

# BIOTECNOLÓGICOS. LOS MEDICAMENTOS DEL FUTURO



# LA NUEVA FRONTERA

Los productos biotecnológicos representan un salto cualitativo en la atención de los pacientes y ocupan un lugar de privilegio en los planes de investigación y desarrollo e inversión de las empresas. Se estima que existen más de 900 en alguna fase de investigación.

Los tratamientos para curar las enfermedades más importantes de nuestro tiempo ya no salen únicamente de los tubos de ensayos químicos. Es la mismísima biología la que, puesta a trabajar en laboratorios de punta, brinda medicamentos más avanzados y seguros en el siglo XXI.

La revolución biotecnológica llegó a la industria farmacéutica hace 30 años, cuando Herbert Boyer -investigador de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA) y uno de los fundadores de Genentech- encontró la forma natural de "cortar" y "coser" segmentos de ADN de diferentes orígenes.

Muy pronto, científicos y empresarios comenzaron a producir biofármacos, es decir, medicamentos producidos mediante procesos biológicos dentro de células vivas.

Así, desde la década del 80 florecieron empresas biotecnológicas que pusieron a

trabajar a bacterias, ratones, cabras y hasta vacas para producir proteínas humanas en grandes cantidades. Primero fueron hormonas, como la insulina humana para la diabetes; factores anticoagulantes para tratar la hemofilia e infartos; enzimas para contrarrestar deficiencias en enfermedades genéticas raras; y eritropoyetinas, para estimular la formación de glóbulos rojos. Todas eran proteínas recombinantes, es decir, obtenidas al mezclar un gen humano con el ADN de una célula.

Pronto surgieron biofármacos más complejos. Los anticuerpos monoclonales -desarrollados por primera vez por el argentino César Milstein- se sumaron como misiles biológicos al arsenal contra diversos cánceres. Actualmente, la lista de productos biotecnológicos dedicados a la salud se extendió hacia múltiples campos dentro de la medicina.

Con el nuevo milenio, los primeros, tímidos, fármacos recombinantes del siglo pasado se convirtieron en robustos productos que ya ven despuntar una segunda generación de medicamentos, con indicaciones precisas para el perfil genético de cada paciente, o con aplicaciones en muchas más enfermedades que las originalmente previstas.

Estas innovaciones incluyen productos oncológicos, anticuerpos monoclonales para tratar enfermedades inflamatorias, fármacos para tratar condiciones crónicas como la diabetes, además de enfermedades neurológicas como el Parkinson.

## EL PRODUCTO ES EL PROCESO

El mecanismo de fabricación de los biofármacos hoy es muy sofisticado, ya que los productos biológicos/biotecnológicos son mezclas complejas y heterogéneas de moléculas proteicas.

Se trata de una compleja secuencia de pasos críticos que requieren un conocimiento específico, experiencia acumulada y una estricta adherencia a las buenas prácticas de fabricación (GMPs).

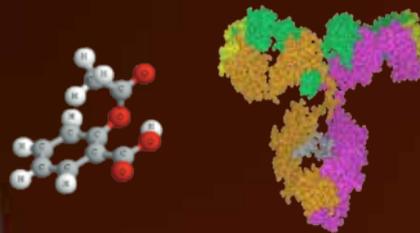
Los expertos indican que cambios muy sutiles y aparentemente triviales en el proceso de fabricación pueden conducir a diferencias sustanciales en las propiedades clínicas de un producto. De allí que cuando se habla de productos biotecnológicos se indique que "el producto es el proceso".



## QUÉ ES UN BIOFÁRMACO

Por ser derivados de seres vivos poseen características particulares que los hacen muy diferentes de las conocidas drogas de síntesis química, que representan el 85 por ciento de las moléculas disponibles.

- Son moléculas de alto peso molecular y una estructura molecular compleja cuando se los compara con las pequeñas moléculas generadas por síntesis química.
- Tienen usualmente actividad biológica.
- Los productos biológicos son molecularmente heterogéneos.
- Son inestables y sensibles a cambios físicos.

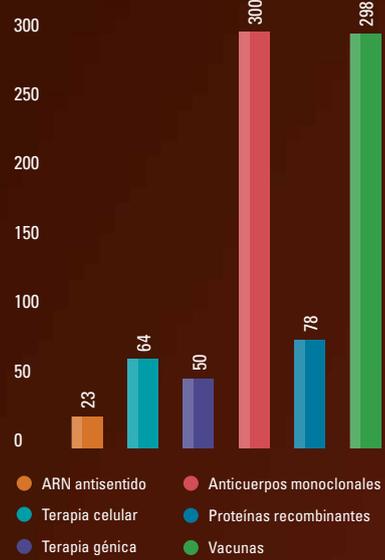


ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

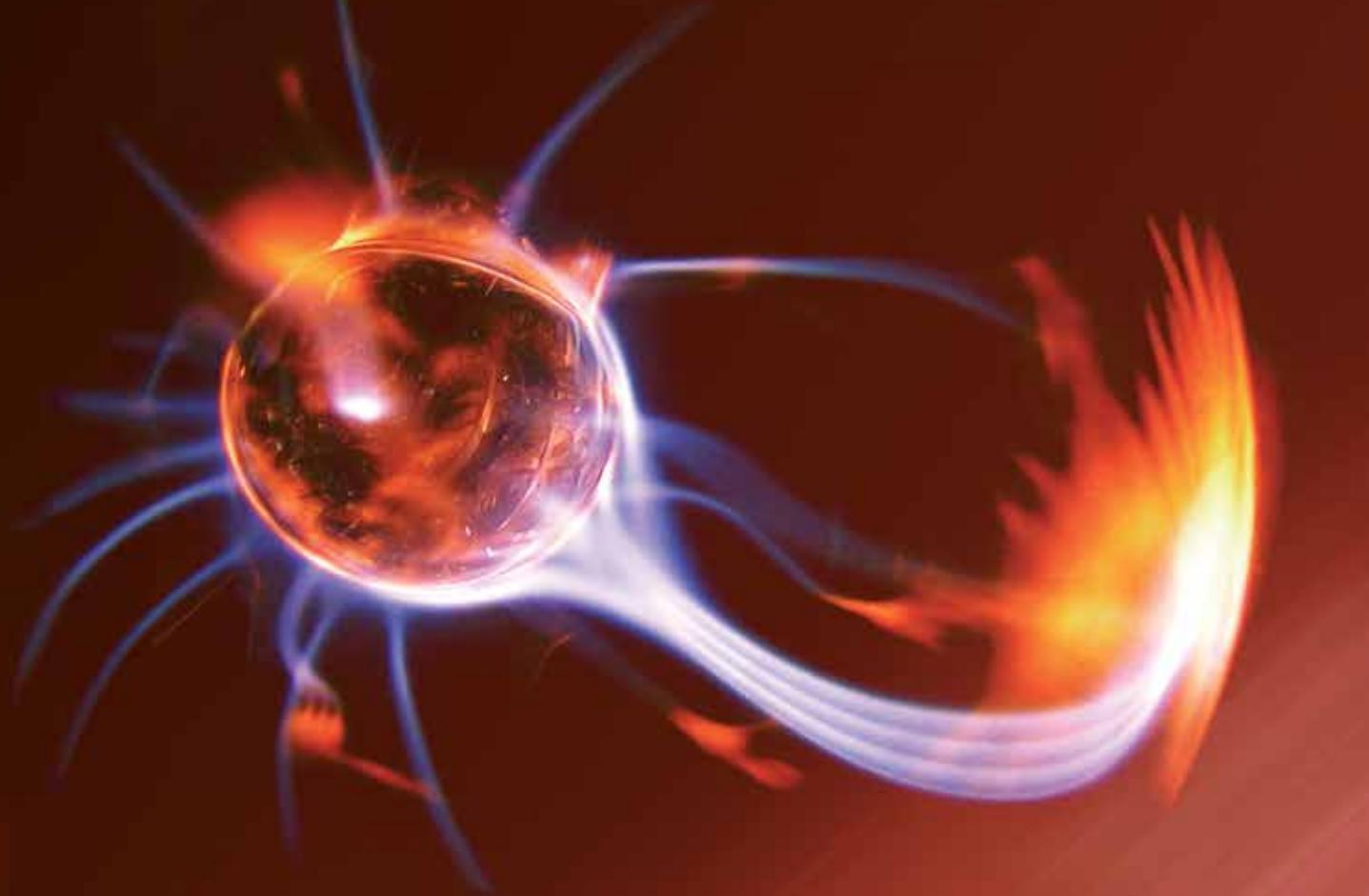
BEVACIZUMAB

## LOS MEDICAMENTOS QUE VIENEN

Biofármacos en desarrollo



Fuente: P/RMA 2011 Report.





# EL IMPACTO DE LA BIOTECNOLOGÍA EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS



**DR. PABLO MATAR**

- Investigador Adjunto CONICET
- Instituto de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario
- pmatar@arnet.com.ar

El creciente conocimiento de las bases biológicas de las enfermedades, en paralelo con un avance acelerado en técnicas de genética y biología molecular, el análisis de estructuras tridimensionales y la bioinformática, están permitiendo el diseño racional de sustancias terapéuticas. En el primer caso, el hallazgo de un fármaco con actividad terapéutica para una dada enfermedad se anticipaba al descubrimiento de su mecanismo de acción, el cual solía darse muchos años después. Tal es el caso del ácido acetilsalicílico, cuya actividad antiinflamatoria y analgésica se descubrió 70 años antes de descifrar su capacidad de inhibir la ciclooxigenasa. Este empirismo del pasado se contraponen al actual racionalismo en el diseño de fármacos, en el cual se recorre precisamente el camino inverso: en primer lugar, la investigación científica aporta el conocimiento fundamental acerca de los mecanismos de producción de las enfermedades (fisiopatología) y posteriormente se diseñan, a través de diferentes procedimientos tecnológicos, fármacos capaces de modificar esos mecanismos fisiopatológicos.

Los casos más destacados del diseño racional de fármacos se encuentran en disciplinas

como la oncología, reumatología, hematología, y en menor medida en neurología y endocrinología, entre otras. Bastaría con mencionar solo algunos ejemplos que han marcado un nuevo rumbo en el manejo de enfermedades crónicas y complejas, como los cánceres sólidos más frecuentes (mama, colon, pulmón, ovario, próstata), la artritis reumatoidea y algunas enfermedades onco-hematológicas. La probada relación entre sobre-expresión de receptores para factores de crecimiento y malignidad de tumores epiteliales derivó en la investigación y desarrollo de moléculas dirigidas a bloquear su actividad carcinogénica.

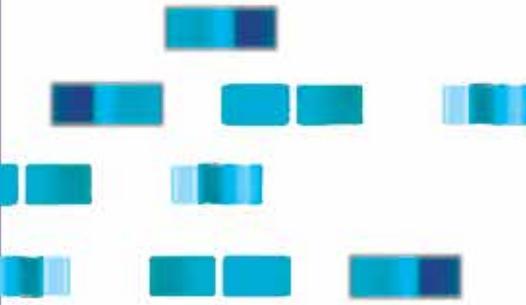
El conocimiento de la dependencia que los tumores malignos tienen con la formación de nuevos vasos sanguíneos para poder progresar y originar metástasis promovió una extensa y profunda investigación de los mecanismos celulares y moleculares que controlan la angiogénesis y permitió el desarrollo de fármacos que la bloquean. Una vez reconocida la función central de ciertas citoquinas y sus receptores en la inmunopatología de la artritis reumatoidea se desarrollaron sustancias capaces de bloquear sus actividades. La caracterización genotípica y fenotípica de leucemias y linfomas posibilitó la identificación de receptores de membrana y moléculas de vías de señalización intracelulares relacionadas con la proliferación celular, invasión y metástasis, algo que derivó inmediatamente en el desarrollo de moléculas con capacidad inhibitoria de esas funciones relacionadas con malignidad. La lista de aso-

ciaciones entre blancos moleculares identificados previamente al desarrollo de fármacos dirigidos hacia ellos es aún más extensa y continúa aumentando permanentemente.

Los especialistas analíticos químicos coinciden en afirmar que existen aproximadamente 20 millones de moléculas conocidas (aunque esta cifra podría multiplicarse por 10 a finales de siglo), de las cuales solo unas 80.000 tienen alguna utilidad terapéutica. Actualmente los fármacos se obtienen a partir de diversas fuentes y por diferentes metodologías: productos naturales (cada vez menos), mediante síntesis química (la mayoría), utilizando biotecnología (en creciente desarrollo), o por combinación de cualquiera de ellos.

Los productos medicinales obtenidos por biotecnología se denominan medicamentos biotecnológicos o biofármacos, los cuales constituyen una clase terapéutica emergente en la clínica con características diferenciales, no solo por su origen, sino también por su estructura físico-químico-biológica y por sus propiedades farmacéuticas y farmacológicas. Una definición clásica de biofármaco utilizada en ámbitos médicos, académicos y en la industria farmacéutica es: "producto medicinal, terapéutico, profiláctico, o de diagnóstico *in vivo*, cuyo principio activo es de naturaleza biológica y es producido por biotecnología".

¿Por qué utilizar biotecnología para producir fármacos? La respuesta está relacionada



precisamente con el diseño racional de fármacos, porque la biotecnología ofrece las condiciones óptimas para la producción de fármacos específicos para blancos moleculares, selectivos para mecanismos biológicos complejos y seguros para ser administrados en pacientes. Además de estos criterios de calidad, la biotecnología permite la producción de biomoléculas a escala industrial.

Para la obtención de proteínas puras con el propósito de ser utilizadas terapéuticamente (inmunoglobulinas, albúmina, factores de la coagulación, hormonas) se utilizaron inicialmente procesos extractivos a partir de fluidos orgánicos de humanos o de animales. Las insuficientes cantidades de medicamentos que se podían obtener y la aparición de efectos adversos, en algunos casos muy graves, limitaron significativamente su utilización. Afortunadamente, y de manera paralela a estos acontecimientos, se desarrollaron las técnicas de biología molecular e ingeniería genética que permitieron la producción de una importante variedad de proteínas recombinantes, en cantidad suficiente y calidad apropiada para su utilización en pacientes. Las proteínas recombinantes son producidas a partir de sistemas biológicos vivos (bacterias, hongos, levaduras, células de mamíferos, tejidos de origen vegetal o animal, animales de laboratorio). El proceso completo incluye técnicas de ingeniería genética para la clonación de una secuencia genética dentro de un vector de expresión apropiado (virus, plásmidos, u otros), seguido por la construcción de un sistema de expresión celular (procariota o eucariota), y finalmente el diseño de un sistema de producción industrial a gran escala. Luego, la proteína deseada debe ser aislada y purificada utilizando técnicas que no

alteren su estructura e integridad funcional. Finalmente, el producto purificado debe ser formulado adecuadamente para no perder actividad biológica antes de ser administrado.

El otro grupo importante de biofármacos es el de los anticuerpos monoclonales. El trabajo seminal en tecnología para la producción de anticuerpos monoclonales fue publicado en Nature en 1975 por Köhler y Milstein: el hibridoma. Al propio perfeccionamiento de la técnica del hibridoma se le sumó en los últimos 20 años el desarrollo de tecnologías de ingeniería genética para la producción de las tres categorías de anticuerpos monoclonales terapéuticos: quiméricos, humanizados y humanos, estos últimos obtenidos mediante técnicas *in vivo* (ratones transgénicos) o *in vitro* (librería de fagos o phagedisplay).

Otros tipos de sustancias obtenidas por biotecnología están siendo investigadas en sus fases iniciales pre-clínicas o clínicas, como es el caso de material genético (ADN, ARN) utilizado para la elaboración de vacunas, vectores para terapia génica, oligonucleótidos antisentido y ARN de interferencia.

Cada etapa del proceso global de producción de un biofármaco es un área de permanente investigación y desarrollo. Cualquier cambio en algunas de estas etapas puede tener un profundo efecto sobre la actividad biológica y perfil de seguridad del producto final. Uno de los ejemplos más relevantes en este sentido son las modificaciones post-traduccionales a las cuales son sometidas las proteínas recombinantes luego de su síntesis. La glicosilación (incorporación de residuos de carbohidratos) es la modificación química con mayores implicancias en diferentes características del producto final: vida media, actividad biológica, afinidad de unión, etc. Otras modificaciones post-traduccionales incluyen fosforilación, incorporación de lípidos y clivaje. Las consecuencias no deseadas más significativas de las modificaciones en algunas de las etapas del proceso de producción de un biofármaco son los cambios en eficacia, seguridad e inmunogenicidad. No existe ningún sistema analítico de laboratorio capaz de predecir la inmunogenicidad de un biofármaco *in vitro*. En todos los casos se debe recurrir a ensayos clínicos que contemplen la evaluación de la respuesta inmune hacia un fármaco determinado. Es por ello que durante el desarrollo global de los biofármacos son absolutamente fundamentales los estudios pre-clínicos, y los ensayos clínicos y de farmacovigilancia.

Contrariamente a lo que sucede con los productos medicinales obtenidos mediante síntesis química, para los cuales es posible obtener fórmulas similares (genéricos) capaces de ser comparadas por métodos físico-químicos y evaluadas a través de ensayos de bioequivalencia, los biofármacos son moléculas únicas, cuya formulación final es altamente dependiente del proceso global de producción, lo que hace prácticamente imposible obtener copias a la manera de los genéricos tradicionales.

Cada biofármaco debe ser caracterizado mediante ensayos pre-clínicos y estudios clínicos apropiados para evaluar su actividad biológica y terapéutica, no siendo aplicables los principios de similitud y equivalencia de los clásicos genéricos.

No obstante, en la actualidad se están desarrollando copias de biofármacos originales; a estas copias se las denomina biosimilares y son motivo de un profundo debate en ámbitos científicos, médicos y de agencias de control de medicamentos. Los expertos en cada área coinciden en que un biosimilar no es igual a un genérico, o lo que es lo mismo, que un biosimilar es similar pero no idéntico a un biofármaco original que se ha tomado como referencia para su producción. En todo caso se trata de productos diferentes, que deben ser evaluados de la misma manera y cumpliendo con los mismos requisitos de calidad y seguridad. La utilización de biosimilares que no hayan cumplido con los exhaustivos controles de calidad a los cuales son sometidos los biofármacos originales, o la posible sustitución o intercambio de un biofármaco innovador por una copia durante un tratamiento, puede tener consecuencias clínicas desfavorables para el paciente, que pueden ser desde moderadas a graves: reacciones anafilácticas, neutralización del producto, alteraciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas por formación de complejos inmunes, e incluso falta de eficacia terapéutica.

La singularidad y complejidad de los biofármacos, su investigación, desarrollo industrial y el control de su utilización para el tratamiento de enfermedades humanas, requiere de una legislación particular (quizá con consideraciones específicas para cada producto) y actualizada (la tecnología viaja más rápido que las leyes), que contemple el cumplimiento de todos los requisitos necesarios para su aprobación por las agencias de control, siendo indispensables los datos aportados por ensayos clínicos.

# EL DESAFÍO DE LOS BIOSIMILARES

Aunque ostenten el sello de la vanguardia terapéutica, algunos biofármacos, como la insulina recombinante o la eritropoyetina, ya han cumplido dos décadas y, tras la caída de sus patentes, comienzan a reproducirse bajo formas similares.

Muchos expertos subrayan que, a diferencia de lo que ocurre con los medicamentos genéricos de origen químico, los biofármacos pueden ser similares al producto biotecnológico original, pero nunca serán idénticos.

“Como los productos biológicos son derivados de células vivas u organismos y consisten en entidades moleculares relativamente grandes y complejas, generalmente son difíciles de caracterizar por los métodos comunes de análisis. Debido a la inherente variabilidad de los sistemas biológicos utilizados durante el proceso de fabricación, el producto resultante mostrará un cierto grado de variabilidad”, advirtieron Martina Weise y sus colegas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en la revista Nature Biotechnology.

Si bien se supone que el biosimilar será administrado en la misma dosis y según el régimen del biofármaco originalmente aprobado, se debe velar para que tengan los mismos efectos. Por ello, los países de todo el mundo comenzaron en los últimos años a producir un cuerpo regulatorio específico para los biosimilares. Así, se deberán generar

y presentar estudios específicos para probar que los similares que lanzan al mercado son tan eficaces como los originales (considerados de referencia) e igualmente seguros.

La Unión Europea constituyó, en 2005, la avanzada de la regulación de fármacos biosimilares. La legislación europea marcó el paso para las que adoptaron luego Australia, Canadá, Croacia, Japón, Corea del Sur, Taiwan, Singapur y Malasia, entre otros países.

Entre 2009 y 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió guías globales de orientación para el licenciamiento de productos biosimilares. Allí quedó claro que un producto que no es comparado con uno aprobado de referencia no puede ser considerado un biosimilar, y si bien el proceso regulatorio para aprobar un biosimilar es más corto que para un fármaco original, este exige una caracterización escalonada completa y la generación de estudios que avalen perfiles de seguridad y eficacia.

Cada país debe legislar además, en qué medida un producto biológico similar puede ser intercambiado y como se implementarán los planes para su fármaco-vigilancia.

## NUEVAS REGULACIONES EN LA ARGENTINA

### ¿QUÉ CAMBIOS HAN INTRODUCIDO LAS DISPOSICIONES A PARTIR DE 2011?

Las autoridades sanitarias de la Argentina establecieron como tema prioritario la formulación del marco regulatorio para los productos de origen biológico y biotecnológico.

Se comenzó con el establecimiento de los requerimientos y el proceso para obtener el registro y autorización de comercialización de medicamentos de origen biotecnológico, en sus diferentes grupos e independientemente de su fuente de origen, con la Disposición 7075 de 2011.

En lo que hace a aquellos productos que otras autoridades sanitarias han denominado como medicamentos biotecnológicos “biosimilares”, “follow on proteins” o “subsequent biologics”, los mismos están ingresando internacionalmente en el mercado de especialidades medicinales autorizadas como similares a otros medicamentos ya aprobados, cuya patente ha expirado, y utilizando procesos de registro diferenciales respecto a los considerados nuevas entidades. En este sentido, a través de la Disposición 7729 de 2011, la ANMAT fijó los requisitos y lineamientos para obtener el registro sanitario de un medicamento de origen biológico cuya composición cualicuantitativa, indicación terapéutica y vía de administración propuestas, tengan antecedentes en otras especialidades medicinales de origen biológico autorizadas y registradas ante esa Administración u otra Autoridad Sanitaria Reguladora.



# VACUNAS, EL VALOR DE LA PREVENCIÓN

Aunque están reguladas en forma diferente al resto de los productos biológicos modernos, las vacunas son los productos biotecnológicos más antiguos. Desarrolladas desde el siglo XVIII para luchar contra plagas que devastaban a la humanidad, las primeras vacunas contra la viruela y la peste bubónica revolucionaron la salud pública. La vacuna contra la poliomielitis, en tanto, marcó a fuego al siglo XX.

La clave de cualquier vacuna es que despierta una reacción inmunológica hacia un agente infeccioso. Esa respuesta defensiva frente a un elemento externo (antígeno) será guardada en la memoria del organismo durante años. Si el individuo vuelve a encontrarse con ese antígeno, será capaz de darle batalla sin enfermarse, sin perder días laborables y sin contagiar a sus familiares y grupo social.

Las primeras vacunas se fabricaban con los agentes patógenos (mayormente, virus) muertos o vivos, pero atenuados en su virulencia. También se utilizaron toxoides, que son toxinas producidas por microorganismos que despiertan una fuerte reacción inmunológica. Aún hoy la vacuna contra la difteria está hecha con un toxoide.

En los últimos años, las herramientas modernas de la biotecnología y la inmunología permitieron obtener vacunas con mayor seguridad y eficacia a partir de la manipulación de pequeñas porciones de los agentes infecciosos (subunidades de proteínas que funcionan como antígenos) y también vacunas conjugadas (en las que se combinan distintos antígenos para disparar respuestas más robustas). Así, ya no es necesario incorporar un virus vivo o muerto en una vacuna.

Las vacunas contra los distintos tipos de hepatitis (A y B) y meningitis, polio, sarampión y rubéola, así como también las que se fabrican cada año contra la gripe, la antitetánica y la vacuna contra el rotavirus que causa diarreas infantiles salvaron millones de vidas en las últimas décadas.

Según la OMS, apenas seis vacunas (difteria, tétanos, polio, sarampión, tuberculosis y tos convulsa) evitaron la muerte de 2,5 millones de personas cada año en el mundo desde la década del 70. Ahora, las nuevas vacunas contra el virus del papiloma humano (HPV) prometen cambiar el panorama de la salud de las mujeres, disminuyendo drásticamente el número de cánceres de cuello de útero en los países desarrollados y, también, en la Argentina.

El Ministerio de Salud de la Nación decidió en 2012 vacunar gratuitamente contra dos cepas del HPV a todas las jóvenes de 11 años, de modo de garantizar su protección antes del comienzo de las relaciones sexuales, que son la forma habitual de contagio del virus asociado al cáncer. Recientemente, también se incorporó al calendario obligatorio de vacunas argentino la vacuna conjugada contra 13 cepas de neumococo que causan meningitis y neumonía.





#### Referencias y Sitios de Información

- Guidelines on similar biotherapeutic products (2010) WHO <http://www.who.int/biologicals/en/>
- EMEA. Guidelines on similar biological medicinal products, London, 2005, (CHMP/437/04).
- Biophoenix. Biosimilars, Biogenerics and Follow-on Biologics. Script Report BS 1342. Informa UK Ltd, September 2007.
- Liang KH. Biosimilars in the next era: Hope or Hype for Biosimilar Monoclonal Antibodies in the near future? Master Thesis. Univ. of Utrecht, Netherlands 2010.
- Saluja, BSSU. Biosimilars: an overview. Biosimilars 2011: 1: 1 -11.
- Crommelin DJA, RD Sindelar, Meibohm B, Rds. Pharmaceutical biotechnology, 3rd edition, Informa Healthcare Publishers, New York 2008.
- Pombo M.L. Biotechnological products in Pan American Health Organization (PAHO): Regional efforts towards harmonization of regulation. Biologicals (2011) 39, 348.
- Knezevic I, Griffiths, Biosimilars -global issues, national solutions, Biologicals (2011) 39, 252-255.
- S.C. Reingold et al. "The challenge of follow-on biologics for treatment of multiple sclerosis" Neurology 2009: 73; 552-559.