

Bioloogiliste ravimite mitmekesine maailm

8

Bioloogilised ravimid on turul olnud juba aastakümneid. Vaatamata sellele juhtub sageli, et bioloogilisteks ravimiteks peetakse vaid monoklonaalseid antikehi ja rekombinantseid valke. Kui patsienti nende ühenditega ravitakse, kasutatakse sel juhul isegi väljendit „bioloogiline ravi“. Tegelikult ei ole selline käsitlus päris täpne, sest bioloogiliste ravimite hulka kuulub ka palju teisi ravimeid.



Triin Suvi

bioloogiliste preparaatide osakond

Ravimiamet



Pille Säälük

bioloogiliste preparaatide osakond

Ravimiamet

Bioloogilise ravimi mõiste on defineeritud direktiivis 2001/83/EC ja on seetõttu ühtne kogu Euroopa Liidus. Direktiivi kohaselt on bioloogiline ravim selline ravim, mille toimeaine on bioloogiline aine. Bioloogiline on omakorda aine, mille tootmiseks või saamiseks kasutatakse bioloogilist materjali ja mille omaduste kirjeldamiseks ja kvaliteedi määramiseks on vaja kombineerida füüsikalisi, keemi-

lisi ja bioloogilisi katsete meetodeid. Seega on bioloogiline ravim defineeritud kahe omaduse kaudu: toimeaine päritolu ja selle kirjeldus.

Bioloogiliste ravimite maailmas kergemini orienteerumiseks on olnud tavaks ravimeid rühmitada. Nii räägitakse verekomponentidest, verest valmistatud ravimitest, immunoloogilistest ravimitest (vaktsiinid, toksiidid, seerumid, allergeenpreparaadid), biotehnoloogilistest ja uudsetest ravimitest. Olgu mainitud, et selline jaotus ei

ole väga range, sest mõned ravimid võivad kuuluda näiteks nii immunoloogiliste ravimite kui ka biotehnoloogiliste ravimite hulka.

Kahtlemata on bioloogiliste ravimite hulgas kõige põnevamad biotehnoloogilised ravimid, sest nende näol on sageli tegu täiesti uute toimeainetega või on toimeaine valmistatud mingil innovaatilisel meetodil. Eespool mainitud monoklonaalsed anti-kehad ja rekombinantseid valgud kuuluvad just biotehnoloogiliste ravimite hulka.

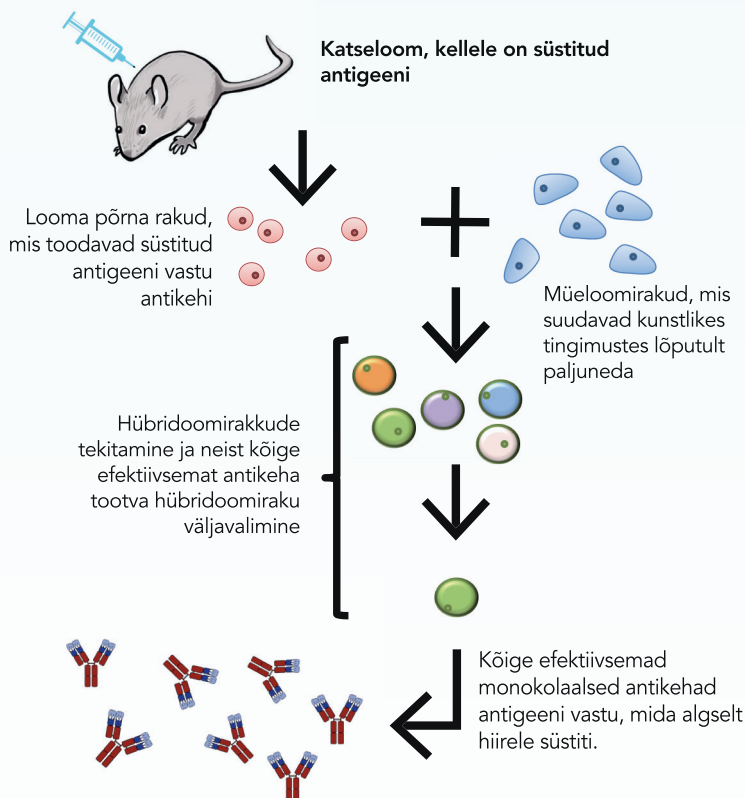
Biotehnoloogiliste ravimite väljatöötamine sai võimalikuks siis, kui leiutati rekombinantse DNA ja hübriidoomi tehnoloogiad. Mõlemad meetodid said alguse eelmise sajandi 70. aastate paiku.

Hübriidoomi tehnoloogia (joo- nis 1) võimaldas hakata tootma ühe kindla sihtmärgiga seonduvaid nn monoklonaalseid antikehi. Selleks süstitakse katseloomale anti-geeni, mille vastu hakkavad looma

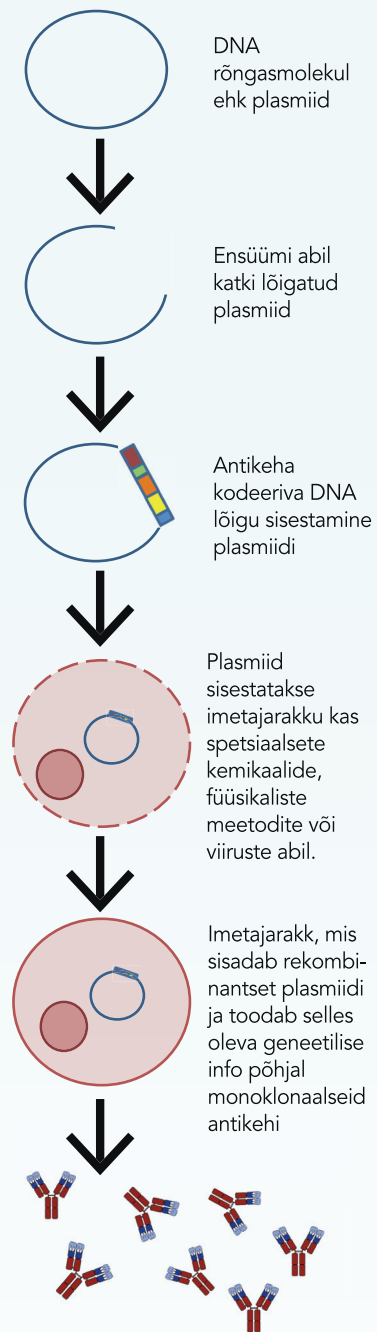
organismi B-rakud tootma üksteisest natuke erinevate antikehade segu, mis kõik seonduvad süstitud antigeeni eri osadega. Seejärel võetakse looma põrnast B-rakud ja pannakse kunstlikes tingimustes kokku kasvajakudede (müeloom). Müeloomi rakud ja B-rakud suunatakse ühinema, nii et moodustuvad hübriidsed rakud ehk hübriidoomid. Hübriidoomi rakkudel on nii põrna- kui ka kasvajaku omadused: võime toota antikehi ja võime piiramatult paljuneda. Ka on neid võimalik kasvatada kehaväliselt ehk laboritingimustes. Järgmisena valitakse hübriidoomi rakkude hulgast välja selline, mille toodetud antikeha sihtmärgiga kõige tõhusamalt seonduv, sest nagu eespool öeldud, toodab iga B-rakk natuke erinevat antigeeniga seonduvat antikeha. Protsessi võib piltlikult ette kujutada näiteks nii, et antigeen on karvane loom ja antikehad on karvade külge erineva tugevusega haakuvad taimeseemned. Mõned neist, näiteks

takjanupud, haagivad paremini. „Takjanuppe“ tootvat hübriidoomiraku paljundatakse ning rakkudes toodetud monoklonaalne antikeha puhastatakse. Tänapäeval toodetakse monoklonaalseid antikehi suures mahus rekombinantse DNA tehnoloogia abil (joonis 2). Selleks viiakse imetajarakkudesse monoklonaalset antikeha kodeerivad DNA järjestused, rakk sünteesib enda sees antikeha valmis, mille järel see rakkudest välja puhastatakse. Rekombinantse DNA tehnoloogiat kasutatakse lisaks ravimitööstusele väga paljudes eluvaldkondades – sel teel saadud ensüüme kasutatakse näiteks toiduainetööstuses (juustuvalku kalgendav laapensüüm) ja nn DNA „kleepimist ja lõikamist“ praktiseerivad bioloogiatunnis juba mõned üldhariduskoolid.

Biotehnoloogiliseks on muutunud ka osa selliseid ravimeid, mis varem seda ei olnud. Üheks selliseks bioloogilise ravimi grupiks on vaktsiinid. Paljud varem kasutatud vaktsiinid sisaldasid antigeenina



Joonis 1. Kõige efektiivsemad monoklonaalsed antikehad antigeeni vastu, mida hiirele süstiti.



Joonis 2. Rekombinantse DNA tehnoloogia. Rekombinantse plasmidi loomine ja raku sisenemine.

kas elus või nõrgestatud haigustekitajat, kuid nüüd on juba pikeemat aega toodetud ka selliseid vaktsiine, mis terve haigustekitaja asemel sisaldavad üksnes haigustekitaja mõnda valgufragmenti. Ka nende tootmiseks kasutatakse valdavalt rekombinantse DNA tehnoloogiat. Selliseid valgulisi järjestusi sisaldavaid vaktsiine nimetatakse komponentvaktsiinideks. Vaata-

mata sellele, et kasutusse jõuab järjest rohkem komponentvaktiini, on jätkuvalt kasutusel ka elus nõrgestatud haigustekitajat sisaldavad vaktsiinid, sest nende tekitatud immuunvastus on sageli pikemaajalisem ja kaitse haiguse eest tõhusam, kuna organismis tekib nende vastu nii rakuline kui ka humoraalne immuunvastus.

Üheks väga huvitavaks bioloogiliste ravimite rühmaks on uudsed ravimid. Need ravimid võivad sisaldada viirusi, rakke ja/või kudesid ning nende hulgas on ka ravimeid selliste haiguste vastu, mille jaoks siiani on ravi puudunud. Oma keerulisusest tulenevalt pakub see ravimirühm rohkelt väljakutseid nii ravimiarendajatele kui ka arendajate tööd hindavatele ravimiametitele, sest toimeainena on rakku või viirust palju keerulisem kirjeldada kui ibuprofeeni või isegi antikeha molekuli. Uudsed ravimid liigitatakse geeniteraapia, somaatilise rakuteraapia ja koetehnoloogilisteks ravimiteks. Osa neist toodetakse biotehnoloogiliselt, kuid on ka selliseid, mille algmaterjal – nt rakud – võetakse patsiendilt endalt ning viiakse organismi tagasi pärast mõningast töötlust. Sellisel juhul seisneb uudsus sageli rakkude viimises senisest erinevasse sihtkohta. Näiteks kasutatakse rasvkoest eraldatud ja kunstlikes tingimustes kasvatatud tüvirakke haavandite raviks.

Euroopa Liidus antakse uudsetele ravimitele müügiluba vaid tsentraalselt. See tähendab, et kui müügiluba on kord antud, kehtib see kõikides liikmesriikides. Taolist lähenemist kasutatakse põhjusel, et niigi keeruline valdkond oleks võimalikult ühtne ja samuti pole sel moel vaja ravimite kvaliteeti, ohutust ja tõhusust kõigi liikmesriikide ravimiametitel ükshaaval hinnata. 2020. a märtsi seisuga on Euroopas 10 müügilooa uudset ravimit ja nende kohta leiab Parem: lisainfot nii Euroopa Ravimiameti kui ka meie enda Ravimiameti kodulehelt.

Mõned näited müügilooa uudsetest ravimitest:

1. **ALOFISEL** – tegemist on inimese rasvkoest eraldatud tüvirakkudega, mida süstitakse patsiendile haavandeid ümbritsevasse koesse. Näidustuseks on eelnevale ravile allumatute perianaalsete fistulite ravi. Rakke ei ole selle ravimi valmistamiseks biotehnoloogiliselt töödeldud, kuid neid on laboritingimustes kasvatatud, mida loetakse eespool mainitud „märkimisväärseks töötlemiseks“. Ka viiakse ühest koest pärinevad rakud teist tüüpi koesse: rasvkoest soole seinale. Seega on rakkudel retsiipiendi organismis teine ülesanne kui doonoris. Alofisel on somaatilise rakuteraapia ravim.
2. **KYMRIAH** – ravimi toimeaineks on inimese enda geenmuundatud T-rakud. Patsiendi verest eraldatakse T-rakud, kuhu viiruse abil viiakse inimese poolt disainitud kimäärset antigeneeni retseptorit kodeeriv DNA järjestus – T-rakud geenmuundatakse. Selle tulemusena hakkavad T-rakud oma pinnal ekspresseerima retseptorit, mis on võimeline ära tundma kindlat tüüpi kasvajakasv. Patsiendi organismi tagasi viiduna leiavad muundatud T-rakud kasvajakasvade üles ning hävitavad need. Seda ravimit kasutatakse B-rakkudest pärinevate kasvajakasvade (B-lümfotsütaarne äge lümfoidne leukeemia ja difuusne B-suurrakklümfoom) raviks. Kymriah on rakulise geeniteraapia ravim.
3. **LUXTURNA** – selle ravimi valmistamiseks ei kasutata patsiendi või doonori kudesid või rakke, vaid selle toimeaineks on geenmuundatud adeno-asotsieerunud viirus. Viiruse genoomi on viidud teraapialist valku (RPE65) kodeeriv geenijärjestus. Ravimit kasutatakse geneetilise algpõhjustega silmahaiguse – retinaalse düstroofia – raviks. Inimesel, kelle genoomis on RPE65

geen vigane ja selle tagajärjel puudub ka korrektselt töötav ensüüm RPE65, hakkavad silma võrkkesta rakud kõhetuma. Selle tõttu kaob inimese võime valgust tajuda ja haigus lõppeb tavaliselt täieliku nägemiskaotusega. Luxturna süstitakse patsiendi silma võrkkesta alusesse ruumi, kus viirus siseneb võrkkesta rakkudesse ja hakkab tootma korrektselt töötavat RPE65 ensüümi, kompenseerides patsiendil puuduoleva ensüümi. Luxturna on geeniteraapia ravim.

Need kolm ravimit on heaks näiteks, kuivõrd erinevad võivad olla uudsed ravimid, kui ehituslikult mitmekesine nende toimeaine ja molekulaarbioloogiliselt keerukas nende toimemehhanism. Enamik praegu turul olevaid uudseid ravimeid on mõeldud mõne haruldase haiguse raviks, kuid samas on turule jõudnud ka mõned sellised uudsed ravimid, mis ravivad suhteliselt sageli esinevaid hematoloogilisi haigusi ning seetõttu võib ennustada seda tüüpi ravimite vastu suuremat huvi. Paraku on üheks uudsete ravimite kasutamist takistavaks teguriks nende kõrge hind, mis on ühelt poolt tingitud ravimi väljatöötamise ja tootmise keerukusest ning teisalt võimalike patsientide vähesusest.

Kokkuvõtvalt võib öelda, et bioloogiliste ravimite maailm on mitmekesine ja see mitmekesisus aina suureneb, sest koos inimeste teadmiste kasvuga keerulistest bioloogilistest süsteemidest kasvavad ka oskused neid süsteeme enda kasuks tööle panna.

Allikad

1. Euroopa ravimiameti koduleht; <https://www.ema.europa.eu/en>.
2. Ravimiameti koduleht; <https://www.ravimiamet.ee/>.
3. Eur-lexi andmebaas; <https://eur-lex.europa.eu>.
4. Rakubioloogia. Koost. Maimets T, Kuuse S. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2018.
5. Abbas A, Andrew HL, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9th edition. Elsevier; 2018.