

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



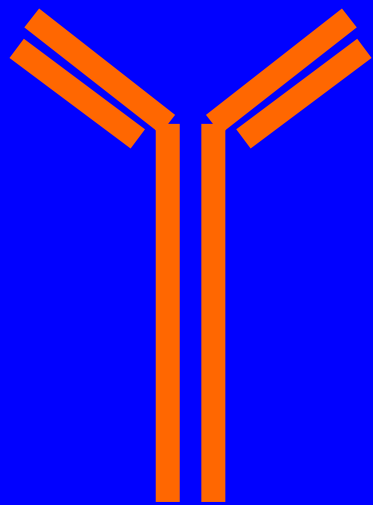
¿QUÉ SON LAS “*TERAPIAS BIOLÓGICAS*”?

- 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*”?

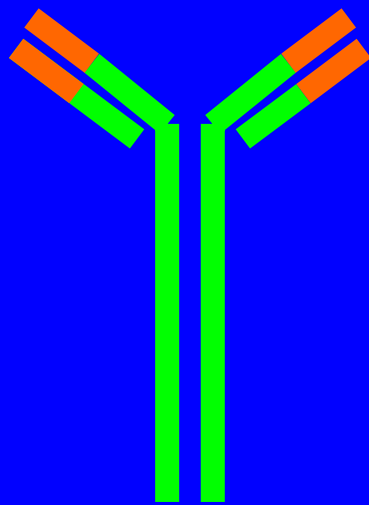
- Definición imprecisa.
- Terapias basadas en la administración exógena de diversos tipos de moléculas sintéticas que comparten ciertas características, referidas a:
 - **Su estructura molecular:**
 - Moléculas complejas que adoptan la forma de anticuerpos, receptores solubles, citoquinas o antagonistas 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

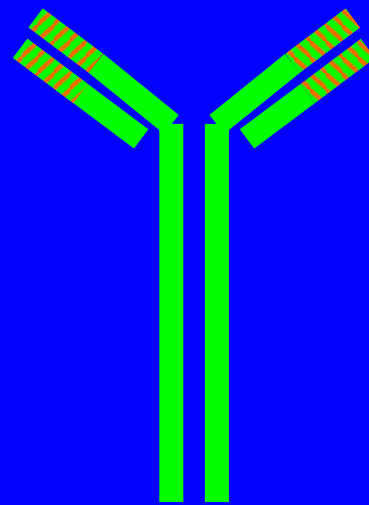


MURINO

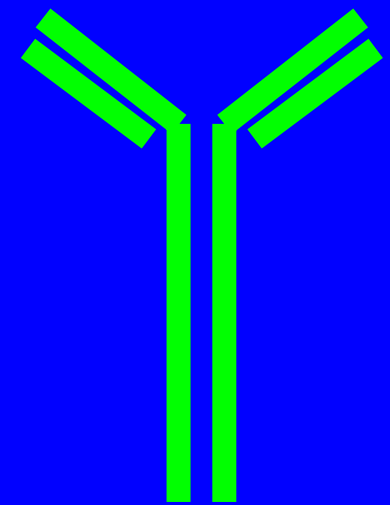
100%
Proteína de ratón



QUIMÉRICO



HUMANIZADO



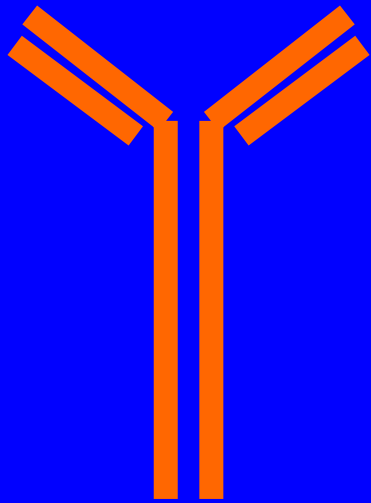
HUMANO

Sin proteína
de ratón

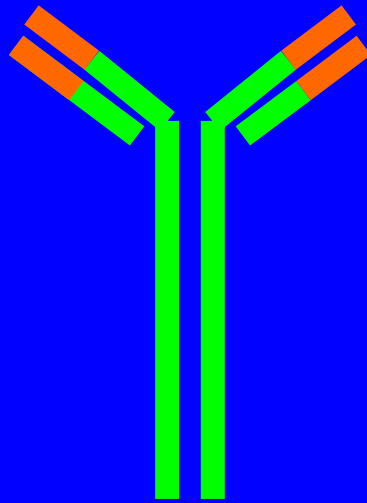


ESTRUCTURA MOLECULAR (1)

ANTICUERPOS MONOCLONALES

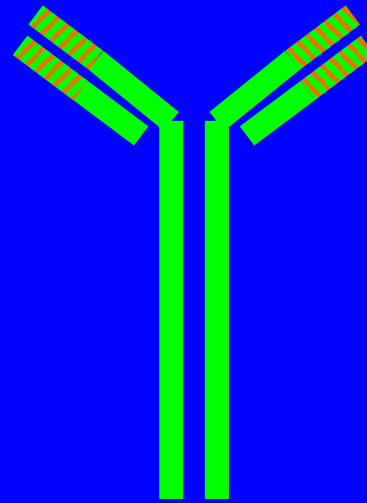


MURINO



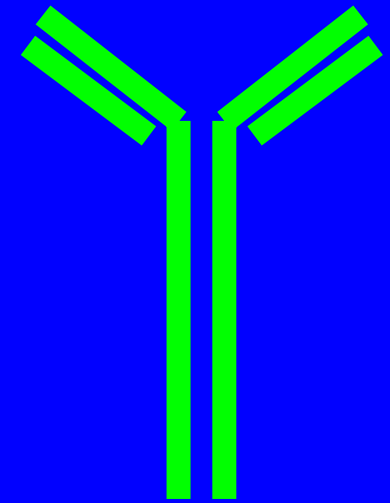
QUIMÉRICO

INFLIXIMAB
RITUXIMAB



HUMANIZADO

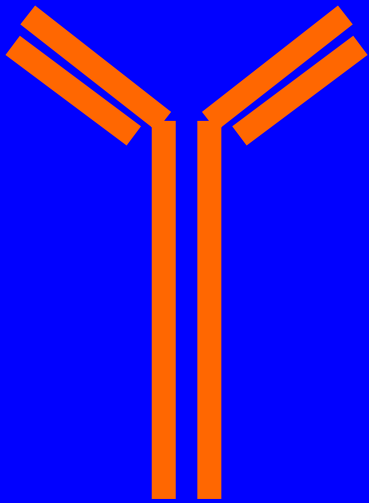
TOCILIZUMAB
OCRELIZUMAB
EPRATUZUMAB
DACLIZUMAB
EFALIZUMAB



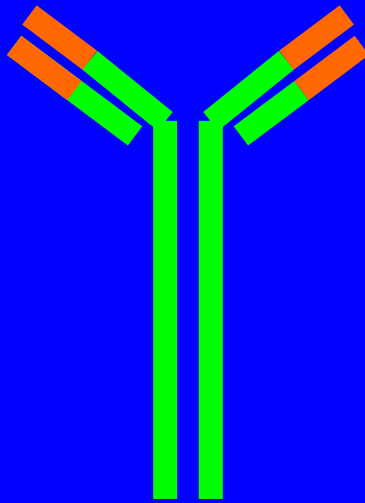
HUMANO

ADALIMUMAB
GOLIMUMAB
OFATUMUMAB
CANAKINUMAB
BELIMUMAB

ESTRUCTURA MOLECULAR (1) ANTICUERPOS MONOCLONALES

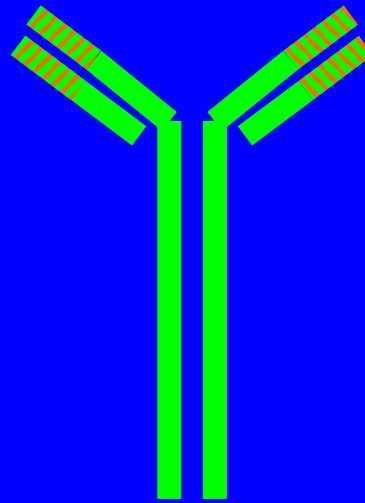


MURINO



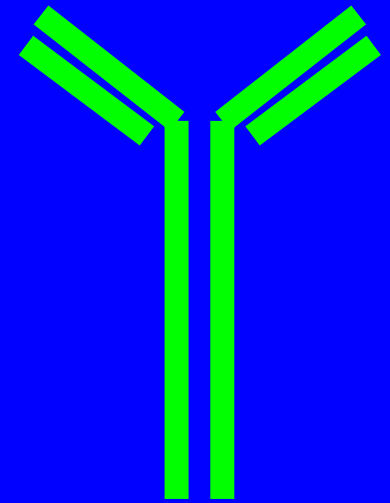
QUIMÉRICO

- XI MAB



HUMANIZADO

- ZU MAB

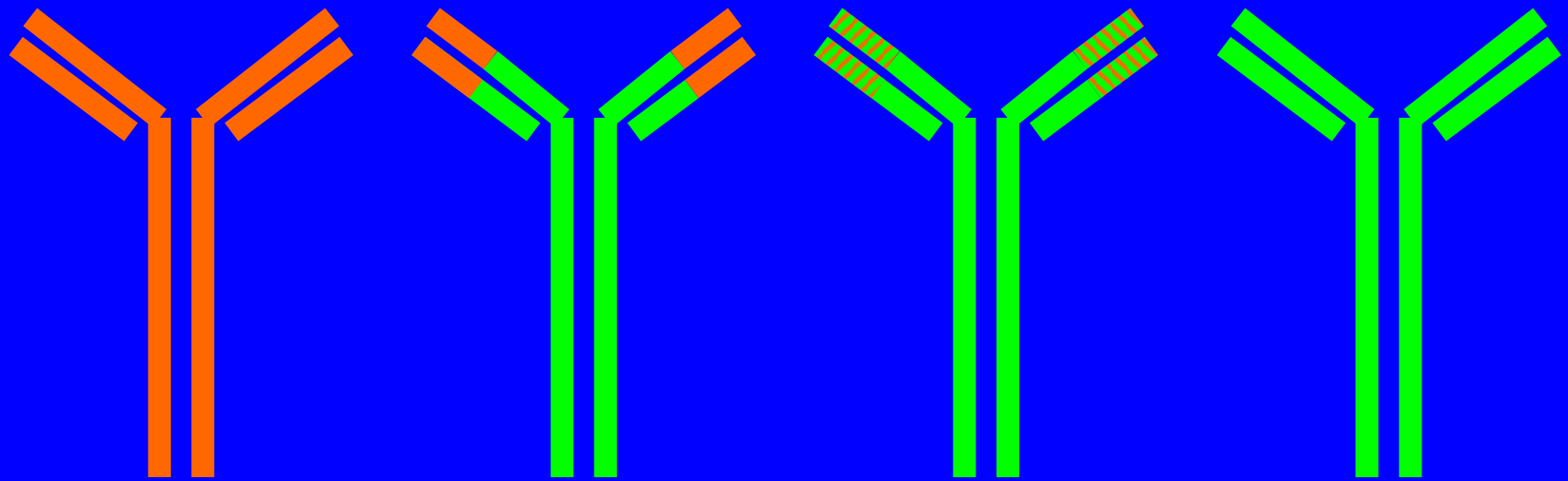


HUMANO

- (m) U MAB

- (n) U MAB

ESTRUCTURA MOLECULAR (1) ANTICUERPOS MONOCLONALES



MURINO

QUIMÉRICO

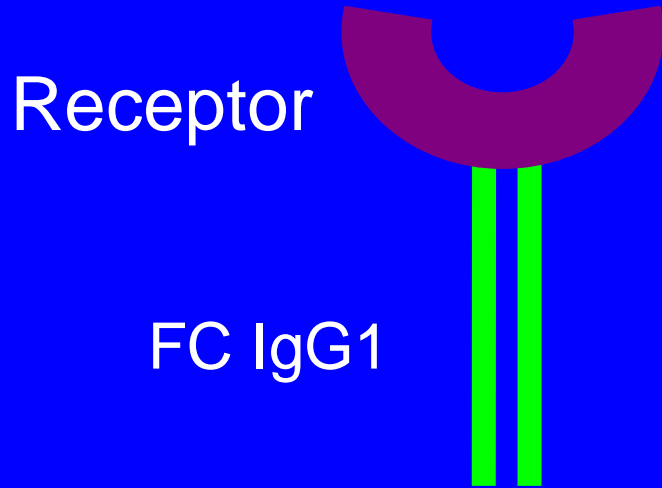
HUMANIZADO

HUMANO

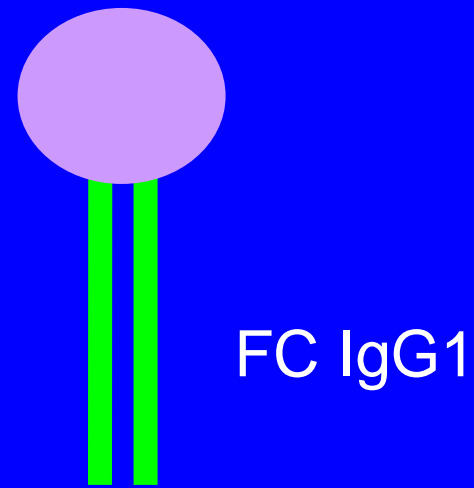
HACA

(Human Anti-Chimeric Antibodies)

ESTRUCTURA MOLECULAR (2) MOLECÚLAS DE FUSIÓN



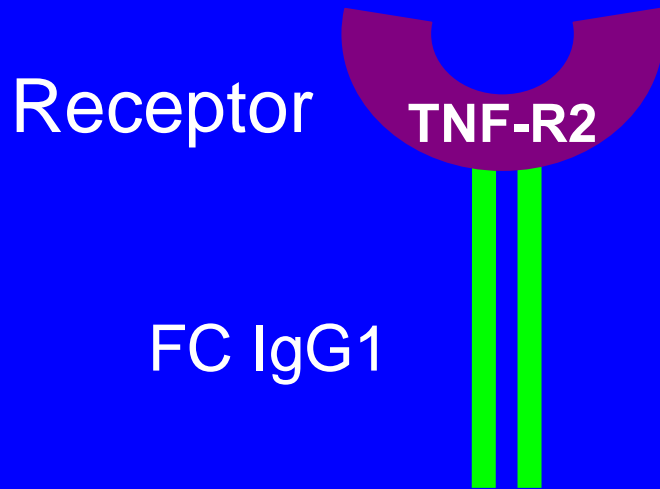
RECEPTORES SOLUBLES



ANTAGONISTAS DE RECEPTORES

ESTRUCTURA MOLECULAR (2)

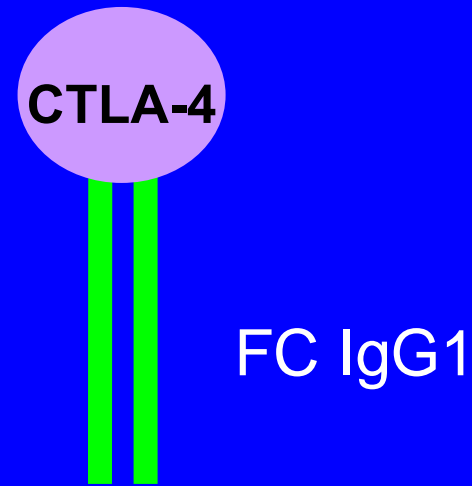
MOLÉCULAS DE FUSIÓN



RECEPTORES SOLUBLES

ETANERCEPT

RILONACEPT



ANTAGONISTAS DE RECEPTORES

ABATACEPT

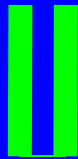
BELATACEPT

- CEPT

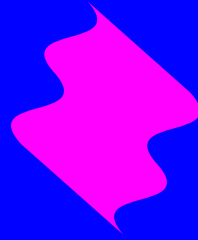
ESTRUCTURA MOLECULAR (3) FRAGMENTOS PEGILADOS

FRACCIÓN VARIABLE PEGILADA

F_{ab}

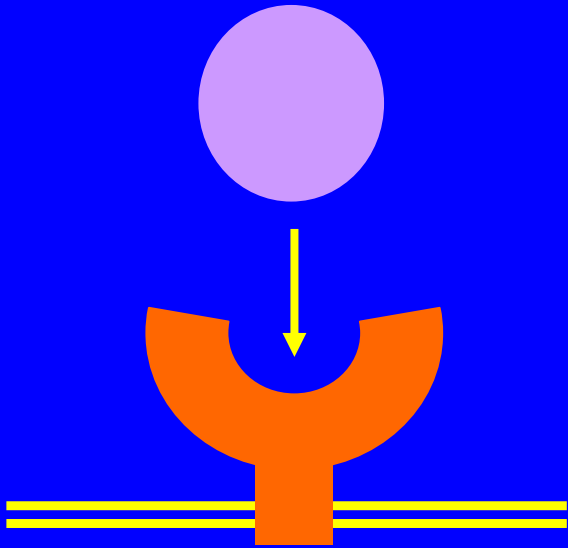


Polímero de
etilén-glicol

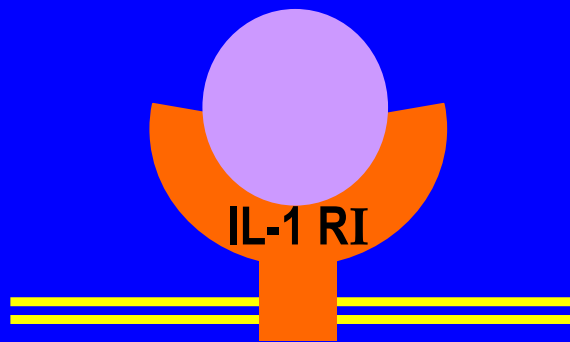


CERTOLIZUMAB PEGOL

ESTRUCTURA MOLECULAR (4) ANÁLOGOS DE CITOQUINAS

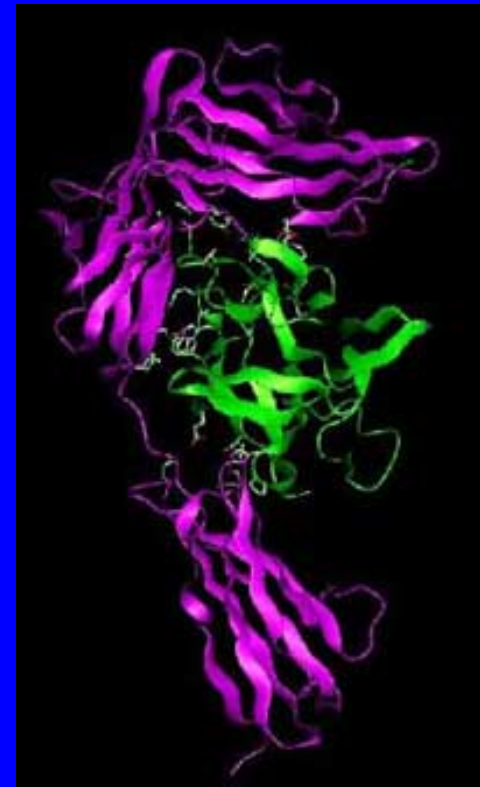


ESTRUCTURA MOLECULAR (4) ANÁLOGOS DE CITOQUINAS



ANTAGONISTA DE RECEPTOR

ANAKINRA



FÁRMACOS BIOLÓGICOS: NOMENCLATURA

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

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

¿QUÉ SON LAS “*TERAPIAS BIOLÓGICAS*”?

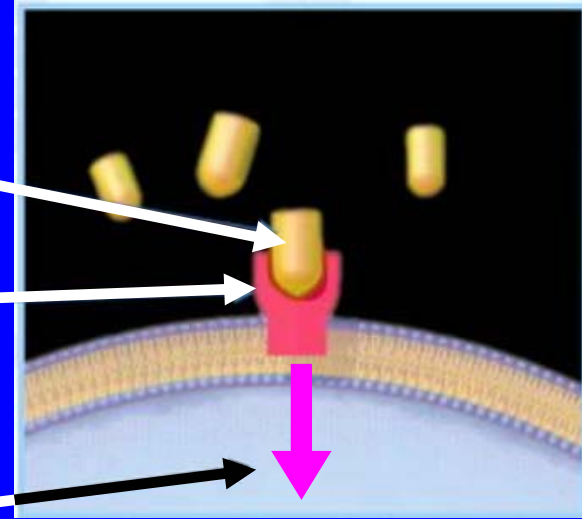
- Definición imprecisa.
- Terapias basadas en la administración exógena de diversos tipos de moléculas sintéticas que comparten ciertas características, referidas a:
 - Su estructura molecular:
 - Moléculas complejas que adoptan la forma de anticuerpos, receptores solubles, citoquinas o antagonistas 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.**

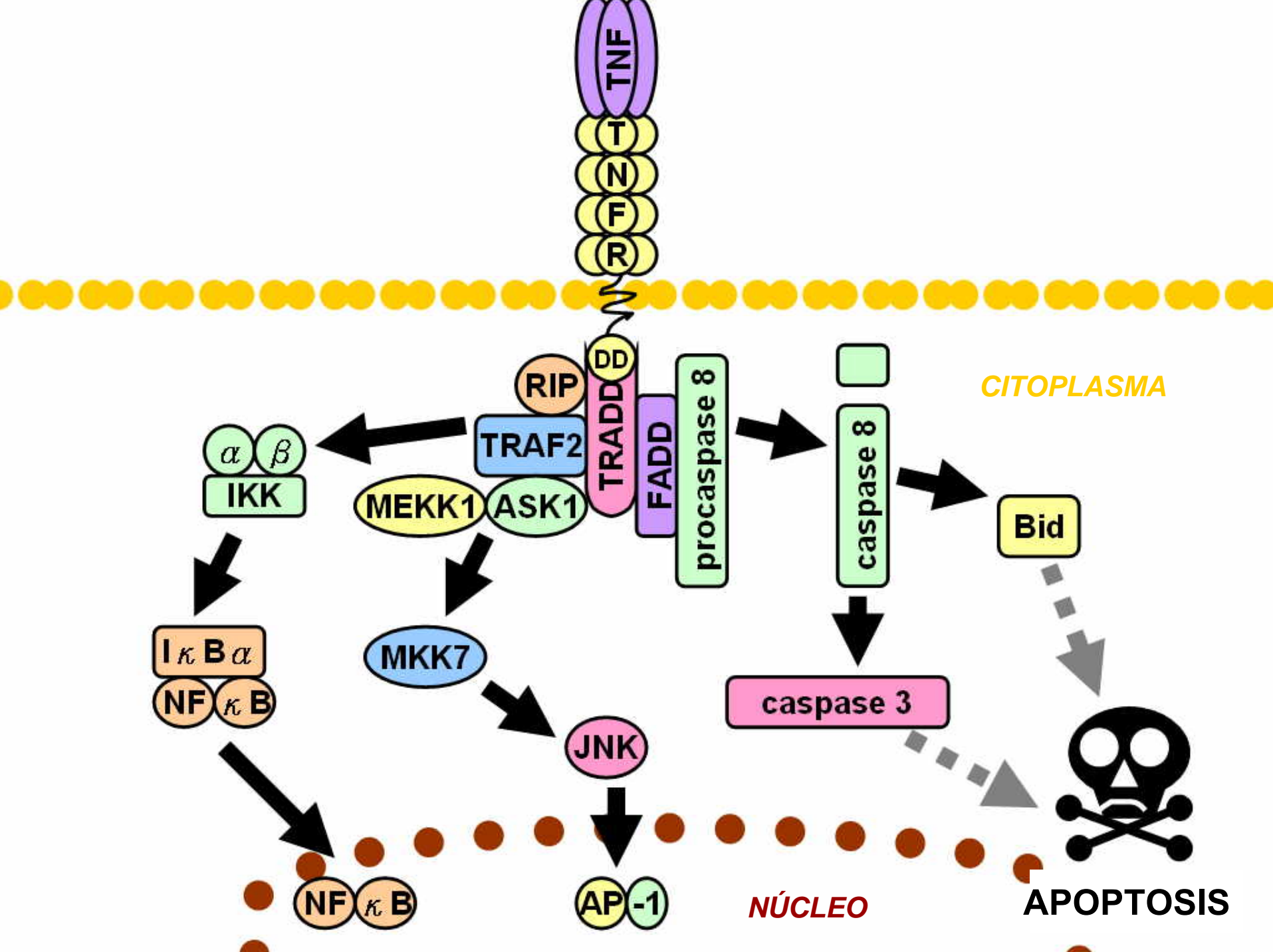
MECANISMOS DE ACCIÓN

CITOQUINA INFLAMATORIA

RECEPTOR

SEÑAL INFLAMATORIA



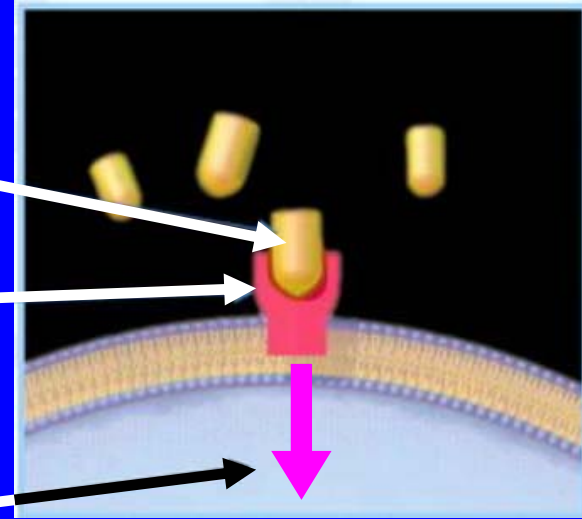


MECANISMOS DE ACCIÓN

CITOQUINA INFLAMATORIA

RECEPTOR

SEÑAL INFLAMATORIA

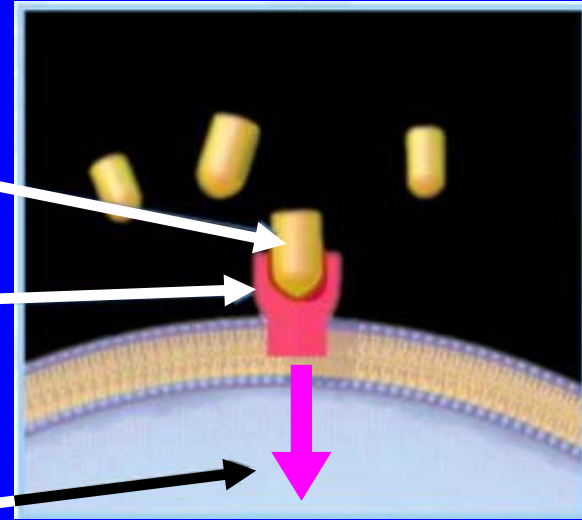


MECANISMOS DE ACCIÓN

CITOQUINA INFLAMATORIA

RECEPTOR

SEÑAL INFLAMATORIA

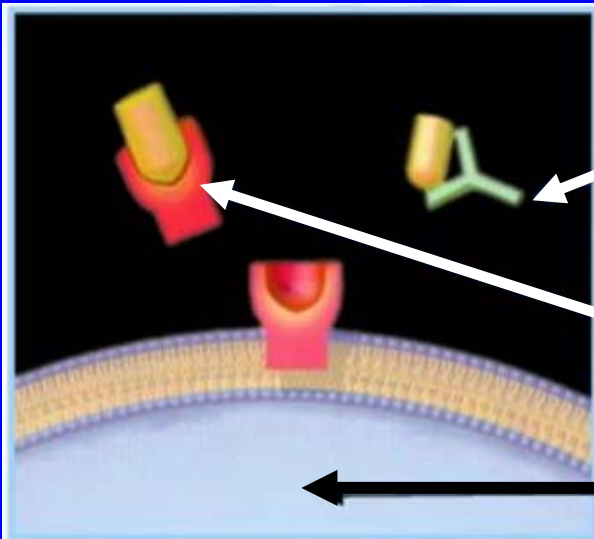


Neutralización de citoquina

ANTICUERPO MONOCLONAL

RECEPTOR SOLUBLE

NO SEÑAL

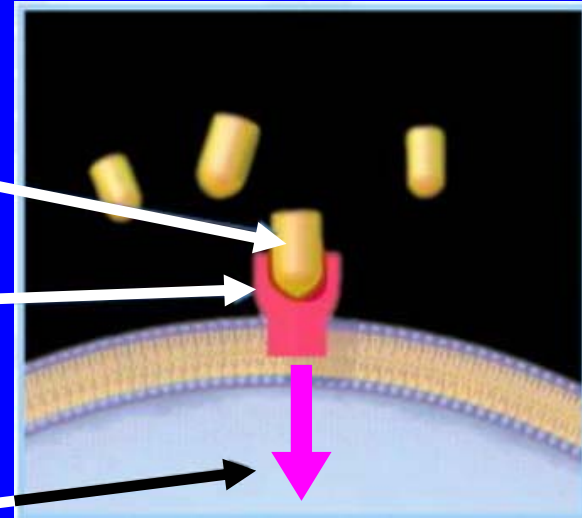


MECANISMOS DE ACCIÓN

CITOQUINA INFLAMATORIA

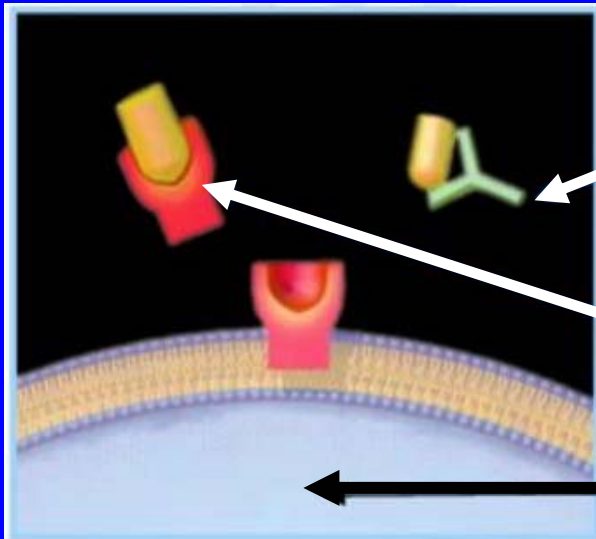
RECEPTOR

SEÑAL INFLAMATORIA



Neutralización de citoquina

Bloqueo del receptor

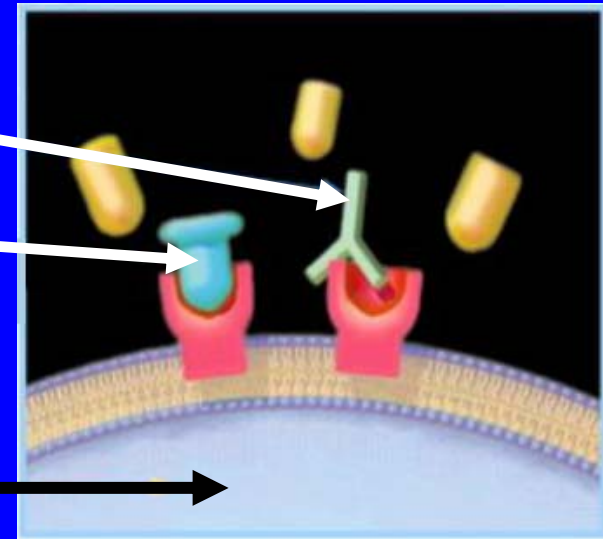


ANTICUERPO MONOCLONAL

ANTAGONISTA DEL RECEPTOR

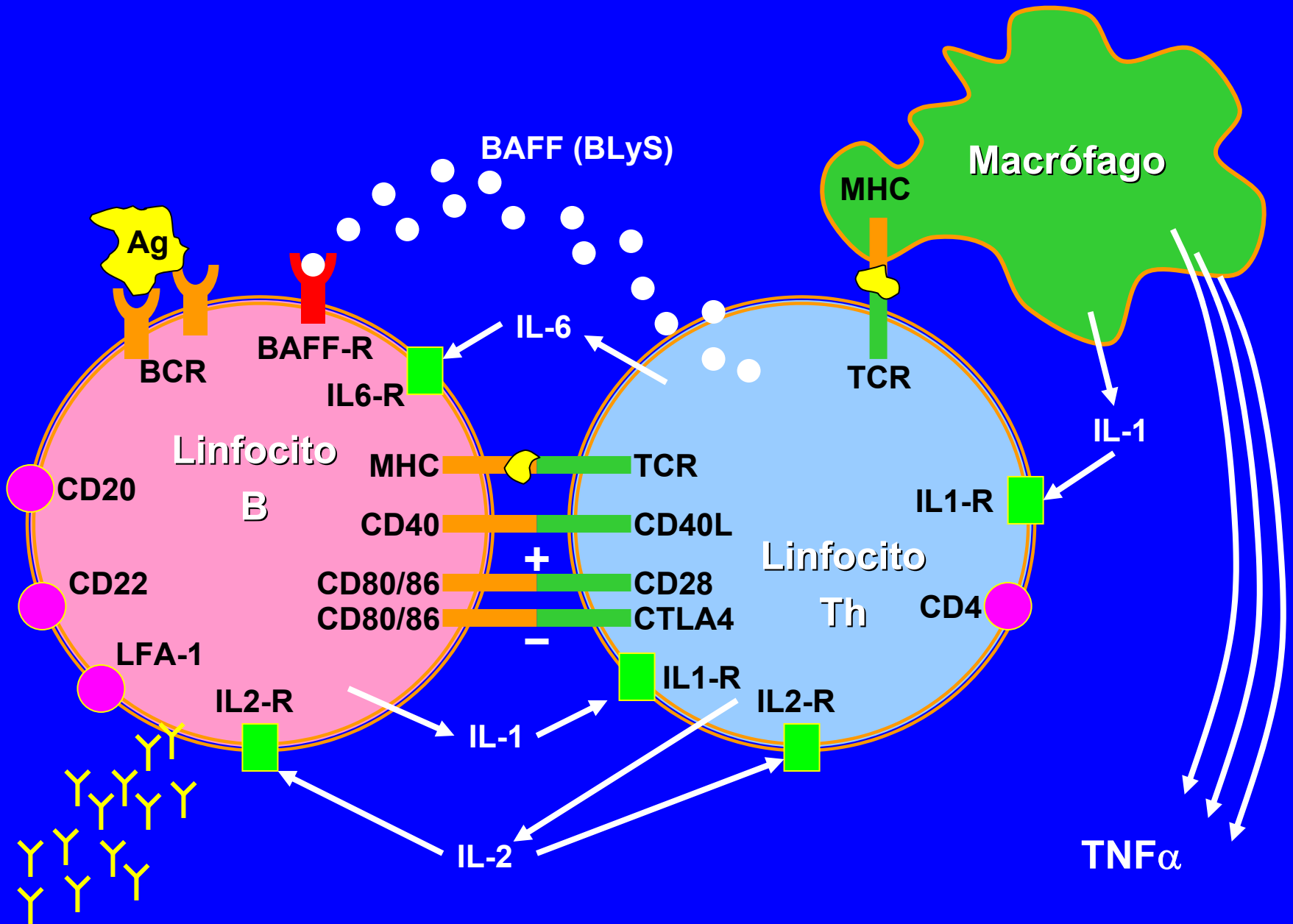
RECEPTOR SOLUBLE

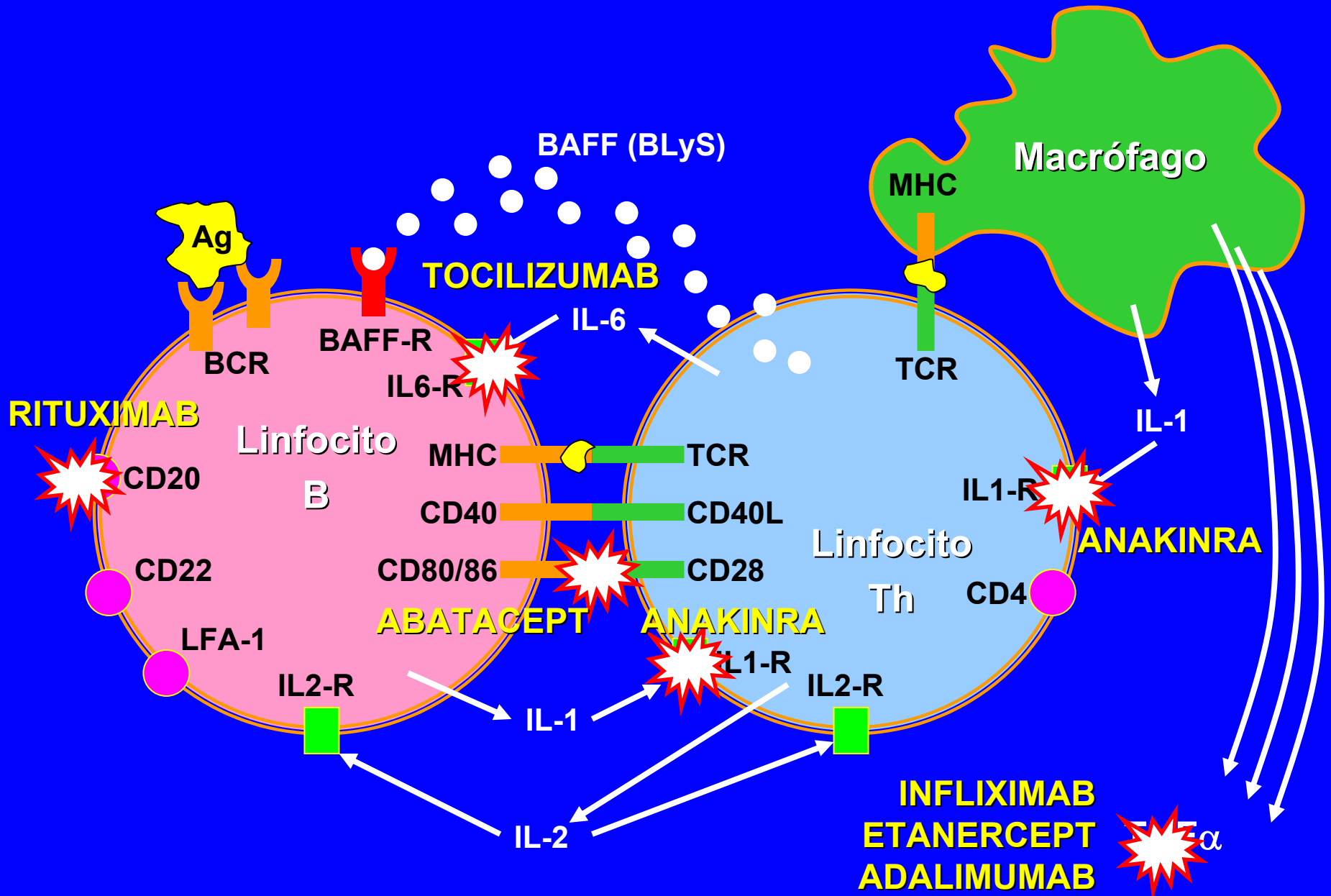
NO SEÑAL

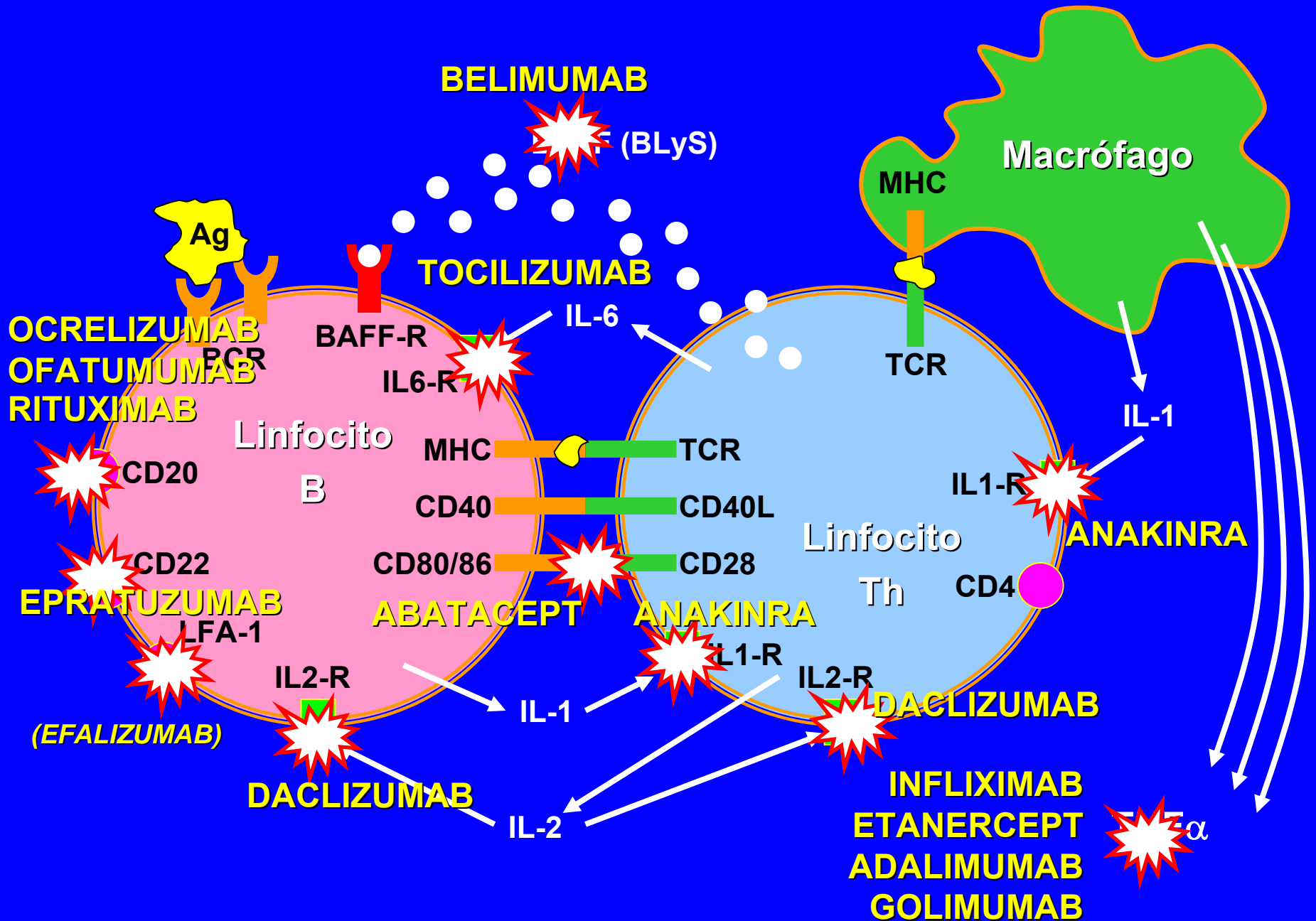


MECANISMOS DE ACCIÓN

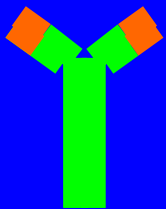
- **TERAPIAS QUE BLOQUEAN LA ACCION DE CITOQUINAS**
 - **TNF α**
 - **INTERLEUQUINAS**
 - IL1
 - IL2
 - IL6
 - **BLyS (BAFF)** (B-Lymphocyte Stimulator, B-cell Activation Factor of theTNF Family)
- **TERAPIAS QUE ACTUAN SOBRE RECEPTORES LINFOCITARIOS**
 - **CD20** (Glicoproteína de superficie del linfocito 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*)



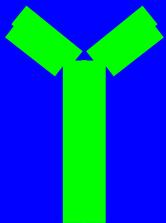




MECANISMOS DE ACCIÓN AGENTES ANTI-TNF α



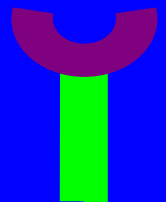
INFLIXIMAB (Remicade[®])



ADALIMUMAB (Humira[®])

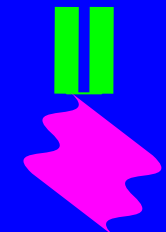
GOLIMUMAB (Simponi[®], EEUU – 2009)

- AR, APs, EA



ETANERCEPT (Enbrel[®])

(TNF-R2 + Fc de IgG humana)



CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia[®], EEUU - 2008)

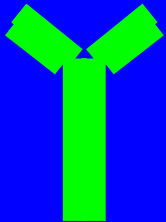
- Enfermedad de Crohn

MECANISMOS DE ACCIÓN AGENTES ANTI-TNF α

ETANERCEPT

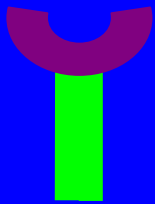
- Tiene un efecto menor que Infliximab en la inhibición de la formación de granulomas
- Menor riesgo de reactivación de TBC latente
 - INFLIXIMAB (x 12) > ETANERCEPT
- Poco eficaz en enfermedades granulomatosas
 - Sarcoidosis
 - Enfermedad de Crohn

MECANISMOS DE ACCIÓN AGENTES ANTI-IL1



CANAKINUMAB (Ilarys[®], EEUU – 2009)

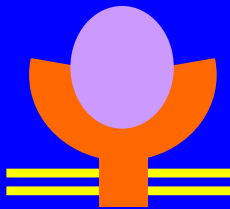
- CAPS (Cryopirin-Associated Periodic Syndromes)



RILONACEPT (Arcalyst[®], EEUU – 2008)

(Receptor IL-1 + Fc de IgG humana)

- CAPS (Cryopirin-Associated Periodic Syndromes)



ANAKINRA (Kineret[®])

MECANISMOS DE ACCIÓN

AGENTES ANTI-RECEPTOR IL2

DACLIZUMAB (Zenapax[®], EEUU – 1997)

- Prevención rechazo

AGENTES ANTI-RECEPTOR IL6

TOCILIZUMAB (RoActemra[®])

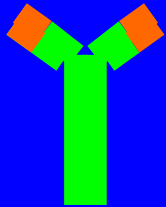
AGENTES ANTI-BLyS (ANTI-BAFF)

BELIMUMAB (Benlysta[®], previsto 2010-2011)

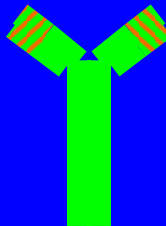
- LES: Estudios fase III

- AR, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, LLC

MECANISMOS DE ACCIÓN AGENTES ANTI-CD20

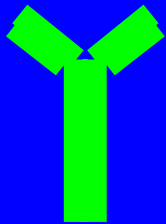


RITUXIMAB (Mabthera®)



OCRELIZUMAB (Previsto 2010)

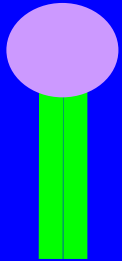
- Perfil similar a Rituximab



OFATUMUMAB (Arzerra®)

- LLC refractaria

MECANISMOS DE ACCIÓN

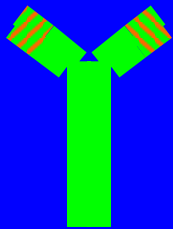


AGENTES ANTI-CD80/86

ABATACEPT (Orencia®)

BELATACEPT (En desarrollo)

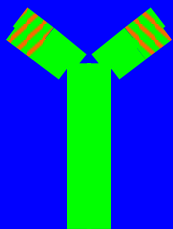
(Dominio extracelular de CTLA4 + Fc de IgG humana)



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 α	Infliximab		Adalimumab Golimumab	Certolizumab	Etanercept	
CD20	Rituximab	Ocrelizumab	Ofatumumab			
CD22		Epratuzumab				
CD80/86					Abatacept Belatacept	
IL-1			Canakinumab		Rilonacept	
Receptor IL-1						Anakinra
Receptor IL-2		Daclizumab				
Receptor IL-6		Tocilizumab				
LFA-1		<i>(Efalizumab)</i>				
BLyS (BAFF)			Belimumab			



Muchas gracias