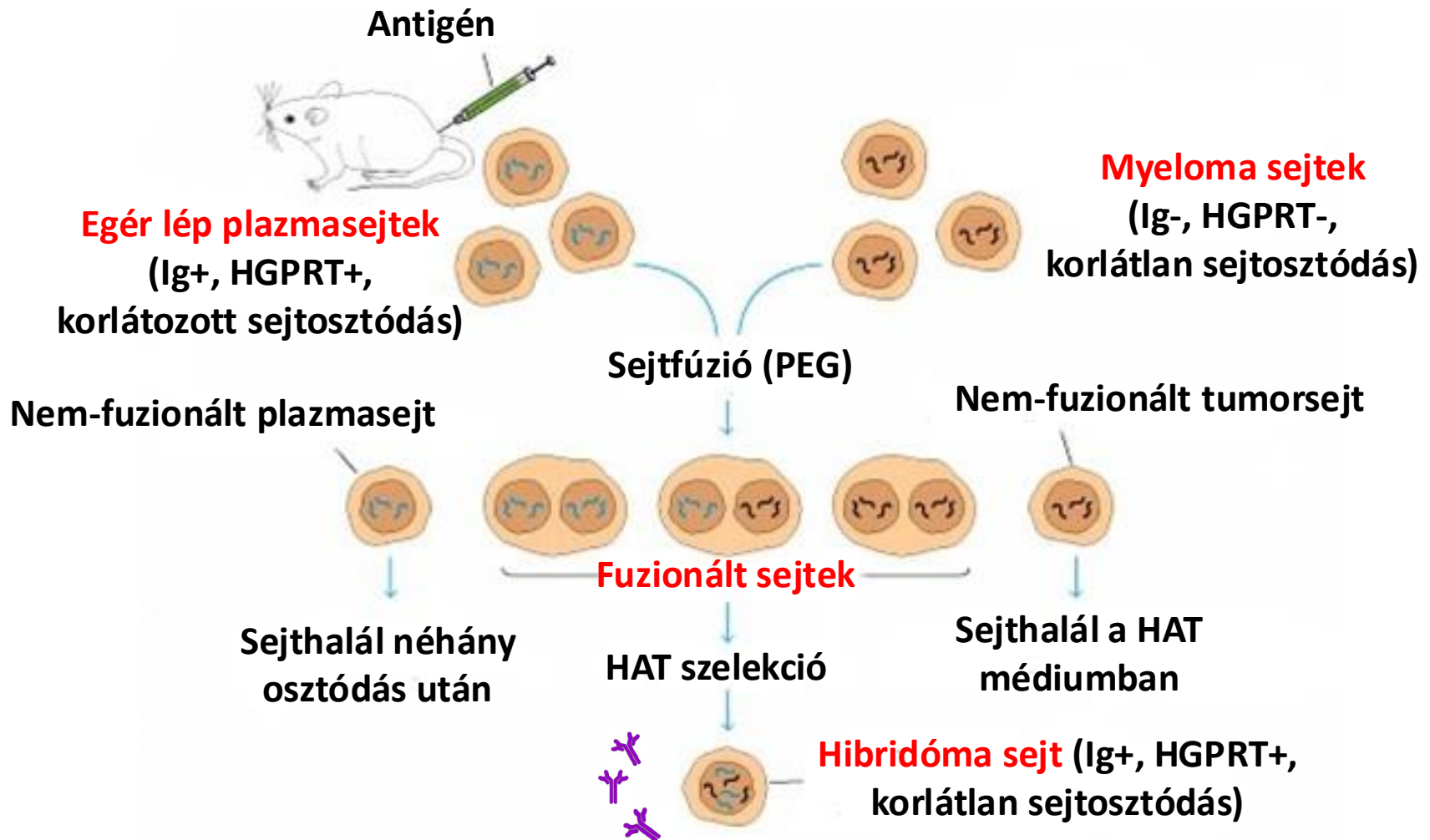


- Megoldás: A **sejtek immortalizálása**
 - Hogyan? → Fuzionáltatják (egyesítik) őket tumorsejtekkel
 - Miért? → A daganatsejtek korlátlan osztódási potenciállal rendelkeznek
- Eredmény: **Hibridóma-technika**^[8,9.]
 - **Daganatsejt** és antitest-termelő **plazmasejt** mesterséges, in vitro **fúziója**
 - A keletkező **hibrid** (=keverék) sejtek egyesítik a két sejtípus számunka előnyös tulajdonságait, végtelen ideig fenntarthatók, szaporíthatók és az eredeti B-sejt klónra jellemző antitestet termelik.

A lényeg:



Hibridóma-technika 1.



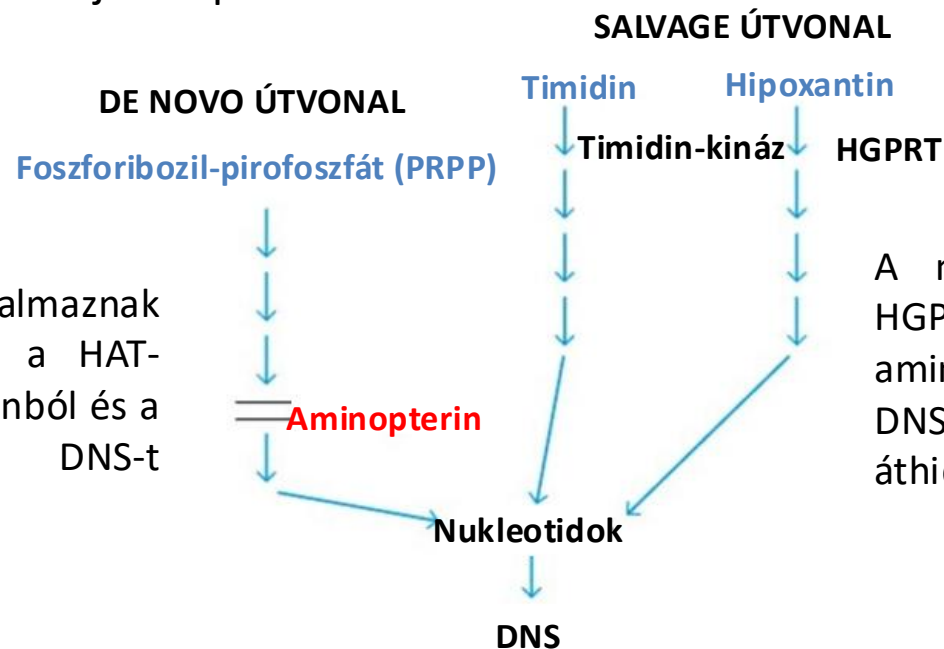
HGPRT: Hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz (lásd következő dia)

PEG: Polietilén-glikol

HAT: Hipoxantin-aminopterin-timidin sejtmedium (lásd következő dia)

Hibridóma-technika 2.

1. Állat **immunizálása** (általában egér vagy patkány)
2. Az állat lépének eltávolítása, **plazmasejtek izolálása**
3. **Sejtfúzió**: egér plazmasejt + **nem-szekreteros** myeloma sejtek (plazmasejtes daganat, pl. egér Sp2 sejtek) fúziója: **Polietilén-glikol (PEG)** vagy **elektromos áram** segítségével (elektrofúzió)
4. **Szelekció: HAT-médium** (hipoxantin, aminopterin és timidin tartalmú) segítségével kisselektálják a plazmasejt-myeloma hibrideket, a nem-fuzionált vagy egymással fuzionált tumorsejtek elpusztulnak.

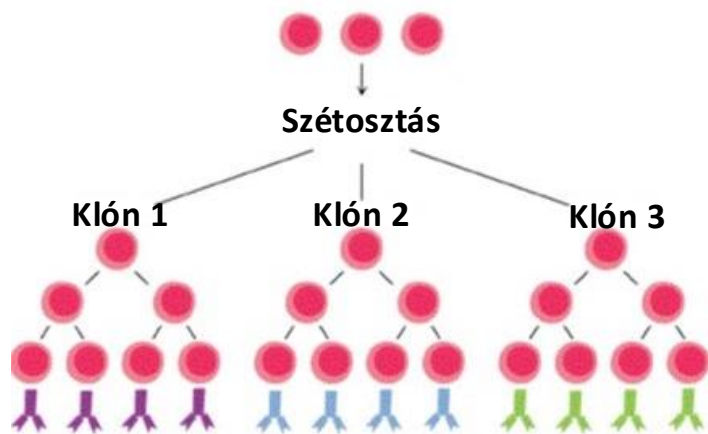


A hibrid sejtek tartalmaznak HGPRT-t és TK-t, így a HAT-médiumban a hipoxantinból és a timidinből képesek DNS-t szintetizálni.

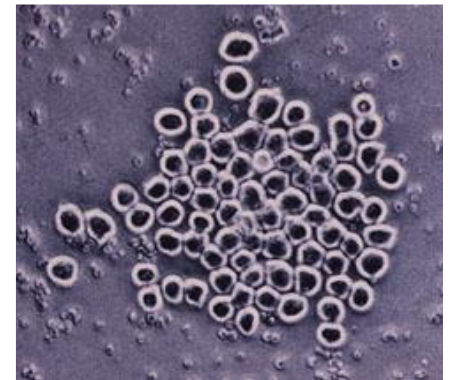
A myeloma sejtekben nincs HGPRT és TK, így az aminopterin okozta blokkot a DNS-szintézisben nem tudják áthidalni, ezért elpusztulnak.

Hibridóma-technika 3.

- **Monoklónok létrehozása:** A HAT-szelekcióval kapott hibridsejteket **szétosztják** 96 lyukú lemezen, úgy, hogy minden lyukba lehetőleg **egyetlen sejt** kerüljön, majd külön-külön felszaporítják őket, így minden lyukban egyetlen plazmasejtre jellemző antitest-termelő klónok jönnek létre. → Monoklonális antitest termelés
- Termelt antitestek **tesztelése** a vizsgált antigénre ELISA-val
- Az ideális antitestet termelő klón felszaporítása



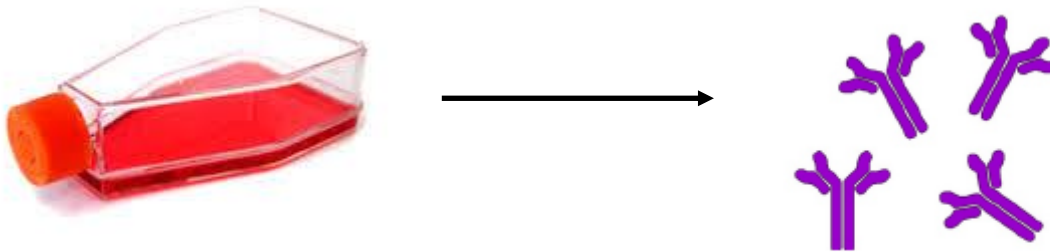
96 lyukú lemez



Hibridóma sejtek
sejtenyésztő médiumban

Folyamatos antitest termelés

- A kapott hibridómák a sejttenyésztő médiumba szekretálják (=termelik és kiválasztják) az ellenanyagot. → In vitro, a **felülúszóból** kinyerhető.

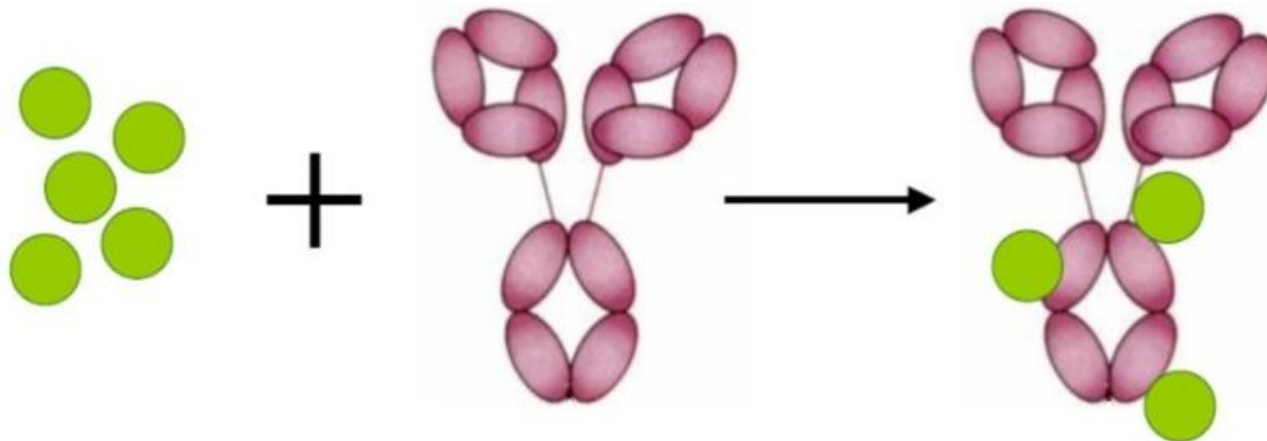


- Ipari (tömeges) előállítás: **fermentorok** segítségével.



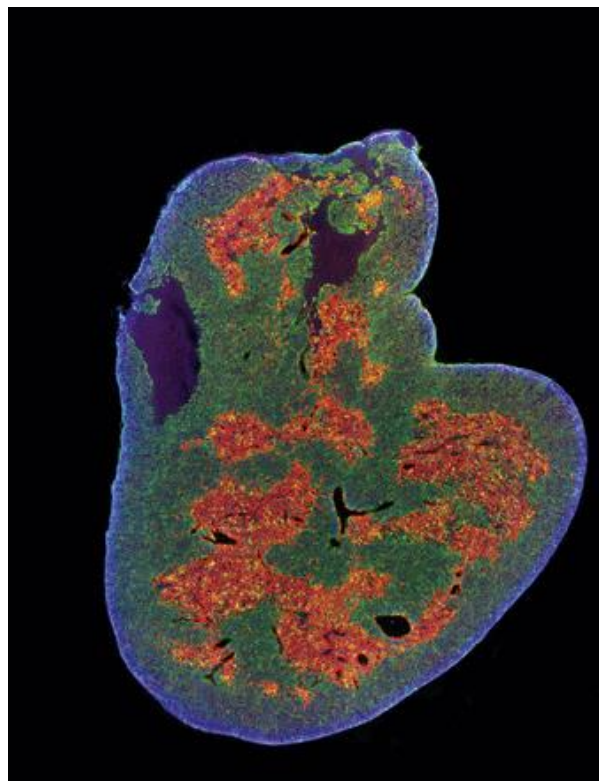
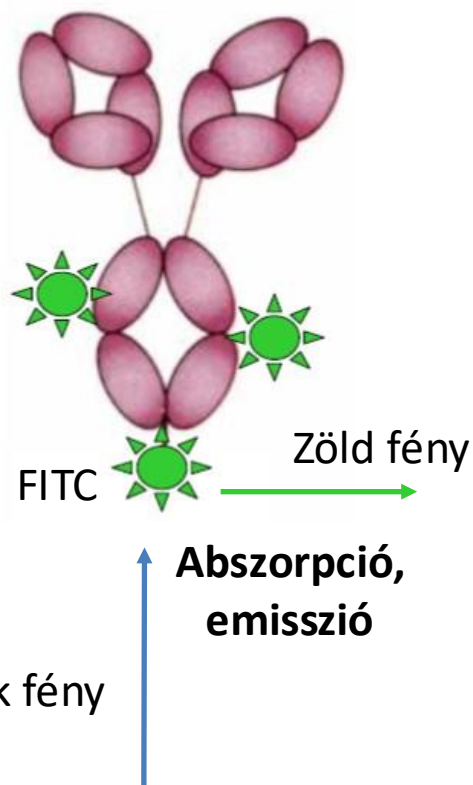
Antitestek jelölése

- Az antitest-antigén reakció **színtelen**, nem látható. Ha jelölőmolekulákat konjugálunk az antitestekhez, akkor viszont már detektálhatjuk.
- Konjugátumok:
 - **Fluoreszcens anyagok** (fluorofór vagy fluorokróm, ugyanazt jelenti), pl. FITC, PE, stb. (lásd később) → **áramlási citometria, fluoreszcens mikroszkópia**
 - **Enzimek** (kromogénnel és szubsztráttal színreakciót adnak), pl. HRP, ALP (lásd később) → **immunhisztokémia, ELISA, Western blot**
 - **Radioaktív izotópok:**
 - Diagnosztika → γ -sugárzó izotópok



Fluoreszcens konjugátumok

Fluoreszcens mikroszkópia



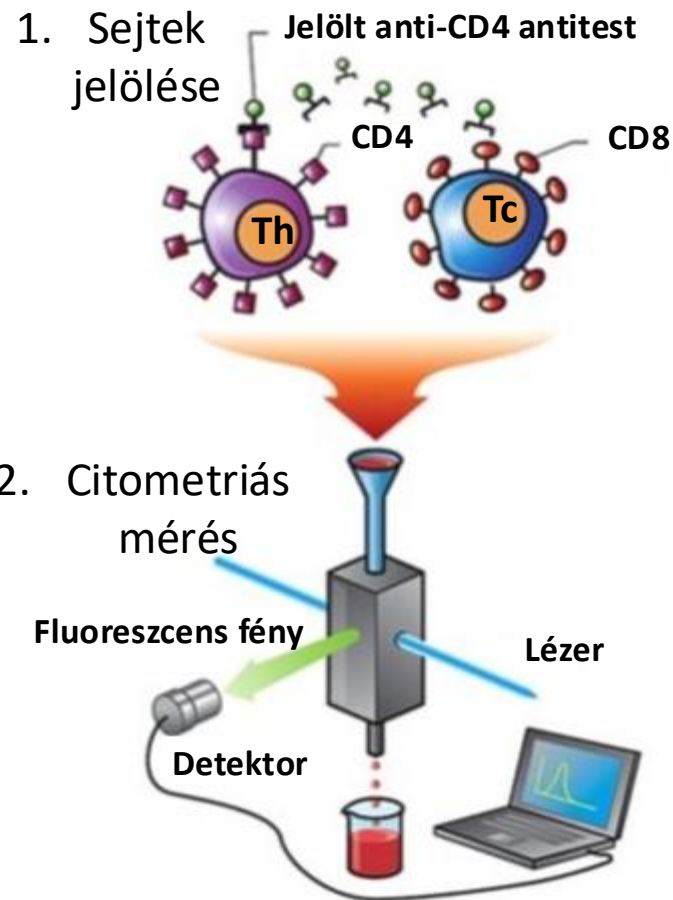
Egér thymus IF^[10.]:

Vörös: Medullaris epithel

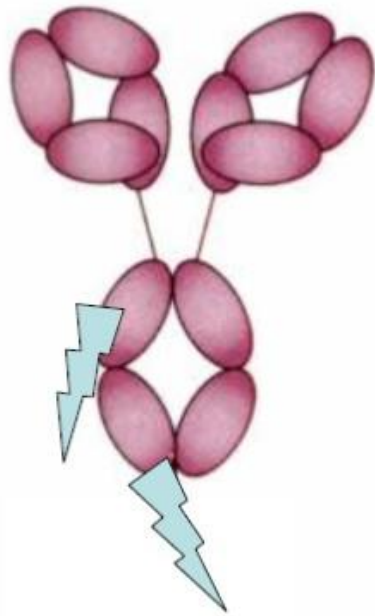
Zöld: Corticalis epithel

Kék (DAPI): Sejtmagok

Áramlási citometria



Enzim konjugátumok

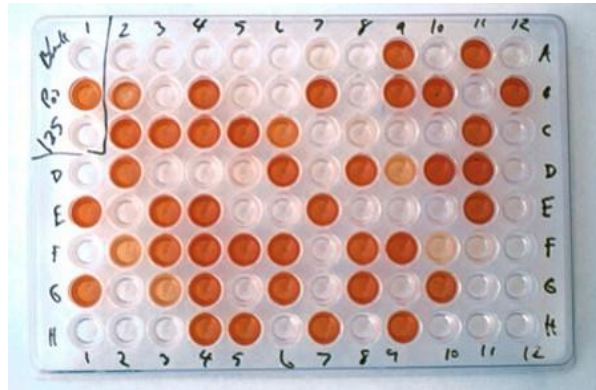


Enzim az antitesten + Kromogén
és szubsztrát

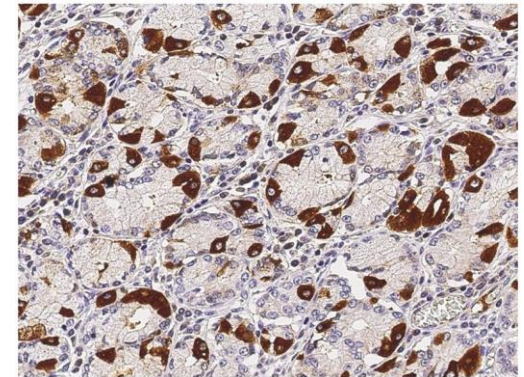


Színreakció

ELISA

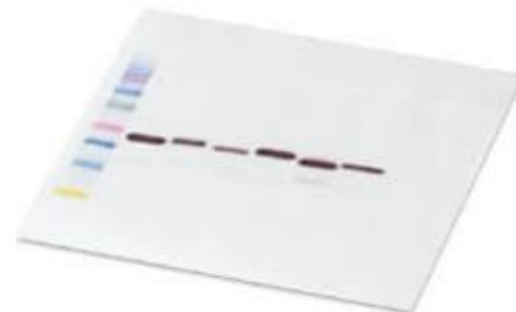


Immunhisztokémia



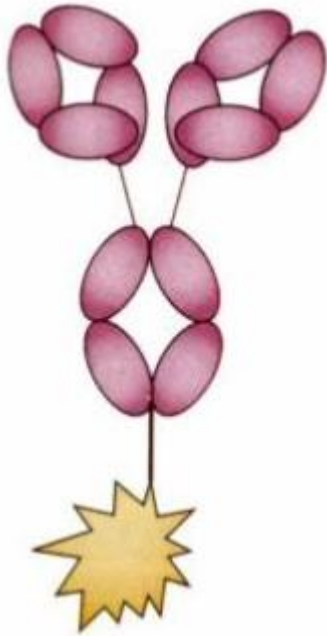
(intrinsic factor jelölése
humán gyomorban)

Western blot



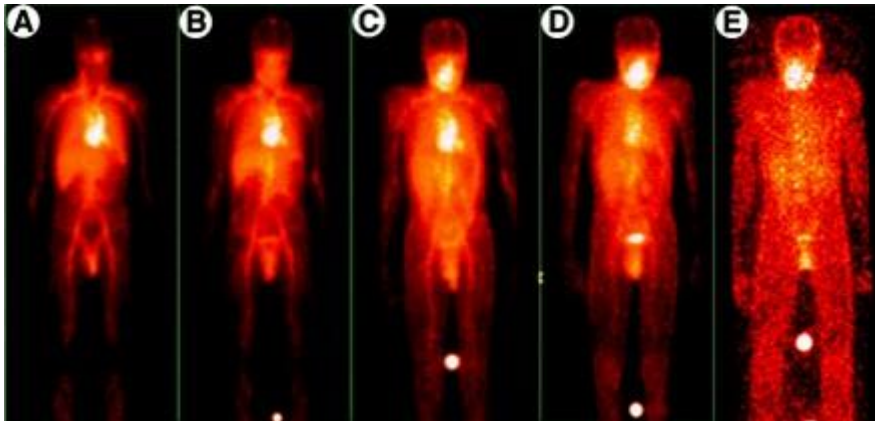
Gyakran használt enzimek: **HRP** (torma peroxidáz), **ALP** (alkalikus foszfatáz)

Radioaktív konjugátumok



Antitest + sugárzó izotóp

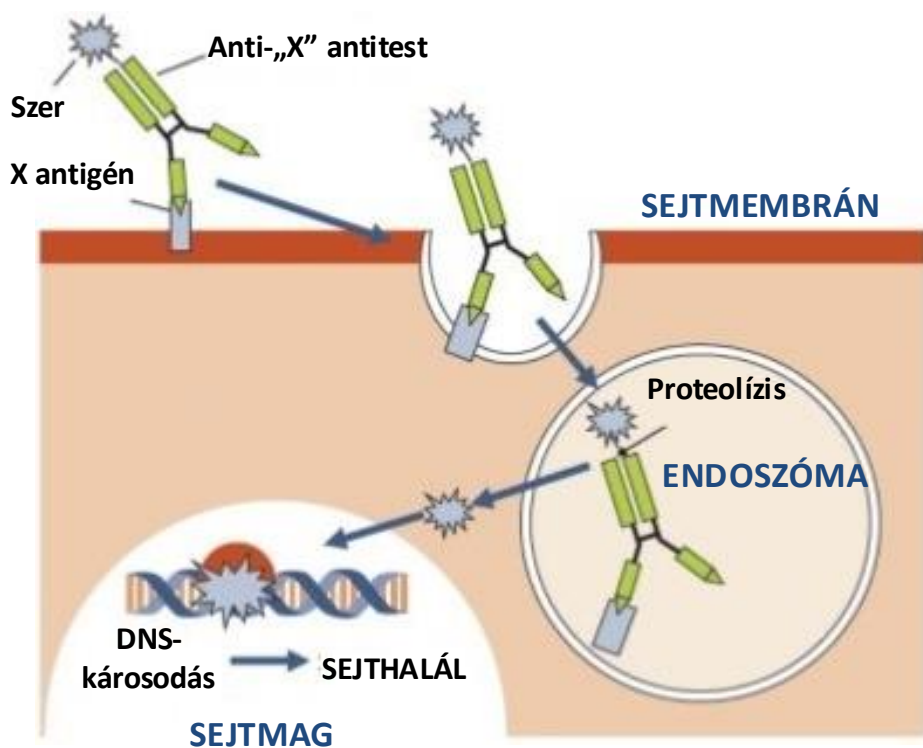
- **Diagnosztikus célra** (radioimmun-képalkotás):^[11.]
 - γ -részecskét vagy pozitront sugárzó izotópot konjugálnak az antitestre
 - Az antitest szelektíven kötődik a célsejthez (pl. daganatsejt)
 - Gamma-kamerával vagy PET-tel (Pozitronemissziós tomográfia) detektálható a testből érkező jel (pl. mikrometasztázisok)
- **Terápiás célra:**
 - α - vagy β -sugárzó izotópokat használnak $\rightarrow$ lokálisan, nagy dózisban éri a tumort a besugárzás



Oropharyngeális tumort kimutató immuno-PET vizsgálat, 1 (A), 24 (B), 72 (C), 144 (D) és 312 (E) órával a jelölt antitest beadását követően.^[12.]

ADC (Antibody-drug conjugate)

- Az antitest **szelektíven** eljuttatja a gyógyszert a célsejthez, amit a sejt az antitesttel együtt felvesz a citoplazmájába, ahol a gyógyszer majd kifejtheti hatását. **Daganatok ellen** használt terápiás megközelítés, leginkább kemoterápiás szereket kapcsolnak az antitestekhez.^[13.]



Néhány példa gyógyszer-konjugált terápiás antitestre

Gyógyszer	Célmolekula	Betegség
Brentuximab vedotin	CD30	Hodgkin-limfóma
Gemtuzumab ozogamicin*	CD33	Akut mieloid leukémia
Trastuzumab emtansine	HER2	Emlőrák

*2010-ben a Pfizer® visszavonta a piacról^[14.]

A daganatellenes ADC-k általános hatásmechanizmusa

Egyéb módosítások

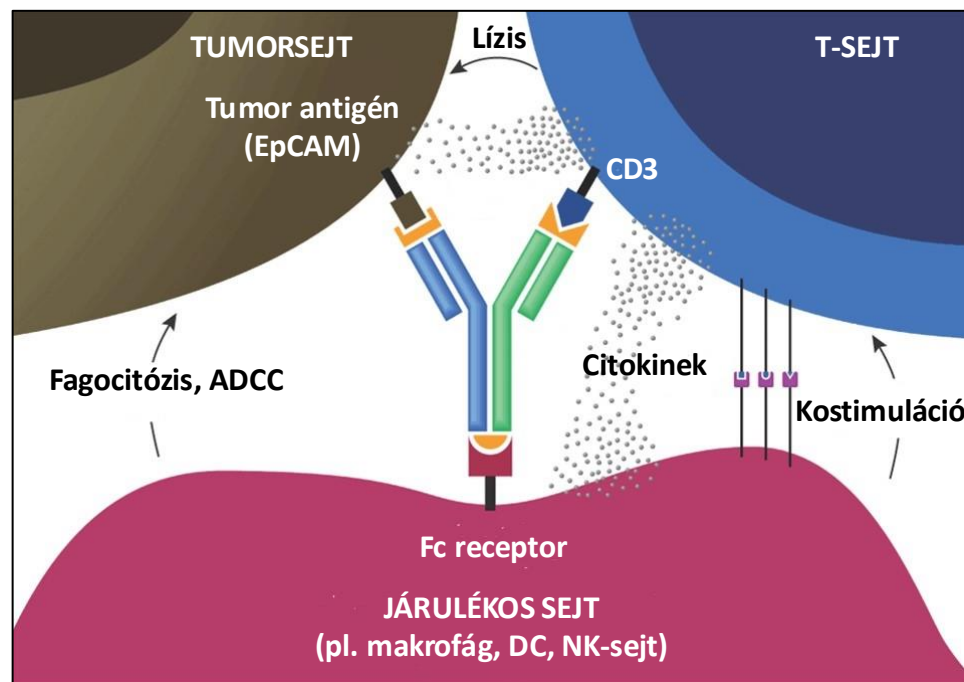
- **Bispecifikus antitestek:**^[15.]

- Rekombináns immunglobulinok, melyek antigén-kötő helyei különböző antigéneket ismernek fel.
- Felhasználásuk: Az immunsejtek és a daganatsejtek összekötésével elsősorban **tumorkok** ellen használatosak.

- **Fúziós fehérjék:**^[17.]

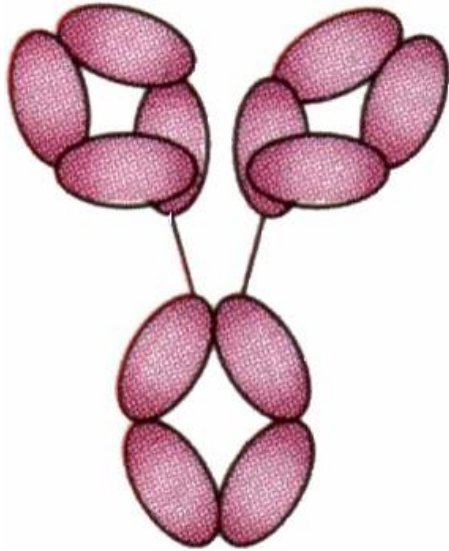
- Általában immunglobulin Fc részhez kötött rekombináns humán fehérjék. Pár példa (részletesen lásd később):

- Abatacept (CTLA-4 + IgG1)
 - Etanercept (TNF α R + IgG1)
 - Romiplostim (TPO + IgG1)
- Rheumatoid arthritis (RA)
- Immun thrombocytopenia (ITP)



Egy bispecifikus antitest (catumaxomab) hatásmechanizmusa^[16.]

Rágcsáló antitestek



- Az első terápiás monoklonális antitest (muromonab) egy teljes egészében egér immunglobulin volt.
- Transzplantációt követően adták a szervkilöködések megelőzésére. (lásd később)
- Fő hátrány: Ez egy **fajidegen fehérje** az emberi szervezet számára!



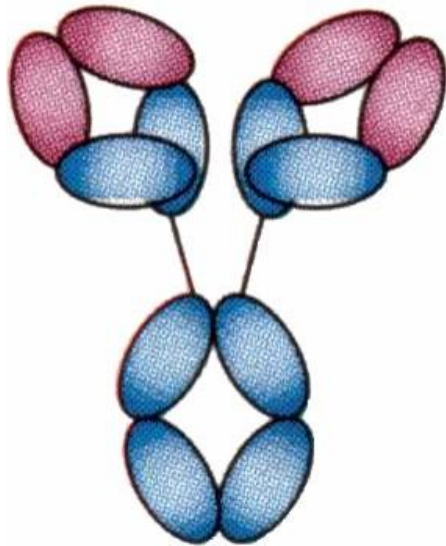
A betegekben ellenanyag termelést váltott ki és néhányukban anaphylaxiás reakciót (lásd később) is előidézett:^[18.]

HAMA (human anti-mouse antibody): humán anti-egér antitest

Bár az ellenanyagok konstans része konzerváltnak tekinthető, az egyes fajok között nem azonos.

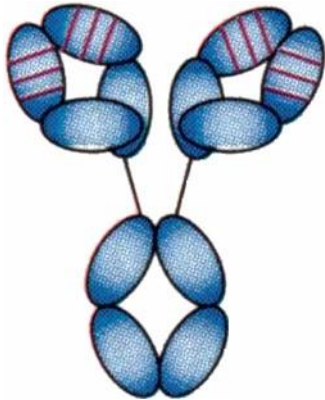
A muromonab az egyedüli terápiás rágcsáló monoklonális antitest. Akut esetben, más szerre nem reagáló kilöködésénél még használják, de megelőző cézzal már nem adják a transzplantált betegeknek.^[19.]

Kiméra antitestek



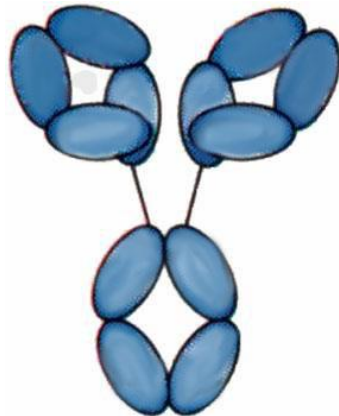
- A kiválasztott rágszáló monoklonális antitest variábilis (Fv) régióját kódoló géneket hozzákapcsolják egy humán antitest Fc részét kódoló génjeihez.
- A keletkező antitest **megőrzi** az eredeti egér immunglobulin **specifitását**, de a konstans lánc már humán eredetű.
- Durván 75 százalékban humán.
- Előny a rágszáló antitestekhez képest: **Kisebb az esélye**, hogy **idegenként** felismerje a beteg immunrendszere és a humán Fc az **effektor funkciókat** is hatékonyabban ellátja az emberi szervezetben, illetve növeli a molekula **életidejét**.
- Hátrány: A betegek egy részében ez is ellenanyag termelést vált ki^[20.] → **(HACA): humán anti-kiméra antitest**
- Kiméra antitesteket széleskörűen használnak különböző betegségek kezelésére. (lásd a táblázatban a diasor végén)

Humanizált és humán antitestek



HUMANIZÁLT:

- Az eredeti rágcsáló antitestből kizárólag a hipervariábilis régiókat (CDR) hagyják meg, a többi szekvencia már humán.
- A humanizált ellenanyag > 90 százaléka humán.
- A specificitása hasonló az eredeti rágcsáló antitestéhez, effektor funkciója és féléletideje pedig csaknem azonos az emberi immunglobulinokéval.



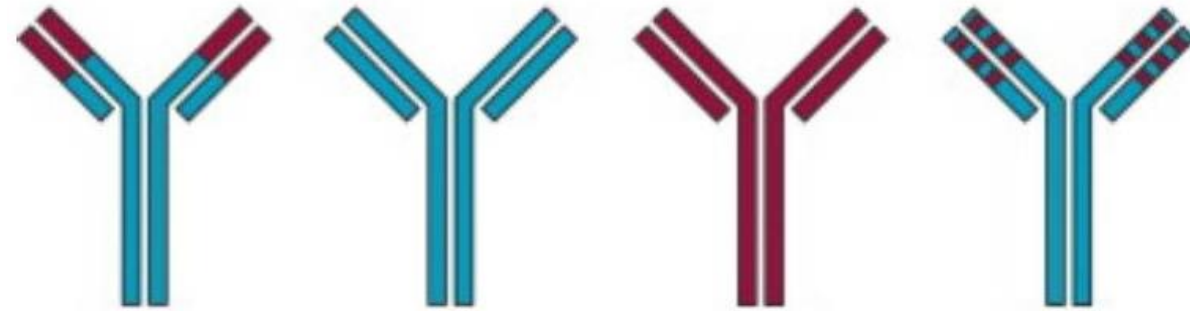
HUMÁN:

- A humán immunglobulinok génjeit beviszik egérbe, majd az ilyen transzgenikus egeret immunizálják és a plazmasejtjeiből hibridómát hoznak létre.^[21.]



Teljes egészében humán ellenanyag

Nevezéktan



Infl**ixi**mab
Rit**uxi**mab
Ab**ci**ximab

Adal**imu**mab
Ipil**imu**mab

Muromonab

Dacl**izu**mab
Trast**uzu**mab

mab = monoklonális antitest

xi = kiméra antitest

zu = humanizált antitest

mu = teljesen humán antitest

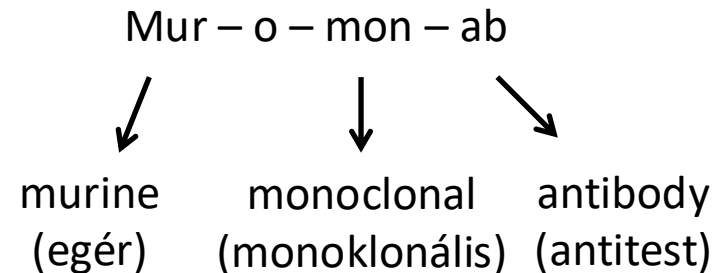
li = immunmoduláns hatás

tu = daganatellenes hatás

ci = kardiovaszkuláris betegségben használható antitest

A WHO **egységes nevezéktant** vezetett be a monoklonális antitestekhez.^[22.]

A muromonab kivételes, mivel az első terápiás monoklonális antitest:



Néhány FDA által bejegyzett antitest 1.

Bejegyzés éve	Hatóanyagnév	Típusa	Gyári név	Célmolekula	Alkalmazás
1986	muromonab	egér	Orthoclone-OKT-3	CD3	Transzplantáció rejekció
1994	abciximab	kiméra	ReoPro	Gp IIb/IIIa	PCI
1997	daclizumab	humanizált	Zenapax	CD25	Transzplantáció rejekció
1997	rituximab	kiméra	Rituxan, Mabthera	CD20	B-sejtes NHL
1998	infliximab	kiméra	Remicade	TNF α	RA, Crohn-betegség, Psoriasis
1998	trastuzumab	humanizált	Herceptin	HER2	Emlőrák
1998	basiliximab	kiméra	Simulect	CD25	Transzplantáció rejekció
2001	alemtuzumab	humanizált	Campath	CD52	CLL
2002	adalimumab	humán	Humira	TNF α	RA
2004	bevacizumab	humanizált	Avastin	VEGF-A	Vastagbélrák

Néhány FDA által bejegyzett antitest 2.

Bejegyzés éve	Hatóanyagnév	Típusa	Gyári név	Célmolekula	Alkalmazás
2004	cetuximab	kiméra	Erbitux	EGF-R	Vastagbélrák, fej-nyak tumor
2006	natalizumab	humanizált	Tysabri	$\alpha 4$ integrin	SM, Crohn-betegség
2006	panitumumab	humán	Vectibix	EGF-R	Vastagbélrák
2006	ranibizumab	humanizált	Lucentis	VEGF-A	Macula degeneráció
2009	golimumab	humán	Simponi	TNF α	RA
2010	denosumab	humán	Amgen	RANK-L	Csontritkulás
2010	tocilizumab	humanizált	Actemra	IL-6 R	RA
2011	ipilimumab	humán	Yervoy	CTLA-4	Melanoma malignum
2014	nivolumab	humán	Opdivo	PD-1	Melanoma malignum, nem-kissejtes tüdőrák
2015	secukinumab	humán	Cosentyx	IL-17A	Psoriasis

Therapeutic monoclonal antibodies for immune response modification

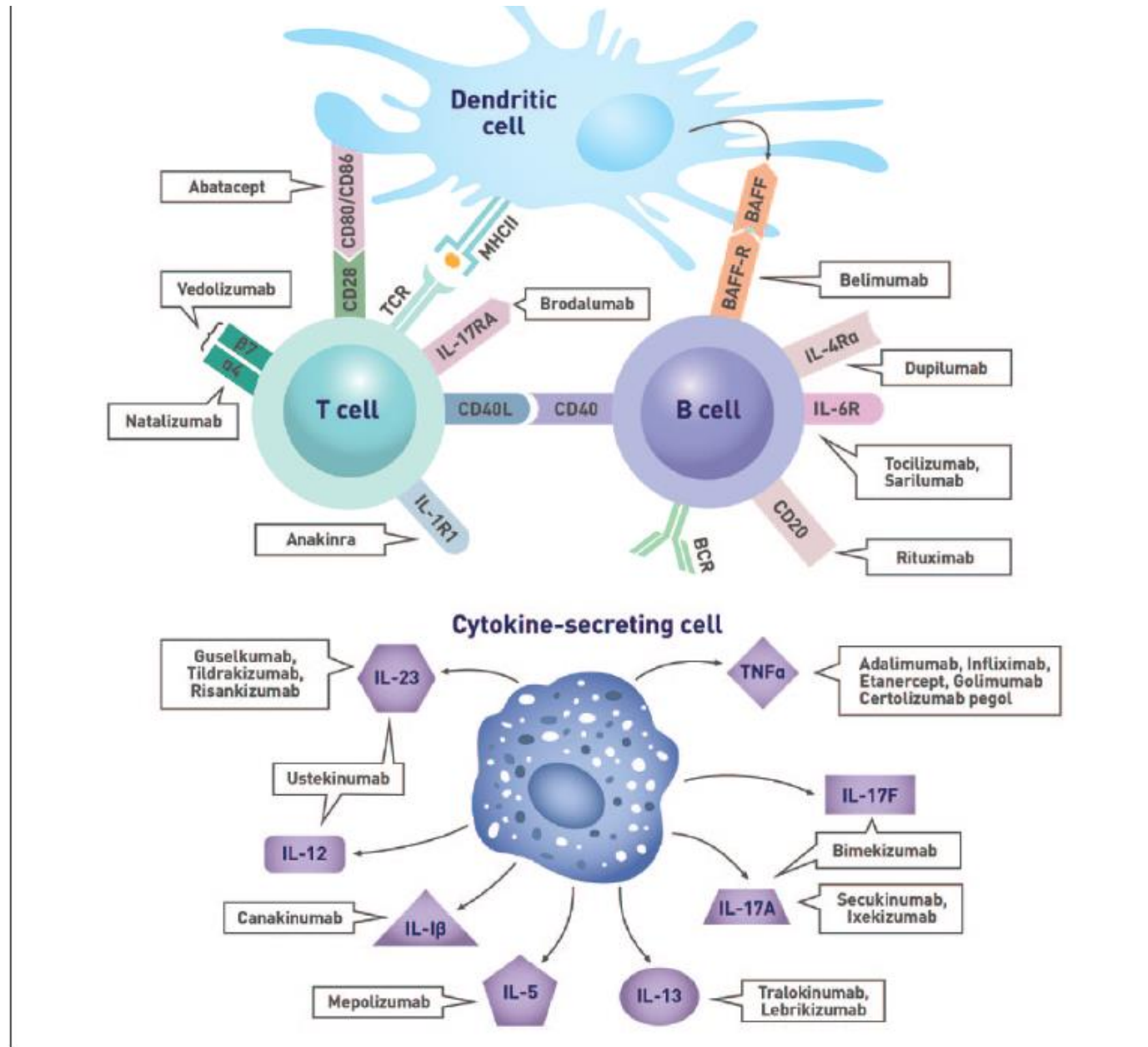
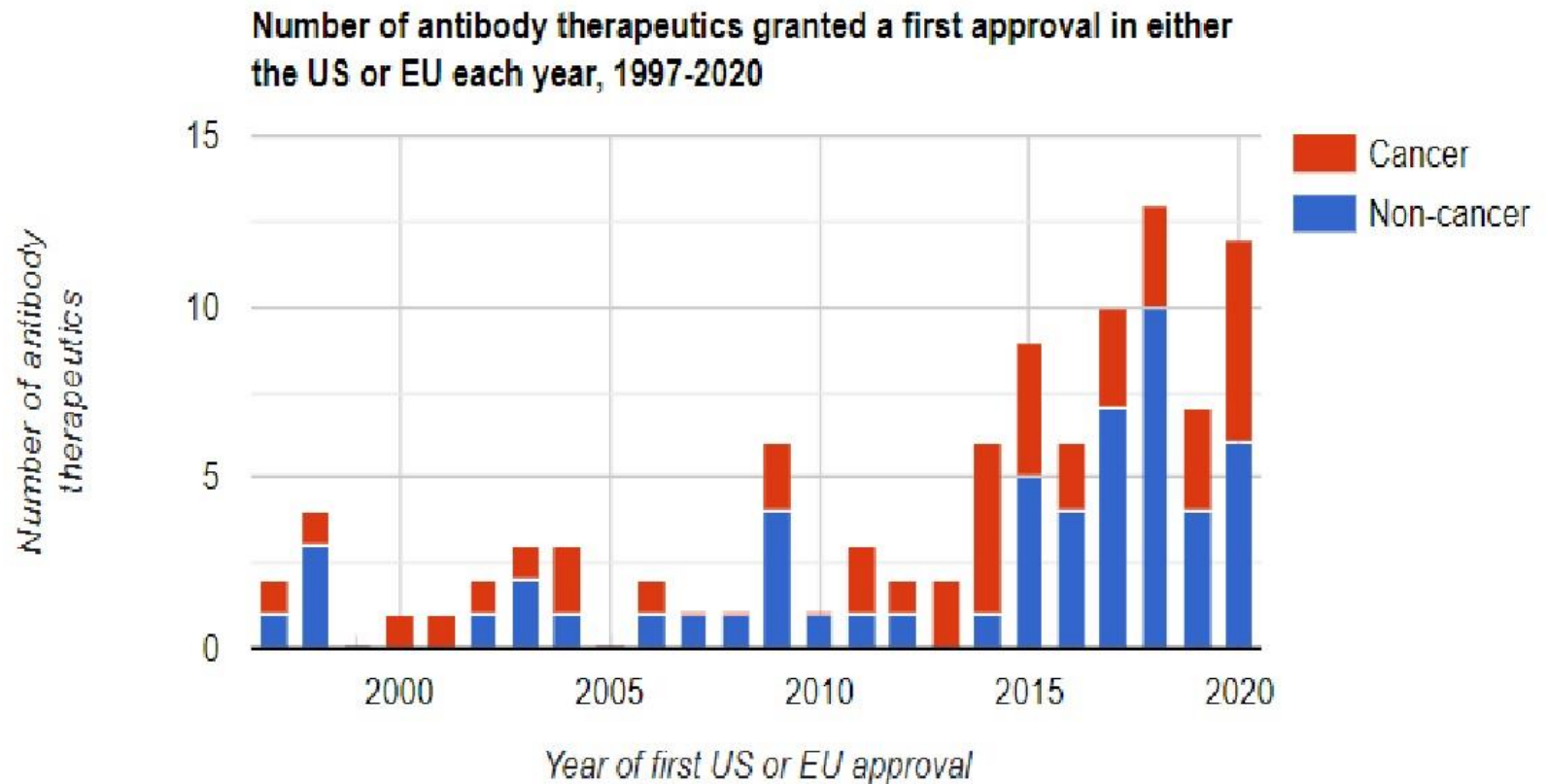


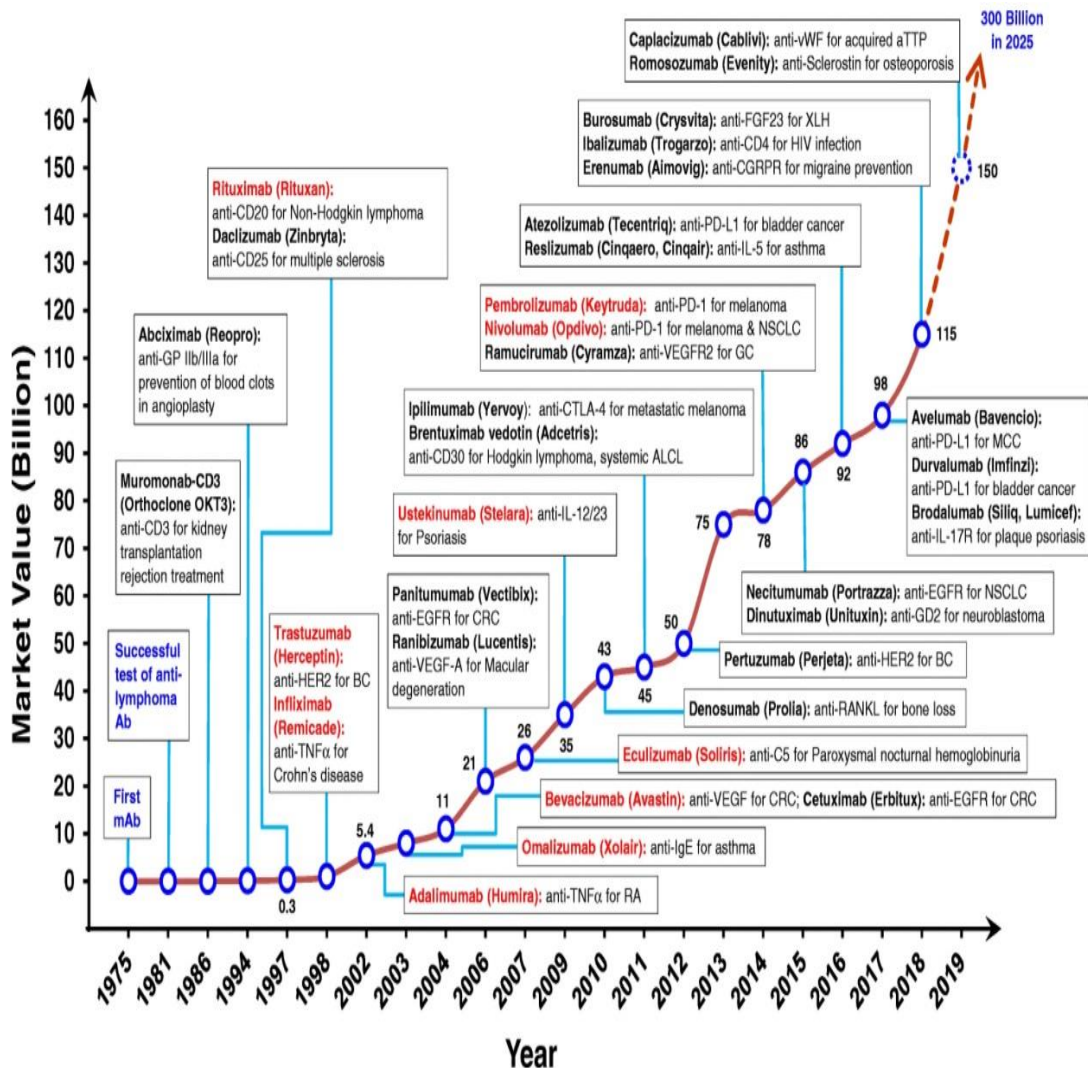
Figure 1. Immunological targets of biologic agents.

FDA által bejegyzett antitestek





Terápiás antitestek forgalma^[23.]



1 g arany vs 100 mg infliximab
9.950 Ft 153.549 Ft
(támogatott ár)
(2021.02.24.)

- Rekomináns fehérjék emlős sejtkultúrából (133 Kg 2013-ban)
- Monoklonális antitestek emlős sejtkultúrából (8182 Kg 2013-ban)
- Monoklonális antitest fragmentumok, konjugátumok vagy fúziós fehérjék emlős sejtkultúrából (1677 Kg 2013-ban)
- Rekomináns fehérjék (inzulin is) mikrobiális fermentációból (8497 Kg 2013-ban)
- Monoklonális antitestek mikrobiális fermentációból (102 Kg 2013-ban)
- Növény sejtkultúrából származó készítmények (189 g 2013-ban)

Köszönjük a figyelmet!

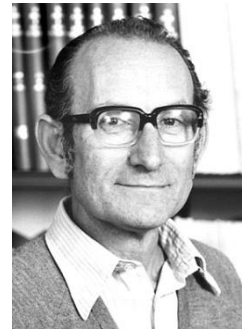


Gerald M. Edelman Rodney R. Porter



1972-es Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj:

„Az antitestek kémiai szerkezetével kapcsolatos felfedezéseikért”.^[24.]



Niels K. Jerne Georges J.F. Köhler César Milstein



1984-es Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj:

„Az immunrendszer specifikus szabályozó mechanizmusának és felépítésének, valamint a monoklonális ellenanyagok termelési elvének felfedezéséért”.^[25.]

Hivatkozások 1.

1. Cooper HM¹, Paterson Y: **Production of polyclonal antisera.** *Curr Protoc Neurosci.* 2009 Jul;Chapter 5:Unit 5.5. doi: 10.1002/0471142301.ns0505s48.
2. Leenaars M¹, Hendriksen CF: **Critical steps in the production of polyclonal and monoclonal antibodies: evaluation and recommendations.** *ILAR J.* 2005;46(3):269-79.
3. Reed SG¹, Orr MT, Fox CB: **Key roles of adjuvants in modern vaccines.** *Nat Med.* 2013 Dec;19(12):1597-608. doi: 10.1038/nm.3409. Epub 2013 Dec 5.
4. Olafsdottir T¹, Lindqvist M¹, Harandi AM²: **Molecular signatures of vaccine adjuvants.** *Vaccine.* 2015 May 16. pii: S0264-410X(15)00596-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.099.
5. Stills HF Jr¹: **Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's complete and other adjuvants.** *ILAR J.* 2005;46(3):280-93.
6. Glück R¹, Burri KG, Metcalfe I: **Adjuvant and antigen delivery properties of virosomes.** *Curr Drug Deliv.* 2005 Oct;2(4):395-400.
7. Andrew SM¹, Titus JA: **Purification of immunoglobulin G.** *Curr Protoc Immunol.* 2001 May;Chapter 2:Unit 2.7. doi: 10.1002/0471142735.im0207s21.
8. Köhler G, Milstein C: **Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.** *Nature.* 1975 Aug 7;256(5517):495-7.
9. Tomita M¹, Tsumoto K: **Hybridoma technologies for antibody production.** *Immunotherapy.* 2011 Mar;3(3):371-80. doi: 10.2217/imt.11.4.
10. Irla M¹, et al.: **Three-dimensional visualization of the mouse thymus organization in health and immunodeficiency.** *J Immunol.* 2013 Jan 15;190(2):586-96. doi: 10.4049/jimmunol.1200119. Epub 2012 Dec 17.
11. Freise AC¹, Wu AM²: **In vivo imaging with antibodies and engineered fragments.** *Mol Immunol.* 2015 Apr 28. pii: S0161-5890(15)00360-0. doi: 10.1016/j.molimm.2015.04.001.
12. van Dongen GA¹, Visser GW, Lub-de Hooge MN, de Vries EG, Perk LR: **Immuno-PET: a navigator in monoclonal antibody development and applications.** *Oncologist.* 2007 Dec;12(12):1379-89. doi: 10.1634/theoncologist.12-12-1379.

Hivatkozások 2.

14. Mack F¹, Ritchie M¹, Sapra P²: **The next generation of antibody drug conjugates.** *Semin Oncol.* 2014 Oct;41(5):637-52. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.08.001. Epub 2014 Aug 12.
15. FDA: **Pfizer Voluntarily Withdraws Cancer Treatment Mylotarg from U.S. Market** (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216448.htm>)
16. Kontermann RE¹, Brinkmann U²: **Bispecific antibodies.** *Drug Discov Today.* 2015 Feb 26. pii: S1359-6446(15)00077-X. doi: 10.1016/j.drudis.2015.02.008.
17. Seimetz D¹: **Novel monoclonal antibodies for cancer treatment: the trifunctional antibody catumaxomab (removab).** *J Cancer.* 2011;2:309-16. Epub 2011 May 25.
18. Baldo BA¹: **Chimeric fusion proteins used for therapy: indications, mechanisms, and safety.** *Drug Saf.* 2015 May;38(5):455-79. doi: 10.1007/s40264-015-0285-9.
19. Sgro C¹: **Side-effects of a monoclonal antibody, muromonab CD3/orthoclone OKT3: bibliographic review.** *Toxicology.* 1995 Dec 20;105(1):23-9.
20. Renders L, Valerius T: **Engineered CD3 antibodies for immunosuppression.** *Clin Exp Immunol.* 2003 Sep;133(3):307-9.
21. Atzeni F¹, Talotta R, Salaffi F, Cassinotti A, Varisco V, Battellino M, Ardizzone S, Pace F, Sarzi-Puttini P: **Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy.** *Autoimmun Rev.* 2013 May;12(7):703-8. doi: 10.1016/j.autrev.2012.10.021. Epub 2012 Nov 30.
22. Brüggemann M¹, Taussig MJ: **Production of human antibody repertoires in transgenic mice.** *Curr Opin Biotechnol.* 1997 Aug;8(4):455-8.
23. WHO: **General policies for monoclonal antibodies** (<http://www.who.int/medicines/services/inn/generalpoliciesmonoclonalantibodiesjan10.pdf>)
24. Ecker DM¹, Jones SD, Levine HL: **The therapeutic monoclonal antibody market.** *MAbs.* 2015;7(1):9-14. doi: 10.4161/19420862.2015.989042.
24. Nobelprize.org: **The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1972** (http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1972/)
25. Nobelprize.org: **The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984** (http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1984/)
26. Ruei-Min Lu et al.: **Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases.** *J of Biomed Sci.* 2020 January; 27:1 <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z>
27. <https://www.antibodysociety.org/resources/approved-antibodies/>