

Monoklonale antilichamen: structuur, werking en therapeutisch potentieel
Image



Monoklonale antilichamen: structuur, werking en therapeutisch potentieel

De therapeutische inzet van monoklonale antilichamen (mAb's) neemt een hoge vlucht bij zeer uiteenlopende aandoeningen, waaronder kanker, multiple sclerose en migraine. Het zijn op maat gemaakte eiwitten die gericht immunologische processen beïnvloeden. mAb's binden met hoge specificiteit aan een antigeen, wat hun hoge effectiviteit verklaart. De mate van humaniteit van mAb's neemt steeds verder toe, waardoor de immunogeniciteit daalt en de veiligheid toeneemt.¹

Op deze en de volgende pagina's wordt nader beschreven wat mAb's precies zijn, hoe ze worden geproduceerd en welke invloed dat heeft op de immunogeniciteit, waarom het onderscheid tussen een direct en indirect werkingsmechanisme zo belangrijk is, en welke toepassingsgebieden mAb's hebben.

Image

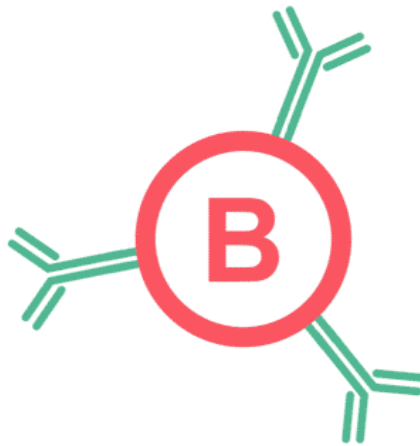


Wat zijn (monoklonale) antilichamen?

Antilichamen zijn immunoglobulinen (Ig) die worden geproduceerd door B-lymfocyten en reageren op een infectie door antigenen. Er zijn polyklonale en monoklonale antilichamen (pAb's en mAb's). pAb's worden direct uit serum gewonnen en lenen zich door hun heterogeniteit minder goed voor selectieve therapie. mAb's worden geproduceerd door klonen van één B-lymfocyt. Ze binden met een hoge specificiteit aan één epitoom, het

segment van het antigeen waaraan het kan binden. Dit maakt mAb's wel geschikt om therapeutisch te worden ingezet. mAb's behoren tot de zogeheten biologicals: geneesmiddelen waarvan de werkzame stof een biologische substantie is.

Image



Bij de mens maken B-lymfocyten vijf soorten Ig's, die op basis van molecuulmassa en capaciteit tot antigeenbinding worden onderscheiden in de isotypen IgA, IgD, IgE, IgG en IgM. De meeste Ig bij de mens (zo'n 85%) behoren tot de IgG-familie.² IgG is weer onder te verdelen in de subklassen IgG1, IgG2, IgG3 en IgG4. Van de meeste therapeutische mAb's vormt IgG (met name IgG1) de structurele basis. Dat kan worden verklaard door de lange halfwaardetijd in serum van IgG1, waardoor de dosis en/of toedieningsfrequentie laag kan blijven. Ook wordt IgG1 vaak gekozen vanwege zijn hoge specificiteit.³

Hoe ziet de structuur van een mAb eruit?

mAb's zijn immunoglobulinen met een Y-vormige structuur, bestaand uit vier aminozuurketens: twee lichte en twee zware. Verder wordt een constant en een variabel gedeelte onderscheiden. Het constante gedeelte (het FC-domein) is bij alle antilichamen van elk isotype gelijk. Dit fragment bestaat uit twee zware ketens en bindt aan receptoren op immuuncellen, om zo het immuunsysteem te activeren. Het variabele gedeelte (het fab-fragment) bindt aan het antigeen. Dit gedeelte bepaalt uiteindelijk de specificiteit van het antilichaam.

Een antilichaam kan ook worden gesplitst, waardoor de twee fab-fragmenten los komen van het FC-domein. Het afsplitsen kan ook leiden tot twee losse fab-fragmenten, die toepasbaar zijn als antilichaamtherapie.

Bekijk onderstaande video voor een visueel overzicht van de opbouw van een mAb.

HUMANISATIE VAN ANTILICHAMEN

van m



VIDEO

Wat maakt mAb's zo bijzonder?

mAb's worden geproduceerd door één kloon van B-lymfocyten, zodat alle antilichaammoleculen volledig identiek zijn en een interactie aangaan met hetzelfde epitoom.⁴ Specifieke mAb's kunnen ingrijpen in een ziekteproces door processen te blokkeren of een immuunreactie teweeg te brengen. Hierom worden mAb's doelgerichte (targeted) therapie genoemd. Daarnaast zijn er ook andere eigenschappen waardoor mAb's zich goed lenen voor therapeutische doeleinden, met name hun hoge specificiteit en affiniteit (bindingssterkte) en hun vermogen andere immuun cellen te rekruteren.

Meer weten?



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



GENERATION



Monoklonale antilichamen als geneesmiddel binnen de Neurologie.

Productie en immunogeniciteit

Productie en immunogeniciteit

Toon meer

Verbergen

Referenties

1. Harding FA, Stickler MM, Razo J, et al. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies. *Mabs*. 2010;2:3::256-65.
www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/mabs.2.3.11641
2. Keizer RJ, Huitema ADR, Damen CWN, et al. Farmacokinetiek van monoklonale antilichamen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151:683-8.
www.researchgate.net/publication/46686382_Farmacokinetiek_van_monoklonal...
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.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23733968>
4. Anon. Understanding monoclonal antibodies. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2007;45(7):55-56. <https://dtb.bmj.com/content/45/7/55.full>

Source URL:

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

n-mabs