

Introducción a los fármacos biológicos

E. Fernández-Cruz, D. Alecsandru y C. Rodríguez-Sainz

Servicio de Inmunología Clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Resumen. Las terapias biológicas han revolucionado el tratamiento de las patologías crónicas sistémicas en las que las alteraciones del sistema inmunológico forman parte de los mecanismos de la enfermedad. En estas enfermedades los pacientes siguen diversos tratamientos farmacológicos durante largo tiempo, lo que produce reacciones adversas serias y, en muchas ocasiones, resultados de eficacia poco satisfactorios. Debido a las investigaciones de los últimos 10 años se han introducido en la clínica fármacos biológicos que están dirigidos contra dianas específicas, como las respuestas inflamatorias e inmunopatológicas que dan lugar a la lesión tisular. Las nuevas terapias biológicas han mejorado los tratamientos actualmente disponibles debido a su mayor eficacia, rapidez de acción y mejor tolerancia.

El presente trabajo tiene como objetivo presentar una visión global y actualizada de los agentes biológicos más empleados en la práctica clínica habitual y su importancia en el manejo de las patologías inflamatorias crónicas de base inmunológica.

Palabras clave: terapias biológicas, anticuerpos monoclonales, enfermedades de base inmunológica.

INTRODUCTION TO BIOLOGICAL DRUGS

Abstract. Biological therapies have revolutionized the treatment of chronic systemic diseases in which the immune system disorders form a part of the disease mechanism. In these diseases, the patients follow different drug treatments for long periods of time that causes serious adverse reactions and often obtain unsatisfactory efficacy results. Due to the research conducted in the last 10 years, biological drugs have been introduced into the treatment that are aimed against specific targets, such as inflammatory and immunopathological responses that give rise to tissue injury. The new biological therapies have improved the currently available treatments due to greater efficacy, fast action and greater tolerability.

The present work aims to provide a global and up-dated view on the biological agents used most in the usual clinical practice and their importance in the management of the chronic immunologically based inflammatory diseases.

Key words: biological therapy, monoclonal antibodies, immunologically based diseases.

Definición

Los avances de la biología y de la genética molecular en los últimos 10 años han permitido el estudio de los mecanismos patogénicos implicados en las patologías crónicas sistémicas de base inmunológica y el desarrollo biotecnológico de fármacos biológicos. Las terapias biológicas están dirigidas específicamente contra células y moléculas que

participan en los procesos inflamatorios e inmunopatológicos de numerosas enfermedades sistémicas crónicas. Aunque en la etiología de estas enfermedades están implicados diversos factores, los avances en la investigación molecular han puesto de manifiesto el papel importante que desempeña la disregulación de las citocinas inflamatorias en su patogénesis. Las citocinas son mediadores solubles, reguladores y efectores, producidas por la activación de células del sistema inmunológico, que tienen efectos pleiotrópicos y que pueden interactuar con otros sistemas biológicos del organismo.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es la principal citocina inflamatoria junto con la interleucina 1 (IL-1), y es producido en el organismo principalmente por monocitos activados, aunque otros tipos celulares bajo diferentes estímulos pueden también sintetizarlo, como los linfocitos T, las células *natural killer* y los mastocitos. Los efectos

Correspondencia:
Eduardo Fernández-Cruz.
Servicio de Inmunología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/ Dr. Esquerdo, 46.
28007 Madrid. España.

efernandezc.hugum@salud.madrid.org

biológicos de esta molécula son diversos, debido a que prácticamente todas las células expresan sus receptores en la membrana, y son por tanto dianas biológicas. En el hígado, TNF- α potencia los efectos de las IL-1 y 6 como inductores de los reactantes de fase aguda. En el endotelio activa la expresión de moléculas de adhesión que facilitan la extravasación de leucocitos a los tejidos adyacentes, lo cual constituye la base celular de la inflamación.

Una desregulación persistente en la producción de citocinas puede llevar a una condición inflamatoria crónica sistémica. Se ha descrito asociada a algunas enfermedades sistémicas (artritis reumatoide y enfermedad de Crohn) la sobreexpresión de citocinas, como TNF- α y también se ha observado (enfermedad de Crohn) una baja expresión de citocinas, tales como la IL-10, relacionándose ambos procesos con la patogénesis de dichas enfermedades^{1,2}.

Debido a la función reguladora de las células T en la producción de citocinas implicadas en los mecanismos efectores patogénicos de las enfermedades sistémicas crónicas de base inmunológica, la inmunomodulación celular T es una diana terapéutica importante.

Los linfocitos B tienen un papel importante en la producción de anticuerpos y tienen múltiples funciones dentro del sistema inmunológico, incluyendo la activación celular T, la síntesis de citocinas y en el mantenimiento de la tolerancia³. En las enfermedades crónicas sistémicas autoinmunes, la pérdida de esta tolerancia genera una inapropiada producción de autoanticuerpos que representan un mecanismo patogénico importante, lo que hace que la depleción de las células B se esté utilizando en la actualidad como una estrategia terapéutica novedosa en ciertas patologías^{4,5}.

Las terapias biológicas incluyen todos aquellos fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas específicas como las implicadas en los mecanismos inmunopatogénicos que conducen a la inflamación y a la lesión tisular en las enfermedades inflamatorias crónicas sistémicas. Estudios recientes han demostrado su eficacia como tratamientos alternativos en las enfermedades de base inmunológica, utilizándose actualmente en la práctica clínica las siguientes moléculas: anticuerpos monoclonales anti-TNF- α (infliximab, etanercept, adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti-CD2 (alefacept), anti-CD11 (efalizumab), una proteína de fusión (abatacept) y el antagonista del receptor humano de la IL-1 (anakinra).

Se están actualmente desarrollando también otros compuestos biológicos cuyo fin es inhibir el tráfico linfocitario. Entre ellos cabe destacar los anticuerpos monoclonales contra las integrinas $\alpha 4$ (natalizumab) y $\alpha 4\beta 7$ (LDP-02)^{6,7}, así como la secuencia antisense para la molécula de adhesión intercelular ICAM-18 (ISIS 2302, alicaforsen). Existen resultados preliminares positivos con estas moléculas antiadhesión, sobre todo en pacientes con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa que deberán ser confirmados en estudios con mayor número de casos^{7,8}.

En otros ensayos se están empleando anticuerpos monoclonales contra citocinas que inducen respuestas celulares tipo Th1, tales como la IL-12, el IFN- γ y el receptor de IL-2 (daclizumab y basiliximab). Se ha utilizado también la administración de proteína recombinante humana inmunomoduladora IL-10⁹.

Historia de los fármacos biológicos

Etanercept, un anticuerpo monoclonal anti-TNF, se empleó por primera vez en estudios clínicos humanos en 1992. Los ensayos clínicos realizados demuestran que produce un beneficio significativo en los pacientes que padecen psoriasis. Etanercept se emplea también en la artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Es uno de los primeros fármacos biológicos que puede administrarse por vía subcutánea por el propio paciente mediante autoinyección. Otro anticuerpo monoclonal anti-TNF, infliximab, está en el mercado americano desde 1998 y en el mercado europeo desde 1999, apareciendo publicado el primer artículo sobre su uso en pacientes con enfermedad de Crohn en 1995¹⁰. Adalimumab se utiliza en la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica desde el año 2003. En el año 2007 ha recibido la aprobación del comité científico de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la enfermedad de Crohn severa. Adalimumab se convierte en el primer medicamento biológico autoadministrado por vía subcutánea para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti-CD20, fue desarrollado por Reff y sus colaboradores en 1994¹¹. En 1997 recibió su primera autorización por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del linfoma folicular no-Hodgkin estadio III-IV. Recientemente, en 2003, ha sido autorizado su uso en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide.

Abatacept es una proteína de fusión que pertenece a una nueva clase de fármacos biológicos que irrumpieron con éxito hace algunos años para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Anakinra, una molécula que neutraliza la actividad biológica de la IL-1, recibió la autorización para su uso en seres humanos en el tratamiento de la artritis reumatoide en el año 2002.

Alefacept es una proteína quimérica cuya autorización para uso en seres humanos por la FDA fue aprobada en el año 2003, para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas¹². Alefacept ha demostrado eficacia también en la artritis reumatoide y en artritis psoriásica^{13,14}. En Europa, todavía no ha sido autorizado su uso.

Efalizumab es el primer anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de tipo IgG1 anti-CD11a aprobado en Europa para el tratamiento de la psoriasis.

Tabla 1. Indicaciones de uso de los fármacos biológicos mencionados, autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

| <i>Infliximab</i> | <i>Etanercept</i> | <i>Adalimumab</i> | <i>Anakinra</i> | <i>Rituximab</i> | <i>Abatacept</i> | <i>Efalizumab</i> |
|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
| AR | AR | AR | AR | AR | AR | Psoriasis |
| EA | AIJ | APs | | | | |
| APs | EA | EA | | | | |
| EC | APs | | | | | |
| CU | Psoriasis | | | | | |
| Psoriasis | | | | | | |
| EC pediátrica | | | | | | |

AIJ: artritis idiopática juvenil; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; CU: colitis ulcerosa; EA: espondilitis anquilosante; EC: enfermedad de Crohn.

Estructura de los fármacos biológicos

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, 75% humano y 25% murino, de clase IgG1 que neutraliza la actividad biológica del TNF α al unirse con gran afinidad a las formas solubles y transmembrana de esta citocina e impedir la unión de ésta a sus receptores. Etanercept, una proteína de fusión que combina dos cadenas idénticas monoméricas recombinantes humanas de la porción extracelular del receptor p75 del TNF con dominios del fragmento Fc de la IgG1 humana, se une al TNF y, actuando como transportador y antagonista, lo secuestra y lo vuelve biológicamente inactivo. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. También modula la respuesta biológica inducida por el TNF, produciendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1).

Anakinra es la forma recombinante no glucosilada del antagonista del receptor humano de la IL-1 (ILRI e ILRII). La IL-1 es una citocina pro-inflamatoria clave, que interviene en muchas respuestas celulares, entre ellas aquellas que se producen en la inflamación sinovial. La IL-1 se encuentra en el plasma y el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide, y se ha indicado una correlación entre las concentraciones de IL-1 en plasma y la actividad de la enfermedad. Anakinra inhibe las respuestas producidas por la IL-1 *in vitro*, incluyendo la inducción de óxido nítrico y prostaglandina E₂ y/o la producción de colagenasa por las células sinoviales, los fibroblastos y los condriocitos.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. El dominio Fab de rituximab se une al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B, mientras que el dominio Fc actúa mediando la lisis de las células B. Los mecanismos posibles de la lisis

celular incluyen: la citotoxicidad dependiente del complemento; la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por uno o más receptores Fc γ de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK⁵, y la muerte celular por apoptosis mediante la unión del rituximab al antígeno CD20 de los linfocitos B¹¹.

Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1. Modula selectivamente una señal coestimuladora clave, que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno: el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T y una segunda señal coestimuladora. Una vía importante de coestimulación implica la unión de moléculas CD80 y CD86 en la superficie de las células presentadoras de antígeno a CD28 en los linfocitos T. Abatacept inhibe selectivamente esta vía de coestimulación mediante su unión específica a CD80 y CD86. *In vitro*, atenúa la activación de los linfocitos T humanos medida por la disminución de la proliferación y la producción de citocinas. Abatacept disminuye la producción de TNF α , interferón- γ e IL-2 por los linfocitos T.

Alefacept es una proteína quimérica que consiste en porciones de LFA3 unidas a la porción Fc de IgG. El LFA3 (antígeno 3 asociado a la función leucocitaria) es una proteína de la superficie de las células presentadoras de antígeno, que se liga a la molécula CD2 de la superficie de las células T y que es necesaria para la activación de éstas. La molécula alefacept se diseñó originalmente para interferir en la unión y transmisión de señales LFA3-CD2. Las células T activadas expresan grandes cantidades de CD2, y parece que la unión de alefacept a las células T es capaz de provocar una depleción selectiva de las células T activadas.

Efalizumab se une selectivamente a la subunidad CD11a del antígeno asociado a la función leucocitaria de tipo 1,

presente en la superficie de los linfocitos T activados, inhibiendo la unión de este último a las moléculas de adhesión intercelular 1, 2 y 3.

Áreas de utilización

La terapia biológica es actualmente una herramienta importante en el manejo de las enfermedades crónicas sistémicas de base inmunológica. Las indicaciones de uso de los fármacos biológicos descritos anteriormente y aprobados por la EMEA hasta 2007 se incluyen en la tabla 1. La utilización de los fármacos biológicos mencionados en indicaciones no aprobadas por la EMEA hasta 2007 (uso compasivo *off-label*) sobre la base de que podrían proporcionar un beneficio clínico incluyen^{15,16}:

Para infliximab: síndrome de Sjögren, polimiositis/dermatomiositis (PM/DM), vasculitis de Wegener, enfermedad de Behçet, arteritis de células gigantes/polimialgia reumática, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, sarcoidosis, enfermedad de Still en adultos, artritis idiopática juvenil (AIJ), enfermedad de Kawasaki, vasculitis crioglobulinémica, policondritis recurrente, hidrosadenitis supurativa, enfermedad celiaca, síndrome mielodisplásico, pioderma gangrenosum, eritema nodoso, síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis), enfermedad injerto contra huésped, hepatitis B/C, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), asma refractario, lupus eritematoso sistémico, amiloidosis, reticulohistiocitosis multicéntrica y pénfigo.

Para etarnecept: síndrome de Sjögren, PM/DM, vasculitis de Wegener, enfermedad de Behçet, arteritis de células gigantes, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, sarcoidosis, enfermedad de Still en adultos, vasculitis crioglobulinémica, policondritis recurrente, hidrosadenitis supurativa, pioderma gangrenosum, enfermedad injerto contra huésped, hepatitis C crónica, púrpura trombocitopénica inmune (PTI), asma refractaria, amiloidosis, reticulohistiocitosis multicéntrica, pénfigo, enfermedad de Graves y polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.

Para adalimumab: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, AIJ, enfermedad de Behçet, arteritis de Takayasu, sarcoidosis, enfermedad de Still en adultos, hidrosadenitis supurativa, pioderma gangrenosum y pénfigo.

Para rituximab: PM/DM, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes/polimialgia reumática, poliarteritis nodosa, AIJ, enfermedad injerto contra huésped, vasculitis crioglobulinémica, PTI, PTT, anemia hemolítica autoinmune, síndrome antifosfolípido, glomerulonefritis membranosa idiopática, hepatitis C asociada a glomerulonefritis, esclerosis múltiple, miastenia gravis, pénfigo, enfermedad de Graves, polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.

Recientemente, algunos casos de linfoma primario cutáneo de células B han sido tratados con éxito con inyecciones de rituximab aplicadas directamente en la lesión¹⁷⁻²⁰.

Otro fármaco biológico, omalizumab, indicado para el tratamiento del asma bronquial, se ha utilizado recientemente (indicación *off-label*) en dermatitis atópica, demostrando su utilidad en el manejo de esta patología^{21,22}. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante que se une selectivamente a la inmunoglobulina E humana.

Las nuevas terapias biológicas han mejorado sustancialmente los tratamientos actualmente disponibles de las patologías inflamatorias crónicas sistémicas de base inmunológica, debido a su mayor eficacia, rapidez de acción y mejor tolerabilidad. Las características biológicas, inmunomoduladoras y terapéuticas de los fármacos biológicos representan un gran avance en biomedicina. Por esta razón, la lista de indicaciones *off-label* de estas moléculas aumenta constantemente, abarcando un amplio espectro de patologías.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- O'Shea JJ, Ma A, Lipsky P. Cytokines and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:37-45.
- Niessner M, Volk BA. Altered Th1/Th2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reversed transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR). *Clin Exp Immunol.* 1995;101:428-35.
- Youinou P, Hillion S, Jamin C, Pers JO, Saraux A, Renaudineau Y. B lymphocytes on the front line of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2006;5:215-21.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572-81.
- Prajapati V, Mydlarski PR. Rituximab: a B-cell depletion therapy for dermatologic disease. *Skin Therapy Lett.* 2007;12:6-9.
- Marshall JK. LDP-02 (Millenium). *Curr Opin Investig Drugs.* 2001;2:502-4.
- Lanzarotto F, Carpani M, Chaudhary R, Ghosh S. Novel treatment options for inflammatory bowel disease: targeting alpha 4 integrin. *Drugs.* 2006;66:1179-89.
- Van Assche G, Rutgeerts P. Antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8:291-300.
- D'Haens G, Daperno M. Advances in biologic therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8:506-12.
- Van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology.* 1995;109:129-35.

11. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83:435-45.
12. Perlmutter A, Cather J, Franks B, Jaracz E, Menter A. Alefacept revisited: Our 3-year clinical experience in 200 patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;58: 116-24.
13. Nash P. Alefacept plus methotrexate for psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:470-1.
14. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1638-45.
15. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:e55-79.
16. Kuek A, Hazleman BL, Ostor AJ. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J*. 2007;83:251-60.
17. Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Schmid MH, Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2000;136:374-8.
18. Paul T, Radny P, Krober SM, Paul A, Blaheta HJ, Garbe C. Intralesional rituximab for cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2001;144:1239-43.
19. Roguedas AM, Watier H, Paintaud G, de Muret A, Vaillant L, Machet L. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: local and systemic efficacy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2005; 152:541-4.
20. Kerl K, Prins C, Saurat JH, French LE. Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases. *Br J Dermatol*. 2006;155(6):1197-200.
21. Scheinfeld N. Omalizumab: a recombinant humanized monoclonal IgE-blocking antibody. *Dermatol Online J*. 2005;11:2.
22. Forman SB, Garrett AB. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεpsilonRI. *Cutis*. 2007;80:38-40.