



TRABAJO DE FIN DE GRADO.
GRADO EN FARMACIA.

Medicamentos biotecnológicos: situación actual de los anticuerpos monoclonales y su futuro inmediato.

Biotechnology drugs: current situation of monoclonal antibodies and immediate future.

ÁREA DE CONOCIMIENTO: Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica.

Alumna: Débora Goya García.
Tutora académica: María Esther Sánchez Sánchez

Índice

Resumen/Abstract	3
1. Introducción	4
2. Objetivos	4
3. Material y métodos	4
4. Definición	5
5. Diferencias entre los medicamentos biotecnológicos y convencionales	5
6. Tipos de anticuerpos	5
- Anticuerpos monoclonales	5
- Citocinas	5
- Proteínas de fusión	6
- Proteínas hormonales	7
- Vacunas	7
7. Anticuerpos monoclonales	7
- Certuximab	10
- Adalumubad	11
8. Futuro inmediato	11
9. Conclusiones	12
10. Bibliografía	13

Resumen

Los medicamentos biotecnológicos se han convertido tras tres décadas de implantación en una de las principales alternativas para el tratamiento de enfermedades graves y crónicas. Se obtienen por la inserción en material genético de organismos vivos gracias a la tecnología del DNA recombinante y la técnica del hibridoma. Existen cerca de 400 moléculas en desarrollo para más de 100 enfermedades incluyendo algunas tan importantes como pueden ser el cáncer, las enfermedades autoinmune y el SIDA. Por tanto, dos avances científicos producidos a principio de la segunda mitad del siglo XX han sido clave para el desarrollo de los medicamentos biotecnológicos: la tecnología del DNA recombinante y la técnica del hibridoma. Gracias a la tecnología del DNA recombinante se puede aislar, manipular e introducir un fragmento de DNA dentro de otro organismo, mientras que la técnica del hibridoma permite producir anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales desde hace mucho tiempo se han venido utilizando en el diagnóstico de laboratorio pasando actualmente a constituir una herramienta terapéutica potentísima. Su alta especificidad permite el abordaje de dianas muy precisas que pueden determinar cambios celulares muy variados. El empleo de anticuerpos humanizados y humanos ha mejorado notablemente su tolerancia clínica. La manipulación de los anticuerpos mediante la unión a otras moléculas o el diseño de nuevos fragmentos abren un gran abanico de posibles aplicaciones en medicina.

La revisión bibliográfica realizada describe brevemente los tipos de medicamentos biotecnológicos que podemos utilizar en terapéutica y se citará un ejemplo de cada uno de ellos. Se hablará concretamente de los anticuerpos monoclonales, al ser un tema muy amplio se comentará brevemente sus aspecto más relevantes como puede ser los tipos de anticuerpos monoclonales que actualmente hay en el mercado, su nomenclatura y citaremos dos ejemplos. Para concluir el trabajo se hablará escuetamente sobre el futuro inmediato de los anticuerpos monoclonales.

Palabras claves: medicamentos biotecnológicos, anticuerpos monoclonales.

Abstract

After three decades of implantation, biotechnology drugs have become one of the main alternatives in the treatment of many serious and chronic diseases. They are drugs obtained by the insertion into genetic material of live organisms thanks to the technology of the recombinant DNA and the hybridoma technique. There are approximately 400 molecules in development for more than 100 important diseases including cancer, autoimmune diseases and AIDS. Therefore, two scientific advances produced at the beginning of the second half of the 20th century have been the key to the development of biotechnologies: recombinant DNA and hybridoma technology. Thanks to recombinant DNA technology, a DNA fragment can be isolated, manipulated and introduced into another organism, whereas the hybridoma technique allows the production of monoclonal antibodies.

Monoclonal antibodies have been used in laboratory diagnosis for a long time and are now a powerful therapeutic tool. Their high specificity allows the approach of very precise targets that can determine a wide range of cellular changes. The use of humanized and human antibodies has markedly improved their clinical tolerance. The manipulation of antibodies by means of binding them to other molecules or the design of new antibody fragments opens up a wide range of possible applications in medicine.

The literature review describes the types of biotechnology drugs that can be used in therapeutics and will we quote an example of each one. We will discuss about monoclonal antibodies specifically. As it as a very broad subject, we will touch upon its most relevant aspects, such as the type of monoclonal antibodies currently on the market, their nomenclature and two examples. In order to conclude the work, we will briefly speak about the immediate future of monoclonal antibodies.

Key words: biotechnology drugs, monoclonal antibodies.

1 INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existen patologías como pueden el cáncer o la artritis reumatoide que aún, con el uso de medicamentos convencionales, no han dejado de ser incapacitantes para el ser humano. Esto ha llevado a que la industria farmacéutica desarrollara fármacos dirigidos a moléculas claves en el desarrollo de dichas patologías [1]. Estos fármacos son los llamados medicamentos biotecnológicos y este trabajo tratará sobre ellos, concretamente sobre los anticuerpos monoclonales (mAbs).

El punto de inflexión para llegar al descubrimiento de los biotecnológicos, se produjo en los años 50 cuando Watson y Crick [2], establecieron un modelo para la estructura molecular del ADN. En 1972, Berg, Cohen y Boyer [2] introdujeron la tecnología del ADN recombinante cuando desarrollaron los primeros plásmidos y virus que se introdujeron en bacterias o células animales donde se propagaron. En 1975, se fusionaron linfocitos B productores de anticuerpos con células de mieloma. Las células resultantes constituyeron una fuente de anticuerpos homogéneos, dando lugar a los llamados mAbs y se obtienen gracias a la técnica del hibridoma. Los hibridomas son células híbridas resultantes de la fusión de células extraídas del bazo de un animal (linfocitos B) con células cancerosas de multiplicación rápida (mielomas) [3].

En 1976, se funda la primera compañía biotecnológica que da pie a su utilización en terapéutica. El primero, fue la insulina humana recombinante que se empieza a utilizar en 1982 [2]. En 1985 se autoriza el Somatren® (Genentech) para el tratamiento del déficit de la hormona del crecimiento y en 1986 se comercializa el primer mAbs, Muromonab-CD3® (Ortobiotech) para minimizar el rechazo en pacientes trasplantados [2].

2 OBJETIVOS

Análisis de la situación actual de los medicamentos biotecnológicos, concretamente de los mAbs, y sus perspectivas de futuro.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

a. Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando como herramienta de búsqueda la base de datos de la Universidad de la Laguna, el Punto Q, donde se ha enlazado con diferentes bases de datos incluyendo Medline, Web of Science, Dialnet, Scopus, CSIC.

b. Para la búsqueda, se usaron las palabras claves: medicamentos biotecnológicos y anticuerpos monoclonales. Posteriormente se amplió la búsqueda a medicamentos biosimilares, citocinas, vacunas y proteínas de fusión.

c. De las citas resultantes se seleccionó 14 trabajos en base a los siguientes criterios:

-Al tratarse de un trabajo sobre los biotecnológicos en la actualidad, sólo se ha tenido en cuenta las publicaciones a partir del año 2006

-Accesibilidad al texto completo en la hemeroteca de la Universidad de Laguna a través del punto Q.

d. Se ha obtenido información de páginas no citadas anteriormente, como de la Agencia Europea del Medicamento (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) siendo relevantes para la realización del trabajo.

4 DEFINICIÓN

Los medicamentos biotecnológicos contienen principios activos químicos o derivados de una fuente biológica. Tanto la complejidad de los biotecnológicos como la forma en la que se producen pueden provocar cierto grado de variabilidad en las moléculas del mismo principio activo, en particular, entre los distintos lotes del medicamento [4].

El Reglamento nº 726/2004 de la Unión Europea (UE), los define como “Medicamentos obtenidos a partir de la tecnología del ADN recombinante o de la expresión controlada de genes que codifican proteínas biológicamente activas en procariotas o eucariotas, incluyendo las células de mamífero transformadas u obtenidas a partir de hibridomas o que emplean anticuerpos monoclonales durante su producción” [4].

Un aspecto importante es diferenciar entre un medicamento biotecnológico y un medicamento biosimilar. Un biosimilar es aquel medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a uno biotecnológico ya existente, que será el medicamento de referencia. Los biosimilares no son iguales a los genéricos, que tienen estructuras químicas más simples y se consideran idénticos a sus medicamentos de referencia. El principio activo de un biosimilar y su medicamento de referencia es esencialmente la misma sustancia biológica, aunque existan ligeras diferencias debido a la complejidad de su naturaleza y a los métodos de producción. Cuando se autoriza, se demuestra que la variabilidad entre él y su medicamento de referencia no afectan a la seguridad ni eficacia [4].

5 DIFERENCIAS ENTRE LOS MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS Y CONVENCIONALES.

En cuanto a los medicamentos convencionales, los biotecnológicos se diferencian en varios aspectos (tabla 1) [5].

6 TIPOS DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS.

- **ANTICUERPOS MONOCLONALES.** Constituyen el tema central de este trabajo y se abordarán más adelante. Se definen como una línea celular estable que secreta un isotipo determinado de inmunoglobulinas contra un antígeno específico. Son una herramienta terapéutica poderosa ya que su alta especificidad permite el abordaje de dianas precisas que pueden determinar cambios celulares muy variados [6].
- **CITOCINAS.** Son proteínas de señalización. Su papel consiste en ser moduladores clave de la respuesta inmune e inflamatoria. Las citocinas inducen una diversidad de respuestas biológicas como pueden ser la proliferación, diferenciación, activación, inflamación y muerte celular.

Un ejemplo es la Anakira, antagonista del receptor de interleucina 1 que difiere del receptor natural por la adición de una metionina en el extremo amino terminal. Actúa como modificador de la respuesta biológica en el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide [7].

Tabla 1.- Principales diferencias entre los medicamentos biotecnológicos y convencionales.

	Medicamentos convencionales	Medicamentos biotecnológicos
Producción	Obtención por síntesis química. Mayor facilidad de reproducción y procesos más estable y controlado.	Producción a partir de células vivas (líneas celulares únicas). El medicamento dependerá de los diferentes efectos que pueda provocar algún parámetro de cultivo, cepa o tecnología utilizada en la elaboración.
Estructura	El PM oscila entre 100 y 1.000 Da.	Su PM se encuentra entre 10.000 y 300.000. Estructura mucho más inestable y compleja.
Estabilidad química	Buena estabilidad en comparación con los biotecnológicos.	Mayor inestabilidad que los convencionales, siendo más sensibles a cambios de pH, temperatura y humedad entre otros factores.
Vía de administración	Usualmente se administran por vía oral excepto en aquellos casos de medicamentos con baja biodisponibilidad.	La vía oral constituye un problema para los biotecnológicos. Ej: Las enzimas proteolíticas encargadas de la hidrólisis proteica en el tracto digestivo, degradarían a los biotecnológicos ya que no discriminarían entre las proteínas de la dieta y las proteínas terapéuticas. Los biotecnológicos presentan una baja disponibilidad por esta vía.
Eficacia y seguridad	Fármacos bastante seguros. Presentan eficacia y antigenicidad menor que los biotecnológicos.	Las características estructurales causan cambios importantes en la eficacia y seguridad ya que son macromoléculas fácilmente degradables. Proteínas con gran antigenicidad ya que tienen muchos epitopos reconocibles (entre 100 y 1.000 veces más que los convencionales), lo que provoca una elevada respuesta inmunitaria frente al biotecnológico.
Investigación y coste	Investigación paralizada aunque su coste es mucho menor.	Investigación en auge aun siendo el coste de producción muy alto

PM: peso molecular.

- **PROTEÍNAS DE FUSIÓN.** Son agentes terapéuticos biológicos que consisten en la fusión de dos péptidos, siendo el primero un péptido con dominio efector que se encuentra acoplado a un portador. El péptido efector enlazado contribuye al reconocimiento, unión y toxicidad de la proteína formada, mientras que el péptido portador puede ayudar a la estabilidad y orientación.

Dentro de este grupo encontramos los factores de coagulación.

En este grupo se encuentra el Etanercept (Enbrel®), una proteína de fusión dimerica constituida por la porción de reconocimiento de ligandos del receptor al factor de necrosis tumoral (TNF) y de otra constituida por la porción de la fracción cristalizable (Fc) de la inmunoglobulina humana IgG1. Se une específicamente al TNF inhibiendo la interacción de esta citocina con receptores de la superficie celular y reduciendo la respuesta inflamatoria resultante. Fue la primera proteína

de fusión que obtuvo la aprobación de la FDA en 1998 para el tratamiento de la artritis reumatoide [8].

- **PROTEÍNAS HORMONALES.** Se forman en la mayoría de casos por la escisión o ruptura de sus precursores inactivos o por prohormonas antes de liberarse. Pueden ser pequeños péptidos como la oxitocina, formada solo por 9 aminoácidos; algo mayores como la insulina que consta de 41 aminoácidos, o ya pasar a 191 aminoácidos como ocurre con la hormona de crecimiento [9].

Durante las prácticas en la oficina de farmacia, he observado como las enfermedades tiroideas están en auge, por lo que elegí la tirotropina alfa como ejemplo de proteína hormonal. Esta comercializada como Thyrogen® y se utiliza tanto en el diagnóstico como para el tratamiento adjunto de la ablación radiactiva de tejido tiroideo restante en pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía [10].

- **VACUNAS.** Es una preparación biológica antigénica de agentes causantes de una enfermedad, obtenidos por extracción, modificación, síntesis o incluso sin haberse modificado; son utilizadas para producir una respuesta del sistema inmunitario frente a dicho agente. Se administran generalmente con fines profilácticos aunque se están desarrollando y ensayando para ser utilizadas como agentes terapéuticos para tratar diversos cánceres. Su desarrollo se ha basado en el uso de organismos muertos y la atenuación de organismos vivos para reducir su patogenicidad, siendo estas últimas mucho más potentes [11].

Como ejemplo podemos citar por su controversia con respecto a sus efectos secundarios, el Gardasil®, vacuna frente al Virus del Papiloma Humano (VPH) de los tipos 6, 11, 16 y 18. Está indicada para la prevención de lesiones genitales y anales precancerosas, cáncer cervical y cáncer anal. Su uso únicamente es profiláctico sin efecto sobre infecciones activas o enfermedades clínicas ya existente [4].

7 ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los mAbs fueron descubiertos por Milstein y Köhler [3]. Consistía en generar una línea celular que secretara un isotipo determinado de inmunoglobulinas contra un antígeno específico. Su trascendencia fue enorme, ya que se pudo disponer de cantidades ilimitadas de anticuerpos con especificidades precisas.

La primera célula involucrada fue un linfocito B de un animal previamente inmunizado con el antígeno de interés; este primer paso aportó memoria inmune y capacidad de producir anticuerpos contra el antígeno específico. El segundo tipo de célula utilizada es una célula tumoral de mieloma que no es secretora de anticuerpos, siendo ésta útil en el proceso de selección posterior de los hibridomas, que aporta capacidad de división ilimitada. De esta unión surge un tipo de célula inmortal con la capacidad ilimitada de producción de mAbs, llamada hibridoma [3] (Fig. 1).

Se utilizaron los mAbs producidos mediante la tecnología del hibridoma en pacientes con rechazo primario de trasplantes. Se observó en estos pacientes, que por ser los mAbs de origen de ratón, se producían intensas respuestas de hiperreactividad. Para

solucionar este problema se desarrollaron diferentes técnicas como puede ser la quimerización y la humanización [3].

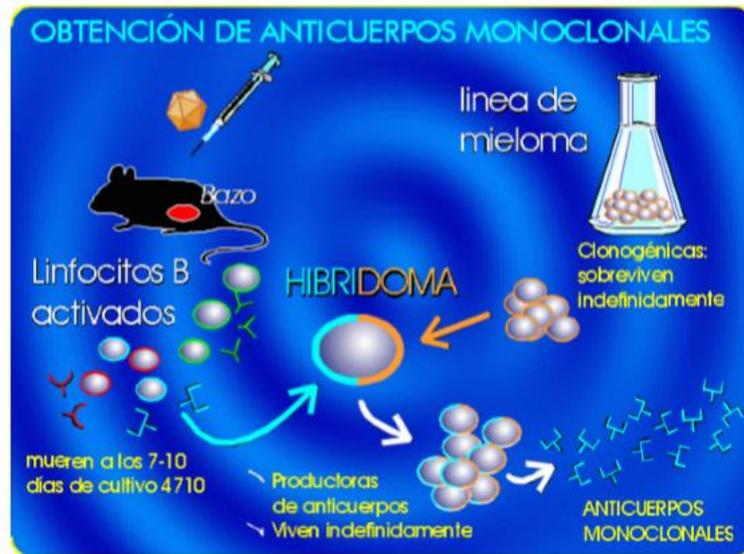


Figura 1.- Obtención de anticuerpos monoclonales [13].

La quimerización es la producción de mAbs en los que solo la región variable es de origen murino y el resto de las cadenas pesadas y ligeras es de origen humano. Mientras que mediante la técnica de humanización obtenemos mAbs humanizados donde solo las regiones hipervariables de las cadenas ligeras y pesadas son de origen murino [3] (Fig. 2).

Los primeros mAbs quiméricos humanos se crearon en 1985 a partir de ratones. Se produjeron gracias a la tecnología del ADN recombinante, en la cual los genes que codifican la región variable de las inmunoglobulinas de ratón se unen con los genes que codifican la región constante humana, posteriormente fueron insertados en las células de mieloma donde se producirán nuevas moléculas de anticuerpos. Uno de sus inconvenientes es que aún se observan respuestas importantes de tipo anticuerpo-antiquímico [3] (Fig. 2).

En 1986, se comenzó a utilizar la técnica de humanización siendo su objetivo minimizar los componentes del anticuerpo del ratón que son los causantes de la respuesta inmune. En este proceso se transfieren los CDR, regiones determinantes de complementariedad, que provienen de las inmunoglobulinas de ratón a las regiones variables de cadenas pesadas o ligeras de una inmunoglobulina humana [3].

El siguiente paso fue la generación de mAbs totalmente humanos (Fig. 2). Los anticuerpos de ratón se producían por la tecnología del hibridoma pero la producción de mAbs humanos por esta técnica ha resultado compleja por varios motivos, como el difícil desarrollo de los hibridomas humanos y las líneas celulares derivadas de mieloma múltiple; además la inmunización *in vivo* de humanos no es factible para muchos antígenos [3].

Por último, se han desarrollado mAbs humanos generados en ratones transgénicos. La generación de hibridomas de ratón que produzcan anticuerpos totalmente humanos es un enfoque completamente diferente para abordar el problema de la humanización de los anticuerpos [3].

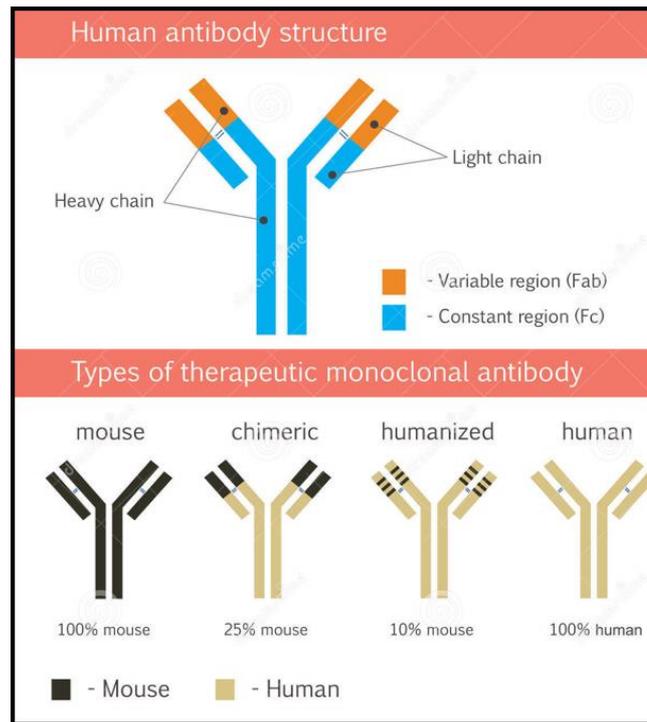


Figura 2.- Human antibody structure with therapeutic monoclonal.

En el grupo de los mAbs encontramos los conjugados anticuerpos-fármacos (ADC). Son sustancias compuestas por un mAbs ligado químicamente a un fármaco [13]. Aprovechan la especificidad de los mAbs para actuar directamente sobre las células cancerosas. Debido a la orientación específica de los ADCs al tumor, se espera que esta clase de fármacos esté asociada con menos efectos secundarios y un índice terapéutico más alto que la quimioterapia estándar. Principalmente se usa en Oncología pero no está necesariamente restringida a las células tumorales [14].

La nomenclatura utilizada para los mAbs ha sido adoptada tanto por la USAN (United States Adopted Names) como por la DCI (Denominación Común Internacional) de la OMS para los productos farmacéuticos. Los mAbs tienen como terminación -mab y utilizan un subtema llamado *prestem* para distinguir el origen animal del mAb [13] (Tabla 2).

A todo lo anterior le precede otro código que identifica el órgano diana o la enfermedad a la que va dirigido, por ejemplo, -tu- si el mAb está dirigido contra un tumor. [13] (Tabla 3).

Al existir muchos más mAbs indicados para tumores que frente a cualquier otra enfermedad, nos encontramos otro subtema para identificar dichos tumores, por ejemplo, -co- para mAbs dirigidos contra el cáncer de colon [13].

Por último, cada mAb tiene un prefijo único, que no tiene por qué tener un significado especial pero sirve para identificar al mAb como un producto individual. No obstante, cabe señalar que esta nomenclatura no siempre ha sido aplicada; así, el muromonab-CD3 fue aprobado antes de que este sistema de clasificación entrara en vigor y su nombre es una contracción del "anticuerpo monoclonal murino dirigido a CD3".

Tabla 2.- Nomenclatura utilizada para identificar origen y tipo de anticuerpos monoclonales.

INNA ^A	PRESTEM ^B
-o-	Mouse
-a-	Rat
-axo-	Rat-mouse chimera
-e-	Hamster
-i-	Primate
-xi-	Chimeric
-xizu-	Chimeric-humanized
-zu-	Humanized
-u-	Fully humanized/human

INN: International Nonproprietary Name; ^A: All monoclonal antibodies have the stem -mab and a unique prefix with no special meaning used to identify the individual product; ^B: To identify animal species

Tabla 3.- Nomenclatura utilizada para identificar órganos dianas y enfermedades.

SUBSTEM ^C	
-ba/b/bac-	Bacterial
-ci/c-	Cardiovascular/circulatory
-fu/f-	Antifungal
-ki/k-	Interleukin
-le/les-	Inflammatory lesion
-li/l-	Immunomodulatory
-ne/n-	Nervous system
-so/so/s-	Bone
-tox/toxa-	Toxin
-tu/t ^d -	Tumor
-vi/v-	Virus

^C To identify target or disease; ^D Further substem subdivisión for tumors: co/col colon, go/got testis, go/gov ovary, ma/mar mammary, me/mel melanoma, pr/pro prostate, tu/tum miscellaneous tumor; example illustrating the application of these nomenclature rules: Palivizumab: Pali- unique prefix identifier, -vi- targated to a virus (respiratory syncytial virus), -zu- prestem for humanized, -mab stem for all monoclonal antibodies.

Ejemplos de anticuerpos monoclonales

Certuximab (Erbitux®) [4]

El Certuximab es un mAbs IgG1 quimérico cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Las vías de señalización del EGFR están implicadas en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la migración celular y la invasión celular/metástasis. Se une al EGFR con una afinidad superior a la de los ligandos endógenos bloqueándolos, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo).

Está comercializado como solución para perfusión para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico que pueda tener expresión del receptor EGFR o con expresión del gen RAS de tipo nativo. También está indicado para el tratamiento del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

Se puede usar en monoterapia o en combinación con quimioterapia o radioterapia dependiendo de la fase y el tipo de tumor que tenga el paciente.

Entre las reacciones adversas más comunes destacan las reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones anafilácticas y las reacciones cutáneas infecciosas.

Adalimumab (Humira pediátrico®) [4]

Es un mAbs humano recombinante expresado en células de ovario de Hámster Chino. Se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Modula la respuesta biológica inducida por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria.

Es una solución inyectable para uso pediátrico indicada en distintos tipos de artritis en niños y adolescentes.

Presenta numerosos efectos secundarios, entre los que encontramos una mayor susceptibilidad de padecer infecciones graves y las reactivaciones de infecciones como la tuberculosis y Hepatitis B.

8 FUTURO INMEDIATO

Cada año se aprueba aproximadamente una media de cuatro mAbs, así que se prevé que para el año 2020 habrá en el mercado unos 65 mAbs. Sin embargo, parece que esta cifra está subestimada ya que, observando la tasa de crecimiento de mercado prevista de un 8% para este periodo, cabe esperar que sean alrededor de 300 mAbs, con unas ventas mundiales de unos 125 mil millones de dólares. Observando la tendencia de estos años, vemos que en 2014 se aprobaron seis mAbs, pero esto ya se superó en 2015 con la aprobación de nueve más y en los tres primeros meses de 2016 ya se habían aprobado tres más [13].

Uno de los principales problemas que encontramos con los mAbs es que existe el riesgo de que induzcan la liberación de citocinas, lo que puede dar lugar a reacciones adversas como el síndrome de liberación de citocinas. Actualmente se trabaja desarrollando un ensayo que ayudará a predecir la activación de las células causante de la liberación de citocinas mediante nuevos mAbs modificados [15].

Por otro lado, se investigan nuevos formatos estructurales de mAbs terapéuticos. Un gran foco de interés son aquellos mAbs que se pueden unir a dos tipos diferentes de antígenos al mismo tiempo llamados "mAbs biespecíficos" particularmente los que se unen tanto a IL-7 como al TNF aunque su desarrollo y producción continúa planteando desafíos tecnológicos. También encontramos otros formatos moleculares que implican la fusión de mAbs con citocinas o el uso de nanocuerpos y pepticuerpos. Los nanocuerpos son pequeñas proteínas que carecen de cadena ligera y mejorarían la eficacia terapéutica de los mAbs mientras que los pepticuerpos son moléculas de fusión péptido-fragmento Fc en las que el fragmento Fc sirve para aumentar la vida media del fármaco en el cuerpo. Aunque realmente aún se encuentran en las primeras etapas de desarrollo y su relevancia clínica sigue siendo poco clara [16].

De lo recogido en la bibliografía se desprende que cada vez más se observan reacciones de hipersensibilidad a mAbs, siendo sus efectos adversos más frecuentes. Una de las razones podría ser su uso en un mayor número de patologías y pacientes, en comparación con su utilización hasta hace unos años. Téngase en cuenta que debido a su elevado coste y a la poca experiencia de su uso, solo se utilizaban en pacientes con unas características y situación clínica concreta y sobretodo en patologías como el cáncer y la artritis reumatoide. Hoy en día aunque el coste sigue siendo elevado, su eficacia está más que comprobada por lo que su uso se ha ampliado a más patologías y grupos de pacientes, lo que supone un mayor número de notificaciones de reacciones adversas.

Está claro que el auge del desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas en este campo favorece la obtención de nuevas moléculas que mejorarán no solo su eficacia, sino también su perfil de seguridad. En el futuro juega un papel importante la tecnología que permita solucionar los inconvenientes que vayan surgiendo como consecuencia del desarrollo de los mAbs.

9 CONCLUSIONES

El desarrollo, la comercialización y la disponibilidad cada vez mayor de las terapias biológicas han supuesto una mejoría en el tratamiento de enfermedades que hasta el momento no tenían tratamiento o no era eficaz. El riesgo/beneficio y el coste/efectividad de estos medicamentos son favorables cuando se utilizan en una población adecuada, aunque el alto precio de estos tratamientos limita su uso generalizado.

En base a todo lo leído, podríamos definir a los mAbs como una terapia dirigida que se basa en la identificación, por ejemplo, de las células cancerosas, diferenciándolas de las células normales e intentando ser lo menos nocivas para estas últimas.

Los ADCs son un tipo de fármacos con amplia expectativa debido al éxito que han tenido particularmente en la oncología. Aún siguen representando un desafío, por ejemplo se requiere aumentar su especificidad, su potencia y su eficacia intentando limitar conjuntamente sus efectos indeseados y disminuir su toxicidad. Conforme la tecnología de los ADCs se haga más frecuente, se expandirá y mejorará significativamente.

10 BIBLIOGRAFÍA

- [1] MANRIQUE LÓPEZ SM, JIMÉNEZ BARBOSA WG. Mercado de medicamentos biotecnológicos en el Sistema General de Seguridad Social en Salud. Ciencia & tecnología para la salud visual y ocular (Universidad la Salle); 2012; Vol.10; Iss. 2.
- [2] BUCHHOLZ K, COLLINS J. The roots -a short history of industrial microbiology and biotechnology. Appl Microbiol Biotechnol; 2013; Vol. 97; Iss. 9; pp. 3747-3762.
- [3] MACHADO NP, TELLEZ GA, CASTAÑO JC. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. Infectio; 2006; Vol. 10, Iss. 3; pp. 186-197.
- [4] EUROPEAN MEDICINES AGENCY [actualizado el 20 mayo 2017, citado 20 mayo 2017]. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/>
- [5] FRANCO FRAGUAS ML, SAVIO QUEVEDO E. Medicamentos biotecnológicos: conceptos básicos y relevancia en el contexto clínico. Tendencias en medicina; 2008; Octubre; Art. 3.
- [6] GARCIA MERINO A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. Neurología; 2011, Vol. 26; Iss. 5; pp. 301-306.
- [7] BALDO BA. Safety of Biologics Therapy. Chapter Cytokines. 2016; pp. 217-261
- [8] BALDO BA. Safety of Biologics Therapy. Chapter Fusion Proteins. 2016; pp. 263-307
- [9] BALDO BA. Safety of Biologics Therapy. Chapter Peptide Hormones. 2016; pp. 309-400.
- [10] BALDO BA. Safety of Biologics Therapy. Chapter Glycoprotein Hormones. 2016; pp. 401-417
- [11] BALDO BA. Safety of Biologics Therapy. Chapter Vaccines. 2016; pp. 515-557.
- [12] Imagen obtenida del trabajo "Productos biotecnológicos para usos terapéuticos y de diagnóstico" del Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica José B. Fariña.
- [13] BALDO BA. Safety of Biologics Therapy. Chapter Monoclonal Antibodies: Introduction; 2016; pp. 29-56.
- [14] STEFAN N, GÉBLEUX R, WALDMEIER L, HELL T, ESCHER M, WOLTER FO et al. Highly potent, anthracycline-based antibody-drug conjugates generated by enzymatic, site-specific conjugation. Molecular cancer therapeutics; 2017; Vol.16; Iss. 5; pp. 879-892
- [15] TAKAKURA M, TADA M, ISHII-WATABE A. Development of cell-based assay for predictively evaluating the FcγR-mediated human immune cell activation by therapeutic monoclonal antibodies. Biochemical and Biophysical research communications; 2017; Vol: 485; Iss. 1; pp. 189-194
- [16] DUMET C, POTTIER J, GOUILLEUX V, WATIER H. New structural formats of therapeutic antibodies for Rheumatology. Joint Bone Spine. Disponible *online* 28 Abril 2017.