

# Biologické liečivá z pohľadu farmácie

PharmDr. Katarína Bruchatá, PhD., Mgr. Peter Heinz

Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Ústav farmaceutickej chémie, Košice

Biologické liečivá alebo biofarmaceutiká sú dynamicky sa zväčšujúcou skupinou liečiv, ku ktorým popri očkovacích látkach zaraďujeme aj hormóny, cytokíny, fragmenty protilátok a monoklonové protilátky. Monoklonové protilátky patria z hľadiska štruktúry medzi takzvané „veľké molekuly“ a sú produkované jedným klonom B-lymfocytov. Vykazujú zhodnú antigénovú špecificitu. Práve pre tieto vlastnosti našli svoje terapeutické uplatnenie najmä v onkológii, ale aj všade tam, kde treba tmiť nežiaducu imunitnú alebo zápalovú reakciu.

**Kľúčové slová:** biologické liečivá, biofarmaceutiká, monoklonové protilátky, hybridómová technológia, cieleňá terapia.

## Biological drugs from the perspective of pharmacy

Biological drugs or biopharmaceuticals are dynamically expanding group of drugs, in which we include vaccines and hormones, cytokines, antibody fragments and monoclonal antibodies. Monoclonal antibodies are structurally included between „large molecules“ and are produced by a single clone of B-lymphocytes. They exhibit identical antigen specificity. Because of these properties, find their therapeutic application in oncology, in particular, but also elsewhere where it is necessary to minimise undesirable immune or inflammatory response.

**Key words:** biological drugs, biopharmaceuticals, monoclonal antibodies, hybridoma technology, targeted therapy.

Prakt. lekár., 2014; 4(4): 120–122

## Úvod

Biologické lieky (angl. biopharmaceuticals) sú definované ako lieky obsahujúce proteíny alebo nukleové kyseliny, ktorých výroba má základ v rekombinantnej technológii (biotechnológii), nezískavajú sa priamou extrakciou z prirodzeného biologického zdroja (1). Už samotný pojem „biologické lieky“ zdôrazňuje spoločnú črtu týchto liečiv alebo liečebných postupov, ktorou je cieleňá, regulačný zásah do biologických (etiopatogenetických) procesov prebiehajúcich v poškodenom alebo chorom organizme. Biologické liečivá sú zhodné (alebo veľmi podobné) s látkami produkovanými v samotnom organizme (za fyziologických okolností zvyčajne v minimálnych množstvách) – alebo sú ich funkčnými agonistami alebo antagonistami (či blokátormi) (2). Miestami zásahu biologických liečiv sú povrchové antigény, signálne molekuly, rastové faktory, zápalové molekuly a intracelulárne proteíny (3).

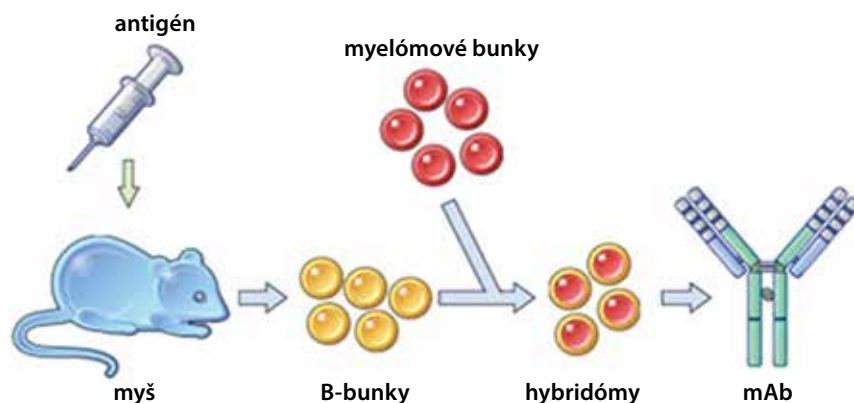
## Výroba biologických liečiv

Biologické liečivá sa pre svoju štruktúru a veľkú molekulu začali definovať ako takzvané „veľké molekuly“ s relatívnou molekulovou hmotnosťou nad 1 000. Na rozdiel od „malých molekúl“, ktoré sa vyrábajú klasickou organickou syntézou z chemikálií s presne definovanou chemickou štruktúrou a čistotou reagujúcich za presne definovaných podmienok s predvídateľným a presne overiteľným výsledkom, sa biologické liečivá pripravujú izoláciou látok produkovaných umelo vytvorenými bunkami. Už zo samotného výrobného procesu vyplýva niekoľko základných rozdielov medzi

Tabuľka 1. Porovnanie chemických a biologických liečiv

Chemické liečivá	Biologické liečivá
vyrobené chemickou syntézou, relatívne nízka náročnosť výroby	syntéza v živých bunkových kultúrach, náročnosť výroby technologická a časová
nízka molekulová hmotnosť (do 1 000)	vysoká molekulová hmotnosť (nad 1 000)
presne definovaná chemická štruktúra	makromolekuly; nie je možné presne definovať štruktúru a heterogenitu
stabilné	nestabilné, citlivé na vonkajšie podmienky
perorálne/parenterálne podanie	iba parenterálne podanie
nemajú imunotoxický účinok	sú imunotoxické

Obrázok 1. Výroba monoklonových protilátok (podľa 7)



chemickými a biologickými liečivami (4, 5) (tabuľka 1).

Typickým príkladom rozdielnej výroby sú monoklonové protilátky *mAb* (Monoclonal AntiBody). Tento proces sa nazýva hybridómová technológia a ide o zlúčenie rakovinovej (myelómovej) bunky (bunka, ktorá stratila schopnosť produkovať protilátky) s cieľovým B-lymfocytom, najčastejšie myši (obrázok 1). Na rozdiel od polyklonových protilátok sú monošpecifické a homogénne, čo ich predurčuje na efektívnu terapiu a diagnostiku (6).

## Štruktúra monoklonových protilátok

Z chemického hľadiska sú protilátky imunoglobulíny, zložené z polypeptidových reťazcov usporiadaných do dvoch zrkadlovo identických párov ľahkých a ťažkých reťazcov tvoriacich rôzne domény, ktoré sú prepojené disulfidovými väzbami, znázorňované písmenom Y (obrázok 2). Každý ľahký a ťažký reťazec sa skladá z dvoch oblastí: jednej variabilnej a jednej konštantnej. Zatiaľ čo variabilné úseky Fab slúžia ako miesto viažuce antigén, konštantný úsek zodpovedá za väzbu s komplexom a interakciu s Fc receptorom. Práve Fc

fragment je zodpovedný za imunotoxickú reakciu, preto pri myšacích protilátkach si ľudský organizmus začne vytvárať takzvané ľudské myšacie protilátky. Tieto vytváraním imunokomplexov zabraňujú väzbe na nádorový antigén, urýchľujú elimináciu liečiva z krvného obehu a môžu viesť k anafylaxii (8). Zníženie imunotoxicity sa dosiahne kombináciou myšacej protilátky s konštantnou oblasťou ľudskej protilátky, v ktorých je časť molekuly, ktorá nekóduje oblasti viažuce antigén nahradená úsekom ľudského imunoglobulínu a vznikajú tak chimérické alebo plne humanizované mAb. Princíp ich prípravy spočíva v spojení hybridómovej a DNA rekombinantnej technológie. Rozdiel medzi chimérickými a humanizovanými mAb spočíva pri chimérických protilátkach v dlhších súvislých reťazcoch aminokyselín pochádzajúcich z cudzieho organizmu naviazaných na podobné reťazce ľudského pôvodu. Humanizovaná mAb má krátke reťazce cudzích peptidov včlenené medzi variabilné oblasti ľudského imunoglobulínu. Monoklonové protilátky sú veľké proteíny a majú horšiu farmakokinetickú distribúciu než malé molekuly a viac limitov v prestupe do tkanív. Chimerizácia mAb zvyšuje zotrvávanie protilátok v ľudskom krvnom obehu z dvoch dní pri myšacích na dva týždne a viac pri chimérických monoklonových protilátkach (9).

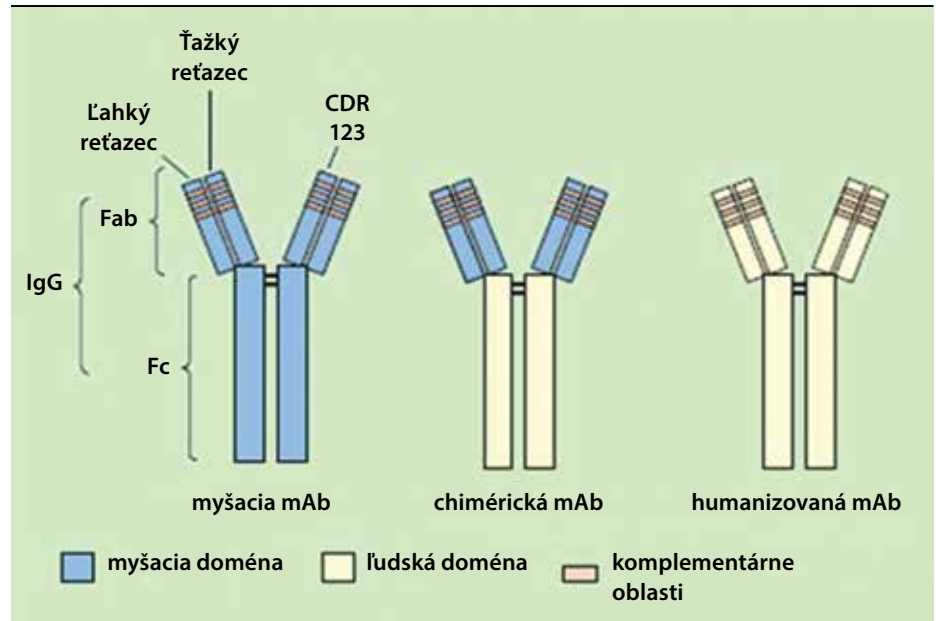
### Názvoslovie monoklonových protilátok

Na prvý pohľad sa zdá komplikované a nezrozumiteľné. Názov sa skladá z predpony, cieľovej štruktúry, pôvodu a prípony. Už samotný názov nám napovie, o aký typ protilátky ide, prípadne proti čomu je namierená. Prvá časť názvu mAb je variabilná. Po nej nasleduje časť, ktorá označuje cieľ mAb. Napríklad *-tu(m)* = tumor, *-vi(r)* = vírusový antigén, *-li(m)* = zložka imunitného systému. Ďalšie písmeno alebo slabika vysvetľuje pôvod monoklonovej protilátky. Najčastejšie sa stretáme s *-u-* pre protilátky ľudského pôvodu, *-o-* myšacie, *-zu-* humanizované, *e-* škrečky, *xi-* chimérické mAb. Názov je vždy zakončený *-mab* (10) (tabuľka 2). Napríklad *denosumab* (Prolia®) = *den* – density, *os* = osteo (kosť), *u* = human, *mab* = monoklonová protilátka (monoclonal antibody). Biologické liečivá zo skupiny chimérických protilátok sú označované názvom s príponou *-cept* (etanercept – Enbrel®).

### Mechanizmus účinku

Monoklonové protilátky majú schopnosť reagovať s konkrétnym antigénom, proti ktorému sú namierené. Ak je cieľovým antigénom rozpustná molekula napríklad toxín alebo receptorový ligand, dochádza k neutralizácii tohto antigénu (napríklad adalimumab – Humira® je zameraná proti molekule faktora nekrotizujúce-

**Obrázok 2.** Štruktúra monoklonových protilátok (podľa 6)



**Tabuľka 2.** Názvoslovie monoklonových protilátok (1,10)

Cieľová štruktúra	Pôvod	Prípona
-ba(c) baktérie	-a potkan	-mab
-cí(r) kardiovaskulárny systém	-axo-hybrid potkan/škrečok	
-co (l) nádory hrubého čreva	-e- škrečok	
-fu(ng) huby	-i-primát (opica)	
-go(t) nádor semenníkov	-o- myš	
-ki(n) interleukín	-u- humánna	
-le(s) ložisko infekcie	-xi- chimérická	
-li(m) imunitný systém	-xzu-chimérická/humanizovaná	
-ma(r) nádor prsníka	-zu- humanizovaná	
-me(l) melanóm		
-mu(l) svalový systém		
-neu(r) nervový systém		
-o(s) kosť		
-pr(o) nádor prostaty		
-tox(a) toxín		
-tu(m) ľubovoľný nádor		
-vi(r) vírusy		

**Tabuľka 3.** Monoklonové protilátky schválené na použitie v onkológii

mAb/názov lieku	Diagnóza
Alemtuzumab (Campath®)	Chronická lymfocytová leukémia
Bevacizumab (Avastin®)	Kolorektálny karcinóm, nemalobunkový karcinóm pľúc, karcinóm prsníka, karcinóm obličky
Cetiximab (Erbix®)	kolorektálny karcinóm, karcinóm hlavy a krku
Gemtuzumab (Mylotarg®)	akútna myeloblastová leukémia
Ipilimumab (Yervoy®)	melanóm
Ofatumumab (Arzerra®)	chronická lymfocytová leukémia
Panitumumab (Vectibix®)	kolorektálny karcinóm
Rituximab (Mabtera®)	non-Hodgkinove lymfómy
Trastuzumab (Herceptin®)	karcinóm prsníka

ho tumor- $\alpha$ ). Ak je cieľovou molekulou receptor na bunkovom povrchu, dochádza k zablokovaniu signálnej dráhy, s ktorou je tento receptor spriahnutý (napríklad basiliximab – Simulect® je namierná proti receptoru pre interleukín 2) (10).

### Terapeutické použitie

Samotný mechanizmus účinku predurčuje terapeutické použitie mAb všade tam, kde je potrebné ovplyvniť imunitný systém (11). Preto

sa využívajú najmä v terapii reumatoidnej artritídy (napríklad etanercept) (12), psoriázy a sclerosis multiplex (napríklad adalimumab – Humira®) (13), k prevencii akútnej rejekcie po transplantácii obličky (basiliximab). V onkológii sa monoklonové protilátky využívajú na cieľnú terapiu (targeted therapy). Cieľmi monoklonových protilátok sú CD bunky, receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR) alebo receptor vaskulárneho endotelialného rastového faktora – VEGF (14, 15).

Prehľad súčasne schválených mAb v onkológii uvádza tabuľka 3. Novšou oblasťou terapeutického využitia mAb je kardiovaskulárny systém, kde sa napríklad pexelizumab využíva v kardiocirurgii pri koronárnom bypasse (16).

## Záver

Monoklonové protilátky ako biologické liečivá sa stávajú dôležitou súčasťou terapie mnohých ochorení. Napriek ich vysokej cene a náročnej príprave stále narastá ich počet a sú skúmané nielen ich vlastnosti, ale aj možnosti ich terapeutického uplatnenia všade tam, kde sú úspechy v liečbe zatiaľ obmedzené.

## Literatúra

1. Kubisz P, Staško J, Hollý P. Biologické lieky a biosimilars. *Farmakoekonomika a lieková politika* 2006;2(4):3–4.
2. Glasa J. Biologická liečba a racionálna farmakoterapia. *Klin Farmakol Farm.* 2008;22(2):51–52.
3. Walsh G. Biopharmaceuticals: recent approvals and likely directions. *Trend in Biotechnology* 2005;23(11):553–558.
4. Švec P. Biologické liečivá – mnohostranné využitie v súčasnej medicíne. In: *Seminárny zborník AD oculos VII. – na vlastné oči*. Bratislava: Farmi-profi, 2009. 2 s.
5. Declerck PJ. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *Generics and Biosimilars Initiative Journal.* 2012;1(1):13–16.
6. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. New drug classes. *The Lancet.* 2000;355:735–740.
7. [http://www.kyowa-kirin.co.jp/antibody/english/about\\_antibody/production.html](http://www.kyowa-kirin.co.jp/antibody/english/about_antibody/production.html)
8. Klee GG. Human anti- mouse antibodies. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(6):921–923.
9. Xu L, et al. Rapid optimization and prototyping for therapeutic antibody-like molecules. *mAbs.* 2013;5(2):237–254.
10. Sobotková M, Bartůňková J. Monoklonální protilátky a další biologická léčiva užívaná v imunosupresivní léčbě. *Remedia.* 2006;18(5):356–364.
11. Fusek M, et al. *Biologická léčiva*. Praha, Czech Republic: Grada, 2012. 224 s.
12. Šedová L. Biologická léčba revmatoidní artritidy. *Postgraduální Medicína.* 2012;14(7):736–743.
13. Rommer P, et al. Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis. *Clinical and experimental immunology* 2014; 175 (3). [online] Available from: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cei.12197/pdf>>.
14. Varol U, et al. Tumor characteristics and metastatic sites may predict bevacizumab efficacy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Molecular oncology* 2014; 2 (1) [online]. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24649328>>.
15. Masárová L, Mego, M. Využitie biologickej liečby v onkológii. *Via pract.* 2011;8(6):265–269.
16. Jagruti AP, Somsuvra BG. Pexelizumab and its Role in the Treatment of Myocardial Infarction and in Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery* 2013;3(2) [online] Available from: <<http://www.eurkaselect.com/82829/article>>.

---

### PharmDr. Katarína Bruchatá, PhD.

Univerzita veterinárskeho lekárstva  
a farmácie v Košiciach  
Ústav farmaceutickej chémie  
Komenského 73, 040 81 Košice  
[bruchata.katarina@hotmail.com](mailto:bruchata.katarina@hotmail.com)

---