



РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА
УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВОСКОПЈЕ
УНИВЕРЗИТЕТСКА ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ
СТУДИИ

ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ
СТУДЕНТСКИ ПРАШАЊА 2

О11-ГК

Број:
Датум: __.20__ година
Скопје

До
Фармацевтски факултет во Скопје
Совет на студиската програма по фармација

ПРИЈАВА

за учество на годишна конференција во __2__ семестар во академска 2021/2022 година

Студент	Евгенија Михајлоска
Број на индекс	77/др
Ментор	Проф.Д-р Љубица Шутуркова
Студиска програма	Докторски студии по фармација
Студиска подпрограма	
Поле на истражување	Клиничка фармација
Тема	Евалуација на биотрансформација на моноклонални антитела во услови на инфламација и оксидативен стрес
Година на запишување на докторски студии	2020
Број на остварени кредити	
Забелешка	

Скопје, 26.10.21 година.

Студент

Ментор

Апстракт

Во последните години значително е зголемен развојот и примената на биолошките лекови, меѓу кои употребата на моноклоналните антитела бележи голем подем во клиничката пракса. Развојот на новите моноклонални антитела и биослични лекови е насочен кон подобрување на нивните својства со цел подобра селективност и стабилност, а помала токсичност и имуногеност [1].

Моноклоналните антитела се сложени протеински молекули кои покажуваат висока специфичност и афинитет поради што имаат широка примена во дијагноза и терапија на онкогени и автоимуни заболувања [2]. Комплексната структура на моноклоналните антитела и присуството на бројни функционални групи ги прави подложни на пост-транслациски модификации како физички и хемиски реакции на деградација [3], [4]. Досегашните истражувања покажуваат дека по администрација во физиолошки услови можат да настанат реакции на деградација и структурни промени на моноклоналното антитело како деамидација, изомеризација, оксидација и гликација. Продуктите на деградација на протеинската структура може да доведат до промена на фармакокинетските и фармакодинамските особини на лекот и да го зголемат ризикот од појава на нарушен имун одговор кон терапија [5], [6], [7].

Резултатите од досегашните истражувања сугерираат дека протеинската деградација е забрзана во средина на инфламација кај различни заболувања. Една од главните карактеристики на автоимуните заболувања е зголемен оксидативен стрес кој иницира оксидација на ендогените протеини [8]. Покрај ендогените протеини предмет на оксидација во *in vivo* услови можат да бидат и протеините кои се употребуваат во терапевтски цели. Евалуација на деградираниите протеини кои настануваат во *in vivo* услови е од посебно значење затоа што одредени пост-транслациски модификации можат да доведат до промена на ефикасноста на лекот и зголемен потенцијал за имуногеност [7].

Најновите истражувања укажуваат на подобро разбирање на механизмите на реакции на деградација асоцирани со протеинските молекули, со цел дизајнирање на моноклонални антитела со подобрени својства [9], [10]. Од посебно клиничко значење е утврдување на влијанието на фармакокинетските разлики кои настануваат како резултат на структурни промени на протеинските молекули, врз ефикасноста и безбедноста на третманот [11], [12], [13].

Целта на оваа студија ќе биде идентификување на реакциите на деградација и структурни промени кои можат да настанат по администрација на моноклонално антитело кај одредени заболувања кои се карактеризираат со зголемен оксидативен стрес. За реализација и идентификување на структурните промени се планира да бидат применети одредени *in vitro* модели и истражувачки методи како полиакриламид гел електрофореза, имуноблот тестови, ELISA метод и течна хроматографија поврзана со масена спектрометрија. Резултатите добиени од примена на *in vitro* модели ќе се споредат со степенот на деградација и структурните промени кои може да настанат по администрација на моноклоналното антитело, во *in vivo* услови.

Ова истражување се очекува да овозможи подобро разбирање на механизмите на настанување на структурни промени на моноклонални антитела во *in vivo* услови при зголемен оксидативен стрес. Со идентификување на структурните промени кои можат да настанат во *in vivo* услови, се очекува да се даде придонес во развојот на моноклонални антитела со подобри својства со цел овозможување на тераписки исход со подобра ефикасност и безбедност.

Референци:

- [1]. Torres-Obreque K.M.Menegueti G.P. Muso-Cachumba J. J et al., (2021) Building better biobetters: From fundamentals to industrial application. *Drug Discovery Today*. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.08.009>.
- [2]. Chiu M. L. Goulet D. R., Teplyakov A., et al., (2019). Antibody Structure and Function: The Basis for Engineering Therapeutics. *Antibodies* 2019, 8(4), 55. <https://doi.org/10.3390/antib8040055>
- [3] Le Basle Y., Chennell P., Tokhadze N. et al., (2020). Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 109 (2020) 169-19. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.08.009>
- [4]Wang W., Singh S., L.Zeng D. et al., (2006). Antibody Structure, Instability, and Formulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 96, no. 1. <https://doi.org/10.1002/jps.20727>
- [5] Liu H, Nowak C. and Patel R, (2019). Modifications of recombinant monoclonal antibodies in vivo. *Biologicals* Volume 59, 2019, Pages 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2019.03.006>
- [6] Schuster J., Koulov A., Mahler H-C., et al. (2020). In Vivo Stability of Therapeutic Proteins. *Pharmaceutical Research* Volume 37, Article number: 23. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2689-1>
- [7] JefferisR., (2016). Posttranslational Modifications and the Immunogenicity of Biotherapeutics. *Journal of Immunology Research* Volume 2016, Article ID 5358272. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5358272>
- [8] Ryana J. B., Nissimb A. and G.Winyard P., (2014). Oxidative post-translational modifications and their involvement in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Redox Biology* Volume 2, 2014, Pages 715-724, <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.05.004>
- [9] Yang N., Tang Q. M., Hu P. et al., (2018). Use of In Vitro Systems To Model In Vivo Degradation of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Anal. Chem.* 2018, 90, 13, 7896–7902, <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b00183>
- [10] Schuster J., Kamuju V. and Mathaes R., (2021). Assessment of Antibody Stability in a Novel Protein-Free Serum Model. *Pharmaceutics* 2021, 13, 774. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060774>
- [11] Otani Y., Yonezawa A., Tsuda M., et al., (2016). Time-Dependent Structural Alteration of Rituximab Analyzed by LC/TOF-MS after a Systemic Administration to Rats. *PLoS ONE* 12(1): e0169588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169588>
- [12] Yonezawa A. Otani S. 1 and Kitano T., et al., (2019). Concentration and Glycoform of Rituximab in Plasma of Patients with B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Pharmaceutical Research* volume 36, Article number: 82 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2624-5>
- [13] Bults P., Bischoff R., Bakker H., (2016). LC-MS/MS-based monitoring of in vivo protein biotransformation: quantitative determination of trastuzumab and its deamidation products in human plasma. *Anal. Chem.* 2016, 88, 3, 1871–1877. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b04276>