



Monoklonale antilichamen: productie en immunogeniciteit

Het ontwikkelen van volledig humane monoklonale antilichamen, die dus per definitie geen muiseiwitten bevatten, heeft als doel om het risico op een immuunrespons te minimaliseren. Zo wordt maximaal geprofiteerd van de hoge effectiviteit en affiniteit van antilichaamtherapieën. De complexe en delicate productie is aan strenge veiligheidseisen onderworpen.

Image



Hoe werden de eerste monoklonale antilichamen gemaakt?

De geschiedenis van monoklonale antilichamen begint met de publicatie van Milstein en Köhler uit 1975, waarin ze een methode beschrijven voor stabiele productie van monoklonale antilichamen met behulp van muisspecifieke (muriene) IgG-producerende B-lymfocyten.¹ Dit bracht een revolutie teweeg die anno 2020 heeft geresulteerd in een scala van uiteindelijk deels en zelfs geheel humane antilichamen. Daarbij is de mate van humanisatie uit de stofnaam van een antilichaam afleesbaar.²⁻⁵

- De eerste IgG-antilichamen waren murien (0% humaan). De stofnaam eindigt op -omab.
- In 1984 werden de eerste chimere antilichamen geproduceerd, waarin het variabele deel van het muriene antilichaam werd gecombineerd met het constante deel van een humaan antilichaam. Deze antilichamen waren 65% humaan en 35% muisspecifiek. Chimere antilichamen (65% humaan) eindigen op -ximab.
- In 1986 lukte het om ook het variabele deel van het antilichaam van een humaan gedeelte te voorzien, waarmee het humaniteitspercentage toenam tot boven de 90%. Deze zogeheten gehumaniseerde antilichamen (>90% humaan) eindigen op -zumab.
- In 1994 is het voor het eerst gelukt antilichamen te produceren met een 100% humane genetische samenstelling. De productie ervan is complex, maar daar staat een zeer geringe immunogeniciteit tegenover. Volledig humane antilichamen eindigen op -umab.

Meer weten?

Bekijk deze video met de tijdslijn over de geschiedenis van monoklonale antilichamen: 'Humanisatie van antilichamen: van murien naar humaan'.

HUMANISATIE VAN ANTILICHAMEN

van m



VIDEO

Wat is het grote voordeel van een volledig humane mAb?

Monoklonale antilichamen zijn stap voor stap gehumaniseerd om de kans op immunogeniciteit te verlagen. Menselijke IgG-antilichamen herkennen antilichamen van een vreemde gastheer als lichaamsvreemd, met een hoog risico op immunogeniciteit als gevolg. Immunogeniciteit kan leiden tot allergische reacties die de eliminatie van deze mAb versnellen, waardoor de dosisfrequentie omhoog moet. Dit risico is bij volledig humane mAb's veel geringer dan bij mAb's met een murien aandeel. ¹⁰⁻¹²

Image



Hoe worden volledig humane antilichamen geproduceerd?

De ontwikkeling en productie van volledig humane mAb's is zeer complex.^{1, 5-9} Allereerst worden twee transgene muislijnen geproduceerd. De eerste is een muislijn waarbij de DNA-sequenties die coderen voor de aanmaak van immunoglobuline (Ig), zijn geïnactiveerd. In de tweede muislijn worden DNA-sequenties die bij de mens coderen voor humaan Ig-DNA, geïntroduceerd. Deze twee muislijnen worden gekruist, om een nieuwe transgene muis te creëren met enkel functionele humane Ig-DNA-sequenties.

De gezuiverde B-cellen worden gefuseerd met onsterfelijke kankercellen om ze langer te laten overleven. De resulterende 'hybridoma-cellen' met de gewenste specificiteit kunnen eindeloos gekweekt worden en blijven het gewenste antilichaam maken. Uit deze kweek worden de humane antilichamen geïsoleerd.

Dit is een behoorlijk ingewikkeld proces. Bekijk hieronder de video hierover inclusief animaties: 'Productie van antilichamen: murien en humaan'.

PRODUCTIE VAN ANTILICHAMEN

muri



VIDEO

Hoe wordt de kwaliteit van volledig humane mAb's gewaarborgd?

Het bovenstaande productieproces levert een zogeheten volledig humaan monoklonaal antilichaam op, doordat alle antilichamen uit dezelfde oorspronkelijke klonen ("monoklonaal") van hybridomacellen voortkomen. Deze master-cel lijn heeft één specificiteit en één Ig-klasse.

De productie van een volledig humane mAb is zeer complex en delicaat.¹³ Een kleine modificatie kan daarom al belangrijke consequenties hebben voor de immunogeniciteit, veiligheid en effectiviteit van het product. Een gering verschil in glycosylatie of pegylatie bijvoorbeeld, kan voldoende zijn om de immunogeniciteit van een mAb te verhogen.

Om de veiligheid en werkzaamheid van het eindproduct te garanderen, wordt het productieproces voortdurend streng gemonitord. Verschillende productiepartijen (batches) hebben zeer kleine, controleerbare verschillen; elke batch wordt daarom apart gecontroleerd.

Een biosimilar is een nagemaakte versie van een biologisch geneesmiddel. Voor een biosimilar wordt een eigen productieproces ontwikkeld dat verschilt van het originele proces. Er worden andere B-cellen en dus een andere master-cel lijn gebruikt. Een biosimilar is dus per definitie geen kopie van het origineel, het lijkt er alleen sterk op. Weliswaar kun je door metingen controleren in welke mate de biological overeenkomt met het oorspronkelijke referentieproduct.

Meer weten?



Wat zijn mAb's?

Wat zijn mAb's?

Toon meer

Verbergen



GENERATION



Monoklonale antilichamen als geneesmiddel binnen de Neurologie.

Toepassingen van mAb's

Toepassingen van mAb's

Toon meer

Verbergen



GENERATION



Monoklonale antilichamen als geneesmiddel binnen de Neurologie.

Werkingmechanisme

Werkingmechanisme

Toon meer

Verbergen

Referenties

1. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256:495-7. www.nature.com/articles/256495a0
2. Jakobovits A, Amado RG, Yang X, et al. From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice. *Nat Biotechnol*. 2007;25(10):1134-43. www.nature.com/articles/nbt1337
3. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. *Circulation*. 2013;127(22):2222-30. www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002033
4. Beck A, Wurch T, Bailly C, et al. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(5):345-52. www.nature.com/articles/nri2747
5. Hwang WY, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods*. 2005;36(1):3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2005.01.001>
6. Chatenoud L, Ferran C, Legendre C, et al. In vivo cell activation following OKT3

administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids.

Transplantation.

1990;49:697-702. https://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/1990/04000/IN_VIVO_C...

7. Kimballa JA, Normana DJ, Shield CF, et al. The OKT3 antibody response study: a multicentre study of human anti-mouse antibody (HAMA) production following OKT3 use in solid organ transplantation. Transplant Immunology.

1995;3:212-21. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966327495800271>

8. Ribatti D. From the discovery of monoclonal antibodies to their therapeutic application: an historical reappraisal. Immunology Letters

2014;161:96-9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165247814001023?...>

9. Carden CP, Arkenau H-T, de Bono JS. In: Hidalgo ME, et al (eds). Cancer Drug Discovery and Development, New York, NY, Springer Science & Business Media. 2011, Chapter 19:535-67

10. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. Circulation. 2013;127(22):2222-30.

11. Beck A, Wurch T, Bailly C, et al. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. Nat Rev Immunol. 2010;10(5):345-52.

12. Hwang WYK, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. Methods. 2005;36(1):3-10.

13. Ministro J, Margarida MA, and Joao G. Therapeutic Antibody Engineering and Selection Strategies. Current Applications of Pharmaceutical Biotechnology. 2020: 171:

55-86. https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F10_2019_116#Sec1

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/nl-nl/therapeutische-gebieden/neurologie/generation-y/productie-immunogeniciteit>