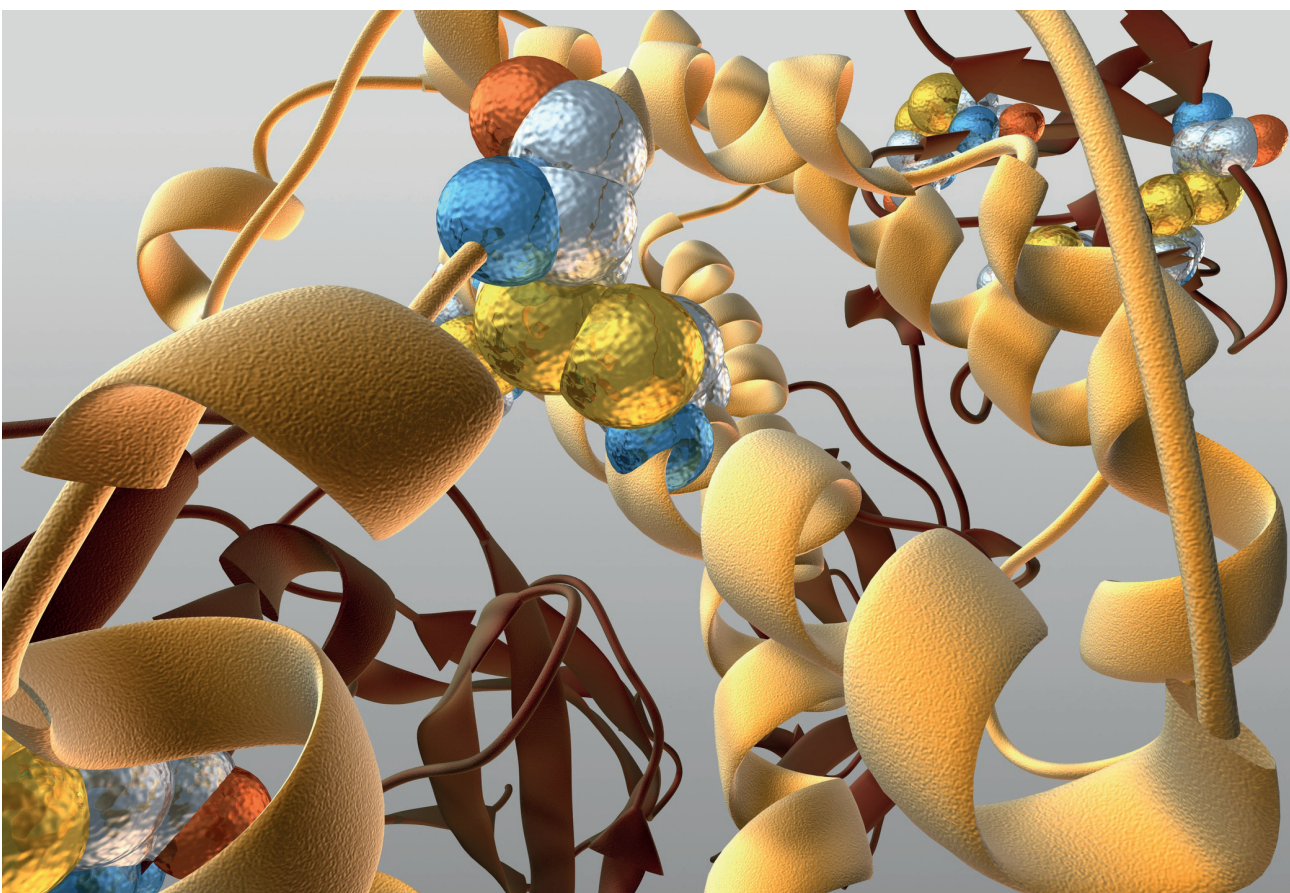


Martin Fusek, Libor Víték, Jaroslav Blahoš jr., Marián Hajdúch, Tomáš Ruml a kolektiv

Biologická léčiva

Teoretické základy a klinická praxe



Martin Fusek, Libor Víték, Jaroslav Blahoš, Marián Hajdúch, Tomáš Ruml a kolektiv

Biologická léčiva

Teoretické základy a klinická praxe

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

**prof. Ing. Martin Fusek, CSc., prof. MUDr. Libor Vitek, CSc., MBA,
doc. MUDr. Jaroslav Blahoš, Ph.D., doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D.,
prof. Ing. Tomáš Ruml, CSc. a kolektiv**

Biologická léčiva **Teoretické základy a klinická praxe**

Kolektiv autorů:

doc. MUDr. Jaroslav Blahoš, Ph.D., doc. Mgr. Jiří Drábek, Ph.D., prof. Ing. Martin Fusek, CSc., doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., MUDr. Martin Halad, MUDr. Eva Konířová, prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., MUDr. Věra Malinová, MUDr. Robert Pytlík, doc. MUDr. Mgr. Milan Raška, Ph.D., prof. Ing. Tomáš Ruml, CSc., prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc., doc. MUDr. Ivan Špička, Ph.D., MUDr. Martin Tichý, Ph.D., RNDr. Radek Trojanec, Ph.D., doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc., prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc., prof. MUDr. Libor Vitek, CSc., MBA

Recenze:

Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.
Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc.
Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

TIRÁŽ TIŠTĚNÉ PUBLIKACE:

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2012
Cover Photo © allphoto, 2012

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 4760. publikaci
Odpovědný redaktor Mgr. Luděk Neužil
Obrázky překreslil dle předloh autorů MgrA. Radek Krédl.
Sazba a zlom MgrA. Radek Krédl
Fotografie a obrázky dodali autoři.
Počet stran 224 + 4 strany barevné přílohy
1. vydání, Praha 2012

Vytiskla Těšínská tiskárna, a.s., Český Těšín

Autoři a nakladatelství děkují společnosti Celgene s.r.o. a AstraZeneca Czech Republic s.r.o. za podporu, která umožnila vydání publikace.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplyvají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-3727-0 (Grada Publishing, a. s.)

ISBN 978-80-7080-810-8 (Vysoká škola chemicko-technologická v Praze; vydavatelství)

ELEKTRONICKÉ PUBLIKACE:

ISBN 978-80-247-7872-3 (pro formát PDF)
ISBN 978-80-247-7873-0 (pro formát EPUB)

AstraZeneca 

 Celgene

Obsah

Seznam autorů	9
Seznam zkratk	10
Předmluva	15
1 Biotechnologie a farmaceutický průmysl (<i>M. Fusek, T. Ruml</i>)	17
1.1 Vymezení pojmů biologická léčiva, biotechnologie, biosimilars, orphan drugs a základní poznámky k názvosloví biologických léčiv	17
1.2 Historický vývoj a postavení biologických léčiv na trhu	20
1.3 Specifika biologických léčiv	24
1.4 Základní přístupy vývoje a výroby biologických léčiv	30
1.4.1 Expres v bakteriích	31
1.4.2 Expres v kvasinkách	33
1.4.3 Expres v tkáňových kulturách	34
1.4.4 Transgenní rostliny	39
2 Klinické využití biologických léčiv	42
2.1 Rekombinantní hormony a jejich využití v terapii (<i>J. Blahoš</i>)	42
2.1.1 Inzulin (<i>J. Blahoš, J. Škrha</i>)	42
2.1.2 Glukagon (<i>J. Blahoš</i>)	47
2.1.3 Růstový hormon (<i>J. Blahoš</i>)	47
2.1.4 Inzulinu podobný růstový faktor 1 (<i>J. Blahoš</i>)	52
2.1.5 Natriuretický hormon (<i>J. Blahoš</i>)	52
2.1.6 Parathormon (<i>J. Blahoš</i>)	53
2.1.7 Kalcitonin (<i>J. Blahoš</i>)	54
2.1.8 Gonadotropní hormony v léčbě neplodnosti (<i>J. Blahoš, M. Halad</i>) ..	55
2.2 Krevní deriváty a jiné přípravky ovlivňující hemostázu vyrobené biotechnologickou metodou (<i>J. Kvasnička</i>)	58
2.2.1 Koncentráty koagulačních faktorů k zástavě krvácení	59
2.2.2 Trombocytopenické krvácení	61
2.2.3 Inhibitory koagulace	61
2.2.4 Antikoagulancia	61
2.2.5 Protidestičkové léky	62
2.2.6 Fibrinolytika	63
2.3 Využití biologických léčiv v terapii cytopenií	65
2.3.1 Erythropoetin (<i>I. Špička</i>)	65
2.3.2 G-CSF, růstový faktor pro granulocytární řadu (<i>I. Špička</i>)	69
2.3.3 Romiplostim (<i>E. Konířová</i>)	71
2.4 Enzymy pro léčbu dědičně podmíněných poruch intermediárního metabolismu (<i>V. Malinová</i>)	73

2.4.1	Gaucherova choroba – rekombinantní glukocerebrosidázy – agluceráza, imigluceráza, velagluceráza	75
2.4.2	Mukopolysacharidózy	76
2.4.3	Pompeho choroba – glykogenóza II. typu	77
2.4.4	Fabryho choroba	77
2.4.5	Nežádoucí účinky ERT	78
2.4.6	Situace v České republice	78
2.5	Využití biologické léčby u imunitně podmíněných či autoimunitních onemocnění	80
2.5.1	Obecný úvod (<i>M. Fusek</i>)	80
2.5.2	Biologická léčiva v dermatologii (<i>M. Tichý</i>)	84
2.5.2.1	Etiologie a klinické projevy psoriázy	84
2.5.2.2	Systémová terapie psoriázy	85
2.5.2.3	Biologická léčba psoriázy	87
2.5.3	Biologická léčiva používaná v terapii idiopatických střevních zánětů (<i>M. Lukáš</i>)	90
2.5.3.1	Léčiva užívaná v klinické praxi	90
2.5.3.2	Klinická efektivita biologické léčby	91
2.5.3.3	Nevyřešené otázky	93
2.5.3.4	Výhody a přednosti biologické léčby	96
2.5.4	Biologická léčba zánětlivých revmatických onemocnění (<i>J. Vencovský</i>)	98
2.5.4.1	Strategie léčby zánětlivých revmatických onemocnění . . .	99
2.5.4.2	Přehled biologických léků a jejich použití v revmatologii . .	99
2.6	Biologická léčiva využívaná v léčbě roztroušené sklerózy (<i>J. Blahoš</i>)	109
2.6.1	Terapie roztroušené sklerózy	109
2.6.2	Biologická léčiva v terapii RS	109
2.7	Biologická léčba v onkologii (<i>M. Hajdúch, R. Pytlík</i>)	111
2.7.1	Cytokiny v léčbě nádorových onemocnění (<i>M. Hajdúch</i>)	111
2.7.2	Protinádorové enzymy (<i>M. Hajdúch</i>)	113
2.7.3	Obecná farmakologie protinádorových terapeutických protilátek (<i>M. Hajdúch</i>)	114
2.7.3.1	Historie terapeutického použití monoklonálních protilátek v onkologii	114
2.7.3.2	Funkce imunoglobulinů a mechanismy cytotoxického účinku monoklonálních protilátek	115
2.7.3.3	Farmakologické aspekty imunoterapie monoklonálními protilátkami v onkologii	115
2.7.3.4	Chimérické, humanizované a lidské monoklonální protilátky	117
2.7.3.5	Fragmenty protilátek	118
2.7.3.6	Nekonjugované protilátky	118
2.7.3.7	Protilátkové konjugáty	120

2.7.4	Biologická léčiva v hematologii (R. Pytlík)	122
2.7.4.1	Rituximab	122
2.7.4.2	Altemtuzumab	126
2.7.4.3	Gemtuzumab ozogamicin	128
2.7.4.4	Ibritumomab tiuxetan	129
2.7.4.5	Ofatumumab	131
2.7.5.	Monoklonální protilátky v léčbě solidních nádorů (M. Hajdúch)	132
2.7.5.1	Trastuzumab	132
2.7.5.2	Cetuximab	133
2.7.5.3	Panitumumab	134
2.7.5.4	Bevacizumab	135
2.8	Význam biomarkerů pro indikaci cílené biologické léčby v onkologii (M. Hajdúch, J. Drábek, R. Trojanec)	137
2.8.1	Nádorové markery v onkologii	138
2.8.2	Prognostické a prediktivní faktory	139
2.8.2.1	Gen EGFR a jeho význam v predikci léčebné odpovědi u nádorů plic	140
2.8.2.2	Gen HER2 jako prognostický i prediktivní marker s možností cílené léčby u nádorů prsu a žaludku	146
2.8.2.3.	Další příklady prediktivních vyšetření v onkologii	148
2.9	Využití biologických léčiv v léčbě virových hepatitid (P. Urbánek)	150
2.9.1	Interferony	150
2.9.1.1	Konvenční interferony	150
2.9.1.2	Nežádoucí účinky konvenčního interferonu- α	151
2.9.1.3	Modifikované interferony	153
2.9.1.4	Nežádoucí účinky pegylovaných IFN	155
2.9.1.5	Albumin IFN	156
2.9.2	Základy protivirové terapie	157
2.9.2.1	Virová hepatitida B	157
2.9.2.2	Virová hepatitida C	159
3	Moderní přístupy k vakcinaci (M. Raška)	163
3.1	Pasivní imunizace	163
3.2	Využití monoklonálních protilátek v terapii infekčních onemocnění	168
3.3	Aktivní imunizace	169
3.4	Vakcíny v klinické praxi	170
3.4.1	Živé atenuované vakcíny	170
3.4.2	Inaktivované (usmrcené) vakcíny	172
3.4.3	Podjednotkové vakcíny	174
3.4.4	Rekombinantní proteinové vakcíny	175
3.4.5	Rekombinantní viry kódující vakcinační antigen	176
3.5	Klinicky používaná adjuvans	176

3.6	Klinicky používané nosiče a ostatní pomocné látky	179
3.7	Vakcíny v klinických studiích a experimentu	180
3.8	Experimentální adjuvans, nosiče a pomocné látky	185
4	Zneužívání biologických léčiv (L. Víttek)	189
4.1	Příklady hlavních biotechnologicky připravovaných dopingových látek	190
4.1.1	Anabolické steroidy a další látky s anabolickými účinky	190
4.1.2	Látky stimulující erythropoézu	193
4.1.3	Genový doping	194
5	Výhledy do budoucna – genová terapie a léčiva na bázi DNA (M. Fusek) ..	196
5.1	Léčiva na bázi „antisense“ oligonukleotidů	197
Doslov	199
Výrobci biologických léčiv zmíněných v textu	200
Rejstřík	206
Souhrn	217
Summary	219

Seznam autorů

- Doc. MUDr. Jaroslav Blahoš, Ph.D. – *Ústav molekulární genetiky AV ČR, Praha*
- Doc. Mgr. Jiří Drábek, Ph.D. – *Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN, Olomouc*
- Prof. Ing. Martin Fusek, CSc. – *Vysoká škola chemicko-technologická, Praha*
- Doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D. – *Ústav molekulární a translační medicíny LF UP a FN, Olomouc*
- MUDr. Martin Halad – *Gynekologicko-porodnické oddělení FTNsP, Praha*
- MUDr. Eva Konířová – *I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF a VFN, Praha*
- Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc. – *1. interní klinika a Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha*
- Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc. – *IBD ISCARE a Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha*
- MUDr. Věra Malinová – *Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha*
- MUDr. Robert Pytlík – *I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha*
- Doc. MUDr. Mgr. Milan Raška, Ph.D. – *Ústav imunologie LF UP, Olomouc*
- Prof. Ing. Tomáš Ruml, CSc. – *Vysoká škola chemicko-technologická, Praha*
- Prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc. – *III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha*
- Doc. MUDr. Ivan Špička, Ph.D. – *I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF a VFN, Praha*
- MUDr. Martin Tichý, Ph.D. – *Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN, Olomouc*
- RNDr. Radek Trojanec, Ph.D. – *Ústav molekulární a translační medicíny LF UP a FN, Olomouc*
- Doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc. – *Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha*
- Prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc. – *Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha*
- Prof. MUDr. Libor Vítek, CSc., MBA – *IV. interní klinika a Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha*

Seznam zkratek

ADCC	antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (cytotoxická aktivita závislá na protilátkách)
ACE	angiotensin 1 converting enzyme (angiotenzin 1 konvertující enzym)
ACP	acid phosphatase (kyselá fosfatáza)
ACR	American College of Rheumatology
AML	akutní myeloidní leukémie
ANA	antinuclear antibody (protilátky proti buněčným jádrům)
APC	aktivovaný protein C
APTT	activated partial thromboplastin time (aktivovaný parciální tromboplastinový čas)
ARDS	acute respiratory distress syndrome (syndrom akutní respirační tísně)
AS	ankylozující spondylitida
ASA	acetyl salicylic acid (kyselina acetylsalicylová)
ASB	arylsulfatáza B
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATKD	autologní transplantace kostní dřeně
BAD	The British Association of Dermatologists
BFU-E	burst forming unit-E (explodující/expandující kolonie tvořící jednotky erytroidních buněk)
BHK buňky	baby hamster kidney (buňky z ledviny mláďete křečka)
BSA	body surface area (plocha povrchu těla)
BSE	bovinní spongiformní encefalopatie
CD20	povrchový antigen B-lymfocytů CD20
CDC	complement dependent cytotoxicity (komplementem zprostředkovaná cytotoxicita)
CDR	complementarity determining region (oblast určující komplementaritu – např. protilátky)
CERA	continuous erythropoiesis receptor activator (kontinuální aktivátor receptoru pro erytropoézu)
CFA	complete Freund adjuvans (kompletní Freundovo adjuvans)
CFAR	režim cyklofosamid, fludarabin, alemtuzumab, rituximab
CFIA	Canadian Food Inspection Agency
CFU-E	colony forming unit-E (kolonie formující jednotka erytroidních buněk)
CHO buňky	chinese hamster ovaries (buňky z vaječníku čínského křečka)
CHOP	režim cyklofosamid, adriamycin, vinkristin, prednison
CIN	chemoterapií indukovaná neutropenie
CLL	chronická lymfocytární leukémie
CN	Crohnova nemoc

CSF	colony stimulating factor (kolonie stimulující faktor)
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen 4)
CVP	režim cyklofosfamid, vinkristin, prednison
DAA	directly acting antivirals (přímo působící antivirotika)
DAS	disease activity score (stupeň aktivity nemoci)
DC	dendritic cells (dendritické buňky)
DEAE	diethylaminoetyl
DHFR	dihydrofolátreduktáza
DIC	disseminated intravascular coagulation (syndrom diseminované intravaskulární koagulace)
DI-SLE	drug-induced systemic lupus erythematoses (léky indukovaný systémový lupus erythematoses)
DLQI	dermatology life quality index (dermatologický index kvality života)
DM	diabetes mellitus
DM	dermatomyozitida
DMARD	disease modifying antirheumatic drugs (nemoc modifikující anti-revmatika)
DMSO	dimetylsulfoxid
DS	dermatansulfát
EASL	European Association for the Study of the Liver (Evropská společnost pro studium jater)
ECT	ecarin clotting time (doba srážení po podání ecarinu)
EGFR	epidermal growth factor receptor (receptor pro epidermální růstový faktor)
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay (enzymová imunoanalýza na pevné fázi)
EMA (EMA)	European Medicine Agency
EORTC	European Organisation for the Treatment and Research of Cancer
EPO	erythropoetin
ERT	enzyme replacement therapy (enzymová substituční terapie)
ESA	erythropoiesis stimulating agents (erytropoézu stimulující látky)
ETVR	end of treatment virological response (virologická odpověď na konci léčby)
eTPO	endogenní trombopoetin
FACS	fluorescence-activated cell sorting (separace buněk pomocí fluorescenční průtokové cytometrie)
FC	režim fludarabin, cyklofosfamid
FCM	režim fludarabin, cyklofosfamid, mitoxantron
FDA	Food and Drug Administration
FISH	fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
FluCam	režim fludarabin, alemtuzumab
FN	febrilní neutropenie

FOB	follow on biologics
FSH	follicle stimulating hormone (folikuly stimulující hormon)
GAG	glykosaminoglykany
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor (faktor stimulující granulocytární kolonie)
G-CSF receptor	granulocyte colony stimulating factor receptor (receptor pro faktor stimulující granulocytární kolonie)
GHRH	growth hormone releasing hormone (hormon uvolňující růstový hormon)
GHRP	growth hormone releasing peptides (peptidy uvolňující růstový hormon)
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (faktor stimulující makrofágové a granulocytární kolonie)
GC-IRMS	gas chromatography-isotope ratio mass spectrometry (plynová chromatografie s detekcí poměru izotopů pomocí hmotové spektrometrie)
GSD II	glycogen storage disease (glykogenóza typu II)
HACA	human anti-chimeric antibodies (lidské antichimérické protilátky)
HAMA	human anti-mouse antibodies (lidské protilátky proti myším protilátkám)
HAV	virus hepatitidy A
HBV	virus hepatitidy B
hCG	human chorionadotropin (lidský choriový gonadotropin)
HCV	virus hepatitidy C
HER2	human epidermal growth factor receptor 2 (receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor)
hGH	human growth hormone (lidský růstový hormon)
HIF-1 α či HIF-2 α	hypoxia inducible factor (hypoxií indukovaný transkripční faktor)
HIV	human immunodeficiency virus (virus lidské imunodeficience)
HPH	hygromycinfosfotransferáza
HPLC	high performance liquid chromatography (vysokoúčinná kapalinová chromatografie)
HPV	human papilloma virus (lidský papilomavirus)
HS	heparansulfát
IBD	inflammatory bowel disease (idiopatický střevní zánět)
IGF-1 a 2	inzulin-like growth factor 1 a 2 (inzulinu podobný růstový faktor)
IGFBP	inzulin-like growth factor binding protein (protein vážící se na IGF)
IHN	infectious hematopoietic necrosis (infekční nekróza krvetvorné tkáně)
IFN- γ	interferon gamma (a další interferony IFN-x)
IL-2	interleukin 2 (a další interleukiny IL-x)
IOC	International Olympic Committee (Mezinárodní olympijský výbor)
IPTG	isopropyl- β -D-galaktopyranozid
IRMA	immuno radiometric assay (imunoradiometrická analýza)

IRIV	immunopotentiating reconstituted influenza virus virosome
ITP	imunní trombocytopenie
IVF	<i>in vitro</i> fertilization, (mimotělní fertilizace)
IVIG	intravenózní imunoglobuliny
JIA	juvenilní idiopatická artritida
LCM	laser capture microdissection (laserová záchytná mikrodisekce)
KLH	keyhole limpet hemocyanin (hemocyanin z organismu <i>Diodora aspersa</i>)
LH	luteinizing hormone (luteinizační hormon)
LK	levá komora
LSD	lysosomal storage disease (lyzozomální strádavé onemocnění)
mAb	monoklonální protilátky
MDP	muramyl-dipeptid
MPL	monophosphoryl lipid A
MPS	mukopolysacharidóza
MTP-PE	muramyltripeptidfosfatidyletanolamin
MTX	metotrexát
MVA	modified vaccinia virus Ankara
NSCLC	non-small-cell lung cancer (nemalobuněčný karcinom plic)
NYHA I-IV	New York Heart Association (klasifikace srdečního selhání podle newyorské srdeční asociace)
NYVAC	New York vaccinia virus
OMPC	outer membrane protein komplex (zevní membránový proteinový komplex)
OLT	orthotropic liver transplantation (ortotopická jaterní transplantace)
PAI-1	plasminogen activator inhibitor 1 (inhibitor aktivátoru plazminogenu)
PASI	psoriasis area severity index (index plochy postižení a závažnosti psoriázy)
PCI	perkutánní koronární intervence
PEG	polyetylen glykol
PM	polymyozitida
PML	progresivní multifokální leukoencefalopatie
PRCA	pure red cell aplasia (čistá aplazie červené krevní řady)
prGCD	plant-derived recombinant glucocerebrosidase (rekombinantní glukocerebrosidáza produkovaná v rostlinách)
PsA	psoriatická artritida
PSA	prostatický specifický antigen
RA	revmatoidní artritida
r-hu	recombinant human (lidský rekombinanantní)
RIA	radio immuno assay – radioimunoanalýza
RS	roztrošená skleróza
RSV	respirační syncytiální virus

SARS	severe acute respiratory syndrome (syndrom akutního respiračního selhání)
SIRS	systemic inflammatory response syndrome (syndrom systémové zá- nětlivé odpovědi organismu)
SiS	Sjögrenův syndrom
SK	streptokináza
SLE	systémový lupus erythematoses
SRT	substrát redukční terapie
SSc	systémová sklerodermie
SVR	sustained virologic response (setrvalá virologická odpověď)
TAFI	thrombin activated fibrinolysis inhibitor (trombinem aktivovaný in- hibitor fibrinolýzy)
TNF- α	tumor necrosis factor α , β (tumorový nekrotický faktor)
t-PA	tissue plasminogen activator (tkáňový aktivátor plazminogenu)
TPO	trombopoetin
TPO-R	TPO receptor
UC	ulcerózní kolitida
USDA	United States Department of Agriculture
VEGF	vascular endothelial growth factor (vaskulární endotelový růstový faktor)
VIP	vazoaktivní intestinální peptid
VLP	virus like particles (virům podobné částice)
WADA	World Antidoping Agency (Světová antidopingová agentura)
WNV	West Nile virus (virus západonilské horečky)

Předmluva

Vážení čtenáři,

dostává se vám do rukou publikace zaměřená na problematiku biologické léčby. Sám pojem biologická léčba vyvolává určitý rozpor – dříve nebyla biologická léčba, když se podávaly a podávají extrakty získané z rostlin či jiných přírodních materiálů? Biologickou léčbu dnes vnímáme jako léčbu ovlivňující regulační mechanismy v buňce na různých úrovních. Jsou to enzymy, hormony, regulační molekuly ovlivňující receptory či signální kaskády, monoklonální protilátky, které jsou připraveny biotechnologickým postupem s vizí v budoucnu využívat modifikované nukleové kyseliny.

Tato monografie shrnuje současné poznání o biologické léčbě, její definici, biotechnologické postupy získávání účinných přípravků. Popisuje využití látek v různých oblastech medicíny – podávání hormonů – inzulin, PTH, krevních derivátů regulujících koagulační kaskádu či využití různých forem erythropoetinu při léčbě anémií. Další část je věnována moderním přípravkům používaných v onkologii, dermatologii, léčbě roztroušené sklerózy či vzácných onemocnění, jako je třeba Fabryho choroba. Velký význam v biologické léčbě mají monoklonální protilátky se širokým uplatněním nejen v léčbě vybraných nádorových onemocnění. Je si třeba uvědomit, že biologická léčba se významně podílí na léčbě idiopatických střevních zánětů, revmatoidní artritidy či hepatitid, ať jde o podávání interferonu či blokátorů TNF- α nebo dalších molekul. Další významnou oblastí využití biotechnologie je vakcinace chránící nejen proti infekčním chorobám, ale v současné době též proti vybraným nádorovým onemocněním.

Autorům se podařilo připravit moderní knihu, která shrnuje současné poznatky z této velmi rychle rozvíjející se oblasti, kdy i kriticky hodnotí možná úskalí či rizika možného zneužití. Vždy si je třeba uvědomit, že léčba pacienta musí zahrnovat širokou paletu léčebných a diagnostických postupů včetně „klasických“ – např. chirurgická léčba přes podávání „nebiologické“ léčby až po moderní a účinnou biologickou léčbu.

*Praha 19. září 2011
prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA*

1 Biotechnologie a farmaceutický průmysl

Martin Fusek, Tomáš Ruml

V předkládané publikaci jsme se pokusili o stručný pohled na důležitou a dynamicky se rozvíjející oblast léčiv – na tzv. biologická léčiva. V textu čtenář nalezne krátkou úvodní část, která poskytne základní informace o tomto oboru z hlediska nomenklaturního, nastíní základní postupy vývoje a výroby těchto léčiv, zmíní ekonomické aspekty dané oblasti a zdůrazní molekulární, výrobní a legislativní rozdíly mezi léky nízkomolekulárními a léky připravenými biotechnologickými postupy. Druhá část je potom řazena z hlediska farmakologického a soustřeďuje se na hlavní biologická léčiva dostupná na českém, evropském či americkém trhu. V poslední části se věnujeme dalším aspektům biologických léčiv, jako například specifické diagnostice, či možnému zneužívání těchto látek.

Biologická léčiva vstoupila na trh v roce 1982. Od té doby procházejí téměř exponenciálním vývojem a na rozdíl od ubývajícího počtu nových syntetických léčiv pozorujeme jejich stálý nárůst. V době vydání této knihy tvoří z hlediska prodeje biologická léčiva téměř 20 % všech prodaných léků a je předpoklad, že toto číslo se bude v následujících letech neustále zvyšovat. Na druhou stranu je třeba konstatovat, že náklady spojené s uvedením a dodáváním těchto léčiv na trh jsou vyšší než u syntetických, nízkomolekulárních léčiv.

Biologická léčiva významným způsobem rozšiřují naše možnosti léčby ať již ve smyslu nových alternativ, či směrem ke zcela novým přístupům, a také při léčbě onemocnění, která jsou zatím bez kauzální terapie. Hlavní přístupy používané v oblasti, kterou anglicky psaná literatura nazývá „biopharmaceuticals“ či „biopharmacy“, zahrnují širokou paletu léčebných metod, které můžeme rozdělit na přípravu specifických proteinů jejich expresí v hostitelském organismu (jako například náhrady chybějících peptidů či proteinů – hormonů, enzymů krevní koagulace), stimulaci či naopak potlačení imunitního systému (využití interferonů pro léčbu virových onemocnění či imunosuprese při autoimunitních onemocněních), dále využití protilátek pro blokování funkce jiných proteinů, a to jak u autoimunitních onemocnění, tak v případě onkologických onemocnění, a v neposlední řadě nové přístupy k přípravě vakcín, dále xenotransplantace, použití uměle připravených biopolymerů, regenerativní medicínu, buněčné transplantace a genové terapeutické přístupy.

1.1 Vymezení pojmů biologická léčiva, biotechnologie, biosimilars, orphan drugs a poznámky k názvosloví biologických léčiv

Biotechnologie a léčiva

Biotechnologii se většinou rozumí výrobní proces, který závisí na funkci živého organismu, nebo na jeho části. Biotechnologie má velmi dlouhou historii (například v potravinářství). Rozvoj výrobních postupů, které závisí na funkci živých organismů

nebo jejich částí se postupně rozšiřoval do mnoha oborů. Zavedením výroby antibiotik ve čtyřicátých letech 20. století se biotechnologie začala masově uplatňovat i ve farmaceutickém průmyslu. V současnosti jsou biotechnologické postupy základem celé řady farmaceutických výrob a můžeme je rozdělit na dva základní směry: (1) výroby, kde do produkčního (hostitelského) organismu není vnesena cizorodá genetická informace (výroba antibiotik, námelových alkaloidů, některých psychotropních látek /efedrin/, některých imunosupresivních látek /cyklosporin/, některých kancerostatik /doxorubicin/ aj.), (2) výroby, kdy požadovaný produkt je získán právě díky vnesené genetické informaci pro daný protein za využití genetického inženýrství (monoklonální protilátky, erythropoetin, faktory krevního srážení, gonadotropiny a další). Třetím směrem, který ale čeká na svůj rozvoj, je vnašení genetické informace přímo do buněk či tkání pacienta, tedy genové terapie.

Biologická léčiva a související názvy

Pojmy biologická léčiva, bioléčiva, biologika se v češtině používají zatím jako synonyma a často jsou jednotlivými autory vymezena různým způsobem. Tento stav je dán několika fakty, a to jednak určitým opožděním domácí odborné literatury a jednak nejednotností původní anglicky psané literatury. Česká odborná literatura si zatím nevytvořila jednotné názvosloví pro obor, jehož obecný název v anglické literatuře zní „Biopharmacy“ či „Biopharmaceuticals“. V češtině je pojem „biofarmacie“ vyhrazen pro jiný obor (zjednodušeně pro sledování osudu látek v organismu). Mezi tzv. „biopharmaceuticals“ je v anglické literatuře zařazována celá paleta léčebných produktů a postupů – od rekombinantně připravených proteinů až po využití kmenových buněk či od xenotransplantací až po genové terapie. V této knize se budeme soustřeďovat podrobněji na jednu část z oboru „biopharmaceuticals“, a to především na využití rekombinantních proteinů v humánní terapii či profylaxi. Pro proteiny, které jsou připraveny v hostitelském organismu (například *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, tkáňové kultury živočišných buněk) rekombinantními technologiemi a po izolaci a charakterizaci použity pro léčbu pacientů se v anglické literatuře vžily názvy jako biological drugs, biologicals nebo zkráceně biologics (bohužel ale například název biologics je některými autory chápán jako synonymum k biopharmacy, což jen prohlubuje názvoslovnou nejasnost). V češtině není zatím názvosloví v této oblasti kodifikováno, a proto si dovolíme používat pojem „biologická léčiva“ pro proteinová či peptidová léčiva připravená expresí genů vnesených do hostitelského organismu.

Další odlišností v oblasti biologických léčiv oproti situaci u klasických léků jsou léčiva, která jsou uvedena na trh po vypršení původní patentové ochrany tzv. biosimilars. V oblasti „klasických“ (tzn. nízkomolekulárních, nebo také syntetických) léčiv je zaveden pro taková (ne již originální) léčiva pojem generické léčivo (generikum). Tento pojem se ve světě biologických léčiv nepoužívá a v evropském regionu je ražen název „biosimilars“, v americkém regionu název „follow on biologics“ (FOB). Čeština zatím odpovídající název nemá, proto si dovolíme používat název biosimilars. Není náhodou, že se pro takové následné produkty používá název odlišný od situace u nízkomolekulárních látek. Jak vyplývá z následujících kapitol, u biologických léčiv je totiž

složitější (ne-li prozatím nemožné) porovnat produkty téhož proteinu od různých výrobců z hlediska všech parametrů, které mohou ovlivnit zdraví pacienta.

Řada biologických léčiv (především v oblasti léčiv dědičných metabolických poruch a řady dětských onemocnění) vstupuje na trh ve speciálním režimu schvalování a jejich obecné označení je v angličtině „orphan drugs“ („sirotčí“ léky). Pojem „orphan drugs“ byl zaveden pro léky (jak klasické, tak biologické), které jsou určeny pro relativně malou část populace, která trpí specifickým onemocněním (například Fabryho nebo Gaucherovou chorobou). Producenti, jejichž léky spadají do povolovacího procesu v režimu „orphan drugs“, jsou regulačními autoritami částečně zvýhodněni. Především z logických důvodů není požadován tak veliký počet pacientů pro klinické testování, pro daný lék je prodloužena ochrana na trhu před nástupem generických léků či biosimilars, producent má daňové úlevy a podobně.

Poslední poznámku této kapitoly věnujeme názvosloví konkrétních biologických léčiv. Toto názvosloví podléhá podobným pravidlům jako názvy léčiv obecně. Většinou se biologická léčiva označují obchodními názvy (většinou registrovaná značka). Tyto názvy se mohou lišit podle indikace. Například lidský růstový hormon uváděný na trh firmou Merck-Serono má obchodní názvy SAIZEN v indikaci dětské deficece růstového hormonu, SEROSTIM pro léčbu kachexie u pacientů infikovaných virem HIV a ZORBTIVE pro léčbu syndromu krátkého střeva. Jde vždy o rekombinantní lidský růstový hormon, ale může se lišit formulací, dávkou a především indikací, pro kterou je látka povolena. Dále jsou tato léčiva označována názvem, který přijaly pro dané léčivo schvalovací orgány (FDA, EMEA) a který je odvozen od biochemického nomenklaturního názvu. Například pro produkt PEGASYS, což je rekombinantní interferon- α -2a s chemickou modifikací polyetylenglykolem, používá FDA název *peginterferon- α -2a*. Zvláštní pravidla platí pro názvosloví monoklonálních protilátek, u kterých byla vytvořena poměrně komplikovaná nomenklatura, kdy se vedle obchodního názvu užívá systematické pojmenování. Základní principy tohoto názvosloví můžeme shrnout následovně: Pro monoklonální protilátky a jejich fragmenty je používána koncovka *-mab*. Označení a identifikace monoklonálních protilátek podle původu je dána písmenem před touto koncovkou, tj. o – myši (*-omab*), a – potkaní (*-amab*), e – křeččí (*-emab*), i – z primátů (*-imab*), u – humánní (*-umab*) a xi – chimérická (*-ximab*). Orientačně lze říci, že v názvu se objevuje i upřesnění podle typu indikace, např. *bac-* (bakteriální), *lim-* (imunitní), *les-* (infekční léze) a *cir-* (kardiovaskulární).

Pro nádorová onemocnění jsou názvy specifické podle typu orgánové predilekce, např. *col* (kolorektální), *mel* (melanom), *mar* (prsni mléčná žláza), *got* (testes), *gov* (ovaria), *pr(o)* (prostata) a *tu(m)* (různé typy malignit).

Například léčivo s obchodním názvem CAMPATH je humanizovanou protilátkou proti receptoru CD52 a používá se pro léčení chronické lymfocytární leukémie. Jeho systematický název je *alemtuzumab*, kde koncovka *-umab* značí humanizovanou protilátku a písmena *-tu-* určují indikaci pro léčení maligních onemocnění.

1.2 Historický vývoj a postavení biologických léčiv na trhu

V šedesátých a sedmdesátých letech 20. století naše znalosti biologie, biochemie, molekulární biologie, genetiky a dalších oborů umožnily vznik zcela nových biotechnologických postupů, které ve velké míře závisí na cílené změně genetické informace v organismech. Využití takových biotechnologických postupů bylo zároveň podmíněno zavedením izolačních technik a technik analýzy biologických makromolekul. Proto se často uvádí, že pod pojmem „moderní biotechnologie“ se rozumí „použití buněčných a biomolekulárních procesů pro řešení problémů a pro výrobu produktů“. Další definice biotechnologie, kterou můžeme nalézt, je formulována jako „aplikace vědy a technologie na živé organismy nebo jejich části, výrobky a modely pro přeměnu živých i neživých materiálů za účelem vytváření znalostí, zboží a služeb“.

Řada léčiv byla a je získávána izolací z geneticky neupravených organismů. Mezi ně patří například antibiotika a alkaloidy, které se vyrábějí extrakcí z mikroorganismů, a nebo krevní deriváty, pro něž je výchozím materiálem lidská dárčcovská krev. Mezi posledně jmenované patří mimo jiné faktory, které se účastní krevního srážení a které se používají při léčbě hemofilie. Pro pasivní imunizaci se používají izolované protilátky a od dvacátých let 20. století byl ze zvířecích zdrojů izolován inzulín pro léčbu diabetu. Takto připravené léky sehrály velmi důležitou roli v léčbě mnoha onemocnění. Nicméně jejich použití v sobě skrývá i rizika a obecně pozorujeme jejich ústup spolu s nástupem rekombinantně připravených léčiv. Hlavním nebezpečím u proteinů izolovaných z přírodních zdrojů (lidská krev, zvířecí orgány) je možný přenos infekčních chorob.

Farmaceutický průmysl se po druhé světové válce dynamicky rozvíjel a zažil dvouciferné meziroční nárůsty jak v prodeji léčiv, tak v ziscích akcionářů. Tento růst byl podmíněn množstvím nově objevených originálních léčiv, zahrnujících antibiotika, psychofarmaka, antirevmatika, léky aplikované při kardiovaskulárních onemocněních či k prevenci takových chorob. Rozvoj byl dále ovlivněn příhodnou patentovou politikou a v neposlední míře i zájmem společnosti vydávat za nová léčiva značné prostředky. Vzestupný trend se zpomalil v polovině osmdesátých let a vedl k rozvoji výroby generických léčiv, tj. léčiv, kterým skončila patentová ochrana, a která generičtí výrobci nabízejí za ceny podstatně nižší než originální výrobci. Výrobci originálních léčiv pocítili pokles obrátů i zisku. Do toho vstoupily stále se zvyšující náklady na vývoj nových látek především díky zpřísnující se legislativě (obr. 1.1). Výrobci reagovali zvýšením výdajů na výzkum a vývoj, přičemž množství tzv. terapeutických cílů bylo omezené a nové cílové molekuly byly objevovány jen pomalu.

Zvýšená konkurence donutila velké firmy ke spojování a vzniku obřích nadnárodních společností. Vysoké náklady na výzkum a vývoj, relativně krátká patentová ochrana a s tím spojená konkurence generických výrobců a v neposlední řadě absence snadno dostupných cílů vedou v posledních letech k malému počtu nově zavedených sloučenin (NCE – new chemical entities), přičemž řada z nich nepřináší očekávané zisky.