



EXPLORANDO EL MUNDO DE LAS PROTEÍNAS BIOTERAPÉUTICAS

Las terapias basadas en proteínas tienen un gran éxito clínico y actualmente son altamente reconocidas por su gran potencial contra numerosas enfermedades.



PATRICIA DE LA MADRID,
Business Development & Marketing Manager en 53Biologics.

El término "proteína" fue propuesto en 1838 por Jöns Jakob Berzelius y etimológicamente la palabra deriva del griego *proteios* (fundamental, principal, en tiempo, lugar, orden o importancia). Aunque se puede discutir qué moléculas son las más importantes para la vida, actualmente las proteínas terapéuticas son los biológicos más importantes en cuanto a su utilidad clínica. Representan un pilar fundamental en el tratamiento de diversas condiciones, como trastornos autoinmunes, trastornos hematológicos, disfunciones hormonales, cánceres, enfermedades infecciosas y trastornos genéticos. Este gran potencial contra diferentes enfermedades ha conseguido que el número de proteínas bioterapéuticas existentes supere el centenar, ocupando un mercado de más de 140 mil millones de euros. Se estima que en 2028 el mercado de proteínas bioterapéuticas alcance los 250 mil millones de euros, estando principalmente dominado por los anticuerpos monoclonales (mAb) y las proteínas de fusión Fc.

El comienzo

Las proteínas terapéuticas no fueron una realidad hasta la segunda mitad de la década de los 70, cuando se produjo en *Escherichia coli* la insulina humana recombinante. Este hito en la historia de la biotecnología ocurrió concretamente en 1978. Se consiguió por primera vez la clonación y expresión de un gen humano en una célula huésped bacteriana permitiendo la producción a gran escala de insulina. Antes de la década de 1980, la insulina se obtenía principalmente de páncreas de animales, habiendo limitaciones de suministro y una alta inmunogenicidad

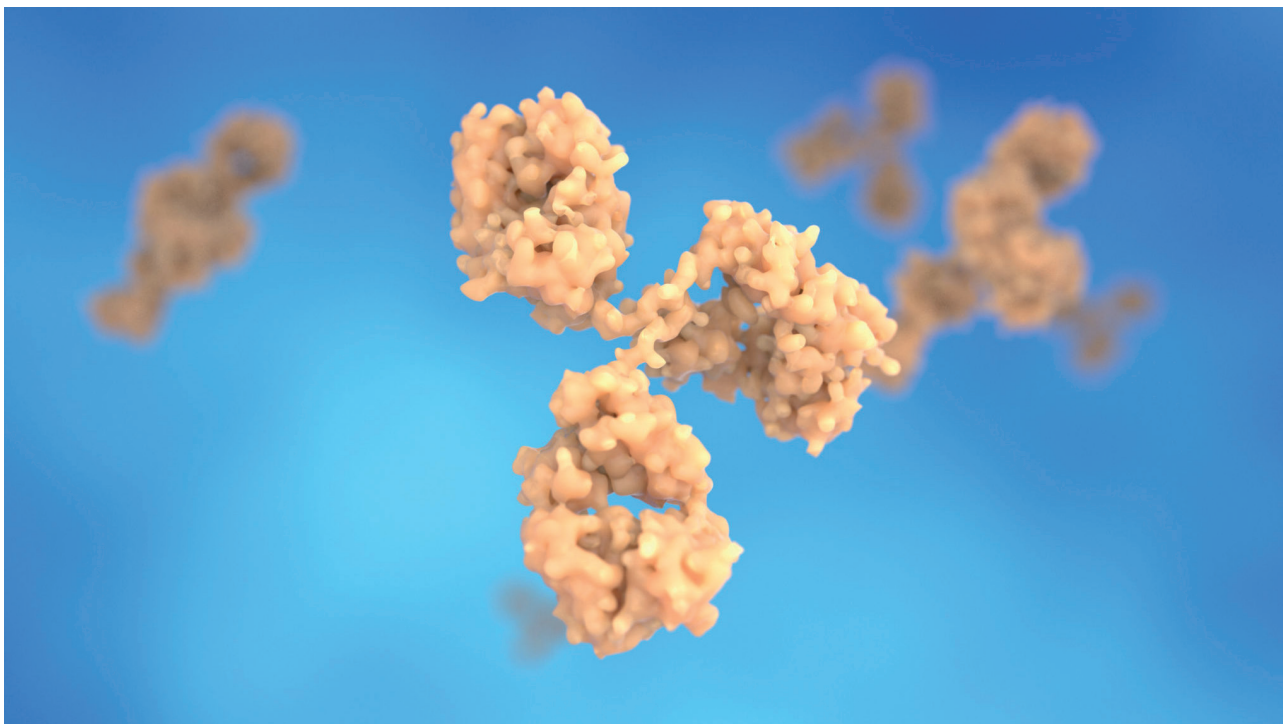
en muchos pacientes. La insulina recombinante cambió radicalmente el tratamiento de la diabetes, allanando el camino para futuros fármacos biotecnológicos.

Las primeras proteínas bioterapéuticas que se produjeron empleando células de mamífero como hospedador, fueron el activador del plasminógeno recombinante (rt-PA) y la eritropoyetina (EPO). Aprobado en 1987, el rt-PA se emplea como tratamiento de los accidentes cardiovasculares, ya que disuelve los coágulos sanguíneos. Desde entonces, se produce utilizando células de ovario de hámster chino, conocidas como CHO por sus siglas en inglés. La elección de dichas células de mamíferos permitió la correcta glicosilación de la proteína, imposible de conseguir en otros hospedadores no mamíferos, y vital para su eficacia en humanos. Por otro lado, la EPO estimula la producción de glóbulos rojos en pacientes con anemia, y también fue producido en células CHO en la década de 1980.

Estos avances no solo mejoraron significativamente la accesibilidad a tratamientos vitales, sino que también sentaron las bases para la producción de una nueva generación de fármacos biológicos. Así comenzó el inicio de una era en la que la ingeniería genética desempeña un papel fundamental en la innovación y desarrollo de terapias médicas avanzadas.

¡La clasificación de las proteínas terapéuticas!

Como en un juego de clasificación interminable, estas proteínas parecen tener más categorías que los premios



Oscar. Poniendo la atención en su actividad farmacológica, se puede agrupar a las proteínas bioterapéuticas en cinco grupos: (a) aquellas que reemplazan proteínas deficientes o anormales, (b) las que aumentan vías ya existentes, (c) las que brindan funciones o actividades nuevas y emocionantes, (d) las que bloquean moléculas u organismos, y (e) las que liberan o hacen de transportadoras para otras moléculas como radionúclidos, fármacos citotóxicos o proteínas efectoras. Pero espera, ¡hay más! Las proteínas bioterapéuticas también pueden ser clasificadas a nivel molecular, encontrándose así los fármacos basados en anticuerpos, los anticoagulantes, las proteínas de fusión Fc y los factores de crecimiento. Y, por último, pero no menos importante, existe una división según su mecanismo molecular de acción, que nos lleva a las proteínas de unión no covalentes, proteínas de unión covalente y, por supuesto, ¡el grupo de "otros"!

La diversidad y complejidad de estas clasificaciones reflejan el amplio abanico terapéutico que ofrecen las proteínas bioterapéuticas. Del mismo modo, esta amplia gama de clasificaciones destaca su versatilidad intrínseca y el potencial que poseen para abordar diversas condiciones médicas y enfermedades.

Ventajas y desventajas de las proteínas terapéuticas

Las proteínas terapéuticas, como los mAb, están sujetas a rigurosas evaluaciones de seguridad, inmunogenicidad, calidad y eficacia por parte de las autoridades

correspondientes (EMA, FDA, etc.) En términos de seguridad, la interacción de las proteínas terapéuticas con sus objetivos específicos y no deseados puede inducir efectos secundarios, destacándose la sobreestimulación inmunitaria en algunos casos.

La inmunogenicidad, evidenciada por lo elevada que era en los primeros mAb murinos, ha impulsado el desarrollo de variantes menos inmunogénicas, como los mAb quiméricos o humanizados. Este cambio paradigmático en la producción de proteínas bioterapéuticas ha llevado a un uso creciente en la última década de líneas celulares humanas. Estas ofrecen la ventaja de producir proteínas recombinantes con modificaciones postraduccionales más consistentes con las proteínas humanas endógenas.

La calidad, que es un factor determinante para la aprobación por parte de las autoridades reguladoras, se centra en una serie de criterios rigurosos que incluyen la baja heterogeneidad y la alta pureza de las proteínas. Para cumplir con estos estándares, se requieren procesos de producción minuciosamente diseñados, líneas celulares estables y métodos de purificación altamente eficaces, lo que implica una gran atención en cada etapa del proceso de fabricación.

La eficacia, aunque fundamental, puede variar, como se evidencia en el tratamiento con el anticuerpo Trastuzumab para el cáncer de mama HER2-positivo. Dicha variabilidad en las respuestas puede deberse a factores como la resistencia preexistente o la limitada penetración en tejidos. Se están implementando enfoques, como los anticuerpos multiobjetivo, para mejorar la eficacia de estas terapias y

abordar la variabilidad en las respuestas de los pacientes. En resumen, la aprobación exitosa de las proteínas terapéuticas implica abordar cuidadosamente estos aspectos, desde la seguridad hasta la eficacia, para garantizar su calidad y utilidad clínica.

Biosimilares

Una de las principales direcciones de la actividad actual es desarrollar biosimilares. Un medicamento biosimilar es muy parecido a otro medicamento biológico llamado medicamento de referencia. Si bien los medicamentos biosimilares y los medicamentos de referencia se elaboran a partir de organismos vivos, es posible que se elaboren de maneras diferentes y con sustancias ligeramente distintas. Para que un medicamento se llame biosimilar, se debe demostrar que el medicamento biológico sea tan seguro, tan eficaz y funcione de la misma manera que su medicamento de referencia. Asimismo, se debe usar de la misma manera, con la misma dosis y para la misma afección que el medicamento de referencia. Las agencias regulatorias deben aprobar los medicamentos biosimilares, que quizás cuesten menos que los medicamentos de referencia.

El auge de los biosimilares ha estado fomentado por la pérdida de patente de decenas de medicamentos biológicos. Se espera que las empresas de genéricos vayan teniendo cada vez más relevancia, habiéndose estimado que para 2025, el mercado de los biosimilares llegue hasta los 10.000 millones de euros. Sin embargo, solo un puñado de grandes empresas farmacéuticas e instalaciones de I+D de categoría mundial podrán formar parte de este auge del mercado. Esto significa que la mayoría de las pequeñas y medianas empresas nunca tendrán la oportunidad de entrar en el nuevo mercado de biosimilares. El nicho de la mayoría de las pequeñas empresas biotecnológicas es o bien prestar

soporte o bien llevar ellas mismas un candidato en fase preclínica o muy temprana hasta la prueba de concepto, momento en el que pueden venderlo a empresas más grandes. En el caso de los biosimilares, el desarrollador empezará con los datos de la prueba de concepto y luego pasará a la fase más costosa del desarrollo clínico, con el coste añadido de realizar un estudio comparativo con el fármaco comercializado. Todo este proceso no es ni económico ni rápido. De hecho, la puesta en marcha de un programa de biosimilares conlleva una media de 8 años, con unos costes de desarrollo que oscilan entre los 30 millones de euros y los 250 millones de euros.

En una década...

Los rápidos avances logrados en los últimos años plantean cierta incertidumbre sobre la futura orientación del desarrollo de proteínas terapéuticas. Existen numerosas líneas de investigación abiertas como la mejora gradual

de las características de las proteínas terapéuticas existentes o el descubrimiento de nuevos fármacos basados en proteínas. Además, la combinación de proteínas terapéuticas, su conjugación con fármacos, nanopartículas y otros reactivos están mostrando un fuerte potencial.

Asimismo, las herramientas de predicción para acotar qué proteínas candidatas podrían desarro-

llarse con éxito como terapéuticas representan una parte esencial de la investigación actual.

De aquí a una década, es probable que se aprueben para uso clínico muchas de estas terapias que ahora mismo se encuentran en fases iniciales de desarrollo. Y quién sabe si alguna de ellas también supondrá un cambio de paradigma, del mismo modo que se produjo al producir insulina humana en una bacteria o comenzar a usar las líneas celulares humanas para la producción de las proteínas bioterapéuticas.

