

Farmacologia unico

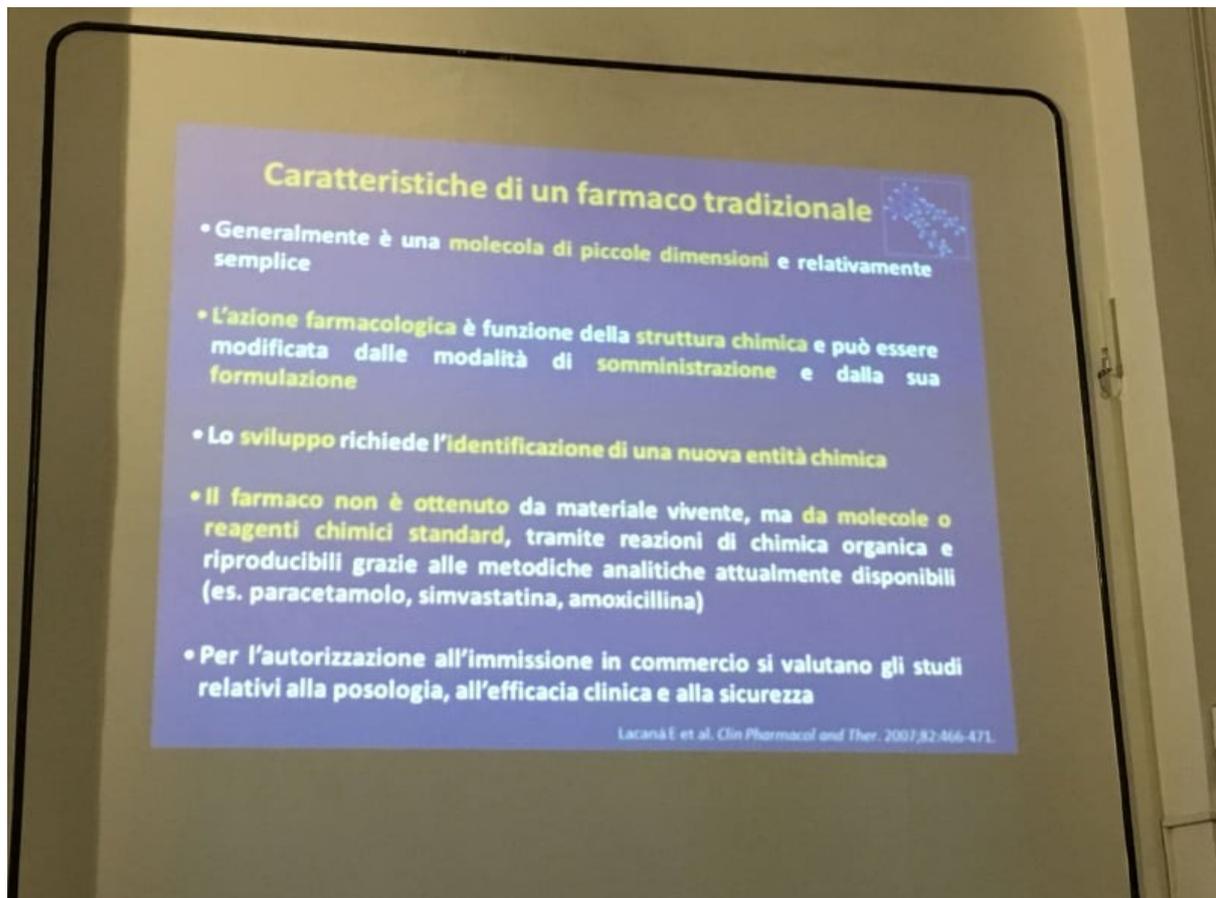
by Grialé

Olivero Grialé

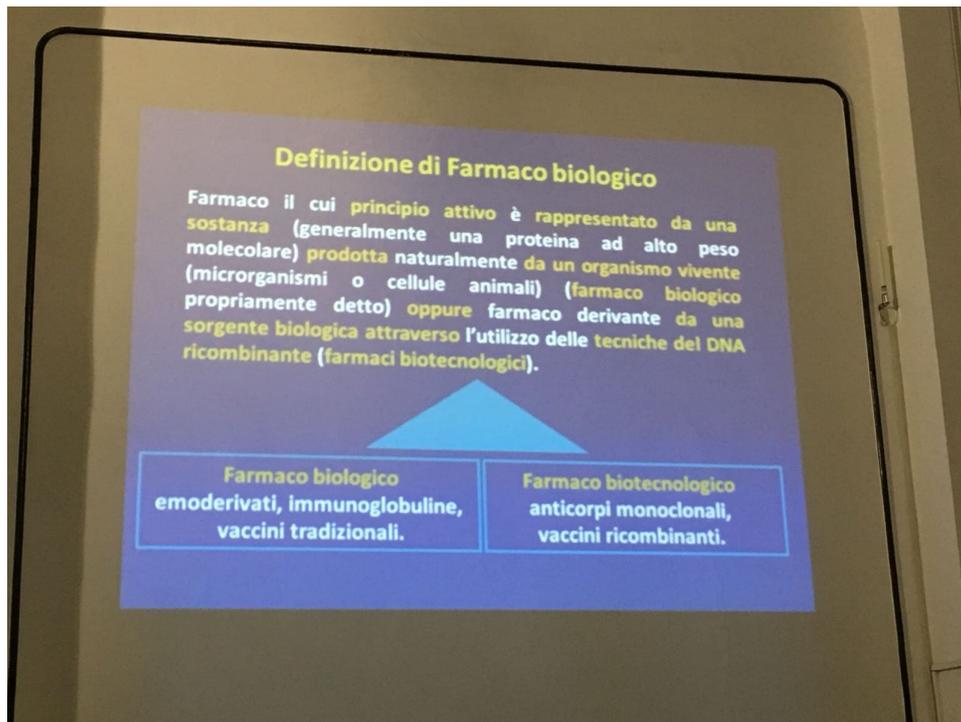


FARMACI BIOLOGICI E BIOTECNOLOGICI

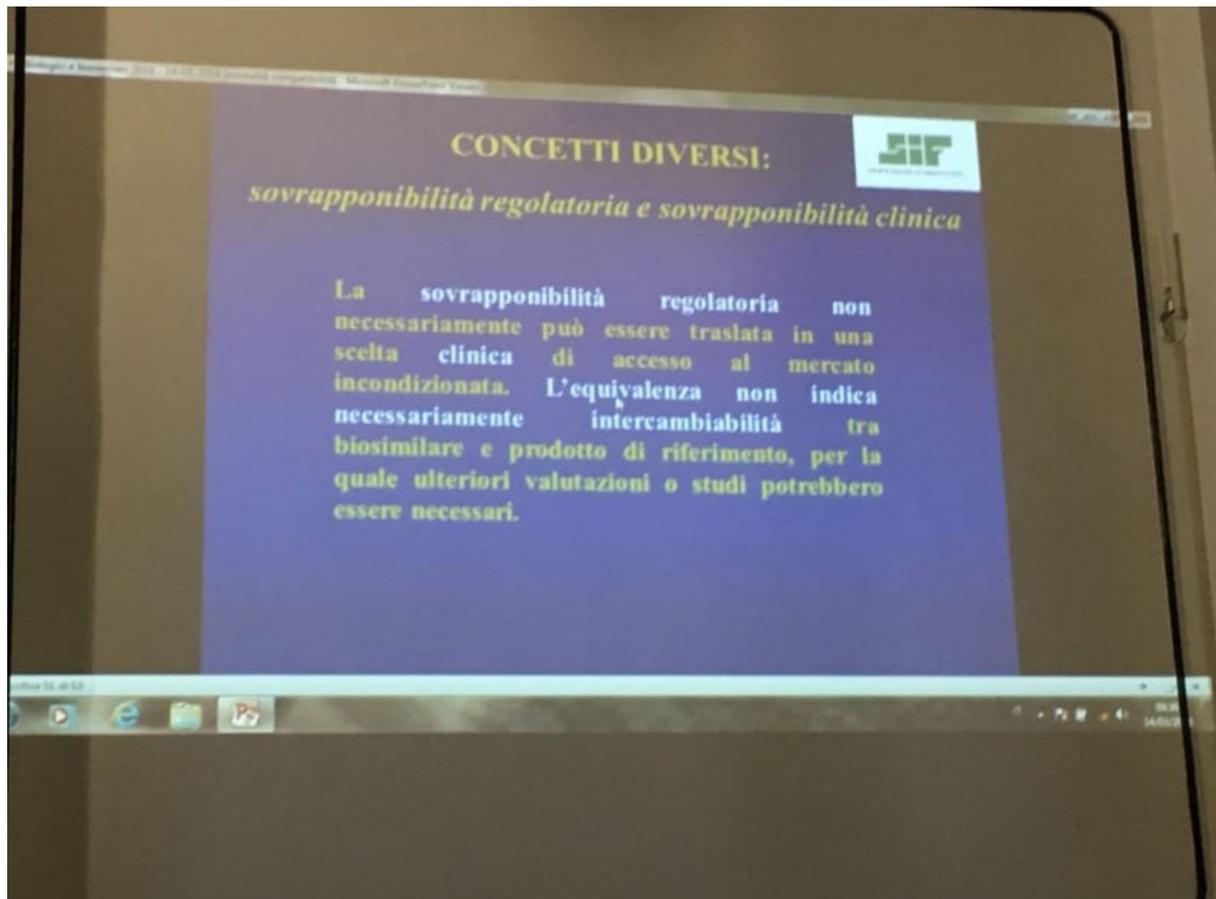
I primi farmaci biologici furono scoperti nel 1979 subito dopo la scoperta del cromosoma Philadelphia grazie a tecniche ricombinanti. Nel 1982 l'insulina umana (Humulin) fu il primo farmaco biotech ad essere approvato. Oggi tutte le insuline sono quelle biologiche. Negli anni 90 esce il primo farmaco biosimilare [Biosimilare: farmaco che può sostituire quello biologico dopo la scadenza del brevetto]. Cos'è un farmaco tradizionale? sono piccole molecole con una particolare struttura chimica da cui dipende la loro farmacodinamica e farmacocinetica. Sviluppare un nuovo farmaco tradizionale richiede la sintesi di una nuova molecola. I farmaci sintetici sono prodotti tramite reazioni chimiche standardizzate e riproducibili.



Una sostanza che viene prodotta da un organismo vivente è un farmaco Biologico mentre un farmaco biotecnologico deriva da una sorgente biologica e si utilizzano tecniche di manipolazione genetica (DNA ricombinante). Si può partire sia da cellule umane che murine per la produzione di farmaci biotecnologici es: vaccini ricombinate o gli anticorpi monoclonali.



Il farmaco biotecnologico è una grossa molecola di grosso peso molecolare e la sua azione farmacologica dipende dal sistema di produzione. Il farmaco di sintesi è sempre lo stesso mentre due lotti di Infliximab, anche se prodotti con le stesse apparecchiature possono presentare delle piccole differenze. La macromolecola non è sempre la stessa ma ha la stessa cinetica e gli stessi effetti. Non sempre queste differenze hanno un risvolto clinico, infatti, è un concetto puramente farmacologico ed ha creato una criticità sui biosimilari.



Le tecniche di produzione sono complesse hanno bisogno di una cellula ospite. Usare una cellula di topo (anticorpi murini) porta un'elevata immunogenicità (si formano anticorpi che si oppongono al farmaco). Poi ci sono i chimerici cioè formati a partire da cellule umane e murine ed in fine quelle umane dove tuttavia c'è ancora una minima parte murina.

IMMUNOGENICITÀ (human anti-mouse antibodies - HAMAS)

The diagram illustrates the progression of antibody types from left to right, corresponding to a decrease in immunogenicity risk:

- murine mAb:**
 - murine variable
 - murine constant
 - murine framework
- chimeric mAb:** (chimeric mAbs: chimeric, chimeric)
 - 95% murine variable
 - human constant
 - human framework
- humanized mAb:** (humanized mAbs: humanized, humanized)
 - 95% human variable
 - human constant
 - human framework
- fully human mAb:** (fully human mAbs: fully human, fully human)
 - human variable
 - human constant
 - human framework

A red arrow at the bottom indicates the **POTENTIAL FOR IMMUNE RESPONSE TO THERAPEUTIC ANTIBODY**, ranging from **ALTO RISCHIO DI IMMUNOGENICITÀ** on the left to **BASSO RISCHIO DI IMMUNOGENICITÀ** on the right.

Rispetto ai mAb murini e chimerici, i mAb umanizzati contengono una più alta percentuale di sequenza umana **→** è ridotto il rischio di presentare HAMA.
 In alcuni casi, l'umanizzazione di mAb murini può comportare una riduzione dell'affinità di legame al target terapeutico.

A.L. Catapano *Athensclerosis* (2013)

Il Substrato biologico ed il plasmide che rappresenta la fase di trascrizione sono importanti. Il farmaco biologico è quasi dipendente dalla produzione, tecniche e modalità di produzione. L'infliximab che si produce ora non è identico a quello sintetizzato anni fa, si parla di "farmaco BIOBETTER" ovvero un biosimilare maggiormente purificato e meno contaminato.

**Farmaci di sintesi vs farmaci biologici
principali differenze**

Farmaci di sintesi	Farmaci biologici
• Prodotti attraverso sintesi chimica	• Prodotti da colture cellulari
• Basso peso molecolare	• Alto peso molecolare
• Struttura ben definita	• Struttura complessa e eterogenea
• Attività indipendente dal processo di produzione	• Attività fortemente dipendente dal processo di produzione
• Caratterizzato nella sua totalità	• Impossibile caratterizzarne completamente la composizione molecolare
• Stabile	• Non stabile
• Non immunogenico	• Immunogenico
• Effetti multipli	• Effetto specifico

Generics and Biosimilars Initiative Journal 2012

Il farmaco biotecnologico è fortemente immunogenico anche quello sintetizzato dalle cellule umane. Che significa? Che voi trovate gli anticorpi che si oppongono all'azione del farmaco sempre in tutti i soggetti. Con i farmaci biotecnologici umani si ha un minor potere immunogenico ma in ogni caso si possono formare anticorpi anti-farmaco cosa che non si rileva nei farmaci di sintesi (eccezione: fenomeni di ipersensibilità). Gli effetti dei Farmaci Biologici sono mirati, specifici, usati molto in oncologia.

Questi sono gli anticorpi monoclonali ma ogni giorno se ne aggiungono altri. Si parla anche di anticorpi monoclonali che potrebbero essere usati nella Fibrillazione atriale o nello scompenso cardiaco. Non si usano solo in campo oncologico ma si sta cercando di estendere il loro utilizzo.

Gli Inibitori delle tirosin- chinasi NON sono proprio farmaci biologici perché hanno una sintesi chimica ma vengono inseriti in questo gruppo perché sono farmaci TARGET.

Aflibercept: proteina di fusione ricombinante usata nel carcinoma coloretale (LEGA VEGF) che si utilizza anche nella rigenerazione maculare e miglioramento del visus nella degenerazione maculare senile o diabetica che determina cecità. Gli ormoni di crescita, fattori di crescita, i vaccini ricombinanti per una maggior tollerabilità.