

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za farmacijo



# FARMAKOTERAPIJA BIOTEHNOLOŠKIH ZDRAVIL

*Borut Štrukelj*

# Smeri razvoja biotehnologije v farmaciji

- A) Stanje v razvitem svetu
- B) Perspektive

## OSNOVNE SMERI

- 1) produkcija rekombinantnih zdravilnih učinkovin 2. generacije
  - 2) Regulatorna, Biosimilarji
- 3) Priprava monoklonskih protiteles (klasični, himerni in humanizirani)
  - 4) Biotransformacije, razvoj himernih genomov
  - 5) Gensko zdravljenje

# INTERFERONI

snov, ki interferira pri virusni replikaciji  
tri vrste: **interferon  $\alpha$**  (levkocitni)  
**interferon  $\beta$**  (fibroblastni)  
**interferon  $\gamma$**  (T-limfocitni)

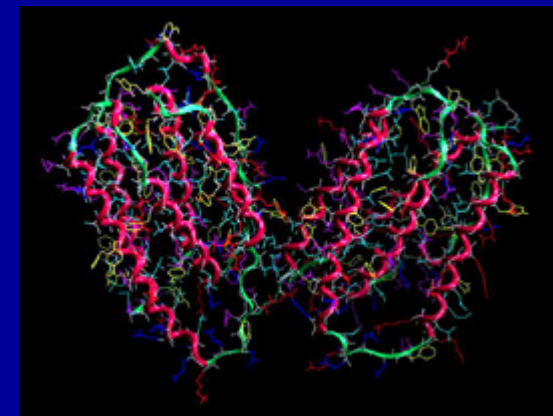
- **INTERFERON  $\alpha$**

- vsaj 18 različnih subtipov

Pridobivanje:

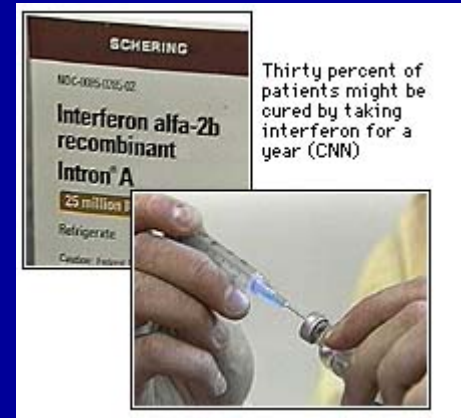
izolacija iz levkocitne frakcije (interferon  $\alpha$ -N)  
molekulsko kloniranje  
-rekombinantni interferoni!!

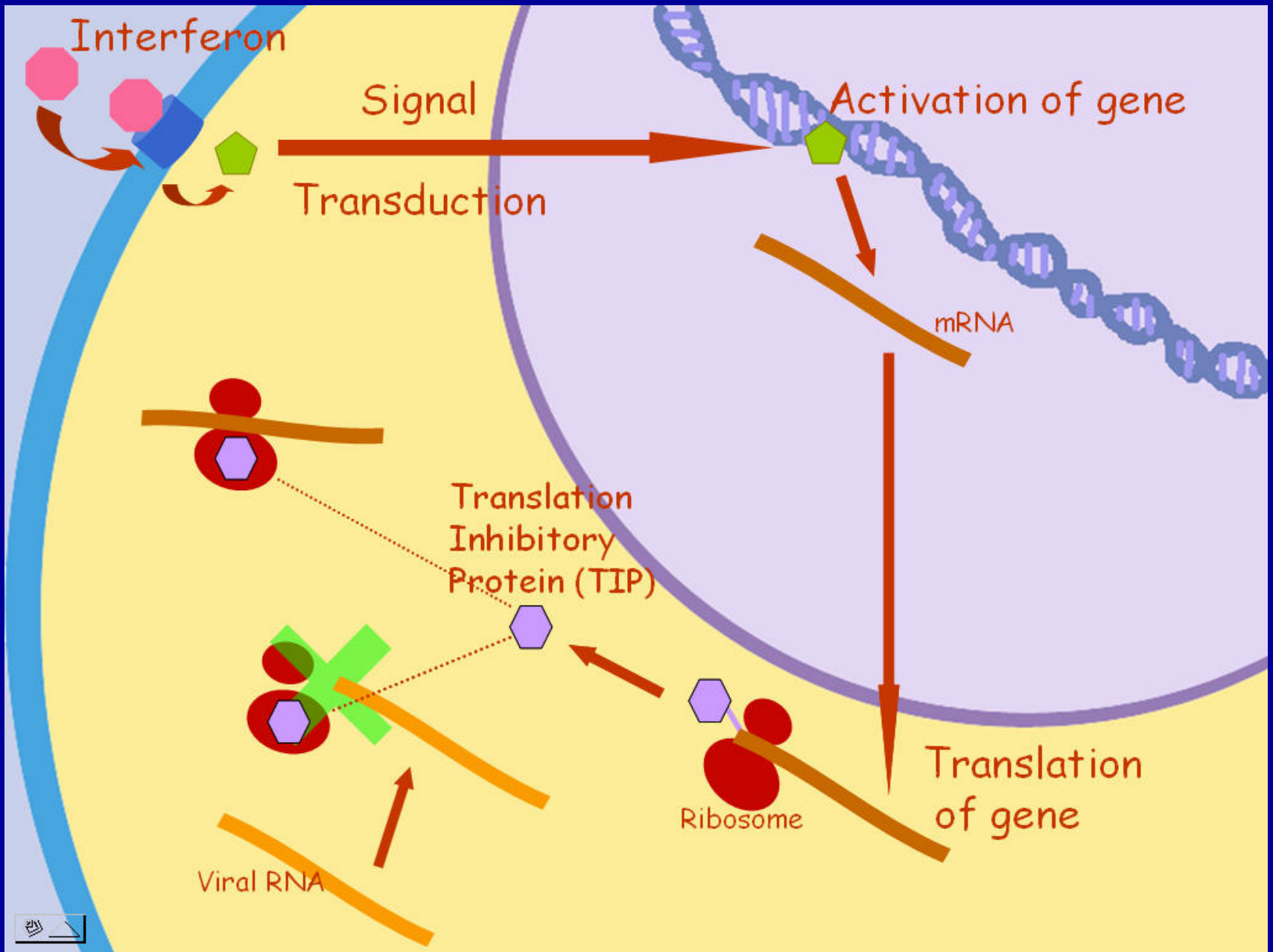
- na tržišču:           interferon  $\alpha$ -2a (Rofenon A)  
                          interferon  $\alpha$ -2b (Intron A)  
  interferon  $\alpha$ -n1 ( Wellferon)  
  interferon  $\alpha$ -n3 (Alferon N)



- Opis:

- interferon  $\alpha$ -2a (Rofenon A)
- sestavljen iz 165 AA, narejen s pomočjo genskega inženiringa v *E. coli*. Ima lizin (Lys) na poziciji 23. Po ekspresiji in grobi filtraciji čistimo IFN  $\alpha$ -2a na afinitetni kromatografski način z mišjimi monoklonskimi protitelesi
- interferon  $\alpha$ -2b (Intron A)
- sestavljen iz 165 AA, narejen s pomočjo genskega inženiringa v *E. coli*. Ima arginin (Arg) na poziciji 23. Čiščenje: afinitetno, od leta 1998 s His-tag sistemom.



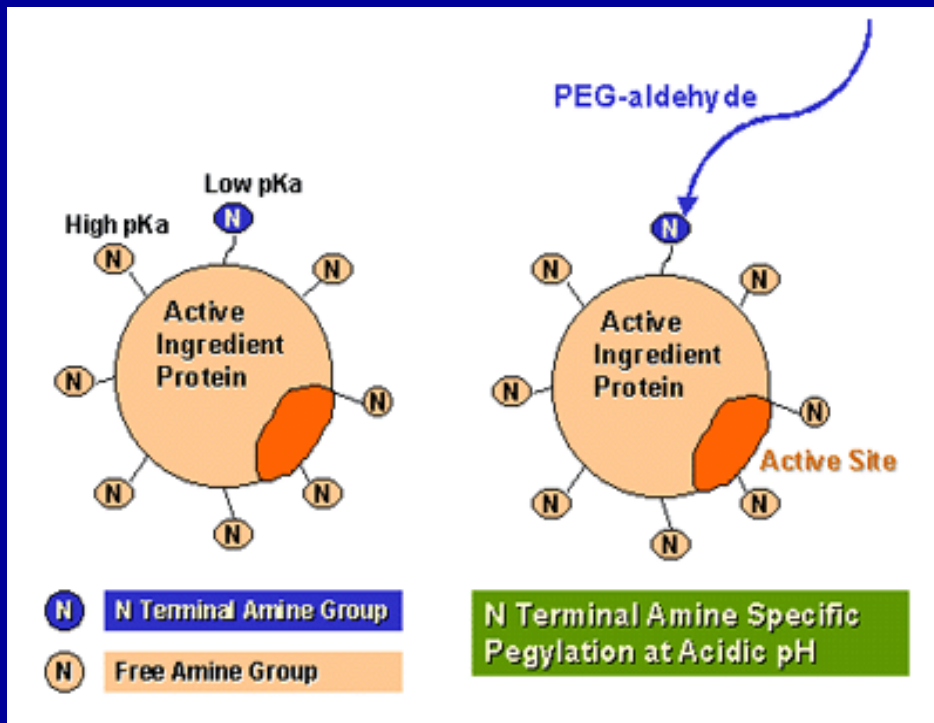


- - interferon  $\alpha$ -n3 (Alferon N)
- je visoko prečiščena mešanica naravnih interferonov  $\alpha$  , vsaj 14 subtipov. Dolžina je različna v povprečju 166 AA. Očiščeni frakciji krvi, sestavljeni iz levkocitov, dodajo Sendai virus. Čiščenje sesoji iz imunoafinitetne kromatografije z monoklonci, nakisanjem na pH=2, 5 dni, 4oC, in gelske filtracije.
- - interferon  $\alpha$ -n1 ( Wellferon)
- kot Alferon N, ni registriran v USA.



# Interferoni druge generacije:

- PEG-interferoni



**PEGASYS**<sup>®</sup>  
peginterferon alfa-2a (40KD)  
New chance for a Cure

NEW  
approach to chronic  
HEPATITIS C  
TREATMENT

For essential information on the product please refer to enclosed  
Abridged Product Information.  
For further details please refer to local full prescribing information.





- **KLINIČNI VIDIKI**


- antivirusno
- antiproliferativno
- Imunomodulatorno (IFN gama)
- Regulatorji diferenciacije
- Inhibitorji angiogeneze
- Modulatorji lipidnega metabolizma
- proti rakavim obolenjem (alfa)
- Uporabljamo pri: levkemijah, condilomatozan, akutnem in kroničnem hepatitisu C, AIDS-povzročnem Kaposijevem sarkomu, pri krvnem karcinomu, karcinomu materničnega vratu, ledvičnem karcinomu, ne-Hodgkinovemu limfomu, malignem melanomu, proti herpes labialisu...








  
 Unknown
   
 "Community Acquired"



  
 Unprotected Sex



  
 Blood, Body Fluid Exposure


  
 IV Drug Use

**Causes of Hepatitis C**



  
 Liver Biopsy



  
 Blood Tests



  
 Ultrasound


**Diagnosis**



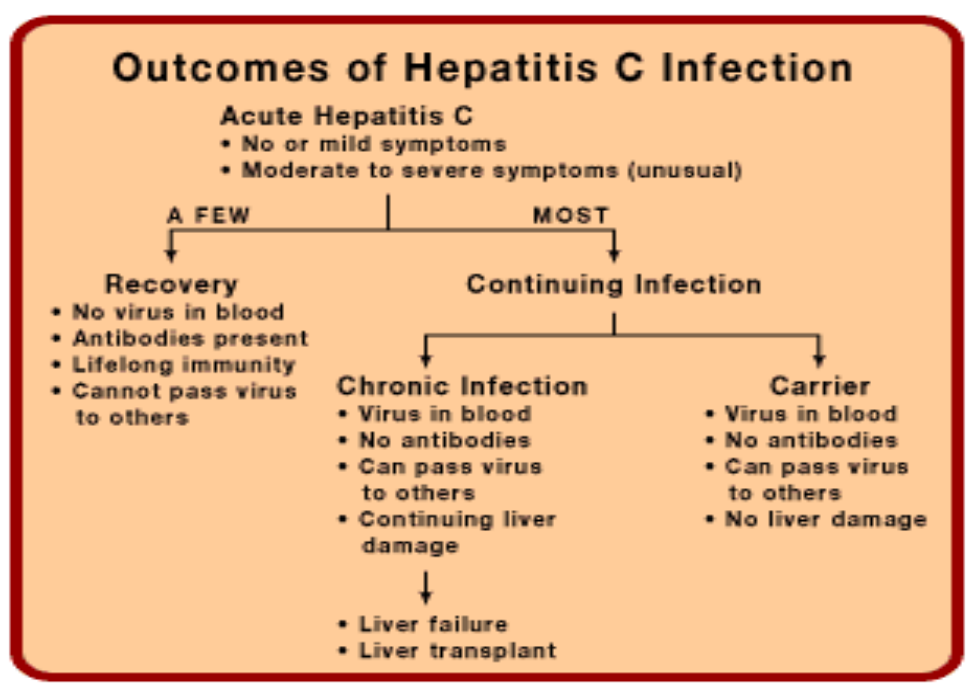

  
 Alcohol


  
 Interferon


  
 Liver Transplant


  
 New Medications In Future

**Treatment**

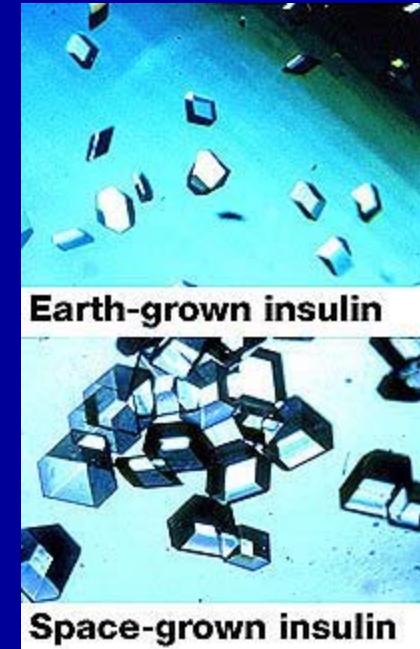


**Nucleic Acid (RNA) Detection**



**Serologic Assays**

# INSULIN



-ZGODOVINA

-ZDRAVLJENJE

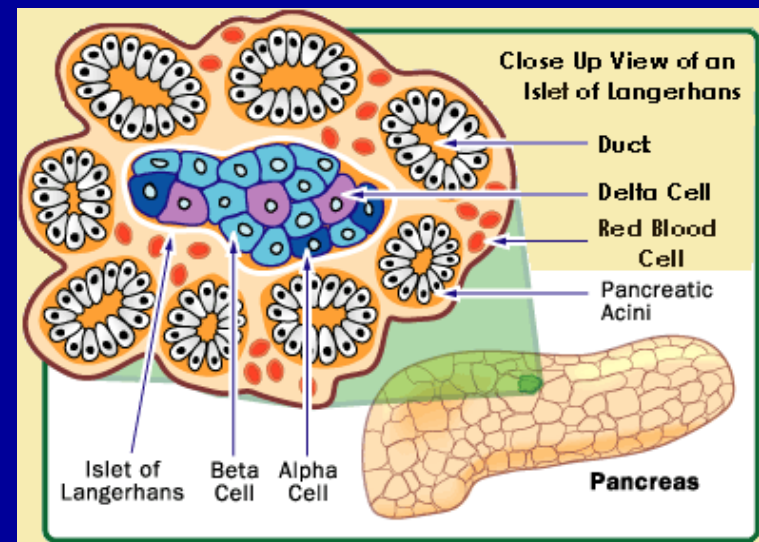
-REKOMBINANTNI INSULINI 1. GENERACIJE

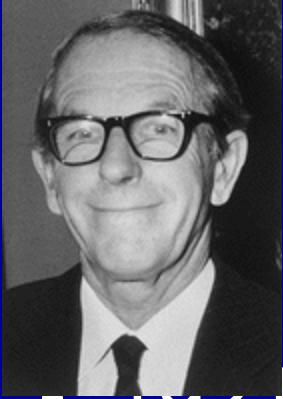
-REKOMBINANTNI INSULINI 2. GENERACIJE

# Zgodovina

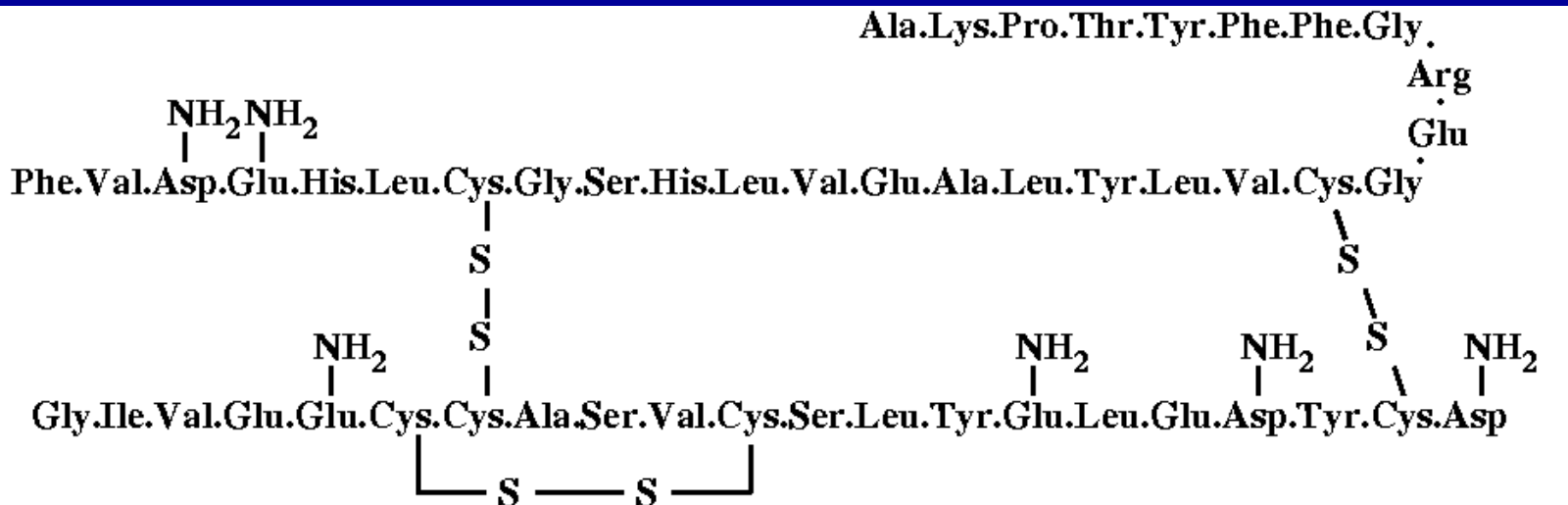


- Diabetes mellitus je bil prvič opisan na Egipčanskem papirusu, najdenem v Thebah (Ebers, 1962). Ime je dal Aretaeus iz Kapadokije. Diabetes: “kakor sistem izpusta”, mellitus: meden, sladek
- 1869: Langerhans najde otočke v pankreasu z neznano funkcijo



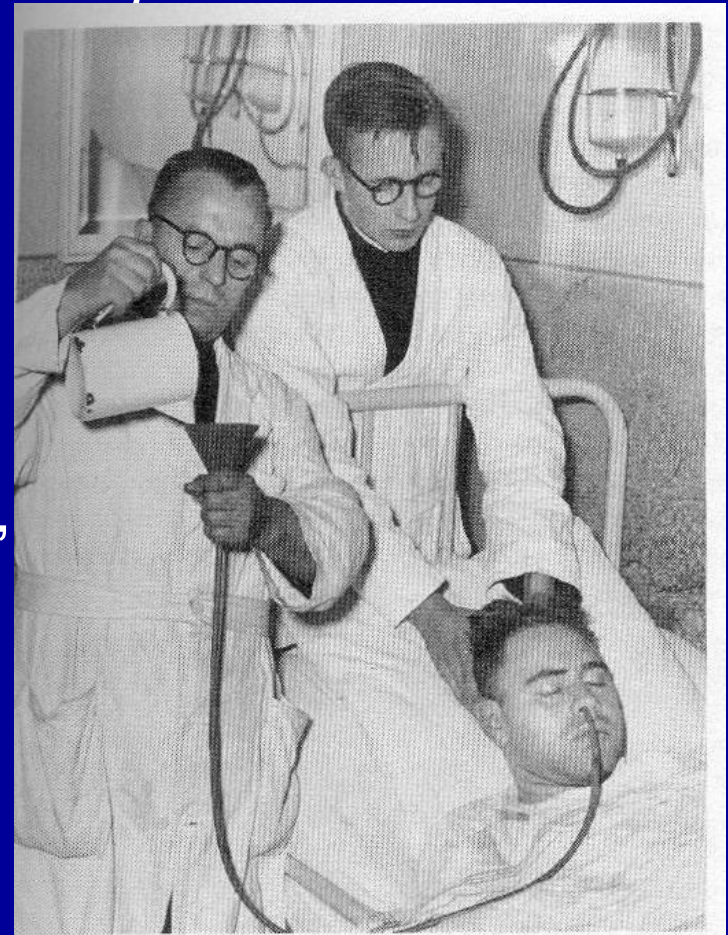


- 1921: Banting (kirurg) in Best: izolacija, secretin, insulin
- 1943: Sanger, primarna struktura
- 1953: celotno zaporedje verige A in B



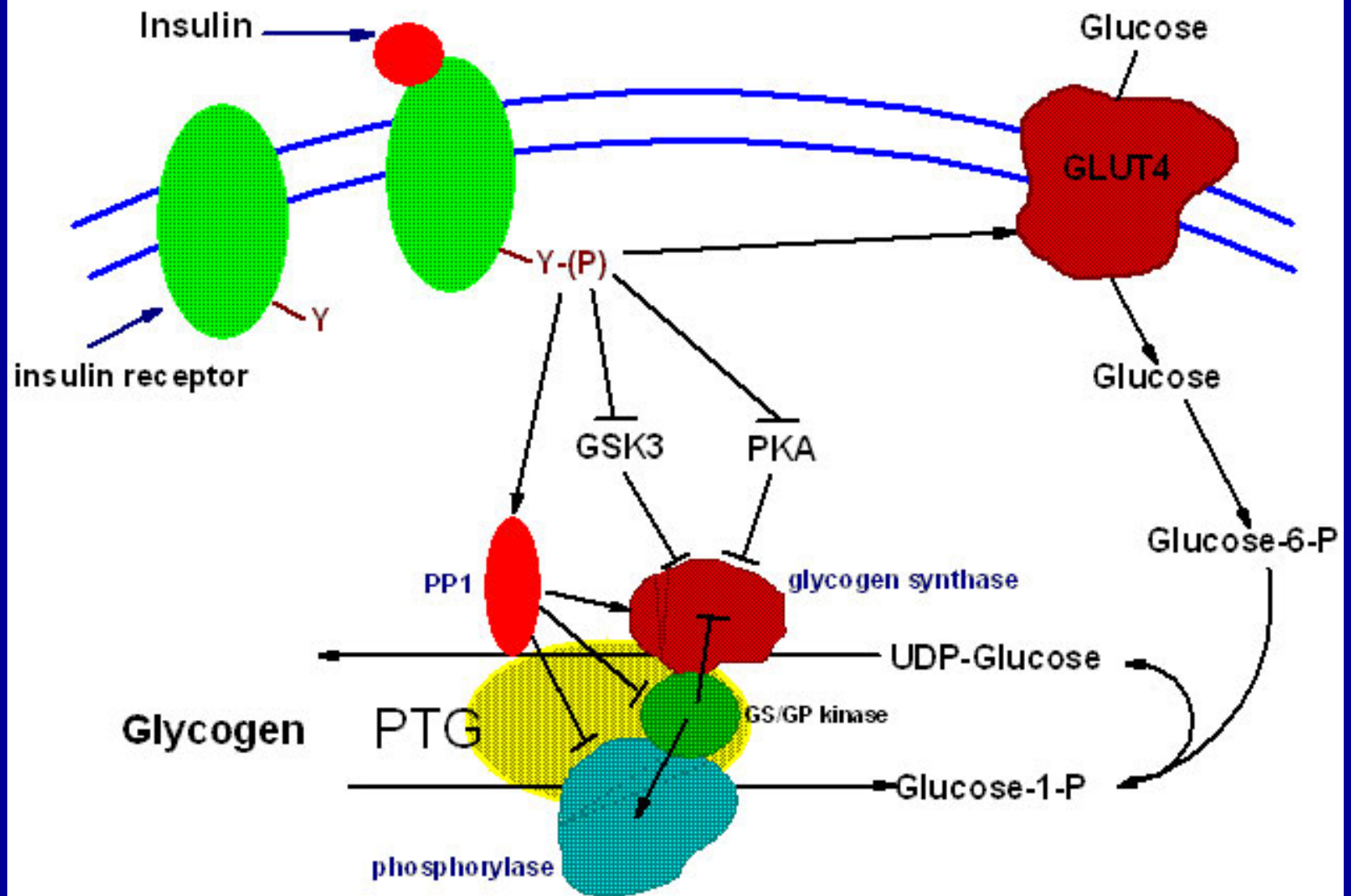
- **Delovanje insulina:**

- A) regulacija vseh hormonov, povezanih z vnosom glukoze v celice
- B) regulacija koncentracije sladkorja v celicah in izven celice
- C) stimulacija lipogeneze
- D) zmanjševanje lipolize
- E) stimulacija anabolizma
- Stimulacija rasti, DNA sinteze, celične replikacije

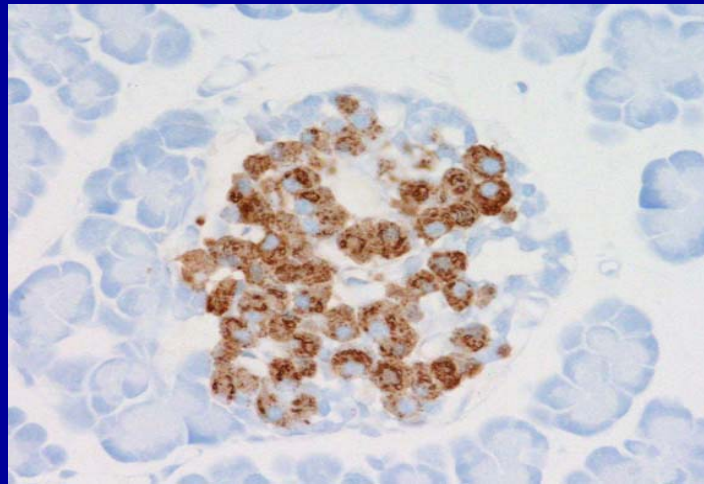




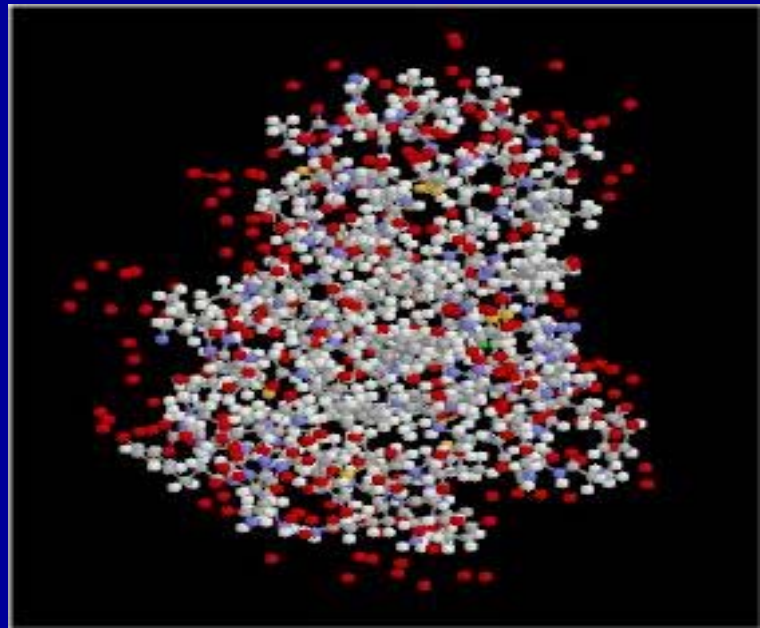
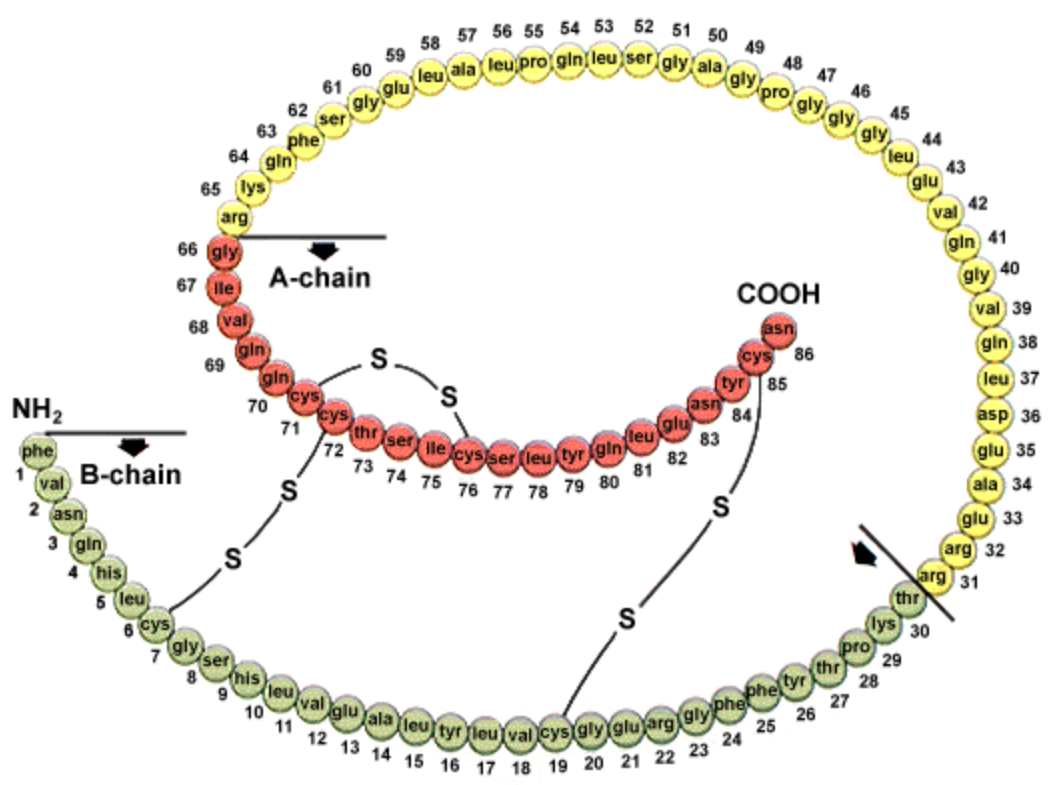
# Insulin-Mediated Regulation of Glycogen metabolism



- Insulin nastaja kot preprohormon. Gen za insulin se nahaja na kratki roki kromosoma 11 (11p3)
- Preprohormon nastaja v beta celicah Langerhansovih otočkov. Najprej se odstrani signalni peptid (pre-regija) v cisternah endoplazmatskega retikuluma, in se kot prohormon nabira v sekretornih celicah Golgijevega aparata, kjer pride do nadaljne celitve prohormona v odraslo obliko, sestavljeno iz A in B peptida, C peptid pa se odstrani. A in B peptid je povezan z 2 disulfidnima mostičkoma.







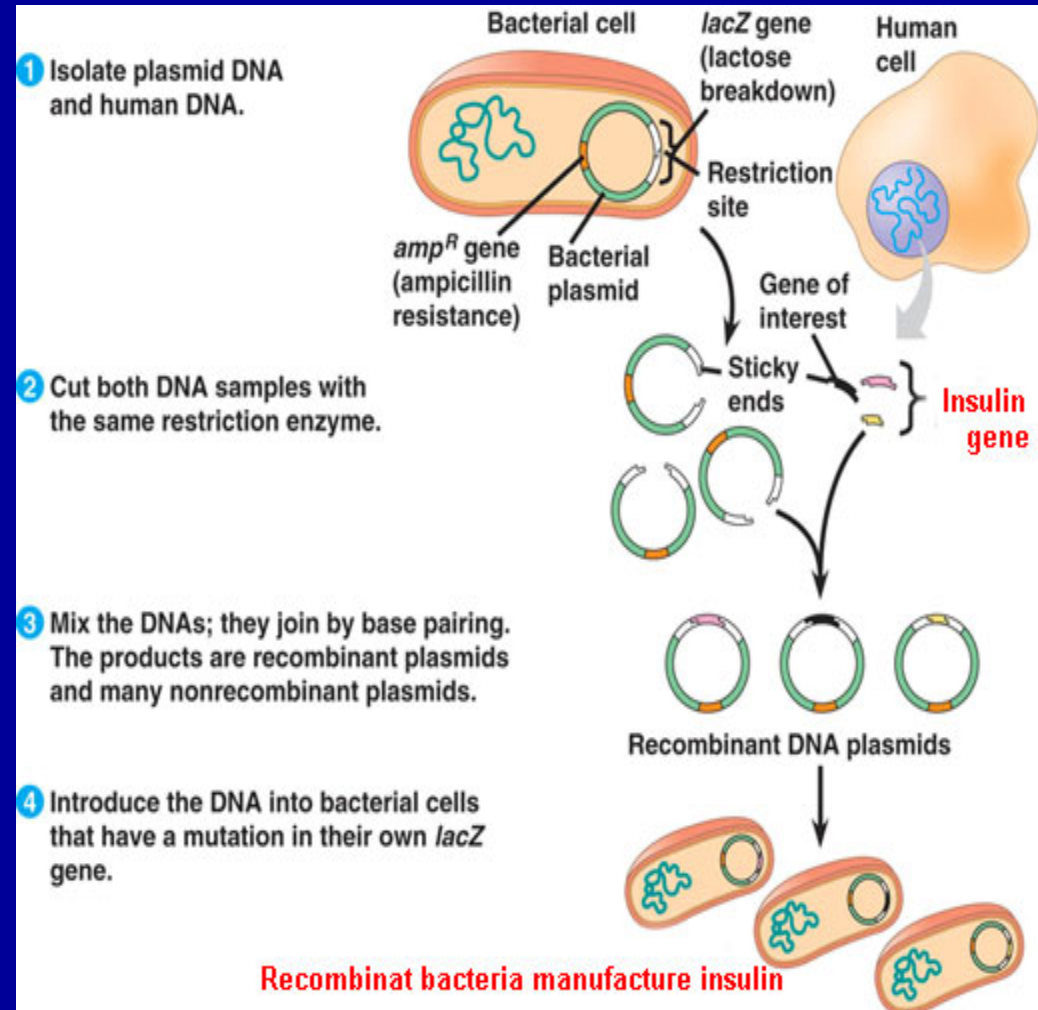
# • REKOMBINANTNI INSULINI

## • Izdelava:

- - v *E. coli*
- - v kvasovkah

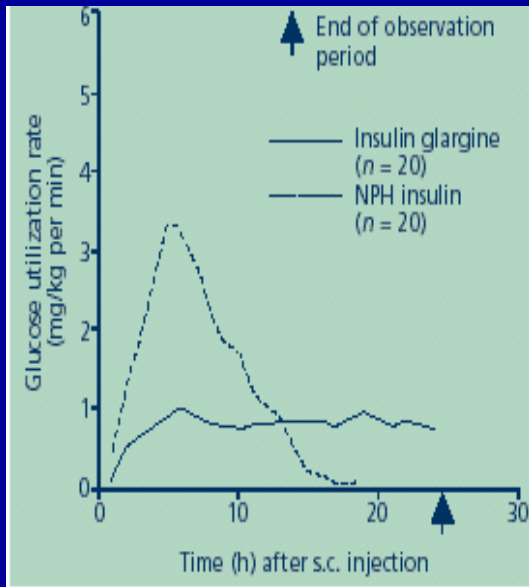
## • 1. generacija:

- humulin,
- novolin

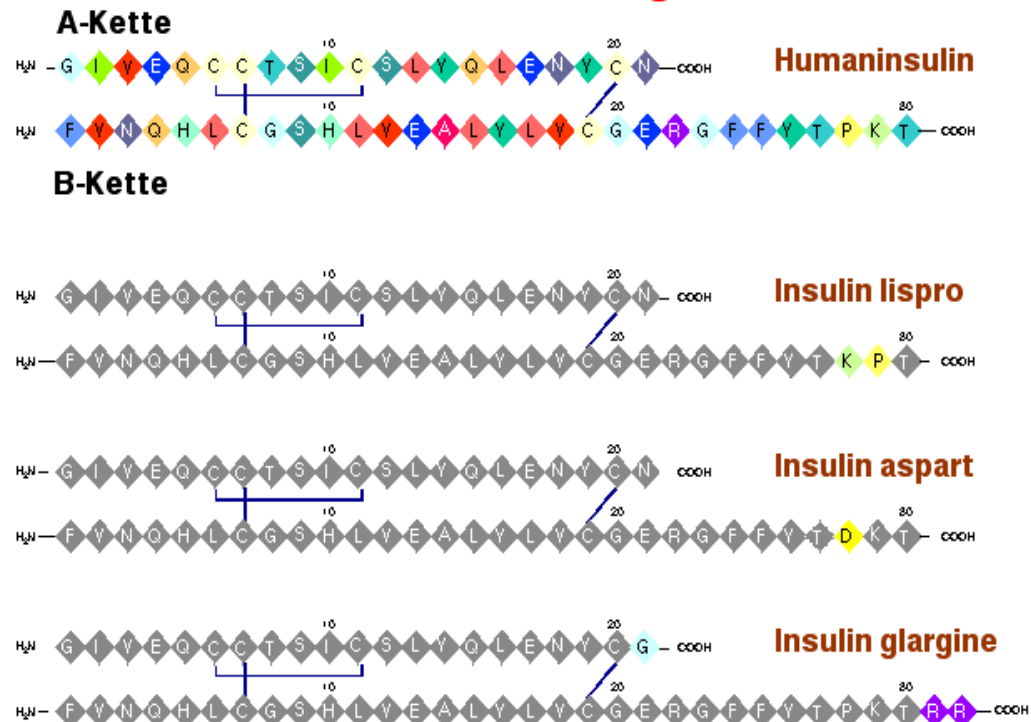


- REKOMBINANTNI INSULINI 2. GENERACIJE

- Insulin LISPRO
- Insulin ASPART
- Glargin Insulin



## Insulin-Analoga



# Razvoj tehnik in tehnologij

- 1) diferencialna ekspresija genov (DD, dvodimenzionalna elektroforeza, DNA mikromreže,
- 2) Bakteriofagni in bakterijski prikaz
- 3) Nanotehnologija, ciljana dostava rekombinantnih učinkovin in genov

# Perspektive

- 1) Genska zdravila
- 2) Tkivno in celično inženirstvo
- 3) Peptidomimetiki in nove rekombinantne učinkovine