

DOKTORAND: Algirdas Grevys
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for biovitenskap
FAGOMRÅDE: Immunologi/Molekylærbiologi
VEILEDERE: Inger Sandlie og Jan Terje Andersen
DISPUTASDATO: 25. juni 2019

AVHANDLINGENS *Biological properties of Fc engineered*
TITTEL: *IgG*

Monoklonale antistoffer er i utstrakt brukt for å behandle kreft, infeksjon, migrene og kroniske inflammatoriske sykdommer. Immunoglobulin G (IgG) er førstevalget når slike legemidler skal utvikles på grunn av dets evne til å spesifikt gjenkjenne et mål protein kombinert med effektiv eliminering via Fc-medierte effektor funksjoner. I tillegg har IgG bemerkelsesverdig lang levetid i blod med ett gjennomsnitt på hele 3 uker. Dette kommer av at IgG interagerer med den såkalte neonatale Fc-reseptoren (FcRn), som hindrer IgG fra å brytes ned av celler via en intracellulær resirkuleringsmekanisme. Ett sentralt kjennetegn ved denne prosessen er at FcRn-IgG interaksjonen er strengt pH-avhengig. Binding finner sted ved sur pH mens ingen eller kun svak binding forekommer ved fysiologiske pH. Inngående innsikt i hvordan FcRn regulerer halveringstiden til IgG har ført til utvikling av nye IgG molekyler med endringer i Fc-delen som enten har kortere eller lengre levetid. Ny kunnskap peker også mot at den variable delen av IgG-molekylet kan bidra til endret levetid.

I denne avhandlingen gir Grevys og medarbeidere oss en dypere innsikt i hvordan endringer i Fc delen av IgG molekylet i stor grad kan påvirke samspillet mellom klassiske Fc γ -reseptorer og aktivering av komplement systemet via C1q. Videre beskrives det hvordan dette fører til endringer i cellulære effektor funksjoner. Avhandlingen beskriver også etableringen av ett nytt verktøy for å måle FcRn mediert resirkulering av modifiserte antistoffer i celler. Denne metoden har fått navnet Human Endothelial Recycling Assay (HERA), og kan i tillegg benyttes til å studere resirkulering av albumin, ett annet terapeutisk relevant molekyl som også beskyttes fra intracellulær nedbrytning av FcRn. Disse molekylenes resirkuleringsegenskaper i HERA korrelerer med deres levetid i mus som er transgene for human FcRn. Dermed kan HERA brukes til å predikere levetiden til modifiserte FcRn bindende molekyler, noe som gjør metoden til ett attraktivt screening verktøy før halveringstids studier i dyremodeller. Til slutt presenteres data som viser hvordan variasjoner i aminosyresammensetningen i den variable delen av IgG påvirker cellulært opptak, FcRn binding og intracellulær nedbrytning, samt hvordan dette endrer halveringstid i kombinasjon med manipulering av Fc regionen. Arbeidet viser at det er stor kompleksitet involvert i farmakokinetikken til ulike IgG antistoffer. Sett under ett gir avhandlingen innsikt i de biologiske egenskapene til monoklonale antistoffer og har stor betydning for utvikling av nye terapeutiske IgG molekyler.