

**PREŠOVSKÁ UNIVERZITA V PREŠOVE  
FAKULTA PRÍRODNÝCH A HUMANITNÝCH VIED**

**Monoklonové protilátky. Princíp prípravy monoklonových protilátok a ich využitie v  
rôznych oblastiach vedy, výskumu a medicíny  
Seminárna práca**

**2020/2021**

**Bc. Vladimír Plachetka**

**PREŠOVSKÁ UNIVERZITA V PREŠOVE  
FAKULTA HUMANITNÝCH A PRÍRODNÝCH VIED**

**Monoklonové protilátky. Princíp prípravy monoklonových protilátok a ich využitie v  
rôznych oblastiach vedy, výskumu a medicíny  
Seminárna práca**

**Bc. Vladimír Plachetka**

Predmet: Imunológia

Vyučujúci: doc. RNDr. Iveta Boroňová, PhD., Mgr. Soňa Tökölyová

Študijný program: Učiteľstvo biológie a hudobného umenia

Forma štúdia: Denná

Akademický rok/semester: 2020/2021 LS

Ročník: Prvý

Študijná skupina: BiHuM

## **Zoznam tabuliek a ilustrácií**

Tabuľka č. 1, Funkcie imunitného systému

Tabuľka č. 2, Zložky vrodenej imunity

Tabuľka č. 3, Názvoslovie monoklonálnych protilátok

Tabuľka č. 5, Rozdelenie, charakteristika a genetické zakončenie mAb

Tabuľka č. 6, Rozdelenie protilátok z hľadiska konjugácie

Tabuľka č. 7, Monoklonálne protilátky v terapii malígnych ochorení

Tabuľka č. 8, Monoklonálne protilátky v terapii neonkologických ochorení

Orbázok 1. Základné triedy imunoglobulínov

## **Zoznam skratiek**

CD20 – povrchové antigény

CD30 – povrchové antigény

CD52 –povrchové antigény

EGFr – receptory pre epidermálny rastový faktor

HAMA – human anti-mouse antibodies

VEGF – vasoendoteliálny rastový faktor

## Obsah

Úvod.....	6
1 Imunitný systém.....	7
1.1 Imunoglobulíny.....	8
1.2 Protilátka.....	10
2 Monoklonálne protilátky.....	11
2.1 História mAb.....	11
2.2 Problematika monoklonálnych protilátok.....	12
2.3 Mechanizmus účinku protilátok.....	13
2.4 Názvoslovie mAb .....	14
2.5 Príprava mAb .....	15
2.6 Rozdelenie mAb .....	15
2.7 Terapeutické využitie mAb.....	16
2.8 Cílená liečba v onkológii .....	17
Záver .....	19
Zoznam použitej literatúry .....	20

## Úvod

Monoklonálne protilátky predstavujú v súčasnosti jeden z najvyšších stupňov farmakoterapie. Aplikujú sa na početné oblasti, ktoré zahŕňajú najmä onkologické, autoimunitné, neurologické, dermatologické a gastrointestinálne poruchy. Zároveň sú predmetom ďalšieho výskumu ich potenciálneho využitia.

Cieľom práce je spoznať monoklonálne protilátky a ich využitie vo vede, výskume a v medicíne.

# 1 Imunitný systém

Je komplex molekúl, buniek, tkanív alebo orgánov, ktoré spoločne zaistujú imunitu alebo ochranu pred cudzím organizmom. Fyziologickou funkciou imunitného systému je obrana organizmu človeka voči infekčným agensom, ktorými sú mikroorganizmy, parazity, baktérie. Ako definícia imunity sa rozumie reakcia na cudzorodé substancie, vrátane mikroorganizmov, makromolekúl, proteínov, polysacharidov, bez ohľadu na fyziologický a patologický dôsledok danej reakcie. Vyjadruje schopnosť organizmu reagovať na antigén imunitnou odpoveďou, ktorej výsledkom je jeho likvidácia (Abbas a kol., 2007).

Imunitný systém predstavuje z morfológického hľadiska difúzny orgán, ktorý u dospelého človeka váži približne 1 kg. Patrí k jedným zo základných homeostatických mechanizmov organizmu. Jednou z jeho úloh je zabezpečovanie integrity organizmu rozpoznávaním škodlivín vonkajšieho a vnútorného pôvodu ako aj ochranou organizmu voči nim (Hořejší a kol., 2009).

Tabuľka č. 1, Funkcie imunitného systému (Upravené podľa Hořejší a kol., 2009)

1. Obranyschopnosť	Ochrana organizmu pred patogénnymi mikroorganizmami, ich toxickými vplyvmi a produktmi. Rozpoznáva vonkajšie škodliviny.
2. Autotolerancia	Imunitný systém rozpozná vlastné tkanivá organizmu a udržiava toleranciu voči nim.
3. Imunitný dohľad	Imunitný systém odstraňuje priebežne staré, poškodené a zmutované bunky. Rozpoznáva vnútorné škodliviny.

Imunitu delíme na vrodenú - nešpecifickú a získanú - špecifickú. Obrana proti mikroorganizmom, cudzorodým látkam a škodlivinám je sprostredkovaná prostredníctvom skorej odpovede vrodenej imunity a neskoršou odpoveďou získanej imunity (Abbas a kol., 2007).

Vrodená imunita zabezpečuje prvú líniu obrany organizmu voči mikroorganizmom. Umožňuje človeku brániť sa proti škodlivinám z vonkajšieho prostredia od narodenia (Buc, 2001).

Tabuľka č. 2, Zložky vrodenej imunity (Upravené podľa Buc, 2001)

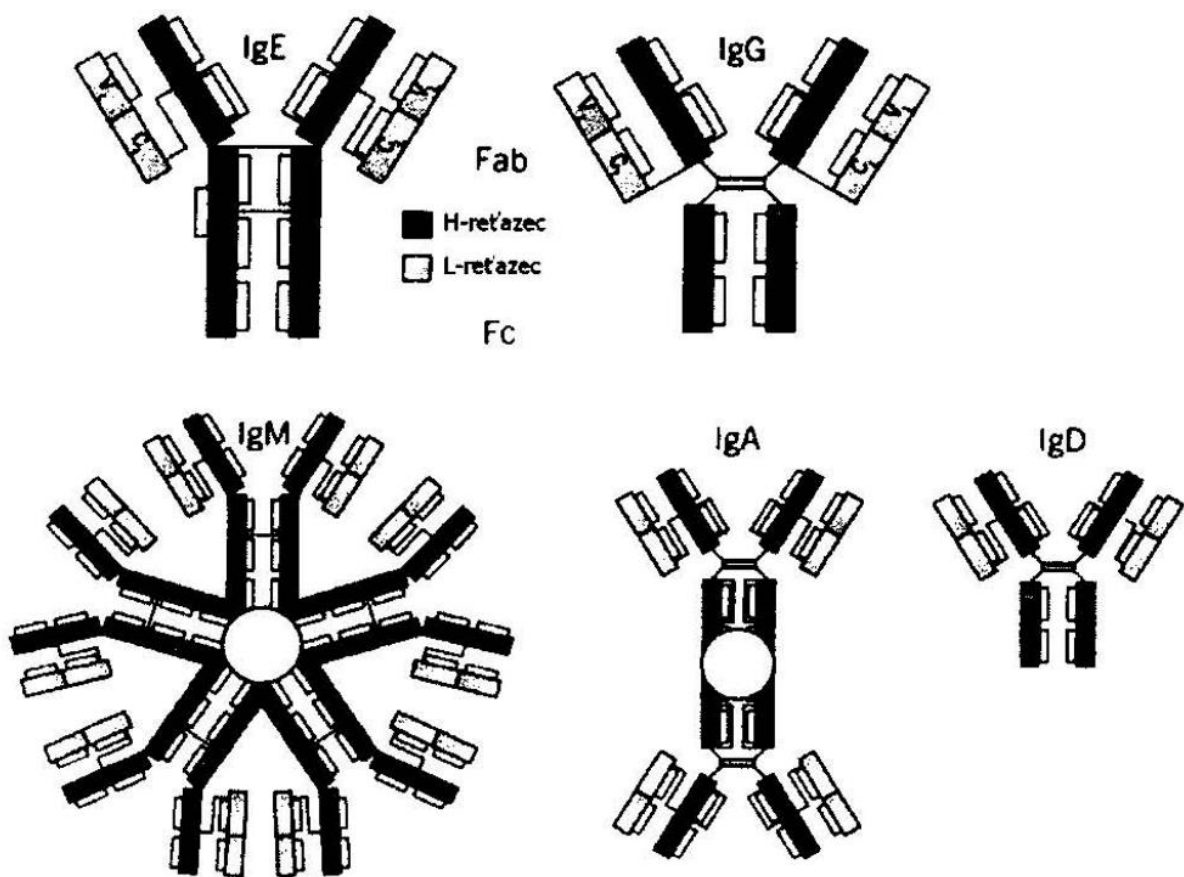
1. Fyzikálne a chemické bariéry	Epitelie, antimikrobiálne látky produkované epiteálnymi povrchmi
2. Fagocytujúce bunky	Neutrofily a makrofágy
3. NK bunky	“Natural killers“ bunky
4. Krvné bielkoviny	Vrátane komplementového systému a mediátorov zápalu
5. Cytokíny	Regulujú a koordinujú mnoho činností buniek vrodenej imunity

Získaná imunita (adaptívna, špecifická) predstavuje druhú obrannú líniu organizmu. Formuje sa v priebehu života na základe kontaktu s cudzorodými látkami, ktoré nezničila prvá prirodzená obranná línia. Výkonnými orgánmi sú špecifické mechanizmy imunitného systému, ktoré sa aktivujú až po prvom stretnutí s daným antigénom. Po následnom kontakte s mikroorganizmom sprostredkujú špecializované bunky (B-lymfocyty) produkciu protilátok a aktivujú rad mechanizmov, ktorých výsledkom je likvidácia telu cudzích buniek. B-lymfocyty majú “pamäť“. Sú schopné rýchlejšej reakcie (Buc, 2001, Martinčeková, 2011).

## 1.1 Imunoglobulíny

Základná molekula imunoglobulínu sa skladá zo štyroch polypeptidových reťazcov. Menší reťazec sa označuje ako ľahký (L-light), väčší ako ťažký (H-heavy). L-reťazec sa viaže na ťažký reťazec prostredníctvom disulfidových väzieb a podobné väzby spájajú aj oba ťažké reťazce. Molekula imunoglobulínu má vždy identické aj L-reťazce aj H-reťazce. Existuje päť rôznych typov H-reťazcov, ktoré sa označujú gréckymi písmenami -  $\gamma$  (gama),  $\mu$  (mí),  $\alpha$  (alpha),  $\delta$  (delta) a  $\epsilon$  (epsilon). V rámci triedy IgG možno rozlíšiť štyri podtriedy a v rámci triedy IgA dve (Buc, 2009).





Orbázok 1. Základné triedy imunoglobulínov (Zdroj: Upravené podľa Buc, 2009)

IgM je imunoglobulín tvorený z 5 základných podjednotiek spojených navzájom disulfidickými väzbami do kruhu. Dva monoméry IgM sú spolu ešte prepojené malým polypeptidom bohatým na cysteín, ktorý sa označuje ako J (joining) reťazec. Sekretovaný IgM teda existuje vo forme pentaméru, kde sú jednotlivé monoméry spojené do kruhu cystínovými mostíkmi a jedným J reťazcom. Po stretnutí s antigénom sa vytvára ako prvý zo všetkých izotypov protilátok. Relatívna molekulová hmotnosť IgM je značne veľká, až 900 kDa. Následkom tejto hmotnosti sa nachádza iba v plazme a neprechádza do tkanív. Označuje sa tiež ako makroglobulín. IgM môže existovať nielen ako pentamér, ale aj ako dimér, trimér, tetramér a hexamér (Hořejší a kol., 2009; Buc, 2001) .

IgA sa vyskytuje najmä na povrchu slizníc a v sekrétoch, čím sa rozlišujú jeho dve formy, slizničná a sérová. Tvorí 10 - 15 % plazmových imunoglobulínov, pričom v plazme sa nachádza aj ako dimér, poprípade trimér. Sérový IgA môže byť monomér, dimér, alebo

trimér základnej jednotky. IgA nespúšťa cestu komplementu. Diferencujú sa 2 podtriedy: IgA1 a IgA2. IgA1 pochádza zo slizničných plazmocytov, kdežto IgA2 sa tvorí skôr v kostnej dreni. Prítomnosť protilátok IgA v séromukózných sekrétoch chráni vonkajšie povrchy tela vniknutím mikroorganizmov alebo iných častíc do organizmu tým, že bráni ich adherencii na povrchu slizníc (Hořejší a kol., 2009; Buc, 2001).

IgE je známy najmä pre svoju účasť na alergických reakciách. Jeho hlavná fyziologická funkcia spočíva v indukcii lokálnych zápalových reakcií uplatňujúcich sa predovšetkým v boji s parazitárnymi infekciami organizmu. Vyskytuje sa ako monomér a u zdravého jedinca sa nachádza v malých množstvách. Protilátky triedy IgE neprechádzajú placentou. Zvýšené hladiny IgE, ktoré sú pozorovateľné v pupočníkovej krvi novorodenca sú spojené s atopiou ich matky. V tele matky dochádza ku produkcii IL-4 (interleukín-4) a IL -3 (interleukín-3), ktoré prechádzajú placentou a indukujú v tele plodu syntézu IgE. Zvýšená hladina IgE u novorodencov je asociovaná so zvýšeným rizikom vývoja alergie. IgE nefixujú komplement, ale viažu sa na tkanivové mastocyty, bazofily, eozinofily, ktoré vlastnia vysokoafinitný receptor pre IgE. Väzbou parazitárneho antigénu alebo alergénu na IgE dochádza ku ich degranulácii a ku vyplaveniu biologicky aktívnych mediátorov (Hořejší a kol., 2009; Buc, 2001).

IgD sa svojou štruktúrou líši od ostatných imunoglobulínov. Diferencia IgD sa vzťahuje na jeho pántovú oblasť, ktorá je veľmi dlhá a zložená zo 64 aminokyselinových jednotiek. Odlišnosť sa dotýka tiež aj ťažkých reťazcov IgD, ktoré nie sú spojené disulfidovými mostíkmi. Protilátková aktivita IgD je v porovnaní s protilátkovou aktivitou ostatných tried pomerne nepatrná. Zaujímavosťou však je, že fajčiari majú 2x vyššiu hladinu IgD ako nefajčiari. Hlavnou funkciou IgD je jeho receptorová funkcia. IgD je principiálnym antigénovým receptorom zrelých B lymfocytov. (Buc, 2001; Hořejší a kol., 2009)

## **1. 2 Protilátka**

Názov „protilátka“ prvýkrát použili v roku 1890 Von Behring a Kitasato na opísanie látky, ktorá sa nachádzala v sére vakcinovaných jedincov. Za autora sa ale považuje Paul Ehrlich, ktorý pomenoval látky schopné zhlukovať mikroorganizmy ako protilátky. Za túto teóriu o produkcii protilátok získal v roku 1908 Nobelovu cenu (Pružinec a kol., 2007).

## 2 Monoklonálne protilátky

Monoklonálne protilátky (mAb) sú zložkou imunitného systému, ktorý bráni organizmus človeka pred cudzorodými látkami. Podstatou imunitnej reakcie založenej na protilátkach je rozpoznávanie antigénu povrchovým antigénne špecifickým receptorom B–lymfocytov. Takto stimulované B – lymfocyty sa za vhodných podmienok množia a diferencujú sa na plazmatické bunky, ktoré produkujú veľké množstvo protilátok. Väčšina antigénov, najmä proteíny je schopných vyvolať len protilátkovú odpoveď závislú na spolupráci Th buniek (pomocné T –lymfocyty, T – helper) s B – lymfocytmi. Nazývame ich T – závislé, dependentné antigény. Na druhej strane existujú aj T – nezávislé antigény, ktoré spôsobujú diferenciáciu B lymfocytov na plazmocyty a sekrétujú protilátky aj bez spolupráce s Th (Hořejší a kol., 2009).

### 2.1 História mAb

Monoklonálne protilátky boli prvý krát pripravené v roku 1975 na podnet Georga Köhlera a Cesara Milsteina, za čo získali Nobelovú cenu. Vyvinuli metódu na imortalizáciu individuálnych protilátok – sekretujúcich buniek z imunizovaného zvieraťa produkujúceho hybridómy, ktoré sekrétujú monoklonálne protilátky predurčenej špecificity. Tieto protilátky mali požadovanú špecifickosť väzobného miesta a schopnosť produkcie vo veľkom množstve (Abbas a kol., 2007; Buc, 2009).

Ako prvé pokusy s nádorovými bunkami opísali Hericout a Richet v roku 1985, ktoré sa aplikovali zvieratám na zvýšenie antisér pre liečbu onkologických pacientov. Niekoľkým pacientom bolo podávané pre ich ochorenie typické a špeciálne upravené sérum. U žiadneho pacienta nedošlo k úplnému vyliečeniu, avšak sa u nich zistilo značné zlepšenie príznakov ochorenia (Pružinec a kol., 2007).

V 40. – 50. rokoch minulého storočia dochádzalo ku opätovnému používaniu sérových faktorov v liečbe, tentoraz už s úsilím izolácie účinnej látky. Cohn v roku 1940 vynašiel účinný technologický postup frakcionácie ľudskej krvi do viacerých komponentov. Poskytol tak vznik imuno-globulínového koncentrátu, ktorý bol zatiaľ vhodný len na intramuskulárne podanie (Pružinec a kol., 2007).

Paul Ehrlich navrhol koncept „receptorov“ vylučovaných bunkami imunitného systému pri odpovedi na cudzie antigény. Na začiatku mala prebiehať syntéza viacerých receptorov, potom naviazanie antigénu na špecifický receptor, následne rozmnoženie týchto receptorov na povrchu bunky (leukocyty), a nakoniec uvoľnenie receptorov –

syntéza protilátky. Predvídal ich pôsobenie ako „magických striel“, ktoré špecificky atakujú množstvo chorôb (Pružinec a kol., 2007).

Neskôr sa začínajú objavovať tzv. inštrukčné teórie, na základe ktorých je protilátka ušitá priamo na model daného antigénu. Ďalej je to templátová teória podľa Breinla a Haurowitza z roku 1930. Neskôr teória variabilného pozohýnania podľa Paulinga z roku 1940. Podľa predstáv týchto teórií sa antigén po vniknutí do bunky tvoriacej protilátku vtlačí vznikajúcim protilátkam „správnu“ povrchovú štruktúru. Protilátky sa mali skladať z rovnakých polypeptidov, ktoré sa rôzne priestorovo stláčajú (Pružinec a kol., 2007).

Inštrukčné teórie vystriedali tzv. selekčné teórie. Predpokladajú preexistenciu protilátok, ktoré sa podľa potreby vyberú pre konkrétny antigén. Podľa teórie existuje už pripravený veľký počet materských lymfoidných buniek v lymfatických uzlinách a slezine, ktoré sa ešte pred prvým kontaktom s antigénom „rozhodli“ pre tvorbu imunoglobulínov určitej špecifickosti. Keď určitý antigén vnikne do obehu, dostane sa do styku s veľkým počtom čakajúcich B – lymfocytov. Väzba antigénu s antigénovým receptorom, ktorého hlavnou súčasťou je povrchový imunoglobulín, vyvolá biochemický signál. Ten následne stimuluje prekursorové bunky. Vznikne tak mnoho B – lymfocytov rovnakého typu. Nakoľko pochádzajú z jednej materskej bunky, tvoria klon. Tieto potom vytvárajú a vylučujú protilátky s tou istou špecifickosťou akú mal pôvodný imunoglobulín v receptoroch aktivovanej bunky (Pružinec a kol., 2007).

## **2.2 Problematika monoklonálnych protilátok**

Antigén, ktorý indukuje humorálnu imunitnú odpoveď má mnohopočetné determinanty a protilátky, ktoré proti nemu vznikajú. Sú heterogénne, teda tvoria zmes protilátok o rôznej špecifickosti a nazývajú sa polyklonálne protilátky. Antigénová determinanta alebo epitop je miesto na antigéne, kde sa naviaže protilátka. Každá protilátka rozpoznáva iný determinant antigénu a cirkuluje v krvi dotedy, kým sa nenájde a nenaviaže na antigén. Naproti polyklonálnym protilátkam sú monoklonálne protilátky určitej špecifickosti a výsledkom produkcie jedného klonu B - lymfocytov. Imunitná odpoveď, ktorú vyvolávajú je ale polyklonová, pretože vytvárajú početné rovnaké bunky. Keďže mAb sú produktom jediného klonu B - lymfocytov, sú teda homogénne a prísne špecifické proti jednému epitopu. Prirodzene sa jednotlivé monoklonálne protilátky v organizme nachádzajú v malých množstvách, ktoré môžu prevládať za patologických podmienok. (Buc, 2001)

V minulosti sa k terapii a diagnostike používali myšacie monoklonálne protilátky. Po ich aplikácii pacientom dochádzalo ku imunitnej reakcii do 2-3 týždňov po prvom podaní monoklonálnej protilátky na cudzorodý proteín a ku tvorbe anti – myšacích protilátok. Nazývajú sa HAMA (human anti-mouse antibodies). Ľudské protilátky voči myšacím imunoglobulínom tvorbou imunokomplexov zabráňujú väzbe na príslušný antigén a urýchľujú elimináciu liečiva z krvného obehu. Pri opakovanej aplikácii monoklonálnych protilátok sa tým znižuje ich účinnosť a vzniká veľké riziko nežiaducej anafylaktickej reakcie či sérovej choroby. Preto sa začali vyvíjať nové mechanizmy na zníženie imunogenicity monoklonálnych protilátok (Cwierotka a kol., 2004; Pružinec a kol., 2007; Hořejší a kol., 2009).

V súčasnosti sa na prípravu monoklonálnych protilátok využívajú metódy génového inžinierstva - rekombinantné techniky. Výsledným objavom možných príprav boli chimerické alebo humanizované protilátky. Tieto protilátky majú nahradené všetky časti molekuly, ktoré netvoria väzobné miesto pre antigén. Odpovedajú častiam ľudského imunoglobulínu. Variabilné alebo hypervariabilné domény pochádzajú z myši alebo potkanov a zvyšné časti - konštantné domény sú kódované ľudskými génmi. Väčšiu časť v protilátke tvorí ľudská bielkovina, až 95 %. Ostatné percentá tvorí myšacia bielkovina. Voči takejto humanizovanej monoklonálnej protilátke potom imunitný systém človeka neodpovedá vôbec alebo len v slabej miere. Zároveň tým umožní vybrať rôzny izotyp ľudského IgG (IgG1 - 4) a ovplyvniť, aké výkonné funkcie má pripravovaná protilátka zastupovať (Hořejší a kol., 2009; Cwierotka a kol., 2004).

Z pôvodnej myšacej protilátky si chimerické protilátky ponechali len časť odpovedajúceho fragmentu Fv (fragment variable). U humanizovaných protilátok je zo štruktúry ľudského imunoglobulínu nahradené všetko, okrem krátkych úsekov, ktoré tvoria väzobné miesto, tzv. CDR oblasti (complementarity determinig regions) (Hořejší a kol., 2009).

## **2.3 Mechanizmus účinku protilátok**

Všeobecný mechanizmus pôsobenia protilátok (Ab):

1. Neutralizácia: Protilátky blokujú aktivitu toxínu alebo vírusu tým, že sa viažu na epitopy, ktoré sú nevyhnutné pre toxické pôsobenie, respektíve pre adhéziu mikroorganizmu k bunke a k jeho preniknutiu;

2. Opsonizácia: Väzba protilátky na mikroorganizmy a antigénne častice umožní ich pohltenie fagocytmí. Dochádza ku aktivácii deštrukčných mechanizmov. Takto opsonizované bunky môžu byť napadnuté aj NK lymfocytmí;

3. Aktivácia komponentu: Protilátky naviazané na antigén spúšťajú klasickú cestu komponentu. To prispieva ku opsonizácii, chemotaxii fagocytov a ku rozvoju zápalovej reakcie. U citlivých mikroorganizmov môže dôjsť až ku osmotickej lýze membranolýtickým komplexom komplementu. Komplement neaktivujú ľudské protilátky typu IgG4 a IgA;

4. Indukcia: Väzba protilátky na určitý povrchový bunkový receptor môže vyvolať v cieľovej bunke aktiváciu apoptózy, čo je programovaná smrť bunky. (Hořejší a kol., 2009)

## 2.4 Názvoslovie mAb

Názvoslovie monoklonálnych prílátok je tvorené na základe ich pôvodu. Prípona „-mab“ sa používa pre monoklonálne protilátky alebo ich fragmenty. (Pružinec a kol., 2007).

Tabuľka č. 3, Názvoslovie monoklonálnych protilátok (Upravené podľa Pružinec a kol., 2007)

Písmeno	Anglický názov	Slovenský preklad
u	human	ľudský
o	mouse	myšací
a	rat	potkaní
zu	humanized	humanizovaný
e	hamster	škrečok
i	primate	primátí
xi	chimera	chimerovaný

Tabuľka č. 4, Prípona určujúca pôvod monoklonálnych protilátok (Upravené podľa Pružinec a kol., 2007)

Umab	ľudský
Omab	myšací
Xmab	chimerovaný
Zumab	humanizovaný

## 2.5 Príprava mAb

Princíp prípravy humanizovaných monoklonálnych protilátok tkvie v prepojení hybridómovej a DNA (deoxyribonukleová kyselina) rekombinantnej technológie. Najskôr sa získava myšacia monoklonálna protilátka klasickou hybridómovou technológiou. Z tejto hybridómovej línie, ktorá produkuje protilátku s požadovanou špecificitou sa pripraví RNA (ribonukleová kyselina). Z RNA sa následne reverznou transkripciou pripraví cDNA (komplementárna DNA). Ďalej sa pomocou polymerázovej reťazovej reakcie amplifikujú úseky génov myšacieho imunoglobulínu. Tie kódujú hypervariabilné domény CDR. Touto časťou genetickej informácie sa nahradia CDR domény ľudského imunoglobulínu. Chimérne gény kódujúce humanizovanú monoklonálnu protilátku sú nakoniec vložené do vhodnej cicavčej bunky, v ktorej sa veľkokapacitne syntetizujú. Humanizované monoklonálne protilátky teda nesú variabilné úseky, ktoré kódujú antigénnu špecifitu z myšacej monoklonálnej protilátky a konštantné úseky z ľudského imunoglobulínu. Takto pripravené protilátky majú požadovanú antigénnu špecifitu a sú minimálne imunogénne (Cwiertka a kol., 2004).

## 2.6 Rozdelenie mAb

Existuje viacero delení monoklonálnych protilátok.

Tabuľka č. 5, Rozdelenie, charakteristika a genetické zakončenie mAb (Upravené podľa Slíva a kol., 2011)

Názov	Charakteristika	Koncovka generického názvu
1. Myšacie protilátky	Pripravené na myšiach, vysoká tvorba HAMA	„- mab“
2.Chimerické protilátky	Sú zložené z ľudskej bielkoviny (tzv. konštantná oblasť) a z myšacej protilátky. Existujú v pomere 60-70 : 30-40	„-ximab“
3. Humanizované protilátky	Vo svojej molekule obsahujú 5-10% myšacej protilátky	„-zumab“ alebo „mumab“

Tabuľka č. 6, Rozdelenie protilátok z hľadiska konjugácie (Upravené podľa Cwiertka a kol., 2004)

Typ	Príklad
<b>1. konjugované</b>	S imunotoxínom, cytostatikom, cytokinínom či s radioizotopom
<b>2. nekonjugované</b>	Rituximab, adrecolomab, trastuzumab

## 2.7 Terapeutické využitie mAb

Z farmakoterapeutického hľadiska sa monoklonálne protilátky používajú v liečbe onkologických a neonkologických ochorení.

Tabuľka č. 7, Monoklonálne protilátky v terapii malígnych ochorení (Upravené podľa Madriak, 2008)

Monoklonálna protilátka	Názov lieku	Cieľ	Diagnóza
Alemtuzumab	MabCampath	CD52	Chronická lymfocytárna leukémia
Bevacizumab	Avastin	VEGF	Kolorektálny karcinóm, karcinóm prsníka, obličky, nemalobunkový karcinóm pľúc
Cetuximab	Erbitux	EGFr	Kolorektálny karcinóm, karcinóm hlavy a krku
Gemtuzumab	Mylotarg	CD30	Akútna myeloblastická leukémia
Y-Ibritumomab	Zevalin	CD20	Non – Hodgkinove lymfómy
Panitumumab	Vectibix	EGFr	Kolorektálny karcinóm
Rituximab	Mabtera	CD20	Non – Hodgkinove lymfómy, chronická lymfocytárna leukémia



I-Tositumonab	Bexxar	CD20	Non – Hodgkinove lymfóny
Trastuzumab	Herceptin	HER2-neu	Karcinóm prsníka

Tabuľka č. 8, Monoklonálne protilátky v terapii neonkologických ochorení (Upravené podľa Madriak, 2008)

Monoklonálna protilátka	Diagnóza
Natalizumab	Skleróza multiplex
Omalizumab	Astma
Ustekinumab	Psoriáza
Denosumab	Osteoporóza u žien po menopauze, terapia úbytku kostnej hmoty v súvislosti s hormonálnou abláciou u mužov s karcinómom prostaty
Certolizumab	Reumatická artritída
Golimumab	Reumatická artritída
Palivizumab	Respiračný syncytiálny vírus u detí

## 2.8 Cielená liečba v onkológii

Cielená terapia v súčasnosti predstavuje novodobú etapu protinádorových liečiv. S jej používaním sa otvorili aj nové otázky z oblasti patofyziológie nádorového ochorenia a o možnostiach individuálnej protinádorovej terapie. Mechanizmus pôsobenia cielennej terapie je odlišný od účinku tradičnej chemoterapie. Tradičné cytostatiká inhibujú delenie buniek a

to tým, že poškodzujú bunkové štruktúry alebo zasahujú do bunkového metabolizmu. Ich efekt nie je špecifický, čo znamená ich rovnaké pôsobenie na rýchle delenie malígnych buniek ako aj zdravých normálnych buniek. Sila účinku zvyčajných cytostatík na jednotlivé tkanivá závisí od stupňa proliferácie. Tkanivá s väčším počtom proliferujúcich buniek sú vulnerabilnejšie než pomaly proliferujúce tkanivá. Neoddeliteľnou súčasťou ich terapeutického pôsobenia je aj škodlivé pôsobenie rýchlo proliferujúcich zdravých tkanív. V klinickom obraze sa to prejaví toxicitou, ako napr. útlmom hematopoézy, mukozitídou alebo alopeciou (Mardiak, 2008).

Cielená liečba naproti efektu pôvodných tradičných cytostatík blokuje proliferáciu buniek pôsobením na molekuly, ktoré sú nevyhnutné pre vznik a rast nádoru. Niektoré biologické látky sa nachádzajú aj v zdravých tkanivách, no v nádoroch je zvýšená ich expresia. Môžu sa vyskytovať v zmutovanej forme. Molekuly využívané ako ciele protinádorovej terapie sa nemusia nachádzať u všetkých pacientov s rovnakým histologickým typom nádoru. Používanie cielenej terapie je teda podmienené dôkazom individuálnej štruktúry v nádorovom tkanive u konkrétného pacienta. Charakteristickejší zásah do patogenézy nádorového ochorenia je spojený s očakávaním vyššieho účinku a znížením toxicity (Mardiak, 2008).

## **Záver**

Môžeme konštatovať, že monoklonálne protilátky majú vysoké využitie vo vede, výskume či medicíne. Priniesli veľký pokrok v terapiách ochorení. Na základe naštudovanej literatúry môžeme zhodnotiť, že práve monoklonálne protilátky môžu predĺžiť život miliónom obyvateľstva tejto planéty. Tieto protilátky sa stali neodmysliteľnou zložkou terapie.

Tak ako všetky látky (lieky), ktoré naše telo prijíma tak aj tieto mAb majú svoje pozitíva aj negatíva. Medzi najdôležitejšie pozitíva by sme zaradili vysokú špecifickosť pre nádorové antigény, nízku skríženú reaktivitu s normálnymi somatickými bunkami či výhodné farmaceutické vlastnosti ako sú: vysoká čistota, zhodná veľkoobjemová produkcia, možnosť naviazania cytostatika, toxínu, rádionuklidu alebo cytokínu. Negatíva monoklonálnych protilátok sú: nežiaduce účinky ako sú hypersenzitívne reakcie, reakcie súvisiace s infúziou a infekcie alebo distribúcia a prienik do nádoru.

Terapia monoklonálnymi protilátkami prináša pozitíva aj negatíva ich použitia. No aj napriek vyššie uvedeným nevýhodám však dosahujú požadované výsledky so zlepšením zdravotného stavu pacienta

## Zoznam použitej literatúry

- ABBAS, A. LICHTMAN, A. – PILLAI, S. 2007, *Cellular and molecular immunology* 6. vyd. Philadelphia; Saunders Elsevier, p. 572 ISBN 978-1-4160-3122-2
- BUC, M. 2001, *Imunológia*. Bratislava: Veda, s. 464 ISBN 80-224-0667-8
- BUC, M. 2009, *Základná a klinická imunológia*, Bratislava: Univerzita Komenského v Bratislave, s. 608 ISBN 978-80-223-2579-0
- CWIERTKA, K. a kol. 2005, *Terapeutické monoklonálne protilátky v onkológii*, V klinická farmakológia
- HOŘEJŠÍ, V. – BARTUŇKOVÁ, 2009, J. *Základy imunologie*, 4. vyd. Praha: Triton, S. 316, ISBN 978-80-7389-280-9
- MADRIAK, J. 2008, *Cílená léčba v onkologii*, V klinická farmakologie
- MARTINEČKOVÁ, M. 2011, Imunita – čo by sme malo o nej vedieť. V Praktické lekárnictvo
- PRUŽINEC, P. – SCHVALBOVÁ, M. 2007, *Intravenózne imunoglobulíny v klinickej praxi*, Bratislava: Bonus, s. 126 ISBN 978-80-968497-9-2
- SLÍVA, J. – VOTAVA, M. 2011, *Farmakologie*. Praha: Triton, s 402 ISBN 978-80-7387-500-8

### Internetové zdroje:

<https://www.meditrend.sk/wp-content/uploads/2017/02/Abstrakt-Monoklon%C3%A1lne-protil%C3%A1tky-v-internej-medic%C3%ADne.pdf> dostupné na internete

<http://www.snmo.sk/publikacie/subory/W%20Kur%C4%8Da%20Monokl%C3%B3no v%C3%A9%20protil%C3%A1tky.pdf> dostupné na internete