

Producción biotecnológica de reteplasa:

por medicamentos nacionales al alcance de la gente

Ana María García Cepero

Microbióloga, doctora en Ciencias Médicas.
agarcia@cib.org.co

Johana Carolina Ossa Tabares

Microbióloga, magíster en Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias.
Grupo Micología Médica y Experimental de la Corporación de Investigaciones Biológicas —CIB—¹.

¹ La Corporación de Investigaciones Biológica —CIB— es un centro de investigación con grupos avalados por la Universidad de Antioquia, la Universidad Pontificia Bolivariana, la Universidad del Rosario y la Universidad de Santander. Estas universidades son socias de la CIB, y la UdeA tiene un alto porcentaje de participación en la sociedad.

La biotecnología es una promisorio fuente de nuevos medicamentos, más eficientes y compatibles con el organismo. Uno de estos es la reteplasa, un anticoagulante que puede salvar la vida de muchas personas con afecciones cardiovasculares.

Un proceso que permita modificar la información genética de ciertos microorganismos para usarlos como pequeñas fábricas de medicamentos podía sonar hasta hace poco como imaginación literaria, pero hoy es una realidad bastante extendida. En los últimos años se ha hecho más frecuente escuchar a algunas personas diciendo cosas como: «Me encontraron nódulos en el pulmón y me van a tratar con una medicina biológica», o «ella tiene artritis reumatoide y hoy tiene su terapia con anticuerpos monoclonales». Estas situaciones tienen en común que personas con antiguas enfermedades serán tratadas hoy con los más modernos medicamentos de origen biotecnológico.

La biotecnología implica el desarrollo de procesos biológicos y el uso de organismos vivos como bacterias, hongos, células vegetales o animales, o de sus componentes, para la fabricación de productos. En ella se aplican conocimientos provenientes de la química, la ingeniería, la biología y la genética, para obtener productos útiles y rentables para la industria agrícola, alimentaria y farmacéutica, entre otras.

El mundo de los medicamentos de síntesis química y biotecnológicos

La industria farmacéutica produce medicamentos tanto por síntesis química como por métodos biotecnológicos, desarrollados mediante investigación científica y estudios clínicos que avalan su calidad, seguridad y eficacia terapéutica. Estos medicamentos se pueden adquirir en el mercado en sus versiones originales, patentadas y comercializadas bajo una marca. De este modo se han generado productos de referencia en el mundo, como el Dolex® o el Advil®.

Pero estos medicamentos también se pueden encontrar en el mercado a manera de «copias del original», es decir, sustancias similares, pero sin la marca y sin todas las características del producto de marca. Estos son los denominados *genéricos*, que en vez de marca llevan el nombre de su componente principal: acetaminofén, en el caso del Dolex, o ibuprofeno, en el del Advil, entre muchos otros. Eso es lo que conseguimos en el mercado cuando solicitamos un fármaco genérico: una versión un poco menos sofisticada pero igual de efectiva que la de marca y, en general, más económica.

La producción de reteplasa es un buen ejemplo de cómo podemos generar medicamentos nacionales usando métodos de la biotecnología, como explorar el código genético de una molécula u organismo y usar bacterias, y otro tipo de células, como fábricas.

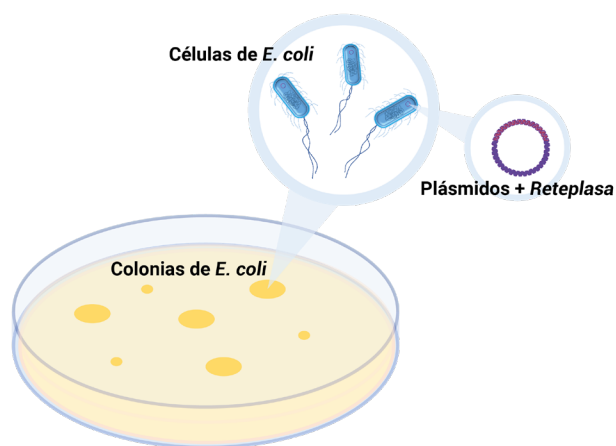
De los medicamentos biotecnológicos también se producen sustancias genéricas, llamadas biosimilares, que actúan de igual manera que el producto innovador, tanto en dosis como en principio activo. Estas suelen aparecer en el mercado después del vencimiento de la patente del laboratorio innovador, apoyadas por estudios que demuestran su equivalencia terapéutica con el original. Son producidos por un fabricante diferente, con nuevas células, procesos y métodos analíticos, y también tienen la ventaja de ser menos costosos en su producción y comercialización.

¿Cómo apoya la biotecnología al tratamiento de algunas enfermedades cardíacas?

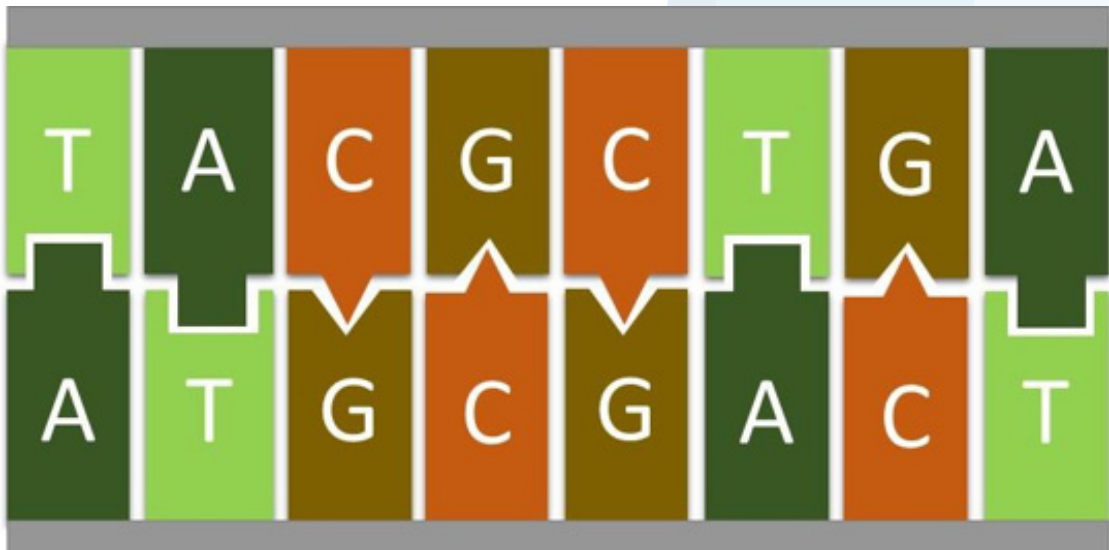
Actualmente, varios medicamentos biosimilares son usados para tratamiento de enfermedades cardiovasculares como los accidentes cerebrovasculares —derrames—, la enfermedad vascular periférica y la cardiopatía coronaria, causa de los ataques cardíacos, esos peligrosos eventos de vida o muerte que requieren intervención médica inmediata. Un ejemplo es el *activador tisular de plasminógeno recombinante* —rtPA—, una proteína trombolítica, es decir, que ayuda a disolver los coágulos sanguíneos en casos de accidente cerebrovascular, ataques cardíacos y coágulos en los pulmones y miembros inferiores, evitando así la obstrucción de los vasos y muchas veces salvando la vida del paciente. Esta proteína es generada de manera natural por nuestro organismo, pero hoy se genera también por métodos biotecnológicos para ser usada en estos casos extremos.

Existen varias formas modificadas de rtPA que se producen utilizando una de las herramientas más importantes de la biotecnología moderna: la tecnología del ADN recombinante. Un ejemplo de estas formas es la reteplasa, un medicamento biotecnológico a base de rtPA, que es tan eficaz y seguro como otros medicamentos de su clase —la estreptoquinasa, la uroquinasa o el mismo tPA— y posee bondades específicas como una mayor duración en el cuerpo, buena capacidad de reconocer el punto donde actuará para disolver el coágulo y mayor resistencia a su inhibición natural.

La reteplasa fue producida comercialmente por primera vez por la corporación Boehringer Mannheim, con el nombre de Retevasé®. Existen en el mercado algunas marcas biosimilares del medicamento, pues la patente concedida al fabricante ya venció, dando vía libre a su producción por otras compañías. Sin embargo, aún no se cuenta con ningún



Proceso de crecimiento y selección en plato de Petri.



Código alfabético que conforma la secuencia de ADN, con las cuatro letras principales: A, T, G, C..

biosimilar que sea de producción colombiana, por lo que esta es una de las metas a la cual se le está apostando en la línea de investigación de Biotecnología y Microbiología del Laboratorio de Biología Celular y Molecular de la Corporación para Investigaciones Biológicas —CIB—

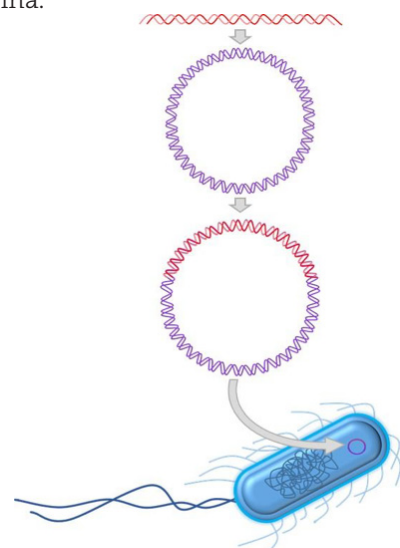
La línea de investigación mencionada tiene en desarrollo diferentes investigaciones para lograr la producción de proteínas de origen biotecnológico que podrían ser usadas como componentes activos de medicamentos biológicos. Uno de estos proyectos tiene como propósito la obtención de un microorganismo genéticamente modificado para dotarlo con la capacidad de producir el componente principal del medicamento biosimilar reteplasa.

¿Cómo es el proceso de generación de microorganismos genéticamente modificados para producción de reteplasa?

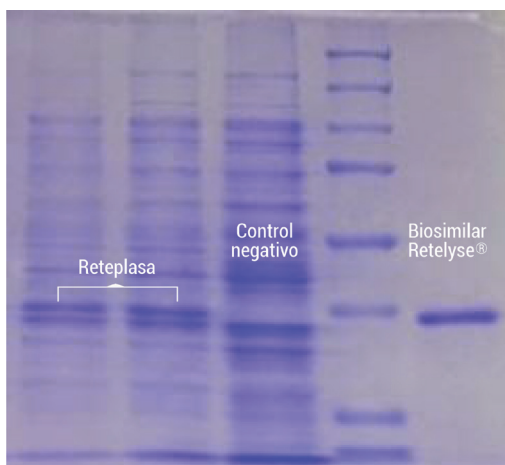
Para obtener el microorganismo genéticamente modificado productor de reteplasa se utilizó tecnología del ADN recombinante, que consiste, en primer lugar, en la búsqueda e identificación en diferentes bases de datos en la red del «código alfabético» llamado secuencia de ADN, la cual es usada por los organismos para procesar la información contenida en el código, traducirla y convertirla en un producto.

El segundo paso fue la adquisición de un plásmido, una pequeña molécula de ADN circular que se encuentran comúnmente en las bacterias y que puede hacer copias de sí misma de

manera autónoma, por lo que actúa como vehículo para contener la secuencia de ADN de la reteplasa, transportarla y realizar muchas copias de ella. Dicho plásmido fue introducido en un microorganismo, específicamente en una bacteria llamada *Escherichia coli* —*E. coli*—, que tuvo la función de almacenarlo, crear muchas copias de este y transmitirlo a toda su prole. Así, la bacteria es usada como una pequeña fábrica para la producción de la proteína.



Proceso de construcción del vehículo (plásmido) que contiene la Reteplasa, e introducción en *E. coli* para su fabricación.



Visualización de Reteplasa en el laboratorio, por electroforesis

La industria farmacéutica produce medicamentos tanto por síntesis química como por métodos biotecnológicos, desarrollados mediante investigación científica y estudios clínicos que avalan su calidad, seguridad y eficacia terapéutica.

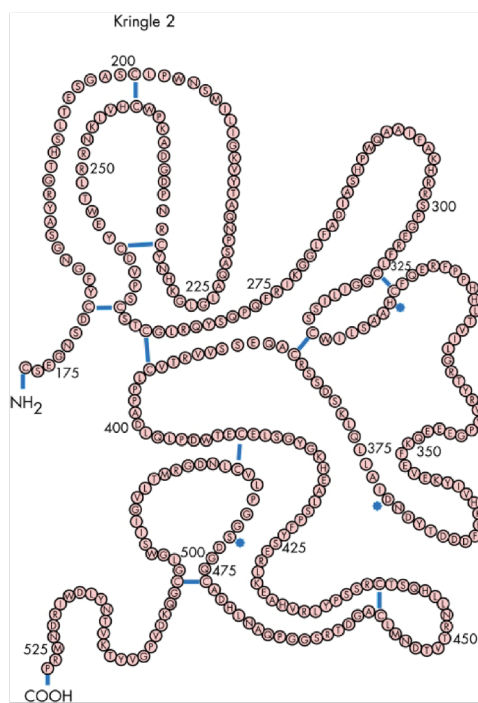
Posteriormente, se recreó el ambiente más propicio para que *E. coli* creciera, se multiplicara y produjera reteplasa en la mayor cantidad posible. Finalmente, se realizó la identificación de la proteína con diferentes ensayos de laboratorio y una técnica llamada electroforesis, en la que se aplica un campo eléctrico a un compuesto con el fin de separar una molécula de interés de otras. Estos ensayos confirmaron que lo que se estaba produciendo era el componente principal del biosimilar reteplasa.

Finalmente, para obtener reteplasa, se cosechó y se purificó el producto, con lo cual se logró obtener la proteína que no estuviera contaminada con productos no deseados. Así, la producción de reteplasa es un buen ejemplo de cómo podemos generar medicamentos nacionales usando métodos de la biotecnología, como explorar el código genético de una molécula u organismo y usar bacterias, y otro tipo de células, como fábricas.

La investigación que busca producir medicamentos biosimilares en Colombia se debe centrar en obtener productos biotecnológicos que puedan estar disponibles para su producción en nuestro medio, y que se conviertan en la base para el desarrollo de la industria de los fármacos de origen biotecnológico en el país.

Con estos procesos nos acercamos a la producción de medicamentos de nueva generación seguros, asequibles y de menor costo, con una potencia y se-

guridad similar a la que tienen los originales y con disponibilidad para la población que necesita este tipo de terapias, pero que no pueden acceder a ellas. Además, este tipo de trabajos contribuyen de manera importante al avance en ciencia y tecnología del país, demostrando una vez más el potencial científico existente en nuestro medio y su posible aplicación en el mejoramiento de las condiciones de vida para nuestra población. X



Estructura de la molécula de reteplasa: aminoácidos constituyentes y enlaces.

Glosario

Cardiopatía coronaria —ataque cardiaco—. Es un estrechamiento de los pequeños vasos sanguíneos que suministran sangre y oxígeno al corazón y es causada por la acumulación de coágulos en las arterias que van al corazón.

Enfermedades cardiovasculares. Conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Se clasifican en: hipertensión arterial —presión alta—, cardiopatía coronaria —infarto de miocardio—, enfermedad cerebrovascular —apoplejía o derrame—, enfermedad vascular periférica —como las varices—, insuficiencia cardíaca, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita, miocardiopatías.

Medicamento de origen biotecnológico. Compuesto original producido por biotecnología y conformado por moléculas complejas, como azúcares o proteínas; son usados para el tratamiento de ciertas enfermedades.

Microorganismo genéticamente modificado. Es un microorganismo al que se le ha manipulado su material genético para favorecer la expresión de rasgos fisiológicos deseados o la generación de productos biológicos deseados.

Proteínas. Sustancias químicas que forman parte de la estructura de las células y son constituyentes esenciales de las células vivas y los tejidos. Todas las funciones celulares —crecimiento, reparación, nutrición, etc.— y el mantenimiento de un organismo dependen de ellas.

Secuencia de ADN —ácido desoxirribonucleico—. Es un código de cuatro letras —A, T, G, C— distribuido en un orden preciso que compone el material genético de los organismos, el cual contiene recopilada toda la información de las características hereditarias de los organismos y la información necesaria para la creación de moléculas vitales para el funcionamiento en los seres vivos. Una secuencia de ADN actúa como una receta que contiene las instrucciones que le dice a nuestro cuerpo cómo desarrollarse y funcionar.