

Új terápiás lehetőségek

Dr. Szökő Éva
Gyógyszerhatástani Intézet

Biológiai gyógyszerek

Biológiai gyógyszer minden olyan termék, melynek hatóanyaga biológiai anyag. Biológiai anyag az az anyag, mely biológiai forrásból készült vagy abból vonták ki, és minőségének meghatározásához a fizikai-kémiai és biológiai módszerek kombinációjára van szükség csakúgy, mint a gyártásához és a gyártás ellenőrzéséhez.” (Directive 2001/83/EC)

Fő típusaik

Vérplazma készítmények

Vakcinák

Heparinok (nem-frakcionált, LMWH)

Hormonok, hormon analógok

Növekedési faktorok

Monoklonális antitestek, fúziós
fehérjék

Sejt- és génterápiás készítmények

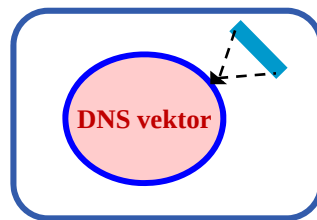
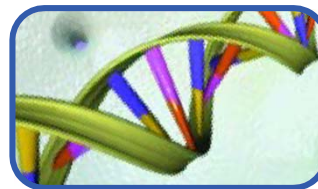
A biológiai készítmények
hatóanyagai makro-
molekulák, többségük
fehérje, glikoprotein,
polipeptid

Előállításuk döntően
rekombináns DNS
technológiával történik

Rekombináns fehérjék

Biotechnológiai módszerekkel baktérium-, élesztő- vagy állati/humán sejtenyészetekben termelt polipeptidek, fehérjék, glikoproteinek

a megfelelő gén kiválasztása és klónozása a DNS vektorba



a gén bejuttatása a sejtbe



pl. baktérium, emlős sejt



fermentáció



a fehérje kinyerése, tisztítása, kezelése



formulálás

Fehérje, peptid gyógyszerek csoportjai

Első generáció – endogén anyagok

- hormonok, pl. *somatropin, human insulin*
- növekedési faktorok, pl. *epoetin, filgrastim*
- citokinek, pl. *interferonok*

Fehérje, peptid gyógyszerek csoportjai

Második generáció – módosított, tervezett fehérjék

➤ peptid hormon analógok (eltérő aminosav szekvencia)

inzulin analógok:

insulin glargin, insulin lispro, insulin glulisin, insulin aspart, insulin detemir

inkretin analógok: exenatid, liraglutid

GnRH analógok: leuprorelin

vazopresszin analóg: octreotid

parathormon fragmens: teriparatid

➤ pegilált fehérjék, pl. pegfilgrastim, peginterferon

➤ monoklonális antitestek, antitest fragmensek

➤ fúziós fehérjék

➤ módosított antitestek, antitest konjugátumok

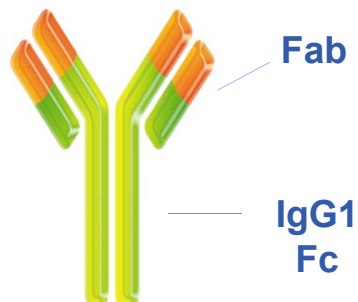
A módosítások célja

- a farmakokinetikai tulajdonságok javítása
- a stabilitás növelése
- az immunogenitás csökkentése
- a terápiás hatás növelése
- új hatásmód

Terápiás antitestek, fúziós fehérjék

Kiméra antitest („ximab”)

25% egér
75% humán



Humanizált antitest („zumab”)

95% humán

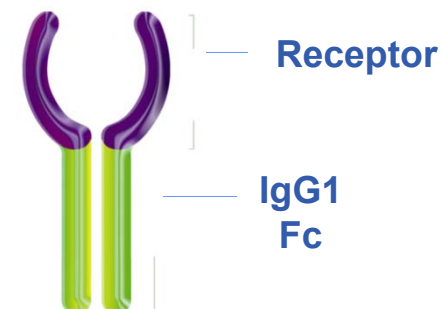


Humán antitest („mumab”)

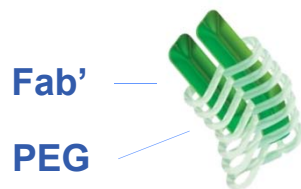
100% humán



Rekombináns receptor/Fc fúziós fehérje



Pegiólt Fab' fragmens



A fehérjék ellen antitestek képződnek

HACA – kiméra antitestek elleni antitestek
(~1-13%) – gyors

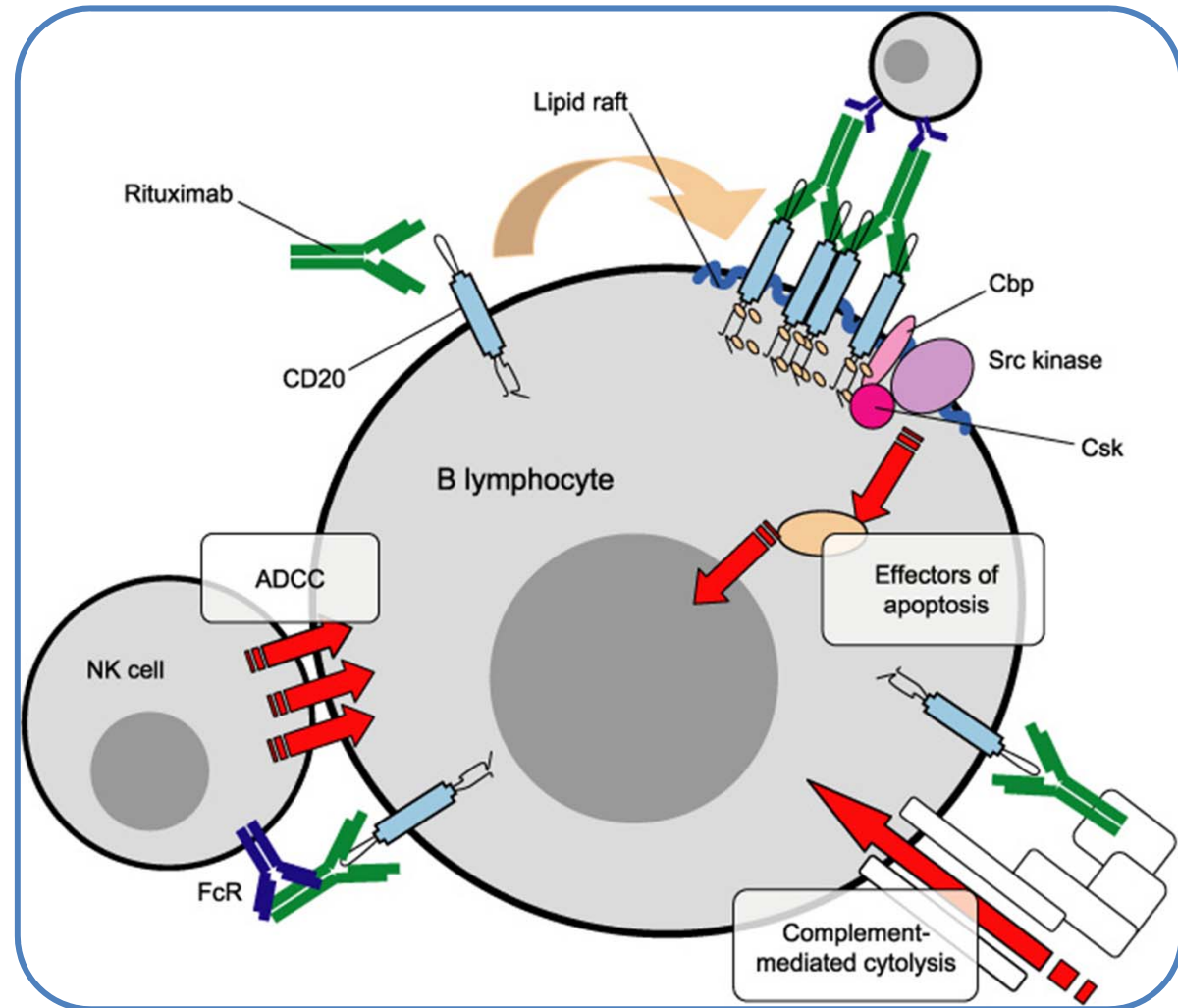
HAHA – humán antitest elleni antitestek
(<1%) – lassú

Terápiás antitestek, fúziós fehérjék

➤ kötődés sejtfelszíni receptorhoz (antigén) – a sejt elpusztítása

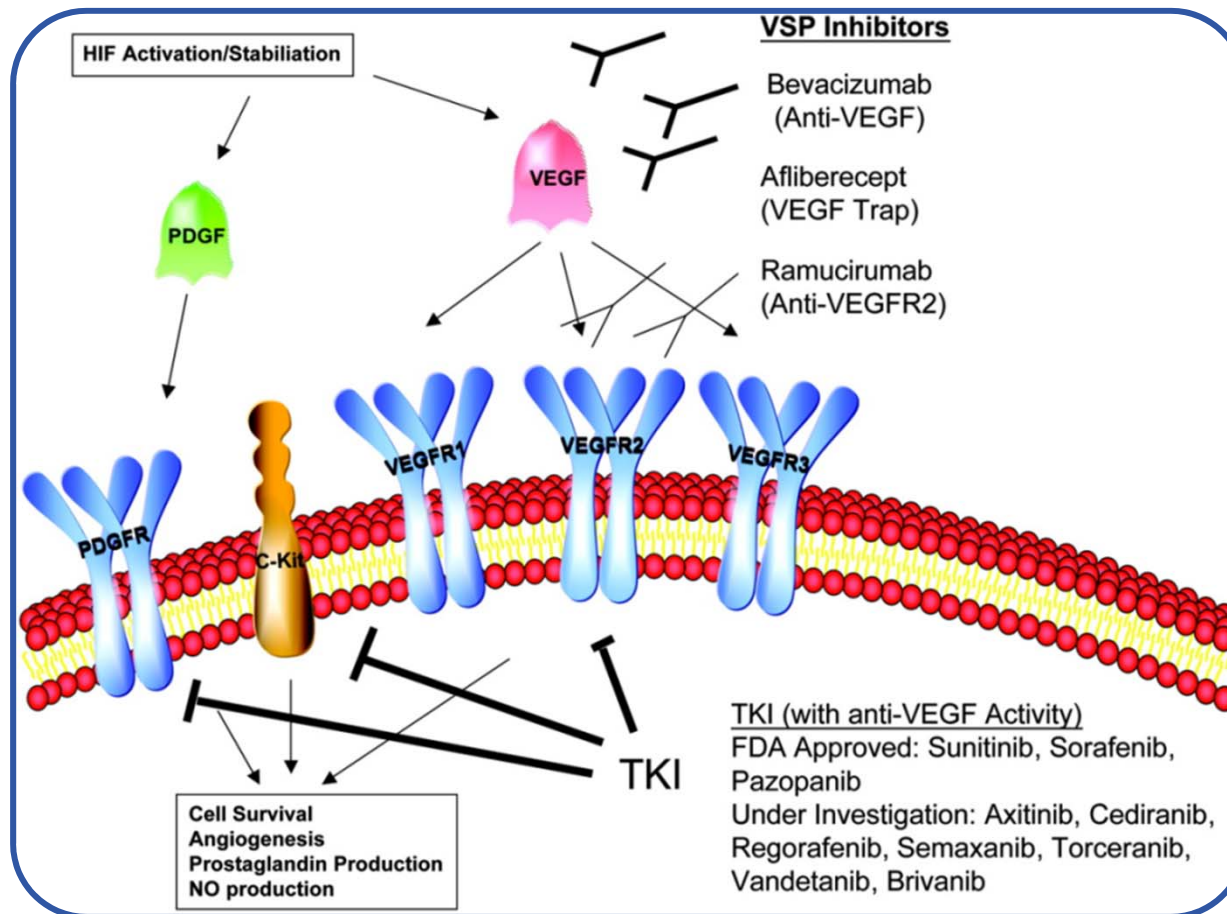
Komplement aktiváció,
ADCC – citotoxikus hatás

- Fokozzák a citotoxikus szerek hatását
- Helyi sugárhatás vagy citotoxikus hatás



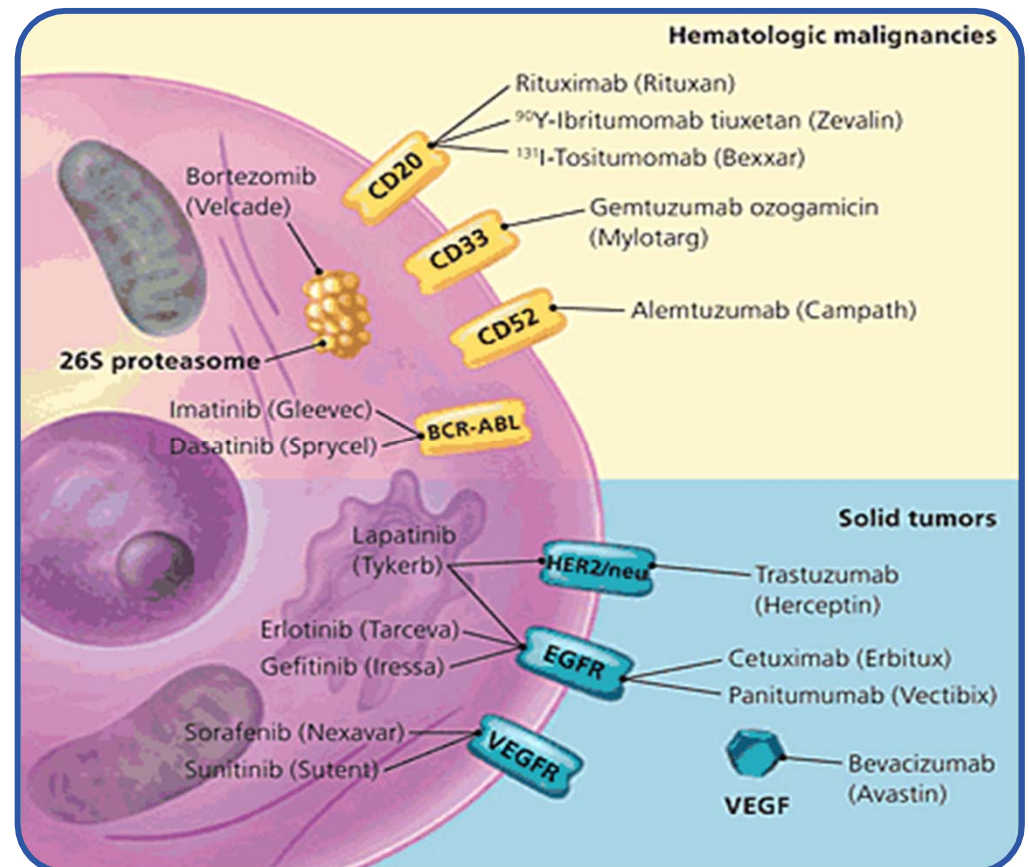
Terápiás antitestek, fúziós fehérjék

- kötődés sejtfelszíni receptorhoz vagy a ligandumhoz (növekedési faktorok, citokinek) – a jelátvitel gátlása



Daganat elleni terápiás antitestek

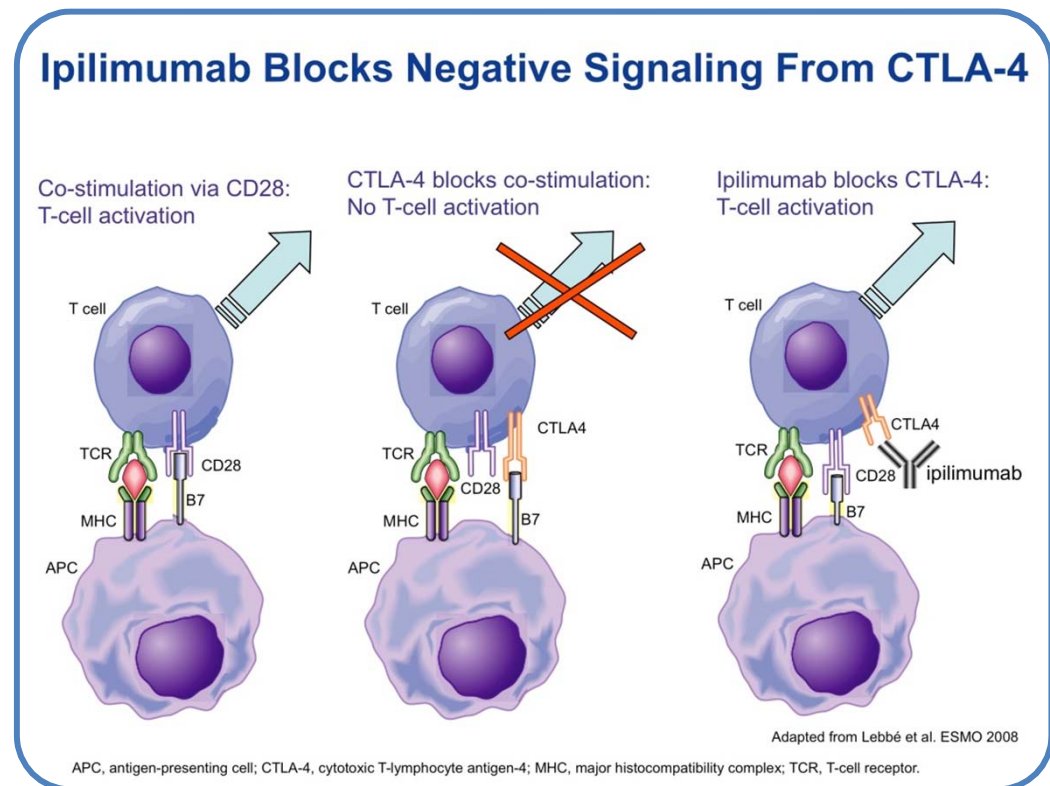
- tumor antigén elleni antitestek – célzott sejtpusztítás
 - rituximab (Rituxan, anti-CD20),*
 - alemtuzumab (MabCampath, CD52)*
 - ibritumomab tiuxetan (Zevalin, ^{90}Y -izotóppal kapcsolt anti-CD20)*
 - brentuximab vedotin (Adcetris, citotoxikus molekulával kapcsolt anti-CD30)*
- növekedési faktor receptor gátlása
 - trastuzumab (Herceptin, HER-2R)*
 - cetuximab (Erbix, EGFR),*
 - panitumumab (Vectibix, EGFR)*
- növekedési faktor megkötése
 - bevacizumab (Avastin, VEGF)*
 - aflibercept (Zaltrap, VEGF)*



Daganat elleni terápiás antitestek – immunmodulátorok

T-sejt aktiváció

- CTLA-4 blokkolók
ipilimumab (Yervoy)
- PD-1 blokkolók
pembrolizumab (Keytruda)
nivolumab (Opdivo)

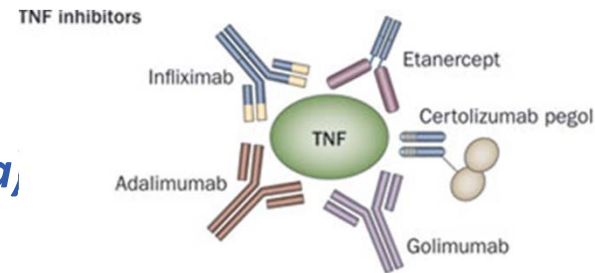


Autoimmun gyulladásos betegségek (RA, IBD, psoriasis, SM, stb.) – terápiás antitestek

➤ gyulladásos citokinek elleni antitestek

TNF α -gátlók

*infliximab (Remicade, Remsima, Inflectra),
adalimumab (Humira),
certolizumab pegol (Cimzia),
golimumab (Simponi),
etanercept (Enbrel)*



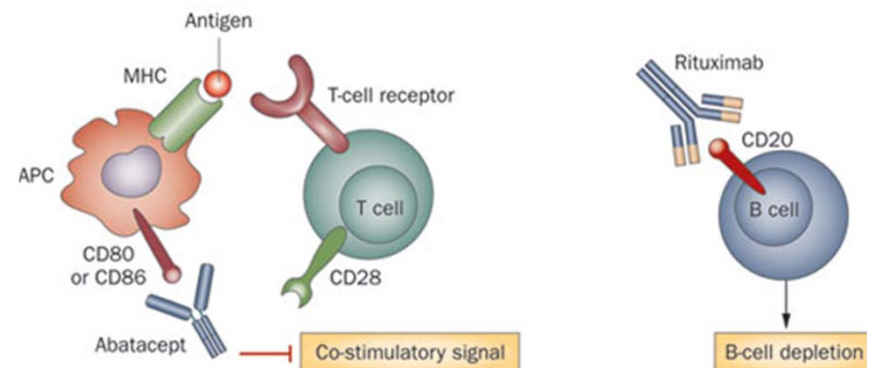
IL-6 gátló

tocilizumab (RoActemra)



IL-12/23 gátló

ustekinumab (Stelara)



➤ adhéziós molekula blokkoló

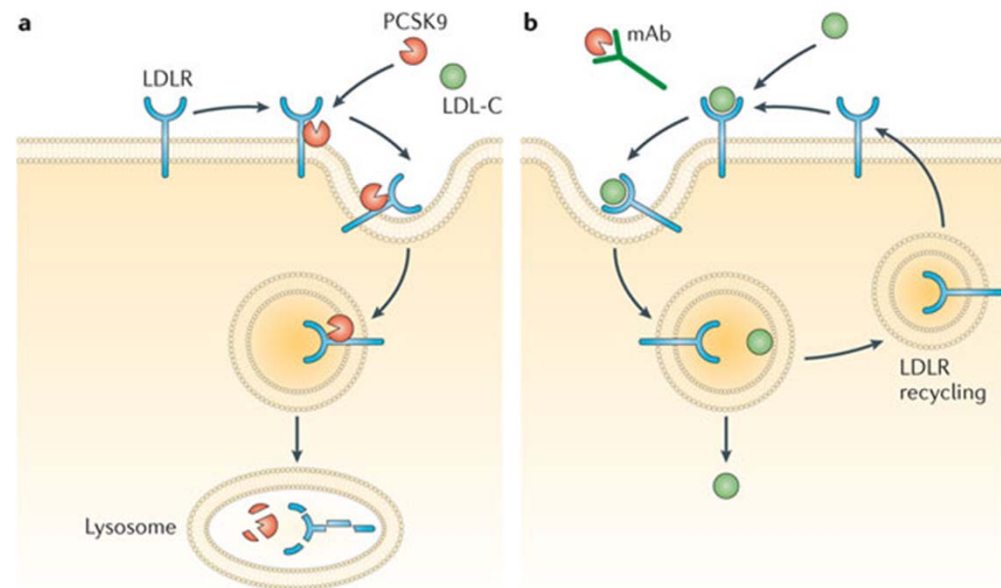
natalizumab (Tysabri, α 4-integrin)

➤ ko-stimuláció gátló

abatacept (Orencia, CD 80/86)

Terápiás antitestek egyéb indikációban

- szervtranszplantáció
basiliximab (Simulect, IL-2R)
- macula degeneráció
ranibizumab (Lucentis, VEGF)
aflibercept (Eylea, VEGF)
- osteoporosis
denozumab (Prolia, RANKL)
- asthma bronchiale
omalizumab (Xolair, IgE)
- hypercholesterinemia
alirocumab (Praluent, PCSK9)
evolocumab (Repatha, PCSK9)

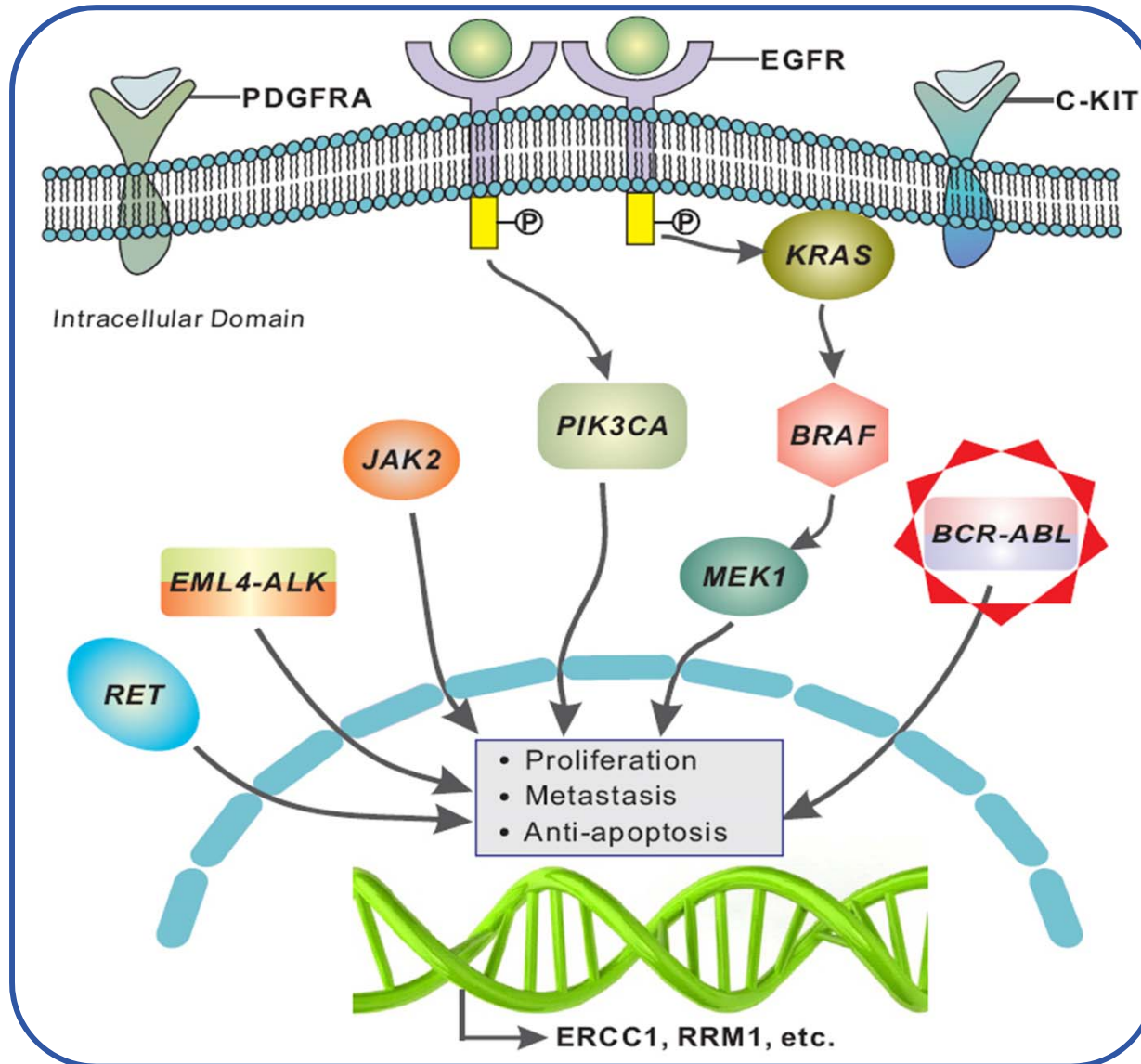


A terápiás antitest, fehérje gyógyszerek farmakokinetikai jellemzői

- *iv. vagy sc. adagolás
nyirokrendszeren keresztül jutnak a keringésbe*
- *a sejtek endocitózissal vagy receptor-mediált (pl. FcRn)
módon veszik fel*
- *tipikusan szöveti proteázok bontják*
- *a peptid metabolitok a vesén át ürülnek*

Kináz-gátlók

➤ növekedési faktor jelátviteli utak gátlása



Daganat elleni kináz-gátlók

erlotinib, gefitinib (EGFR kináz)

indikáció: NSCLC

mh: bőrkiütés, hasmenés

lapatinib (EGFR/HER kináz)

indikáció: emlő cc.

mh: kardiotoxicitás

imatinib (Bcr-Abl kináz)

indikáció: Philadelphia kr. pozitív
daganatok, CML

mh: bőrkiütés, ödéma, hányinger

vemurafenib (BRAF-kináz)

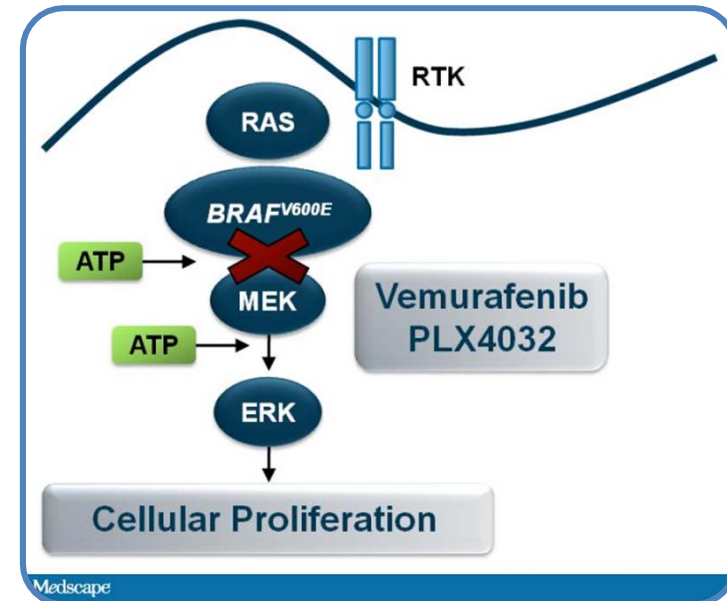
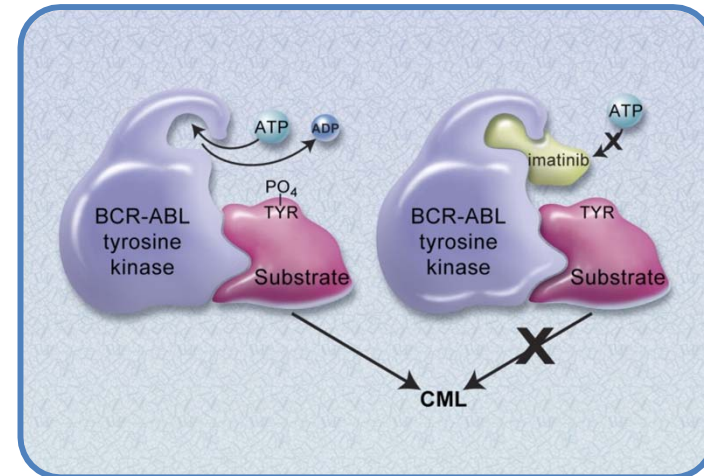
indikáció: melanoma

mh: bőrkiütés, laphámsejtes cc.

ruxolitinib (JAK-kináz)

indikáció: myeloproliferatív kórképek

mh: csontvelődepresszió



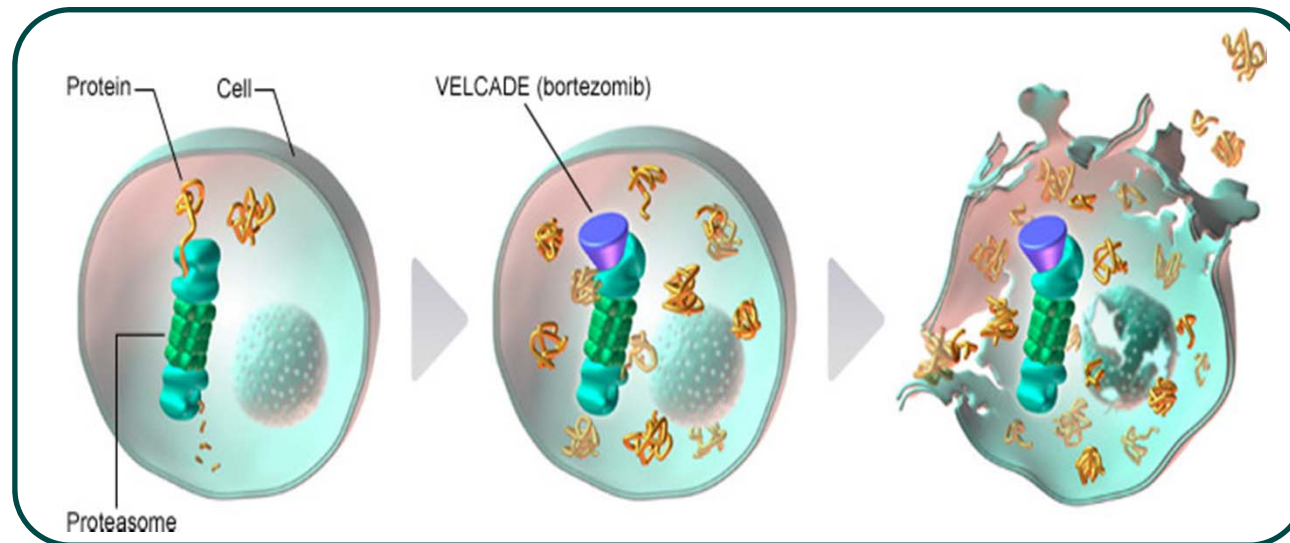
Proteaszóma gátlása

Szabályozó fehérjék és károsodott fehérjék lebomlása gátolt → sejtpusztulás

bortezomib (Velcade)

alk: myeloma multiplex

mh: neuropathia

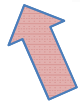
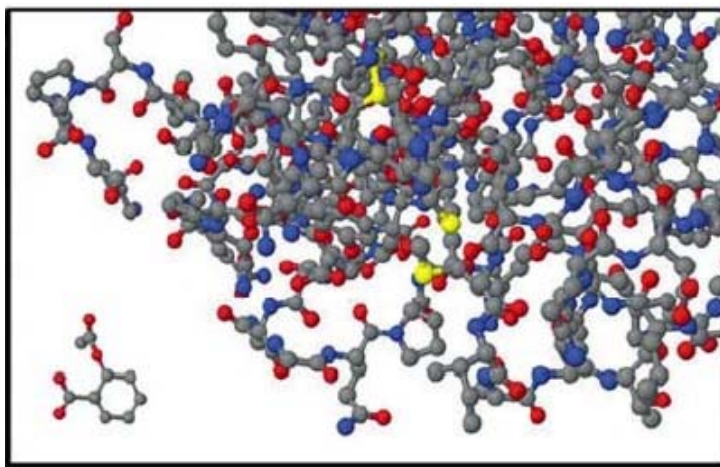


A biológiai daganatellenes terápia jellemzői

- *A malignus transzformáció útvonalának specifikus gátlása*
- *Szelektivitás oka:*
 - normál sejtek*
 - *redundáns útvonalak*
 - tumor sejtek*
 - *irányító mutációtól függ*
- *Csak a betegek egy részénél hatékony –*
 - molekuláris diagnosztika szükséges!*
- *Főleg citosztatikus hatás – tartós kezelés*
- *Kombinált kezelés?*

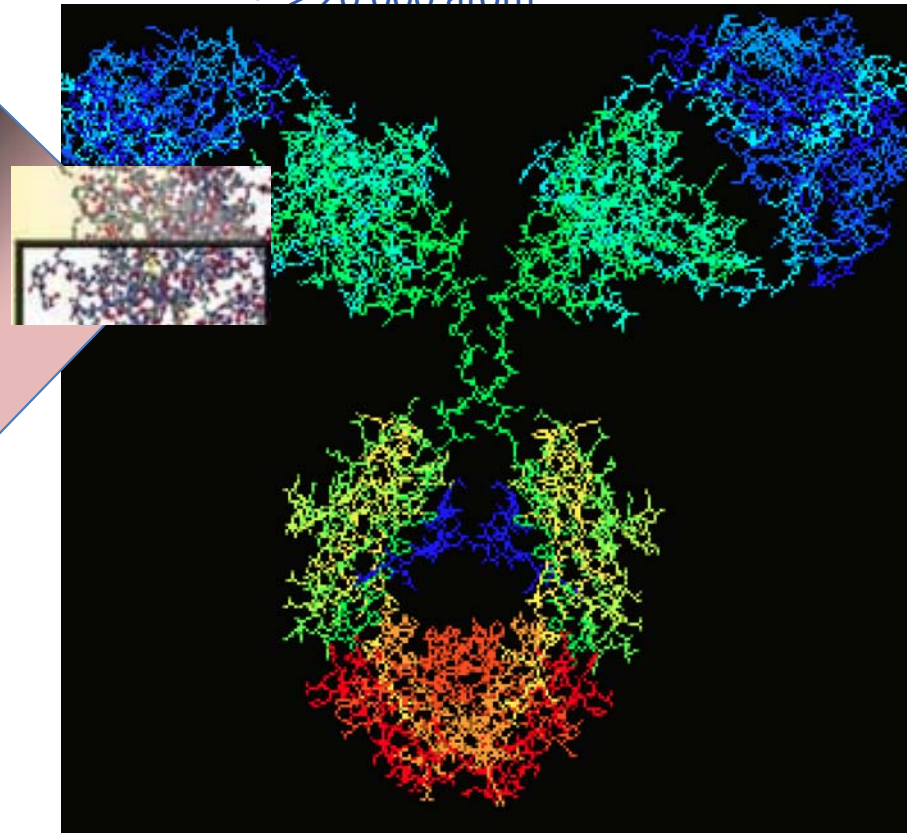
Biológiai, fehérje gyógyszerek – komplexitás

- Monoklonális antitest:
- > 1 000 aminosav
- > 20 000 atom

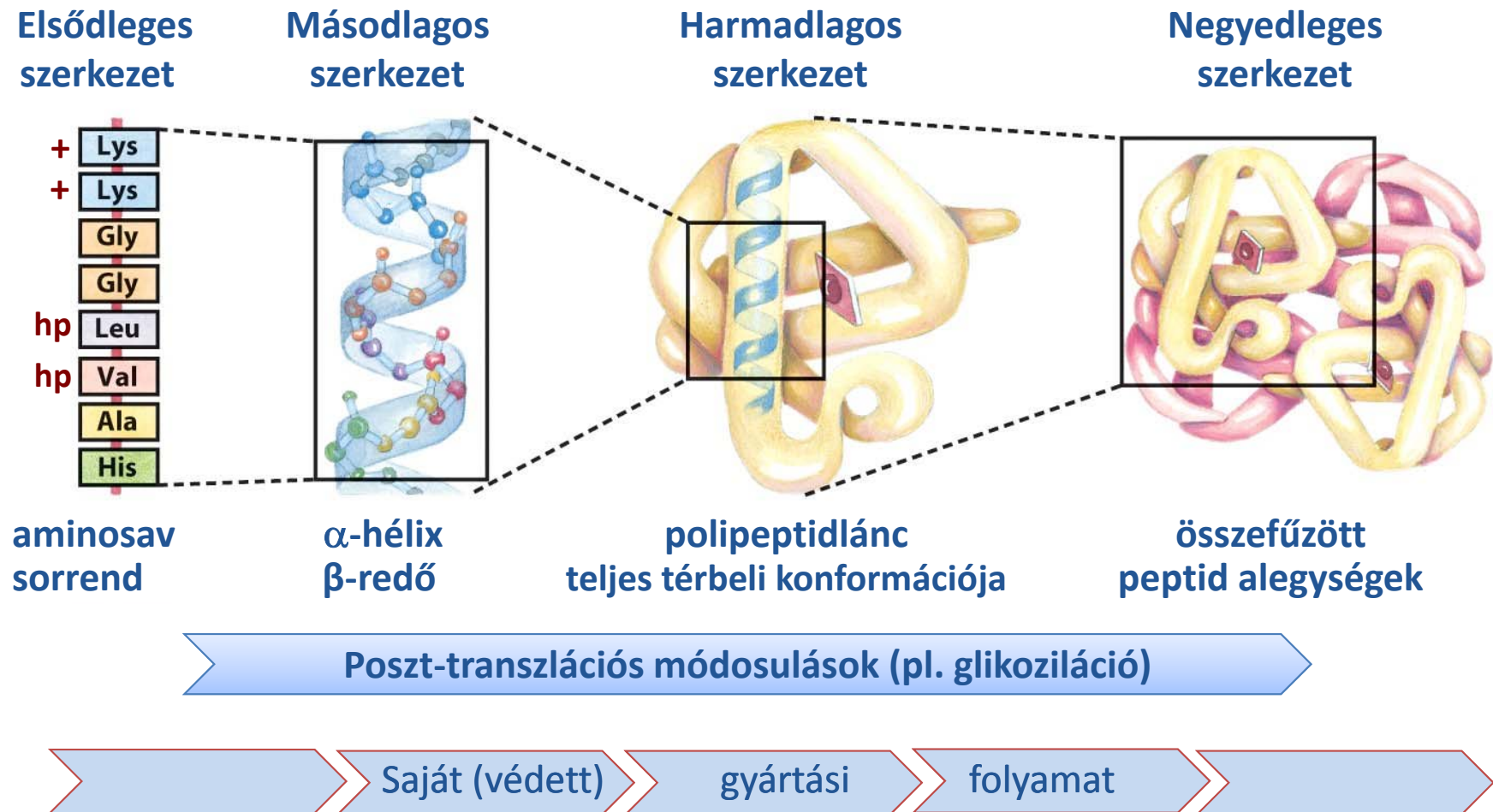


Aszpirin:

- szintetikus „kismolekula”
- 21 atom



Biológiai, fehérje gyógyszerek – komplexitás



A gyártási folyamat eredményeként egyedi végső molekulaszerkezet jön létre

Fehérjék lehetséges módosulásai

Biológiai, poszt-transzlációs módosulás

pl. glikoziláció, foszforilálás, metilálás, stb.

Módosulás a gyártás során

pl. oxidáció, deamidáció, proteolízis, aggregáció, stb.

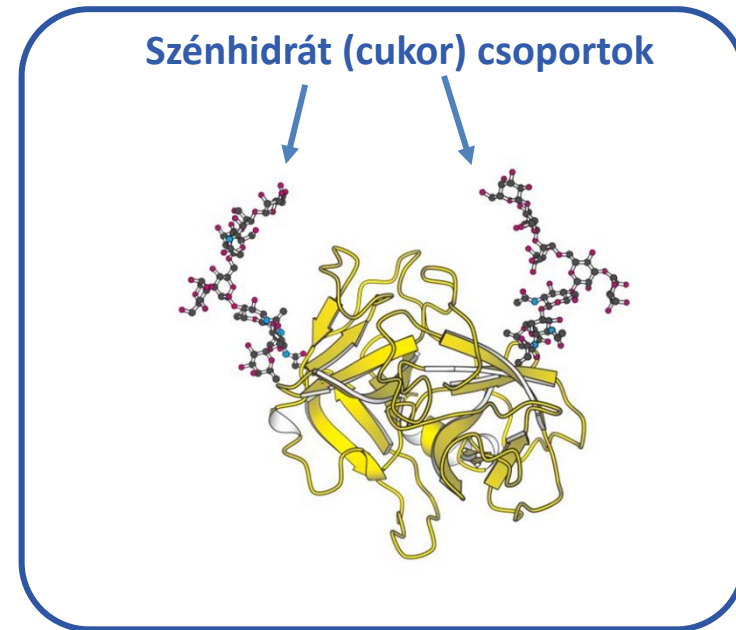
A módosulások befolyásol(hat)ják a térbeli szerkezetet → a kötődést



a hatástartamot – felezési időt
az immunogenitást
a stabilitást



a hatékonyságot
a gyógyszerbiztonságot



A biológiai gyógyszerhatóanyag előállítása



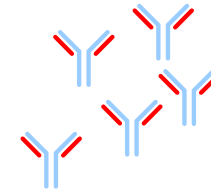
Sejtbank



Sejtenyésztés



Tisztítás



Gyógyszerhatóanyag

A molekula jellemzőit befolyásoló tényezők:

- idő
- pH
- hőmérséklet
- sejtenyésztő médium
- oxigén szint / tejsav felszaporodása
- keverés

Leggyakrabban érintett tulajdonságok:

- szénhidrát profil (glikoziláció)
- elektromos töltést hordozó izoformák arányai
- aggregációs vagy fragmentációs hajlam

A molekula/készítmény jellemzőit befolyásoló tényezők:

- a gazdasejt DNS-ének és fehérjéinek eltávolítása
- fragmentumok és aggregátumok eltávolítása
- fehérjekoncentráció
- végső beállító puffer

„Az eljárás maga a termék”

Immunogenitás

A terápiás fehérjék elleni antitestek kialakulásának lehetséges következményei

- a terápiás fehérje hatásának semlegesítése – a klinikai hatás csökken
- natív (endogén) fehérjék neutralizálása – funkciókárosodás
- megváltozik a termék szervezetből való távozásának üteme (clearance), ezzel megváltozhat a terápiás hatás és/vagy nemkívánatos eseményeket eredményezhet
- allergiás reakciót váltanak ki, anafilaxiát vagy sérumbetegséget idéznek elő (szennyeződés, aggregátum, denaturált fehérje)
- következmény nélküli

Az immunválaszt befolyásoló tényezők

