



Nombre del Estudiante: Josué E. Ortiz Cintrón

Número de Estudiante: UD3767SHS8830

Biotechnology and Industry

7 de mayo de 2007

## TABLA DE CONTENIDO

<b>Tema</b>	<b>Página</b>
Tabla de Contenido	1
Introducción	2
Desarrollo	3
Conclusión	18
Bibliografía	20
Auto-Examen	24
Clave de Respuestas	28

## Introducción

El hombre en su afán de mejorar el cuidado de la salud utiliza su ingenio creativo y científico para desarrollar ideas y llevarlas a la práctica con el fin de satisfacer sus necesidades anatómicas y fisiológicas. La biotecnología moderna es la última tecnología estratégica del siglo XX. Sin embargo, hay que señalar que ha existido una biotecnología tradicional desde hace más de tres mil años, que ha permitido al hombre hacer vino o cerveza, producir a partir de la leche, queso o yogur, hacer pan o conservar carnes. Estas tecnologías basadas en la experiencia y la tradición estaban relacionadas con la alimentación. Con la aparición del conocimiento científico se perfeccionaron estos procesos y se incluyeron otros como la mejora genética de animales y plantas y fue posible la introducción de las vacunas y la producción económica de antibióticos. El uso de la biotecnología en la elaboración de productos farmacéuticos es un claro ejemplo de esta posición donde se buscan alternativas curativas en los tratamientos de las enfermedades que nos afectan.

La biotecnología moderna está basada en los avances científicos que se iniciaron en la década de los 70, especialmente en Biología Molecular, que han permitido modificar la información genética de los organismos vivos, mediante las técnicas de ADN-recombinante (ADN-r), introduciéndoles características genéticas procedentes de otros organismos. La biotecnología moderna, utiliza técnicas, denominadas en su conjunto “ingeniería genética”, para modificar y transferir genes de un organismo a otro. De esta manera es posible producir insulina humana en bacterias y, consecuentemente, mejorar el tratamiento de la diabetes. Por ingeniería genética también se fabrica la quimosina, enzima clave para la fabricación del queso y que evita el empleo del cuajo en este proceso. La ingeniería genética también es hoy una herramienta fundamental para el mejoramiento de los cultivos vegetales.

La biotecnología junto con las tecnologías de la información, se ha identificado como tecnología estratégica, en el sentido de que su aplicación podía potencialmente transformar de manera importante nuestra vida futura. La primera compañía de biotecnología, Genentech, surge en el 1976. Desde los 70 hasta la actualidad, la lista de compañías biotecnológicas ha aumentado y ha tenido importantes logros en desarrollar nuevas drogas. En la actualidad existen unas 4.000 compañías que se concentran en Europa, Norteamérica y Asia-Pacífico. Pese a que la biotecnología nace en Norteamérica a fines de los 70s, Europa rápidamente se ha incorporado a su desarrollo en los 90s. Tradicionalmente las biotecnológicas han debido asociarse con farmacéuticas para obtener fondos de financiamiento, credibilidad y posición estratégica, sin embargo, en los últimos años se ha intensificado la búsqueda de su propio rumbo.

Esta materia explica la importancia de la biotecnología en la industria farmacéutica. Describe de manera práctica con ejemplos reales su aplicación en el cuidado de la salud y el desarrollo de las drogas.

## Desarrollo

Las definiciones de biotecnología son amplias debido a los muchos factores multidisciplinarios que la componen y afectan. Louie y Patel (2003) la definen como, “el uso de tejidos de cultivo, células vivas o enzimas celulares para producir un producto definido”. Para Wallis (2003), “es la ciencia de utilizar cosas vivientes para desarrollar nuevos productos”. La definición que dirigirá nuestra discusión en esta materia es la que establece que el término biotecnología, abarca cualquier técnica que utilice organismos vivos (por ejemplo, microorganismos) en la producción y modificación de productos (Allen, Popovich y Ansel, 2005). El ejemplo clásico para la biotecnología de las drogas son las proteínas obtenidas con la tecnología del ADN-r. Sin embargo, actualmente esta rama de las ciencias involucra el uso de tejidos de cultivo, células vivas, o enzimas celulares para hacer un producto definido. En primer plano las tecnologías del ADN recombinante (ADN-r) y los anticuerpos monoclonales (MAb) proveen oportunidades excitantes en el desarrollo de productos farmacéuticos y en los acercamientos hacia el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades.

Dedicaremos esta parte de la materia a estudiar el alcance de la biotecnología en la industria farmacéutica y como ésta tiene un rol importante en el cuidado de la salud de los pacientes. Los productos biotecnológicos tienen un marcado impacto en la práctica de la farmacia. Las investigaciones biotecnológicas continuarán generando nuevos y potentes medicamentos que requerirán dosis personalizadas para los pacientes y la experiencia concomitante de los farmacéuticos en el uso y familiaridad con sistemas de transporte de drogas sofisticadas.

La revolución en la biotecnología es el resultado de avances investigativos en química intracelular, biología molecular, tecnología del ADN-r, fármacogenética, inmunofarmacología. Fármacogenética es la aplicación de la tecnología del genoma a la variación genética en respuesta a los compuestos farmacéuticos. Es una disciplina emergente y es el fruto del trabajo de los fármacogenéticos que buscan describir la base genética de las diferencias interindividuales en la efectividad y toxicidad de la droga, utilizando el genoma humano para identificar los genes que gobiernan la respuesta individual de medicamentos específicos. El primer borrador del genoma humano demostró que éste tiene más de 1.4 millones de nucleótidos sencillos polimorfos, con más de 60,000 de éstos en las regiones de codificación de los genes humanos. Algunos han sido asociados con cambios significantes en el metabolismo o efectos en medicamentos comúnmente utilizados. Otros polimorfos genéticos (por ejemplo, la tiopurina, S-metiltransferasa, CYP26) tienen un marcado efecto en la farmacocinética de la droga, por lo que las dosis apropiadas de las drogas son significativamente diferentes a las dosis tradicionales. La meta final de la fármacogenética es definir las contribuciones de las diferencias hereditarias en la disposición de las drogas y/o blanco de la respuesta de la droga y de ese modo mejorar la seguridad y efectividad de los medicamentos a través de tratamientos individualizados conducidos genéticamente.

Lo principal de la novedosa biotecnología farmacéutica son las proteínas, pero eventualmente veremos un aumento en el número de moléculas pequeñas, descubiertas a través de métodos biotecnológicos básicos que podrán determinar como las proteínas trabajan. Claramente, la biotecnología se ha establecido a si misma como el pilar principal en la investigación y desarrollo farmacéutico y se espera que nuevos productos puedan entrar al mercado a un paso acelerado en el futuro. La transición hacia la medicina molecular ya ha comenzado. A medida que la biotecnología avanza y el número de genes relacionados al cáncer aumenta y son clonados, algunos predicen que la terapia con productos biotecnológicos eventualmente suplantarán a la quimioterapia como la primera línea en el tratamiento de malignidades. Para el 2005, más de 100 pruebas de terapias con genes estaban en proceso, y moléculas conjugadas por ingeniería genética con una específica toxicidad para células cancerosas también comenzaron a evaluarse en investigaciones clínicas (Allen et al., 2005).

Un vasto número de medicamentos derivados de la biotecnología han sido aprobados y están disponibles desde que la insulina humana fue la primera droga de proteína recombinante terapéutica sintetizada en el 1982 (Ozawa, Murai y Ozawa, 2003). El éxito comercial de la biotecnología ha provocado la entrada de muchos productos adicionales en proyectos de desarrollo. Para finales de los 90 se estimaba que más de 350 drogas biotecnológicas estaban en varias etapas de desarrollo por más de 140 compañías farmacéuticas y biotecnológicas. Se anticipa que pacientes con hemofilia, sepsis crónica, úlceras de la piel, artritis reumatoide y varios tipos de cáncer podrían beneficiarse en el futuro de las drogas bajo pruebas clínicas, una vez estén aprobadas para su mercadeo. Este ha sido el caso de algunos productos biotecnológicos como el Refacto® para la hemofilia (Pollmann, 2007), Fuzeon® para el VIH (Becker, 2007) y Xigris® para la sepsis severa (Gardlund, 2006). Por lo tanto se anticipa que esta tendencia continúe en el presente y futuro inmediato.

Se estima que para el 2003, más de 370 productos biotecnológicos fueron desarrollados por 144 compañías y el Instituto Nacional del Cáncer. Estos medicamentos tratan más de 200 enfermedades, y se concentran en el desarrollo de drogas para el cáncer y condiciones relacionadas. Al presente, 95 fármacos biotecnológicos y vacunas en el mercado de los Estados Unidos benefician a sobre 250 millones de pacientes. Esta abundancia actividad ha crecido entre grupos focalizados. Varias de estas pequeñas compañías han prosperado tanto, que han llegado al punto de convertirse en industrias farmacéuticas integradas. Más de una tercera parte de las drogas biotecnológicas en las pruebas clínicas han sido probadas en tratamiento para el cáncer, mientras que 29 productos están bajo el desarrollo de infecciones por VIH, SIDA y enfermedades relacionadas y otras 19 drogas biotecnológicas están asociadas a enfermedades auto inmunes (por ejemplo, artritis reumatoide y lupus eritematoso) (Allen et al., 2005).

En esta parte de la materia estudiaremos las técnicas utilizadas para sintetizar productos biotecnológicos. Entre éstas se incluyen al ADN-r, anticuerpos monoclonales, reacción en cadena de la polimerasa, terapia de genes, bloqueo de nucleótido y la tecnología de péptido. Comenzaremos con la tecnología del ADN recombinante (ADN-r). El ADN, ácido deoxirribonucléico, se le llama la sustancia de la vida. El ADN es lo que constituye

los genes, permitiendo a las células que se reproduzcan y mantengan la vida. De los más de un millón de plantas y animales conocidos hasta hoy, no hay dos exactamente iguales; sin embargo, la semejanza entre las familias es el resultado de la información genética almacenada en las células, duplicada y pasada de célula a célula y de generación en generación. Es por eso que el ADN es el que provee la continuidad.

El ADN fue aislado por primera vez en 1869. Su composición química fue determinada temprano en los años 1900 y para 1940 se había probado que los genes en los cromosomas de las células son hechos de ADN. No fue hasta los 1950, cuando James D. Watson y Francis H.C. Crick postularon la estructura del ADN, que los biólogos comenzaron a comprender los mecanismos moleculares de la herencia y la regulación de las células. Watson y Crick describieron su modelo del ADN como una doble hélice, dos cadenas de ADN entrelazadas entre sí en forma de espiral (Bauman, 2007). Hoy día se conoce que las dos cadenas del ADN están conectadas por las bases adenina, guanina, citosina y timina (A, G, C y T). El orden de arreglo de estas bases entre las dos cadenas del ADN constituye un gen específico para un rasgo específico. Un gen típico tiene cientos de bases que siempre están ordenadas en pares. Cuando A está en el lado de una de las cadenas, T se localiza de forma opuesta en la otra cadena; al igual que G pareo con C. Un gen es un segmento del ADN que tiene una secuencia específica con estos pares de bases químicas. Este patrón constituye el mensaje del ADN para mantener las células y los organismos y de esta manera construir la próxima generación. Para crear una nueva célula o un nuevo organismo total, el ADN debe ser capaz de duplicarse (clonarse) así mismo. Esto lo hace desdoblado y separando las dos cadenas y pegando nuevas bases a cada lado según la regla A-T/C-G. El resultado son dos nuevas cadenas dobles de ADN, donde cada una tiene la misma estructura y conformación (Bauman, 2007).

El ADN también juega un rol esencial en la producción de proteínas para el mantenimiento y función celular. Éste es traducido por el ARN mensajero (ARNm), el cual contiene instrucciones para producir 23 amino ácidos, necesarios para la síntesis de todas las proteínas. Los amino ácidos pueden ser combinados de muchas maneras para producir cientos de miles de proteínas. En esencia, una célula es una planta en miniatura del ensamblaje de cientos de proteínas. Por ejemplo, una sola bacteria de *Escherichia coli* es capaz de construir aproximadamente 2,000 proteínas (Allen et al., 2005).

La habilidad de hidrolizar selectivamente una población de moléculas de ADN con un número de endonucleasas, promueve la técnica de unir dos moléculas diferentes de ADN: ADN recombinante o ADN-r. Esta técnica utiliza otras (por ejemplo replicación, separación e identificación) para permitir la producción de grandes cantidades de fragmentos purificados de ADN. Estas técnicas combinadas, conocida como la tecnología del ADN-r, permite la remoción específica de una parte del ADN dentro del marco de la molécula total. Consecuentemente, el ADN-r ha sido preparado con fragmentos del ADN de bacterias combinado con fragmentos de humanos, virus, etc. La habilidad de unir dos partes diferentes del ADN en lugares específicos entre las moléculas se logra por medio de dos enzimas, la endonucleasa de restricción (Kaus-Drobek, 2007) y el ADN ligasa (Wang et al., 2007).

Con la tecnología del ADN-r, los científicos pueden usar células no humanas ( por ejemplo, cepas especiales de *E. coli*) para manufacturar proteínas idénticas a las producidas por las células humanas. Este proceso ha permitido que los científicos produzcan moléculas naturalmente presentes en el cuerpo humano en grandes cantidades, anteriormente difícil de obtener por fuentes humanas. Por ejemplo, aproximadamente se necesitaban 50 glándulas de la pituitaria de cadáveres para tratar a un niño con deficiencia de la hormona del crecimiento durante un año hasta que la hormona de crecimiento producida por el ADN está disponible por medio de esta nueva tecnología. Además, el producto biotecnológico estará más libre de contaminación viral que el de la fuente de cadáver. La hormona del crecimiento y la insulina fueron los primeros productos de ADN-r disponibles para uso de los pacientes (Allen et al., 2005).

La tecnología de pruebas del ADN se utiliza en el diagnóstico de enfermedades (Olsen et al., 2004). Ésta usa pequeños pedazos de ADN para buscar en una célula, infección viral o defectos genéticos. Las investigaciones de ADN tienen aplicación en las pruebas de enfermedades infecciosas, cáncer, defectos genéticos y susceptibilidad a enfermedad. Utilizando las pruebas de ADN, los científicos pueden localizar el gen causante de una enfermedad, lo cual permite el desarrollo de terapias de reemplazo. En la producción de la prueba del ADN, el paso inicial es la síntesis de una cadena específica de ADN con una secuencia de nucleótidos que pareen con el gen que se está investigando. Por ejemplo, para probar un virus en particular, primero se desarrolla la cadena del ADN para que sea idéntica al virus. El segundo paso es marcar el gen sintético con un tinte o un isótopo radiactivo. Cuando se introduce en un espécimen, la cadena sintética del ADN actúa como un probador, buscando su cadena complementaria. Cuando la encuentra puede formar un híbrido o unirse. En ese momento cuando el probador se pega al virus, el tinte revela la localización del gen viral. Si la cadena del ADN sintético transporta un isótopo radioactivo, éste se pega a la cadena del ADN viral y revelará al virus a través de la detección con rayos gamma.

La próxima técnica utilizada para sintetizar productos biotecnológicos que estudiaremos será los anticuerpos monoclonales (MAb). Cuando un objeto extraño o antígeno entra al cuerpo, comienza una respuesta inmune. Esta molécula puede contener varios epitopes diferentes, lo que provoca una proliferación de los linfocitos beta, donde cada uno secreta una inmunoglobulina (anticuerpo) que encaja con un epítipo sencillo.

En contraste, los anticuerpos monoclonales son producidos como resultado de una expresión perpetua de un solo linfocito beta. Consecuentemente, todas las moléculas de los anticuerpos secretadas por la serie de células hijas derivadas del linfocito beta madre dividido serán genéticamente idénticas. A través del desarrollo de la tecnología del hibridoma por Kohler y Milstein, fue posible producir anticuerpos mono-específicos en cantidades ilimitadas. Éstos son construidos por la fusión de los linfocitos beta, estimulados por antígenos específicos, con células de mieloma inmortales. Los hibridomas resultantes se pueden mantener en cultivos y producir grandes cantidades de anticuerpos. Con estas células híbridas, una línea específica de células o clones se pueden seleccionar para producir inmunoglobulinas mono-específicas. La gran aportación de estos científicos en 1975, comenzó una nueva dirección en la inmunología (Potter, 2007).

Un número considerable de anticuerpos hoy día pertenece a la subclase de inmunoglobulina G (IgG). La IgG es una molécula que tiene un peso molecular entre 150 y 180 kD y consiste de dos cadenas pesadas y dos livianas de polipéptidos conectadas por enlaces de bisulfuros. Las cadenas pesadas y livianas pueden estar divididas en un dominio variable y constante. La secuencia de amino ácidos del dominio constante es relativamente conservadora entre las inmunoglobulinas de una clase específica (por ejemplo, IgG, IgM). El dominio variable de una población de anticuerpo es más heterogéneo. Es el dominio variable el que le da al anticuerpo la especificidad de unión y afinidad. Es por eso, que el ingeniero de anticuerpos debe ser cuidadoso en mantener la estructura terciaria y la orientación en la región complementaria determinada.

Los anticuerpos monoclonales derivados de animales, como ratones y ratas, pueden adquirir una respuesta inmune cuando son administrados en humanos. Es por eso que para eliminar la formación directa de anticuerpos en contra de la inmunoglobulina derivada de animal, se desarrolló el proceso de quimerización. Éste se utiliza para humanizar los anticuerpos producidos en animales (Louie y Patel, 2003). La estrategia es reducir el potencial de una respuesta inmune no deseada mientras se mantiene una eficacia terapéutica con estos agentes farmacológicos. El proceso envuelve la remoción de un amino ácido en la secuencia del ADN reconocido como extraño, conocida como la región constante (Fc), y reemplazada con un Fc de una inmunoglobulina humana. Las aplicaciones farmacéuticas de los anticuerpos monoclonales serán discutidas más adelante en esta asignatura.

Plantaremos en esta parte la siguiente técnica para sintetizar productos biotecnológicos conocida como la reacción en cadena de la polimerasa. Este proceso biotecnológico envuelve una sustancial amplificación de la secuencia de ácidos nucleicos específica de un gen. Esta reacción enzimática ocurre en ciclos repetidos en un proceso de tres pasos. Primero, el ADN es desnaturalizado para separar las dos cadenas. Luego, un imprimador de ácido nucleico es hibridizado a cada cadena del ADN en una localización específica en la secuencia del ácido nucleico. Finalmente, la enzima ADN polimerasa es añadida para extender el imprimador a lo largo de la cadena del ADN para copiar la secuencia de ácido nucleico seleccionada.

Cada ciclo duplica las moléculas de ADN. Este ciclo es repetido hasta que se haya copiado suficiente secuencia del ADN. Por ejemplo, 20 ciclos con un 90% de éxito podrían rendir 375,000 amplificaciones de una secuencia del ADN (Allen, 2005). Para abundar más al respecto, según el Centro de Aprendizaje de ADN Dolan (2007), “la reacción en cadena de la polimerasa permite a los investigadores producir millones de copias de una secuencia específica del ADN en aproximadamente dos horas. Este proceso automatizado no necesita utilizar bacterias para amplificar al ADN”.

Continuamos estudiando las técnicas utilizadas para sintetizar productos biológicos, y la siguiente discusión la dedicaremos a la terapia del gen. Ésta, es un proceso en el cual el material genético exógeno es transferido en las células somáticas para corregir un defecto heredado o adquirido de un gen. También, intenta introducir una nueva función o



propiedad en las células. Entre las enfermedades tratadas con esta terapia se incluye a la fibrosis quística, hemofilia, anemia drepanocítica y la diabetes.

La tecnología científica ha desarrollado medios seguros y eficientes para transferir genes en las células. Consecuentemente, ha ocurrido la delineación genética y molecular sobre la patofisiología de muchos de los principales desórdenes de inmunodeficiencia y la terapia basada en el gen es ahora una opción viable siempre y cuando el material transferido pueda ser distribuido en la célula blanco o el tejido apropiado.

Las controversiales consideraciones éticas sobre la intervención genética en las células germinales han fomentado que la bioingeniería enfoque en la terapia del gen de las células somáticas. Debido a que las células somáticas son diferenciadas en su etapa final, los investigadores han examinado el usar poblaciones de células madres auto renovables para la transferencia terapéutica del material genético. Las células madres pueden renovarse por si mismas, y el gen insertado puede mantenerse en sitio en las células diferenciadas o los tejidos de las generaciones subsiguientes. Como ejemplo, las células de un paciente (linfocitos T) son cosechadas y crecen en el laboratorio. Las células reciben el gen de un acarreador viral y comienzan a producir la proteína desaparecida necesaria para corregir la deficiencia. Estas células con el gen funcional extra son luego retornadas al paciente, y la proteína normal es producida y liberada, aliviando la enfermedad.

La causa genética de numerosos desórdenes inmunodeficientes primarios ha sido descubierta y descrita. Como resultado, la terapia del gen puede ahora utilizarse como una terapia alternativa, particularmente en pacientes a quienes un trasplante de médula ósea no sea apropiado (Wintergerst, Gruber y Grimbacher, 2005). La primera enfermedad inmunodeficiente definida fue la deficiencia de la adenosina deaminasa (ADA). La codificación del gen para ADA se encontró en el cromosoma 20. Supresiones en el gen y mutaciones resultan en la pérdida o reducción severa de la actividad enzimática en ADA, provocando un cuadro clínico de enfermedad conocido como inmunodeficiencia combinada severa (SCID, por sus siglas en inglés), que ocasionalmente causa muerte en la niñez y adolescencia (Booth et al., 2007).

El primer protocolo humano para el uso de la terapia del gen fue realizado en pacientes con ADA en 1990 en el Instituto Nacional de la Salud (Allen et al., 2005). Desde ese tiempo, los defectos genéticos de varios desórdenes inmunodeficientes han sido definidos, y éstos al menos parcialmente corregidos por la terapia del gen, utilizando células madres hematopoyéticas in vitro. Otros protocolos subsiguientes han sido utilizados para enfermedades como el cáncer, colesterol alto, hemofilia B, carcinoma de las células renales y la enfermedad de Gaucher (Louie, Aminimanizani y Patel, 2003). Para el SCID y otros desórdenes, la terapia del gen es un salvavidas.

La siguiente técnica para sintetizar productos biotecnológicos lo es el bloqueo de nucleótido y la tecnología anti-sentido. Ésta, se enfoca en el estudio de la función de proteínas específicas y la expresión intracelular. La secuencia de la cadena de nucleótidos que contiene la información para la síntesis de proteínas se le conoce como la secuencia

de sentido. La cadena de nucleótidos que es complementaria a la secuencia de sentido se le llama la secuencia anti-sentido. Las drogas anti-sentido reconocen y se unen a la secuencia de sentido de nucleótidos de las moléculas específicas del ARN mensajero (ARNm), previniendo la síntesis de proteínas no deseadas y en efecto destruyendo a las moléculas de sentido en el proceso.

La introducción de ácidos nucleicos anti-sentido en las células ha proveído nuevas ideas para explorar como las proteínas, cuyas expresiones han sido selectivamente reprimidas en la célula, funcionan dentro de esta célula. Otra meta es arrestar la expresión disfuncional del ARNm y el ADN y controlar los procesos de las enfermedades. La tecnología anti-sentido es parte de un nuevo enfoque conocido como genética de reverso.

Por ejemplo, el ARN anti-sentido, puede ser introducido en la célula por clonación. El gen específico interesado es clonado en un vector de expresión en la orientación equivocada, de manera que el ARN complementario sea creado para aparear con el ARNm anormal. Luego, cuando el complejo de las dos cadenas de ARNm se une, la traducción del ARNm que forma las proteínas de la enfermedad es prevenida. Las cadenas anti-ADN también pueden ser creadas en complejo con ADN para formar una triple hélice. Los oligonucleótidos, o pequeñas cadenas cortas de ácidos nucleicos, en vez del ARNm completo también pueden emplearse para bloquear la expresión del ARN. Esta forma de biotecnología esta siendo utilizada para enfermedades virales (por ejemplo, herpes simple, VIH) (Pyles et al., 2002 y Malizia et al., 2007) y cáncer (oncogenes) (Downward, 2006).

La última técnica para sintetizar productos biotecnológicos que estudiaremos es la tecnología del péptido. Ésta, supone identificar las moléculas de polipéptidos que puedan imitar proteínas grandes. La intención de la técnica es permitir obtener productos relativamente sencillos que puedan ser estables y fácil de producir. Estos péptidos pueden servir como receptores de proteínas tanto agonistas como antagonistas (Tyndall y Sandilya, 2005).

Luego de investigar y discutir las distintas técnicas para sintetizar productos biotecnológicos procederemos a estudiar las diferentes clasificaciones farmacológicas en las que están divididos éstos. Las drogas biotecnológicas se agrupan en clases importantes como las anti-sentido, factores de coagulación, factores hematopoyético, hormonas, interferón, interleuquinas, MAb, factores de crecimiento de tejidos y las vacunas. Estas drogas se distinguen ya sea por que tienen péptidos fisiológicos o no fisiológicos o sean nuevos productos biotecnológicos.

Los péptidos fisiológicos a su vez se pueden subdividir por su uso terapéutico. Por ejemplo, aquellos que sustituyen incluyen a los factores de coagulación, insulina, hormona del crecimiento humano y la eritropoyetina. Los productos biotecnológicos que se utilizan con propósito terapéutico incluyen los interferones, citoquinas, activador plasminógeno de tejido y uroquinasa. Los péptidos no fisiológicos incluyen las mutaciones de los péptidos fisiológicos, las vacunas, los agentes trombolíticos y anti-trombolíticos. A continuación describiremos la clasificación de los productos

biotecnológicos que hayan sido aprobados por la Agencia Federal de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) o los que están bajo desarrollo para sumisión y aprobación.

Comenzaremos con la droga anticoagulante Refludan®, cuyo nombre genérico es lepirudina. Ésta, es una hirudina recombinante derivada de células de levadura y es un gran inhibidor específico de la trombina. Es la primera de las clases de hirudina anticoagulantes. La hirudina natural es producida por la sanguijuela *Hirudo medicinalis* en cantidades mínimas. La hirudina biosintética es idéntica a la natural con la excepción de la sustitución de la molécula de leucina por isoleucina en el Terminal N de la molécula y la ausencia del grupo sulfato en la posición 63 de la molécula de tiroxina. La lepirudina está indicada en trombocitopenia inducida por heparina (HIT, por sus siglas en inglés) y en enfermedad tromboembólica asociada para prevenir complicaciones tromboembólicas adicionales (Lindemann, Richter y Schilling, 2005). La formación de anticuerpos de antihirudina han sido observados en aproximadamente 40% de los pacientes con HIT tratados con la droga. Esto puede aumentar el efecto anticoagulante de la lepirudina debido a la tardía eliminación renal de los complejos activos lepirudin-antihirudin.

En la clase de drogas anti-sentido destacaremos los fármacos Vitravene® y Sustiva®. Vitravene® cuyo nombre genérico es fomivirsén sódico es una droga anti-sentido inyectable, aprobada para el tratamiento local del citomegalovirus (CMV) en pacientes con VIH que son intolerantes o tienen contraindicaciones con otros tratamientos para la retinitis causada por CMV. El CMV es un virus extremadamente común que infecta a muchas personas y permanece latente. Aunque es una enfermedad no común en personas con el sistema inmunológico intacto, el CMV puede ser muy serio en pacientes con el sistema inmune comprometido. Una de las complicaciones de las infecciones con este virus lo es la retinitis CMV, la cual resulta en una destrucción gradual en los tejidos de sensibilidad a la luz del ojo. Esta condición es la causa más común de ceguera en pacientes con VIH y otros estados inmunosupresores.

Sustiva® cuyo nombre genérico es efavirenz es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa de reverso y la primera droga anti-VIH aprobada por la FDA para administrarse una vez al día, en combinación con otras drogas anti-VIH (Fortín y Joly, 2004). Ensayos clínicos demuestran que efavirenz reduce a cantidades por debajo de los niveles cuantificables el ARN viral plasmático en la mayoría de los individuos infectados con VIH-1 que no hayan experimentado con la droga y en pacientes con experiencia de tratamiento con dos, tres y cuatro combinaciones de drogas.

La próxima clasificación de las drogas biotecnológicas que discutiremos serán los factores de coagulación. Los hemofílicos sangran internamente por la falta de factores proteicos de coagulación. Históricamente, el tratamiento ha sido infusiones de proteínas derivadas de la sangre humana. Hoy día, la ingeniería genética puede crear, sin la necesidad de un donante de sangre, factores que sinteticen productos libre de contaminantes y de esta manera exponer al paciente a agentes piréticos. En este grupo encontramos a los fármacos Recombinate® y Kogenate®, donde cada uno es un factor antihemofílico recombinante (AHF, por sus siglas en inglés).

Estas drogas son indicadas en el tratamiento de la hemofilia clásica A, en la cual hay una demostrada deficiencia en la actividad plasmática del factor coagulante VIII. El factor recombinante humano (AHFr) es un estéril, concentrado no pirético con actividad biológica y farmacocinética comparable con el de AHF derivado del plasma. El AHFr contiene albúmina como un estabilizador de cantidades mínimas de las proteínas de ratón, hámster y animales bovinos. Estos nuevos productos son hechos modificando las células del hámster de manera que puedan producir una versión altamente purificada del factor VII AHF.

Otra droga en este grupo lo es Refacto®, cuyo nombre genérico lo es el factor recombinante VIII. Aprobado en marzo de 2000, este fármaco, está indicado para el control y prevención de episodios de sangrado y la profilaxis quirúrgica, reduciendo los episodios de hemorragias espontáneos (Pollmann et al., 2007). La droga es el único medicamento del factor VIII indicado para la profilaxis rutinaria de corta duración. Cabe destacar que la tecnología recombinante permite la preparación de factores de coagulación sin sangre humana o productos plasmáticos. Por ejemplo, Refacto® no contiene albúmina humana, distinto a otros productos recombinantes previamente aprobados, reduciendo teóricamente la posibilidad de contaminación del producto final.

La siguiente clasificación de drogas biotecnológicas que evaluaremos será el grupo de los factores estimulantes de colonias (CSFs, por sus siglas en inglés). Éstos, son glucoproteínas reguladoras que se unen a los receptores superficiales específicos y controlan la proliferación y diferenciación de las células de la médula como los macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, plaquetas o los eritrocitos. Estos recombinantes humanos CSFs tienen un amplio potencial de uso en oncología, desórdenes hereditarios y enfermedades infecciosas como el SIDA. Pacientes con bajas cantidades de CSFs endógenos están propensos a infecciones secundarias debido a la disminución de la resistencia asociada con varias formas de cáncer o más común en la función medular suprimida luego del uso de la quimioterapia mielotóxica.

Una de estas glucoproteínas lo es Neupogen®, que es una droga producida por la tecnología del ADN-r y estimula la producción de los neutrófilos en la médula ósea. El fármaco está aprobado para la neutropenia relacionada a la quimioterapia y está indicado en pacientes con malignidades no mieloides que están recibiendo drogas anticáncer mieolosupresoras y exhiben severa neutropenia y fiebre. Otro medicamento lo es Neulasta®, que fue aprobado tarde en enero de 2002 por la FDA. Se utiliza en combinación con drogas anticáncer mieolosupresora para disminuir la incidencia de infección y la fiebre por neutropenia en pacientes con malignidades no mieloides. En este grupo también está el medicamento Leukine® que es un macrófago-granuloso recombinante humano CSF (GM-CSF), por sus siglas en inglés) producido por la tecnología del ADN-r en el sistema de expresión de una levadura (*Saccharomyces cerevisiae*). El GM-CSF es un factor de crecimiento que estimula la proliferación y diferenciación del progenitor hematopoyético de los neutrófilos y monolitos (Apte et al., 2006). Leukine® es una droga que está indicada para la recuperación acelerada de la médula en pacientes con linfoma no Hodking, leucemia linfoblástica aguda y la

enfermedad de Hodking sometidos al trasplante de médula ósea autólogo (que procede del mismo paciente).

En la próxima clasificación de productos biotecnológicos estudiaremos las eritropoyetinas. La eritropoyetina es un ácido sialico conteniendo una glucoproteína que aumenta la eritropoyesis, estimulando la formación de los proeritroblastos y la liberación de los reticulocitos en la médula ósea. Ésta, es secretada por el riñón en respuesta de hipoxia y se transporta por el plasma hacia la médula ósea. Se parece más a una hormona endocrina que a una citoquina.

Anemia es una frecuente complicación del fallo renal crónico, cáncer y la terapia contra el cáncer. Aunque es fácilmente corregida con transfusiones de sangre, las eritropoyetinas están disponibles para tratar sólo las formas más severas de anemia y no para mantener las requeridas células rojas de la actividad normal y el bienestar general del paciente. Los pacientes anémicos con tumores sólidos a menudo tienen niveles bajos de eritropoyetina, por lo que la corrección de la deficiencia de eritropoyetina a través de la terapia con eritropoyetina puede ser beneficiosa para estos pacientes como ha sido con los que tienen uremia.

Por otro lado las enfermedades renales también impiden la habilidad del cuerpo de producir esta sustancia y de esta manera provocar anemia. En el pasado, los pacientes recibían transfusiones. Sin embargo, el problema con estas terapias era la posibilidad de exposición con agentes infecciosos (hepatitis, VIH). Ahora, las drogas de ingeniería genética, como la epoyetina alfa y la darbepoyetina, están disponibles para estimular la eritropoyesis. La epoyetina alfa, es una glucoproteína producida por la tecnología de ADN-r, contiene 165 amino ácidos en una secuencia idéntica a la eritropoyetina humana endógena. La eritropoyetina también afecta la liberación de reticulocitos desde la médula ósea hacia el torrente sanguíneo, donde maduran como eritrocitos. La droga esta aprobada para la anemia relacionada a la quimioterapia, diálisis crónica y terapia con zidovudine (AZT). Entre los productos comerciales para este tipo de medicamento encontramos a Epogen® y Procrit® (Williams y Gettinger, 2006). La darbepoyetina alfa, una proteína eritropoyética recombinante, fue primero aprobada para el tratamiento de la anemia asociada con enfermedad renal crónica. Ahora, está autorizada para el tratamiento de la anemia inducida por la quimioterapia en pacientes con malignidades no mieloides. El medicamento Aranesp® es el nombre comercial de este producto biotecnológico.

Estudiaremos en esta sección la droga de factor de crecimiento becaplermin cuyo nombre comercial es Regranex®. El factor de crecimiento derivado de plaquetas endógenas aumenta la proliferación de células que reparan las úlceras y forman tejido de granulación. Este factor promueve el agrupamiento quimotáctico y la proliferación de las células que participan en la reparación de las úlceras y aumentar la granulación. Becaplermin es un factor de crecimiento derivado de plaquetas recombinante humano para el tratamiento tópico complementario para úlceras diabéticas, provocadas por presión, de las extremidades bajas que se extienden hacia el tejido subcutáneo o más allá

y tienen suficiente suplido de sangre (Akopian et al. , 2006). Es razonable asumir que sería útil en el tratamiento complementario del cuidado de úlcera por presión.

Plantaremos en esta sección los productos biotecnológicos derivados de la hormona del crecimiento. La glándula pituitaria secreta la hormona del crecimiento humana (hGH, por sus siglas en inglés), la cual estimula el crecimiento. Se estima que aproximadamente 15,000 niños americanos están deficientes de la hGH y consecuentemente como adultos no alcanzarán una estatura normal. Protropin® cuyo nombre genérico es somatrem, es una cadena simple de polipéptido biosintética de 192 amino ácidos producida por el ADN-r en la *E. Coli*. Esta droga tiene un amino ácido (metionina) más que la hormona de crecimiento humana natural. Humatrope® cuyo nombre genérico es somatropina, es biosintéticamente producido por otro proceso de ADN-r, posee una secuencia de amino ácidos idéntica a la hormona de crecimiento humana natural. Esta hormona estimula el crecimiento linear afectando las áreas de crecimiento de los cartílagos en los huesos largos (Weise y Nahata, 2004). También estabiliza el crecimiento aumentando el número y tamaño de las células músculo-esqueléticas, influenciando el tamaño de los órganos e incrementando la masa de las células rojas a través de la estimulación de la eritropoyetina.

Otros de los grupos de drogas biotecnológicas que analizaremos serán los interferones. En 1957, dos científicos británicos, Alick Isaacs y Jean Lindenmann, encontraron que las células de un embrión de gallina infectado liberaban una glucoproteína producida de forma natural que provocaba que las células no infectadas resistieran la infección viral (Allen et al., 2005). Ellos llamaron a este factor interferón porque aparentaba interferir con la transmisión de la infección. Más tarde, demostraron que el interferón no activaba al virus directamente pero convertía a las células huéspedes resistentes a la multiplicación viral.

El Betaseron® cuyo nombre genérico es interferón beta -1B (IFNB, por sus siglas en inglés) es un interferón tipo 1 hecho con la *E. Coli* utilizando la tecnología recombinante; éste difiere del interferón natural beta por la sustitución de un residuo de serina por una cisteína en la posición 17. Esta manipulación aumenta la estabilidad de la droga mientras retiene la actividad específica del interferón natural beta. IFNB es efectivo en el tratamiento de los pacientes con recaídas de esclerosis múltiple, una enfermedad demielinante inflamatoria del sistema nervioso central. Por otro lado Avonex® (interferón beta-1A), fue aprobado para el uso en la terapia de esclerosis múltiple en 1996, tres años luego que el interferón beta-1B fuera aprobado (Goodin et al., 2007). Esta droga reduce la progresión de la incapacidad física y disminuye la frecuencia de las exacerbaciones clínicas de la enfermedad.

En el grupo de las drogas biotecnológicas comentaremos en esta parte sobre las interleuquinas. Originalmente, se pensó que las interleuquinas (ILs, por sus siglas en inglés) vigilan las interacciones entre las células blancas de la sangre, componentes claves en el sistema inmune. Ahora, sin embargo, se conoce que estas sustancias afectan una amplia variedad de tipos de células. La mayoría del interés clínico está centrado en la IL-1, secretada primariamente por complejo monocito-macrófago que activa a las células

T y B y la IL-2, secretada por la célula T que apoya el crecimiento y la diferenciación de las células T y B. Se conocen al momento 14 tipos de interleuquinas.

Proleukin® (aldeleukin) es sintéticamente producido por el proceso de ADN-r que envuelve la ingeniería genética con *E. Coli*, conteniendo un análogo del gen humano de IL-2. Está aprobada para el tratamiento del carcinoma renal metastático en adultos, melanomas y enfermedades de inmunodeficiencia primaria asociado a las células T defectuosas. Aldeleukin está siendo investigada en la Fase II de las pruebas clínicas de eficacia con zidovudine para VIH.

Anakinra® (kineret) aprobada en noviembre de 2001, es un antagonista del receptor de IL-1 recombinante (Kubota y Koike, 2007). La droga compite por la unión del receptor IL-1, de ese modo bloquea la acción biológica de la IL-1. Anakinra® es una forma no glucosilada humana de la IL-1ra, la cual ocurre naturalmente pero en cantidades insuficientes para competir con los niveles elevados de la IL-1 en el área sinovial. Está indicada para utilizarse en pacientes mayores de 18 años que hayan sido tratados sin éxito al menos con una de las drogas antirreumática modificada. Por otro lado, Neumaga® (oprelvekin) es un recombinante humano IL-11 (rhIL-11), que es una citoquina multifuncional usado principalmente como un factor trombopoyético de crecimiento. La IL-11 interacciona con sus respectivos receptores en la superficie de las células progenitoras mieloides para estimular la producción de los megacariocitos y las plaquetas. Oprelvekin fue aprobado específicamente para la prevención de la trombocitopenia severa y la transfusión de plaquetas luego de la mielosupresión por quimioterapia en pacientes con malignidades no mieloides.

Estudiaremos en esta sección uno de los grupos de drogas biotecnológicas con el mayor número de fármacos incluidos: los anticuerpos monoclonales (MAbs, por sus siglas en inglés). Históricamente, los MAbs se usan en los laboratorios diagnósticos, terapias directas, inmunología y equipos de pruebas en el hogar. En los años 80, los monoclonales se esperaban que proveyeran un gran potencial en la terapia de tumores y en la inmunomodulación. En años recientes un número considerable de monoclonales han sido introducidos a la práctica clínica. Éstos, han superado problemas que surgieron con las primeras drogas introducidas en el mercado en los 90. Los MAbs son anticuerpos purificados producidos por una fuente de células clonadas. Estas sustancias son creadas para reconocer y unirse a un antígeno específico. De esta manera, un MAb puede identificar una proteína particular o célula que tenga el rasgo antigénico específico.

Humira® (adalimumab) fue aprobado por la FDA temprano en el 2003, para reducir los signos y síntomas en pacientes con artritis reumatoide quienes no hayan respondido a tratamientos previos con metotrexato y otras drogas anti-reumática modificantes (Kivitz y Segurado, 2007). Simulec® (basiliximab) es un antagonista del receptor IL-2. Está indicado para la profilaxis de rechazo agudo en pacientes con trasplante renal. Zenapax® (daclizumab) es un MAb de IgG1 human inmunosupresivo producido por la tecnología del ADN-r, que se une específicamente en la unidad alfa con el receptor de alta afinidad humana que está expresado en la superficie de los linfocitos activos. Al

igual que Humira® está indicado en la profilaxis de rechazo agudo en pacientes con trasplante renal.

Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicin) identifica a las células leucémicas mieloide, dejando al precursor pluripotente de las células madres ileso y es menos tóxico que los fármacos daunorubicin y citarabine. Fue la primera droga específicamente aprobada para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda recurrente. Zevalin® (ibritumomab tiuxetan) fue aprobada por la FDA en febrero de 2002, y es el primer anticuerpo comercial disponible radiotulado para la terapia del cáncer. Está indicado para el tratamiento de pacientes con recaída en el linfoma no Hodgkin (Schaefer-Cutillo, Friedberg y Fisher, 2007). Remicade® (infliximab) es la única droga especializada aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, que es una inflamación de los intestinos. Orthoclone OKT3® (muromonab-CD3) es un MAb que reacciona con la molécula T3 unida al receptor del antígeno en la superficie de la membrana de los linfocitos T humanos. Usualmente es combinada con azatioprina ciclosporina y/o corticoesteroides para prevenir el rechazo agudo del trasplante renal.

Xolair® (omalizumab) es el primer anticuerpo terapéutico humano para el tratamiento del asma y la primera terapia aprobada designada para identificar la IgE en el manejo del asma. Synagis® (palivizumab) es un MAb (IgG<sub>1k</sub>) producido por la tecnología del ADN recombinante, dirigido hacia el epítipo en el lugar antigénico A de la proteína F del virus sincitial respiratorio (RSV, por sus siglas en inglés). Esta droga demuestra neutralización y actividad inhibitoria de fusión contra el RSV y es utilizada para prevenir serias enfermedades del tracto respiratorio bajo causado por el RSV en niños. En noviembre de 1997, Rituxan® (rituximab) fue el primer MAb aprobado para tratar el cáncer. OncoScint CR/OV-In® (satumomab pentetide) es un agente diagnóstico de imagen que es indicado para determinar la extensión y localización de la enfermedad maligna extrahepática en pacientes con carcinoma colorectal u ovárico conocido. En septiembre de 1998, Herceptin® (trastuzumab) se convirtió en el segundo MAb aprobado para tratar el cáncer. Está indicado en el tratamiento del cáncer de seno metastático.

Esta sección la dedicaremos a los activadores del plasminógeno de tejido. Estas sustancias son producidas en cantidades pequeñas en la mucosa interna de los vasos sanguíneos y por pared muscular del útero. Éstas, previenen la coagulación de sangre anormal convirtiendo el plasminógeno, un componente de la sangre, en la enzima plasmina, la cual degrada a la fibrina, el principal constituyente de un coágulo de sangre. Activase® (alteplase) y Retavase® (reteplase) son ejemplos de esta categoría biotecnológica y se producen por el ADN-r, y son utilizadas en el manejo de infarto del miocardio agudo, apoplejía isquémica aguda y embolia pulmonar (Meretoja y Tatlisumak, 2006).

El último grupo de fármacos biotecnológicos que plantearmos serán las vacunas. La ingeniería genética para estas drogas utiliza una copia sintética de la capa proteica de un virus para que el sistema inmune prepare una respuesta protectora. Esta técnica evita el uso de virus vivos y minimiza el riesgo de causar con la vacuna, la enfermedad que se desea prevenir. Energix-B® y Recombivax® (vacuna de hepatitis B) son indicadas para



la inmunización de personas de todas las edades contra la infección causada por los tipos de virus de la hepatitis B. HibTITER®, PedavaxHIB® y ProHIBiT® (vacuna conjugada “Haemophilus” B) son vacunas que usan una nueva tecnología, enlaces covalentes entre el polisacárido capsular del *haemophilus influenzae* tipo B y el toxoide de difteria, la proteína de difteria CRM<sub>197</sub> o el complejo de proteína exterior de la membrana de la *Neisseria meningitidis*, para producir un antígeno que convierte el antígeno independiente T al antígeno dependiente T. La proteína acarrea su propio determinante antigénico como también el provocado por el enlace covalente polisacárido. De esta manera, el polisacárido teóricamente está presente en el antígeno T dependiente, resultando en ambos, un aumento en la respuesta de anticuerpos y la memoria inmunológica.

Como hemos visto el avance en las tecnologías biotecnológicas ha provocado un aumento significativo en el número de medicamentos clasificados en esta nueva tendencia terapéutica. No hay duda que le proveen al personal clínico nuevas alternativas de tratamiento para muchas enfermedades. Este crecimiento puede ser avalado por la excelente bonanza económica que experimentaron las industrias farmacéuticas biotecnológicas en el año 2006.

Según Mccoy (2007), “para 15 de las compañías biotecnológicas más importantes, el año 2006, fue uno muy bueno. Los ingresos para ese grupo aumentaron en un 41.2% con un 24.2% de ganancias. Donde el margen de ganancia combinado fue de 25.1% comparado con el 22.1% de 2005”. Para ampliar aún más la realidad del crecimiento en la industria biotecnológica farmacéutica analizaremos varios datos adicionales. Arthur D. Levinson, Presidente Ejecutivo de Genetech, señaló que “la compañía recibió de parte de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) la aprobación de 8 nuevos productos biotecnológicos” (Mccoy, 2007). Por otro lado, Amgen, la compañía biofarmacéutica más grande, reportó para el 2006, unas ganancias de \$14.3 billones, un aumento de 14.8% comparado con el 2005. Basado en esta tendencia, Amgen espera continuar con su crecimiento para el 2007, y anticipan unas ganancias entre \$15.4 a \$16.0 billones.

El futuro de los productos biotecnológicos es amplio, interesante y halagador. Se espera el desarrollo de más drogas farmacéuticas basadas en la proteína como resultado de las modernas estrategias biotecnológicas, incluyendo el desarrollo de genes artificiales (Allen et al., 2005). Estos medicamentos con base proteica presentan retos únicos como la inestabilidad intrínseca, propiedades metabólicas multifacéticas y la limitada absorción gastrointestinal. Sus problemas incluyen la variable penetración de los tejidos y la toxicidad relacionada a la estimulación de una reacción inmune o alérgica.

La investigación también estará dirigida al descubrimiento de nuevos métodos de transporte para los agentes farmacéuticos. Entre estos sistemas se incluyen las rutas transdermal y nasal, otras formas inyectables y tabletas orales para proteínas pequeñas. Una de las estrategias para trabajar será el encapsular el compuesto proteico en un complejo lípido (liposoma), para eliminar la inestabilidad causada por los ácidos gástricos en los productos biotecnológicos orales. Otra estrategia tiene que ver con la distribución de proteínas extremadamente tóxicas hacia las células de tumores. Con esta

prodroga, anticuerpos con sensibilidades específicas (por ejemplo los MAbs) son fusionados a las proteínas tóxicas para luego ser administrado por la vía intravenosa. La proteína fusionada es transportada a la célula de cáncer específica, donde la molécula funcional puede provocar la muerte de la célula. Sin duda esto sería un avance monumental en la guerra contra el cáncer.

## Conclusión

El estudio de las drogas biotecnológicas para utilizarse en el campo clínico a comenzado a encontrar soluciones donde anteriormente no las había para condiciones de salud críticas y peligrosas. El conocimiento del genoma humano es la espina dorsal de esta ciencia y tiene su base en la descripción de los genes que controlan nuestras características anatómicas y fisiológicas. Estudiar el ADN y el ARN le ha permitido a los investigadores desarrollar varias técnicas para poder crear medicamentos con rasgos específicos y que éstos intervengan en los distintos lugares celulares donde existen los problemas que causan las enfermedades y trastornos humanos.

Son varias las técnicas que se han descubierto con estos propósitos. El ADN recombinante (ADN-r) es una tecnología que tiene la habilidad de hidrolizar selectivamente una población de moléculas de ADN con un número de endonucleasas, promociona la técnica de unir dos moléculas diferentes de ADN. Con la tecnología del ADN-r, los científicos pueden usar células no humanas para manufacturar proteínas idénticas a las producidas por las células humanas. Este proceso ha permitido que los científicos produzcan moléculas naturalmente presentes en el cuerpo humano en grandes cantidades, anteriormente difícil de obtener por fuentes humanas.

La tecnología de pruebas del ADN se utiliza en el diagnóstico de enfermedades. Ésta usa pequeños pedazos de ADN para buscar en una célula, infección viral o defectos genéticos. Las investigaciones de ADN tienen aplicación en las pruebas de enfermedades infecciosas, cáncer, defectos genéticos y susceptibilidad a enfermedad. A través del desarrollo de la tecnología del hibridoma fue posible producir anticuerpos mono-específicos en cantidades ilimitadas. Éstos son construidos por la fusión de los linfocitos beta, estimulados por antígenos específicos, con células de mieloma inmortales. Los hibridomas resultantes se pueden mantener en cultivos y producir grandes cantidades de anticuerpos. Vale destacar que esta técnica trae como consecuencia la elaboración del mayor número de drogas biotecnológicas.

La terapia del gen es un proceso en el cual el material genético exógeno es transferido en las células somáticas para corregir un defecto heredado o adquirido de un gen. También, intenta introducir una nueva función o propiedad en las células. Entre las enfermedades tratadas con esta terapia se incluye a la fibrosis quística, hemofilia, anemia drepanocítica y la diabetes. La reacción en cadena de la polimerasa envuelve una sustancial amplificación de la secuencia de ácidos nucleicos específica de un gen. Este proceso permite que los investigadores puedan tener millones de copias de una secuencia específica de ADN sin la necesidad de bacterias.

El bloqueo de nucleótido y la tecnología anti-sentido se enfocan en el estudio de la función de proteínas específicas y la expresión intracelular. La introducción de ácidos nucleicos anti-sentido en las células ha proveído nuevas ideas para explorar como las proteínas, cuyas expresiones han sido selectivamente reprimidas en la célula, funcionan dentro de esta célula. Otra meta es arrestar la expresión disfuncional del ARNm y el ADN y controlar los procesos de las enfermedades. La tecnología del péptido identifica

las moléculas de polipéptidos que puedan imitar proteínas grandes. La intención de la técnica es permitir obtener productos relativamente sencillos que puedan ser estables y fáciles de producir.

La clasificación de los medicamentos biotecnológicos tiene varios grupos farmacológicos donde sobresalen los agentes anticoagulantes, drogas anti-sentido, factores de coagulación, factores estimulantes de colonias, eritropoyetinas, factores de crecimiento, productos derivados de la hormona del crecimiento, interferones, interleuquinas, anticuerpos monoclonales, activadores del plasminógeno de tejido y las vacunas. Estos productos biotecnológicos intervienen en enfermedades o condiciones de la salud como, cáncer, anemia, hemofilia, hepatitis, meningitis, desórdenes cardiacos, hemorragias, VIH y SIDA, fallo renal, esclerosis múltiples, desórdenes de la sangre entre otros.

La industria farmacéutica biotecnológica está en pleno desarrollo y con unas expectativas muy amplias en el desarrollo de nuevas y mejores drogas para combatir enfermedades que hoy día siguen siendo un gran problema en términos de salud pública. Es por eso que el futuro para esta tendencia investigativa es uno de mucho estudio, compromiso y dedicación, pero con la esperanza de poder encontrar soluciones clínicas que mejoren significativamente la calidad de vida de muchos pacientes necesitados.

## Bibliografía

Allen, L., Popovich, N., Ansel, H. (2005), *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Baltimore: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Akopian, G., Nunnery, S., Piangenti, J., Rankin, P., Rinoie, C., Lee, E., Alexander, M. (2006) Outcomes of conventional wound treatment in a comprehensive wound center. *The American Surgeon*, 72 (4), 314-317. Obtenido el 24 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Apte, S., Vadhan-Raj, S., Cohen, L., Bassett, R., Gordon, I., Levenback, C., Ramirez, P., Gallardo, S., Patenia, R., García, M., Iyer, R., Fredman, R. (2006). Cytokines, GM-CSF and IFN $\gamma$  administered by priming and post-chemotherapy cycling in recurrent ovarian cancer patients receiving carboplatin. *Journal of Translational Medicine*, 4, 16. Obtenido el 24 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Baumann, R. (2007). *Microbiology with Diseases by Taxonomy*, San Francisco: Pearson Education Inc.

Becker, Y. (2007). HIV-1 gp41 heptad repeat 2 (HR2) possesses an amino acid domain that resembles the allergen domain in *Aspergillus fumigatus* Asp f1 protein: review, hipótesis and implications. *Virus Genes*, 34 (3), 233-240. Obtenido el 25 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Booth, C., Hershfield, M., Notarangelo, L., Buckley, R., Hoenig, M., Mahlaoui, N., Cavazzana-Calvo, M., Aiuti, A., Gaspar, H. (2007). Management options for adenosine deaminase deficiency; proceedings of the EMBT satellite workshop (Hamburg, March 2006). *Clinical Immunology*, 123 (2), 139-147. Obtenido el 24 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Dolan DNA Learning Center. (2007). *Gene Almanac*, Obtenido desde <http://www.dnac.org/ddnalc/resorces/pcr.html> el 28 de abril de 2007.

Downward, J. (2006). Cancer biology: signatures guide drug choice. *Nature*, 439 (7074), 274-275. Obtenido el 28 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Fortin, C., Joly, V. (2004). Efavirenz for HIV-1 infection in adults: an overview. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2 (5), 671-684. Obtenido el 24 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Gardlund, B. (2006). Activated protein C (Xigris) treatment in sepsis: a drug in trouble. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 50 (8), 907-910. Obtenido el 25 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Gooding, D., Forman, E., Hurwitz, B., O'Connor, P., Oger, J., Reder, A., Stevens, J., (2007). Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 68 (13), 977-984. Obtenido el 23 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Kaus-Drbeck, M., Czapinska, H., Sokolowaka, M., Tamulaitis, G., Szczepanowski, R., Urbanke, C., Siksnys, V., Bochtler, M. (2007). Restriction endonucleases MvaI is a monomer that recognizes its target sequence asymmetrically. *Nucleic Acids Research*, 35 (6), 2035-2046. Obtenido el 25 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Kivitz, A., Segurado, O. (2007). Humira pen: a novel autoinjection device for subcutaneous injection of the fully human monoclonal antibody adalimumab. *Expert Review of Medical Devices*, 4 (2), 109-116. Obtenido el 24 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Kubota, T., Koike, R. (2007). Biological and clinical aspects of Muckle-Wells syndrome. *Japanese Journal of Clinical Immunology*, 30 (2), 114-122. Obtenido el 24 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Lindemann, W., Richter, S., Schilling, M. (2005). Hirudin-based anticoagulant surgery during isolated limb perfusion in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Melanoma Research*, 15 (4), 287-290. Obtenido el 22 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Louie, S., Aminimanizani, A., Patel, P. (2003). *Handbook of Pharmaceuticals Biotechnology*, Chapter 7, New York, London, Oxford: Pharmaceutical Products Press.

Louis, S., Patel, P. (2003). *Handbook of Pharmaceuticals Biotechnology*, Chapter 1, New York, London, Oxford: Pharmaceutical Products Press.

Malizia, A., Vioreanu, M., Doran, P., Powderly, W. (2007). HIV1 protease inhibitors selectively induce inflammatory chemokine expression in primary human osteoblasts. *Antiviral Research*, 74 (1), 72-76. Obtenido el 28 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

McCoy, M. (2007). Biotech Milestones. *Chemical & Engineering News*, 85 (9), 37-38.

Meretoja, A., Tatlisumak, T. (2006). Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke- basic concepts. *Current Vascular Pharmacology*, 4 (1), 31-44. Obtenido el 24 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Olsen, N., Moore, J., Aune, T. (2004). Gene expression signatures for autoimmune disease in peripheral blood mononuclear cells. *Arthritis Research & Therapy*, 6 (3), 120-128. Obtenido el 27 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Ozawa, H., Murai, Y., Ozawa, T. (2003). A 50- year history of new drugs in Japan-the development and progress of anti-diabetic drugs and the epidemiological aspects of diabetes mellitus. *The Journal of Japanese History of Pharmacy*, 38 (1), 11-27. Obtenido el 25 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Pollmann, H., Externest, D., Ganser, A., Eifrig, B., Kreuz, W., Lenk, H., Pabinger, I., Schramm, W., Schwartz, T., Zimmermann, R., Zavazava, N., Oldenburg, J., Klamroth, R. (2007). Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (Refacto) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia: The Oficial Journal of the World Federation of Hemophilia*, 13 (2), 131-143. Obtenido el 27 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Pyles, R., Higgins, D., Chalk, C., Zalar, A., Eiden, J., Brown, C., Van Nest, G., Stanberry, L. (2002). Use of immunostimulatory sequence-containing oligonucleotides as topical therapy for genital simplex virus type 2 infection. *Journal of Virology*, 76 (22), 11387-11396. Obtenido el 28 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Schaefer-Cuttillo, J., Fiedberg, J., Fisher, R. (2007). Novel concepts in radioimmunotherapy for non-Hodkin's lymphoma. *Oncology*, 21 (2), 203-212. Obtenido el 27 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Tyndall J., Sandilya, R. (2005). GPCR agonists and antagonists in the clinic. *Medicinal Chemistry*, 1 (4), 405-421. Obtenido el 28 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Wallis, T. (2002). Careers in Biotech: inventing the future. *Career World*, 30 (6), 6-11. Obtenido el 18 de abril de 2007, desde la base de datos de EBSCOHost Academic Search Elite.

Wang, Y., Lamarche, B., Tsai, M. (2007). Human DNA Ligase IV and the Ligase IV/XRCC4 Complex: Analysis of Nick Ligation Fidelity. *Biochemistry*, 46(17), 4962-4976. Obtenido el 27 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Weise, K., Nahata, M. (2004). Growth hormone use in children with idiopathic short stature. *The Annals of Pharmacotherapy*, 38 (9), 1460-1468. Obtenido el 27 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Williams, A., Gettinger, A. (2006). Transfusion therapy in the intensive care unit. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 19 (2), 127-131. Obtenido el 26 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.

Wintergerst, U., Gruber, R., Grimbacher, B. (2005). Treatment of primary immune defects. *MMW Fortschr Medicine*, 147 (5), 32-35. Obtenido el 28 de abril de 2007, desde la base de datos de First Search: Medline Detailed Record.



## Auto-Examen

1. La definición de biotecnología en la que fue basada la discusión de esta asignatura la expresa el siguiente contenido:
  - a. el uso de tejidos de cultivo, células vivas o enzimas celulares para producir un producto definido.
  - b. abarca cualquier técnica que utilice organismos vivos (por ejemplo, microorganismos) en la producción y modificación de productos.
  - c. el estudio biológico de los organismos vivos en la industria farmacéutica.
  - d. el uso de tejidos de cultivo, células vivas o enzimas celulares para producir un producto definido.
  
2. Identifica la primera droga sintetizada como proteína recombinante terapéutica.
  - a. hormona del crecimiento
  - b. factor de coagulación
  - c. insulina humana
  - d. anticoagulante
  
3. La manipulación científica del ADN ha sido la base fundamental en el desarrollo de la biotecnología farmacéutica. El siguiente par de científicos describieron su modelo del ADN como una doble hélice, dos cadenas de ADN entrelazadas entre sí en forma de espiral.
  - a. Bronsted y Lowry
  - b. Lewis y Arrhenius
  - c. Allen y Bauman
  - d. Watson y Crick
  
4. La tecnología del ADN recombinante (ADN-r) permite a los científicos :
  - a. usar células no humanas para manufacturar proteínas idénticas a las producidas por las células humanas.
  - b. usar células de animales domésticos para sintetizar proteínas parecidas a las células humanas.
  - c. usar células no humanas para producir proteínas funcionales.
  - d. usar células humanas para sintetizar proteínas semejantes a las producidas por las células humanas.

5. Este proceso biotecnológico envuelve una sustancial amplificación de la secuencia de ácidos nucleicos específica de un gen.
  - a. Anticuerpos monoclonales
  - b. Reacción en cadena de la polimerasa
  - c. Bloqueo de nucleótido
  - d. ADN-r
  
6. La siguiente técnica se utiliza favorablemente en el tratamiento de la fibrosis cística, hemofilia, anemia drepanocítica y la diabetes
  - a. Terapia anti-sentido
  - b. Terapia del gen
  - c. ARN-m
  - d. ADN-t
  
7. La intención de la siguiente técnica es permitir obtener productos relativamente sencillos que puedan ser estables y fácil de producir.
  - a. Bloqueo de nucleótido
  - b. ADN-r
  - c. Tecnología del péptido
  - d. ARN-m
  
8. Droga anti-sentido inyectable, aprobada para el tratamiento local del citomegalovirus (CMV) en pacientes con VIH que son intolerantes o tienen contraindicaciones con otros tratamientos para la retinitis causada por CMV.
  - a. Vitravene®
  - b. Refludan®
  - c. Xolair®
  - d. Humira®
  
9. Los siguientes medicamentos pertenecen al grupo de las drogas biotecnológicas de los factores de coagulación, EXCEPTO:
  - a. Recombinate®
  - b. Kogenate®
  - c. Refacto®
  - d. Fuzeon®

10. La darbepoyetina alfa, una proteína eritropoyética recombinante, fue primero aprobada para el tratamiento de la anemia asociada con enfermedad renal crónica. Ahora, está autorizada para el tratamiento de la anemia inducida por la quimioterapia en pacientes con malignidades no mieloides. El nombre comercial para esta producto biotecnológico es el siguiente:
- Epogen®
  - Sustiva®
  - Mylotarg®
  - Aranesp®
11. Fármaco que es un factor de crecimiento derivado de plaquetas recombinante humano para el tratamiento tópico complementario para úlceras diabéticas, provocadas por presión, de las extremidades bajas que se extienden hacia el tejido subcutáneo o más allá y tienen suficiente suplido de sangre.
- Procrit®
  - Protropin®
  - Regranex®
  - Neupogen®
12. Las drogas interferón beta 1-A e interferón beta 1-B se utilizan en la terapia clínica de la enfermedad esclerosis múltiple.
- Cierto
  - Falso
13. Estas sustancias son creadas para reconocer y unirse a un antígeno específico. De esta manera, pueden identificar una proteína particular o célula que tenga el rasgo antigénico específico.
- ADN-r
  - MAbs
  - ARN-m
  - IL-1
14. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal de IgG1 humana inmunosupresivo producido por la tecnología del ADN-r, que se une específicamente en la unidad alfa con el receptor de alta afinidad humana que está expresado en la superficie de los linfocitos activos.
- Zenapax®
  - Humira®
  - Anakinra®
  - Herceptin®

15. Los fármacos alteplase y reteplase se clasifican como activadores de plasminógeno de tejido.
- Cierto
  - Falso
16. La ingeniería genética para estas drogas utiliza una copia sintética de la capa proteica de un virus para que el sistema inmune prepare una respuesta protectora.
- toxoides
  - interleuquinas
  - péptidos fisiológicos
  - vacunas
17. Primer anticuerpo terapéutico humano para el tratamiento del asma y la primera terapia aprobada designada para identificar la IgE en el manejo del asma.
- palivizumab
  - rituximab
  - omalizumab
  - trastuzumab
18. Las siguientes vacunas usan una nueva tecnología, enlaces covalentes entre el polisacárido capsular del *haemophilus influenzae* tipo B y el toxoide de difteria, la proteína de difteria CRM<sub>197</sub> o el complejo de proteína exterior de la membrana de la *Neisseria meningitidis*, para producir un antígeno que convierte el antígeno independiente T al antígeno dependiente T, EXCEPTO:
- PedavaxHIB®
  - Recombivax®
  - HibTITER®
  - ProHIBiT®
19. La compañía biofarmacéutica reconocida como la más grande en el mundo biotecnológico terapéutico es:
- Amgen
  - Genetech
  - Bristol Myers
  - Eli Lilly
20. El margen de ganancia combinado entre las 15 compañías biotecnológicas más importante del mundo para el 2006 fue de :
- 27.3%
  - 28.2%
  - 29.2%
  - 25.1%

## Clave de Respuestas

1. b
2. c
3. d
4. a
5. b
6. b
7. c
8. a
9. d
10. d
11. c
12. a
13. b
14. a
15. a
16. d
17. c
18. b
19. a
20. d