

Vesa Kontinen

Farmakologian dosentti, Helsingin
yliopisto, Anestesiologian ja
tehohoitolääketieteen dosentti,
Turun yliopisto
vesa.kontinen[a]helsinki.fi

Humanisoidut vasta-ainefragmentit lääkkeinä

Dabigatranin vaikutuksen kumoaminen hätätilanteissa on nyt mahdollista humanisoidun vasta-ainefragmentin, idarusitsumabin avulla. Mistä on oikein kyse?

Idarusitsumabi on dabigatranin humanisoitu monoklonaalinen vasta-ainefragmentti (Fab), joka sitoutuu dabigatraniin ja sen metaboliitteihin noin 300 kertaa korkeammalla affiniteetilla kuin dabigatrani sitoutuu trombiiniin. Kompleksi muodostuu nopeasti ja hajoaa hitaasti, joten idarusitsumabi kumoaa tehokkaasti dabigatranin antikoagulaatiovaikutuksen. Idarusitsumabilla ei ole vaikutusta muiden antikoagulanttien tehoon.

Immunoglobuliineja on käytetty lääkkeinä jo pitkään. Käärmeenpuremien hoitoa varten on vuodesta 1895 alkaen immunisoitu kaneja tai isompia eläimiä pienellä annoksella käärmeenmyrkyä ja kerätty seerumia, joka sisältämät vasta-ainemolekyylit neutralisoivat myrkyä sitoutuessaan siihen. Käärmeeseerumissa on lukuisia eri vasta-aineita, ja niihin liittyy hankalia immunologisia haittavaikutuksia. Soluviljelmässä voidaan yksittäisessä solulinjassa tuottaa monoklonaalisia vasta-aineita, jotka tunnistavat täsmälleen tietyn antigeenin. Erittäin monet diagnostiset testit (esimerkiksi ELISA, RIA, RAST jne) hyödyntävät antigeenin spesifistä sitoutumista kohdemolekyylinsä. Viime vuosina monoklonaaliset

vasta-aineet ovat mullistaneet monien vaikeiden sairauksien, kuten tiettyjen syöpien (esimerkiksi trastutsumabi HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa ja rituksimabi mm. lymfoomien ja leukemioiden hoidossa), immunologisten tautien (esimerkiksi infliksimabi ja adalimumabi nivel- ja selkäreuman, tulehduksellisten suolistosairauksien ja psoriaasin hoidossa ja basiliksimabi hyljinnän estämisessä elinsiirtopotilailla) hoidon. Tietyn sairausprosessin peruspatologian ymmärtämisen ja sen kannalta kriittisten kohdemolekyylien tunnistamisen jälkeen vasta-aineen tuottaminen on nykyisin suhteellisen yksinkertainen osa lääkekehitystä, ja uusia mabi-ryhmän lääkkeitä on tuotekehityksessä kymmeniä tai satoja.

Biologiset lääkkeet ovat biologisesta materiaalista valmistettuja lääkkeitä, kuten peptidejä, proteiineja, monoklonaalisia vasta-aineita ja niiden johdannaisia. Pääosa niistä on rakenteeltaan proteiineja. Toisin kuin perinteisiä pienimolekyyllisiä lääkkeitä, biologisia lääkkeitä ei nykyisin voida tuottaa synteettisesti, vaan ne joudutaan valmistamaan bioreaktoreissa kasvatetuissa solulinjoissa. Lisäksi nämä lääkkeet ovat kaikki melko uusia, joten niiden hinta on korkea. Biologisten lääkkeiden ”rinnakkaisvalmisteiden” eli biosimilaarien

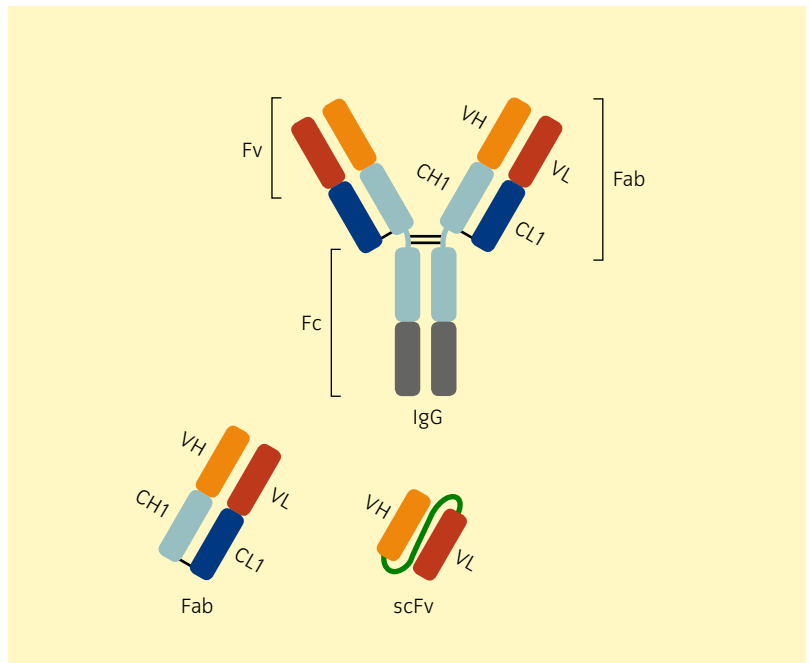
Riittää että lääke sisältää kohdemolekyylin tunnistavan osan.

samanarvoisuutta alkuperäisvalmisteen kanssa ei voida todeta rinnakkaisvalmisteen kohdalla käytetyllä tavalla toteamalla vaikuttavan aineen pitoisuus ja imeytyminen lääkepreparaatista (bioekvivalenssi), vaan niiden vertailu vaatii enemmän tutkimuksia lääkemolekyylin vaikutuksista. Koska biologiset lääkkeet ovat tyypillisesti erittäin kalliita, voidaan biosimilaarien käyttämisellä tietyissä tilanteissa säästää suuria summia veronmaksajien rahaa.

Immunoglobuliinit ovat suurikokoisia molekyylejä (noin 150 kDa), joissa on lukuisia sulfidisiltoja ja glykosylaatiokohtia. Kun halutaan neutraloida tietyn kohdemolekyylin, esimerkiksi dabigatranin, vaikutus, ei välttämättä tarvita koko kaksiaaraista immunoglobuliinimolekyylä (kuva 1), vaan riittää että lääke sisältää kohdemolekyylin tunnistavan osan, eli vasta-aineen Fab-osan (antigen-binding fragment). Vasta-ainefragmentti josta puuttuu immunoglobuliinin Fc-osa ei muodosta agregaatteja eikä aktivoi normaalia sytoksista vastetta. Pienempi lääkemolekyylä voi myös penetroitua paremmin kudoksiin tai aiheuttaa vähemmän haittavaikutuksia. On kehitetty vieläkin pienempiä fragmentteja, joissa saattaa olla mukana vain pieni spesifisen sitoutumisen mahdollistava osa vasta-ainemolekyylin kärjestä (esimerkiksi Fv-fragmentti kuvassa 1). Toisaalta pienempien proteiinimolekyylin eliminaatio plasmasta voi olla tarpeettoman nopeaa. Tulevaisuudessa joissakin tämän ryhmän lääkkeitä vasta-ainefragmentti voi olla kytkettynä synteetiseen molekyylin, kuten sertolitsumabi pegol, jossa TNFalfa-vasta-aineen vaikutuksen kestoa ja tehoa on pyritty lisäämään konjugoimalle se polyeteeniglykoliin.

Ihmissen immuunijärjestelmä saattaa tunnistaa hiiren tai muiden koe-eläinten vasta-aineet, mikä voi johtaa immunologisiin haittavaikutuksiin (allergiset raktiot, anafylaksia) tai lääkkeen tehon nopeaan eliminaatioon. Humanisoidussa vasta-aineessa koe-eläimessä tuotettu antigeenin tunnistava osa liitetään ihmisen immunoglobuliinimolekyylin, jolloin noin 90% molekyylistä on ihmisestä. Geeninsiirtotekniikalla pystytään nykyisin tuottamaan bioteknisesti myös kokonaan ihmisperäisiä vasta-aineita.

Anestesiologeille jo tutuksi tullut syklodekstriinirengasrakenteinen lääkeaine sugammadeksi vaikuttaa myös sitoutumalla spesifisesti kohdemolekyylinsä rokuroniin estäen sen vaikutuksen hermolihasliitoksessa. Sugammadeksin sitoutumiskohdan spesifisyys rokuronille ei ole samaa luokkaa kuin immunoglobuliinien ja niiden



kohdemolekyylin välinen. Sugammadeksi sitoo jonkun verran myös vekuronia ja muita steroidirakenteisia molekyylejä, kuten sukupuolihormoneja. Vaikkapa koivuallergikot tietävät ettei immuunijärjestelmäkään aina tunnistaa kohdemolekyylään erehtymättömästi, vaan allergiaoireita voi aiheuttaa koivun lisäksi esimerkiksi omena tai porkkana. Ihmissen immuunivasteen tuottamiseen osallistuvat kuitenkin lukuisten eri solujen tuottamat polyklonaaliset vasta-aineet, joten kyse ei ole yksittäisen immunoglobuliinimolekyylin sitoutumisen spesifisyydestä.

Uuden lääkkeen harvinaiset haittavaikutukset löydetään joskus vasta kun sitä on annettu noin 10 000 potilaalle. Idarusitsumabi on lisäksi ainakin anestesioogisella asteikolla erittäin kallis lääke. Jos kyseessä on suunniteltu leikkaus tai dabigatranin vaikutuksen loppumista on aikaa odottaa ilman että potilaan tilanne vaarantuu, kannattaa niin tehdä. Toisaalta idarusitsumabi on erittäin tarpeellinen ja jopa kustannustehokas vaihtoehto silloin, kun dabigatrania käyttävä potilas tarvitsee kiireellisen leikkauksen tai kärsii akuutista vuodosta. Sen oikeaa käyttöä helpottaa tässä Finnanestin numerossa julkaistava asiantuntijatyöryhmän ohje. ■

Pelkistetty kaavio vasta-ainemolekyylin (immunoglobuliinin) rakenteesta. FvFc kiteytyvä osa, CH vakio raskasketju; CL, vakio kevytketju, VH, vaihtuva raskasketju; VL, vaihtuva kevytketju, Fab antigeenin sitova osa, scFv antigeenin sitovan osa vaihtuva osa.