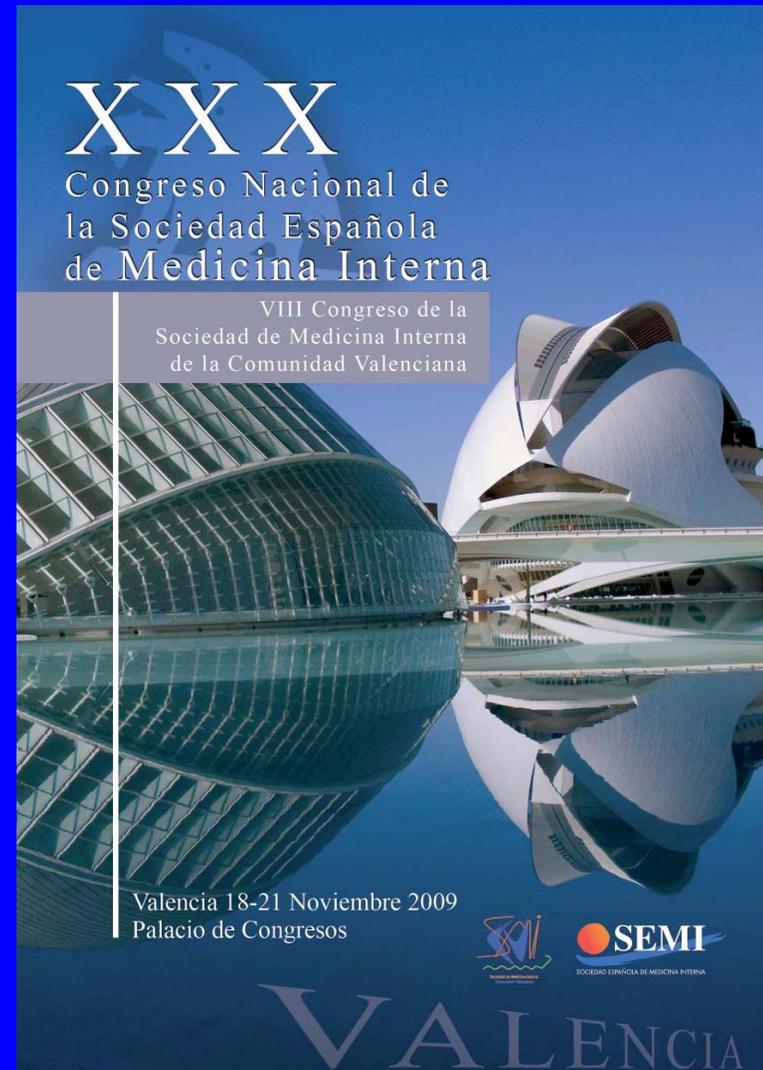


# DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

**Dr. Agustín Martínez Berriotxo**

Servicio de Medicina Interna – Hospital de Cruces  
Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea



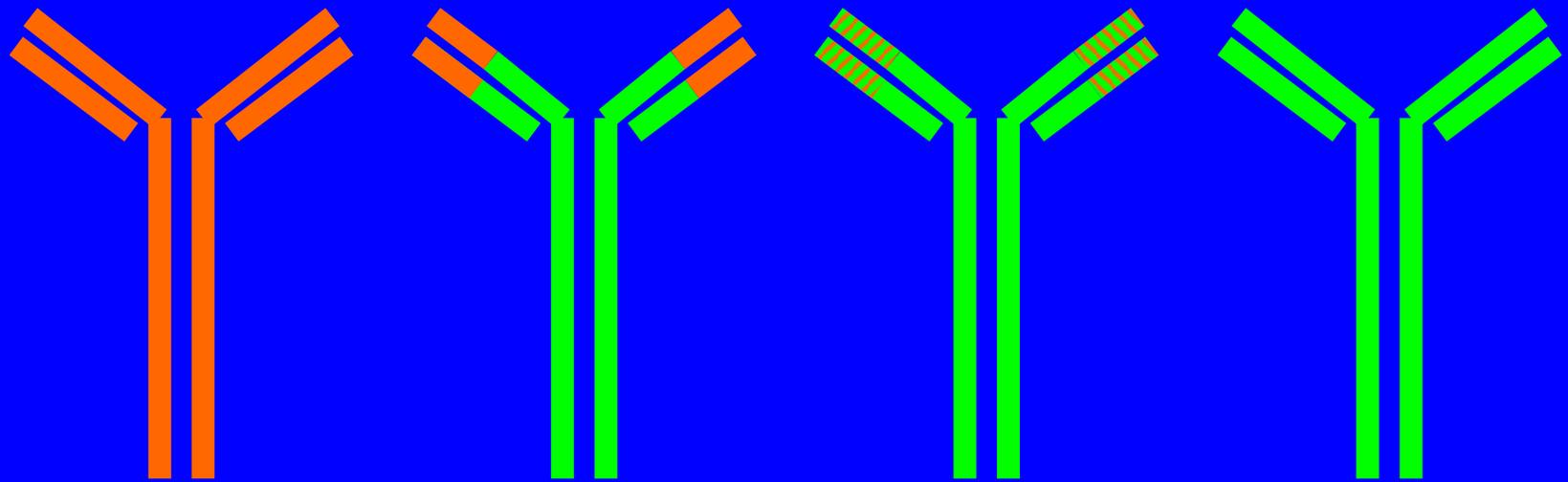
# ¿QUÉ SON LAS “*TERAPIAS BIOLÓGICAS*”?

- Definición imprecisa.
- Terapias basadas en la administración exógena de diversos tipos de moléculas sintéticas que comparten ciertas características, referidas a:
  - Su estructura molecular:
    - Moléculas complejas que adoptan la forma de anticuerpos, receptores solubles, citoquinas o antagonistas de citoquinas.
  - Sus mecanismos de acción:
    - Modifican respuestas biológicas: Interfieren, bloquean o modulan determinados mecanismos moleculares implicados en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes.
    - Son selectivas: No alteran el resto de funciones inmunitarias del individuo o lo hacen de la manera más leve posible.

# ¿QUÉ SON LAS “*TERAPIAS BIOLÓGICAS*”?

- Definición imprecisa.
- Terapias basadas en la administración exógena de diversos tipos de moléculas sintéticas que comparten ciertas características, referidas a:
  - **Su estructura molecular:**
    - Moléculas complejas que adoptan la forma de anticuerpos, receptores solubles, citoquinas o antagonistas de citoquinas.
  - **Sus mecanismos de acción:**
    - Modifican respuestas biológicas: Interfieren, bloquean o modulan determinados mecanismos moleculares implicados en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes.
    - Son selectivas: No alteran el resto de funciones inmunitarias del individuo o lo hacen de la manera más leve posible.

# ESTRUCTURA MOLECULAR (1) ANTICUERPOS MONOCLONALES



MURINO

QUIMÉRICO

HUMANIZADO

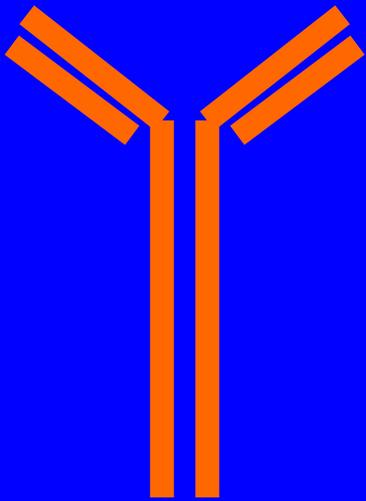
HUMANO

100%  
Proteína de ratón

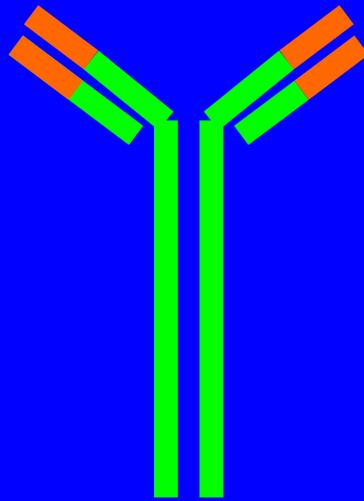


Sin proteína  
de ratón

# ESTRUCTURA MOLECULAR (1) ANTICUERPOS MONOCLONALES

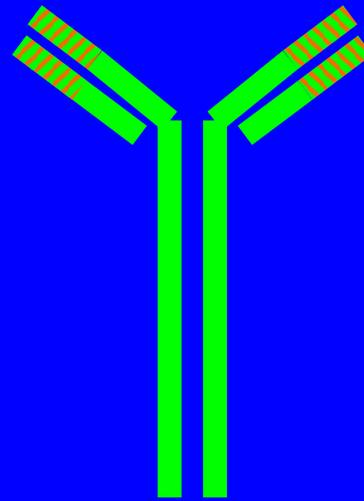


**MURINO**



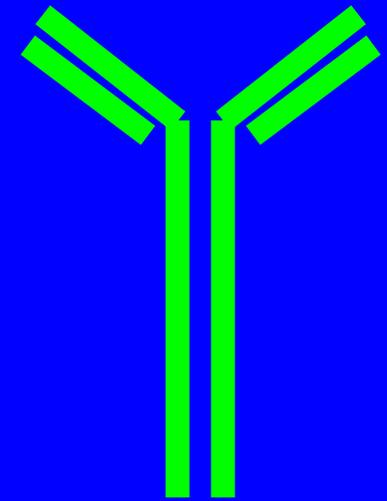
**QUIMÉRICO**

**INFLIXIMAB  
RITUXIMAB**



**HUMANIZADO**

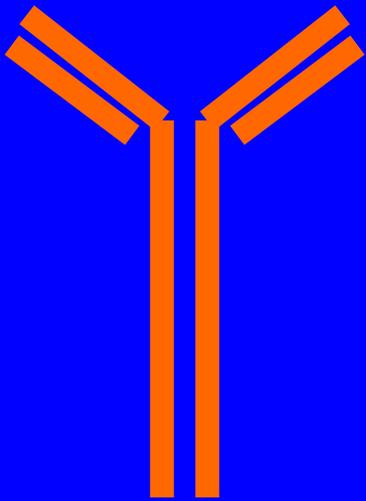
**TOCILIZUMAB  
OCRELIZUMAB  
EPRATUZUMAB  
DACLIZUMAB  
EFALIZUMAB**



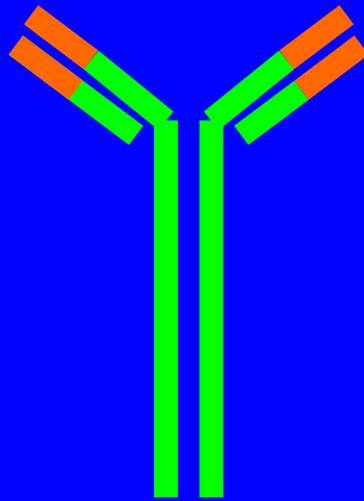
**HUMANO**

**ADALIMUMAB  
GOLIMUMAB  
OFATUMUMAB  
CANAKINUMAB  
BELIMUMAB**

# ESTRUCTURA MOLECULAR (1) ANTICUERPOS MONOCLONALES

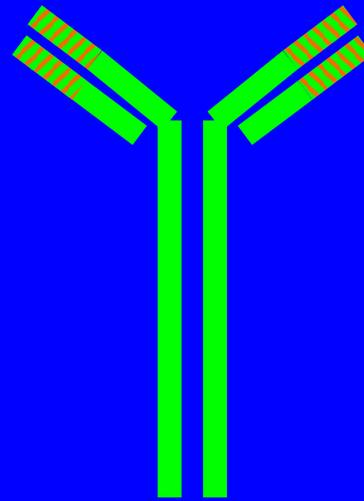


MURINO



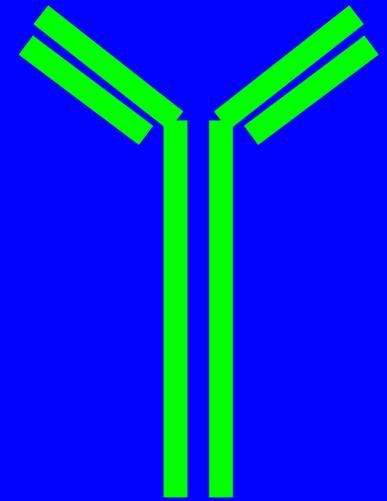
QUIMÉRICO

- XI MAB



HUMANIZADO

- ZU MAB

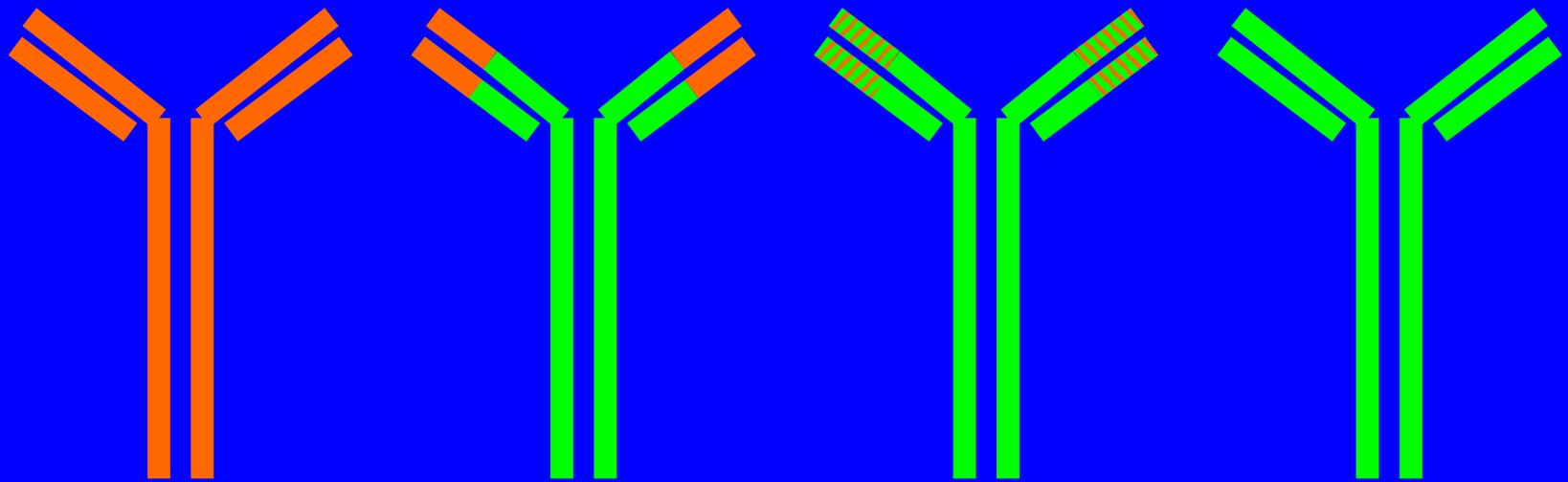


HUMANO

- (m) U MAB

- (n) U MAB

# ESTRUCTURA MOLECULAR (1) ANTICUERPOS MONOCLONALES



MURINO

QUIMÉRICO

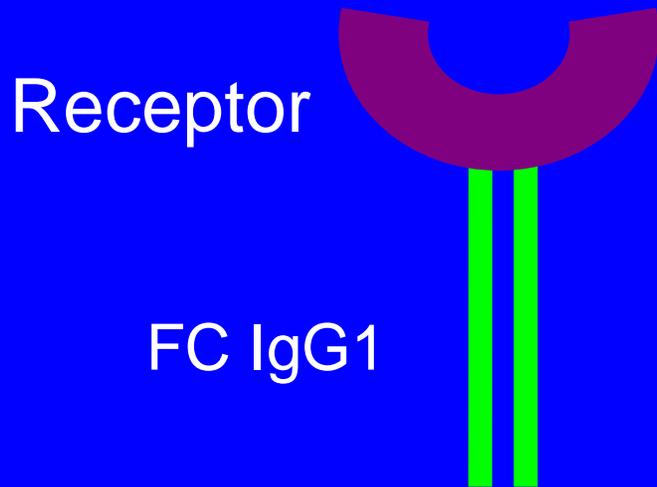
HUMANIZADO

HUMANO

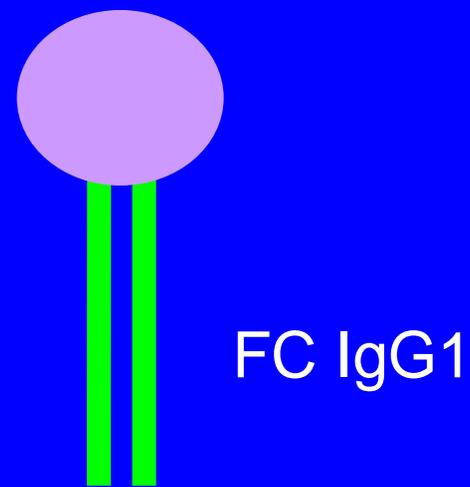
**HACA**

(Human Anti-Chimeric Antibodies)

# ESTRUCTURA MOLECULAR (2) MOLECÚLAS DE FUSIÓN

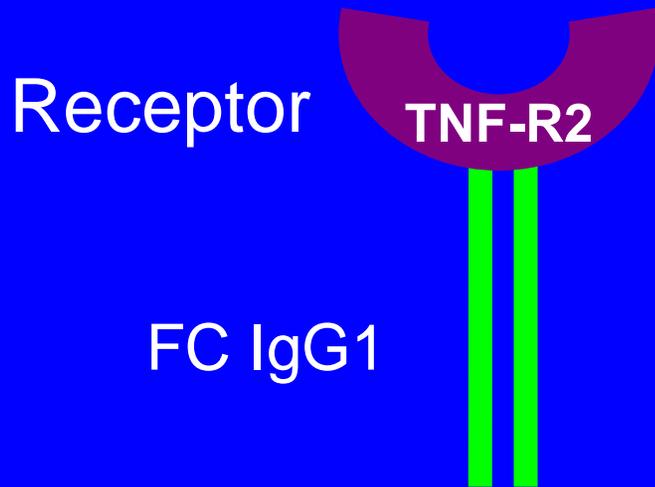


**RECEPTORES SOLUBLES**



**ANTAGONISTAS DE RECEPTORES**

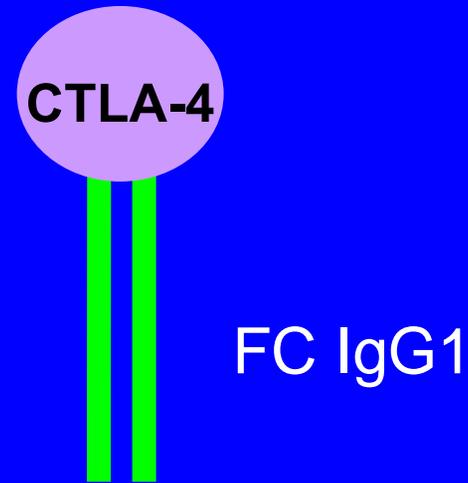
# ESTRUCTURA MOLECULAR (2) MOLECÚLAS DE FUSIÓN



RECEPTORES SOLUBLES

ETANERCEPT

RILONACEPT



ANTAGONISTAS DE RECEPTORES

ABATACEPT

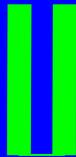
BELATACEPT

- CEPT

# ESTRUCTURA MOLECULAR (3) FRAGMENTOS PEGILADOS

## FRACCIÓN VARIABLE PEGILADA

F<sub>ab</sub>

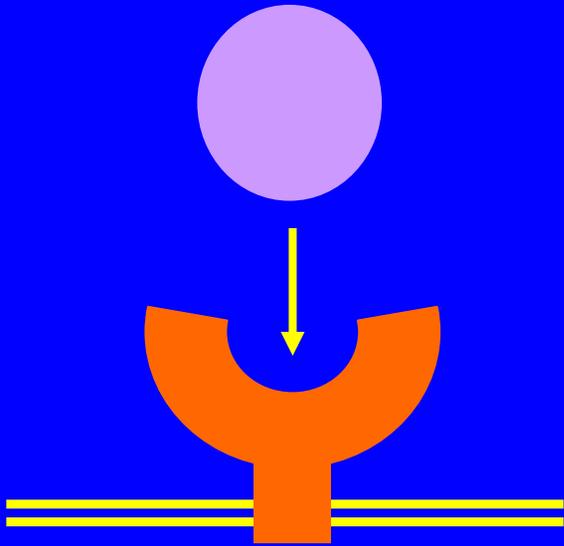


Polímero de  
etilén-glicol



CERTOLIZUMAB PEGOL

# ESTRUCTURA MOLECULAR (4) ANÁLOGOS DE CITOQUINAS

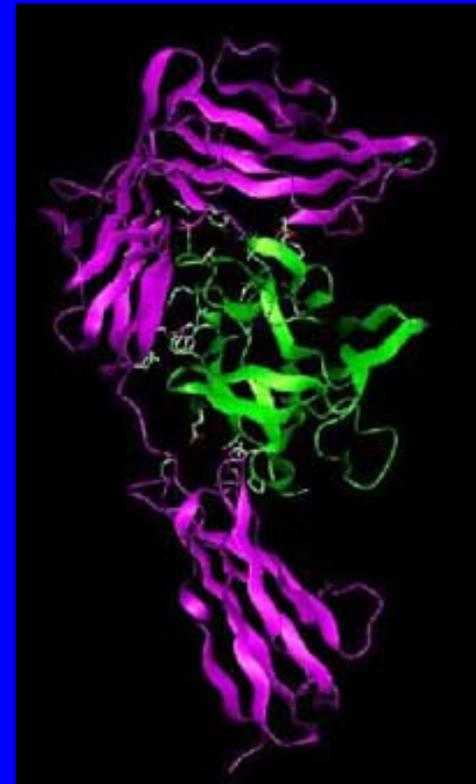


# ESTRUCTURA MOLECULAR (4) ANÁLOGOS DE CITOQUINAS



ANTAGONISTA DE RECEPTOR

ANAKINRA



# FÁRMACOS BIOLÓGICOS: NOMENCLATURA

<i>Prefijo</i>	<i>Diana</i>	<i>Humano/humanizado/quimérico</i>	<i>Tipo de molécula</i>
	<b>tu(m)</b> <i>Tumores</i>	<b>xi</b> <i>Quimérico</i>	<b>mab</b> <i>Ac. monoclonal</i>
	<b>li(m)</b> <i>Sistema inmune</i>	<b>zu</b> <i>Humanizado</i>	
	<b>ki(n)</b> <i>Citoquina</i>	<b>u</b> <i>Humano</i>	

			<b>cept</b> <i>Proteínas de fusión</i>
--	--	--	--

# ¿QUÉ SON LAS “*TERAPIAS BIOLÓGICAS*”?

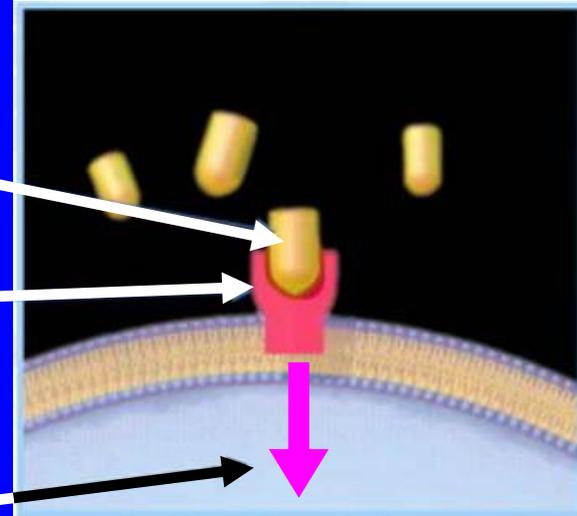
- Definición imprecisa.
- Terapias basadas en la administración exógena de diversos tipos de moléculas sintéticas que comparten ciertas características, referidas a:
  - Su estructura molecular:
    - Moléculas complejas que adoptan la forma de anticuerpos, receptores solubles, citoquinas o antagonistas de citoquinas.
  - **Sus mecanismos de acción:**
    - **Modifican respuestas biológicas: Interfieren, bloquean o modulan determinados mecanismos moleculares implicados en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes.**
    - **Son selectivas: No alteran el resto de funciones inmunitarias del individuo o lo hacen de la manera más leve posible.**

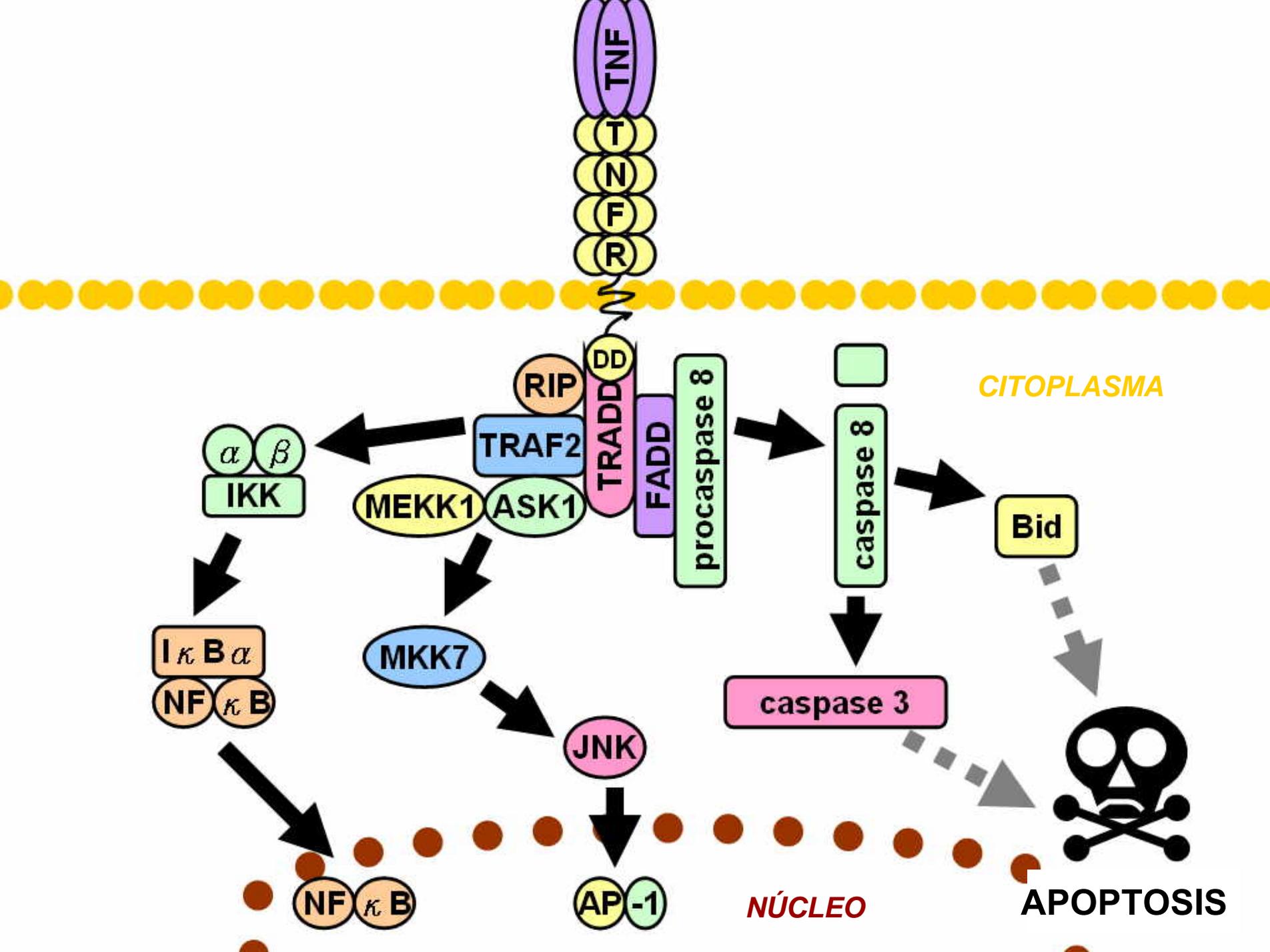
# MECANISMOS DE ACCIÓN

CITOQUINA INFLAMATORIA

RECEPTOR

SEÑAL INFLAMATORIA



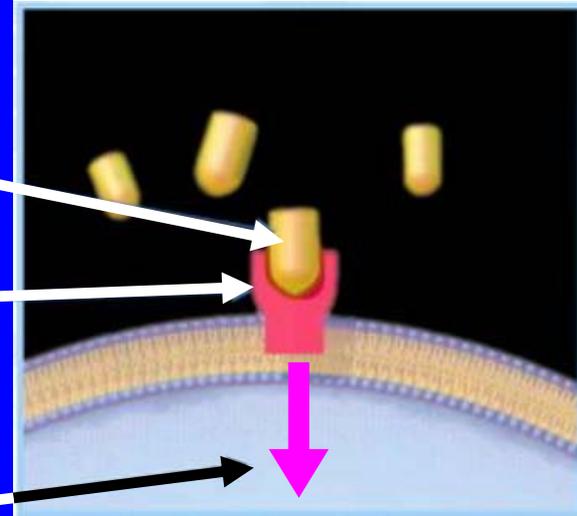


# MECANISMOS DE ACCIÓN

CITOQUINA INFLAMATORIA

RECEPTOR

SEÑAL INFLAMATORIA

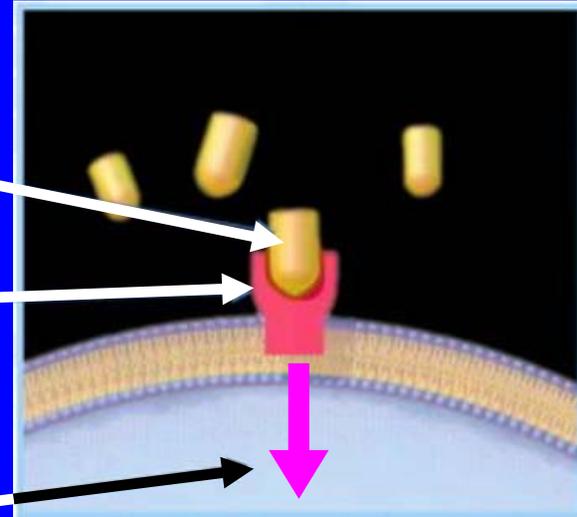


# MECANISMOS DE ACCIÓN

CITOQUINA INFLAMATORIA

RECEPTOR

SEÑAL INFLAMATORIA

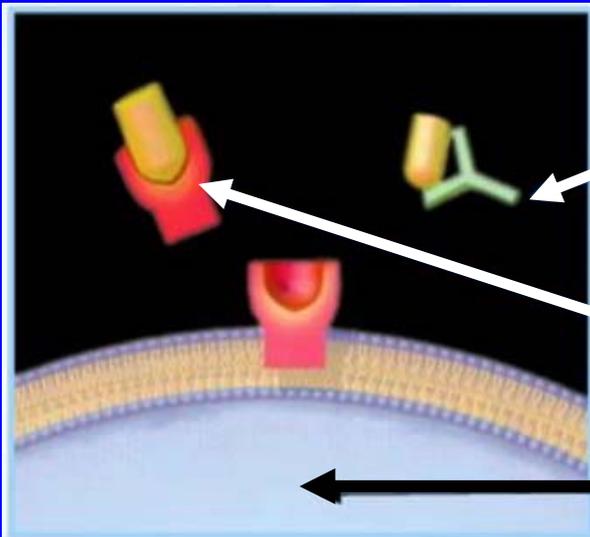


Neutralización de citoquina

ANTICUERPO MONOCLONAL

RECEPTOR SOLUBLE

NO SEÑAL

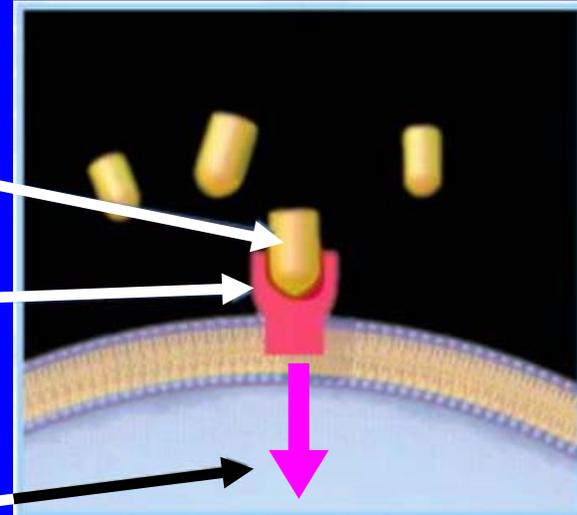


# MECANISMOS DE ACCIÓN

CITOQUINA INFLAMATORIA

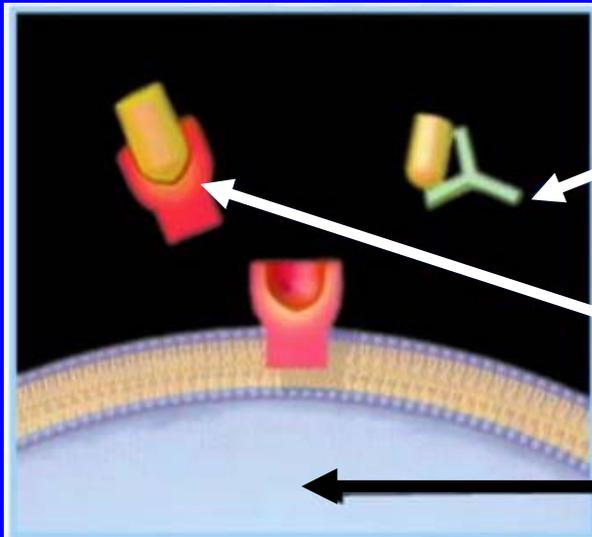
RECEPTOR

SEÑAL INFLAMATORIA



Neutralización de citoquina

Bloqueo del receptor

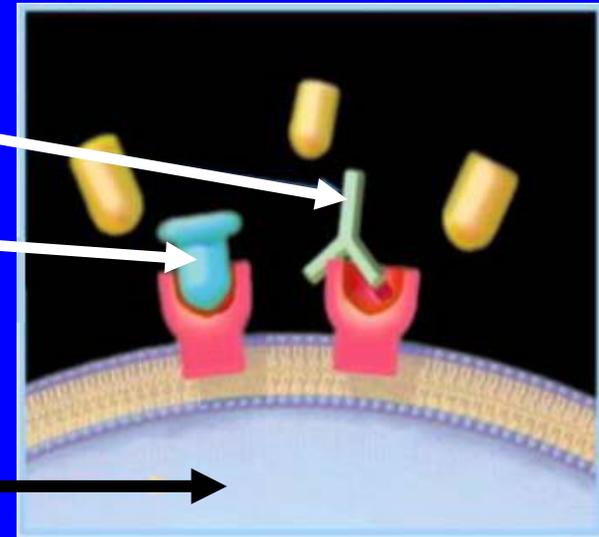


ANTICUERPO MONOCLONAL

ANTAGONISTA DEL RECEPTOR

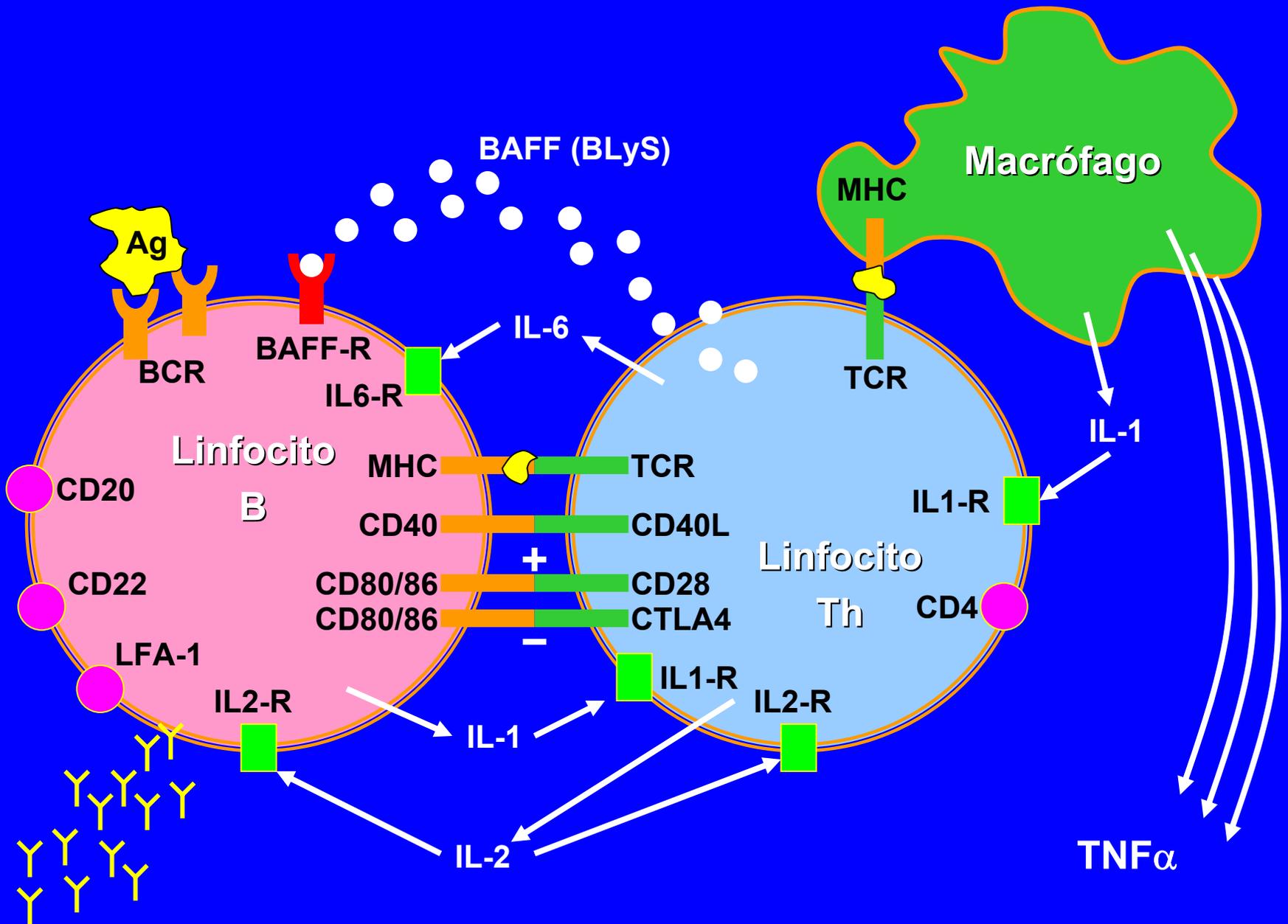
RECEPTOR SOLUBLE

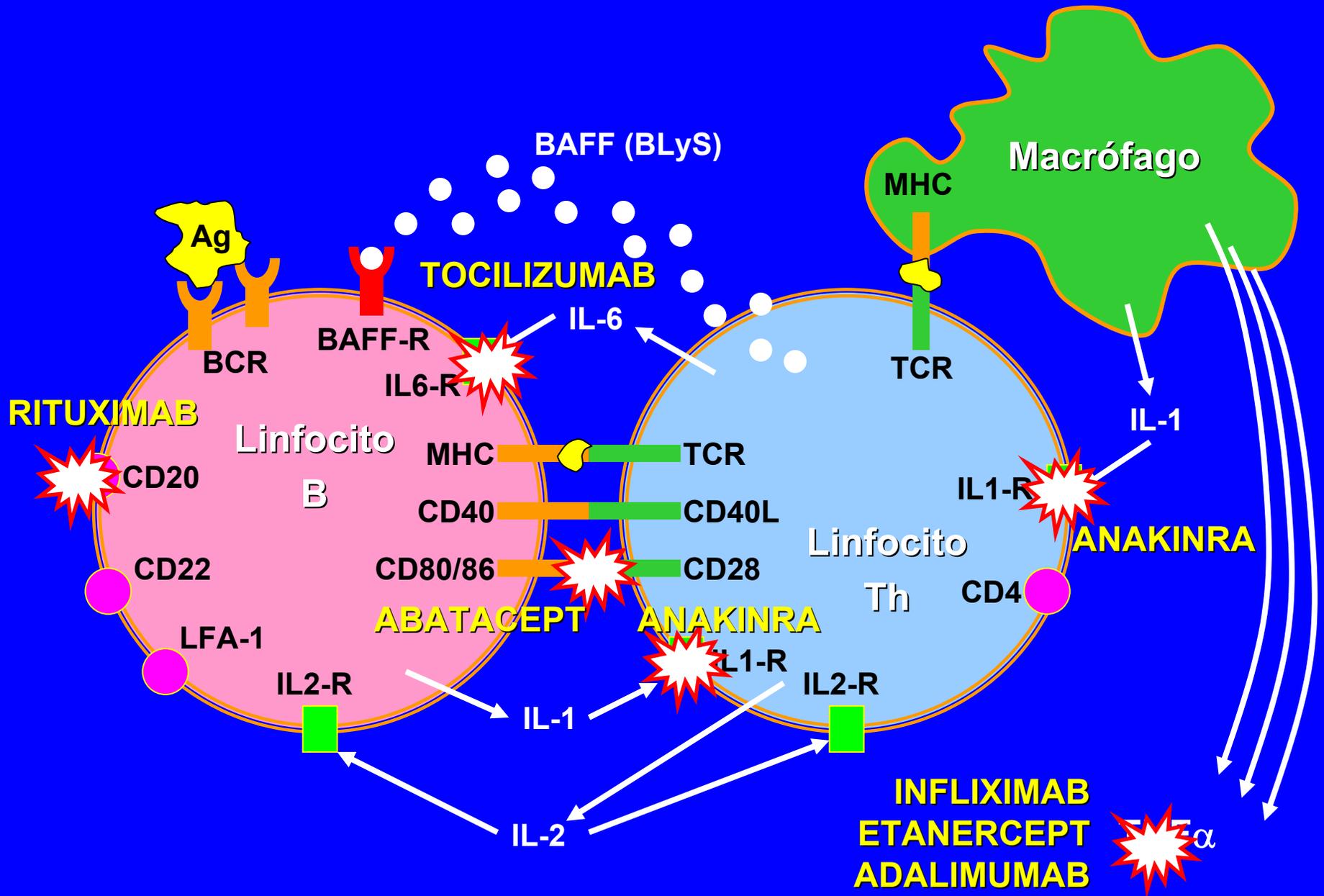
NO SEÑAL

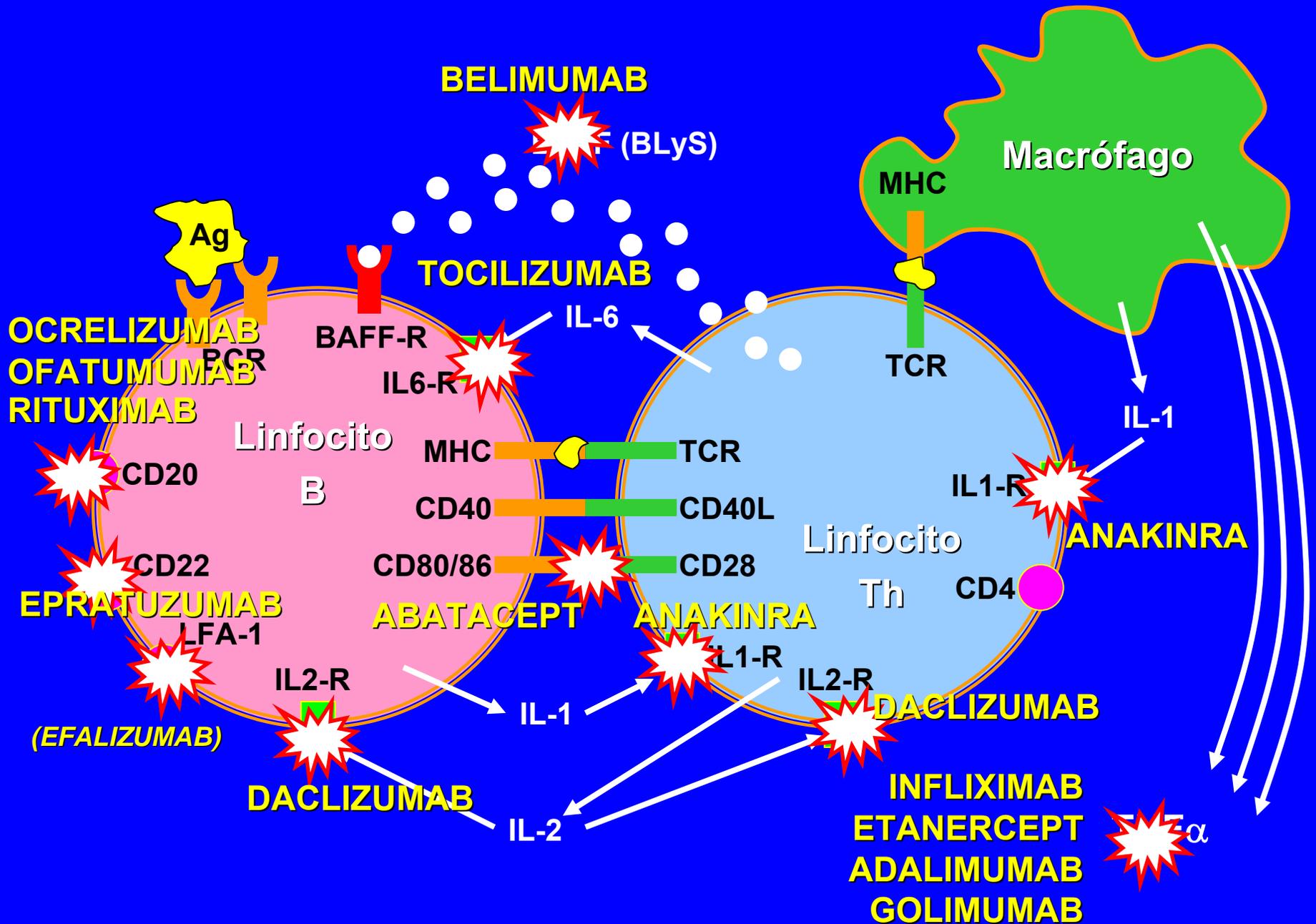


# MECANISMOS DE ACCIÓN

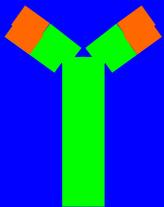
- **TERAPIAS QUE BLOQUEAN LA ACCION DE CITOQUINAS**
  - **TNF $\alpha$**
  - **INTERLEUQUINAS**
    - IL1
    - IL2
    - IL6
  - **BLyS (BAFF)** (B-Lymphocyte Stimulator, B-cell Activation Factor of theTNF Family)
- **TERAPIAS QUE ACTUAN SOBRE RECEPTORES LINFOCITARIOS**
  - **CD20** (Glicoproteína de superficie del linfocito B maduro)
  - **CD22** (Glicoproteína de superficie del linfocito B maduro)
  - **CD80/86** (Glicoproteína de superficie del linfocito B maduro)
  - **LFA1** (*Leucocyte Function Antigen 1, se expresa en todos los leucocitos*)



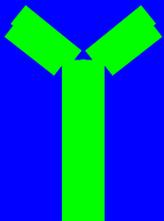




# MECANISMOS DE ACCIÓN AGENTES ANTI-TNF $\alpha$



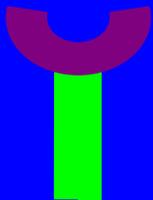
**INFLIXIMAB (Remicade<sup>®</sup>)**



**ADALIMUMAB (Humira<sup>®</sup>)**

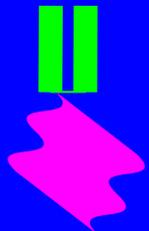
**GOLIMUMAB (Simponi<sup>®</sup>, EEUU – 2009)**

- AR, APs, EA



**ETANERCEPT (Enbrel<sup>®</sup>)**

(TNF-R2 + Fc de IgG humana)



**CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia<sup>®</sup>, EEUU - 2008)**

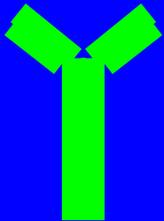
- Enfermedad de Crohn

# **MECANISMOS DE ACCIÓN AGENTES ANTI-TNF $\alpha$**

## **ETANERCEPT**

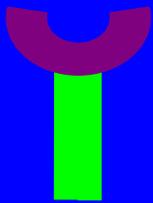
- Tiene un efecto menor que Infliximab en la inhibición de la formación de granulomas
- Menor riesgo de reactivación de TBC latente
  - INFLIXIMAB (x 12) > ETANERCEPT
- Poco eficaz en enfermedades granulomatosas
  - Sarcoidosis
  - Enfermedad de Crohn

# MECANISMOS DE ACCIÓN AGENTES ANTI-IL1



**CANAKINUMAB (Ilarys<sup>®</sup>, EEUU – 2009)**

- CAPS (Cryopirin-Associated Periodic Syndromes)



**RILONACEPT (Arcalyst<sup>®</sup>, EEUU – 2008)**

(Receptor IL-1 + Fc de IgG humana)

- CAPS (Cryopirin-Associated Periodic Syndromes)



**ANAKINRA (Kineret<sup>®</sup>)**

# MECANISMOS DE ACCIÓN

## AGENTES ANTI-RECEPTOR IL2

**DACLIZUMAB (Zenapax<sup>®</sup>, EEUU – 1997)**

- Prevención rechazo

## AGENTES ANTI-RECEPTOR IL6

**TOCILIZUMAB (RoActemra<sup>®</sup>)**

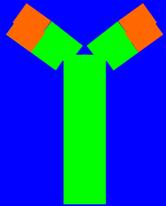
## AGENTES ANTI-BLyS (ANTI-BAFF)

**BELIMUMAB (Benlysta<sup>®</sup>, previsto 2010-2011)**

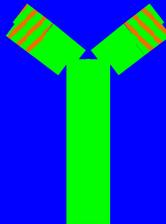
- LES: Estudios fase III

- AR, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, LLC

# MECANISMOS DE ACCIÓN AGENTES ANTI-CD20

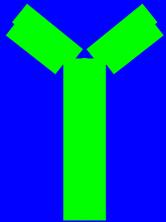


**RITUXIMAB (Mabthera®)**



**OCRELIZUMAB (Previsto 2010)**

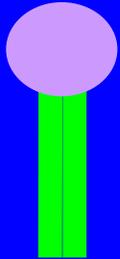
- Perfil similar a Rituximab



**OFATUMUMAB (Arzerra®)**

- LLC refractaria

# MECANISMOS DE ACCIÓN

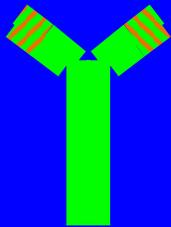


## AGENTES ANTI-CD80/86

ABATACEPT (Orencia®)

BELATACEPT (En desarrollo)

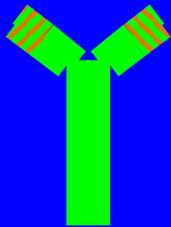
(Dominio extracelular de CTLA4 + Fc de IgG humana)



## AGENTES ANTI-CD22

EPRATUZUMAB (Estudios fase II/III)

- Perfil similar a los agentes anti-CD20



## AGENTES ANTI-LFA-1

EFALIZUMAB (Raptiva®)

- Autorizado 2004, para psoriasis

- Retirado 2008, por riesgo LMP

Dianas terapéuticas	Anticuerpos monoclonales			Fragmentos pegilados	Proteínas de fusión	Análogos de citoquinas
	Quiméricos	Humanizados	Humanos			
TNF $\alpha$	<b>Infliximab</b>		<b>Adalimumab</b> <b>Golimumab</b>	<b>Certolizumab</b>	<b>Etanercept</b>	
CD20	<b>Rituximab</b>	<b>Ocrelizumab</b>	<b>Ofatumumab</b>			
CD22		<b>Epratuzumab</b>				
CD80/86					<b>Abatacept</b> <b>Belatacept</b>	
IL-1			<b>Canakinumab</b>		<b>Rilonacept</b>	
Receptor IL-1						<b>Anakinra</b>
Receptor IL-2		<b>Daclizumab</b>				
Receptor IL-6		<b>Tocilizumab</b>				
LFA-1		<i>(Efalizumab)</i>				
BLyS (BAFF)			<b>Belimumab</b>			



**Muchas gracias**