

COVID-19

Rozmawiała Agata Misiurewicz-Gabi

Przeciwciała monoklonalne nadzieją na pokonanie pandemii

Do tej pory wirusem SARS-CoV-2 zaraziło się na świecie ok. 138 mln osób, z czego ok. 3 mln zmarło. W związku z niepokojącymi i stale rosnącymi wskaźnikami konieczne staje się jak najszybsze opracowanie skutecznych narzędzi profilaktycznych i leczniczych, które pozwolą zwalczyć wirusa. Wśród leków, w których pokładane są ogromne nadzieje, znalazły się przeciwciała monoklonalne.

O tym, jak działają i czy mogą być orężem w walce z COVID-19, opowiedział „Kurierowi Medycznemu” dr n. farm. Leszek Borkowski, ekspert ds. farmakologii klinicznej, były prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, członek rady programowej inicjatywy „Nauka przeciw pandemii”.



Wojciech Olkusz/AG

Naukowcy na całym świecie szukają leku na COVID-19. Dotychczas żadna z terapii nie okazała się na tyle skuteczna, żeby mówić o sukcesie. Ostatnio coraz częściej wspomina się o przeciwciałach monoklonalnych, a wstępne badania nad nimi są bardzo obiecujące. O jakich przeciwciałach monoklonalnych mowa?

Europejska Agencja Leków (EMA) przegląda dokumentację w celu dopuszczenia do obrotu następujących przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2: kombinacje casirivimab/imdewimab, bamłaniwimab/etesewimab, sam bamłaniwimab i regdanwimab. Obecnie prowadzone są badania nad wykorzystaniem powyższych przeciwciał u pacjentów z COVID-19 niewymagających podawania tlenu i leczonych ambu-

latoryjnie. Wstępne wyniki wskazują, że zastosowanie przeciwciał zmniejsza miano wirusa w porównaniu z placebo i ogranicza liczbę hospitalizacji.

W jaki sposób przeciwciała monoklonalne działają na koronawirusa?

Przeciwciała monoklonalne blokują w różnych miejscach białko S (szczytowe) SARS-CoV-2, które znajduje się na jego powierzchni. To białko jest jakby kluczem do drzwi ludzkiej komórki. Jeśli wirus ma je zablokowane, staje się niegroźny dla człowieka i nie może się namnażać. Dlatego największe prace naukowców skierowane były na wynalezienie sposobu jego zablokowania. Przeciwciała monoklonalne ograniczają zdolność wnikania wirusa do komórek, ale niestety całkowicie jej nie

”

Zwykła produkcja leków małopęczestkowych to ok. 10 punktów kontrolnych. Tymczasem produkcja leków biologicznych, która jest bardziej zaawansowanym procesem produkcyjnym, ma ich ok. 200

eliminują. Są skuteczne tylko na początku infekcji i we wstępnej fazie choroby. Tego, czy działają na wszystkie warianty koronawirusa, jeszcze nie wiemy, ponieważ dokumentacja, do jakiej mamy dostęp, pochodzi sprzed pół roku.

| Dotychczas większość przeciwciał monoklonalnych opracowanych do walki z COVID-19 wykazywała ograniczoną skuteczność. Jak się okazuje, połączenia dwóch różnych przeciwciał monoklonalnych, czyli tzw. koktajl przeciwciał, najlepiej blokuje wszystkie warianty SARS-CoV-2. Dlaczego działa lepiej niż pojedyncze przeciwciała?

Wiadomo, że w grupie łatwiej, razem jesteśmy silniejsi niż osobno. Multiterapie są znane od dawna, dobieramy je w zależności od sytuacji klinicznej. Czasami mamy kilka leków o bardzo podobnym mechanizmie działania, a czasami stosujemy razem leki o różnym mechanizmie działania w organizmie pacjenta.

| Już dziś wiemy, że białko kolca jest najbardziej niebezpieczną częścią koronawirusa. Blokując je, możemy sprawić, że wirus przestanie się namnażać. Jakimi innymi sposobami oprócz podawania pacjentowi przeciwciał monoklonalnych możemy je unieszkodliwić?

Nasza obrona to szczepienia – immunoprofilaktyka czynna, która polega na naturalnym wytworzeniu przeciwciał przeciwko wirusom w organizmie szczepionej osoby. Druga droga to podawanie surowicy ozdrowieńców albo koncentratu przeciwciał otrzymanych z tej surowicy, czyli immunoprofilaktyka bierna. Trzecia metoda to przyjmowanie przeciwciał otrzymanych poprzez syntezę zwaną rekombinacją poza organizmem ludzkim. Jako miejsce produkcji wykorzystujemy żywe komórki, np. komórki jajnika chomika chińskiego, bakterie *Escherichia coli* czy komórki roślinne. Proces dalszej produkcji przeciwciał polega na ich wyodrębnieniu z komórek, w których były wytworzone, a następnie oczyszczeniu i zapakowaniu jako leki.

| Używa Pan słowa „przeciwciała”. Czy przeciwciała monoklonalne, przeciwciała uzyskane z surowicy ozdrowieńców i wytworzone po szczepieniu to identyczne związki?

Nie, przeciwciała wytworzone np. w moim organizmie nie jest identyczne z przeciwciałem uzyskanym z surowicy ozdrowieńców. Przy różnej budowie tych przeciwciał mamy zagwarantowany bardzo podobny lub prawie identyczny paratop, czyli koniuszek przeciwciała blokującego złe białko S wirusa. To trochę tak, jakbym opowiadał o identycznej szerokości dziurki w ubraniu dostosowanej do podobnej wielkości guzików.

| Jaki mechanizm uruchamia związaną się przeciwciała monoklonalnego z antygenem?

Taki sam jak mechanizm łączenia lokomotywy z wagonem. Mówiąc inaczej – epitop,

”

Apeluję do ministra zdrowia, aby rozważył rozszerzenie swego zespołu doradców o przedstawicieli specjalności medycznych wykraczających poza wirusologię, choroby zakaźne i epidemiologię

czyli region antygeny – białka S, łączy się z paratopem przeciwciała monoklonalnego.

| Ostatnio w związku z epidemią często się słyszy o przeciwciałach monoklonalnych. Tymczasem są one wykorzystywane w medycynie od dawna. W jakich chorobach znalazły zastosowanie?

Przeciwciała monoklonalne są stosowane od ponad 20 lat. W 1997 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) zarejestrowała rytuksymab, pierwsze przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu chłoniaków nieziarniczych wywodzących się limfocytów B. Obecnie przeciwciała monoklonalne znajdują zastosowanie nie tylko w terapii nowotworów, lecz także chorób autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna, łuszczycowe zapalenie stawów, a także w walce z opornym na inne leki wirusem HIV-1 oraz z wieloma innymi chorobami.

| Dlaczego przeciwciała monoklonalne w przeciwieństwie do tych wytwarzanych przez układ immunologiczny można uzyskać tylko w warunkach rekombinacji białek poza ludzkim organizmem?

Każde przeciwciała monoklonalne zawiera ślad, który określa, gdzie było wyprodukowane.

Taki ślad może szkodzić pacjentom. Dlatego po otrzymaniu przeciwciał monoklonalnych musimy poddać je procesom adaptacji strukturalnej, np. chimeryzacji czy humanizacji, aby po podaniu pacjentom nie powodowały groźnych reakcji anafilaktycznych. Rekombinacja białek jest powszechnie stosowaną i niezwykle skomplikowaną metodą produkcji leków biologicznych, czyli takich, których substancją czynną jest substancja biologiczna. Chciałbym też dodać, że zwykła produkcja leków małącząsteczkowych to ok. 10 punktów kontrolnych. Tymczasem produkcja leków biologicznych, która jest bardziej zaawansowanym procesem produkcyjnym, ma ich ok. 200.



PA/P/Andrzej Rybczyński

| Terapię przeciwciałami monoklonalnymi można klasyfikować jako medycynę celowaną. Czym różni się medycyna celowana od tradycyjnej i personalizowanej?

Medycyna tradycyjna polega na leczeniu każdego pacjenta z identyczną jednostką chorobową tym samym lekiem. Z kolei w medycynie personalizowanej różne leki są dopasowywane dla pacjentów chorujących na tę samą chorobę, np. obaj pacjenci kwalifikują się do podania eteksylanu dabigatranu (Pradaxa) w prewencji pierwotnej powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale jeden z nich ma ciężką niewydolność nerek, co wyklucza go z tego leczenia. Medycyna celowana natomiast polega na zidentyfikowaniu molekularnego celu ataku farmakologicznego, czyli najpierw identyfikuje się coś, co trzeba zablokować, a potem wytwarza się przeciwciała, które to zablokuje. Terapię przeciwciałami monoklonalnymi można klasyfikować właśnie jako medycynę celowaną. W przypadku SARS-CoV-2 celem molekularnym jest bez wątpienia białko S.

| Czy nadzieją na pokonanie pandemii będą przeciwciała monoklonalne czy może inne preparaty, które już są badane pod kątem skuteczności? A może żadna z dostępnych opcji terapeutycznych nie przyniesie zadowalającego efektu i będziemy musieli poczekać na nowe leki?

Nadzieją jest wszystko i nic nie jest nadzieją. Szukamy nowych leków różnymi drogami.

”

Terapię przeciwciałami monoklonalnymi można klasyfikować jako medycynę celowaną. W przypadku SARS-CoV-2 celem molekularnym jest bez wątpienia białko S

Co da najlepszy efekt – czas pokaże. Należy pamiętać, że negatywne próby także wnoszą istotny wkład naukowy i wspierają znalezienie skutecznego leku.

Warto zaznaczyć, że COVID-19 jest chorobą tylko na początku zakaźną, która przeradza się w ostry stan zapalny. Chorzy cierpiący na najcięższą jej postać zmagają się z tzw. burzą cytokinową, czyli gwałtowną reakcją układu immunologicznego na infekcję wywołaną wirusem SARS-CoV-2. COVID-19 jest także chorobą neurologiczną, ponieważ SARS-CoV-2 ma powinowactwo do układu nerwowego, który zaciekle atakuje, krążeniową, bo powoduje powstanie zakrzepów i zatorów, a do tego kardiologiczną, internistyczną... Można by wymienić dalej.

Dlatego apeluję do ministra zdrowia, aby rozważył rozszerzenie swego zespołu doradców o przedstawicieli specjalności medycznych wykraczających poza wirusologię, choroby zakaźne i epidemiologię. Za takim podejściem jest społeczeństwo, które widzi, że w Polsce mamy już ponad 60 tys. zgonów z powodu COVID-19, co stawia nas w niechlubnej europejskiej czołówce. ■