

## Terapias biológicas: ¿el futuro o solo un sueño?

¿Cuál es el futuro de la terapéutica en dermatología veterinaria? Lo que en un pasado parecía algo esotérico, hoy, nuevas investigaciones lo hacen realidad, por ello es necesario entender más sobre esta terapéutica para su aplicación en la práctica diaria.

¿Que son las Terapias Biológicas?

También llamadas “inmunoterapéuticas” aplican terapias biológicas en lugar de químicas. Ellas son típicamente proteínas o péptidos moleculares cultivados en laboratorios y no procesados como químicos sintetizados. Debido a que son proteínas y no metabolizados como drogas, suelen tener larga acción, menor riesgo y un más acertado blanco de ataque.

*Inmunoterapia activa*, como vacunas, inmunoterapia alérgeno-específica y el uso de interferones recombinantes son algunos ejemplos. *Inmunoterapia pasiva*, como las inmunoglobulinas en individuos con patologías de inmunodeficiencias incapaces de producir sus propios anticuerpos, un ejemplo es el uso de anticuerpos monoclonales o “proteínas de fusión” como en el caso de pacientes humanos afectados por el virus de Ébola que han sido recuperados con esta técnica.

### Anticuerpos Monoclonales

Manufacturados para un propósito específico. Antigüamente se inyectaba a un paciente con sustancias extrañas, colectaban el suero que contenía anticuerpos contra estas mismas, estos anticuerpos ligaban diferentes regiones de la sustancia por lo que eran llamados “policlonales”. Por el contrario, si inmunizamos una rata, cosechamos los anticuerpos producidos por el bazo y los fusionamos con líneas celulares de linfocitos inmortalizados, obtendremos finalmente células que producen un anticuerpo específico, también llamado anticuerpo monoclonal (AcsM). Una gran ventaja es que estas células pueden ser cultivadas en grandes vasos produciendo así muchos gramos (incluso toneladas métricas!) de puros anticuerpos sobre algo específico.

Uno de los problemas, es por su origen (ratas); inyectar AcsM de esa especie en humanos, perros, gatos... generaría una respuesta inmune contra estos AcsM por parte del individuo tratado (reacción alérgica) por lo que deberá ser adaptado a la especie que estará dirigido el mismo, mediante ingeniería genética, así llamado “humanizado”, “caninizado” o “felinizado”.

### Uso terapéutico de los Anticuerpos Monoclonales

Se postuló una nomenclatura para denominar a los AcsM con un prefijo, un target, una fuente y un sufijo, este último siempre es “mab”. El prefijo es designado por el laboratorio, el target por ejemplo [li o lim] si el blanco es el sistema inmune; [k o ki] a una interleukina y [t o tu] si el blanco es un tumor. La fuente o recurso esta nombrado por ej: [xi] si es un anticuerpo quimérico; [u] de ser un anticuerpo humanizado. Por ello el anticuerpo más comúnmente vendido en el mundo es el Adalimumab (Humira, Abb Vie lab) Es un monoclonal (mab) totalmente humano (u) dirigido al sistema inmune (lim) con el prefijo Ada.

Hay centenares de AcsM en varios estadios de desarrollo para patologías humanas, están dirigidos a microorganismos, células tumorales, células del sistema inmune o a citoquinas o su receptor. Ejemplos de mercado el adalimumab (anti-TNF-alfa, para psoriasis, artritis reumatoidea y enfermedad de Crohn's), omalizumab (anti-IgE, en patologías alérgicas

humanas), o rituximab (anti-CD20, marcador linfocitario para tratamiento del linfoma) y muchos otros. En desarrollo, el dupilumab bloquea el receptor para IL4/IL13 una gran promesa para casos de atopía refractaria en humanos, pero inefectivo en perros ya que no se ha “caninizado” vía ingeniería genética.

Sí, tenemos AcsM para uso veterinario como Blontress o Tactress, Aratanalab, para tratamiento del linfoma, (NexVet) para el manejo del dolor crónico severo en tumores óseos u osteoartrosis y anti-IL-31 (Zoetis) para el manejo de la dermatitis atópica canina.

La citoquina IL-31 es la llave de las enfermedades pruriginosas. Esta acción ocurre a través de receptores JAK/STAT en el proceso de señalización y interrupción de ese camino mediante inhibidores de los JAK como el oclacitinib con un marcado descenso del prurito. Un enfoque diferente para lograr igual efecto sería inactivando IL-31 utilizando anticuerpos monoclonales directamente contra esta citoquina ocupando su JAK/STAT receptor. Zoetis ha recibido recientemente una licencia condicional para producir anti-IL-31 AcsM para dermatitis atópica canina. En desafíos preclínicos demostró ser segura y muy efectiva.

¿Qué efectos adversos podríamos encontrar con terapia biológica? Primero, como son péptidos o proteínas no metabolizadas por el hígado o riñón como en las drogas, estos aminoácidos podrían ser reciclados para otras funciones o transformarse en unidades inmunogénicas y así cómo reaccionan contra ciertos grupos de citoquinas, podrían también hacerlo erróneamente contra sustancias no asignadas como target, máxime cuando sean usadas por largo período.

En conclusión, las terapias biológicas son innovación, únicas, emocionantes e inmensamente potenciales en el tratamiento médico contra muchas patologías.

Si bien no es una terapia perfecta, tiene un gran potencial en la terapéutica multimodal. Esto es importante para clínicos y especialista conocerlas y entenderlas ya que será una terapia de rutina en corto plazo.

EDGARDO ERBETTA MV  
SKINVET