

C7188 Úvod do molekulární medicíny 8/10

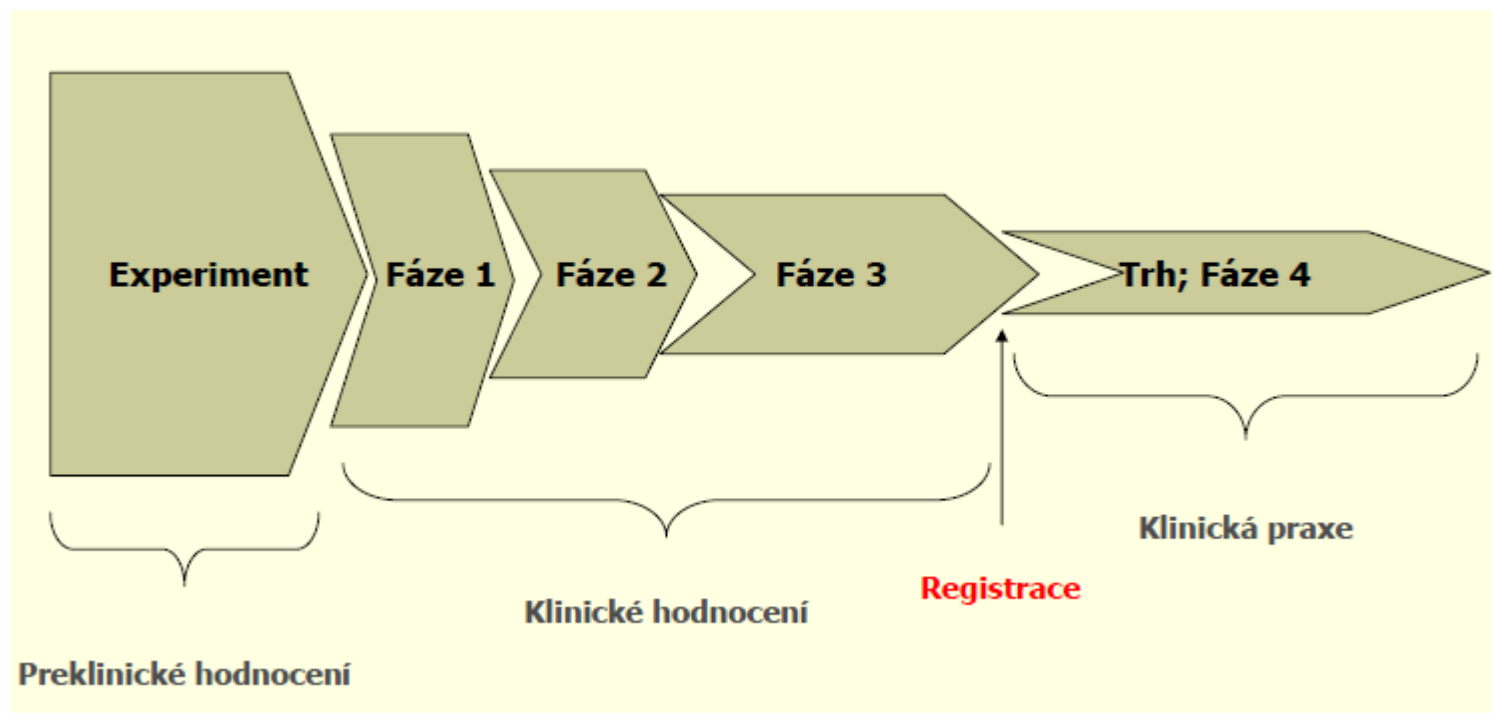


MOLEKULÁRNÍ FARMAKOLOGIE II GENOVÁ TERAPIE

Ondřej Slabý, Ph.D.
*Masarykův onkologický ústav
CEITEC
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity*



Klinické hodnocení nových léčiv



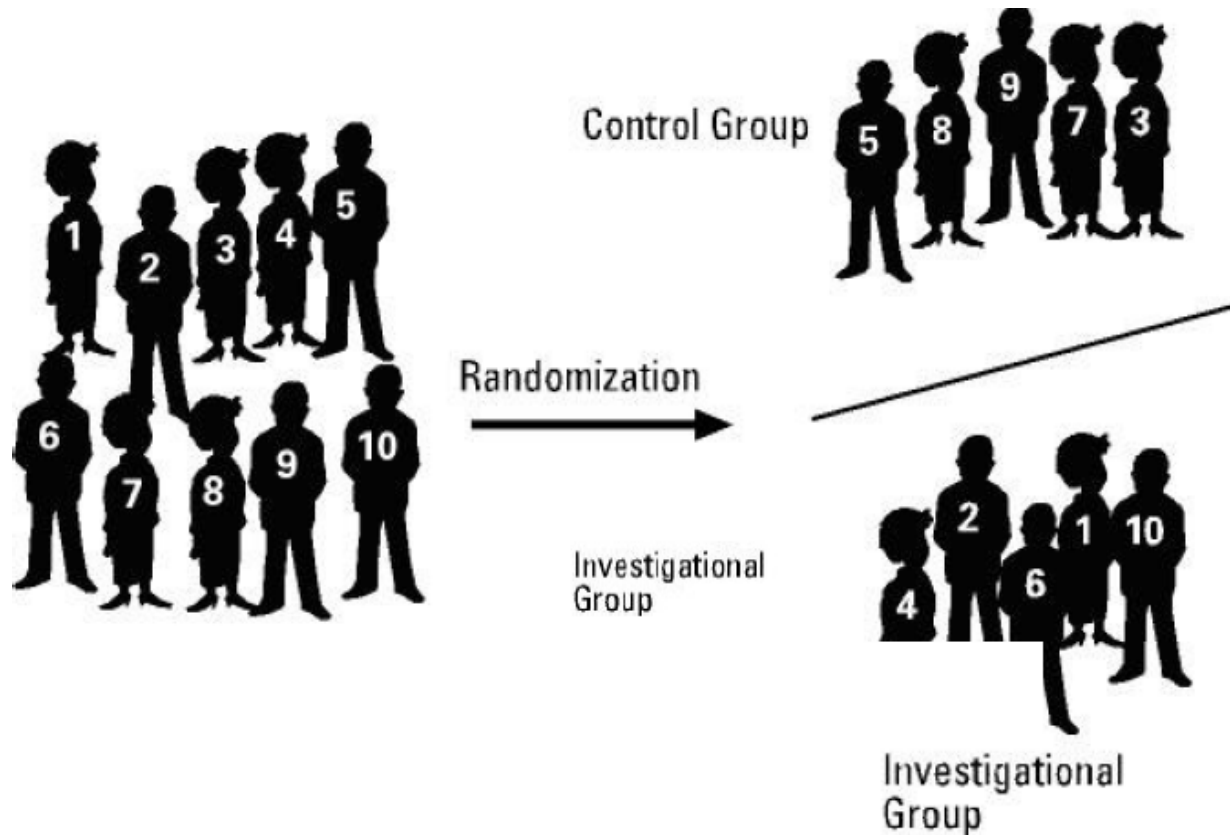
Klinické hodnocení nových léčiv

I. fáze klinického hodnocení

- * První podání lidským subjektů
- * Prioritou je hodnocení bezpečnosti
- * Hlavním cílem je stanovení tzv. **MAXIMÁLNÍ TOLEROVATELNÉ DÁVKY (MTD)**
- * Stanovují se optimální dávkovací režimy pro další fáze klinického zkoušení
- * Dalším cílem je popis tzv. **BEZPEČNOSTNÍHO PROFILU PŘÍPRAVKU**
- * Farmakokinetické analýzy
- * Charakteristické je zařazování zdravých dobrovolníků
(*v případě vysoce toxických látek=cytostatika pacienti*)
- * Počet zařazených subjektů 10-20
- * Pro design je typické navyšování dávky obvykle ve skupinách 3 pacientů

Klinické hodnocení nových léčiv

Randomizace je proces náhodného rozdělování subjektů do srovnávacích ramen klinického hodnocení (kompletní, bloková, stratifikovaná).



Klinické hodnocení nových léčiv

II. fáze klinického hodnocení

- **Prioritou je hodnocení účinnosti léčby**
- **Hlavním cílem této fáze je tedy neukončit je v případě slibné účinnosti a naopak ukončit je v případě průkazu účinnosti nedostatečné**
- **Hodnocení bezpečnosti a tolerance**
- **Výsledky této fáze jsou rozhodovacím bodem žadatele o registraci léčivého přípravku pro jeho testování v dalších fázích**
- **Experimenty jednoramenné a dvojramenné**
- **Zařazování jsou pacienti splňující vstupní kritéria (diagnóza, pokročilost onem.)**
- **Počet subjektů 20-200**
- **Léčivo je podáno soubrou a vyhodnocen podíl respondérů, pokud neodpovídá předpokladu je studie ukončena, v opačném případě zařazení další**

Klinické hodnocení nových léčiv

III. fáze klinického hodnocení

- Z předchozích fází máme informace o bezpečnosti, dávkování a účinnosti
- Cílem této fáze je prostřednictvím řízeného experimentu přímé srovnání bezpečnosti a účinnosti hodnoceného přípravku s kontrolou, kterou může být placebo nebo aktuálně používaná nejlepší léčba.
- Hlavním cílem je přinést data prokazující, že účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku jsou stejné nebo lepší než u dosud používaných přípravků
- Zařazování jsou pacienti splňující vstupní kritéria (diagnóza, pokročilost onem.)
- Počet subjektů 100-1000
- Randomizace, paralelní, cross-over uspořádání

IV. fáze klinického hodnocení

- Hodnocení prováděna až po registraci daného přípravku a zahájení jeho používání v běžné léčebné praxi
- Hlavní cíl ověřit vlastnosti léčivého přípravku v reálném prostředí v reálných populacích pacientů

Klinické hodnocení nových léčiv

INTERIM ANALÝZA –

plánované jednorázové nebo opakované statistické zpracování dat klinického hodnocení s předem jasně definovanými kritérii pro případné ukončení nebo pokračování experimentu v závislosti na vlastních výsledcích interim analýzy.

ETICKÉ A EKONOMICKÉ DŮVODY

ZASLEPENÍ –

single blinding – zaslepena je pouze jedna strana subjekt hodnocení nebo investigátor

double blinding – zaslepeni jsou subjekty hodnocení i investigátor

triple blinding – zaslepen je i personál spravující data experimentu

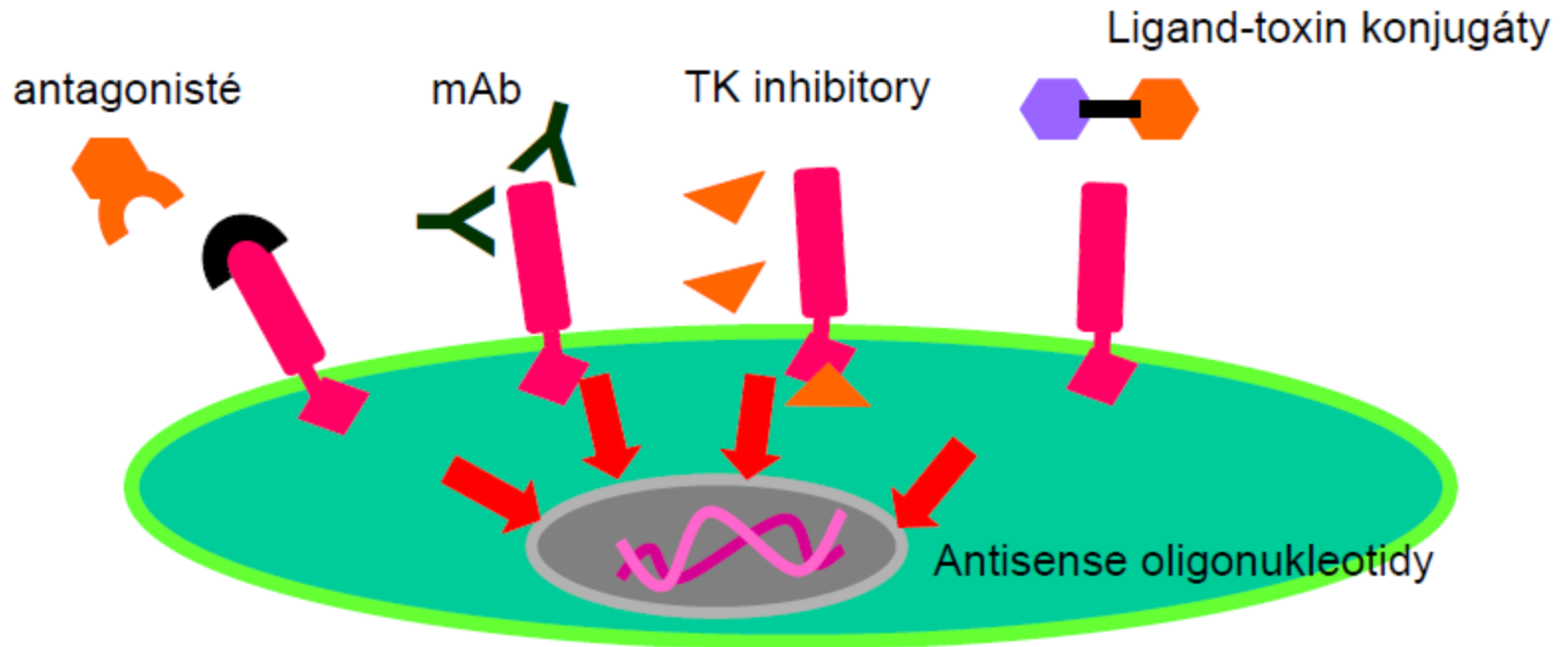
Zaslepení je prvek designu významně zvyšující jeho objektivitu.

METANALÝZA –

je metodika sofistikovaného zobecnění výsledků dvou a více nezávisle

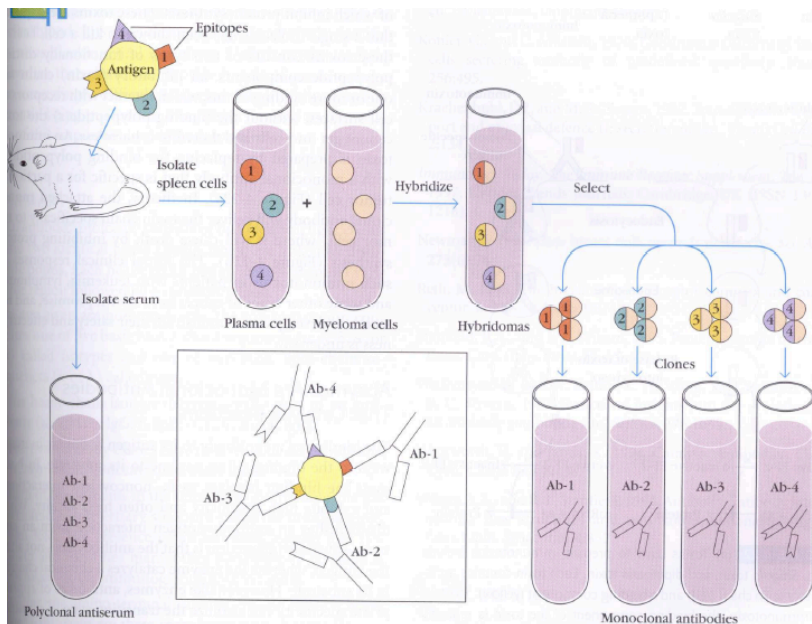
Provedených experimentů.

Strategie cílené léčby

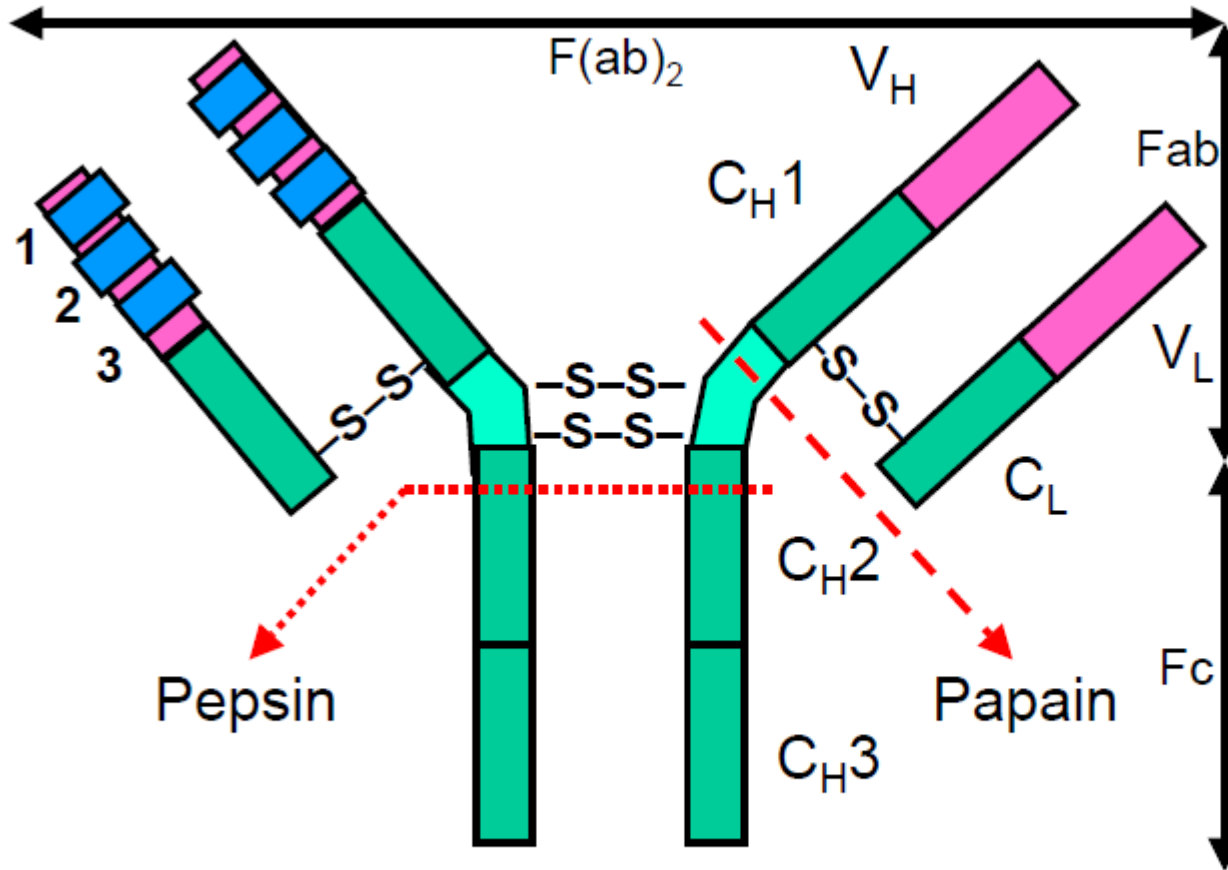


Terapeutické protilátky

- Emil von Behring – objev protilátek, terapeutický význam coby „magických střel či otrávených šípů“ - polyklonální
 - Paul Ehrlich zavedl pojem imunita, antigen, protilátky, imunoterapie
 - 1975 C.Milstein a G.F.Kohler popsali technologii tvorby MP (1984-Nobelova cena)
- V jedné hybridní linii spojili biologické vlastnosti B-lymfocyty tvořícího protilátky a nádorové buňky myelomové řady (tzv. hybridomová technologie) - monoklonální



Struktura protilátky - imunoglobulinu



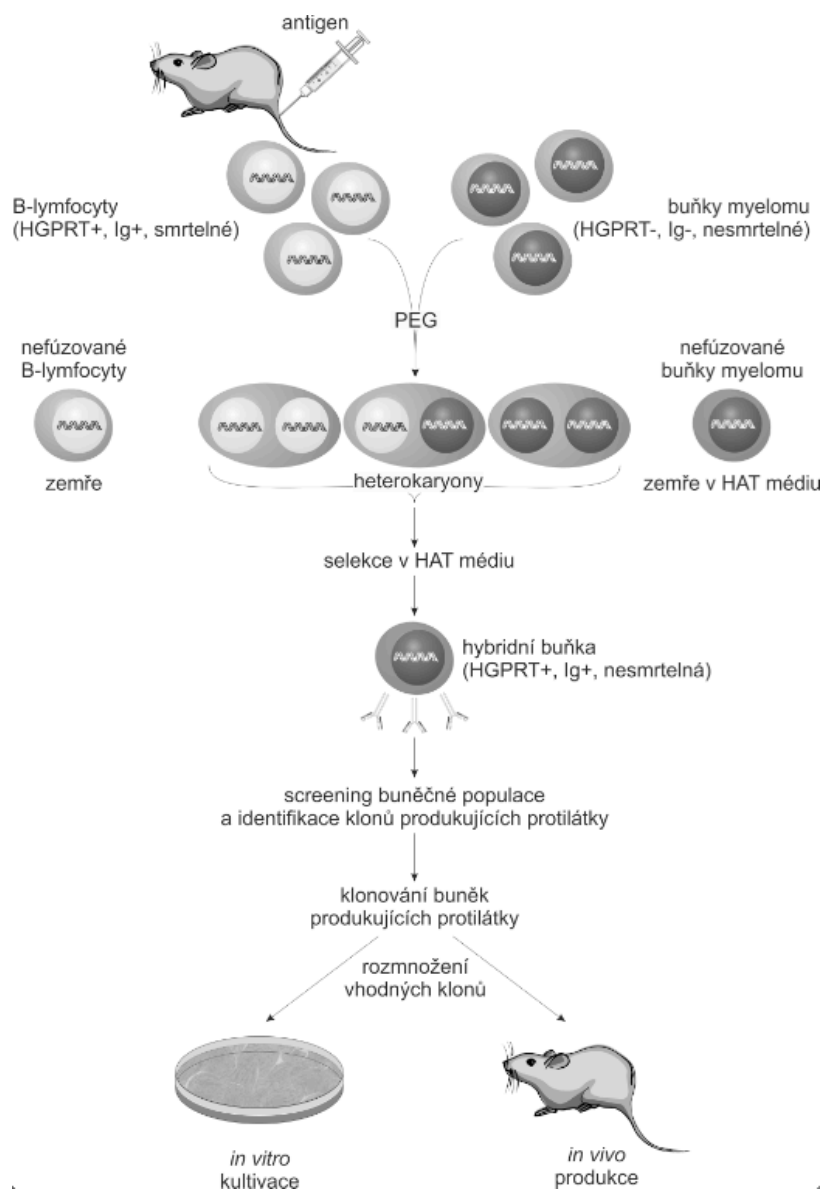
V = variabilní doména (antigenní variabilita)

C = konstantní doména (vazba komplementu, vazba na Fc receptor imunokompetentních buněk ...)

1-3 – hyper-variabilní oddíl (antigenní specifita)

V_L-V_H = Fv (vazba antigenu)

μ, δ, α, γ, ε = izotypy těžkých řetězců (IgM, IgD, IgA, IgG, IgE)

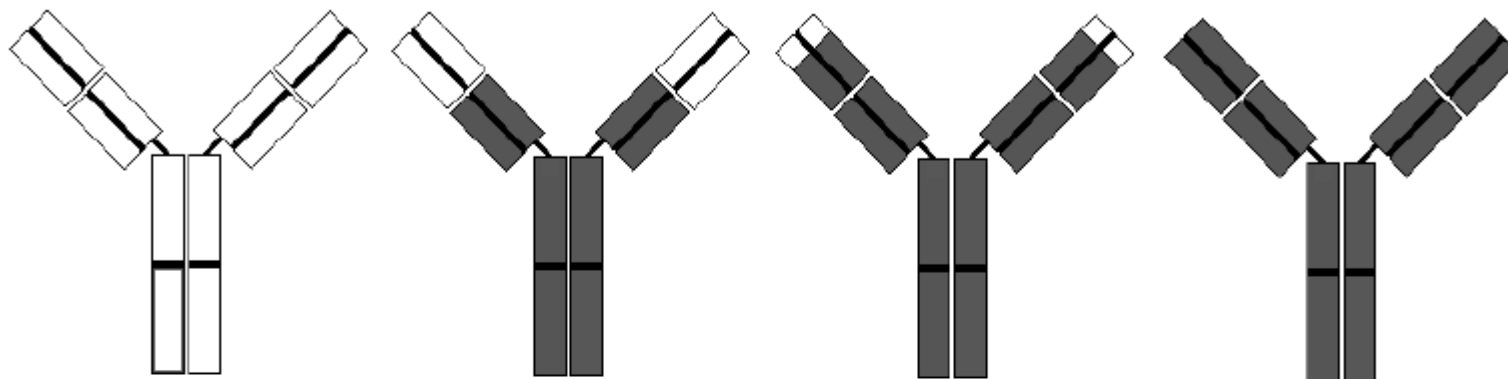


Příprava monoklonálních protilátek

Nemodifikované myší mAb – pro lidský organismus jsou cizorodé a vyvolávají imunitní odpověď tj. tvorbu antimyších protilátek (tzv. HAMA), které vedou až k anafylaxi či sérové nemoci

Humanizované mAb (chimerické humánní/myší) – připravují se spojením hybridomové a DNA rekombinantní technologie
Variabilní úsek MP kódující antigenní specifitu je myší
Konstantní úsek MP je z lidského imunoglobulinu

Typy monoklonálních protilátek



Myší MAb

100% myší

- Hypersensitivita
- **Vysoké hladiny neutralizujících protilátek (nepoužívají se)**

Chimerické MAb

34% myší

- Hypersensitivita
- Nízké hladiny neutralizujících protilátek
(rituximab)

Humanizované MAb 5-10% myší

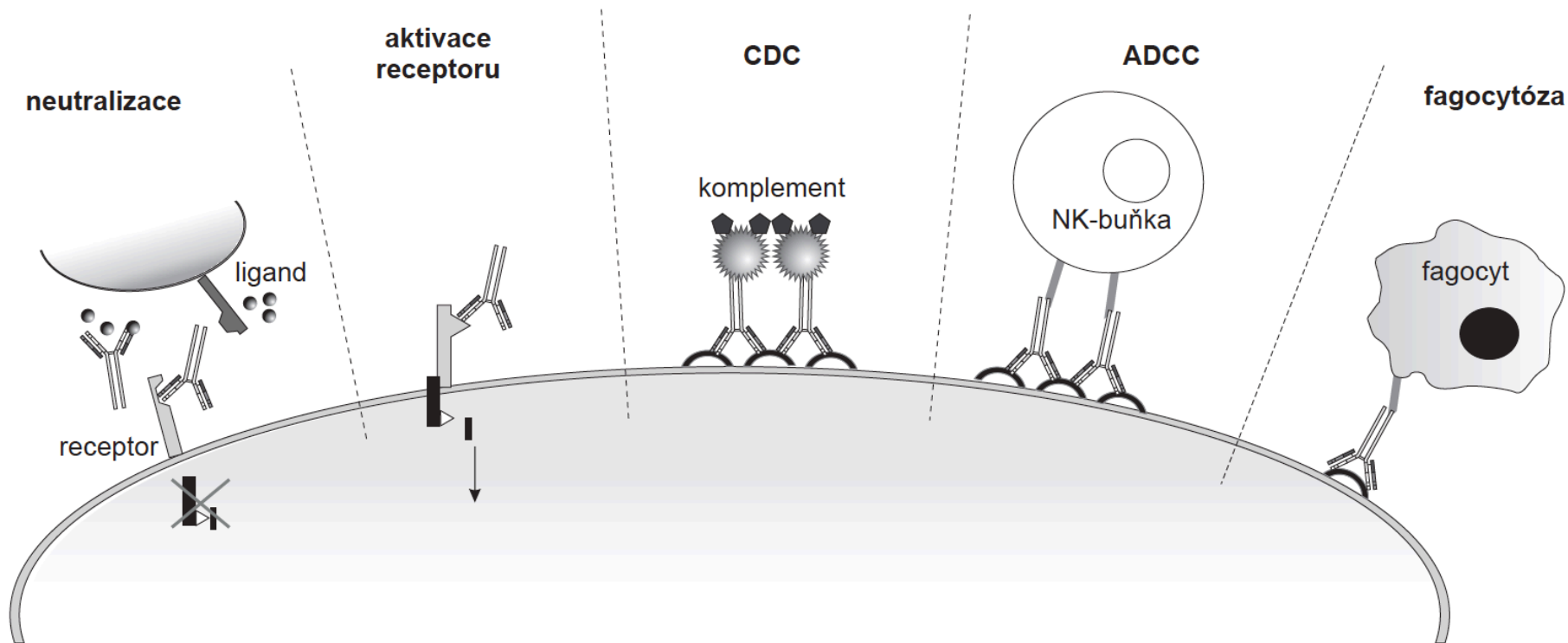
- Hypersensitivita
- Nízké hladiny neutralizujících protilátek
(trastuzumab)

Humánní MAb

100% lidské

- Hypersensitivita
- **Nízké hladiny neutralizujících protilátek (panitumumab)**

Biologické účinky navozené mAb



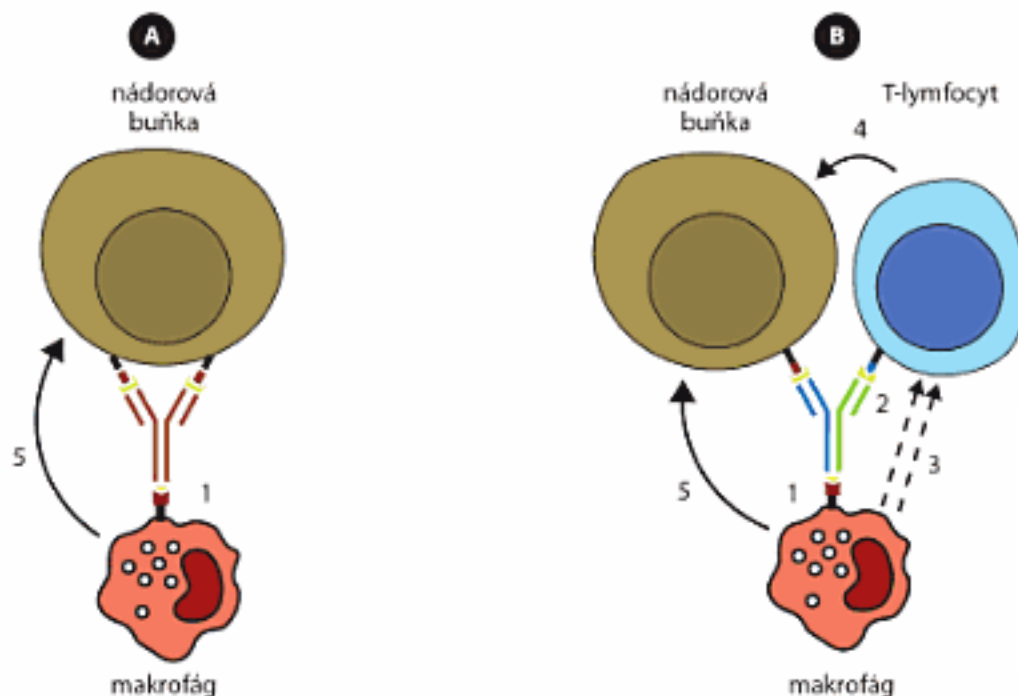
Obr. 11.5.2. Mechanizmy účinku monoklonálních protilátek. Protilátky působí buď specificky přímou vazbou na cílovou strukturu (neutralizace ligandu nebo receptoru, aktivace receptoru), nebo prostřednictvím efektorových buněk imunitního systému (fagocytóza, ADCC, CDC).

Biologické účinky navozené mAb/typy monoklonálních protilátek

Přímý účinek (indukce apoptózy, interference s receptorem a ligandem, ovlivnění účinnosti klasických cytostatik, dle charakteru antigenu)

Účinek zprostředkovaný cytotoxickými buňkami (ADCC)

Účinek zprostředkovaný komplementem

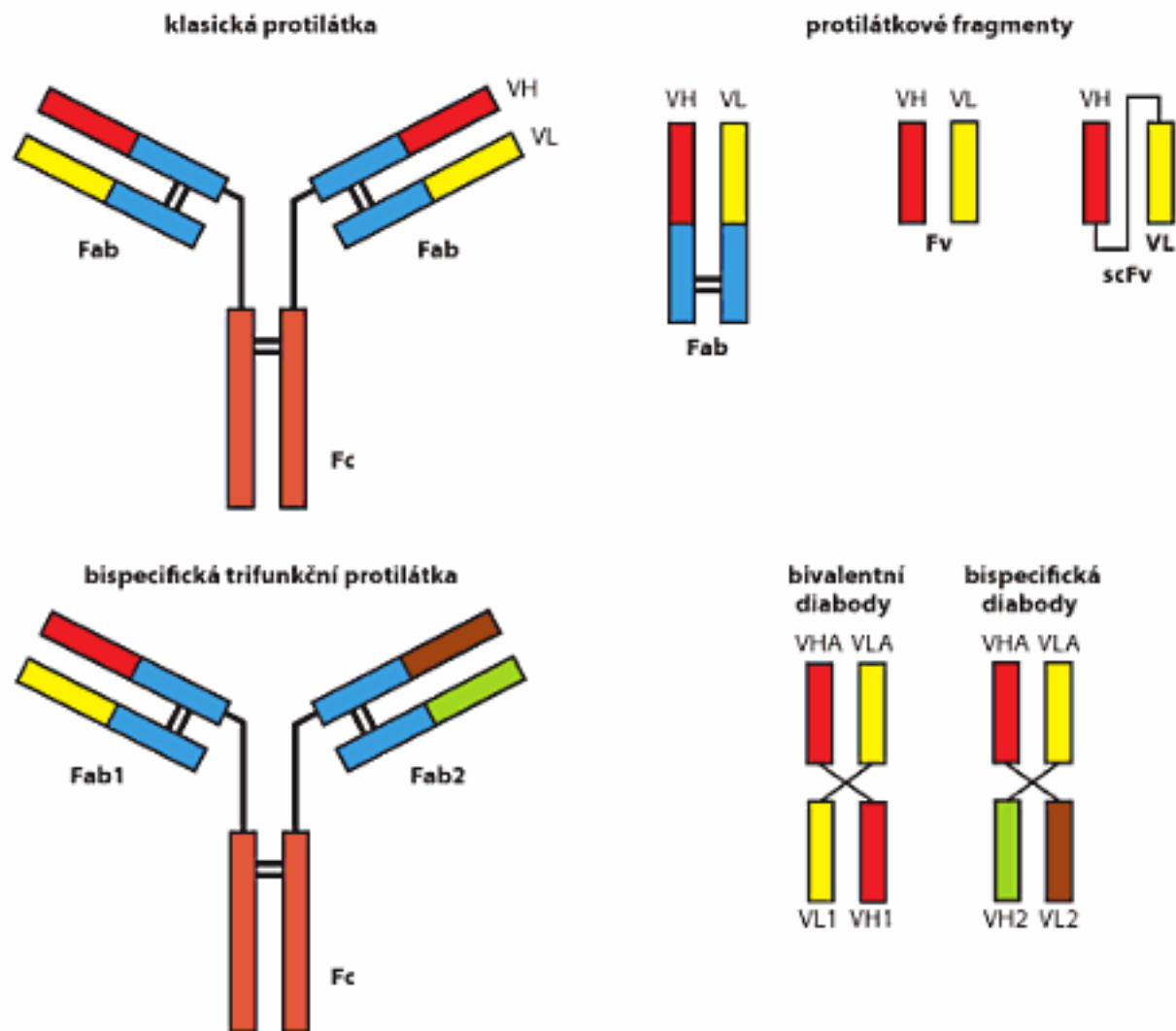


**Protilátky
klasické-monospecifické
-bifunkční
a bispecifické – trifunkční**

Obr. 35 Rozdíly mezi (A) monospecifickou a (B) bispecifickou/trifunkční monoklonální protilátkou

(1) Mechanismus ADCC. (2) Atrakce T-lymfocytu. (3) Indukce kostimulačních molekul. (4) Specifická protinádorová imunita.

(5) Nespecifická protinádorová imunita.

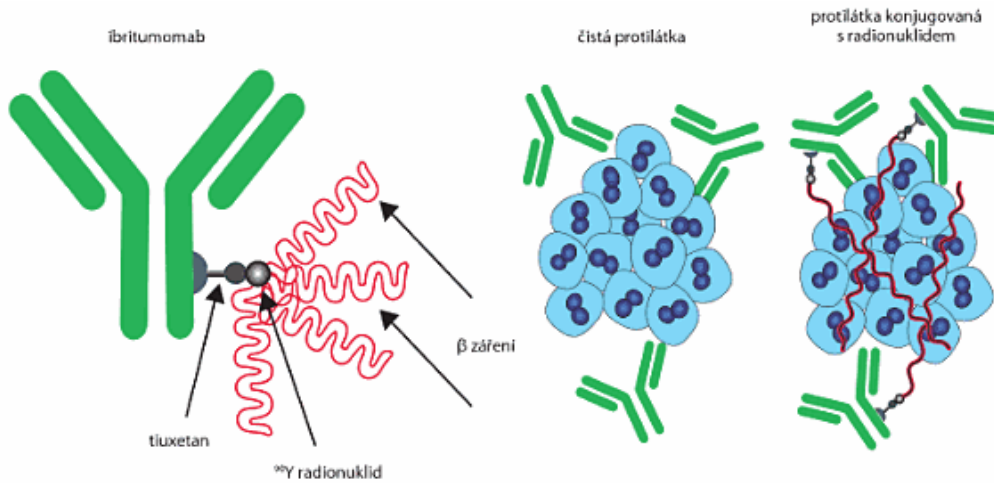


Obr. 36 Porovnání klasické (bivalentní monospecifické) protilátky, bispecifické/trifunkční protilátky a protilátkových fragmentů

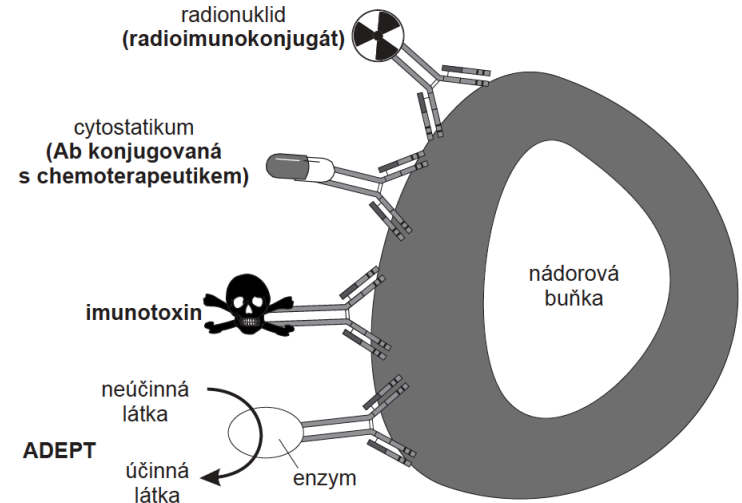
Typy monoklonálních protilátek

Protilátky konjugované

- Konjugované s imunotoxiny
- Konjugované s radionuklidem
- Konjugované s cytokiny
- Konjugované s cytostatiky



Obr. 34 Znáznornění účinku protilátky konjugované s radionuklidem

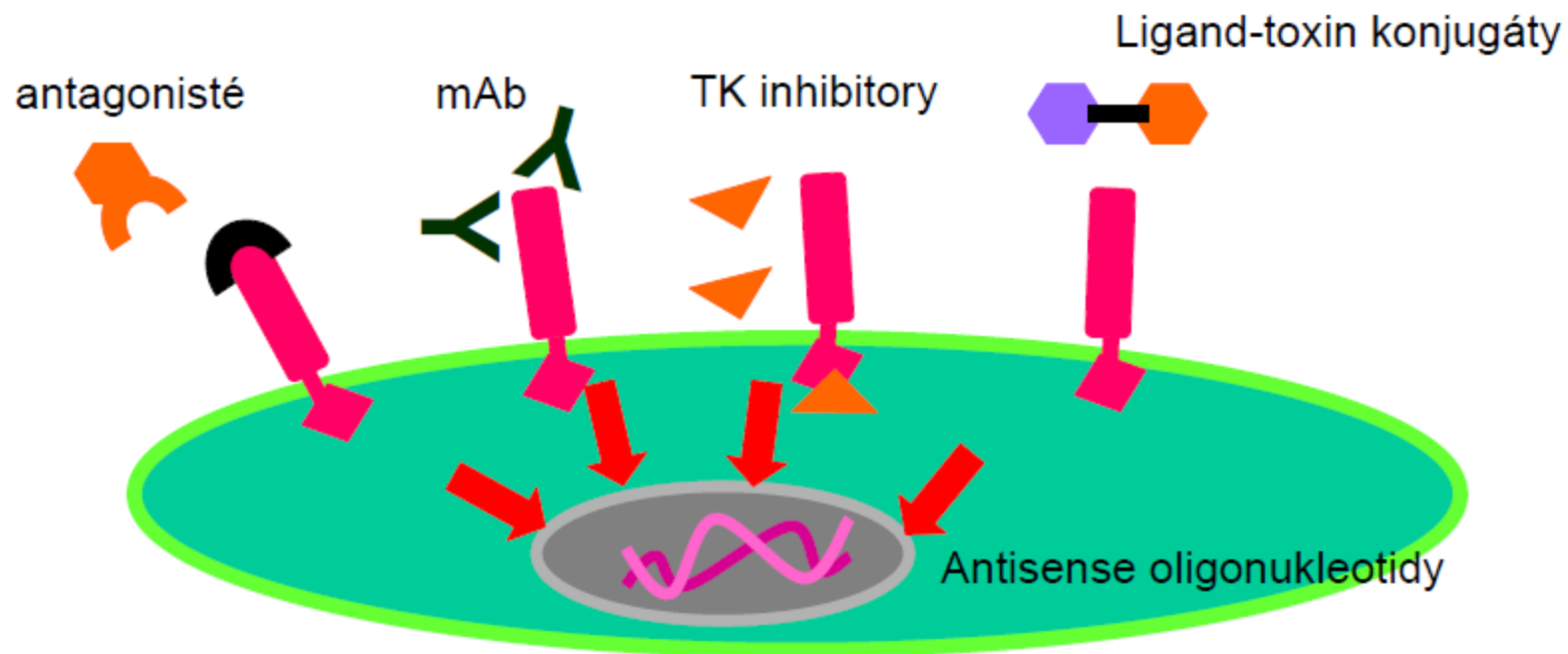


Obr. 11.5.9. Konjugované protilátky. Terapeutická účinnost monoklonálních protilátek může být umocněna konjugací s radionuklidy, chemoterapeutiky, toxiny či enzymy, které lokálně v místě tumoru katalyzují přeměnu netoxického substrátu na toxický produkt.

Přehled mAb používaných v terapii nádorových onemocnění

generický název	obchodní přípravek	cílová struktura	použití
trastuzumab	Herceptin	HER-2-neu	Ca prsu
cetuximab	Erbitux	EGFr	NSCLC, ORL
bevacizumab	Avastin	VEGF	různé nádory
rituximab	Mabthera	CD-20	NHL, B-CLL
ibritumomab	Zevalin	(⁹⁰ Yt) CD-20	NHL
tositumomab	Bexxar (¹³¹ I)	(¹³¹ I) CD-20	NHL
epratuzumab		CD-22 human.	NHL
apolizumab		HLA-DR	NHL
alemtuzumab	MabCampath	CD-52	B-CLL
gemtuzumab	Mylotarg	CD-33	AML
oregovomab	Ovarex	CA-125	Ca ovaria
edrecolomab	Panorex	CO-17-1A	Ca kolorekta
panitumomab		EGFr	Ca ledvin (RCC)

Strategie cílené léčby



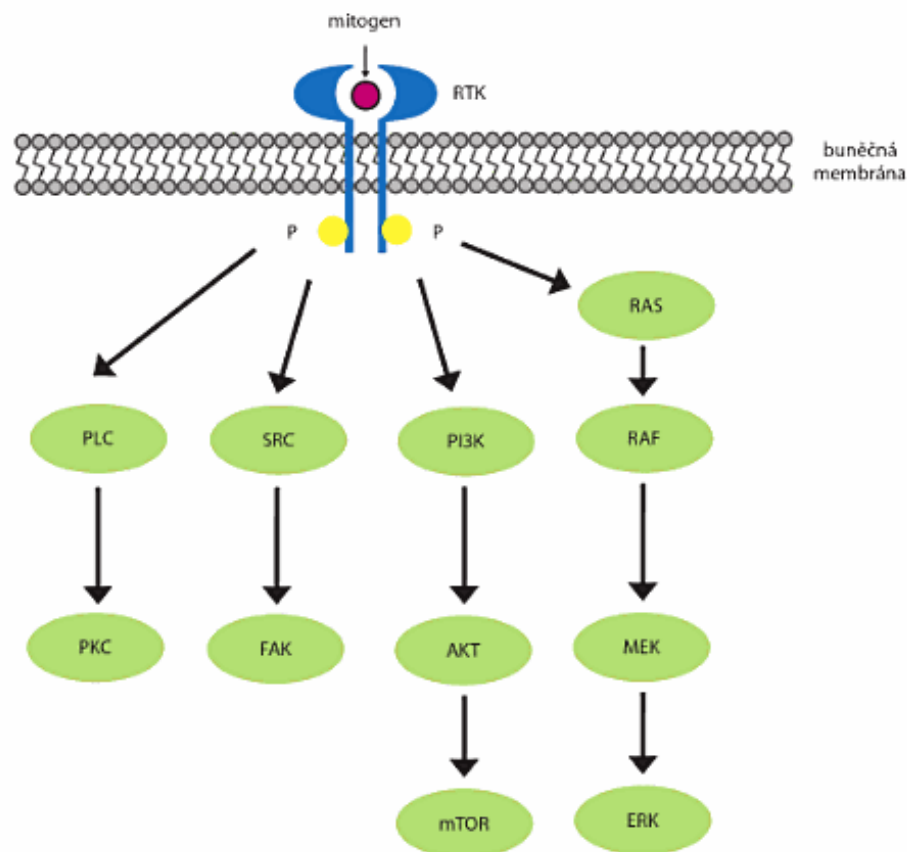
Cílená léčba: terapie cílená na nádorové buňky – inhibice proliferace

Inhibice receptorových tyrozinkináz (RTK)

RTK představují klíčové receptorové struktury extracelulárních mitogenních signálů (růstových faktorů)

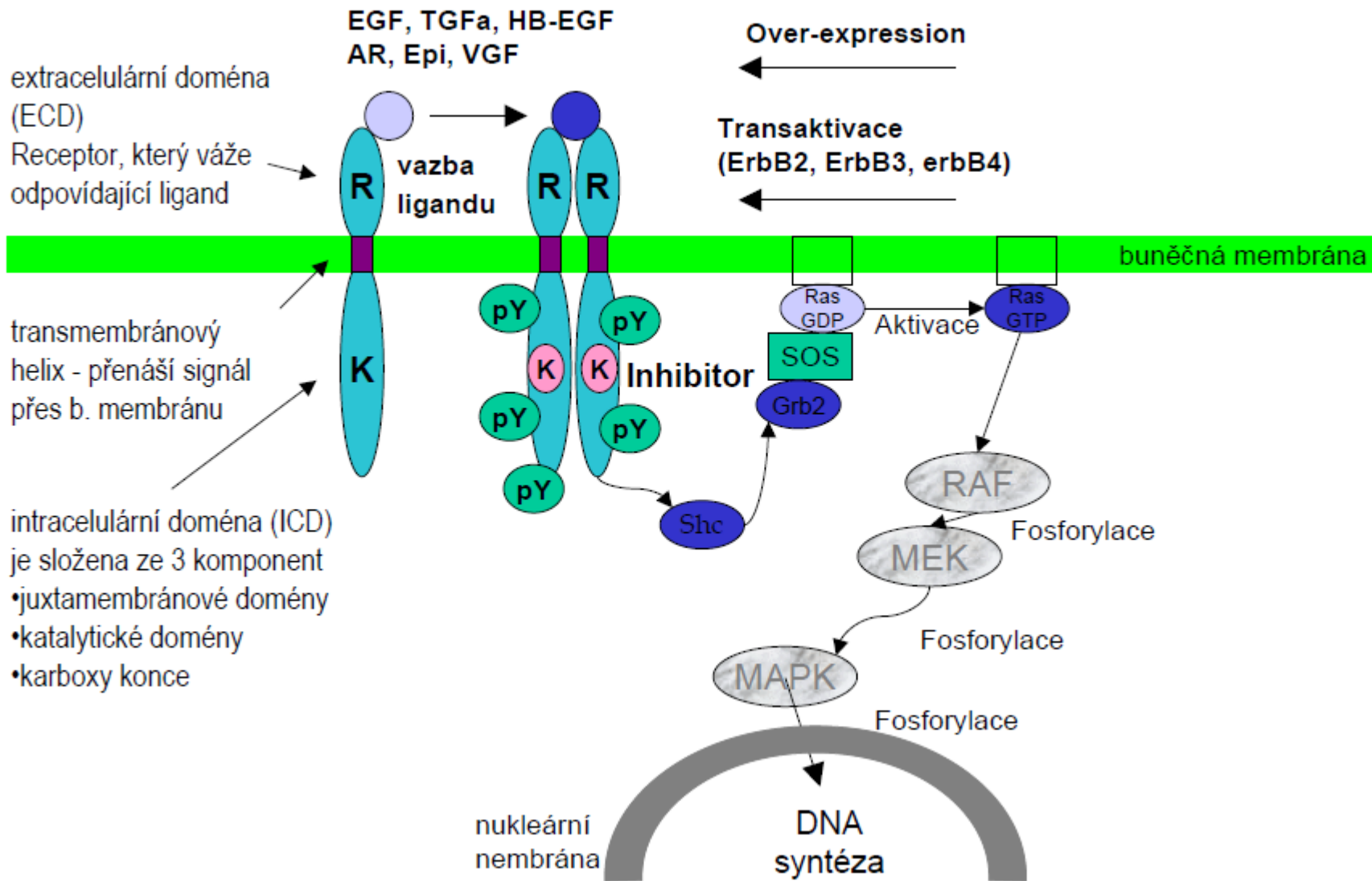
Monoklonální protilátky jsou zacílené na extracelulární receptorovou část RTK.

Nízkomolekulární tyrozinkinázové Inhibitory (TKI) blokují intracelulární tyrozinkinázovou doménu RTK.



Obr. 38 Signální dráhy aktivované receptorovými tyrozinkinázami (RTK)

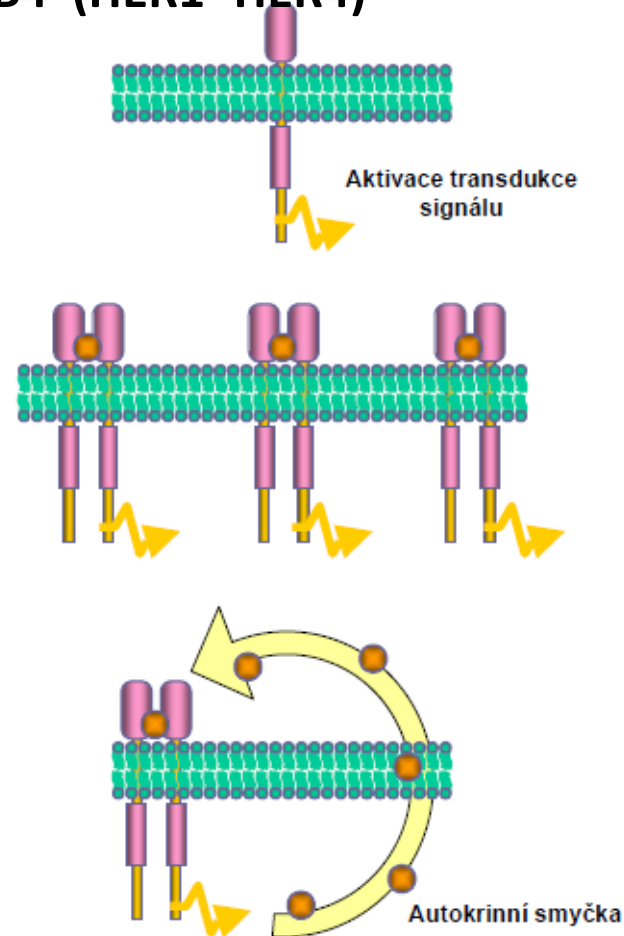
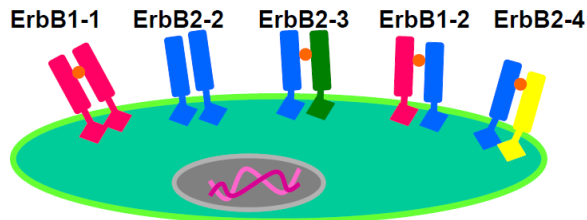
Cílená léčba: terapie cílená na nádorové buňky – inhibice proliferace



Receptorová rodina ErbB a nádorová onemocnění

ErbB jsou receptory typu 1 tyrozinkinázové rodiny, představují 4 transmembránové glykoproteiny ErbB1 -ErbB4 (HER1 -HER4)

- Mutace proteinu (např. EGFRvIII— konstitutivně aktivní delece mutce nemá většinu z extracelulární domény – ECD)
- Genetické změny jejichž výsledkem je overexprese buď normálních nebo konstitutivně aktivních receptorů
- Produkce EGF nebo TGF- α nádorovou buňkou: vznik autokrinní smyčky vedoucí ke konstitutivní aktivaci ErbB-1



Cílená léčba: terapie cílená na nádorové buňky – inhibice proliferace

Tab. 7 Přehled vybraných receptorových tyrozinkináz

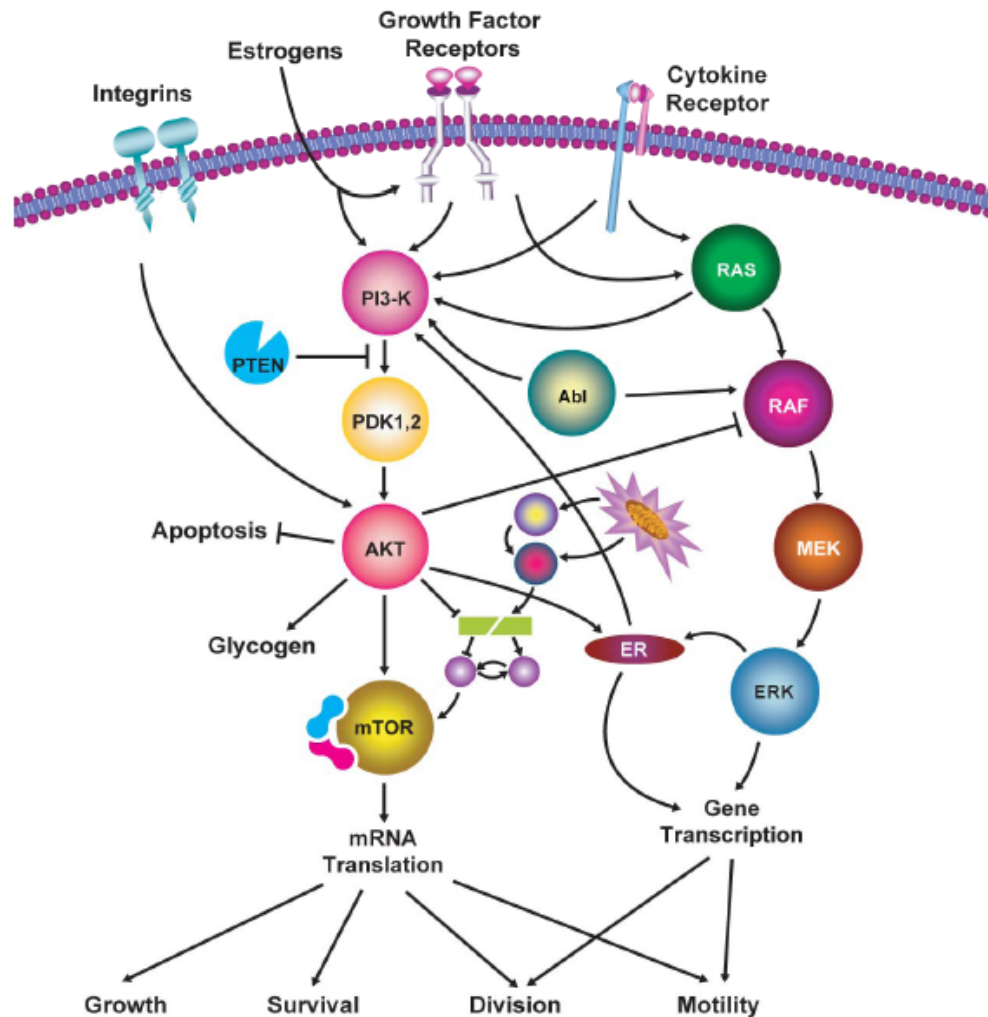
RTK		ligand		malignity s prokázanou deregulací RTK (overexprese, mutace)
EGFR/ ERBB1/ HER1	<i>epidermal growth factor receptor /avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog/human epidermal growth factor receptor</i>	EGF		
ERBB2/ HER2/ NEU	<i>neuroblastoma/glioblastoma derived oncogene homolog</i>	nev liga		
MET	<i>hepatocyte growth factor receptor</i>	HGF		
IGF1R	<i>insulin-like growth factor receptor</i>	IGF		
PDGFR	<i>platelet-derived growth factor receptor</i>	PD		
FGFR	<i>fibroblast growth factor receptor</i>	FGF		
FLT3	<i>FMS-like tyrosine kinase</i>	FLT liga		
KIT/SCFR CD117	<i>stem cell factor receptor</i>	SCF MG		
FLT1/ VEGFR1	<i>FMS-like tyrosine kinase/vascular endothelial growth factor receptor</i>	VEG		
KDR/ VEGFR2/ FLK1	<i>kinase insert domain receptor/fetal liver kinase</i>	VEG		
CSF1R/ c-FMS CD115	<i>colony stimulating factor 1 receptor /feline McDonough sarcoma viral (v-FMS) oncogene homolog</i>	CSF1 / M-CSF	<i>colony stimulating factor 1/ macrophage-colony stimulating factor</i>	karcinom prsu, ovaria, endometria, plic, prostaty, pankreatu, ledvin

Tab. 10.3.4. Frekvence exprese EGFR1 v lidských nádorech.

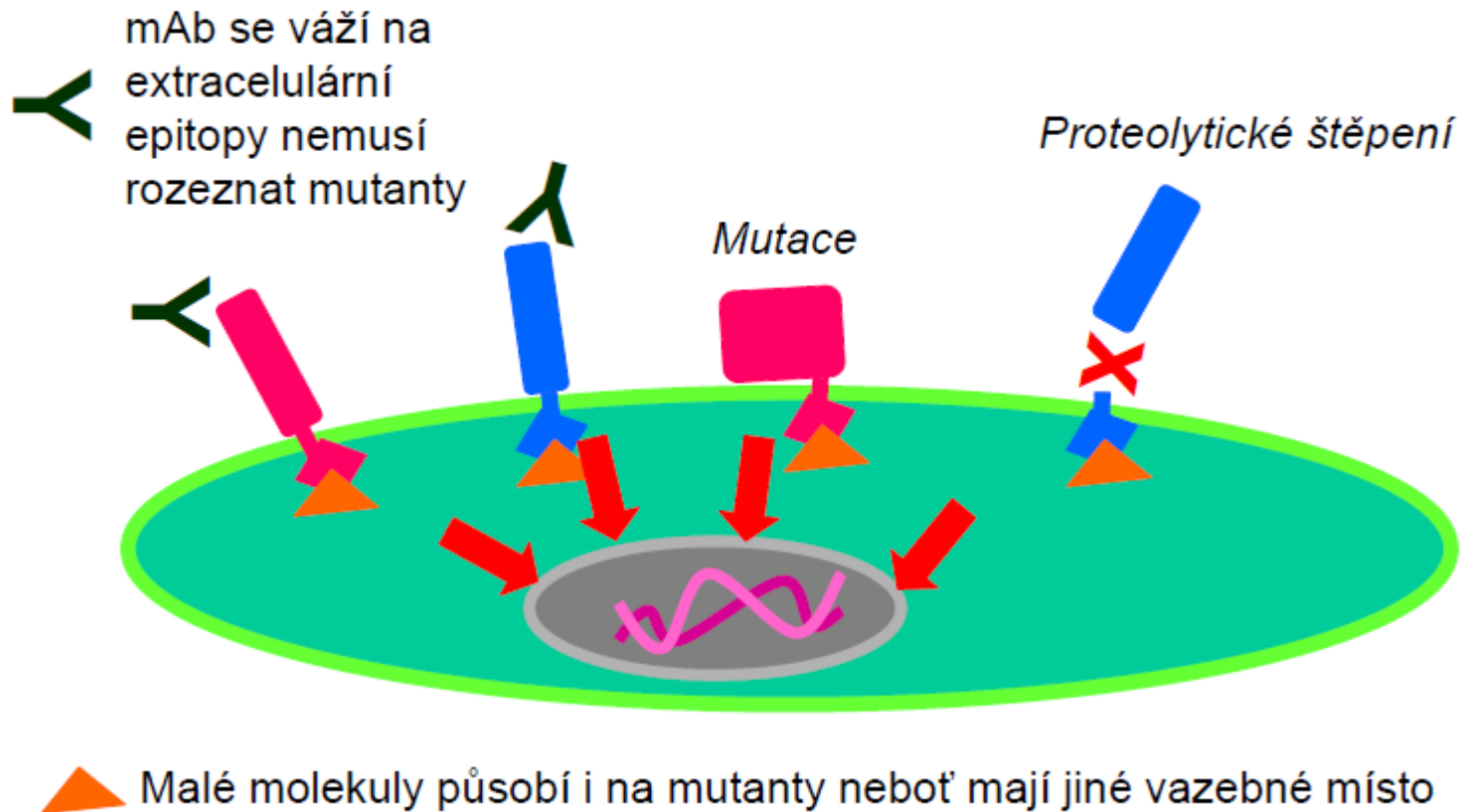
Lokalizace tumoru	% tumorů exprimujících EGFR1
hlava a krk	80–100
prsa	14–91
ledviny	50–90
plíce	40–80
tlusté střevo	25–77
ovarium	35–70
prostata	39–47
gliomy	40–63
pankreas	30–50
močový měchýř	31–48

Klener, 2010

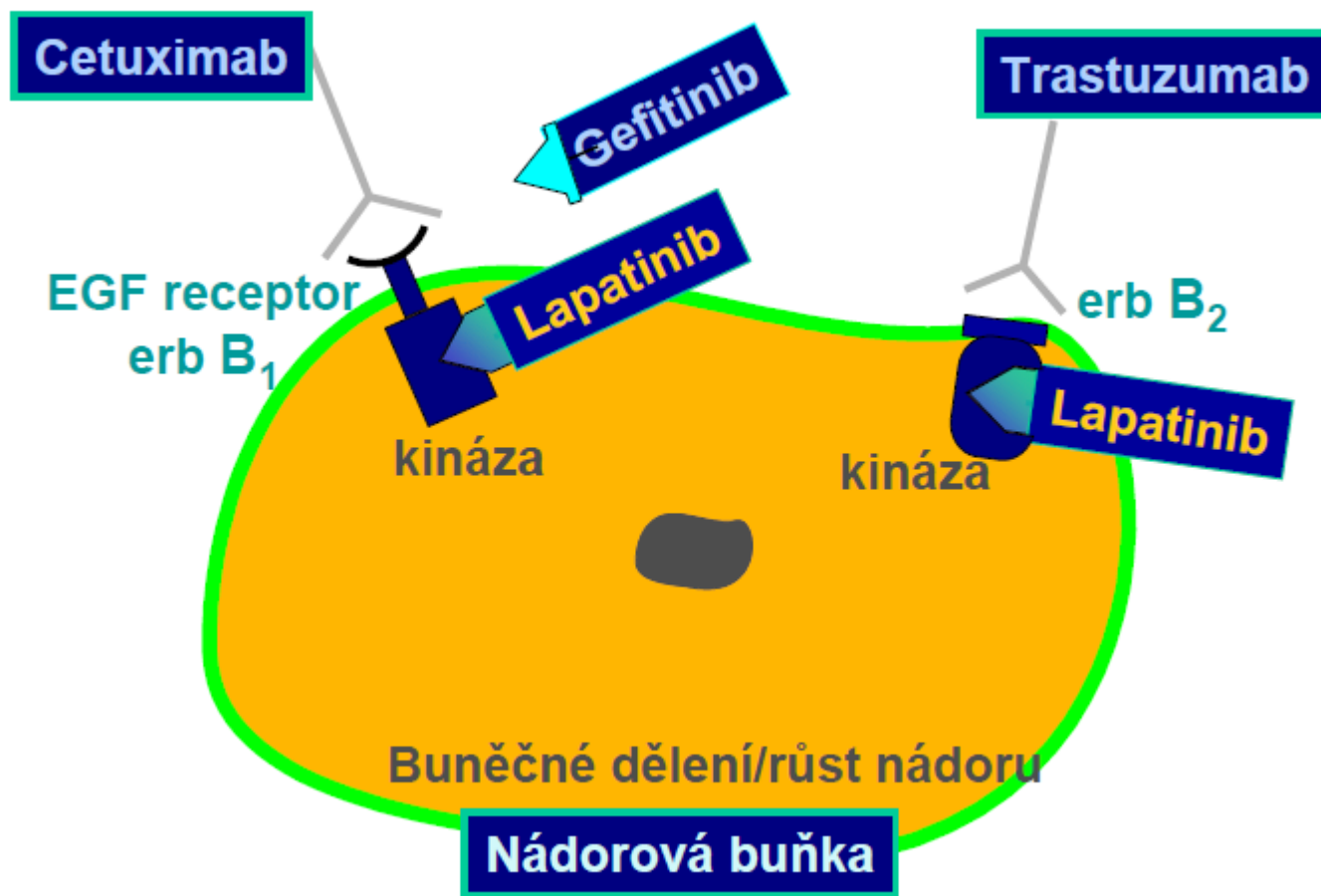
Cross-talk s dalšími onkogenními signálními drahami



Cílená léčba: terapie cílená na nádorové buňky – inhibice proliferace



Duální inhibice kináz



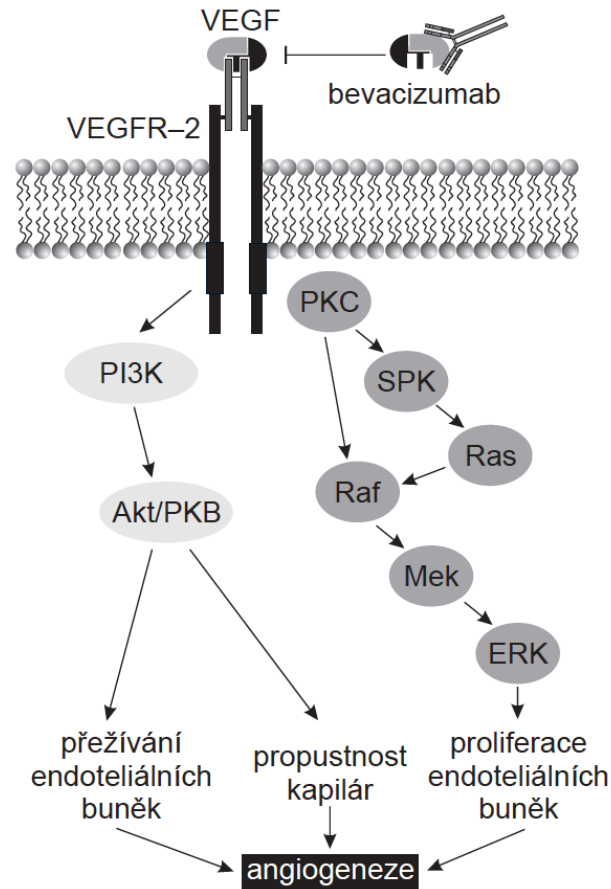
Cílená léčba: terapie cílená na nádorové buňky – inhibice proliferace

Tab. 8 Přehled inhibitorů RTK a PTK

inhibitory s převážným účinkem na EGFR/ERBB/HER		
gefitinib	Iressa	EGFR/ERBB1/HER1
erlotinib	Tarceva	EGFR/ERBB1/HER1
lapatinib	Tyverb	EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU, ERK1, ERK2, AKT
BIBW-2992	Tovok	EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2/NEU
canertinib	–	pan-ERBB
neratinib	–	ERBB2/HER2/NEU
vandetanib	Zactima	EGFR/ERBB1/HER1, VEGFR
Inhibitory s převážným účinkem na VEGFR jsou uvedeny v kapitole 11.1.2.		
multikinázové inhibitory		
imatinib	Glivec	BCR-ABL, KIT
dasatinib	Sprycel	BCR-ABL, KIT, PDGFR
nilotinib	Tasigna	BCR-ABL, KIT, PDGFR
bosutinib	–	BCR-ABL, SRC
sunitinib	Sutent	VEGFR1–3, PDGFRA/B, KIT, RET, CSF1R
sorafenib	Nexavar	VEGFR1–3, PDGFRB, RAF (CRAF, BRAF, včetně mutovaných BRAF), KIT, RET, FLT3
lestaurtinib	–	FLT3, JAK2, NTRK1/TRKA, NTRK3/TRKC
tandutinib	–	FLT3, PDGFR, KIT

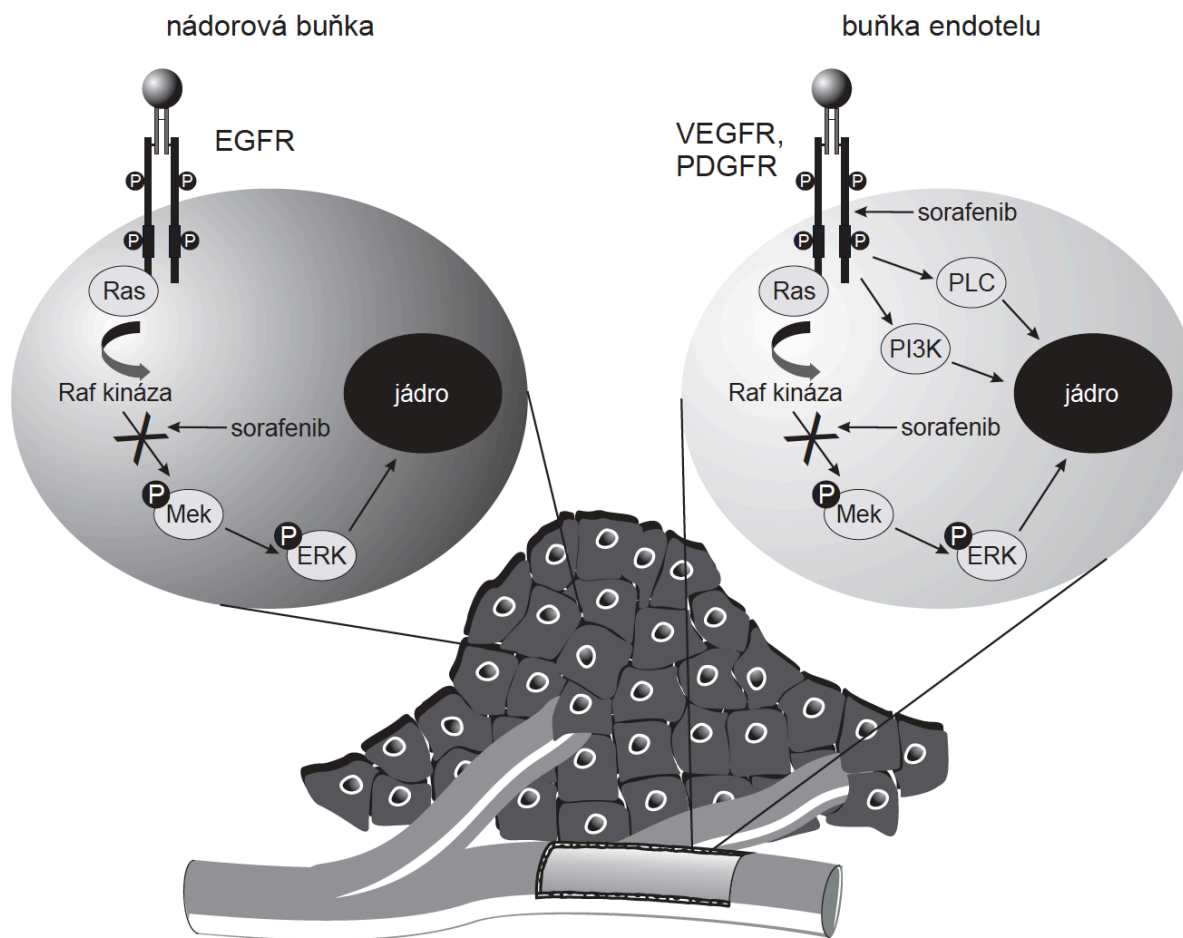
Klener, 2010

Cílená léčba: terapie cílená na nádorové buňky – inhibice angiogeneze



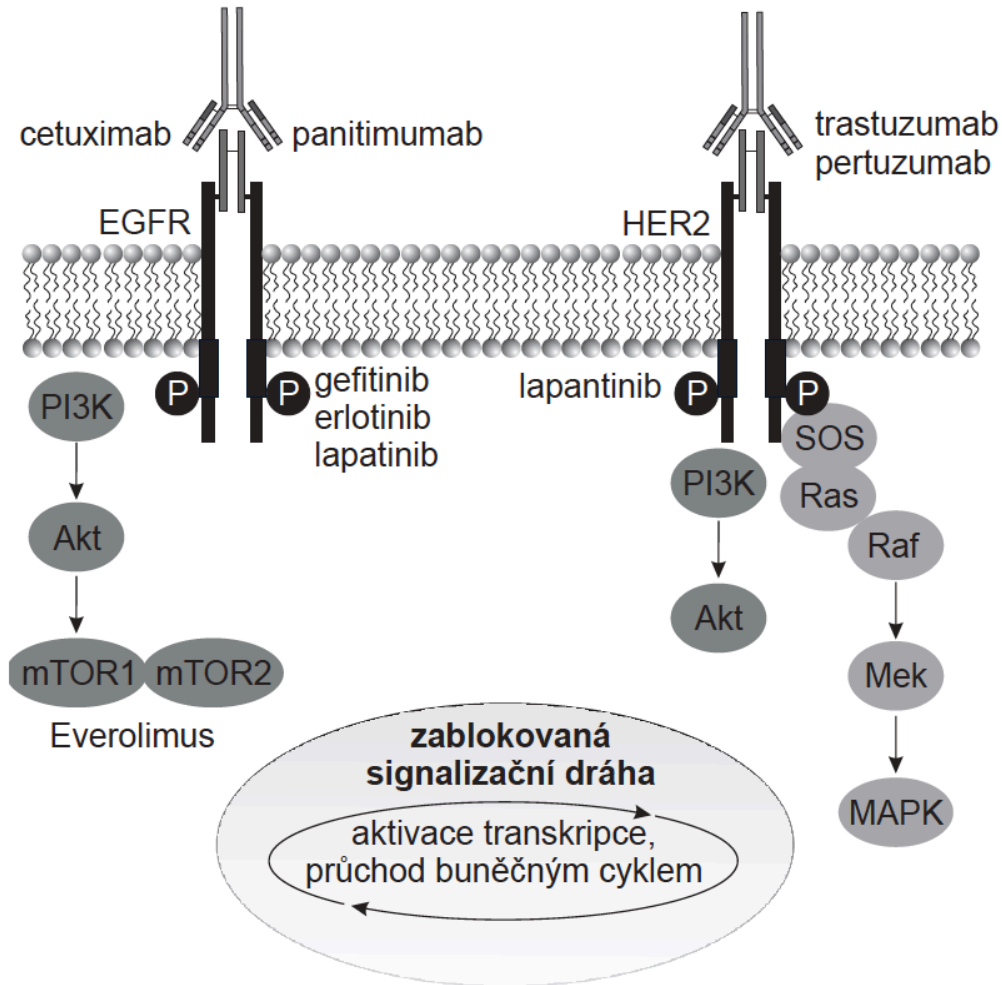
Obr. 11.5.8. Mechanismus účinku monoklonální protilátky bevacizumab. Bevacizumab váže VEGF, čímž zamezuje jeho interakci s příslušným receptorem a komplexně inhibuje neoangiogenezi v nádorové tkáni.

Sorafenib – duální inhibitor RAF kinázy a VEGFR*



Obr. 11.5.13. Mechanismus účinku duálního inhibitoru sorafenibu. Sorafenib specificky inhibuje tyrozinkinázové domény receptorů pro angiogenní faktory (VEGFR, PDGFR, FGFR2) nacházející se na podpůrných endotelových buňkách. Zároveň v rámci signálních drah aktivovaných onkoproteinem Ras blokuje zástupce kinázové rodiny Raf, kteří přenášejí důležité mitogenní signály v nádorových buňkách. Jejich inhibicí je pozastavena proliferace a buňka je nasměrována do apoptózy.

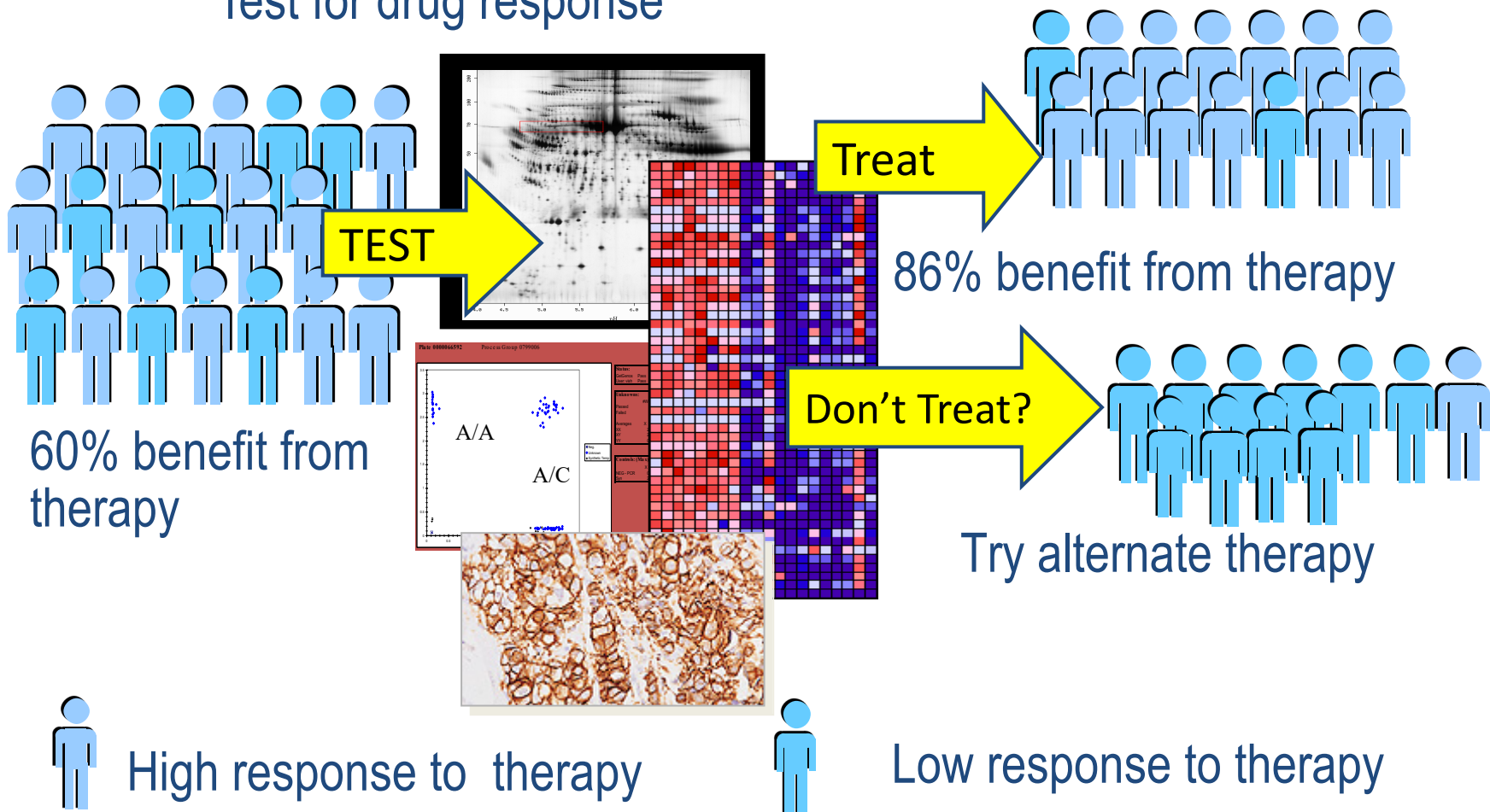
Schematické znázornění strategií cílené léčby



Obr. 11.5.12. Strategie cílené terapie v rámci EGFR a Her2 signální dráhy. Extracelulární doména receptorových tyrozin kináz je inhibována účinkem monoklonálních protilátek. V případě aktivační mutace intracelulární tyrozin kinázové domény receptorů jsou účinné pouze nízkomolekulární inhibitory.

Cílená léčba: prediktivní onkologie: individualizace léčby

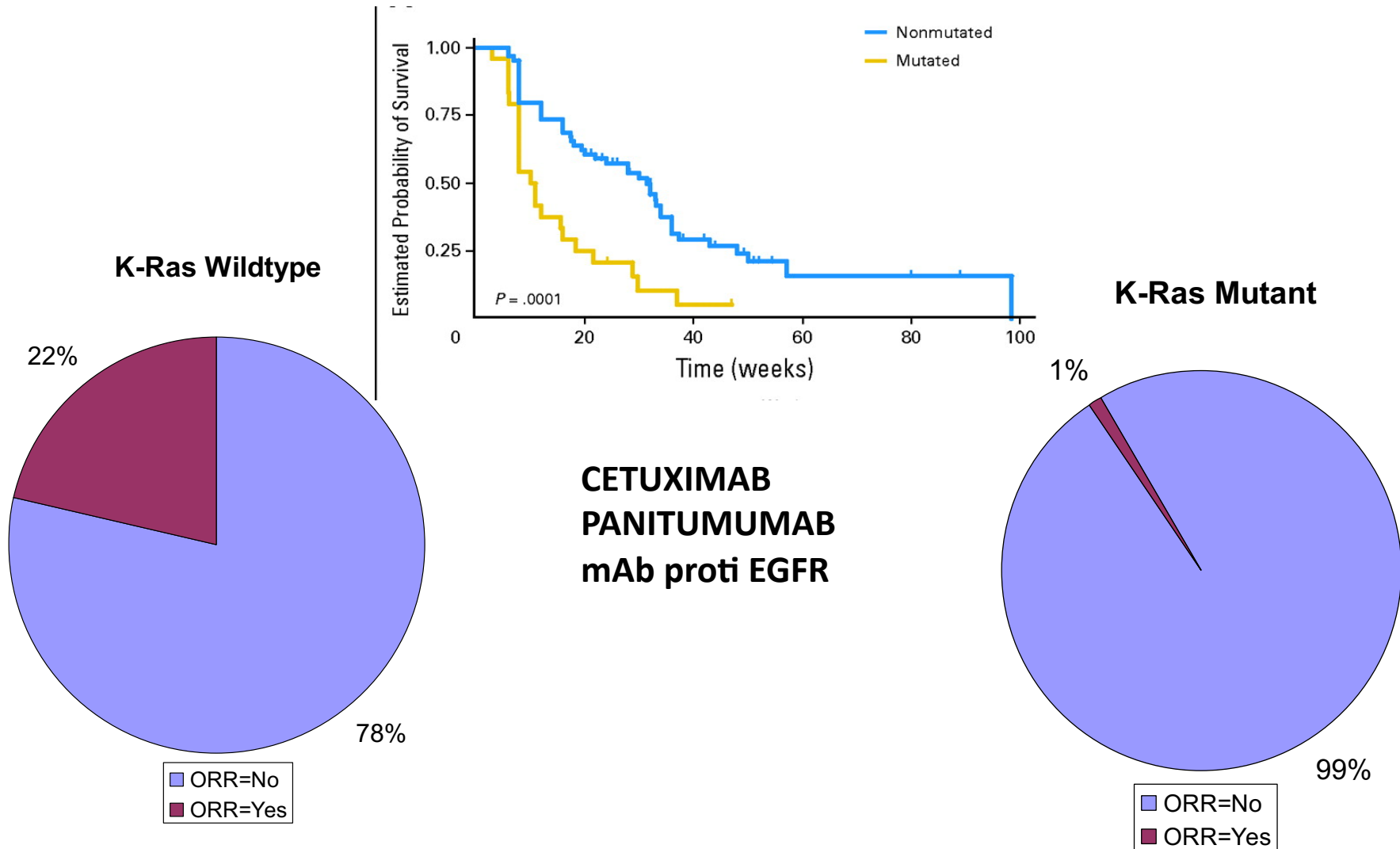
Test for drug response*



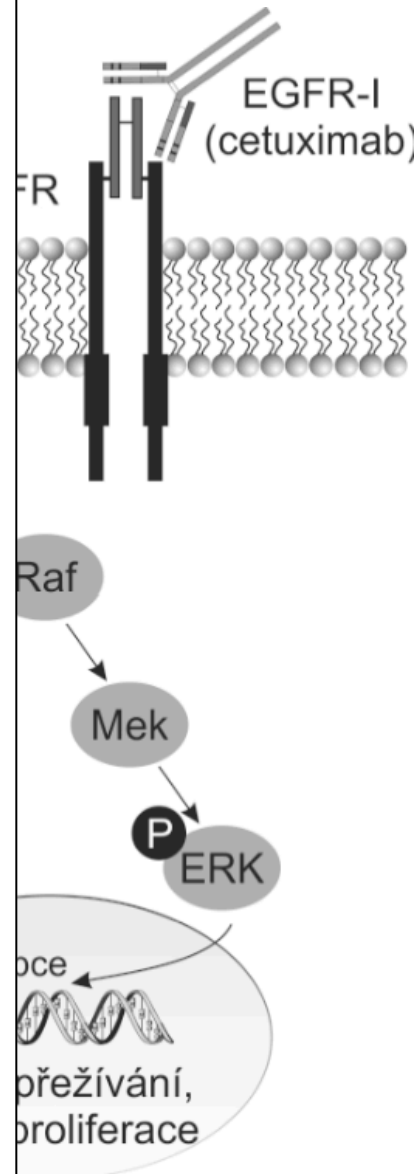
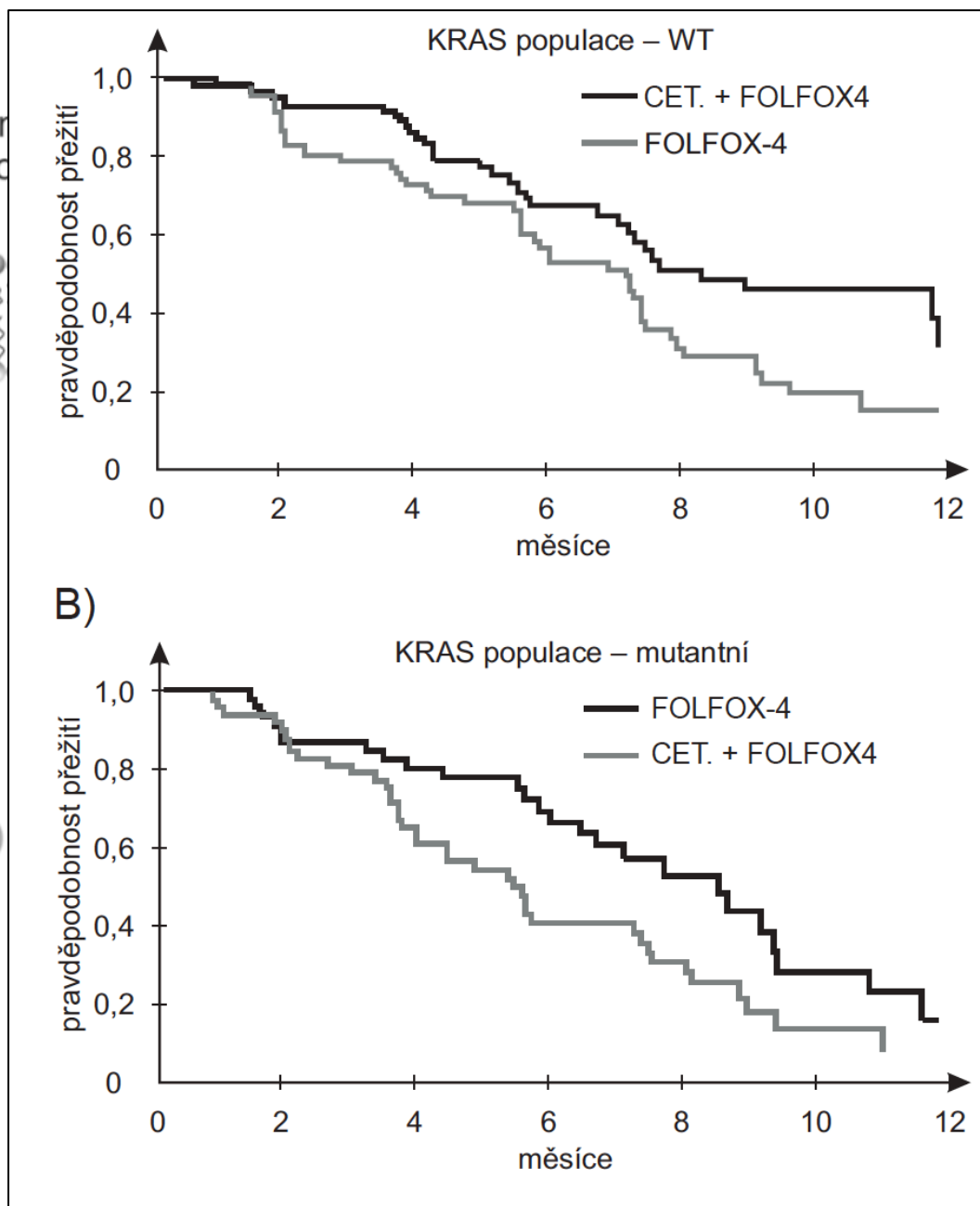
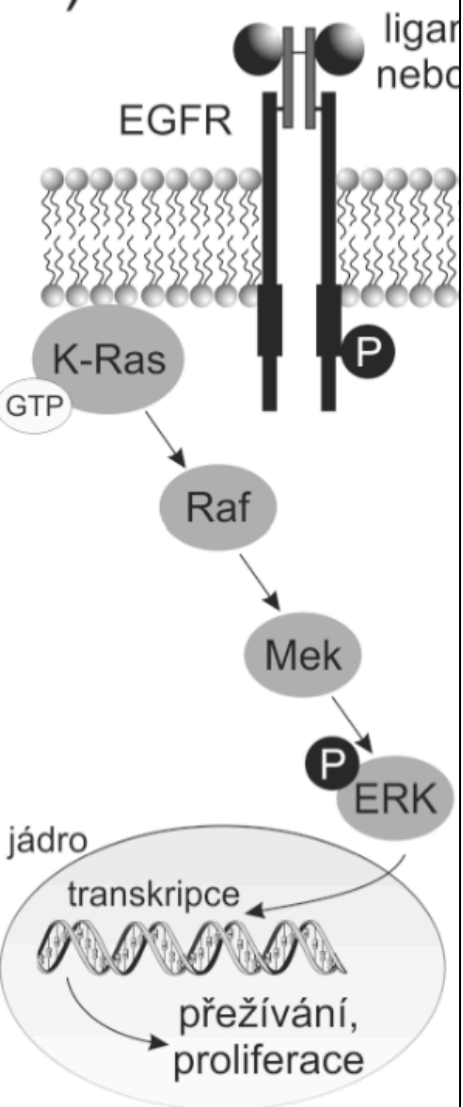
* Specific blood, tissue or imaging marker that can be used to prospectively identify patients for efficacy, safety and/or dose

Cílená léčba: prediktivní onkologie: individualizace léčby

Results: *K-Ras* Mutation and OVERALL RESPONSE RATE



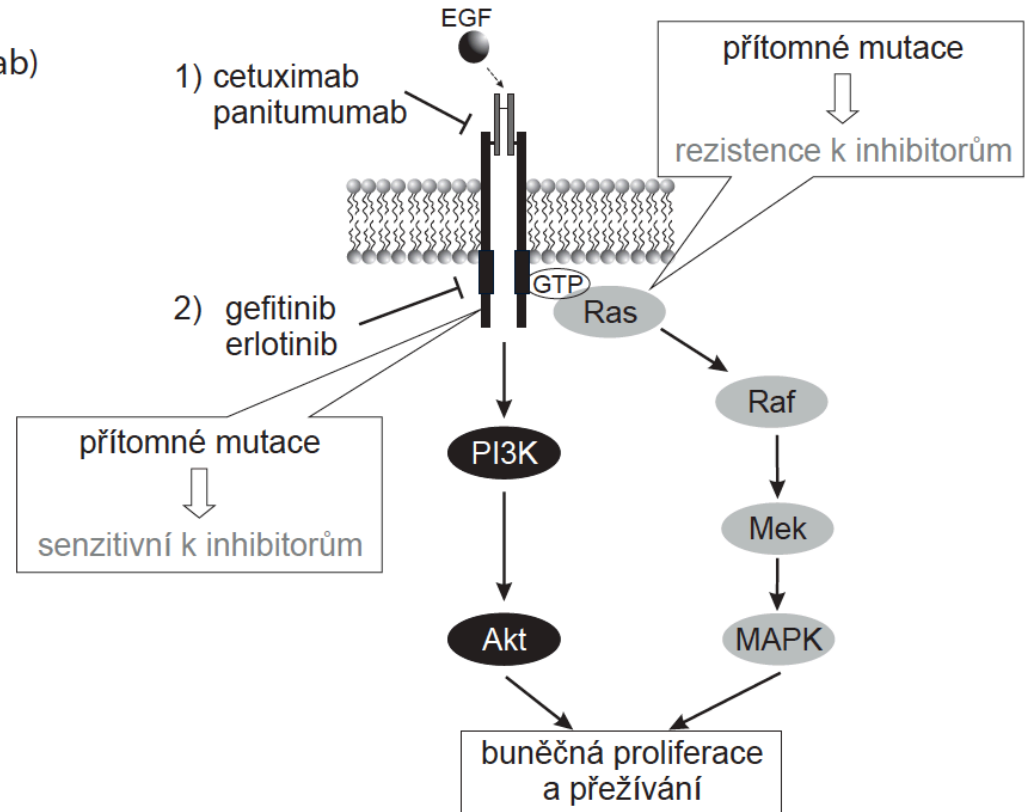
A)



Další příklady prediktivních biomarkerů – companion diagnostics

Obr. 10.3.30. Způsoby terapeutické inhibice EGFR.

- 1) Monoklonální protilátky (cetuximab, panitumumab) používané v terapii kolorektálního karcinomu.
- 2) Nízkomolekulární inhibitory (gefitinib, erlotinib) aplikované u nemalobuněčného karcinomu plic.



Nemalobuněčný karcinom plic a mutace EGFR – erlotinib, gefitinib
Maligní melanom a mutace V600E genu BRAF – vemurafenib
GIST a mutace KIT a PDGFRA – imatinib a sunitinib



**"Here's my
sequence..."**

Moderní transportní systémy léčiv: lipozomy a nanočástice

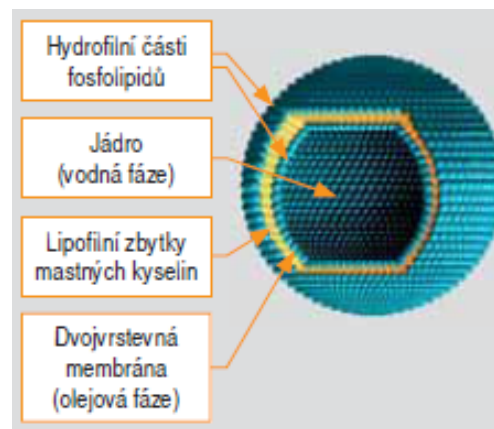
Ideální nano- transportní systém zajistí, že konjugát léčiva a transportního systému doručí léčivo do specifického místa účinku.

Lipozomy a nanočástice jsou účinné technologie pro racionální transport cytostatik v terapii nádorových onemocnění.

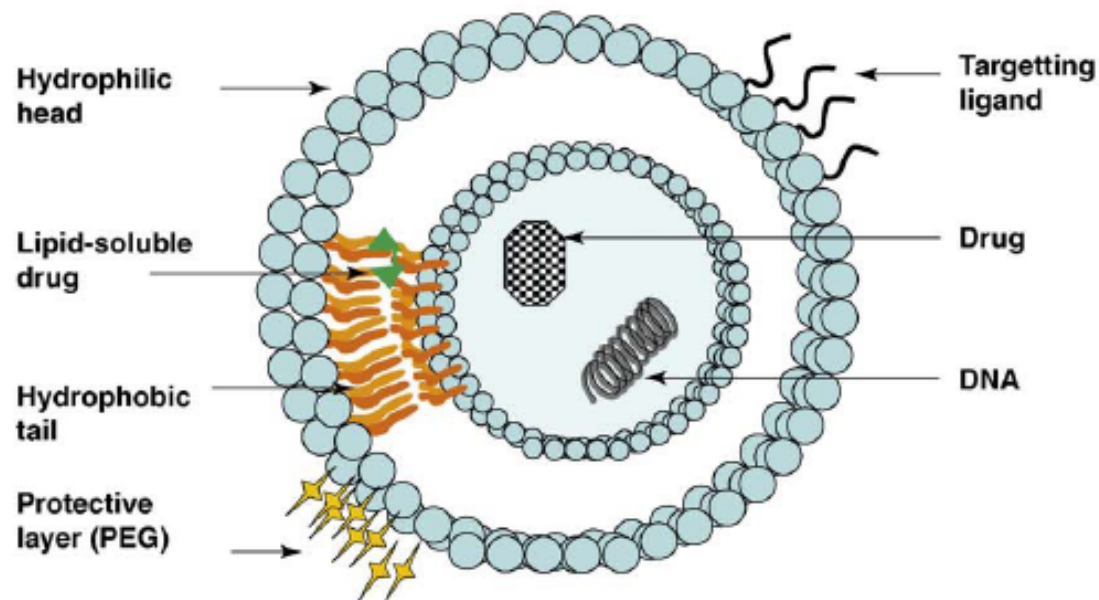
Jejich užití zlepšuje farmakokinetické vlastnosti, kontrolované a prodloužené Uvolňování léčiva a především nižší systémovou toxicitu.

Do praxe zaveden **lipozomální Doxil** (doxorubicine), nanočásticový na albumin vázaný Paclitaxel – **nab Abraxane**

Lipozomy jsou to částice tvořené fosfolipidy o velikosti 0,6–2 μm s tloušťkou membrány 5 nm. Jádro i povrch lipozomu je hydrofilní, vnitřek membrány tvoří lipofilní zbytky mastných kyselin fosfolipidů. Léčivo je možné umístit podle jeho povahy do jádra nebo do membrány lipozomu



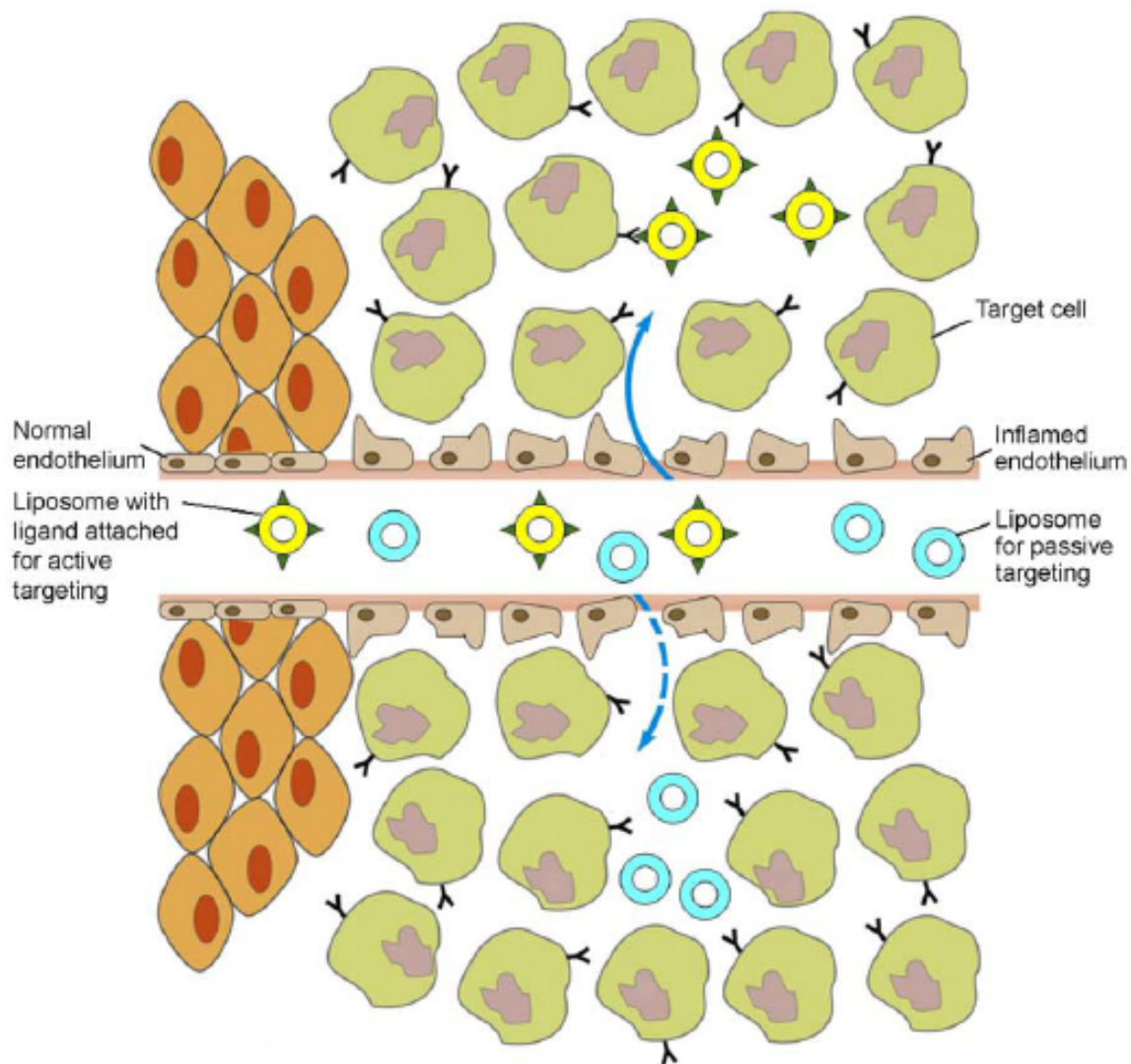
Moderní transportní systémy léčiv: lipozomy a nanočástice



TRENDS in Pharmacological Sciences

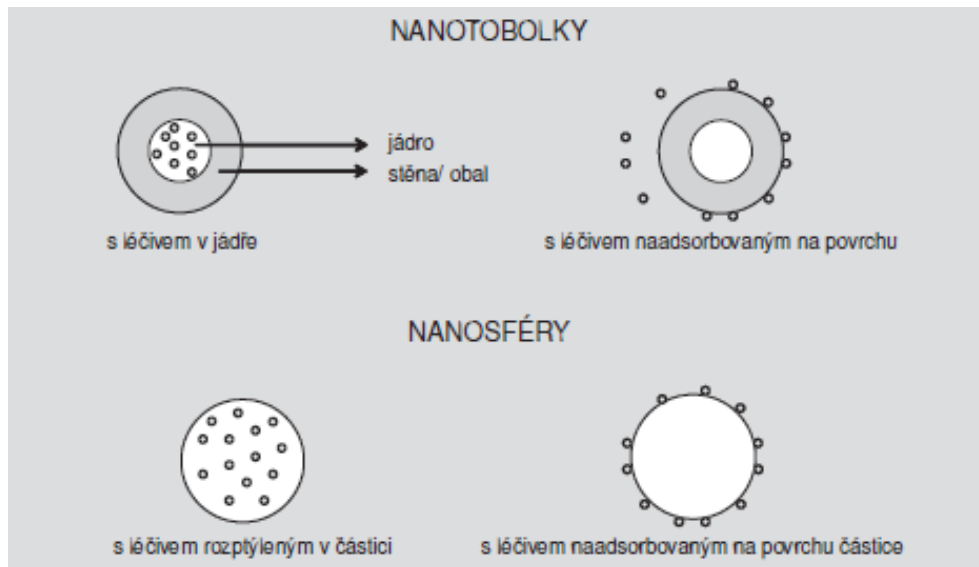
Úpravou povrchu lipozomů, např. **polyethylenglykolem (PEG)**, se **prodloužila jejich cirkulace v krevní plazmě** a částečně se vyřešil problém s jejich vychytáváním jako cizorodých částic retikuloendoteliárním systémem. V praxi se používají léky s obsahem daunorubicinu a doxorubicinu jako parenteralia ve farmakoterapii Kaposiho sarkomu, s amfotericinem B při léčbě invazivních plísňových infekcí, s obsahem virionů inaktivované hepatitidy A jako očkovací látka proti hepatidě A, při terapii syndromu dechové nedostatečnosti u předčasně narozených dětí s obsahem lyofilizátu z hovězích plic, s ekonazolem při lokálním ošetření plísňových kožních chorob.

Lipozomy: aktivní a pasivní transport



Nanočástice

V současnosti je největší pozornost věnována nanočásticím. Svou velikostí 60–300 nm leží nanočástice na subcelulární úrovni a mohou se proto jako lékové mininosiče cíleně usměrnit do orgánů, tkání, buněk a nemocných částí těla, které zůstávají jiným lékovým formám nedostupné. Jsou určeny pro cílené uvolňování a působení léčiva při perorálním, parenterálním i lokálním podání, pro aplikaci do oka i nosu. Volbou metody přípravy a aktivizací povrchu nanočástic je možné je nasměřovat na různé cíle. Očekává se od nich využití při cíleném transportu cytostatik, specifickém doručení antibiotik a antiparazitik, v perorálních lékových transportních systémech pro inzulín, proteiny, geny, pro vakcíny i při topické aplikaci.



Solid lipids nanočástice

Polymerové nanočástice

PLA - polylactid

PLGA - poly(D,L-lactide-co-glycolide)

PEG - polyethylenglykol

Zlaté nanočástice

Albuminové nanočástice

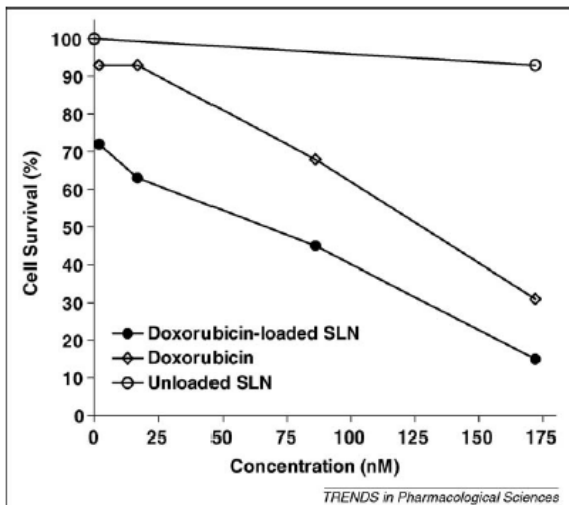


Figure 3. Benefits of SLNs in doxorubicin delivery. The cytotoxicity of free doxorubicin, doxorubicin-loaded SLNs and unloaded SLNs at different concentrations towards HT-29 colorectal cancer cells after 72-h exposure is shown. Doxorubicin-loaded SLNs showed the highest toxicity, offering more potent treatment than conventional free doxorubicin. Unloaded SLNs did not induce any significant toxicity, which confirms that they are a safe carrier *in vitro* [19].

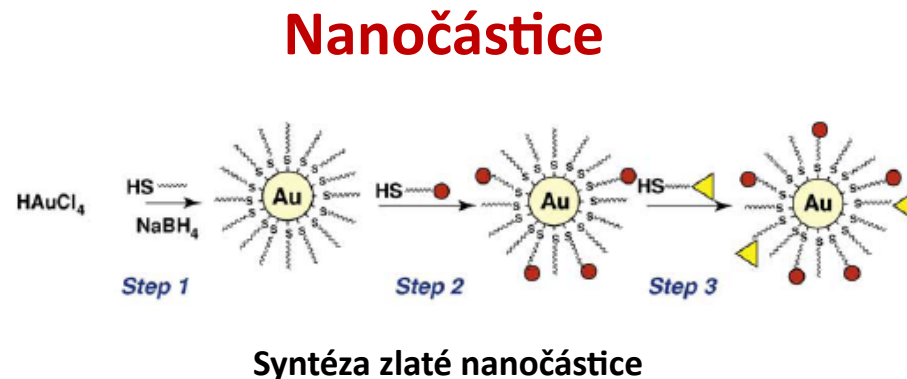


Table 2. Representative examples of studies using drug-carrying nanoparticles^a

NP polymer	Drug	Study findings
PLGA [55]	Doxorubicin	A single intravenous injection of doxorubicin conjugated to PLGA NP exhibited tumour suppression comparable to that by daily injection of free doxorubicin over 12 days; thus, the NP formulation was much more potent and longer-lasting than conventional free doxorubicin
PLGA [51]	Dexamethasone	A single administration produced at least 14 days of sustained drug release; clinical application in suppressing glial cell proliferation on implanted electrodes for neurophysiological investigations into neural activity
PLA [56]	Thyrotropin-releasing hormone	Intranasal delivery through olfactory neurons to reach the brain; tested for an anticonvulsant in an animal seizure model; clinical application of peptide delivery to the brain without crossing the blood-brain barrier
PLA-TPGS/MMT NP [57]	Docetaxel	Much greater cytotoxic potency to cancer cells than Taxotere [®] (current clinical form of docetaxel)

^aNP, nanoparticle; PLA-TPGS/MMT NP, poly(lactide)-D- α -tocopheryl poly(ethylene glycol) 1000 succinate copolymer incorporated in montmorillonite medical clay.

Nanočástice

Box 2. Potential therapeutic opportunities for nanoscale drug delivery in diseases other than cancer

Nanocarrier	Drug	Disease	Advantages
SLNs [60]	Insulin	Diabetes mellitus	Pulmonary administration possible; an inhaler or nebulizer replaces a daily regimen of subcutaneous injections, increasing patient satisfaction and compliance
Liposomes [61]	Vasoactive intestinal peptide (VIP)	Hypertension	Potential new treatment for hypertension using VIP, which is limited by rapid degradation in blood by first-pass hepatic circulation
Liposomes (Ambisome®) [62]	Amphotericin B	Fungal infections	Reduced renal toxicity and greater efficacy in treating fungal infections; also used to treat other parasitic infections
Gold nanoparticles [63]	Ciprofloxacin	Bacterial infections such as urinary tract infections, cystitis, sinusitis and respiratory tract infections	Sustained release over a number of hours and greater local concentrations of the free drug at sites of pathology because of the permeation and retention effect
PLGA nanoparticles [64]	Rifampicin	Tuberculosis	Sustained release over a period of days, increasing patient compliance because medication can be taken weekly instead of daily over a period of 6 months
PLGA nanoparticles [65]	Benzocaine	Pain relief	Parental administration possible; only a single dose is required for a prolonged effect
SLNs [66]	Clozapine	Schizophrenia	Higher clozapine concentrations across the blood-brain barrier compared to clozapine solution

Malam et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2009

Albuminové nanočástice

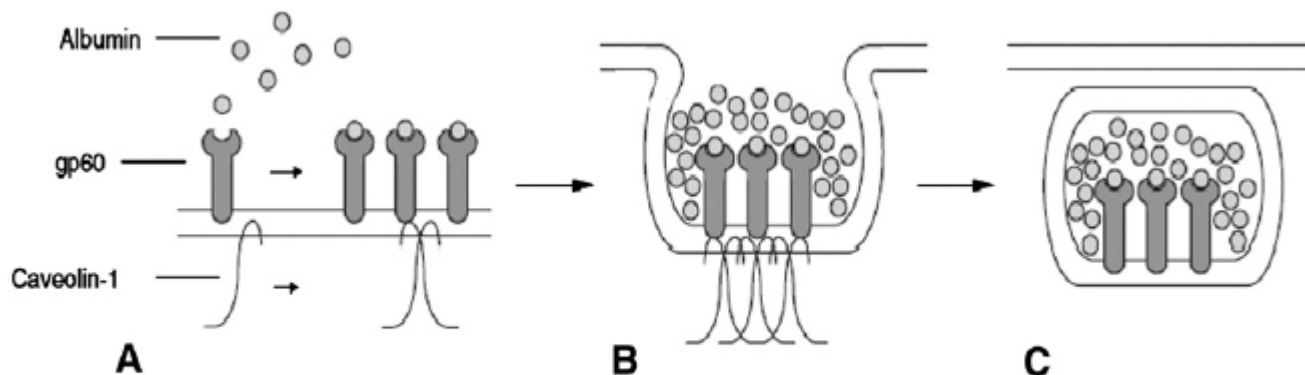


Fig. 1. Albumin receptor-mediated uptake of intravascular constituents and transcytosis across the vascular endothelium. A) Albumin receptor (gp60) binds albumin which in turn results in binding the induction of caveolin-1; B) caveolin-1 induces membrane budding and internalization, trapping free and protein-bound plasma constituents; C) formation of caveolae, leading to transcytosis and extravascular deposition of the caveolae contents.

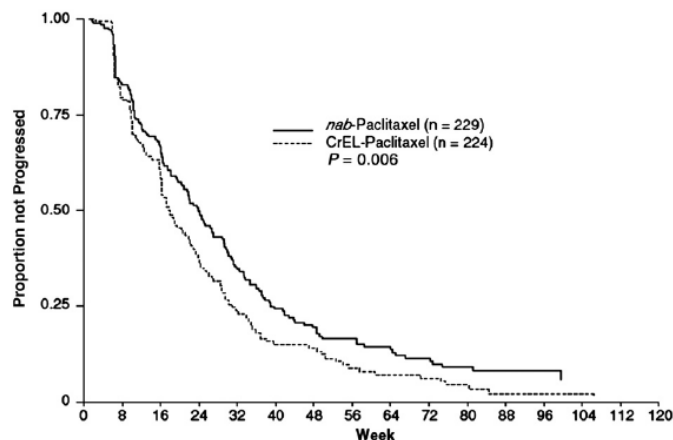


Fig. 5. Time to disease progression in a phase III trial of nab-paclitaxel versus CrEL-paclitaxel.

Abraxane je první léčivo založené na nanočásticovém transportu vazbou na albumin (nab). nab Paclitaxel má proti volnému paclitaxelu delší poločas a proti rozpuštěnému Cremophor EL, ve kterém je paclitaxel podáván nezpůsobuje hypersenzitivitu.

IMUNOTERAPIE

Imunoterapie představuje takový způsob léčby, kdy k navození léčebného účinku využíváme buňky nebo molekuly imunitního systému.

Mezi imunoterapii můžeme řadit také léčebnou vakcinaci, která navozuje specifickou imunitní odpověď vůči onemocnění, které propuklo již před začátkem vakcinace.

Naopak preventivní vakcinaci, kdy očkování provádíme před propuknutím onemocnění, mezi imunoterapii neřadíme.

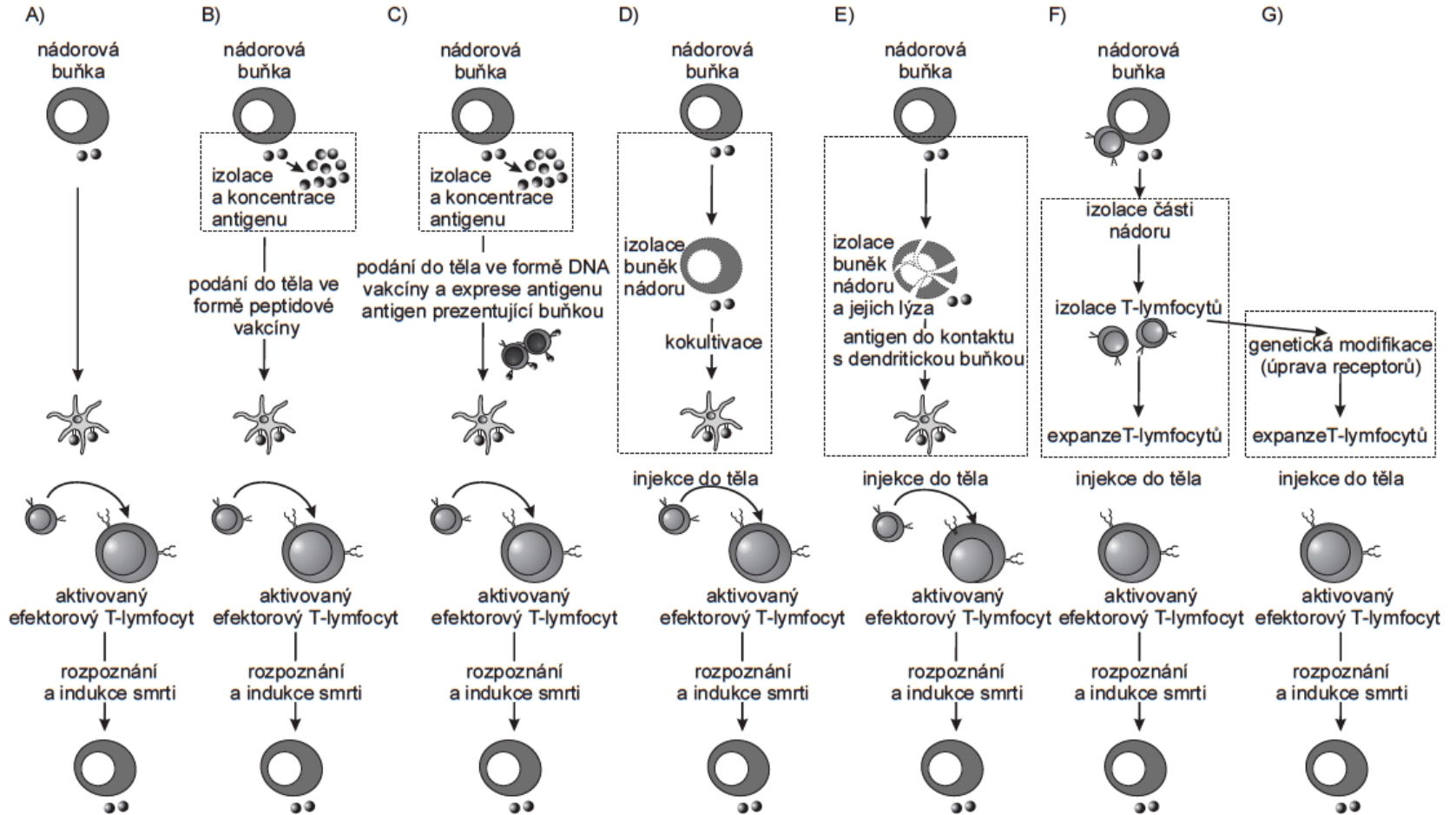
Pasivní imunoterapie

Pasivní imunoterapie znamená podání již hotových složek imunitního systému, které jsou schopny plnit svou funkci bez jejich další aktivace. Mezi pasivní imunoterapeutické postupy řadíme např. podání směsného koncentrátu imunoglobulinů získaných z krevní plazmy zdravých dárců krve.

Aktivní imunoterapie

Aktivní imunoterapie znamená, že podáním látek nebo buněk dojde nejprve k aktivaci imunitního systému, která následně zabezpečí léčebný efekt. Vlastní podané látky nebo buňky přitom zpravidla nemají přímý léčebný efekt. Ten je dosahován teprve specifickou nebo nespecifickou aktivací imunitního systému.

IMUNOTERAPIE - přehled



Tab. 11.7.1. Přehled důležitých antigenních struktur, které byly cílem aplikace terapeutických peptidových vakcín ve významných klinických studiích nádorových a infekčních onemocnění v posledních deseti letech. PAP – prostatic acid phosphatase, HbsAG – hepatitis B virus infection.

Cílový antigen (název vakcíny)	Onemocnění	Studie	Počet pacientů	Fáze klinického testování	Začátek studie
HER2	karcinom prsu	NCT01152398	20	I	2010
HER2	karcinom prsu	Benavides (2011)*	182	II	2007
PAP (Sipuleucel-T®)	karcinom prostaty	NCT01306890	512	III	2011
CTP37-DT	metastazující karcinom tlustého střeva	Moulton (2002)**	144	II	2002
HSPPC-96 (vitespen)	renální karcinom	Jonasch (2008)***	728	III	1999
MUC1	karcinom pankreatu	NCT00008099	20	I	1998
Bcr-Abl	chronická myeloidní leukemie	Cathcart (2004)****	14	II	2001
gp100	melanom	Schwartzentruber (2009) [§]	185	III	1999
MUC1	pokročilý kolorektální adenom	NCT00773097	46	II	2008
MUC1	nemalobuněčný plicní karcinom	NCT00409188 (studie SART)	1514	III	2006
MART-1	melanom	NCT00303836	58	II	2005
Ras	karcinom pankreatu, tlustého střeva a nemalobuněčný plicní karcinom	NCT00019006	33	I	1995
HSsAG	hepatitida B	NCT00277576	48	I	2006
gp120 (REMUNE®)	AIDS	NCT00005758	472	III	2005

Kódy studií dle www.clinicaltrials.gov.

Odkazy:

* Mittendorf EA1, Clifton GT, Holmes JP et al. Clinical trial results of the HER-2/neu (E75) vaccine to prevent breast cancer recurrence in high-risk patients: from US Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study I-01 and I-02. *Cancer* 2011; 118: 2594–2602.

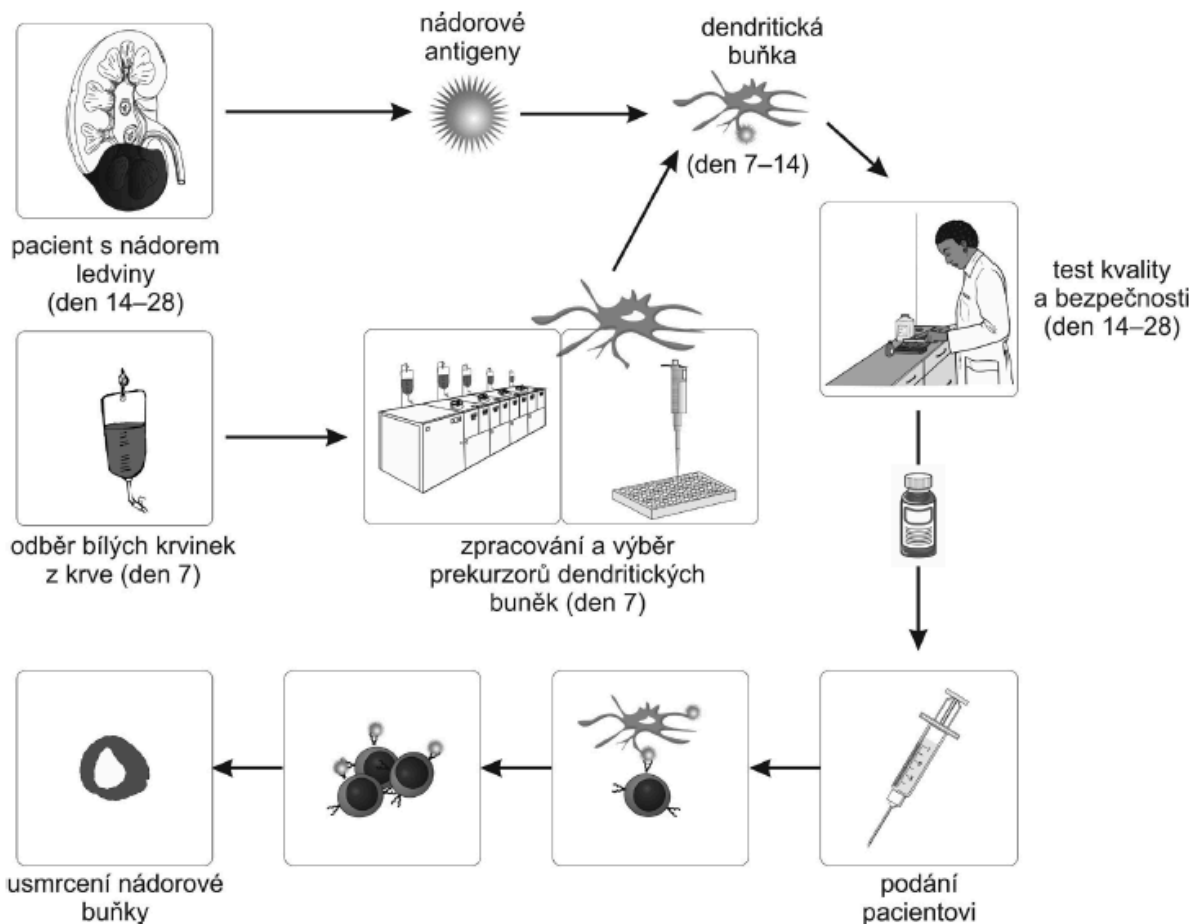
** Moulton HM, Yoshihara PH, Mason DH. Active specific immunotherapy with a beta-human chorionic gonadotropin peptide vaccine in patients with metastatic colorectal cancer: antibody response is associated with improved survival. *Clin Cancer Res* 2002; 8(7): 2044–2051.

*** Jonasch E, Wood C, Tamboli P. Vaccination of metastatic renal cell carcinoma patients with autologous tumour-derived vitespen vaccine: clinical findings. *Br J Cancer* 2008; 98(8): 1336–1341.

**** Cathcart K, Pinilla-Ibarz J, Korontsvit T. A multivalent bcr-abl fusion peptide vaccination trial in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103(3): 1037–1042.

[§] Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(22): 2119–2127.

IMUNOTERAPIE – Dendritické buňky



Obr. 11.7.2. Schéma přípravy protinádorové vakcíny na bázi dendritických buněk.

IMUNOTERAPIE – Dendritické buňky

Kazuistika: 21letá dívka diagnostikovaná s alveolárním rhabdomyosarkomem levého předloktí s postižením axilárních (podpažních) lymfatických uzlin. Molekulárně biologicky zjištěna mutace v genu PAX3/FKHR, který je spojen s extrémně nepříznivou prognózou a mediánem přežití 12–14 měsíců.

Sled událostí v měsících od stanovení diagnózy (měsíc 0):

měsíc 0–6 – standardní chemoterapie (2. linie)

měsíc 12 – lokální recidiva

měsíc 12–17 – chemoterapie 3. linie – bez klinické odpovědi

měsíc 18 – operace a zahájení přípravy vakcíny z DC a autologního nádorového lyzátu

měsíc 19 – lokální radioterapie

měsíc 20–23 – podávání DC vakcíny společně s metronomickou chemoterapií

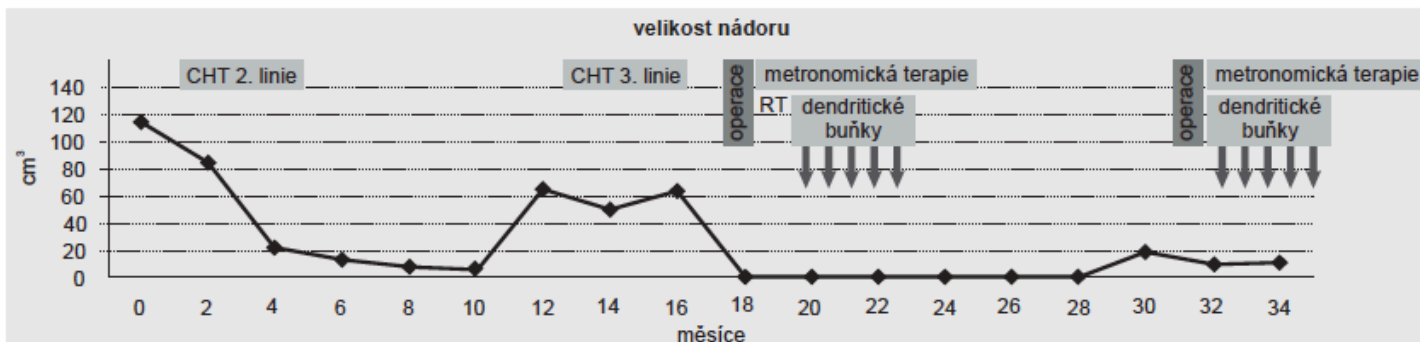
(metronomická = nízkodávkovaná s cílem potlačení nežádoucích regulačních T-lymfocytů)

měsíc 30 – recidiva lokálně a v kostní dřeni

měsíc 31 – operace a příprava DC vakcíny

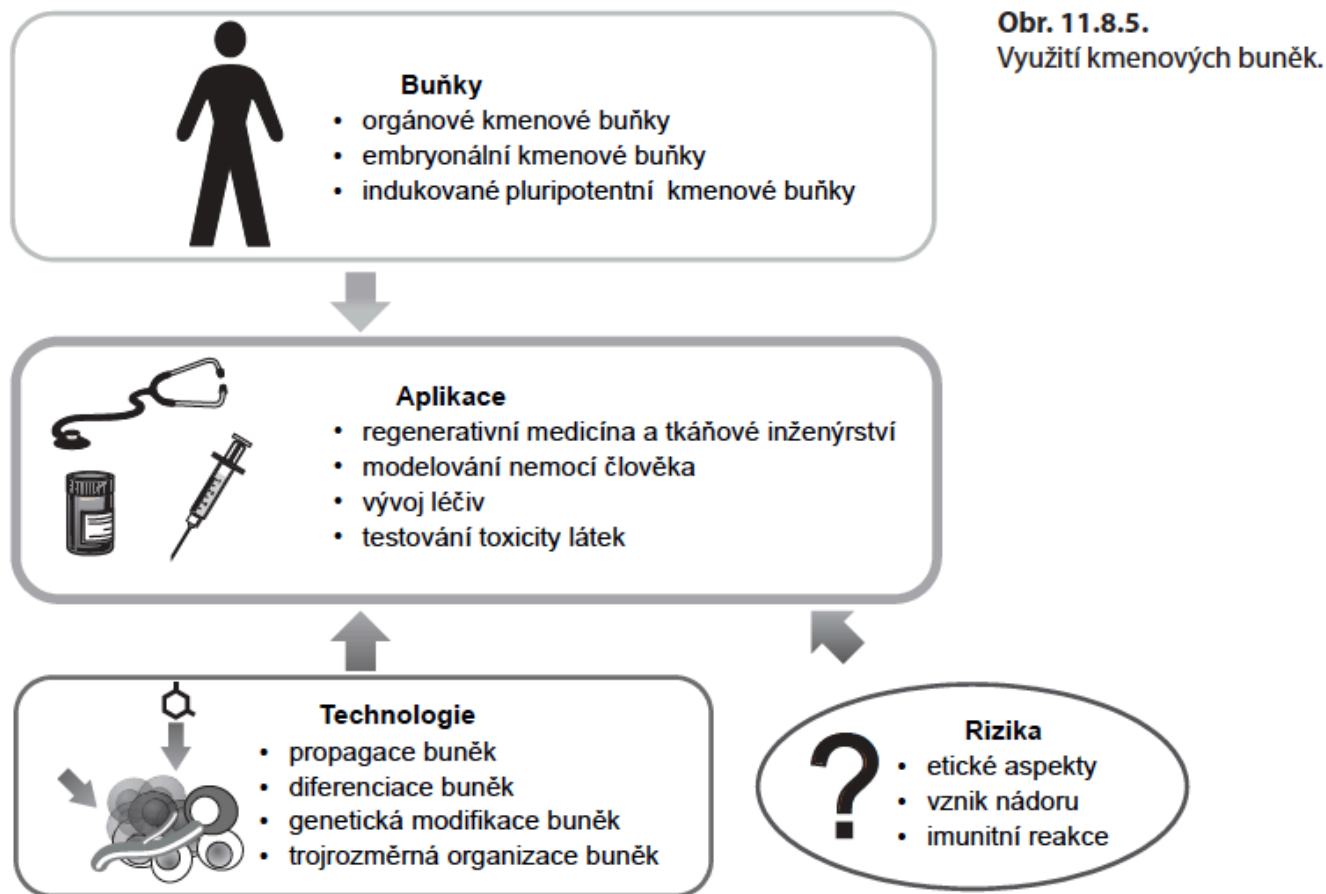
měsíc 32–34 – podávání DC vakcíny společně s metronomickou chemoterapií

měsíc 38 – pacientka žije plnohodnotný život ve stabilizované chorobě



Obr. 11.7.3. Kazuistika pacientky s rhabdomyosarkomem léčené dendritickými buňkami.

Terapeutické využití kmenových buněk



Obr. 11.8.5.
Využití kmenových buněk.

Co je to genová terapie?

- The insertion of usually genetically altered genes into cells especially to replace defective genes in the treatment of genetic disorders or to provide a specialized diseasefighting function
 - *Merriam-Webster Dictionary*
- Experimental treatment of a genetic disorder by replacing, supplementing, or manipulating the expression of abnormal genes with normally functioning genes
 - *Natio*
- It **Genová terapie je nástroj moderní terapie založený na cílené modifikaci (či interakci?) s buněčnou DNA/RNA za účelem aktivace nebo inaktivace konkrétního genu. ???**
 - *Amer*
- Gene therapy is the use of DNA as a pharmaceutical agent to treat disease
 - *Wikipedia*

Genová terapie monogenních podmíněných chorob je léčebný postup při němž je do genomu pacienta vložena sekvence DNA přičemž tato sekvence kóduje nějaký chybějící nebo nefungující protein.

Milníky a píky genové terapie

Figure 3: Number of gene therapies in active development

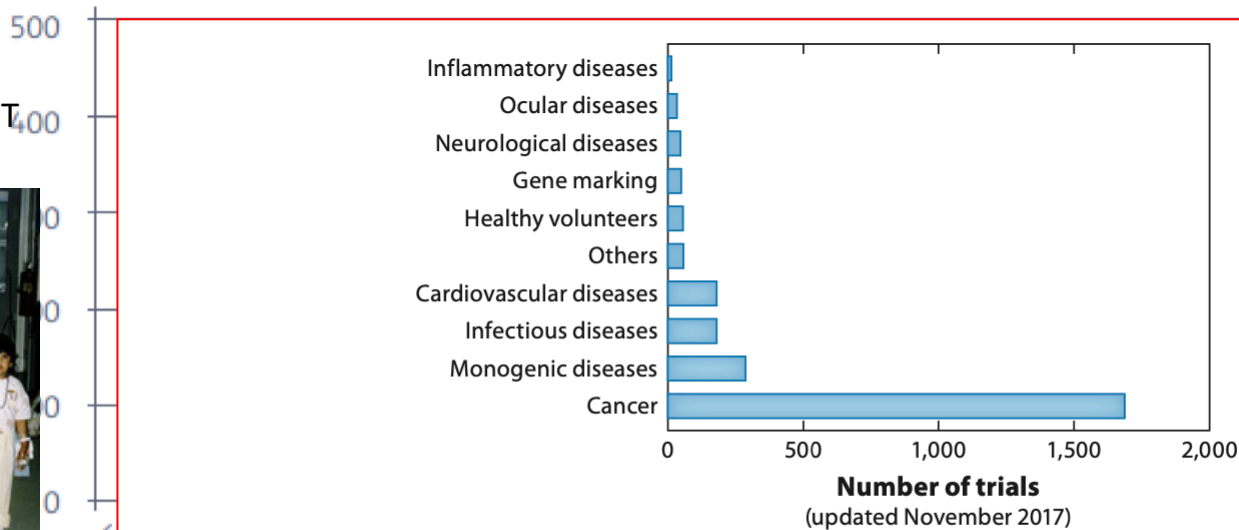


Figure 1

Indications in gene therapy clinical trials. The bar graph classifies clinical gene transfer studies by disease. Adapted from Reference 1.

1990 PRVNÍ GT
ADA-SCID



Source: Ph

This growth is supported by...
investigational new drug...
cellular and gene therapy

He died of systemic inflammatory response syndrome - immune reaction to adenovirus vector



The leukemia was caused by insertion of retrovirus near proto-oncogenes and activation of these proto-oncogenes by retroviral switches

...the number of applications for...
device exceptions (IDE) relating to...
since 2010 (Figure 4).

ren has just been

world's first gene therapy...
ght by the European...
ere combined...
at can be fatal in a very short

Weather Shop Earth Travel

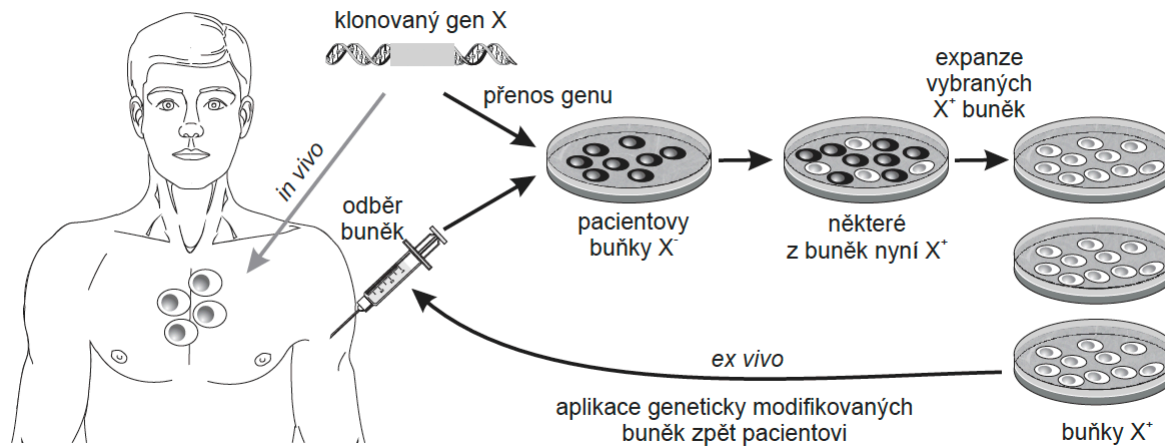
nce Magazine Entertainment & A

ral granted to

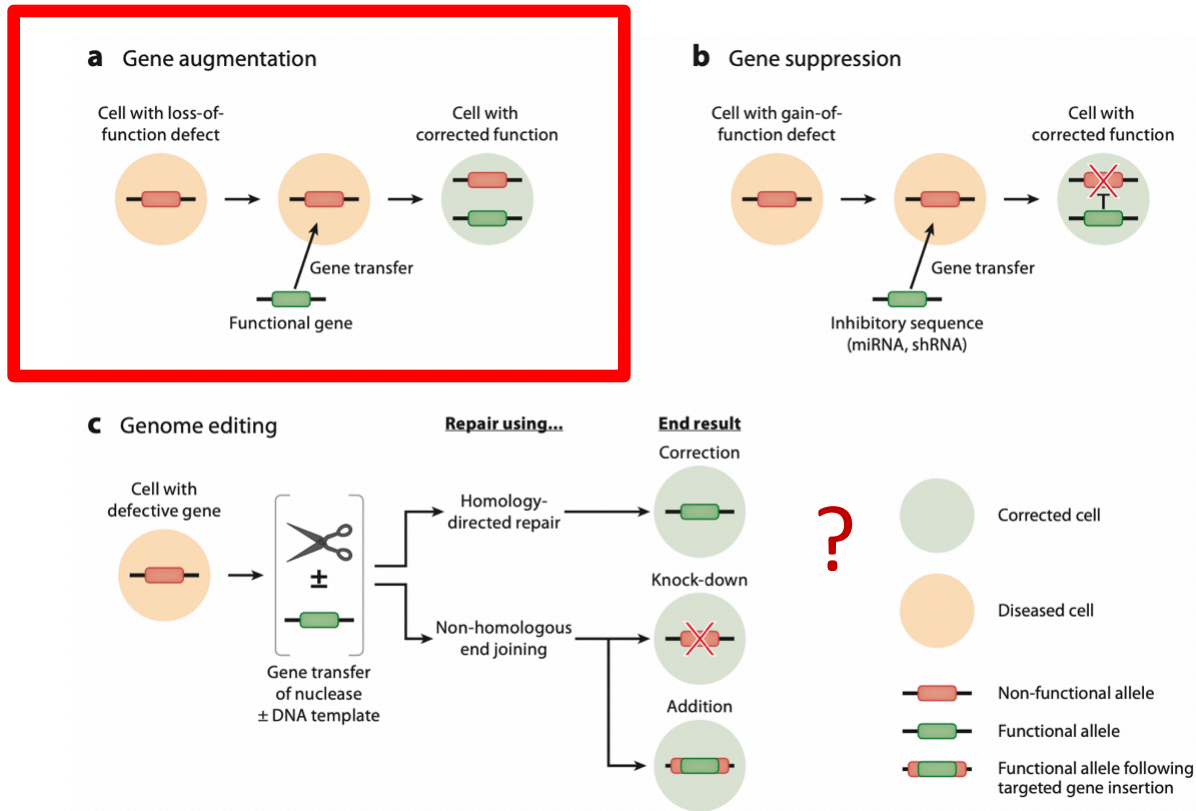
Základní typy genové terapie

Genová terapie somatických buněk vs. ~~Genová terapie zárodečných buněk~~ (celosvětové moratorium)

Genová terapie EX VIVO vs. IN VIVO

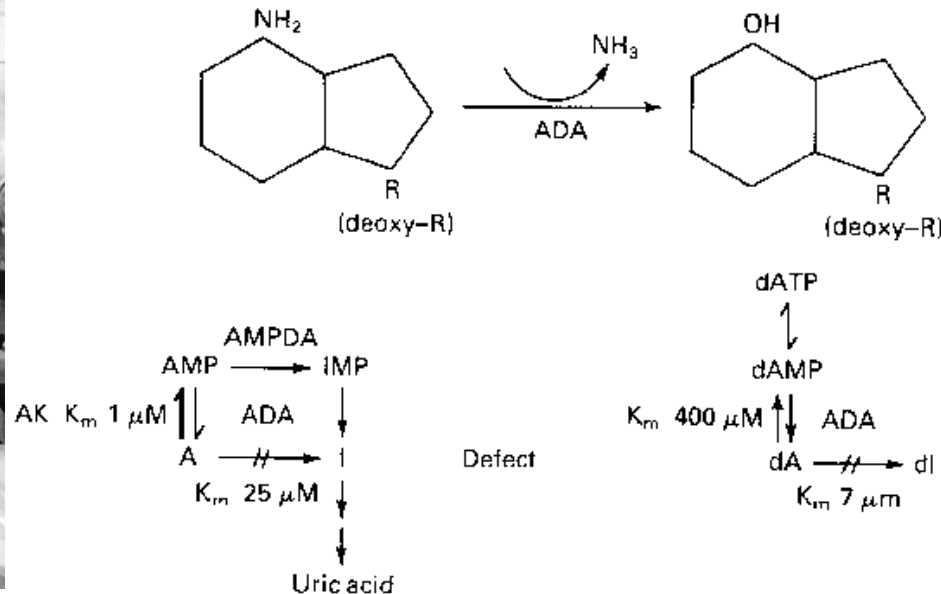


Tři základní principy genové terapie



Genová terapie

První úspěšná genová terapie byla provedena 24. září 1990 v NIH v Marylandu



- čtyřleté děvčátko trpělo nemocí zvanou ADA (adenozin deaminázová deficiencie) „bublinové děti“
- při léčbě do ní byly vloženy její vlastní buňky imunitního systému (zejména T-lymfocyty), které byly upraveny tak, že do nich byla ex vivo vložena normální kopie ADA genu
- několik týdnů po té, co genová terapie začala, došlo k zlepšení práce imunitního systému a po několika měsících začala pacientka žít „relativně normální život“

První evidentní úspěchy genové terapie: X-SCID

- případ z roku 1990 získal mnoho publicity
- později bylo opakováno s dalšími pacienty (na jednoho pacienta 10 – 12 treatments)
 - u některých z nich došlo k dramatickému zlepšení
 - všichni pacienti ale byli zároveň léčeni enzymovými preparáty, takže není jisté, co stojí za tímto úspěchem
- první jednoznačný a jasný úspěch genové terapie se projevil na příbuzné nemoci, na **X-linked SCID**
 - opět šlo o léčbu ex vivo
 - byl užit retrovirus ve kterém byl obsažen gen IL2R γ c
 - kmenové buňky kostní dřeně exprimující CD34 (=což dělají pouze hematopoietické buňky kostní dřeně) byly inkubovány 3 dny v přítomnosti retrovirového vektoru
 - během tohoto času se buňky rozdělily 5-8x
 - tyto buňky byly později vráceny do pacientů
 - u 9 z 11 pacientů došlo k pronikavému zlepšení a tito pacienti mohli vést normální život

U dvou z těchto vyléčených chlapců došlo později k vzniku leukémie, skoro jistě díky aktivaci LMO2 onkogenu tento onkogen se aktivoval tím, že do jeho blízkosti se inzeroval retrovirus díky tomuto faktu byly pokusy s retrovirální transdukcí lymfocytů pozastaveny

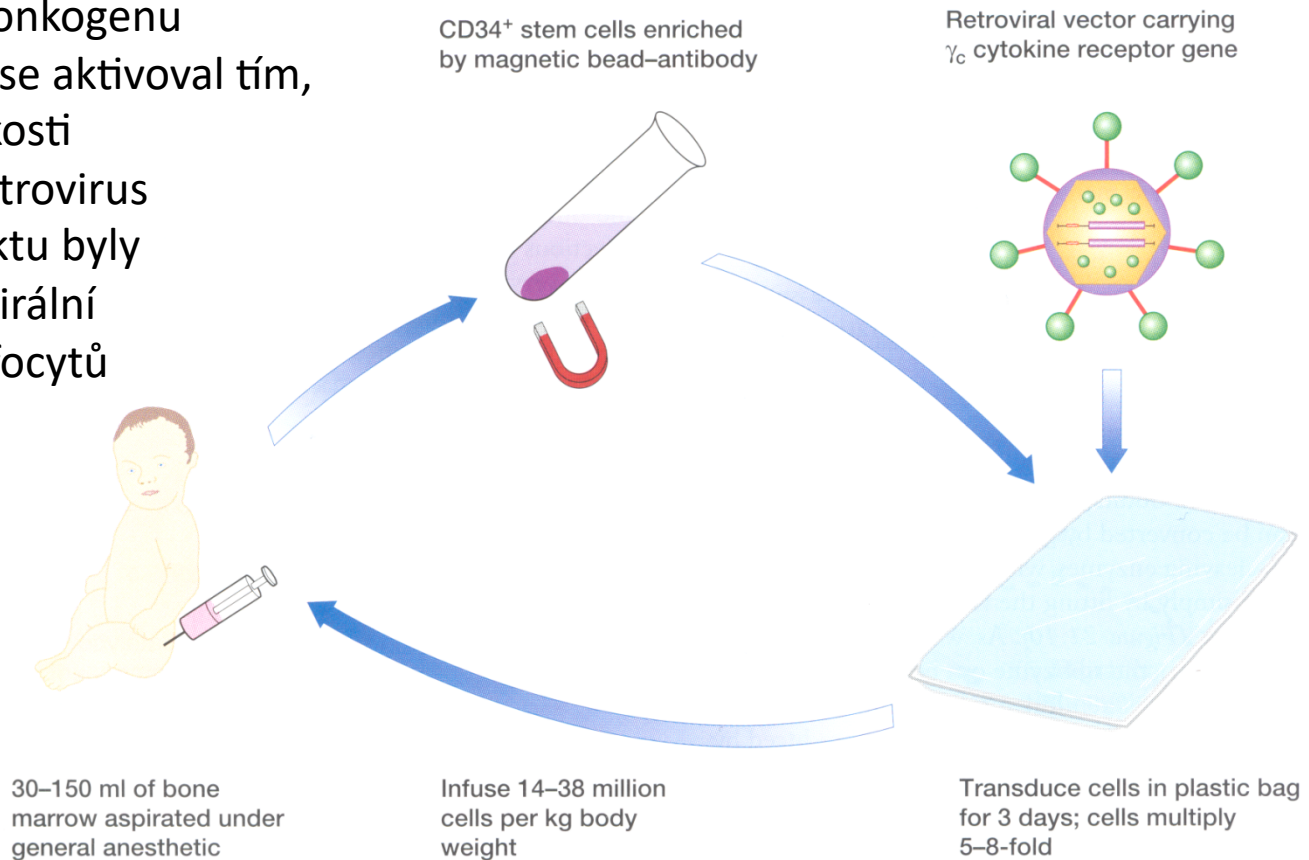


Figure 21.11: Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency disease (X-SCID).

This is the first clear success of gene therapy. Of 11 boys aged 1–11 months treated at the Necker-Enfants Malades Hospital, Paris, nine were cured. See Hacein-Bey-Abini *et al.* (2002). Two of the nine unfortunately later developed a form of leukemia, almost certainly as a result of activation of the *LMO2* oncogene by nearby insertion of the retroviral vector.

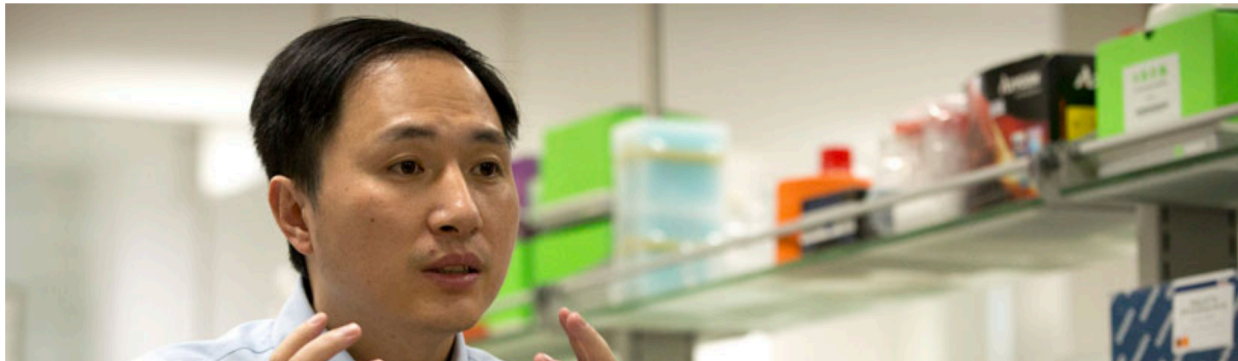


NEWS

GENETICS

Chinese scientists raise ethical questions with first gene-edited babies

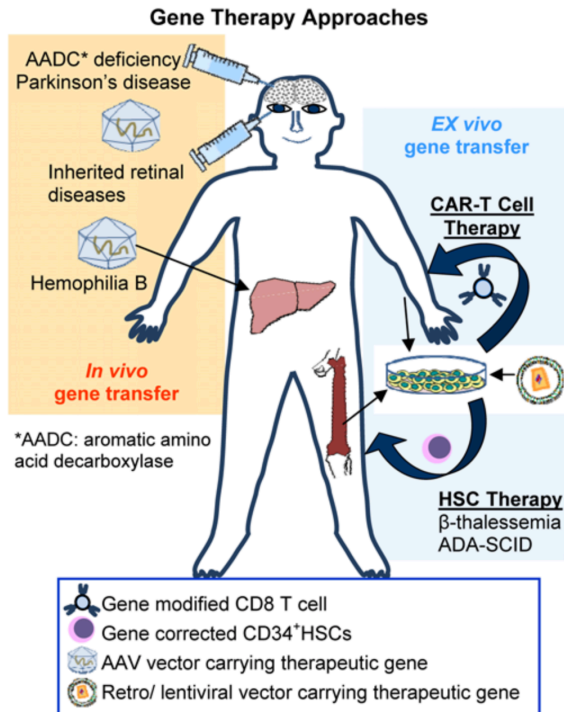
Researchers used CRISPR/Cas9 to alter a gene involved in HIV entry into cells



He said that his group used the gene-editing tool CRISPR/Cas9 to disable the *CCR5* gene in the fertilized eggs that produced the babies, called “Lulu” and “Nana” (not their real names). *CCR5* produces a protein that allows the most common version of the HIV virus to enter cells. Some people naturally have mutations in the gene that help protect them from HIV infection. Such “gene surgery” has already proven safe in adults with HIV, He said in the video. HIV infection is still a deadly disease and in the developing world, “discrimination increases the devastation,” He said. Gene editing could spare such children from their parents’ fate, He claims.

GENE EDITOR Jiankui He, shown in a lab in Shenzhen, China, on October 10, has announced the birth of the world’s first gene-edited babies.

Metody dopravení DNA do tkáně



Pomocí -virových vektorů -nevirově

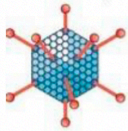
Tab. 11.6.1. Srovnání nevirových strategií a metod genové terapie. Plazmidová DNA obsahující transgen bývá aplikována injekčně, pomocí fyzikálních metod (elektroporace, sonoporace), nebo metodami chemickými.

Strategie	Metoda	Výhody	Nevýhody
nahá DNA	injekční podání <i>in vivo</i>	snadné použití	malá efektivita
		možné použití pro genetické vakcíny	dočasný efekt internalizace jen do svalových a srdečních myocytů a antigen prezentujících buněk
fyzikální metody	elektroporace	snadná aplikace do kosterního svalstva a kůže, invazivní i do ostatních orgánů	malá efektivita dočasný efekt limitované spektrum aplikací
	sonoporace	neinvazivní aplikace	malá efektivita dočasný efekt
chemické metody	lipozomy	snadná aplikace	malá efektivita
	kationtové lipidy	snadné použití	dočasný efekt
	kationtové polymery		

Source: Produced by MSA based on Kumar, et al., "Clinical Development of Gene Therapy," Molecular Therapy (May 2016)

Metody dopravení DNA do tkáně – virové vektory

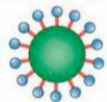
Adenovirus (~36 kb genome)



Adeno-associated virus (4.7 kb genome)



Retrovirus (7–10 kb genome)



Lentivirus (9–10 kb genome)

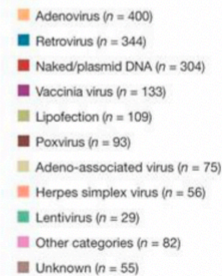
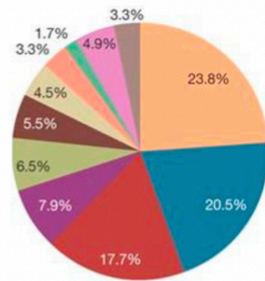
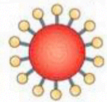


Table 1. Overview of common viruses used for generating gene therapy viral vectors.

Parameter	Retrovirus	Lentivirus	AAV	Adenovirus
Coat	Enveloped	Enveloped	Non-enveloped	Non-enveloped
Packaging capacity (Kb)	8	8	~4.5	7.5
Tropism/infection	Dividing cells	Broad	Broad excluding hematopoietic stem cells	Broad
Inflammatory potential	Reduced	Reduced	Reduced	High
Host genome interaction	Integrating	Integrating	Integrating/ non-integrating	Non-integrating
Transgene expression	Long lasting	Long lasting	Potentially long-lasting	Transient or long-lasting depending on immunogenicity

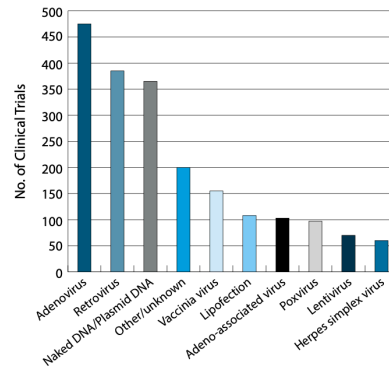
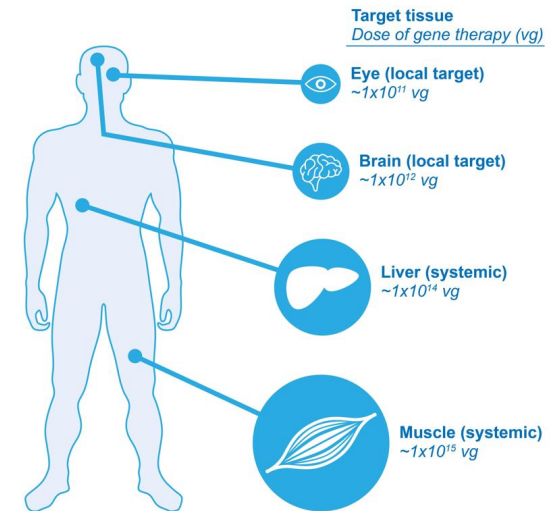


Figure 4. Leading vectors used in gene therapy clinical trials. Data from Gene Therapy Clinical Trials Worldwide provided by the Journal of Gene Medicine. <http://www.wiley.com//legacy/wileychi/genmed/clinical/>. Updated June 2014.



<https://labiotech.eu/german-biotech-cevec-viral-vectors-rca-free-gene-therapy/> (7-12-2017)

RETROVIRY

- jsou schopny atakovat **pouze dělicí se buňky** (neprochází kompaktní jadernou membránou)
- napadají především T-lymfocyty
- pouze *ex-vivo* terapie a náhodná integrace do hostitelského genomu
- riziko inzerční mutageneze
- maximální velikost transgenů do 7.5 kbp
- retroviry nezpůsobují lyzi buňky

LENTIVIRY

mohou nahradit klasické retroviry, jelikož jsou schopny infikovat a integrovat svůj genom do **nedělicích buněk** např. neurony, makrofágy, **hematopoetické kmenové buňky** a buňky svalů a jater
delece v LTR, není schopen produkovat infekční částice, ale schopen integrace


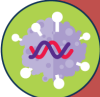


ADENOVIRY

dsDNA viry
napadají všechny typy buněk
virová DNA se neintegruje do genomu hostitele
exprese je silná ale pouze dočasná (max. měsíc)
způsobují **silnou imunitní odpověď** (exprese wild-type proteinů virové částice)
nová generace adenovektorů neobsahující přirozené geny nejsou vhodné pro léčbu nádorových buněk, protože ty na ně nemají receptory
Většina lidí má protilátky, 90% vektorů je degradováno během prvních 24 hodin od podání

ADENO-ASOCIOVANÉ VIRY (AAV)

dsDNA viry
Většina odvozena od serotypu 2 (AAV2)
nikdy nespojovány s lidskými nemocemi
napadají všechny typy buněk
virová DNA se integruje do genomu hostitele na specifickém místě (u člověka na konci 19tého chromozomu)
Není riziko inzerční mutageneze
exprese je ale slabá a vektory mají malou kapacitu 4kb
nezpůsobují silnou imunitní odpověď

Kdy je doporučeno dlouhodobé sledování záleží na použitém vektoru

Vector	Pros	Cons	Long-Term Follow-Up Recommended?
 Adenovirus	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Capable of holding large amounts of DNA ▶ Non-integrating, less risk of mutations 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Only the cells that are directly modified will express the gene of interest – long-term expression is unlikely ▶ Can induce immune response 	No*
 Adeno-associated virus (AAV)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Not known to cause human diseases, so very little risk of immune response ▶ Integrates at specific site so limited risk of mutations 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Can only hold a small amount of DNA ▶ Transient expression 	Product specific (2-5 years of follow-up)
 Retroviruses (e.g. lentivirus, gammaretrovirus)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Long-term expression of the gene due to DNA integration ▶ Can infect both dividing and non-dividing cells 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Non-specific insertion site can cause high risk of mutations ▶ Potential for activation of proto-oncogenes and risk of malignancies 	Yes
 Nonviral Vectors (e.g. plasmids, RNA)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Capable of holding large amounts of DNA ▶ No immune response 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Less efficient at modifying cells 	No

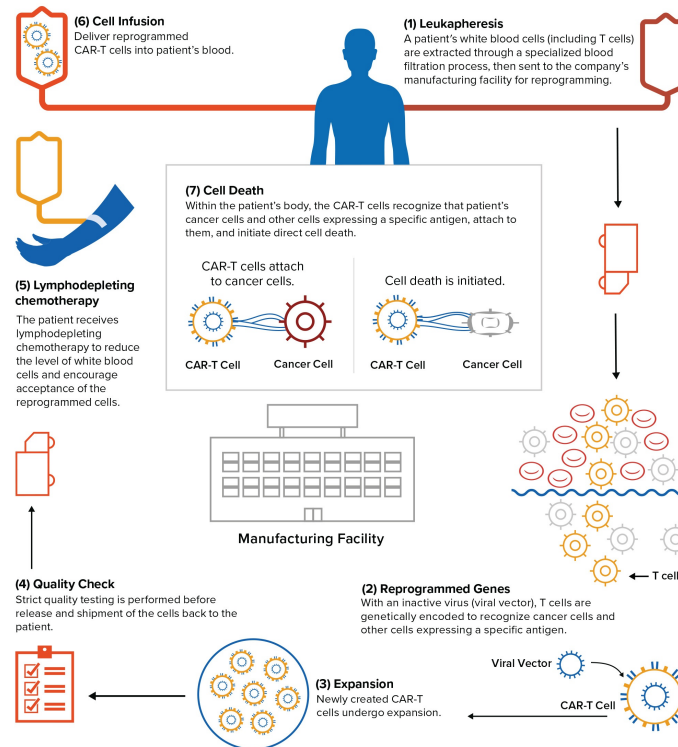
*Specific circumstances that indicate persistent expression of the transgene, in the absence of integration or genome editing, may require LTFU observations to mitigate long term risks to subjects.

Jaké vlastnosti by měl mít ideální vektor

- Bezpečný (bez vedlejších účinku, neimunogenní)
- Cílený na příslušné buňky
- Snadno získatelný (produkce, purifikace apod.)
- Stabilní
- Efektivní v doručení DNA
- Snadno aplikovatelný
- Schopný chránit genetickou informaci, kterou nese
- Nesmí obsahovat –sekvence homologní s funkčními geny, jiné čtecí rámce, informace pro produkci toxického produktu apod.

Workflow při výrobě přípravku ex vivo genové terapie

Příprava CAR T-lymfocytů

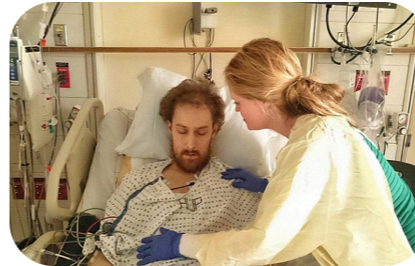


Příprava T lymfocytů s chimerickým antigenním receptorem (CAR) - Ex vivo genová terapie

I Was Planning My Funeral. This Therapy Was My Last Chance.



blogs.webmd.com/my-experience/2017/08/i-was-planning-my-funeral-this-therapy-was-my-last-chance.html



dailymail.co.uk/health/article-3821187/Terminally-ill-patient-cancer-free-raising-400-000-just-2-days-hope-treatment-US.html

Terminally ill patient is now 'cancer free' after raising £400,000 for 'last-hope' Tx

THE CAR-T REVOLUTION:

Gilead's \$12B Acquisition of Kite Pharma & FDA Approval of Novartis' Kymriah Signal Tipping Point for Promising Cancer Immunotherapies

evobiotalent.com



emilowwhitehead.com

Why Are Cell and Gene Therapies Challenging?

Monoclonal antibodies	Ex vivo gene therapy (e.g. CAR-T)
<ul style="list-style-type: none"> Starting materials well categorized 	<ul style="list-style-type: none"> Starting material has high variability
<ul style="list-style-type: none"> Single or limited number of GMP-compliant sources for API 	<ul style="list-style-type: none"> Multiple sources of starting material (apheresis centres)
<ul style="list-style-type: none"> Single lot = 1000s of patients; make-to-stock is possible 	<ul style="list-style-type: none"> Single lot = 1 patient; therapy manufactured in real time
<ul style="list-style-type: none"> Product is not personalised 	<ul style="list-style-type: none"> Needle-to-needle traceability required – patient must receive therapy manufactured from his/her own cells
<ul style="list-style-type: none"> Long and large clinical trials – long term safety/efficacy data; time to build global experience and plan commercial supply chains 	<ul style="list-style-type: none"> Short and small clinical trials – limited data means long term safety studies may be required; less time to plan and develop commercial supply chain
<ul style="list-style-type: none"> Simpler reimbursement models based on massive amount of commercialization experience 	<ul style="list-style-type: none"> High cost, potentially curative therapies (Kymriah \$475k; Yescarta \$375k). Reimbursement models potentially more complex and based on outcomes
<ul style="list-style-type: none"> Shorter term follow-up if treatment is successful 	<ul style="list-style-type: none"> Long term follow-up, even if treatment is successful or curative
<ul style="list-style-type: none"> Can be scaled up without scaling out 	<ul style="list-style-type: none"> Scale-up only achieved by scaling out, increasing supply chain complexity

Přehled schválených přípravků genové terapie

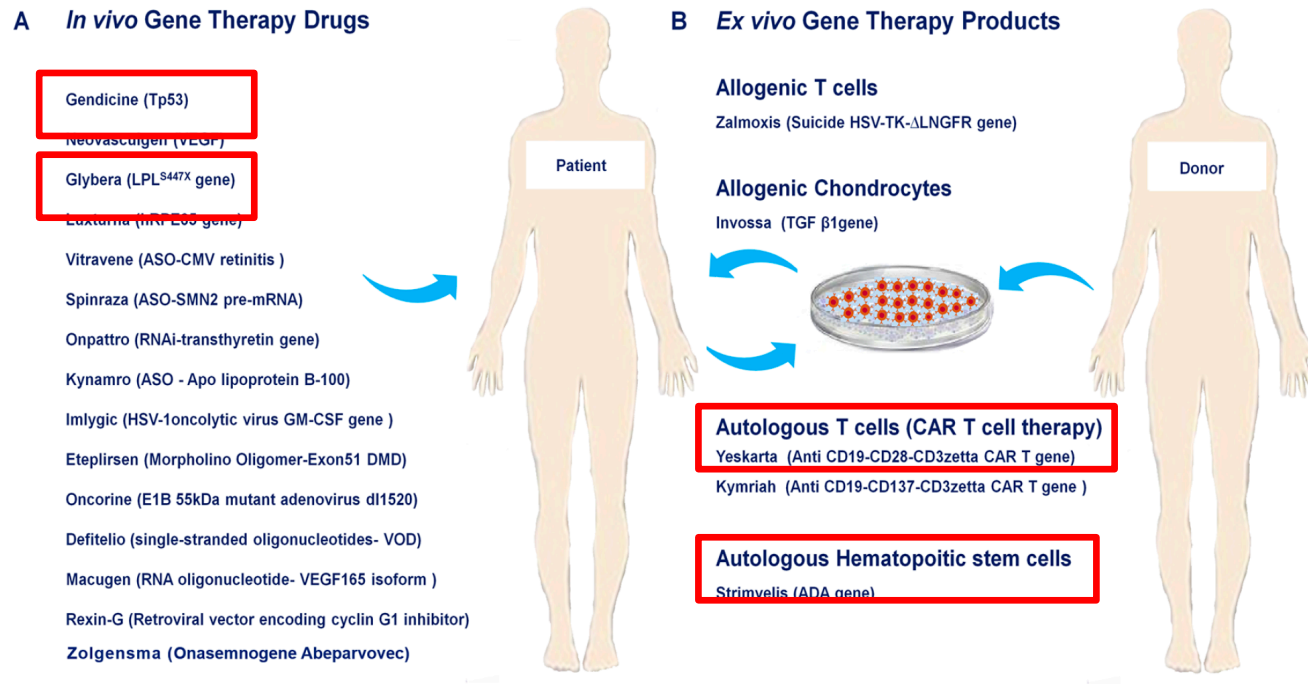


FIGURE 1 | Approved human gene and cell-based gene therapy products. **(A)** *In vivo* approved gene therapy drugs such as Neovasculgen, Glybera, Defitelio, Rexin-G, Onpattro, Eteplirsén, Spinraza, Kynamro, Imlygic, Oncorine, Luxturna, Macugen, Gendicine, Vitravene as well as Zolgensma directly injected into their target tissue or organ. **(B)** *Ex vivo* gene therapy drugs include Zalmoxis as allogenic T cells, Invossa as allogenic chondrocytes, Yeskarta and Kymriah as autologous T cells (CAR T cell therapy), Strimvelis as autologous hematopoietic stem cells.

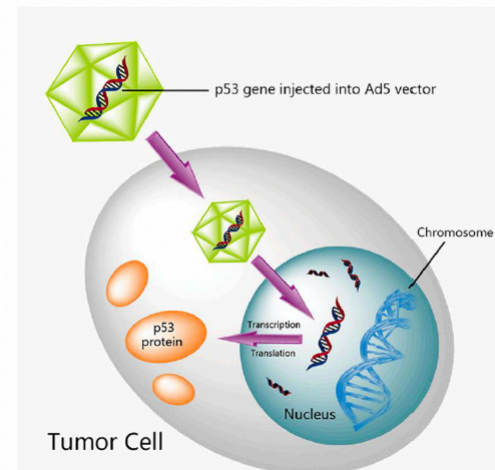
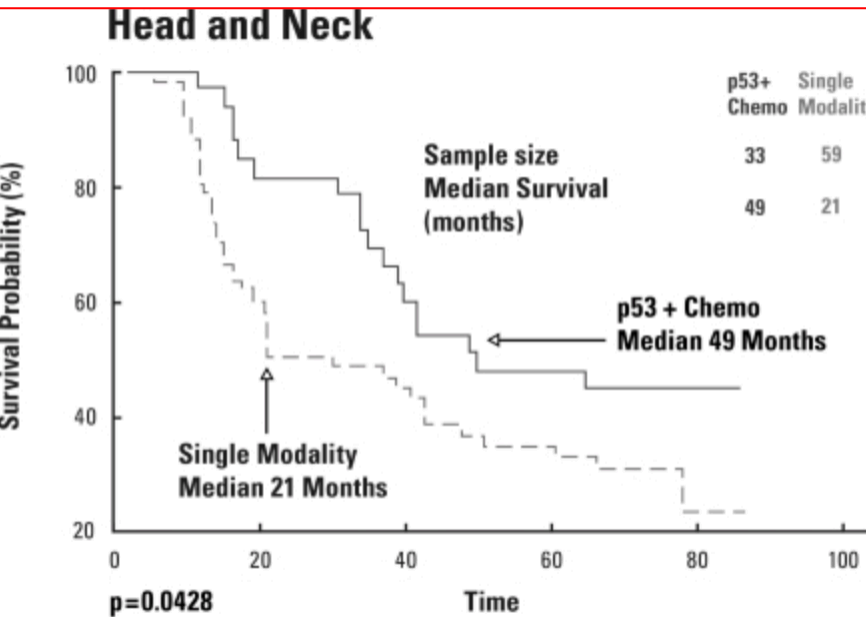
Gencidine - první schválená genová terapie na světě (v Číně) – Ad vektor

Gene Therapy for Cancer with the Recombinant Adenovirus-p53 (Gencidine®)

by Dody S. Bautista, Ph.D

[\[View PDF file\]](#)

Gencidine®, a recombinant human adenovirus vector containing the p53 gene, is recognized as the world's first commercially approved gene therapy product. Gene therapy products have been in clinical trials since the late 1980s but it was not until 2003 when China took the credit as the first country to approve a product for no less than the treatment of



2 November 2012 Last updated at 11:00 GMT



Gene therapy: Glybera approved by European Commission

By James Gallagher

Health and science reporter, BBC News

A treatment which corrects errors in a person's genetic code has been approved for commercial use in Europe for the first time.

The European Commission has given Glybera **marketing authorisation**, meaning it can be sold throughout the EU.

It is a gene therapy for a rare disease which leaves people unable to properly digest fats.



SPL

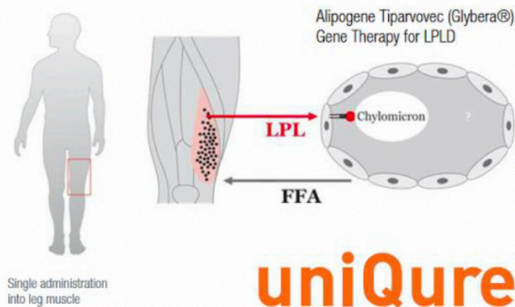
Gene therapies alter a patient's DNA.

Glybera - Genová terapie deficitu lipoproteinové lipázy (AAV)

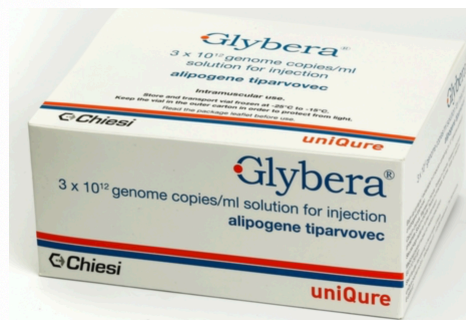
první schválenou genovou terapií v Evropě v roce 2012 byl alipogene tiparovec

- uveden na trh pod názvem Glybera
- AAV serotyp 1 (tropismus ke svalové buňce) nesoucí kopii lidské lipoprotein lipasv
- deficiencie lipoprotein lipasy se vyskytuje u 1 člověka z 1-2 miliónů
- cena pro jednoho pacienta byla původně 1.6 miliónů dolarů
- v r. 2015 snížena na 1 milión dolarů
- lék byl použit jedinkrát v Německu v září 2015
- společnost uniQure oznámila, že nebude prodlužovat licenci v Evropě až vyprší na podzim 2017

<https://www.technologyreview.com/s/601165/the-worlds-most-expensive>



<https://plus.google.com/+EuroTechNews/posts/cTYNkFij76T> (7-12-2017)



uniQure

Lipoprotein lipase deficiency
Marketed in Europe 2012

Glybera is a gene therapy that is designed to restore the LPL enzyme activity required to enable the processing, or clearance, of fat-carrying chylomicron particles formed in the intestine after a fat-containing meal. The product consists of an engineered copy of the human LPL gene packaged with a tissue-specific promoter in a non-replicating AAV1 vector, which has a particular affinity for muscle cells. In order to improve activity, uniQure uses a naturally occurring variant of the LPL gene that has higher enzyme activity than the normal version of the gene that encodes the protein.

April 20, 2017

UniQure Says It Will Not Pursue EC Marketing Renewal for Glybera Gene Therapy

The World's Most Expensive Medicine Is a Bust

The first gene therapy approved in the Western world costs \$1 million and has been used just once. The doctor who tried it says the price is "absolutely too high."

by Antonio Regalado May 4, 2016

The first gene therapy for children has just been approved in Europe

This is huge.

DAVID NIELD 3 JUN 2016



In a landmark moment for scientific research, the world's first gene therapy treatment for children has been given the green light by the European Commission. It's called Strimvelis, and it treats severe combined immunodeficiency (ADA-SCID) – a rare disorder that can be fatal in a very short space of time for those affected.



Sign in

News

Sport

Weather

Shop

Earth

Travel

NEWS

Home

Video

World

UK

Business

Tech

Science

Magazine

Entertainment & A

Science & Environment

Gene therapy drug approval granted to GSK

By Pallab Ghosh
Science correspondent, BBC News

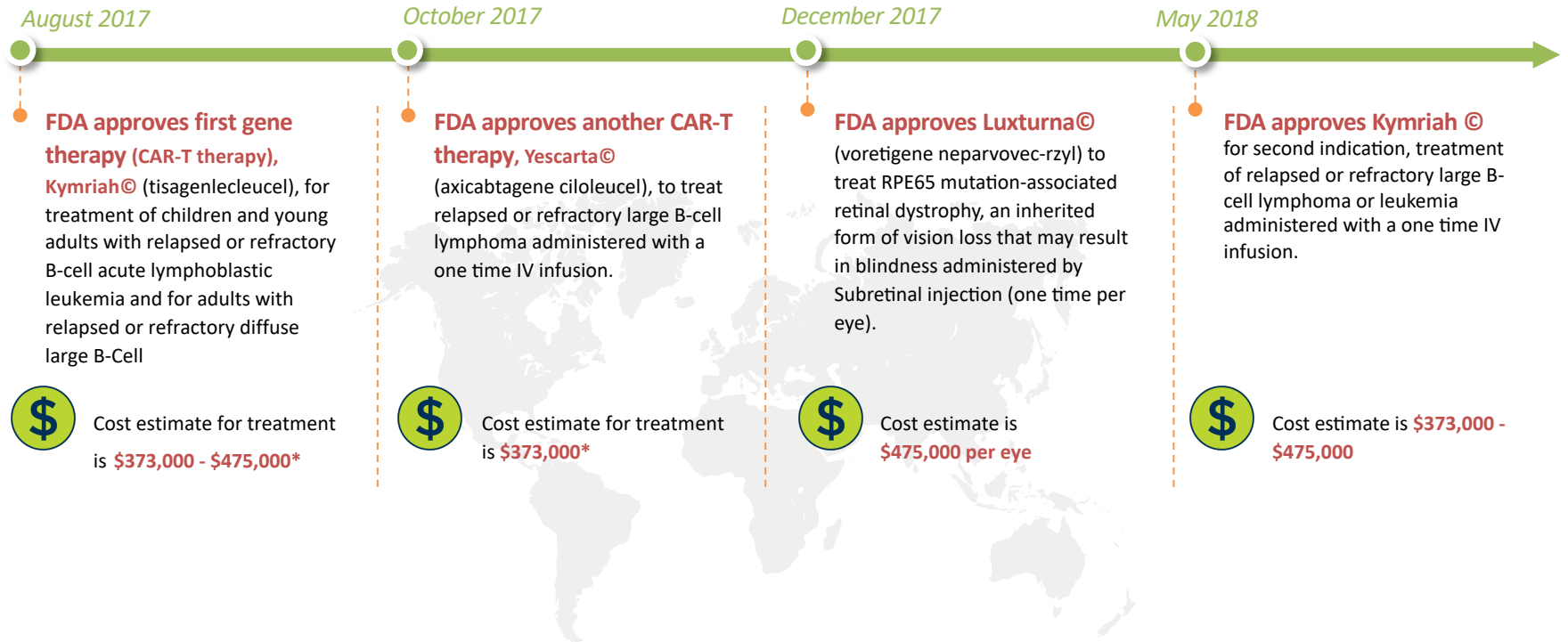
🕒 27 May 2016 | Science & Environment



Strimvelis

- lék na ADA-SCID – výskyt v Evropě zhruba 15 případů ročně, 12 v USA
- ex vivo genová terapie hematopoetických kmenových buněk (HSC pomocí retrovirového vektoru s lidskou ADA)
- cena byla stanovena na 594 000 € (dvojnásobek roční ceny enzymoterapie)
- schválen EK v květnu 2016

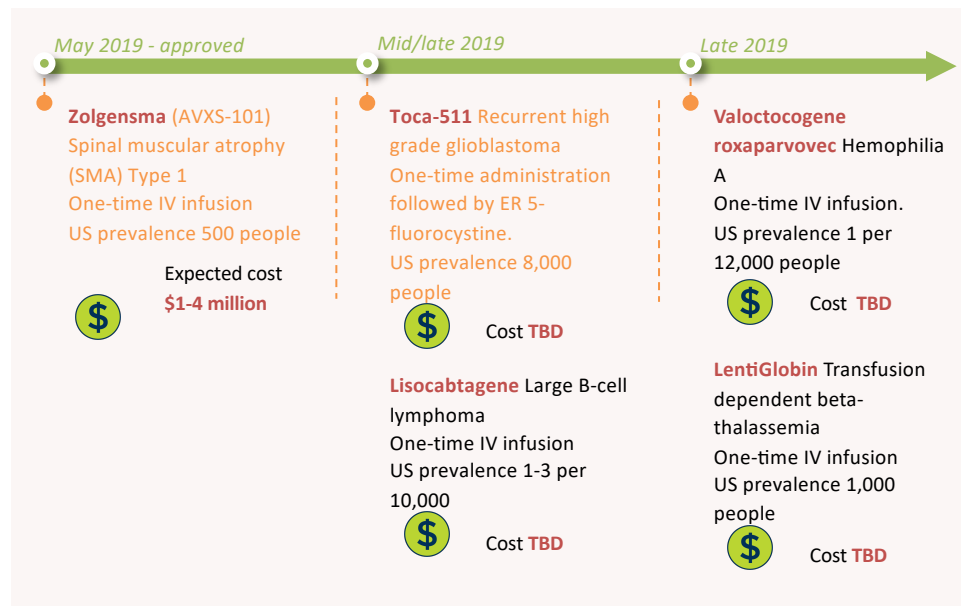
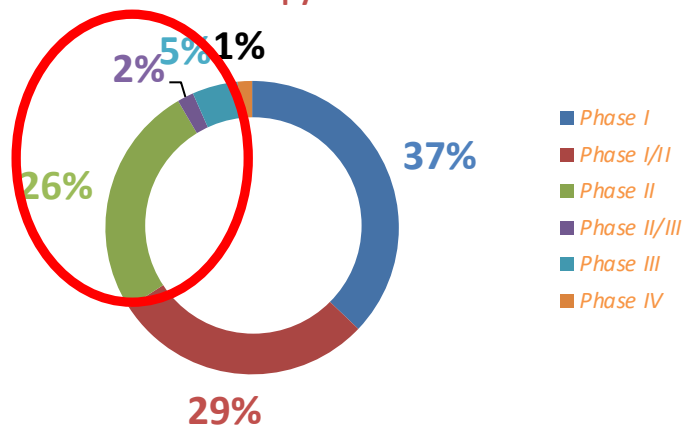
V současnosti jsou tři přípravky genové terapie schváleny FDA



* Kymriah's cost is indication-specific. Note, price listed includes only the acquisition cost of the medication. Before receiving medication, patient must receive 3 days of conditioning chemotherapy. Product must be infused in the hospital setting and patient typically remains inpatient for a minimum of 7 days, all of which will increase total cost of care.

Přípravky genové terapie schválené nebo s očekávaným schválením FDA v roce 2019

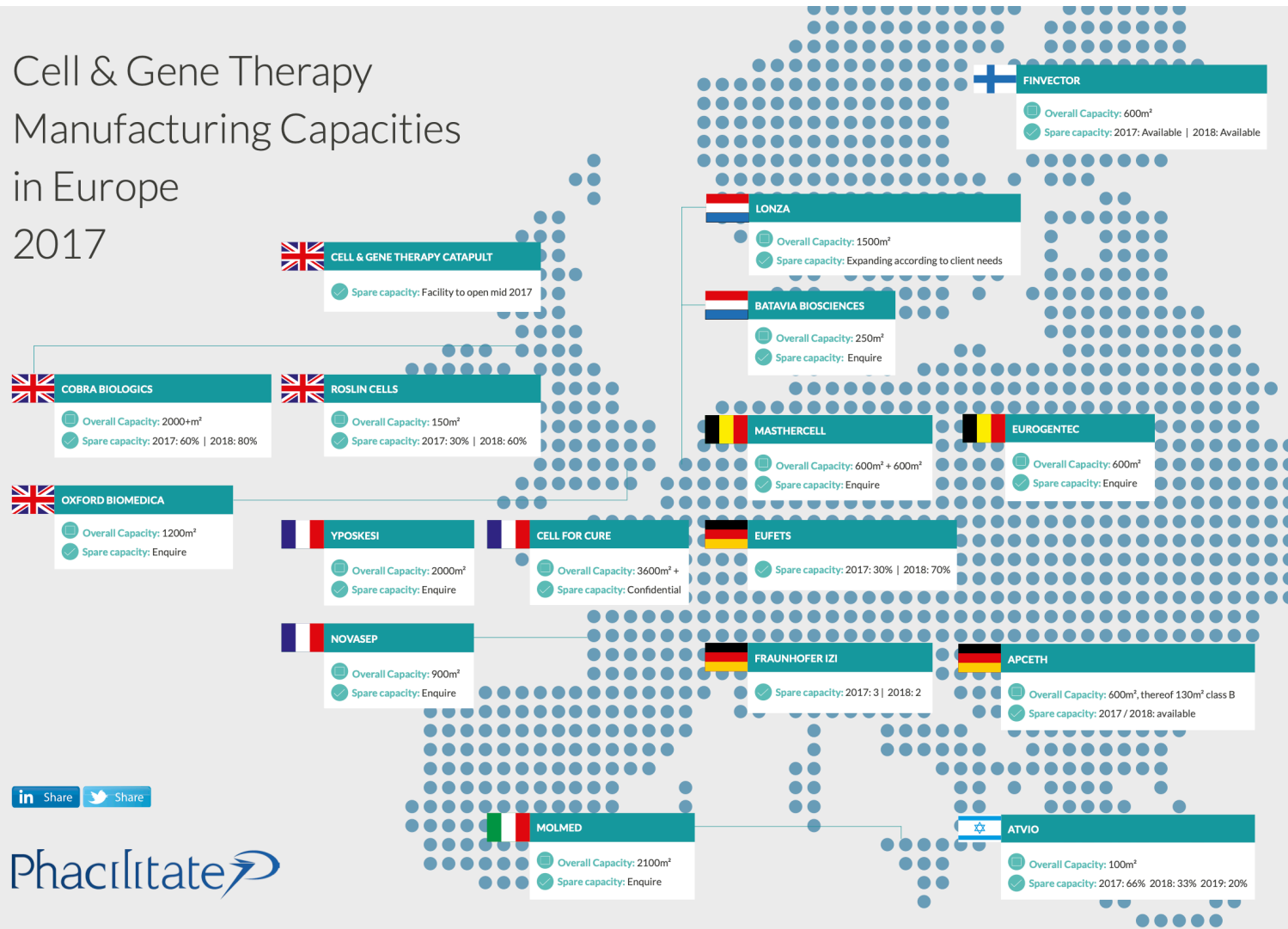
> 1,770 Global Gene Therapy Trials Supporting
>700 Gene Therapy Candidates



The number of gene-therapy developers has ballooned from 69 (2014) to 255 in 2018

- Alliance for Regenerative Medicine (ARM)

Cell & Gene Therapy Manufacturing Capacities in Europe 2017

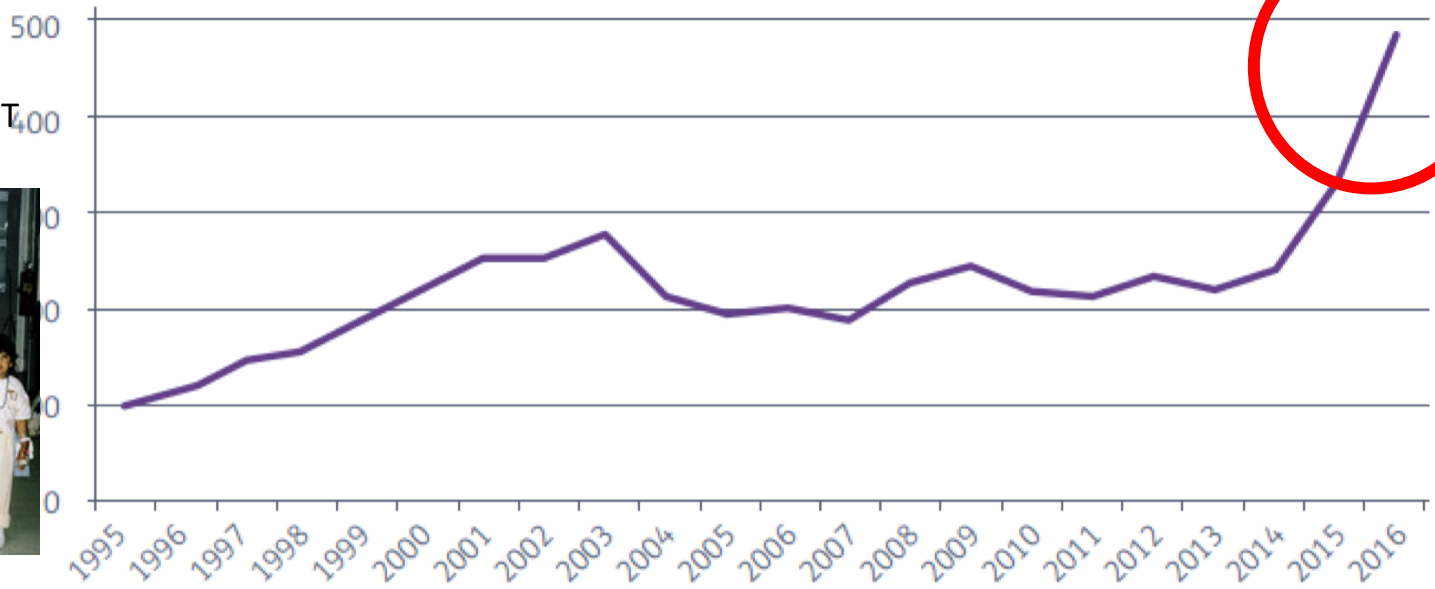


in Share Share

Genová terapie dnes

Figure 3: Number of gene therapies in active development

1990 PRVNÍ GT
ADA-SCID



Source: Pharmaprojects, 2016

This growth is supported by FDA evidence showing the number of applications for investigational new drugs (IND) and investigational device exceptions (IDE) relating to cellular and gene therapies has steadily increased since 2010 (Figure 4).

Take home

Fáze klinického hodnocení léčiv
Randomizace, zaslepení, interim analýza, metanalýzy
Monoklonální protilátky - typy
Příprava monoklonálních protilátek
Biologické účinky monoklonálních protilátek
Cílená léčba protinádorových onemocnění: obecná strategie
Cílená léčba protinádorových onemocnění: inhibice RTK
Cílená léčba protinádorových onemocnění: inhibice angiogeneze
Cílená léčba protinádorových onemocnění: léčba kostních metastáz
Individualizace léčby: příklad anti-EGFR terapie
Moderní transportní systémy
Moderní transportní systémy-lipozomy
Moderní transportní systémy-nanočástice
Genová terapie – definice, obecné strategie
Ex vivo a in vivo genová terapie
Metody doručení genu do tkáň
Příklady genové terapie u monogenních dědičných chorob ADA, X-SCID
Principy genové terapie nádorových onemocnění
Preimplantační genetická diagnostika

Náplň příští přednášky VÁNOCE!!!!!! HEZKÉ SVÁTKY!!!



Dotazy?

