

Actividad anti-rhGM-CSF en suero humano normal

Oggero Eberhardt, Marcos; Kratje, Ricardo; Etcheverrigaray, Marina

Laboratorio de Cultivos Celulares.

Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria. Paraje El Pozo. C.C 242 - S3000 ZAA Santa Fe - Santa Fe - ARGENTINA. Tel.: (0342)-457 5214. E-mail: moggero@lbcn.unl.edu.ar.

RESUMEN: Se identificó la presencia de anticuerpos anti-rhGM-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos humano recombinante) en un lote de sueros de individuos normales destinado a la obtención de preparaciones farmacéuticas de inmunoglobulinas humanas. Estos anticuerpos bloquearon parcialmente ($35 \pm 2\%$; $n=3$) la interacción entre el receptor de hGM-CSF presente en células TF-1 y la citoquina radioyodada. Ensayos de competición en fase sólida entre dichos anticuerpos y un panel de anticuerpos monoclonales (MAbs) anti-rhGM-CSF caracterizados previamente, permitieron establecer que las inmunoglobulinas humanas compiten con MAbs neutralizantes de la actividad biológica de la citoquina, los que reconocen los epítopes A18E21R23R24F119, R24E21N17W13, P118F119W13E14 y L61YKQGLRGLTK72, sugiriendo su capacidad neutralizante. Finalmente, se demostró que los anticuerpos humanos interactúan no sólo con la citoquina producida en bacterias sino también con su versión glicosilada, obtenida a partir de cultivos de células de mamífero.

Las características descritas de tales anticuerpos indican la probable capacidad para neutralizar la actividad biológica *in vivo* de las formulaciones recombinantes de la citoquina, siendo necesario establecer la correlación con el éxito o fracaso terapéutico del tratamiento con rhGM-CSF en individuos portadores de autoanticuerpos naturales.

Palabras claves: rhGM-CSF, inmunoglobulinas humanas, autoanticuerpos naturales, anti-GM-CSF, anticuerpos monoclonales.

SUMMARY: Anti-rhGM-CSF activity in normal human sera. Oggero Eberhardt, Marcos; Kratje, Ricardo; Etcheverrigaray, Marina. The occurrence of anti-rhGM-CSF (recombinant human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) antibodies was identified in a pool of normal sera used for the manufacture of human immunoglobulin preparations for pharmaceutical applications. These antibodies partially blocked ($35 \pm 2\%$; $n=3$) the interaction between the TF-1 cell receptor and the radioiodinated rhGM-CSF. The solid phase competition assays among these antibodies and a previously characterised panel of anti-rhGM-CSF monoclonal antibodies (MAbs) allowed us to establish that human immunoglobulins compete with MAbs that neutralise the cytokine biological activity, suggesting their neutralising activity. These MAbs recognise A18E21R23R24F119, R24E21N17W13, P118F119W13E14 and L61YKQGLRGLTK72 epitopes. Finally, it has been evidenced that the human antibodies interact with the glycosylated and non-glycosylated version of the cytokine.

The described features of these antibodies indicate their putative ability to neutralise the *in vivo* biological activity of recombinant cytokine preparations, though it is still necessary to study the possible correlation with the success or failure of the therapeutic treatment with rhGM-CSF in patients with natural autoantibodies.

Key words: rhGM-CSF, human immunoglobulins, natural autoantibodies, anti-GM-CSF, monoclonal antibodies.