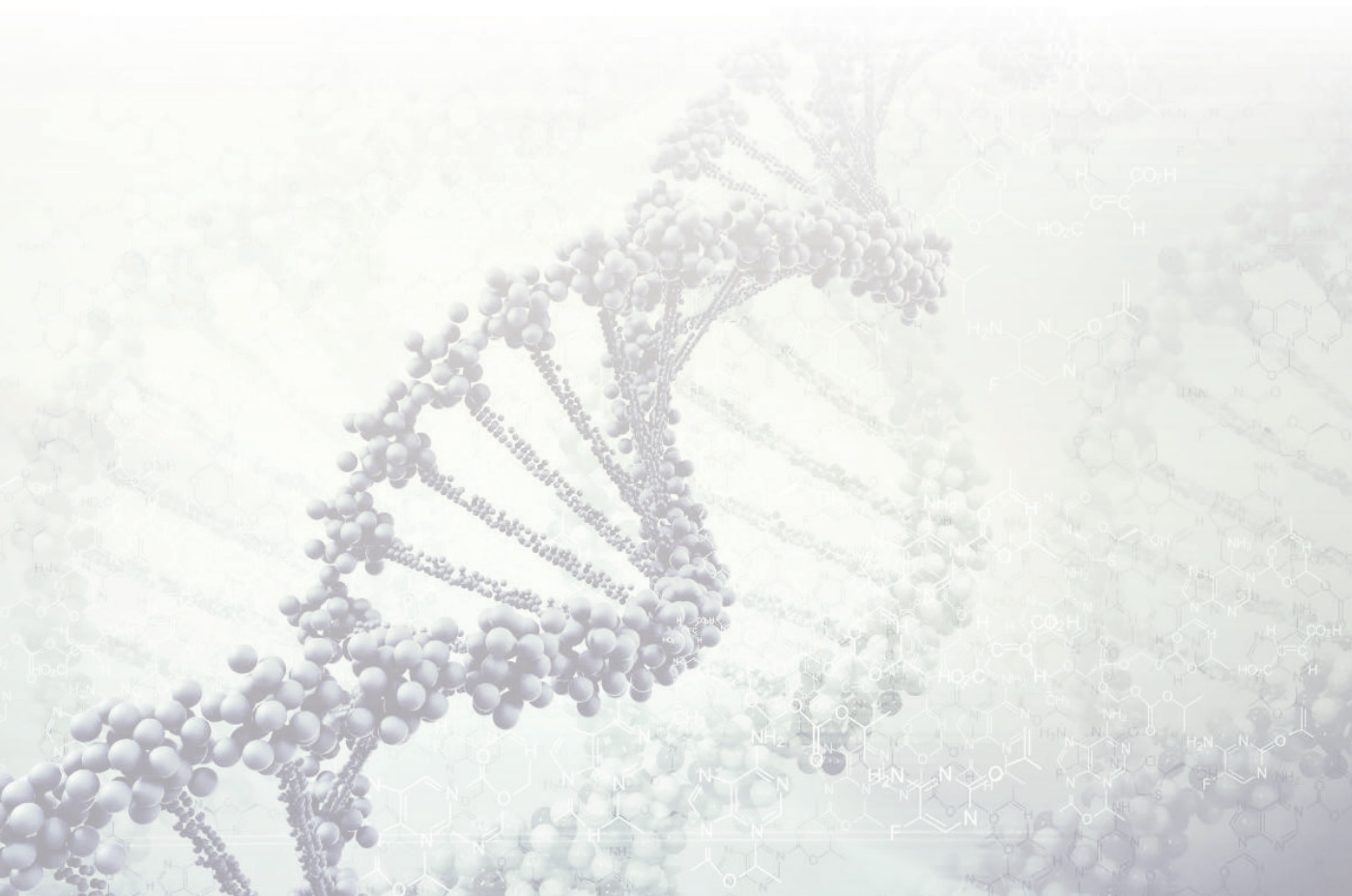




## Capítulo: 1

# Una visión a la era de los medicamentos biológicos y de la biotecnología



# Una visión a la era de los medicamentos biológicos y de la biotecnología

Fabricio González-Andrade, MD, PhD

Profesor titular de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador  
Especialista en Genética Médica y en Medicina Interna

## Ideas clave:

1. La biotecnología en salud o biotecnología roja se refiere al desarrollo de un medicamento, o de un procedimiento diagnóstico o una vacuna que o se ha producido en organismos vivos o pueden fabricarse mediante tecnología del ADN recombinante.
2. Un medicamento biológico, también denominado medicamento biofarmacéutico, medicamento biotecnológico o producto medicinal bioterapéutico, es la sustancia activa de un producto medicinal orgánico, es por lo tanto, una sustancia biológica. Los medicamentos bioterapéuticos son medicamentos producidos por organismos vivos a través de procesos de alta complejidad, y cuyos principios activos son principalmente proteínas tales como hormonas, anticuerpos, citocinas e insulina. Los medicamentos convencionales o de moléculas pequeñas se producen por medio de un proceso de síntesis química, paso a paso. Su composición de moléculas más pequeñas y su estructura más simple permiten una buena caracterización y que su reproducibilidad sea más fácil.
3. Un medicamento biosimilar es una versión muy similar, pero no idéntica, al medicamento biológico. Sin embargo, se ha demostrado que las diferencias entre el biosimilar y su medicamento de referencia no afectan la calidad, la seguridad o la eficacia, cuando se han fabricado de forma adecuada.
4. La fabricación de productos biológicos normalmente implica una serie de pasos secuenciales, incluyendo: la expansión de células, la producción en biorreactores, la recuperación de proteínas, la purificación de proteínas, la caracterización y estabilidad. La variabilidad de las proteínas biológicas es un proceso natural.
5. Una evaluación de comparabilidad se efectúa para confirmar el perfil de seguridad y eficacia de un producto biológico después de que el fabricante realiza un bien definido cambio en el proceso incremental, tomando en cuenta un proceso extensivo e historia del producto asociado a la experiencia clínica. Por otro lado, una evaluación de biosimilaridad se realiza para establecer el perfil de seguridad y eficacia de un producto derivado de un proceso de manufactura diseñado de forma independiente, donde la historia del proceso existe y está ligada a la experiencia clínica. Un ejercicio de comparabilidad luego de un cambio en el proceso de manufactura significa caracterización analítica, y por lo tanto, de la relación estructura-función.

## Resumen: Capítulo 1

Esta revisión habla sobre el presente y el futuro de la terapéutica a través de medicamentos biológicos. La biotecnología en salud o biotecnología roja se refiere al desarrollo de un medicamento, o de un procedimiento diagnóstico o una vacuna que o se ha producido en organismos vivos y pueden fabricarse mediante tecnología del ADN recombinante. Nada de esto hubiera sido posible sin el avance de las ciencias biomédicas. Son claves en este proceso el desarrollo de áreas del conocimiento tales como la bioinformática, los biomarcadores, los blancos moleculares, la nanotecnología y la medicina personalizada. Un medicamento biológico, también denominado medicamento biofarmacéutico, medicamento biotecnológico o producto medicinal bioterapéutico, es la sustancia activa de un producto medicinal biológico. Un medicamento biosimilar es una versión muy similar, pero no idéntica, al medicamento biológico. Sin embargo, se ha demostrado que las diferencias entre el biosimilar y su medicamento de referencia no afectan la calidad, la seguridad o la eficacia, cuando se han fabricado de forma adecuada. La fabricación de productos biológicos normalmente implica una serie de pasos secuenciales, incluyendo: la expansión de células, la producción en biorreactores, la recuperación de proteínas, la purificación de proteínas, la caracterización y estabilidad. La frase el proceso define al producto, se emplea a menudo con los medicamentos bioterapéuticos para indicar la importancia del proceso en la definición de la identidad del producto final. Se requiere una evaluación de comparabilidad se realiza para confirmar el perfil de seguridad y eficacia de un producto biológico, así como una evaluación de biosimilaridad que es parecida pero diseñada de forma independiente, donde existe la historia del proceso ligada a la experiencia clínica. Este cambio tecnológico representa el mayor reto para la medicina actual y un cambio en las políticas públicas en el acceso a estos nuevos medicamentos.

**Palabras clave:** biotecnología roja, medicamentos biológicos, biosimilar, bioterapéutico, comparabilidad, biosimilaridad, proceso de manufactura.

## Presente y futuro de la biotecnología

Sin lugar a dudas el mundo actual afronta cambios importantes en este nuevo milenio. Quizás el más grande de ellos es el advenimiento y desarrollo de la **biotecnología**. La palabra biotecnología tiene su origen etimológico en los términos *bios*, que significa todo lo relacionado con la vida, y *technikos*, que implica el conocimiento y las habilidades humanas. La OCDE (Organización de Cooperación Económica y Desarrollo)<sup>1</sup> define a la biotecnología como *la aplicación de los principios científicos y de ingeniería para el tratamiento de materiales por agentes biológicos* (2013). Es decir, que se usan organismos vivos para producir elementos útiles a la sociedad moderna. Esta producción puede hacerse mediante organismos, tales como levaduras y bacterias, o mediante sustancias naturales como son enzimas, a partir de micro-organismos. Por tanto, la biotecnología permite el uso de los sistemas y procesos para la fabricación de productos útiles, y proporciona servicios para el desarrollo de sistemas biológicos<sup>2</sup>.

Utilizando un concepto simple, la biotecnología constituye los procesos tecnológicos basados en la biología como ciencia pura. Se utiliza la biotecnología celular y los procesos biomoleculares para producir productos que mejoren la calidad de vida y la salud de la población. Por más de seis mil años los procesos biológicos de microorganismos se han utilizado para hacer productos alimenticios tales como el pan y el queso, y para preservar en el tiempo productos lácteos<sup>3</sup>. En la actualidad, existen disponibles más de tres mil productos biotecnológicos para la salud humana, entre ellos las vacunas.



Más de trece millones de agricultores alrededor del mundo usan biotecnología agropecuaria para aumentar el rendimiento de sus cultivos, evitar daños causados por insectos y plagas, y reducir el impacto de la agricultura no sostenible y natural sobre el medio ambiente. Además existen en construcción en América del Norte más de cincuenta biorefinerías para probar y perfeccionar nuevas tecnologías, producir biocombustibles y productos químicos a partir de biomasa renovable, con el fin de que permitan reducir las emisiones de los gases que causan el peligroso efecto invernadero<sup>3</sup>.

La **biotecnología en salud** o **biotecnología roja** trata sobre el uso de la tecnología del ADN recombinante para el desarrollo de un fármaco o de un procedimiento diagnóstico o una vacuna que o se ha producido en organismos vivos.<sup>4</sup> El ADN recombinante es una forma de ADN que no existe de forma natural, y que se realiza en laboratorio a través de la combinación artificial de secuencias de ADN que normalmente no se producen de forma espontánea en el medio ambiente<sup>5</sup>. La biotecnología roja ofrece a los pacientes una gran variedad de soluciones nuevas, tales como: 1. Soluciones terapéuticas y clínicas únicas personalizadas e individualizadas para enfermedades específicas; 2. Una cantidad ilimitada y nueva de productos más seguros y efectivos; 3. Una mayor eficacia clínica orientada a la práctica médica actual.

Por otro lado, la biotecnología verde es la que se aplica los procesos agropecuarios, y finalmente, por biotecnología blanca se define a la que se usa en procesos industriales, en particular por la industria petroquímica.

La producción de medicamentos actual se basa en procesos biotecnológicos. Éstos procesos usan el método científico y la ingeniería biomolecular para manipular organismos vivos tales como las bacterias o levaduras, y así generar productos y servicios.<sup>6</sup> Algunos ejemplos de cómo las ciencias básicas se utilizan en el desarrollo de nuevos medicamentos<sup>7</sup> son el trabajo de Luis Pasteur en la comprensión de la microbiología y en el descubrimiento de la penicilina, así como el descubrimiento de la estructura del ADN por Franklin, Watson, Crick y Wilkins, pioneros de las técnicas biomoleculares.

La biotecnología aplicada a la medicina busca opciones terapéuticas y soluciones biotecnológicas aplicadas a la salud individual y colectiva. Actualmente, esta biotecnología médica se estima que beneficia a más de 350 millones de pacientes a lo largo del mundo, mediante el uso de medicamentos biológicos en especial para el cáncer y las enfermedades crónicas no transmisibles. También se enfoca en el desarrollo de terapias farmacológicas para enfermedades raras o de baja prevalencia, las mismas que son discapacitantes, crónicas y potencialmente letales, y se estima que afectan a más de cincuenta millones de personas en el mundo, así como a sus familias. La biotecnología médica se centra en las causas de las enfermedades y no en los signos y síntomas aislados, por eso ofrece una alternativa adecuada para tratar las enfermedades de los pacientes con enfermedades de baja prevalencia<sup>8</sup>.

Todo lo descrito antes es posible por el avance continuo y progresivo de las ciencias básicas biomédicas y clínicas. Gracias al genoma humano, durante las últimas dos décadas han existido una masiva aparición de avances científicos y nuevas tecnologías, en particular al desarrollo de nuevos fármacos y a la manera en que son descubiertos. Y hoy por hoy, existe un mayor entendimiento de la etiopatogenia de las enfermedades tanto a nivel genético como molecular, lo cual ha permitido a los investigadores buscar nuevas dianas terapéuticas, y así predecir mejor como ciertos productos biofarmacéuticos podrían actuar sobre sub-poblaciones específicas de pacientes con determinada enfermedad<sup>9</sup>. Para ello, han sido claves en este proceso la aparición de nuevas áreas del conocimiento tales como la bioinformática, los biomarcadores, los blancos moleculares, la nanotecnología y la medicina personalizada. A continuación detallamos brevemente cada una de las mismas.

- 1. Bioinformática<sup>10</sup>:** es la investigación, desarrollo o aplicación de herramientas computacionales para el análisis de datos biológicos, médicos, conductuales o de salud, esto incluye herramientas que sirven para adquirir, almacenar, organizar, analizar o visualizar esos datos. De esta se deriva, la biología computacional que es el desarrollo y aplicación de métodos teóricos y de análisis de datos, modelado matemático y técnicas de simulación computacional al estudio de sistemas biológicos, conductuales y sociales. El desarrollo de la bioinformática y de modelos matemáticos nos ha permitido avanzar en la comprensión científica de los sistemas vivos.
- 2. Biomarcadores<sup>11</sup>:** son mecanismos biológicos que se interpretan como indicador del estado de salud, de la esperanza de vida o del riesgo de una enfermedad específica. Se clasifican en biomarcadores de exposición, efecto y de susceptibilidad. El ADN codificante produce ARN mensajero y proteínas que se expresan y dejan una firma o huella molecular, en particular en enfermedades, y que se pueden medir y observar a través de biomarcadores. La mayoría de ellos son séricos. La identificación de biomarcadores moleculares es el primer paso en el desarrollo de la Medicina de Precisión que tiene como base la genómica y genética.
- 3. Blancos moleculares<sup>11</sup>:** una diana terapéutica o blanco molecular puede definirse como el lugar del organismo donde una determinada droga ejerce su acción. La mayoría de las dianas terapéuticas son lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. La idea básica es diseñar fármacos que atacan específicamente al nivel molecular, o a las vías que producen la enfermedad, sin afectar las funciones normales de células y tejidos. Como ejemplo, las terapias dirigidas contra el cáncer usan fármacos que bloquean el crecimiento y la proliferación de células cancerosas al interferir con blancos moleculares específicos que participan en el crecimiento, desarrollo y diseminación del cáncer. Las terapias dirigidas contra el cáncer se llaman también fármacos dirigidos molecularmente, terapias dirigidas molecularmente, medicina de precisión, o usan términos relacionados. Por este motivo, se dice que las terapias dirigidas son el producto del diseño racional de fármacos.
- 4. Nanotecnología<sup>12</sup>:** se define como la manipulación de la materia a escala nanométrica. La nanotecnología por tanto se refiere a la tecnología de manipular en forma precisa los átomos y moléculas con el fin de producir a microescala, también conocida como nanotecnología molecular. La nanotecnología es la manipulación de la materia con al menos una dimensión del tamaño de entre 1 a 100 nanómetros. Nano es un prefijo griego que indica una medida ( $10^{-9}$ = 0,000000001), no es un objeto, de tal forma que se caracteriza por ser un campo multidisciplinar, y cohesionado de forma exclusiva por la escala de la materia. Actualmente, su avance es aún incipiente pero pronto será algo cotidiano. La nanotecnología es también la técnica para la construcción microscópica de dispositivos a nivel molecular y atómico. En medicina, se puede usar para ayudar a diagnosticar y tratar enfermedades. Por ejemplo, fármacos potenciales utilizan pequeñas **nanocápsulas** recubiertas de una delgada capa de oro que podrían actuar como bombas inteligentes contra el cáncer, ya que reducen a cero un tumor, usando un rayo infrarrojo o una onda de radio que libera una intensa y letal dosis de energía calórica para destruir a células cancerosas.
- 5. Medicina de Precisión<sup>13</sup>:** llamada también medicina personalizada o medicina genómica, es una nueva corriente de pensamiento que permite a los médicos seleccionar tratamientos específicos de forma individualizada de acuerdo a su genoma, características individuales, hábitos de vida específicos y factores ambientales. Este nuevo conocimiento permite el desarrollo de **terapias selectivas**.

## Los medicamentos biológicos

Un medicamento biológico<sup>14</sup>, también denominado **medicamento biofarmacéutico, medicamento biotecnológico o producto medicinal bioterapéutico**, es la sustancia activa de un producto medicinal biológico y por lo tanto es considerado una sustancia biológica. Una **sustancia biológica** es una sustancia que es producida por una fuente biológica o que se extrae de ella<sup>14</sup>. Se necesita de una combinación de pruebas físico-químicas y biológicas, más el proceso y control de su producción para caracterizarlo y determinar su calidad<sup>15</sup>.

Un medicamento biológico se hace a partir de un organismo vivo, a diferencia de los medicamentos químicos tradicionales, que se elaboran a partir de la combinación de ingredientes químicos. Desde su introducción en los años ochenta los medicamentos biológicos, basados en biotecnología, han pasado a ser los tratamientos principales de muchas enfermedades, y en algunos casos únicos. Estos se dividen en dos grandes grupos: los medicamentos bioterapéuticos originales y los biosimilares.

Los **medicamentos bioterapéuticos** originales o innovadores son medicamentos producidos por primera vez, por organismos vivos a través de procesos biotecnológicos complejos, y cuyos principios activos son proteínas tales como hormonas, anticuerpos, citocinas e insulina. Son más grandes y más complejos que los medicamentos de moléculas pequeñas sintetizados químicamente, se elaboran con organismos vivos y sus características y propiedades dependen del proceso de fabricación.

Los medicamentos bioterapéuticos son una clase de medicamentos diversos y que son innovadores u originales para el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles como el cáncer, la diabetes, la artritis reumatoidea, el infarto agudo de miocardio y el evento cerebrovascular o stroke<sup>16</sup>.

Por otra parte, los **medicamentos convencionales o de moléculas pequeñas** se producen por medio de un proceso de síntesis química. Su composición de moléculas más pequeñas y su estructura más simple permiten una mejor caracterización y facilitan su reproducibilidad. Esos medicamentos de moléculas pequeñas son sintetizados químicamente y tienen un peso molecular menor, y son estructuralmente menos complejos que los bioterapéuticos.

En cambio, los productos bioterapéuticos son moléculas grandes y complejas, como por ejemplo los anticuerpos monoclonales, que contienen, cientos de miles de átomos, con estructuras difíciles de caracterizar.

La fabricación de medicamentos bioterapéuticos es un proceso complejo y representa el *know-how* de la industria farmacéutica. En cambio los medicamentos de moléculas pequeñas sintetizados químicamente se producen con un nivel de uniformidad casi absoluto. Los bioterapéuticos, al ser producidos por sistemas de células vivas, están sujetos a micro heterogeneidad, esto significa que el producto final se entiende como una mezcla de moléculas de proteínas<sup>17</sup>.

La naturaleza de esta heterogeneidad depende, en gran medida, del proceso de producción ya que pequeños cambios en este proceso pueden ocasionar cambios en la composición del producto final, con implicaciones clínicas variadas y no sospechadas.

La frase *el proceso define al producto*, dicen los conocedores. Este proceso define la identidad del producto final<sup>18</sup>. Los medicamentos bioterapéuticos, debido a su complejidad estructural y a su perfil de impurezas, pueden inducir la formación de anticuerpos y desencadenar respuestas inmunitarias raras o inespecíficas.

A esto se llama, inmunogenicidad, y significa la capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria indeseada o no anticipada. Este hecho es una preocupación importante en el desarrollo del medicamento<sup>19</sup>.

## Productos biológicos en desarrollo

El último informe de PhRMA<sup>20</sup> (The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America), para el año 2013, dice que más de 907 medicamentos biológicos están bajo prueba, y están destinados a tratar más de cien enfermedades.

Estos medicamentos representan la frontera de la investigación biofarmacéutica. Estos medicamentos biotecnológicos en desarrollo se encuentran productos para los siguientes grupos de enfermedades:



Algunos ejemplos de estos biológicos incluyen: anticuerpos monoclonales, vacunas, incluyendo vacunas terapéuticas vacunas, sangre y productos sanguíneos para transfusión y/o fabricación de otros productos, terapias génicas, terapia celular<sup>21</sup>. Recordemos que los medicamentos biotecnológicos se desarrollan a través de procesos biológicos utilizando células vivas o de los organismos, en lugar de síntesis química tradicional<sup>22</sup>.

**Tabla 1.** Diferencias entre medicamentos convencionales (químicos) y biológicos

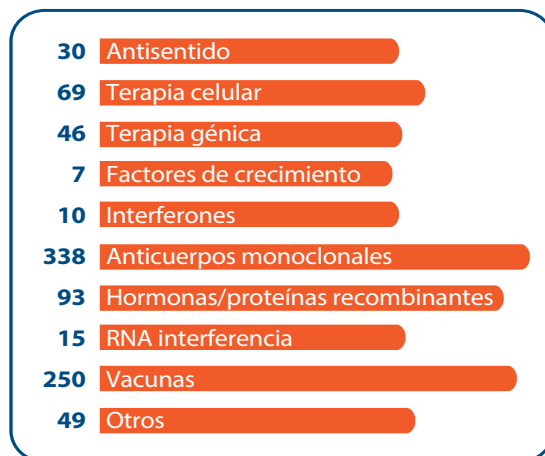
Características	Convencional	Biológico
Producto	Basado en químicos	Basado en proteínas
Tamaño	Tienen una estructura simple y pequeña que se puede caracterizar con facilidad.	Tienen una estructura compleja, que va desde el tamaño intermedio al grande, y que caracteriza con dificultad.
Estructura molecular	Simple.	Compleja.
Caracterización	Puede ser caracterizado totalmente.	No puede ser bien caracterizado.
Heterogeneidad	Homogéneos: todas las estructuras son idénticas y bien definidas y tienen una estructura/propiedades químicas predecibles; fáciles de reproducir exactamente.	Heterogéneos: estructura mixta, propiedades y estructura biológicas menos predecibles; difíciles de reproducir exactamente.
Proceso de manufactura	Son producidos por un proceso sencillo de síntesis química, se puede producir en pocos días.	Son producidos mediante un proceso de síntesis biológica usando células vivas modificadas a través de procesos de fermentación y purificación complejos, tienen ciclos de producción prolongados que duran semanas a meses.
Control de calidad	Se necesitan verificaciones de calidad pero únicamente sobre el desempeño del producto final.	Se necesitan verificaciones de calidad a lo largo del proceso de fabricación y sobre el desempeño del producto final.
Estabilidad	Generalmente estables durante períodos prolongados.	Menos estables; los cambios en los procesos de fabricación, como temperatura alta o almacenamiento inadecuado, pueden llevar al deterioro del medicamento y afectar la seguridad y/o eficacia.
Almacenamiento y condiciones de manejo	Estable.	Sensible.
Inmunogenicidad	Es improbable que provoquen una reacción inmunitaria en el cuerpo por su pequeño tamaño.	Es más probable que provoquen una reacción inmunitaria en el cuerpo por su gran tamaño molecular y composición.
Prescripción	Usualmente prescrito por el médico de cabecera o un médico de atención primaria.	Usualmente se utilizan para el tratamiento de enfermedades más graves y generalmente los recetan los especialistas.
Automedicación	A menudo se pueden autoadministrar en domicilio.	A menudo se administran en el hospital con la ayuda del personal médico o se autoadminstran mediante inyecciones subcutáneas.
Copias del producto de referencia	<b>Genérico:</b> idéntico al producto de referencia.	<b>Biosimilar:</b> NO idéntico al producto de referencia.
Costos de desarrollo estimados en US\$	- Molécula pequeña original (nueva droga): 1.3 billones. - Genérico: 1 a 4 millones.	- Molécula biológica original (droga innovadora): 1.2 billones - Biosimilar: 100 a 250 millones

Elaboración: Autor



## Medicinas en el futuro

De los 907 medicamentos biológicos en desarrollo, registrados en el 2013<sup>20</sup>, según la categoría respectiva, la se encuentra produciendo los siguientes grupos de medicamentos:



Los anticuerpos monoclonales (mAbs) son una opción terapéutica válida, que se produjo a mediados de la década de los setentas y principios de los ochentas<sup>25</sup>. Para el 2013, un total de 33 anticuerpos monoclonales fueron aprobados en USA<sup>20</sup>. Debido a que los mAb permiten centrarse en células dañadas sin destruir las células sanas, han sido importantes en el tratamiento del cáncer, y últimamente, son una terapia prometedora para las enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoide<sup>26</sup>. Las vacunas se han utilizado históricamente como una herramienta preventiva en enfermedades infecciosas. Hoy en día, las vacunas también están siendo utilizadas también como terapias para el cáncer y otras enfermedades. Las medicinas que se están estudiando tienen blancos o targets celulares específicos. Algunos de esos prometedores fármacos en desarrollo se citan a continuación:

### Anticuerpos monoclonales (mAb)<sup>25, 26</sup>

1. Un mAb está diseñado para bloquear la citoquina IL-13, una proteína mensajera entre las células que provocan la inflamación. El bloqueo de IL-13 puede reducir el riesgo de asma y otras enfermedades respiratorias.
2. Un mAb que se dirige a las células B que causan una respuesta inmune al volverse contra sí mismo y producir anticuerpos contra las propias células del cuerpo y el tejido.
3. Un mAb para el tratamiento de la psoriasis, es anticuerpo dirigido contra la interleucina-17 (IL-17), una citoquina clave, implicada en la inducción y la mediación de la inflamación asociada con psoriasis.
4. Un mAb dirigido contra la interleucina-6 (IL-6) alfa, una proteína implicada en la regulación de la señalización inmune y las respuestas inflamatorias asociadas con artritis reumatoide. El mAb interrumpe la señalización inflamatoria cascada de IL-6 mediante el bloqueo de su unión a un determinado receptor necesario para la cascada inflamatoria.

5. Un mAb para su uso potencial en la regeneración de fibras de la vía corticoespinal, resultantes de una lesión aguda en la médula. El anticuerpo neutraliza una proteína que inhibe el crecimiento de fibras de la columna vertebral.

### Medicina antisentido<sup>30</sup>

Es un oligonucleótido antisentido de tercera generación en desarrollo para el tratamiento de linfoma, que inhibe la producción de una proteína específica que regula genes clave importantes en el crecimiento con el cáncer, que regulan la angiogénesis, el metabolismo celular, la proliferación celular, la muerte celular y la invasión celular. Una sobreexpresión de la proteína en los tumores resistentes al tratamiento. Al reducir la cantidad de la proteína en las células cancerígenas, el medicamento antisentido puede ser capaz de aumentar la efectividad del tratamiento actual.

### Las vacunas terapéuticas<sup>27</sup>

1. Una vacuna terapéutica basada en virus en el desarrollo del tratamiento del melanoma, es genéticamente modificada para replicar selectivamente en células tumorales y expresar un gen para una proteína inmuno-estimulante. Se inyecta directamente en el tumor donde se replica y se propaga dentro de éste, causando la muerte de las células cancerosas y estimulando el sistema inmune para destruirlas<sup>27</sup>.
2. Un inmuno-terapéutico es diseñado para entrenar el sistema inmune en reconocer y eliminar las células cancerosas de manera altamente específica. El medicamento es una combinación de antígenos tumorales, entregados como proteínas recombinantes, y un adyuvante propietario (un agente que modifica otra sustancia en su acción), para estimular la respuesta inmune a células cancerosas. Está destinado a afectar únicamente el tejido canceroso y no dañar el tejido normal<sup>28</sup>.

### RNA de interferencia (RNAi)<sup>2</sup>

Una terapéutica RNAi-orientada en el desarrollo, busca restaurar la función de la distrofina. Los primeros ensayos clínicos de la medicina han demostrado que ha mejorado significativamente la expresión de distrofina, así como mejora la capacidad del paciente para caminar en la Distrofia Muscular de Duchenne.

### Terapia de células madre

Los investigadores están explorando el trasplante de un paciente de propias células de médula ósea en el tejido cardíaco dañado a fin de regenerar el tejido del corazón. Se cree que el sistema inmune de un paciente sistema no va a atacar a las células recién trasplantadas debido a que son nativos del mismo paciente.

### Terapia génica

Emplea un adenovirus asociado como un vector para entregar el gen neurturin, que restaura las células dañadas en los pacientes de Parkinson, y los protege de la degeneración futura.

Por otro lado **medicamentos biotecnológicos en desarrollo** se dirigen a enfermedades tales como: enfermedades autoinmunes, desórdenes sanguíneos como hemofilia, enfermedad de Von Willebrand, enfermedad de células falciformes; todas las formas de cáncer en especial linfoma y melanoma; ataque cardíaco y eventos cerebro vasculares (stroke), diabetes, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa;

psoriasis y artritis reumatoidea; degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma; defectos cardíacos congénitos, anomalías congénitas del sistema nervioso, desórdenes cromosómicos, deficiencia de la hormona del crecimiento; VIH/SIDA, malaria, tuberculosis, influenza; enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, distrofia muscular de Duchenne, enfermedad de Parkinson; asma, enfermedad pulmonar, obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática; enfermedad injerto-versus-huésped postrasplante; lesiones de médula espinal, entre otras.

En el cáncer la terapéutica es variada y diferente. Estas terapias incluyen terapias hormonales, así como los inhibidores de transducción de señales, moduladores de la expresión de genes, inductores de apoptosis, inhibidores de apoptosis, inhibidores de la angiogénesis, inmunoterapias y moléculas para depositar toxinas.

Las terapias hormonales detienen el crecimiento de tumores sensibles a hormonas específicas. También actúan bloqueando la función hormonal o disminuyendo su producción. Se han aprobado tanto para el cáncer de mama como para el cáncer de próstata.

Los inhibidores de transducción de señales bloquean las actividades de moléculas que participan en la misma, este es el proceso por el cual una célula responde a señales celulares. En este proceso, la célula recibe una señal específica que se transmite dentro de la célula por reacciones bioquímicas que producen respuestas biológicas apropiadas.

En algunos tipos de cáncer, las células malignas son estimuladas para que se dividan continuamente sin que medien otros factores. Los inhibidores de transducción de señales bloquean o interfieren con este mecanismo inadecuado de señalización.

Los moduladores de la expresión de genes modifican la función de las proteínas que controlan la expresión génica. Los inductores de la apoptosis producen la muerte celular programada. Los inductores de la apoptosis pueden evadir estos mecanismos para causar la muerte de células cancerosas. Los inhibidores de la angiogénesis en cambio bloquean el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Un suministro adecuado de sangre se necesita para que los tumores crezcan. Se cree posible que los tratamientos anti-angiogénesis bloqueen el crecimiento de tumores. Algunas terapias anti-angiogénesis interfieren con la acción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Otros inhibidores de la angiogénesis bloquean otras señales celulares que estimulan la neo-angiogénesis.

Las inmunoterapias inducen a que el sistema inmune destruya las células cancerosas. Algunas inmunoterapias son anticuerpos monoclonales que reconocen moléculas específicas en la superficie de las células cancerosas. La unión del anticuerpo monoclonal a la *molécula blanco* resulta en la destrucción inmune de células que expresan esa molécula blanco. Otros anticuerpos monoclonales se unen a ciertas células inmunes para que estas células destruyan las células tumorales. Los anticuerpos monoclonales que depositan moléculas tóxicas pueden causar la muerte de células cancerosas de forma específica. Una vez que el anticuerpo se ha unido a la célula que está en su blanco, la molécula tóxica que está conectada al anticuerpo, ya sea una sustancia radioactiva o un compuesto químico tóxico, es absorbida por la célula, lo que en última instancia mata a esa célula.

La toxina no afectará a las células que les falta el blanco para el anticuerpo, es decir, la gran mayoría de las células en el cuerpo. Las vacunas contra el cáncer y la terapia génica se consideran algunas veces terapias dirigidas porque interfieren en el crecimiento de células cancerosas específicas.

## Moléculas biológicas clave aprobadas en la última década

Algunos de los medicamentos biológicos claves aprobados en la última década, han tenido un impacto gigantesco en el mejoramiento de la enfermedad, varios de ellos son verdaderos hitos en la medicina. Aquí citamos algunos: <sup>20, 23, 24</sup>

- 1. Medicamentos antiangiogénicos:** son el primer anticuerpo manipulado genéticamente aprobado para evitar la formación de nuevos vasos sanguíneos un proceso llamado angiogénesis que proporciona a los tumores oxígeno y nutrientes. El medicamento fue aprobado para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico. Fue descubierto hace más de 30 años, utilizando la angiogénesis como un enfoque para combatir el cáncer. En 1989, los científicos descubrieron un factor de crecimiento clave que influye en este proceso, esto a su vez condujo al descubrimiento y el desarrollo de este fármaco.
- 2. Medicamentos anticitokinas:** un anticuerpo monoclonal humano, primero en su clase que se dirige a la citokinas interleukina-12 (IL-12) y la interleukina-23 (IL-23). IL-12 e IL-23 son proteínas de origen natural que se cree que juegan un papel en el desarrollo de la psoriasis. El medicamento se administra mediante inyección cuatro veces al año, después de dos dosis iniciales dentro de cuatro semanas.
- 3. Vacuna recombinante para la prevención de VPH:** una vacuna recombinante para la prevención del Virus del Papiloma Humano (VPH) que puede causar neoplasia intracervical y otros tipos de cáncer. La vacuna fue aprobada para la prevención los genotipos 16 y 18, para su uso en mujeres de entre 10 a 25 años de edad. En los ensayos clínicos, la vacuna se demostró que era 93% efectiva en la prevención de lesiones precancerosas asociadas con el genotipo 16 y 18, en mujeres sin exposición previa a estos genotipos.
- 4. Inmunoterapia celular autóloga:** aprobado para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración (hormono-resistente), el medicamento fue creado para producir la respuesta inmune frente a la fosfatasa ácida prostática, el antígeno que se observa en el cáncer de próstata. Cada dosis se fabrica utilizando células sanguíneas propias del paciente. Para mejorar la respuesta terapéutica contra el cáncer, las células inmunes son entonces expuestas al antígeno PAP, para estimular la respuesta inmune. Cuando este proceso se completa, las células del paciente se reinsertan vía intravenosa para tratar el cáncer.
- 5. Inhibidor de estimuladores de linfocitos B:** el primer medicamento nuevo aprobado para el tratamiento de adultos con lupus activo en más de 50 años, y el primero de una nueva clase de terapias biológicas llamados inhibidores específicos de estimuladores de linfocitos B (ELB). Los investigadores identificaron una proteína que se produce naturalmente en el cuerpo humano llamada ELB. Los estudios clínicos han demostrado que existe una conexión entre los niveles más elevados de ELB y la actividad de la enfermedad del lupus en algunas personas. Este nuevo anticuerpo monoclonal entregado a través de una infusión intravenosa se une al inhibidor y evita que la estimulación de linfocitos B. La adición de esta terapia a otros tratamientos de lupus puede ayudar a reducir la actividad anormal del sistema inmunológico, que contribuye a la actividad de la enfermedad en el lupus.
- 6. Nueva clase de conjugados fármaco-anticuerpo:** utiliza un anticuerpo monoclonal para dirigir un fármaco dirigido a las células cancerosas. Fue aprobado para tratar el linfoma de Hodgkin y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACG), un tipo raro de linfoma que representa sólo el 3% de todos los linfomas no Hodgkin. El tratamiento de LACG combina un anticuerpo monoclonal y un agente terapéutico, en el que el anticuerpo

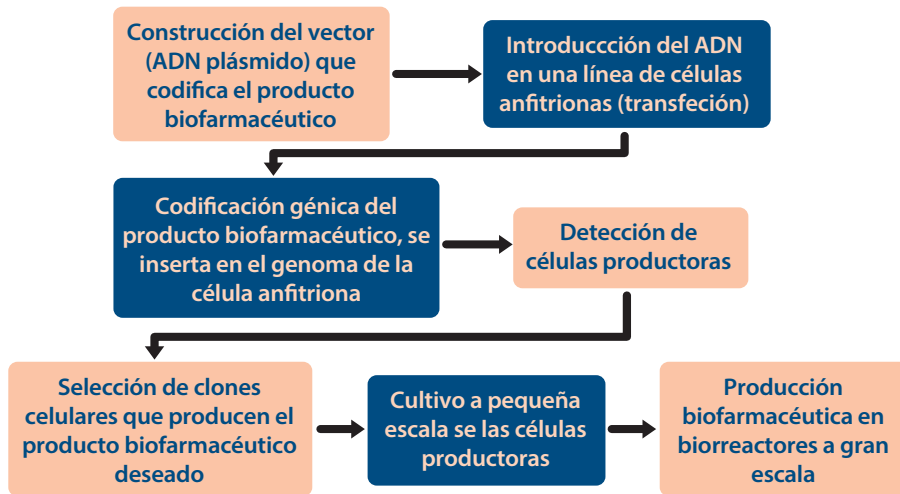


es dirigido por el agente terapéutico hacia las células cancerosas. También es el primero aprobado por la FDA para el linfoma de Hodgkin en más de 30 años, y el primero para tratar específicamente LACG. Se compone de un anticuerpo monoclonal anti-CD30 y un agente disruptor de microtúbulos que libera a su vez su droga terapéutica dentro de las células tumorales que expresan CD30.

## La producción y manufactura de medicamentos biológicos

Los medicamentos biológicos se producen utilizando células modificadas genéticamente mediante técnicas de ADN recombinante<sup>31</sup>. Estas son células cuyos genes se han modificado de tal forma que produzcan una sustancia o realicen una función específica. Estos genes que codifican para una proteína específica se introducen en el ADN de una célula huésped, como una bacteria o levadura, y que posteriormente producirá la proteína específica.<sup>32, 34</sup> Cada fabricante de biológicos desarrolla e implementa su propio banco de células huésped, y produce una línea celular única para su propio proceso de fabricación. Se puede visualizar el proceso en el gráfico 1.

**Gráfico 1.** ¿Cómo funciona un proceso de biotecnología?



Elaboración: Autor

1. Primero, se identifica el código genético, a través de identificar la secuencia de ADN específica de una proteína elegida, por ejemplo, una hormona, un anticuerpo, un producto sanguíneo, y se crea una secuencia de ADN funcional; 2. El código genético se inserta en varias líneas de células huésped, por ejemplo, bacterias o levaduras, de manera que las células huésped produzcan esta proteína; 3. Se elige la línea celular huésped que produce la proteína de manera más eficaz; 4. Luego, se hace crecer la línea celular en máquinas llamadas biorreactores; este proceso se denomina fermentación; 5. La proteína se separa del biorreactor, por ejemplo, mediante filtración; 6. La proteína se purifica, estabiliza y procesa en un medicamento, por ejemplo, inyecciones de insulina.

En la actualidad en el campo de la salud, hay más de 300 productos creados con tecnología del ADN recombinante, y un variado grupo de vacunas disponibles para algunas enfermedades que no tenían tratamiento. La biotecnología está ayudando a curar el mundo mediante el aprovechamiento propia de la caja de herramientas de la naturaleza, y el uso de nuestra propia carga genética para

tratar y guiar las líneas de investigación a través de: la reducción de las tasas de enfermedades infecciosas; cambiando las probabilidades de enfermedades graves, potencialmente mortales que afectan a millones de personas alrededor del mundo; adaptando los tratamientos a los individuos para minimizar los riesgos para la salud y los efectos secundarios; la creación de herramientas más precisas para la detección de la enfermedad; y la lucha contra enfermedades graves y amenazas cotidianas que se enfrenta el mundo en desarrollo.

La fabricación de productos biológicos normalmente implica una serie de pasos secuenciales, que incluyen<sup>31, 32</sup>: la expansión de células, la producción en biorreactores, la recuperación de proteínas, la purificación de proteínas, la caracterización y estabilidad. Cabe decir que la variabilidad génica de las proteínas biológicas es un proceso natural. El proceso de fabricación también puede causar variaciones del ciclo de vida de los organismos biológicos y a su vez, causar variaciones en los medicamentos biológicos, estos cambios son bien reconocidos por los organismos reguladores de todo el mundo<sup>34</sup>. Las modificaciones de la estructura primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria de un producto biológico ya probado, puede impactar su potencia, pureza y seguridad. Por lo tanto, se requiere una atención detallada para asegurar la función apropiada y la integridad del ambiente de manufactura para producir biológicos. Además, los factores que impactan la calidad del producto comercial manufacturado incluyen pero no están limitados a: tipo y origen de materia prima utilizadas, sustancias químicas que pueden filtrar de contenedores y equipo, y condiciones como la temperatura, el pH y la agitación<sup>34, 35</sup>.

**Gráfico 2.** Complejidad de la manufactura de un biológico po ADN



La variabilidad es una propiedad natural de todos los productos biológicos, incluyendo biosimilares. Debido a estas variaciones naturales, así como las variaciones de fabricación, biosimilares y biológicos, a menudo comprenden una mezcla de isoformas proteicas. Las variaciones de proteínas pueden incluir: las modificaciones de las proteínas, tales como restos de azúcar, glicosilación, estructura de orden superior, tales como el plegamiento de proteínas y las interacciones proteína-proteína. Como resultado de las variaciones inherentes en productos biológicos y biosimilares, los organismos reguladores determinaron que los biosimilares no podían considerarse equivalentes genéricas de su biológico de referencia.

Estos factores son críticos en el contexto de las proteínas glicosiladas y los anticuerpos monoclonales que frecuentemente consisten de varias isoformas estructurales. Una isoforma es una de las distintas formas de la misma proteína. Las distintas formas de una proteína podrían ser generadas por genes relacionados, o podrían generarse por el mismo gen a través del proceso de *splicing alternativo*, o maduración diferencial de proteínas. Es importante caracterizar e identificar las isoformas porque algunas variantes son consideradas impurezas que pueden alterar la actividad biológica, la seguridad y la inmunogenicidad.

La presencia de esas isoformas y variantes estructurales resulta en un producto final que es una mezcla compleja. Esta complejidad contrasta con la homogeneidad, >98%, de las muestras bien definidas de las moléculas pequeñas, como las estatinas. Los biológicos son hasta 1000 veces más grandes en peso molecular y complejidad estructural que las drogas tradicionales de moléculas pequeñas. Debido a esta heterogeneidad, no existe un test simple para identificar la distribución y proporción óptima de una isoforma biológica<sup>34</sup>.

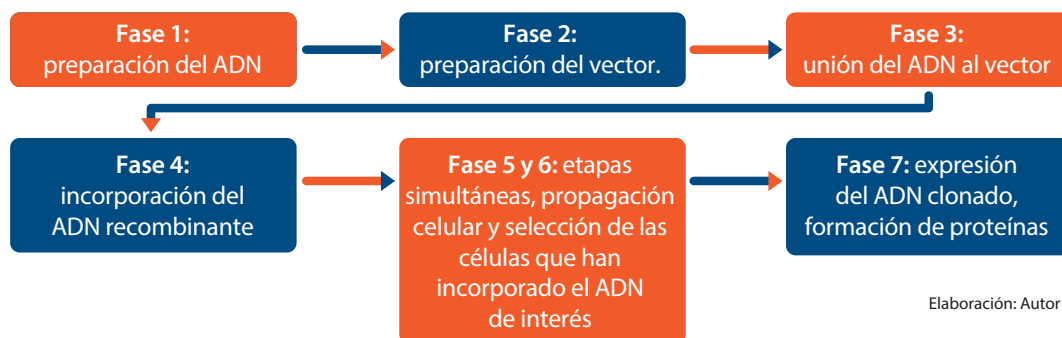
Esto hace que la manufactura de biológicos sea realmente compleja. El gráfico 1 muestra los pasos en este proceso. El cultivo celular y el proceso de fermentación son particularmente críticos, y sensibles en términos de definir la identidad, pureza y potencia del biológico aprobado. Las modificaciones de los parámetros en cualquiera de esos pasos pueden impactar en el desempeño del cultivo celular, llevando a la variabilidad en la calidad de la proteína recombinante comercial. Un fabricante puede introducir cambios en el proceso de manufactura de un biológico aprobado por una serie de razones, incluyendo la necesidad de cumplir con las regulaciones, mejorar la calidad y el rendimiento del producto, y mejorar la eficiencia y confiabilidad de la manufactura. Dependiendo de la naturaleza y extensión de los cambios, las medidas de control rutinarias, y los tests analíticos pueden no ser suficientes para evaluar el impacto de los cambios. Puede necesitarse evaluaciones no-clínicas en animales y clínicas en humanos, adicionales<sup>34, 35</sup>.

## Un vistazo a la tecnología del ADN recombinante

El ADN recombinante es una nueva molécula que proviene de la unión artificial de dos fragmentos distintos de ADN. Por lo cual la tecnología de ADN recombinante es el conjunto de técnicas que permiten aislar un gen o un fragmento de ADN de un organismo, para su posterior manipulación e inserción en otro organismo diferente. De esta manera podemos hacer que un organismo, animal, vegetal, bacteria, hongo o un virus, que genere una proteína que le sea totalmente extraña<sup>36</sup>.

Este proceso se basa en la clonación celular de moléculas de ADN. El objetivo es la producción de un gran número de copias de una región de ADN (fragmentos o genes) o de ADNc (formado a partir de un ARNm). Es una clonación celular que se realiza in vivo dentro de un cultivo celular. Utiliza múltiples rondas de replicación catalizadas por la ADN polimerasa propia de la célula en la que se lleva el proceso, la célula anfitriona. Para ello, el fragmento de ADN o ADNc a clonar, llamado inserto se une a otro ADN, vector de clonación, y la molécula de ADN recombinante formada se incorpora a la célula anfitriona donde tiene lugar la amplificación por replicación. Una vez detectada la presencia del ADN de interés y seleccionados los clones que lo han amplificado, se aísla el gen o fragmento de ADN para su uso posterior<sup>36, 37</sup>.

**Gráfico 3.** Esquema general del procedimiento de clonación.



Estas técnicas se utilizan en la producción de proteínas a gran escala, ya que se puede lograr que una bacteria produzca una proteína humana y además lograr una super producción de proteínas, como es el caso de la insulina humana, que actualmente es producida por bacterias en grandes recipientes de cultivo, denominados biorreactores. Como las bacterias se multiplican muy rápidamente y pueden expresar grandes cantidades de proteínas, es posible lograr una sobreproducción de la proteína deseada<sup>36</sup>.

El desarrollo de la tecnología del ADN recombinante ha sido posible gracias al desarrollo de varios procesos como son: 1) el descubrimiento de las enzimas de restricción, RFLPs; 2) las técnicas de replicación y reparación de ADN, 3) la replicación de virus y plásmidos y 4) la síntesis química de secuencias de nucleótidos.

Las enzimas endonucleasas o enzimas de restricción, actúan como tijeras moleculares, cortando la doble cadena de ADN a través del esqueleto de fosfatos sin dañar las bases. Las enzimas de restricción son producidas por bacterias como método de defensa contra virus y degradan el ADN extraño. A su vez, el propio genoma bacteriano está protegido contra sus enzimas de restricción mediante metilaciones. Estas moléculas son indispensables para la ingeniería genética, ya que producen fragmentos que se pueden unir entre sí fácilmente, con la ayuda de una enzima llamada ligasa. Las enzimas de restricción cortan dejando extremos cohesivos o romos. Los extremos cohesivos son generados cuando la enzima corta las dos hebras asimétricamente, dejando los extremos de cada hebra de cadena simple complementarios entre sí. Por otro lado, los extremos romos son generados cuando la enzima corta las dos hebras por el mismo lugar, generando dos extremos doble cadena<sup>38</sup>.

Para producir grandes cantidades de genes e introducirlos en bacterias u otras células huésped, se usan **plásmidos**, que son pequeñas moléculas de ADN circular presente en muchas bacterias<sup>38</sup>. Los plásmidos contienen uno o más genes de resistencia a antibióticos y son capaces de auto-replicarse, ya que contienen una secuencia de iniciación. Esto les permite replicarse de manera independiente del ADN genómico. Se puede crear una molécula de ADN recombinante usando un plásmido. Este proceso consta de las siguientes etapas:

1. Cortar el ADN circular del plásmido con enzimas de restricción, para generar extremos cohesivos.
2. Cortar el ADN que se quiere multiplicar. Asegurar que los extremos del plásmido y los del ADN a insertar sean complementarios y puedan unirse.
3. Unir el gen que se quiere introducir (inserto) por medio de la enzima ADN-ligasa y luego introducir el plásmido con inserto en bacterias.
4. Seleccionar la bacteria que haya introducido el plásmido con la ayuda de antibióticos. Dado que los plásmidos contienen un gen de resistencia a antibiótico, al exponer las bacterias a ese antibiótico, sólo las que hayan incorporado el plásmido (y con él la resistencia) sobrevivirán, mientras que las que no lo tengan morirán.

Esta es una manera relativamente eficaz de obtener millones de copias del ADN incorporado. Dado que todas las copias del gen provienen de una sola molécula multiplicada a partir de una única bacteria que dio origen a la colonia, esta técnica lleva el nombre de clonación. Un clon es un grupo de células u organismos genéticamente idénticas. El uso fragmentos de ADN como vectores cumple un rol fundamental en la ingeniería genética, ya que sirven para transferir material genético de un organismo a otro. Vector es cualquier organismo o virus capaz de mover genes de un organismo a otro.



## Los medicamentos biosimilares

El término biosimilar describe un medicamento biológico que es muy similar a una molécula biológica innovadora u original previamente aprobada, conocida como el medicamento de referencia. Los biosimilares pueden ser evaluados en relación con las actividades biológicas de referencia utilizando análisis similar a una huella digital<sup>39</sup>.

Un **medicamento biosimilar** se desarrolla con el fin de ser muy similar aunque no igual al medicamento biológico innovador. Es legal fabricar un medicamento biosimilar en base al mismo principio activo que el medicamento biológico original después del vencimiento de la patente. Un medicamento genérico se considera como una versión idéntica al medicamento químico original de marca. Un medicamento biosimilar es una versión *muy similar*, pero no idéntica, al medicamento biológico. Aunque se ha demostrado que las diferencias entre el biosimilar y su medicamento de referencia no afectan la calidad, la seguridad o la eficacia, ambos productos NO son iguales<sup>40</sup>. Los medicamentos biológicos son producidos a partir de organismos vivos que utilizan la biotecnología comercial. Sus estructuras moleculares son mucho más grandes y más complejos que los de molécula pequeña tradicional, que son productos farmacéuticos sintetizados químicamente. Los biosimilares son moléculas altamente complejas y, al igual que sus productos biológicos de referencia, están sujetos a un grado natural y esperado de variabilidad. A diferencia de las versiones genéricas de los productos farmacéuticos de molécula pequeña, los biosimilares no pueden considerarse idénticos a su biológico de referencia o producto innovador. La secuencia de aminoácidos, la estructura secundaria, y la función biológica de un biosimilar están diseñadas para ser muy similares a las de su biológico de referencia<sup>41</sup>.

Un medicamento biosimilar se desarrolla como una versión muy parecida al medicamento biológico innovador, que ya está aprobado y disponible para los pacientes, una vez que la patente legal ha expirado. El medicamento que ya ha sido aprobado generalmente se denomina el **producto de referencia** o el **producto originador, innovador u original**<sup>42</sup>.

Según las agencias de regulación más importantes como la FDA y la EMA, pueden existir varias definiciones a este respecto:

1. **Medicamento biosimilar:** es una versión muy similar de un medicamento biológico ya aprobado, en términos de calidad, seguridad, y eficacia comparables, pero no es idéntica en el proceso de fabricación.
2. **Definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS):** también denominado producto bioterapéutico similar, o producto bioterapéutico es un producto similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia autorizado previamente.
3. **Definición de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA):** medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un medicamento biológico existente. Cuando se aprueba, se ha demostrado que su variabilidad y las diferencias entre este y su medicamento de referencia no afectan la seguridad o eficacia.
4. **Definición de la Administración de Alimentos y Medicamentos de USA (FDA):** producto biológico que es muy similar a un producto biológico de referencia con autorización de USA, independientemente de las diferencias.

A diferencia de los medicamentos químicos, NO es posible producir una copia biológica exacta de un medicamento biológico. Esto se debe a la estructura grande y compleja de los medicamentos biológicos, así como al hecho de que se producen en organismos vivos y de que dependen en totalmente del proceso de fabricación, de cada industria farmacéutica. Debido a estos factores, NO se puede considerar a dos medicamentos biológicos como exactamente iguales, ya que existe cierto grado de variabilidad natural en todos los biológicos. Esta variabilidad puede existir entre diferentes lotes de un medicamento biológico dado y cuando los procesos de producción se mejoran o modifican, o difieren entre los fabricantes de medicamentos. A continuación se detalla algunos de los problemas encontrados en la producción de biosimilares<sup>43, 44</sup>.

### **Problemas específicos en la manufactura de proteínas<sup>45-48, 55, 56</sup>**

Desde la primera secuencia del ADN blanco, pasando por la transfección de la célula huésped, y terminando en la creación del banco celular maestro todo el proceso de manufacturación debe ser controlado. El proceso de cultivo celular comprende tres estadios: el tren de semillas, tren inóculo y el cultivo celular de producción, con un enfoque progresivo para aumentar el volumen. El proceso de purificación y filtrado es crítico, este remueve proteínas que pueden ser inmunogénicas, así como potenciales virus que se encuentren dentro del producto. El producto es refinado con ultrafiltración y cromatografía de pulido. La formulación final es congelada y descongelada, y mezclada con excipientes. Desde allí, el proceso de llenado necesita ser completamente estéril, y el producto final necesita ser protegido de factores ambientales que puedan degradarlo. Finalmente, el transporte debe ser con cadena de frío para mantener el producto estable<sup>45-48</sup>.

### **Impacto de las características moleculares sobre fármaco-cinética (PK) y la potencia<sup>49-52</sup>**

Los métodos analíticos y los reactivos usados para determinar la estructura molecular y la potencia previos a la liberación del lote, son desarrollados específicamente por cada fabricante del producto innovador. La pureza empírica o los estándares de potencia para las proteínas terapéuticas generalmente no existen. La mayoría de proteínas terapéuticas existen en formas heterogéneas, a menos que sean moléculas muy pequeñas, por lo tanto, la pureza puede ser definida solamente como un término relativo<sup>55</sup>. Los cambios pequeños potencialmente indetectables en la estructura molecular pueden tener efectos significativos en el perfil fármaco-cinético, el cual es la tasa a la cual una proteína es absorbida, distribuida a través del cuerpo, metabolizada o excretada. La distribución dentro del cuerpo puede ser afectada por la glicosilación. La glicosilación es un proceso bioquímico en el que se adiciona un glúcido a otra molécula. Esta molécula se denomina aceptor. La molécula aceptora puede ser de muchos tipos, por ejemplo de naturaleza proteica o lipídica. En este proceso las proteínas se unen covalentemente a oligosacáridos. Tiene lugar en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi. La administración subcutánea resulta en el consumo por el sistema linfático, donde los grupos azúcar terminales pueden afectar la distribución inicial en la circulación sistémica<sup>55, 56</sup>.

### **Influencia del tipo celular del huésped mamífero en las características moleculares**

Para la producción de proteínas terapéuticas con actividad óptima y riesgos de seguridad mínimos, la célula huésped escogida por el fabricante original debería producir formas que tengan sobretodo estructuras covalentes, equivalentes a las formas que ocurren en la naturaleza. La unión de los carbohidratos a las proteínas está determinada por la línea celular del huésped, las condiciones del cultivo, y las modificaciones de cualquier línea celular. Cualquier carbohidrato encontrado en una proteína recombinante que no está presente en proteínas humanas es potencialmente inmunogénico, esto significa que el paciente desarrolla anticuerpos en contra de las proteínas específicas<sup>56</sup>.

## Inmunogenicidad

Se refiere al desarrollo de una respuesta inmune de un paciente en contra de una proteína terapéutica, los anticuerpos dirigidos en contra la terapéutica son usualmente vigiladas para detectar este tipo de respuesta. El efecto clínico del desarrollo de anticuerpos anti-producto puede ir desde un efecto de aclaramiento menor hasta una respuesta inmune neutralizante devastadora, a través de la forma endógena de la proteína terapéutica. Las proteínas son moléculas grandes en tamaño y complejidad, por lo cual exceden las capacidades de las tecnologías actuales para determinar la estructura exacta. Como resultado, algunos análisis estructurales críticos son realizados después de la escisión enzimática, por ejemplo por mapeo peptídico, o denaturación, con SDS-PAGE o RP-HPLC. La pérdida resultante de las estructuras elimina la oportunidad de identificar estructuras alteradas. Por lo tanto, la inmunogenicidad no puede ser predicha, y se necesitan ensayos clínicos para confirmar que el proceso no se asocia con la respuesta inmunogénica<sup>55, 56</sup>.

## Formas degradadas

Con el tiempo las proteínas con cambios estructurales presentan cambios deletéreos e irreversibles. Estos cambios pueden ocurrir durante el cultivo celular, cuando la proteína es expuesta al ambiente del cultivo, durante la purificación, cuando la proteínas es expuesta a un amplio rango de valores de pH del tampón, o durante el almacenamiento, donde la degradación lenta puede eventualmente transpirar<sup>56</sup>.

**Tabla 2.** La naturaleza del cambio en la manufactura determina la cantidad y el tipo de datos de apoyo requeridos para evaluar la comparabilidad.

Naturaleza del cambio en el proceso	Cambio en el proveedor de filtros	Mover el equipo dentro de la misma fábrica	Mover la producción a una nueva fábrica del mismo fabricante	Cambiar el medio de cultivo	Cambiar la línea celular o en la formulación
Nivel de riesgo	Bajo	Moderado	Moderado	Alto	Alto
Requerimientos de información	Datos analíticos, Datos del proceso		Datos analíticos, Datos del proceso, Datos de estabilidad		Datos analíticos, Datos del proceso, Datos de estabilidad, Datos no-clínicos, Datos clínicos

Elaboración: Autor

## Comparabilidad versus similaridad<sup>34, 35</sup>

Para obtener la aprobación regulatoria un medicamento biológico debe completar una evaluación exhaustiva física, química y biológica, en comparación con la droga de referencia. Se puede utilizar más de un método de ensayo para medir un atributo de calidad única. Entre estos métodos están la secuenciación primaria, el mapeo de péptidos, la identificación de impurezas, la caracterización de glicofomas, la identificación de estructuras de más alto orden. Los ensayos de bioactividad incluyen el análisis de receptores, análisis de la función del efector, citotoxicidad y transducción de señales<sup>34</sup>.

Una **evaluación de comparabilidad** se realiza para confirmar el perfil de seguridad y eficacia de un producto biológico después de que un bien definido cambio en el proceso incremental se realizó por el fabricante, tomando en cuenta un proceso extensivo e historia del producto asociado a la experiencia clínica.

Por otro lado, una **evaluación de biosimilaridad** se realiza para establecer el perfil de seguridad y eficacia de un producto derivado de un proceso de manufactura diseñado de forma independiente, donde existe la historia del proceso y está ligado a la experiencia clínica. Un **ejercicio de comparabilidad** luego de un cambio en el proceso de manufactura significa caracterización analítica, y por lo tanto, de la relación estructura-función<sup>34, 35</sup>.

La FDA en 1996 aprobó una Guía de Comparabilidad, de igual forma la EMA, estableció una guía en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH-Q5E), ambas son los dos agencias regulatorias más grandes en el mundo. En todos los casos, los fabricantes deben comunicar los cambios realizados en el proceso de manufactura a las agencias regulatorias, cambios enfocados en la seguridad del paciente como consideración primaria.

La evaluación de la comparabilidad se informa a través de una evaluación comprensiva del riesgo que considera el conocimiento previo del producto existente, se enfoca en los cambios en el proceso, en el impacto potencial que tiene este cambio en el proceso, y en las limitaciones de los métodos analíticos para detectar cambios relevantes en el producto.

Por ejemplo, un cambio notorio podría ser la producción de impurezas del producto parcialmente oxidadas, y la experiencia del productor en el manejo de las mismas, mediante estudios de caracterización biológica. Estos cambios involucran cambios en la materia prima o modificaciones significativas en el proceso, que pueden ser mitigados o justificados<sup>34</sup>.

Como sea, si estos cambios en el producto final no pueden ser justificados se requieren estudios no clínicos (en animales) y clínicos (en humanos) adicionales. Se han publicado estudios que demuestran cambios mayores en el proceso de manufactura como cambios en la PK no equivalentes antes y después del proceso de desarrollo de un nuevo banco celular; cambios luego de la transferencia de una manufactura de una industria a otra, y cambios en el escalamiento de la producción dentro de una misma industria.

Estos ejemplos demuestran el valor de los ensayos clínicos en evaluar el impacto potencial de los cambios en el proceso de manufactura, cuando los riesgos no pueden ser completamente evaluados sólo con estudios analíticos.

Los fabricantes de productos biotecnológicos y/o biológicos suelen realizar cambios en los procesos de manufactura de los productos. Entre las razones de estos cambios están: el cambio del sitio de producción o un aumento en la escala de producción, mejoramientos de los procesos, para mejorar la calidad o estabilidad del producto, para cumplir con los requerimientos regulatorios.

Debido a que los cambios en el proceso de manufactura pueden impactar en el producto final, cualquier cambio debe ser verificado a través de un ejercicio de comparabilidad.

La comparabilidad debe considerar los siguientes aspectos: 1. Tipo, extensión y cambios críticos realizados en el proceso; 2. Etapa del proceso donde el cambio fue producido; 3. Características específicas del producto, incluyendo la complejidad molecular; 4. Relación estructura-función de la molécula, que probablemente impacta en cualquier diferencia en la seguridad y eficacia del producto; 5. Otras características clínicas del producto como ventana terapéutica, ruta de administración, duración del tratamiento; 6. Base de conocimiento del producto y del proceso establecido durante el desarrollo del producto.



**Tabla 3.** Evaluación del riesgo en los cambios post-aprobación

Cambio en el proceso	Nivel	Requerimientos de comparabilidad	Tipo de estudio necesario
Nueva línea celular de una nueva transfección o amplificación o huésped.	1	Comparabilidad de productos demostrada por test analíticos.	Test analíticos.
Cambios en la formulación, nuevos excipientes, o cambios en la configuración.	2	Comparabilidad de productos demostrada por test analíticos y tests funcionales in vitro.	Caracterización biológica.
Cambios en el cultivo celular o cambios en la recuperación, con cambios esperados en la distribución de la carga.	3	Comparabilidad de productos demostrada por test analíticos, tests funcionales in vitro, y estudios en animales de PK, PD y toxicidad.	Estudios de fármaco-cinética (PK) y fármaco-dinámica (PD) en animales.
Cambios en el cultivo celular o cambios en el proceso de purificación, no se esperan cambios en las características.	4	Comparación extensa en humanos en PK, PD y/o seguridad.	Estudios de bioequivalencia en humanos.
Cambio en el sitio de manufactura, no se esperan cambios en las características.	5	Ensayos clínicos adicionales.	Ensayos clínicos adicionales.

Elaboración: Autor

Los productos biosimilares tienen tres limitaciones básicas: no tienen acceso a la base de datos histórica del producto innovador durante el desarrollo técnico del nuevo producto; de igual forma tienen acceso limitado a la información del innovador durante la fase clínica; y durante la fase final de producción, hay limitaciones durante la comparación entre el producto biosimilar y el innovador. Esto como consecuencia impide que la copia de la molécula sea totalmente similar. A este vacío del conocimiento de la estructura molecular del medicamento innovador, que desconocen los fabricantes del biosimilar se lo conoce como *knowledge gap*.

**Tabla 4.** Hallazgos previos de seguridad y eficacia

Comparabilidad abreviada					
Proceso inicial del fabricante innovador	Historia del producto	Evaluación del proceso	Estudios analíticos		
Comparabilidad comprensiva					
Nuevo proceso del mismo fabricante innovador	Historia del producto	Evaluación del proceso	Estudios analíticos	Estudios No clínicos	Estudios clínicos
Biosimilaridad					
Proceso del fabricante biosimilar	Gap knowledge (vacío del conocimiento)		Estudios analíticos	Estudios No clínicos	Estudios clínicos

Elaboración: Autor

## Algunos datos financieros sobre la industria biotecnológica<sup>53, 54</sup>

### Los pacientes

Se estima que más de 350 millones de pacientes se beneficiaron de los medicamentos biotecnológicos, incluyendo aquellos que se beneficiaron de las tecnologías genómicas. La innovación farmacéutica genera valor social, la probabilidad de muerte se reduce cuanto más reciente es el medicamento producido. En España, por ejemplo, la probabilidad de sobrevivir de un paciente con cáncer aumentó en el 10.4%, entre 1975 y 1995, debido fundamentalmente al uso de nuevos medicamentos, especialmente los medicamentos biológicos.

### Los productos

Actualmente, los productos biológicos representan un 40% del total de productos registrados en el mundo. Se estima que un 50% de todos los medicamentos nuevos proceden del desarrollo biotecnológico, y la proporción aumenta al tratarse de los tratamientos más innovadores, como por ejemplo las hormonas del crecimiento, los factores recombinantes del crecimiento, las vacunas, los anticuerpos monoclonales la terapia celular, la terapia génica, entre otras.

La biotecnología en salud continúa en ascenso, con un índice de crecimiento anual del 15%; más del doble del equivalente en la farmacia tradicional, y actualmente es 7 veces mayor que hace 10 años. Se estima que la biotecnología en salud representa más del 20% de todos los medicamentos que se comercializan, y se estima que para el año 2020, el 50% de todos los medicamentos que se vendan en el mundo provendrán del desarrollo biotecnológicos. En 2014, el 50% de los 100 primeros fármacos fueron medicamentos biotecnológicos, y desde el año 2015, el conocimiento tecnológico de la salud está siendo utilizado en el proceso de desarrollo para todos los nuevos productos farmacéuticos.

### La industria biotecnológica

En el campo de la salud la biotecnología aumenta la eficacia y seguridad de los tratamientos, así como reduce el uso de tratamientos ineficaces y las reacciones adversas, a través de su enfoque de **Medicina de Precisión**. Sólo en la Unión Europea (UE) las empresas de biotecnología comprenden más de 1700 empresas y un mercado de más de US\$ 19 mil millones. Entre el 2000 y el 2008, el empleo en todos los departamentos de las empresas que trabajan en el desarrollo de medicamentos huérfanos para los pacientes de enfermedades raras en la UE aumentó más del doble, con un incremento del 158%, de acuerdo con la Oficina de Economía de la Salud, Reino Unido.

La investigación (I+D) para medicamentos huérfanos en la UE ha aumentado en un 209% durante el período 2000-2008, pasando de US\$ 168 millones en el año 2.000 a más de US\$ 550 millones en el año 2.008. Las compañías farmacéuticas de Estados Unidos representan el 80% del total mundial de compañías biotecnológicas de investigación y desarrollo (I+D), en la asistencia e salud. Para el 2013 USA se encontraba desarrollando 907 medicamentos innovadores, mientras que para el 2015 la UE desarrolla más de 1400 fármacos, en especial para cáncer y enfermedades raras.

### La industria de biológicos

El mercado de productos biológicos está creciendo rápidamente, sobre todo en comparación con el mercado de productos químicos de molécula pequeña cuyos ingresos en realidad disminuyó en 2012. El futuro de muchas empresas farmacéuticas es en productos biológicos.

Varios productos biológicos tienen ventas de más de US\$ 1 mil millones al año. Asimismo, se estima que los 32 productos biológicos, con un total de US\$ 51 millones de dólares en ventas en 2009, perderán la protección de patente para el año 2015. La oportunidad existe, pero a diferencia del mercado de genéricos, donde la entrada al mercado es bastante simple y bien establecida, hay importantes barreras de acceso en el mercado de biosimilares. La inversión necesaria para desarrollar y comercializar un biosimilar es considerablemente superior a US\$ 1 millón de US\$ 4 millones que se requieren en el mercado de genéricos. Se tarda de 7 a 8 años para desarrollar un biosimilar, a un costo de entre US\$ 100 y US\$ 250 millones.

Las ventas mundiales de productos biológicos ascendieron a US\$ 157 mil millones en 2011, y se estima que llegarán a más de US\$ 200 mil millones para el 2016. Según el *Institute for Healthcare Informatics*, el mercado de drogas estadounidense se contrajo por primera vez en 2012, pero el gasto en medicamentos especializados, en su mayoría biológicos, se incrementó en casi un 20%, y el crecimiento en este segmento fue de 40% para el año 2014. Hay más de 45 anticuerpos monoclonales en todo el mundo en el mercado, con ingresos de más de US\$ 40 billones. Se estima que hay 860 biosimilares en desarrollo en el mundo. Se estima que para el año 2020, el mercado de biosimilares generará US\$ 35.000 billones, según *Allied Market Research*. El mercado global de los biosimilares generó un ingreso total de US\$ 2552 millones en el año 2014, y se estima que generará un ingreso aproximado de US\$ 26551 millones en el año 2020, registrando una tasa compuesta anual del 49% desde 2015 hasta 2020.

El segmento de productos presentes en el mercado se compone de la hormona de crecimiento humana, eritropoyetina, anticuerpos monoclonales, insulina, interferón, factores estimulantes de colonias y otros. Los biosimilares de la eritropoyetina son los más altos candidatos de generación de ingresos, debida a su alta tasa de aprobación para su comercialización. Los biosimilares de interferón son los fármacos de más rápido crecimiento en el mercado. Este crecimiento del mercado se complementa con el uso de interferón en una amplia gama de aplicaciones. El mercado de las aplicaciones biosimilares se segmenta en enfermedades de la sangre, enfermedades oncológicas, enfermedades crónicas y autoinmunes y la deficiencia de la hormona del crecimiento. La aplicación de los biosimilares en el tratamiento de la enfermedad arterial es el segmento de generación de más altos ingresos, debido al alto precio de referencia y la aplicación frecuente. Sin embargo, las aplicaciones en las enfermedades autoinmunes y crónicas presentan el potencial más alto debido a los cambios de escenario presente.

Debido a que es más fácil copiar que crear, los biosimilares tienen una mejor oportunidad de llegar al mercado y, por tanto, son menos riesgosos que los productos biológicos de marca. Además, la inversión en productos biológicos es mucho mayor que en los biosimilares, y la probabilidad de éxito es inferior. El registro de I+D de las empresas farmacéuticas muestra que aproximadamente el 95% de todos los proyectos de nuevas drogas nunca llegan al mercado. El coste medio del desarrollo de un nuevo fármaco biotecnológico a partir de diciembre de 2012, se estima en aproximadamente US\$ 1.9 billones. Además, sólo 1 de cada 10 medicamentos aprobados se convierten en un éxito comercial, y el tiempo promedio para obtener la aprobación para comercializar un fármaco es de 13,5 años. Sólo el 9% de los medicamentos que entró en la fase 1 de pruebas clínicas, entre 2004 y 2010, logró la aprobación regulatoria, y sólo el 22% de los fármacos biológicos que entran en ensayos clínicos de fase 2 han logrado la aprobación. El alto costo de los productos farmacéuticos, especialmente biológicos, tiene un impacto creciente en los costes en salud. Los biosimilares han estado disponibles en la UE desde 2007, pero sólo ahora están siendo considerados para su aprobación por la FDA. Los biosimilares tienen la ventaja de poder extrapolar el medicamento de marca o innovador, para obtener la aprobación de las indicaciones del fármaco original. Las barreras a la entrada en el mercado de los biosimilares son mucho más difíciles de superar, lo que no sucede con los medicamentos genéricos de molécula pequeña.

Las barreras para la entrada al mercado son la seguridad, la fijación de precios, la fabricación, la aceptación del médico, y el marketing que el mercado biosimilar debe desarrollar de forma diferente al mercado de genéricos. A mediados de enero de 2013, la FDA recibió 13 investigaciones sobre el potencial de la aplicación de biosimilares, pero no se han presentado solicitudes. Las alianzas farmacéuticas serán comunes, porque parten de la necesidad de compartir el riesgo inherente al biológico y al desarrollo de biosimilares; la posible ampliación de una patente para la biológica original, es inherente el riesgo de entrar en el mercado de biosimilares. Se espera que las empresas grandes y bien establecidas dominen este mercado. Los precios de los biosimilares en la UE han sido, en promedio, aproximadamente un 30% menos costosos que sus productos de referencia.

### El gasto en salud

Los biológicos ocupan una cantidad desproporcionada de los recursos públicos en salud en relación con el número de pacientes tratados. En 2010, 8 de los 10 medicamentos de mayor gasto en USA fueron biológicos, que representaron más de US\$ 8 mil millones en la parte B de los gastos del Medicare. Este último es un programa federal de USA, de seguro médico de salud para personas de 65 años o mayores, algunas personas más jóvenes con discapacidades y personas con ciertas enfermedades crónicas. Esto representa un problema en el financiamiento de los sistemas de salud. El alto costo de los productos farmacéuticos, especialmente de productos biológicos, se ha convertido en un tema importante en los costes sanitarios. El costo diario promedio de un agente biológico en USA es de US\$ 45 en comparación con sólo US\$ 2 para drogas químicas (moléculas pequeñas)<sup>54</sup>.

### La competencia entre biológicos

Las empresas de productos de referencia no se han sentado de brazos cruzados, y han respondido de diferentes maneras a la posible entrada de los biosimilares. Ellos han seguido estrategias como mejoras en los productos de primera generación, lo que reduce la frecuencia de los programas de dosificación, y que proporcionan las tecnologías de administración más convenientes, que pueden extender la protección de la patente o lograr nueva exclusividad. Otras estrategias incluyen disminuciones de precios, las defensas de patentes y extensiones, así como el uso de secretos comerciales. Las empresas de medicamentos de marca se están centrando en maneras de ampliar y mejorar las formulaciones, los sistemas de expresión, la dosificación, los métodos de entrega, y la percepción general de superioridad de los medicamentos innovadores o de marca, sobre sus contrapartes de biosimilares. Además, es inherente el riesgo de entrar en el mercado biosimilar, la posible extensión de una patente.

Otra forma importante de la propiedad intelectual son los secretos comerciales. Por ejemplo, hay muchos aspectos que podrían ser mantenidos como secretos comerciales, incluidos las condiciones precisas de crecimiento celular, procesos de análisis, proceso de purificación, e incluso las características de las células que producen la droga. La afirmación es que las empresas de marca deben tener expectativas razonables de que sus secretos comerciales no serán utilizados para ayudar a sus competidores. Si los secretos comerciales deben ser divulgados, el resultado puede ser que las compañías farmacéuticas están menos dispuestas a gastar en I+D en biológicos innovadores para salvar vidas. Por otra parte, algunas compañías farmacéuticas innovadoras han respondido al mercado mediante la reducción de los precios y la creación de productos biológicos de segunda generación, que son una mejora con respecto al agente original y ofrecer a las empresas nuevas patentes y derechos de exclusividad. La disponibilidad de un biosimilar de segunda generación superior, podría disminuir significativamente la demanda de un biosimilar de primera generación inferior. Además, el precio de un biosimilar de segunda generación cercana a la de un biosimilar de primera generación podría ayudar a la marca de drogas para controlar el mercado.

Las características de los biosimilares, junto con los aspectos competitivos de la industria farmacéutica, sugieren que las empresas grandes y bien establecidas dominarán el mercado. Es probable que las alianzas sigan siendo frecuentes para compartir el riesgo y la incertidumbre del desarrollo de productos biológicos y de biosimilares. Sin embargo, algunas empresas han tenido éxito por sí mismas. La mejor estrategia para una industria participante puede ser equivalente a entrar en los mercados emergentes, que tienen menos barreras de entrada, para desarrollar datos posteriores a la comercialización fuertes y demostrar que el producto es realmente un biosimilar, y de esta forma acceder a las zonas más estrictamente reguladas con un historial comprobado.

La posibilidad de utilizar plantas de producción locales, para producir productos biológicos, podría reducir sustancialmente los precios, lo que lleva como consecuencia una mayor aceptación de los biosimilares por las autoridades locales. La complejidad de los biosimilares requiere una experiencia considerable para la supervivencia; también explica por qué hay tantas alianzas en las farmacéuticas. Las empresas más pequeñas que pueden desarrollar un biosimilar probablemente necesitarán una industria establecida para vender sus productos en los mercados desarrollados. Los nombres de marca, junto con las empresas establecidas pueden ser necesarios para superar la resistencia del médico. La sustitución automática puede surgir después de un tiempo considerable, luego que se gane experiencia con los biosimilares.

El negocio de los biosimilares no se ha desarrollado tan rápidamente como se esperaba. A pesar de todas las dificultades actuales, se espera que el mercado desarrolle, teniendo en cuenta los beneficios potenciales por la expiración de patentes. Por otra parte, el mandato para disminuir los costos de salud y aumentar el acceso a estos productos farmacéuticos que pueden salvar vidas aumentará el mercado de biosimilares. La política pública apropiada debería fomentar el acceso a biosimilares y debe también garantizar su seguridad.

## Conclusión: Capítulo 1

La biotecnología representa uno de los avances más importantes para la humanidad, gracias al desarrollo de la tecnología del ADN recombinante. Un medicamento biológico, también denominado medicamento biofarmacéutico, medicamento biotecnológico o producto medicinal bioterapéutico, es la sustancia activa de un producto medicinal biológico. Estos son medicamentos producidos por organismos vivos a través de procesos de alta complejidad, y cuyos principios activos son principalmente proteínas tales como hormonas, anticuerpos, citocinas e insulina. Los medicamentos convencionales o de moléculas pequeñas se producen por medio de un proceso de síntesis química, paso a paso. Su composición de moléculas más pequeñas y su estructura más simple permiten una buena caracterización y que su reproducibilidad sea más fácil. Un medicamento biosimilar es una versión muy similar, pero no idéntica, al medicamento biológico. Sin embargo, se ha demostrado que las diferencias entre el biosimilar y su medicamento de referencia no afectan la calidad, la seguridad o la eficacia, cuando se han fabricado de forma adecuada. La fabricación de productos biológicos normalmente implica una serie de pasos secuenciales, incluyendo: la expansión de células, la producción en biorreactores, la recuperación de proteínas, la purificación de proteínas, la caracterización y estabilidad. Este cambio tecnológico representa el mayor reto para la medicina actual y, un cambio en las políticas públicas en el acceso a estos nuevos medicamentos.

## Referencias:

1. OECD, *Toward New Models for Innovative Governance of Biomedicine and Health Technologies*, OECD Science, Technology and Industry Policy Papers, No. 11, OECD 2013. Publishing. <http://dx.doi.org/10.1787/5k3v0hljnnlr-en>
2. Trosset JY, Carbonell P. Synthetic biology for pharmaceutical drug discovery. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Dec 3; 9: 6285-302.
3. What is biotechnology? <http://www.europabio.org/what-biotechnology>
4. Liu S, Wang S, Lu S. DNA immunization as a technology platform for monoclonal antibody induction. *Emerg Microbes Infect.* 2016 Apr 6; 5: e33.
5. Pranchevicius MC, Vieira TR. Production of recombinant immune therapeutics for anticancer treatment: the role of bioengineering. *Bioengineered.* 2013 Sep-Oct; 4 (5):305-12.
6. Stryjewska A, Kiepusa K, Librowski T, Lochynski S. Biotechnology and genetic engineering in the new drug development. Part II. Monoclonal antibodies, modern vaccines and gene therapy. *Pharmacol Rep.* 2013; 65 (5):1086-101.
7. González-Andrade F, López-Pulles R. Ecuador: public health genomics. *Public Health Genomics.* 2010;13(3):171-80
8. Stella P, Gold-von Simson G. Pharmaceutical pricing, cost containment and new treatments for rare diseases in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Oct 28;9:152.
9. Andermann A, Blancquaert I. Genetic screening: A primer for primary care. *Can Fam Physician.* 2010 Apr; 56 (4): 333-9.
10. Norn CH, André I. Computational design of protein self-assembly. *Curr Opin Struct Biol.* 2016 Apr 26;39:39-45
11. Dix A, Vlaic S, Guthke R, Linde J. Use of systems biology to decipher host-pathogen interaction networks and predict biomarkers. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Apr 22. pii: S1198-743X(16)30073-8.
12. Srinivasan A, Rastogi A, Ayyavoo V, Srivastava S. Nanotechnology-based approaches for the development of diagnostics, therapeutics, and vaccines. *Monoclon Antib Immuno diagn Immunother.* 2014 Jun; 33(3):186-91.
13. Carneiro BA, Costa R, Taxter T, Chandra S, Chae YK, Cristofanilli M, Giles FJ. Is Personalized Medicine Here? *Oncology (Williston Park).* 2016 Apr; 30(4):293-303, 307.
14. Mahajan PB. Recent Advances in Application of Pharmacogenomics for Biotherapeutics. *AAPS J.* 2016 May; 18(3):605-11.
15. Xu X, Vugmeyster Y. Challenges and opportunities in absorption, distribution, metabolism, and excretion studies of therapeutic biologics. *AAPS J.* 2012 Dec;14(4):781-91
16. Mysler E. Biosimilars: clinical interpretation and implications for drug development. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Feb;17(2):8
17. Bennett CL, Chen B, Hermanson T, Wyatt MD, et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol.* 2014 Dec; 15 (13): e594-605.
18. Rak Tkaczuk KH, Jacobs IA. Biosimilars in oncology: from development to clinical practice. *Semin Oncol.* 2014 Apr;41Suppl 3:S3-S12.
19. Al-Sabbagh A, Olech E, McClellan JE, Kirchoff CF Development of biosimilars. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Apr; 45(5 Suppl): S11-8.
20. The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. *Medicines in Development Biologics presented.* 2013 Report. <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/biologics2013.pdf>
21. Camacho LH, Frost CP, Abella E, Morrow PK, Whittaker S. Biosimilars 101: considerations for U.S. oncologists in clinical practice. *Cancer Med.* 2014 Aug; 3 (4): 889-99.
22. Kumar R, Singh J. Biosimilar drugs: Current status. *Int J Appl Basic Med Res.* 2014 Jul; 4 (2): 63-6.
23. Lie G, Sciascia S, Cuadrado MJ. Biosimilar vs biological agents in rheumatology: When are biosimilar agents similar enough? *Int Immunopharmacol.* 2015 Aug;27(2):220-3.
24. Rompas S, Goss T, Amanuel S, Coutinho V, Lai Z, Antonini P, Murphy MF. Demonstrating Value for Biosimilars: A Conceptual Framework. *Am Health Drug Benefits.* 2015 May; 8 (3): 129-39.
25. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med.* 2016 May 5;14(1):73
26. Dörner T, Strand V, Cornes P, Gonçalves J, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun; 75(6): 974-82.
27. Ascierto ML, Melero I, Ascierto PA. Melanoma: From Incurable Beast to a Curable Bet. The Success of Immunotherapy. *Front Oncol.* 2015 Jul 13;5:152.
28. Wurz GT, Kao CJ, De Gregorio MW. Novel cancer antigens for personalized immunotherapies: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol.* 2016 Jan; 8 (1): 4-31.



29. Kole R, Krainer AR, Altman S. RNA therapeutics: beyond RNA interference and antisense oligonucleotides. *Nat Rev Drug Discov.* 2012 Jan 20; 11(2): 125-40
30. Coppelli FM, Grandis JR. Oligonucleotides as anticancer agents: from the bench side to the clinic and beyond. *Curr Pharm Des.* 2005; 11 (22): 2825-40.
31. Shire SJ. Formulation and manufacturability of biologics. *Curr Opin Biotechnol.* 2009 Dec; 20 (6): 708-14.
32. Lewis AM, Abu-Absi NR, Borys MC, Li ZJ. The use of 'Omics technology to rationally improve industrial mammalian cell line performance. *Biotechnol Bioeng.* 2016 Jan; 113 (1): 26-38.
33. Chamberlain P. Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: regulatory and bioanalytical considerations. *Bioanalysis.* 2013 Mar;5(5):561-74
34. Lee JF, Litten JB, Grampp G. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Curr Med Res Opin.* 2012 Jun;28(6):1053-8.
35. Karalis VD. From Bioequivalence to Biosimilarity: The Rise of a Novel Regulatory Framework. *Drug Res (Stuttg).* 2016 Jan;66(1):1-6.
36. Baek CH, Liss M, Clancy K, Chesnut J, Katzen F. DNA Assembly Tools and Strategies for the Generation of Plasmids. *Microbiol Spectr.* 2014 Oct;2(5).
37. Skipper KA, Mikkelsen JG. Delivering the Goods for Genome Engineering and Editing. *Hum Gene Ther.* 2015 Aug; 26 (8): 486-97.
38. Vallazza B, Petri S, Poleganov MA, Eberle F, Kuhn AN, Sahin U. Recombinant messenger RNA technology and its application in cancer immunotherapy, transcript replacement therapies, pluripotent stem cell induction, and beyond. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2015 Sep-Oct; 6 (5): 471-99.
39. Mellstedt H. Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC Suppl.* 2013 Dec; 11 (3): 1-11
40. Knezevic I, Griffiths E. Biosimilars-global issues, national solutions. *Biologicals.* 2011 Sep; 39 (5): 252-5.
41. Macdonald JC, Hartman H, Jacobs IA. Regulatory consideration oncologic biosimilar drug development. *MAbs.* 2015; 7(4): 653-61
42. Alten R, Cronstein BN. Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Jun; 44 (6 Suppl): S2-8
43. Renwick MJ, Smolina K, Gladstone EJ, Weymann D, Morgan SG. Postmarket policy considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):e31-8.
44. Luciani F, Galluzzo S, Gaggioli A, Kruse NA, Venneugues P, Schneider CK, Pini C, Melchiorri D. Implementing quality by design for biotech products: Are regulators on track? *MAbs.* 2015;7(3):451
45. Khan MA, Ngo HH, Guo WS, Liu YW, Zhou JL, Zhang J, Liang S, Ni BJ, Zhang XB, Wang J. Comparing the value of bioproducts from different stages of anaerobic membrane bioreactors. *Bioresour Technol.* 2016 May 11. pii: S0960-8524(16)30653-8.
46. Lai Z, La Noce A. Key design considerations on comparative clinical efficacy studies for biosimilars: adalimumab as an example. *RMD Open.* 2016 Feb 5; 2 (1): e000154.
47. Singh N, Arunkumar A, Chollangi S, Tan ZG, Borys M, Li ZJ. Clarification technologies for monoclonal antibody manufacturing processes: Current state and future perspectives. *Biotechnol Bioeng.* 2016 Apr;113(4):698-716.
48. Cope JU, Rosenthal GL, Weinel P, Odegaard A, Murphy DM. FDA Safety Reviews on Drugs, Biologics, and Vaccines: 2007-2013. *Pediatrics.* 2015 Dec; 136 (6): 1125-31.
49. Woods EJ, Thirumala S, Badhe-Buchanan SS, Clarke D, Mathew AJ. Off the shelf cellular therapeutics: Factors to consider during cryopreservation and storage of human cells for clinical use. *Cytotherapy.* 2016 Jun; 18 (6): 697-711
50. Ezan E. Pharmacokinetic studies of protein drugs: past, present and future. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013 Jul;65(8):1065-73.
51. Ammann C. Stability studies needed to define the handling and transport conditions of sensitive pharmaceutical or biotechnological products. *AAPS Pharm SciTech.* 2011 Dec; 12(4):1264-75.
52. Ahmad S, Khan MS, Akhter F, Khan MS, Khan A, Ashraf JM, Pandey RP, Shahab U. Glycooxidation of biological macromolecules: a critical approach to halt the menace of glycation. *Glycobiology.* 2014 Nov; 24(11):979-90.
53. Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits.* 2013.
54. Blackstone EA, Fuhr JP Jr. Biosimilars and innovation: an analysis of the possibility of increased competition in biopharmaceuticals. *Future Med Chem.* 2010 Nov; 2(11): 1641-9.
55. Woodcock J, Griffin J, Behrman R, et al. The FDA's assessment of follow-on protein products: a historical perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Jun;6(6):437-42.
56. Cauchy M, Hefford MA. Excipient exchange in the comparison of preparations of the same biologic made by different manufacturing processes: an exploratory study with recombinant human growth hormone (rhGH). *Biologicals.* 2010 Nov; 38(6): 637-43.

## Sobre el autor

*Fabricio González-Andrade*

**Filiación:** es Profesor Titular a tiempo completo de la Facultad de Ciencias Médicas (FCM) de la UCE, y profesor de investigación de postgrados en especialidades médicas.

**Formación:** es especialista en Medicina Interna y especialista en Genética Médica. Tiene un PhD en Medicina y Genética obtenido en la Universidad de Zaragoza, España.

**Actividades:** es Director de la Revista Científica de la FCM y coordina la Unidad de Medicina Traslacional de la misma facultad, sus áreas de interés abarcan también otros campos como la Medicina Científica (MBE), los Ensayos Clínicos, y la Salud Pública.



### *Publicaciones más relevantes:*

1. Sex-specific genetic admixture of Mestizos. Amerindian Kichwas and Blacks Afroamericans from Ecuador (South America). *Human Biol*, 2007, 79(1): 51–77.
2. Two fathers for the same child: A deficient paternity case of false inclusion with autosomic STRs. *Forensic SciInt Genetics*, 2008, 3(2):138-40.
3. Genetic profile of the Ecuadorian Mestizo population by using Power-Plex 16 system kit. *ForensicSciInt*, 2003, 35(1):64-6.
4. Ensayos Médicos en Genética: la genética molecular en la Medicina Ecuatoriana (2006) Published by Noción (ed) and FUNDACYT, Quito. ISBN: 9978-44-646-X.

Contacto: [fabriciogonzaleza@gmail.com](mailto:fabriciogonzaleza@gmail.com)