

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Deeltjesgrootte bepaalt immunogeniciteit aggregaten van monoklonale antilichamen

Herman Vromans

Monoklonale antilichamen worden breeduit gebruikt in de farmaceutische therapie van tegenwoordig. Het voordeel van lichaamseigen stoffen wordt tegengewerkt door het ontstaan van aggregaten die immuunreacties kunnen veroorzaken. Tot nu toe is het niet duidelijk welke eigenschappen van deze aggregaten bepalend zijn voor het uitlokken van deze ongewenste immuun respons.

Kijanka en collega's hebben het effect van de aggregaatgrootte op de immunogeniciteit onderzocht. Een oplossing van een specifiek monoklonaal antilichaam, het muizen IgG1, werd gestrest door blootstelling aan lage pH, hoge temperatuur en mechanische belasting (roeren). Hiermee werden aggregaten met verschillende grootte verkregen. De groottefracties werden geïsoleerd en fysisch-chemisch gekarakteriseerd. Voor alle fracties gold dat de secundaire en tertiaire structuur in gelijke mate was veranderd, maar dat er geen chemische degradatie was te bekennen. Dit betekent dus dat er geen chemische, maar wel degelijk fysische veranderingen hadden plaatsgevonden.

Na subcutane injectie van de verschillende aggregaat-

fracties in muizen werd de immunogeniciteit bepaald door het meten van antilichamen gericht tegen deze aggregaten. Hieruit bleek dat de submicrondeeltjes (100-1000 nm) de meeste immunogeniciteit vertonen, terwijl de microndeeltjes ($> 1-100 \mu\text{m}$) of niet geaggregeerde eiwitten geen immunogeniciteit oproepen.

Dit onderzoek toont aan dat aggregaatvorming aanleiding geeft tot immunogeniciteit. Niet alle aggregaten, maar met name de kleinere aggregaten zijn hiervoor verantwoordelijk. Voor de farmaceutische praktijk betekent dit dat de mogelijke immunogeniciteit van een eiwitoplossing met het blote oog niet te onderscheiden is; een heldere oplossing kan wel degelijk immunogene aggregaten bevatten. ■

- Kijanka G, Bee JS, Korman SA, Wu Y, Roskos LK, Schenerman MA, Slütter B, Jiskoot W. Submicron size particles of a murine monoclonal antibody are more immunogenic than soluble oligomers or micron size particles upon subcutaneous administration in mice. *J Pharm Sci.* 2018 Jul 9.

Citeer als: Vromans H. Deeltjesgrootte bepaalt immunogeniciteit aggregaten van monoklonale antilichamen. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2018;3:e1670.