



## EDITORIAL

# La biotecnología como estrategia terapéutica

## Biotechnology as a therapeutic strategy

Gloria M. Vásquez



*Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia*

Recibido el 1 de septiembre de 2016; aceptado el 2 de septiembre de 2016

En 1980 se inició la producción de proteínas recombinantes, y se generaron compuestos tan útiles como las insulinas humanas, estrategia biotecnológica que facilitó el tratamiento de la diabetes mellitus, al tiempo que disminuyó las reacciones de intolerancia inducidas por el uso de insulinas de origen animal.

El empleo de proteínas recombinantes continuó en crecimiento y, en el momento actual, se cuenta con eritropoyetina y factores de crecimiento, entre otras.

De otro lado, el descubrimiento de que el suero de animales previamente sensibilizados para el tratamiento de la difteria, era posible y efectivo, sugería que los anticuerpos contenidos en él constituían una estrategia terapéutica.

A la observación anterior le siguió el desarrollo de la técnica de hibridomas, en la que venían trabajando desde los años 70 Kohler y Milsten, acreedores de un premio Nobel en 1984. Su trabajo permitió la generación de los anticuerpos monoclonales, los cuales, además de sus múltiples aplicaciones en los procesos experimentales y de diagnóstico, se utilizan como estrategias de tratamiento.

Para 1983 se utilizó por primera vez un anticuerpo mُرido dirigido contra la molécula humana CD3, expresada por los linfocitos T, el cual induce una depleción de estas células. Este anticuerpo, el primero utilizado en humanos con fines terapéuticos para el manejo del rechazo en el trasplante

renal, se consideró una estrategia efectiva por muchos años. En 1991 se publicó en la REVISTA COLOMBIANA DE CIRUGÍA el uso exitoso de este anticuerpo, por primera vez en nuestro país, para el manejo de una paciente con rechazo renal.

Después de la utilización de los anticuerpos de origen mُرido para el manejo de condiciones agudas, y de haber sido demostrada su efectividad y seguridad, surgió la posibilidad de implementar este tipo de estrategias para condiciones crónicas. La observación de la llamada «enfermedad del suero» en la cual el sistema inmune reconoce las proteínas extrañas contenidas en el suero aplicado y que inducen una respuesta inmune generó preocupación respecto al uso de estos anticuerpos a largo plazo. Esta respuesta inmune conduce a la inactivación del suero o a la formación de complejos inmunes los cuales pueden precipitarse en los órganos e inducir activación celular, del complemento y posterior lesión tisular. Por esta razón se desarrollaron estrategias biotecnológicas que permitieran reducir la cantidad de proteína extraña. La estrategia a seguir fue la utilización de ingeniería genética, y la generación de anticuerpos que redujeran el contenido de proteínas mُرidas. Estos anticuerpos estaban formados por regiones variables de origen mُرido, provenientes de ratones sensibilizados con el antígeno de interés, y fracciones constantes del anticuerpo, que provenían de genes humanos; en vista de esta conformación, estos anticuerpos se denominaron quiméricos.

Con base en esta tecnología se desarrollaron terapias que se utilizan hoy día, como el rituximab, dirigido contra una proteína de los linfocitos B (CD20), y que induce la depleción

Correos electrónicos:

[glomavas@gmail.com](mailto:glomavas@gmail.com), [gloria.vasquez@udea.edu.co](mailto:gloria.vasquez@udea.edu.co)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.09.002>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

de estos, indicado en el manejo de linfomas y artritis reumatoide, o el basiliximab, dirigido contra la molécula CD25 de los linfocitos T, e indicado en el rechazo del trasplante renal.

La persistencia de un componente múrido para uso en enfermedades crónicas era aún un reto, por la posibilidad de que estas proteínas continuaran siendo inmunogénicas; se continuaron los avances tecnológicos con el fin de reducir a su mínima expresión el componente múrido, y pudieron obtenerse anticuerpos humanizados como el tocilizumab, indicado en artritis reumatoide, o el daclizumab, útil en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Nuevas tecnologías como las librerías de fagos, las cuales permiten generar proteínas con secuencias de origen humano y específicas para el reconocimiento de antígenos determinados, se utilizan en la actualidad para la generación de anticuerpos monoclonales totalmente humanos, con efectividad demostrada en múltiples enfermedades crónicas; entre estas figuran el adalimumab para la artritis reumatoide o el ustekinumab para la psoriasis.

Pero la biotecnología no solo se ha quedado en el campo de los anticuerpos monoclonales, la generación de proteínas de fusión, la frecuente utilización de proteínas recombinantes, la generación de vacunas con antígenos más selectivos y adyuvantes más eficientes que permiten una memoria inmunológica más duradera, sino que se ha puesto al frente como parte de nuestras estrategias terapéuticas de cada día.

En cardiología, la utilización de la biotecnología también lleva muchos años y cubre varios aspectos de las enfermedades: antídotos como Digibind®, una fracción del anticuerpo, el Fab de origen ovino, indicado en la intoxicación con digoxina y el idarucizumab, un anticuerpo humanizado, cuya fracción Fab se une al dabigatrán y revierte su efecto desde el primer minuto de la infusión. Además, con el fin de evitar complicaciones trombóticas, se ha utilizado el abciximab, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la glicoproteína IIb/IIIa plaquetaria, útil en la prevención de complicaciones trombóticas de las intervenciones coronarias percutáneas en el infarto agudo de miocardio.

En el manejo del trasplante cardíaco, como en el renal, se han utilizado anticuerpos múridos, quiméricos y humanizados como el muromonab, el basiliximab y el daclizumab.

Este tipo de medicamentos se ha empleado, así mismo en eventos más específicos como el bloqueo de la formación

del complejo de ataque de la membrana (C5b-9), por el anticuerpo dirigido contra la proteína del complemento C5, para disminuir la apoptosis que ocurre durante el infarto agudo de miocardio con elevación de ST o en cirugía cardíaca, en especial en la revascularización coronaria, con el fin de minimizar el daño celular por isquemia y reperfusión.

Más recientemente se plantea el manejo de la hiperlipidemia, específicamente para el manejo de las elevaciones de las LDL, con medicamentos biotecnológicos dirigidos contra la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK 9), como evolocumab (AMG 145), alirocumab y bococizumab.

Nuevas moléculas se descubrirían en la patogénesis de enfermedades agudas y crónicas, nuevas células se describirán con papeles determinantes en algunas de ellas y esto las convertirá en posibles blancos terapéuticos manejables con un abordaje biotecnológico.

Los avances han permitido que los productos biotecnológicos sean cada vez más seguros, efectivos y económicos, y han hecho que un mayor número de enfermedades y pacientes puedan ser tratados con estos medicamentos. He aquí la importancia de conocerlos, y entender su origen y su fisiología, a fin de sentirnos más seguros de tenerlos como una opción terapéutica.

## Bibliografía recomendada

- Adams-Sánchez CD, Tobón-García GJ. Terapia con anticuerpos monoclonales en Cardiología y Medicina Interna. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23:293-300.
- Beck A, Wurch T, Bailly C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:345-52.
- Foltz IN, Karow M, Wasserman MS. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: What cardiologists need to know. *Circulation.* 2013;127:2222-30.
- Machado NP, Téllez GA, Castaño JC. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infectio.* 2006;10:186-97.
- Quintero AG, Patiño MO, Latiff A, Ramírez J, García CF. Anticuerpos monoclonales OKT3. Su uso en el trasplante renal cadavérico. Primera experiencia en Colombia. *Rev Col Cirugia.* 1991;6:18-20.
- Tabrizi M, Funelas C, Suria H. Application of quantitative pharmacology in development of therapeutic monoclonal antibodies. *AAPS J.* 2010;12:592-601.