Proteínas recombinantes terapéuticas

Proteínas recombinantes terapéuticas, una esperanza contra enfermedades crónicas.
Archivo: Biotecnología

Dra. Norma Adriana Valdez-Cruz / adri@ibt.unam.mx
Dr. Octavio Tonatiuh Ramírez Reivich / tonatiuh@ibt.unam.mx
Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Cuernavaca.
Dr. Mauricio Alberto Trujillo-Roldán / matrujil@unalmed.edu.com
Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma México.

Las proteínas recombinantes terapéuticas (PRT) son complejas y son usadas en el campo de la medicina para el tratamiento de diversas enfermedades crónicas o deficiencias hereditarias. Las PRT son producidas mediante la tecnología del ADN recombinante, la cual ha permitido conocer y separar los genes codificantes para las proteínas de interés, que posteriormente son transferidos a diferentes hospederos u organismos diferentes a los nativos. Entre las células hospederas más usadas para producir PRTs en la industria, se encuentran las bacterias (Escherichia coli), levaduras (Saccharomyces cereviceae) células de insecto (Spodoptera frugiperda- 9) y células de mamífero (p.e. células de ovario de hamster chino (CHO).

Actualmente, se desarrollan nuevos y mejores sistemas de expresión; como nuevos vectores con elementos genéticos adicionales, cepas mutantes que asimilan nutrientes eficientemente aumentando la producción de PRT y/o reduciendo la producción de compuestos tóxicos que afecten su producción o líneas celulares mejoradas mediante ingeniería genética. Las PRT en general son producidas mediante diferentes procesos productivos. La serie de pasos fundamentales para obtenerlas son: tener un gen que codifique para la proteína de interés, un hospedero que realice las modificaciones que se requieran para obtener una proteína funcional, que la proteína sea expresada a las concentraciones requeridas, un proceso de producción, un método de separación y purificación, un sistema de estabilización, y finalmente la formulación.

Las PRT o biofármacos, se han convertido rápidamente en productos clave para las industrias farmacéuticas, pues las ventas globales en el 2007 fueron cercanas a los 79 mil millones de dólares americanos, lo que representa entre el 10 al 15% del mercado de los fármacos; para el 2020 se prevén ventas de hasta 200 mil millones de dólares americanos. En nuestros días, más de 150 biofármacos se encuentran en el mercado y más de 400 se encuentran en pruebas clínicas, además de muchos otros en desarrollo. Entre las más vendidas se encuentran las proteínas hematopoyéticas (23%) y los anticuerpos monoclonales (20%). Otras proteínas tienen también altos porcentajes de venta son las citocinas (19%), antitrombinas (11%), vacunas (11%), proteínas plasmáticas (6%) e insulina (5%).

En el mercado cerca del 30% de las PRT “sencillas” como algunas citoquinas, son producidas en bacterias teniendo rendimientos del 30% de proteína total. Estas células son ampliamente usadas debido a su rápido crecimiento, baja labilidad al estrés mecánico, altas productividades y escalamiento sencillo. Por otro lado, cerca del 60% de PRT aprobadas por la FDA, son producidas en células CHO, ya que presentan la capacidad de plegar proteínas y realizar modificaciones postraduccionales, produciendo proteínas altamente similares a las humanas, asegurando su eficacia y funcionalidad.

Entre las proteínas más novedosas y de gran futuro están los anticuerpos monoclonales, usados en el tratamiento y diagnósticos del cáncer, en la terapéutica de neoplasias malignas hematopoyéticas y tumores sólidos, tratamiento de artritis reumatoide, prevención del rechazo agudo de transplante de riñón y asma. Entre los anticuerpos monoclonales que se encuentran en el mercado están aquellos quiméricos que se utilizan como biofármacos anti-cáncer, cuyo blanco es el receptor de superficie CD20 común para varios subtipos de Linfomas no Hodgkin, en linfomas pobremente diferenciados y en leucemias linfoides. Otra proteína ampliamente utilizada en la terapia humana es la eritropoyetina humana recombinante (r-hu-Epo) la cual se utiliza en el tratamiento de enfermedades como la insu ciencia crónica del riñón, anemias asociadas con estados malignos, anemia en neonatos, anemia crónica asociada a artritis reumatoide (ACD), anemia después de trasplante de médula ósea, anemia aplásica, síndrome mieloplásico y varias enfermedades relacionadas con la hemoglobina. La eritropoyetina es un regulador humoral de la eritropoyesis, que actúa como estimulador de la producción de eritrocitos, principalmente en el riñón y en el hígado.

Hoy en día, diferentes centros de investigación se encuentran buscando, analizando y caracterizando nuevas proteínas recombinantes que puedan ser utilizadas en la terapia de diferentes enfermedades. Otros grupos nos hemos especializado en entender y mejorar de forma racional los procesos productivos de las PTR. Las grandes compañías farmacéuticas invierten sumas millonarias en la investigación y desarrollo de nuevas PTR, con lo que buscan acrecentar su portafolio de biofármacos para uso humano y veterinario. Mientras que otras empresas se han comenzado a enfocar en la producción de biogenéricos como es el caso de varias empresas mexicanas especializadas en la producción de PTR genéricos con altos estándares de calidad.

La Dra. Norma Adriana Valdez-Cruz, es investigadora del Depto. De Medicina Molecular y Bioprocesos del Instituto de Biotecnología (IBt) de la UNAM. Obtuvo su doctorado en 2004 en el IBt-UNAM en Ciencias Bioquímicas. Hizo un postdoctorado en la Corporación para investigaciones Biológicas en Colombia, en la Universidad de Sussex en Inglaterra, y en Probiomed S.A de C.V. en México.
El Dr. Mauricio Alberto Trujillo-Roldán, es investigador del departamento de Inmunología y Jefe de la Planta Piloto del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Además es profesor, investigador, editor de revistas internacionales y consultor de empresas nacionales. Obtuvo su doctorado en 2003 en Ciencias Bioquímicas en el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Durante dos años fue el Jefe de cultivo celular del grupo de investigación y desarrollo de la empresa Probiomed S.A de C.V. después de haber sido Profesor Investigador de la Universidad Nacional de Colombia.
El Dr. Octavio Tonatiuh Ramírez Reivich, es el Jefe del Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos del IBt-UNAM. Obtuvo su doctorado en 1990, en la Universidad de Drexel en USA. Es Investigador, profesor, editor de revistas internacionales de alto impacto así como consultor de empresas nacionales.