

## Obsah

1	Úvod.....	7
1.1	Biotechnologie a farmaceutický průmysl.....	7
1.2	Hlavní rozdíly bioléciv a syntetických léčiv .....	11
1.3	Rekombinantní proteiny – základní popis.....	12
1.4	Názvosloví.....	13
1.5	Bioléčiva a jejich ekonomika .....	14
2	Biomakromolekulární látky využívané jako bioléčiva .....	20
2.1	DNA .....	20
2.2	RNA.....	22
2.3	Proteiny .....	25
2.3.1	Posttranslační modifikace proteinů.....	27
2.3.2	Dělení proteinů podle funkce .....	28
3	Živý organismus jako zdroj či výrobní nástroj .....	29
3.1	Hlavní zdroje bioléciv .....	29
3.2	Použití prokaryotních buněk k produkci bioléciv .....	30
3.3	Použití eukaryotních buněk pro produkci bioléciv.....	32
3.3.1	Produkce v kvasinkách.....	32
3.3.2	Produkce v živočišných buňkách pěstovaných ve tkáňových kulturách .....	33
3.3.3	Expresce proteinů v hmyzích buňkách s použitím bakulovirových vektorů .....	35
3.3.4	Transgenní zvířata a rostliny .....	36
4	Výroba bioléciv .....	38
4.1	Výroba a správná výrobní praxe .....	38
4.2	Výrobní prostory a výrobní zařízení.....	38
4.2.1	Čisté prostory .....	39
4.2.2	Čištění, dekontaminace, sanitace .....	41
4.2.2.1	CDS pro výrobní prostory .....	41
4.2.2.2	CDS pro výrobní zařízení.....	42
4.2.3	Voda.....	42
4.3	Dokumentace.....	43
4.3.1	Standardní operační postupy .....	43
4.3.2	Specifikace .....	44
4.3.3	Výrobní postupy od vstupu výchozích látek po balení produktů.....	44
4.3.4	Záznamy parametrů výroby .....	44
4.4	Lékopis – Farmakopea .....	44



4.5	Úřady kontrolující farmaceutické výroby a postup schvalování.....	45
4.6	Hlavní zdroje bioléciv .....	45
4.7	Postup výroby léčiv .....	45
4.7.1	Upstream processing .....	47
4.7.2	Downstream processing .....	49
4.7.3	Analýza finálních produktů.....	50
4.7.3.1	Možné kontaminanty .....	51
4.7.3.2	Metody analýzy .....	53
5	Formulace bioléciv.....	55
6	Hlavní bioléciva .....	59
6.1	Cytokiny .....	59
6.1.1	Interferony (IFN).....	61
6.1.2	Produkce a terapeutické použití interferonu- $\alpha$ .....	61
6.1.2.1	Produkce a terapeutické použití interferonu- $\beta$ .....	65
6.1.2.2	Produkce a terapeutické použití iterferonu- $\gamma$ .....	67
6.1.3	Interleukiny a tumorový nekrotický faktor .....	67
6.1.3.1	Produkce a terapeutické použití interleukinu-1 a tumorového nekrot. faktoru ....	68
6.1.3.2	Produkce a terapeutické použití interleukinu-2.....	71
6.1.3.3	Produkce a terapeutické použití interleukinu-11 .....	73
6.1.4	Hematopoetické růstové faktory .....	73
6.1.4.1	Granulocytární kolonie stimulující faktor (G-CSF) .....	73
6.1.4.2	Granulocytární-makrofágový kolonie stimulující faktor (GM-CSF).....	75
6.1.5	Erythropoetin.....	75
6.1.6	Růstové faktory .....	79
6.1.6.1	Epidermální růstový faktor (EGF) .....	79
6.1.6.2	Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF).....	79
6.1.6.3	Růstový faktor odvozený z krevních destiček (PDGF).....	80
6.1.6.4	Insulinu podobný růstový faktor-1 (IGF-1).....	80
6.1.6.5	Další aplikace růstových faktorů.....	81
6.2	Hormony.....	82
6.2.1	Insulin.....	85
6.2.2	Glukagon .....	90
6.2.3	Peptid podobný glukagonu 1 (GLP-1) .....	91
6.2.4	Peptid podobný glukagonu 2 (GLP-2).....	93
6.2.5	Růstový hormon – somatotropin.....	93
6.2.6	Insulinu podobný růstový faktor 1 .....	99



6.2.7	Gonadotropní hormony .....	100
6.2.8	Natriuretický hormon .....	106
6.2.9	Parathormon .....	106
6.2.10	Kalcitonin .....	108
6.2.11	Thyreotropní hormon .....	108
6.2.12	Leptin .....	109
6.3	Krevní proteiny .....	110
6.3.1	Hlavní bioléčiva používaná v léčbě hemofilie .....	112
6.3.1.1	Faktor VIII – Hemofilie A .....	112
6.3.1.2	Faktor IX – Hemofilie B .....	114
6.3.1.3	Faktor VIIa .....	114
6.3.2	Bioléčiva pro snížení srážlivosti krve .....	115
6.3.3	Bioléčiva používaná k degradaci krevních sraženin .....	116
6.3.3.1	Urokinasový aktivátor plasminogenu (u-PA) .....	117
6.3.3.2	Tkáňový plasminový aktivátor (tPA) .....	117
6.3.3.3	Streptokinasa .....	118
6.3.4	Ostatní krevní proteiny – Protein C .....	119
6.4	Monoklonální protilátky .....	120
6.4.1	Použití monoklonálních protilátek v léčbě nádorových onemocnění .....	126
6.4.1.1	Hematologické malignity .....	127
6.4.1.2	Nádory vycházející z dalších tkání .....	130
6.4.1.3	Léčiva spojená s léčbou komplikací rakovinných onemocnění .....	134
6.4.2	Použití monoklonálních protilátek v léčbě dalších chorob .....	136
6.4.2.1	Terapie autoimunitních a autozánětlivých onemocnění .....	136
6.4.2.2	Terapie infekčních onemocnění .....	147
6.5	Enzymy .....	152
6.5.1	Fabryho choroba .....	154
6.5.2	Pompeho choroba .....	155
6.5.3	Gaucherova choroba .....	156
6.5.4	Mukopolysacharidosy (MPS) .....	157
6.5.5	Cystická fibróza .....	158
6.5.6	Akutní hyperurikémie .....	159
6.5.7	Nádorová onemocnění .....	160
6.6	DNA léčiva .....	161
6.6.1	Genová terapie .....	162
6.6.2	Léčiva na bázi oligonukleotidů .....	164
6.6.3	Další léčiva obsahující DNA jako aktivní látku .....	165



6.7	Vakcíny .....	166
6.7.1	Aktivní a pasivní imunizace.....	167
6.7.2	Typy vakcín.....	168
6.7.2.1	Vakcíny obsahující oslabené (atenuované) živé bakterie či viry .....	168
6.7.2.2	Inaktivované bakterie či viry .....	169
6.7.2.3	Podjednotkové vakcíny .....	169
6.7.2.4	Toxoidy .....	169
6.7.2.5	DNA vakcíny.....	169
6.7.2.6	Vakcíny s upravenými virovými či bakteriálními vektory.....	170
6.7.3	Rekombinantní vakcíny .....	170
6.7.3.1	Rekombinantní vakcíny proti hepatitidě B.....	171
6.7.3.2	Vakcinace proti rakovině děložního čípku.....	174
6.7.3.3	Vakcína proti rakovině prostaty .....	175
6.7.3.4	Vakcína proti chřipce .....	175
6.7.3.5	Vakcína proti choleře .....	176
6.7.3.6	Vakcína proti meningokokům skupiny B.....	177
6.7.3.7	Vakcína proti lymfské borelióze.....	177
6.7.3.8	Vakcína proti černému kašli.....	177
7	Přehled bioléciv.....	178
8	Seznam zkratk .....	188
9	Literatura.....	190