

**Nombre proyecto:** Diseño y producción de anticuerpos monoclonales completamente humanos mediante un enfoque multidisciplinar basado en el desarrollo de estrategias optimizadas

**Código proyecto:** ACT210068

**Institución Principal:** Pontificia Universidad Católica de Valparaíso

**Nombre directora:** Claudia Altamirano Gomez

### **Resumen:**

Los biofármacos son mayoritariamente proteínas recombinantes obtenidas por procesos biotecnológicos. Es decir, productos terapéuticos creados a través de la manipulación genética de células u organismos vivos. Se trata de moléculas con estructuras complejas que se utilizan con fines terapéuticos, profilácticos e incluso de diagnóstico *in vivo*. En el periodo 2014-2017 las ventas de biofarmacos alcanzaron los \$US 651 mil millones, mientras que sólo las ventas totales del año 2017 fueron de \$US 188 mil millones (<http://www.lamerie.com>). El desarrollo de fármacos es un proceso extremadamente complejo y costoso, que puede tomar aproximadamente 15 años de investigación (desde la idea inicial hasta el producto final) con costos que generalmente superan los \$US 2 mil millones (<http://www.csdd.tufts.edu>). Los anticuerpos monoclonales recombinantes (MAbs) son el grupo de biofármacos de mayor crecimiento de la industria farmacéutica, con más de 200 productos comercializados y cientos más en desarrollo, utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades entre ellas cáncer y enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Todo ello debido a su alta especificidad, baja toxicidad, farmacocinética predecible y/o alta demanda de dosis. Los MAbs son glucoproteínas bifuncionales constituidos por cuatro cadenas polipeptídicas formando una estructura en forma de Y, donde en el extremo amino (región Fab) se une específicamente al blanco y el extremo carboxi (región Fc) da forma a la región de unión a células y moléculas del sistema inmune cumpliendo funciones efectoras.

A pesar de grandes avances científicos y tecnológicos aún resta mucho para mejorar la farmacocinética, farmacodinamia y rendimientos de producción de estos medicamentos, los que tienen que ver con la unión de los dominios Fab a sus blancos, Fc a los receptores FcR, neonatal (FcRn) y molécula C1q del sistema del complemento. Diversos cambios a nivel estructural del MAb pueden afectar sus cualidades. Por ejemplo, distintas fracciones glicosiladas de un MAb presentan características diferentes de afinidad por FcRn, FcγR y estabilidad. De esta forma, modificaciones estructurales de MAbs mediante diseños bioinformáticos, optimización de procesos productivos y de entrega conducirán a MAbs que exhiben mejores propiedades. Biotecnológicamente, este tipo de moléculas sólo pueden ser producidas en hospederos que dispongan de la maquinaria metabólica y postraducciona requerida para su correcta síntesis. Las modificaciones postraduccionales apropiadas

proporcionan una calidad y eficacia más alta o "similar a la humana". En este sentido, las células de mamífero son los hospederos preferidos para la producción de la mayoría (cerca de 2/3) de las proteínas terapéuticas complejas, dado que las modificaciones postraduccionales relevantes son similares a las humanas. Entre estas las células de ovario de hámster chino (CHO) son consideradas el gold estándar de producción.

Anticuerpos monoclonales recombinantes completamente humanos (HumAb) generados mediante la integración de protocolos bioinformáticos, ingeniería de procesos y diseño de nano formulaciones presentan atributos de calidad optimizados en términos de potencia / funcionalidad. Mediante un enfoque multidisciplinario diseñar y producir anticuerpos monoclonales recombinantes completamente humanos con atributos de calidad optimizados en términos de funcionalidad, disponibilidad y estabilidad utilizarán como modelos de estudio los anticuerpos monoclonales completamente humanos anti-MICA y antiST2.

### **Los Objetivos específicos son los siguientes:**

1. Generar HumAb optimizado en afinidad a Fc Fc RI (CD64), Fc RIIIA (CD16a) y FcRn.
2. Estudiar el impacto de los parámetros críticos del proceso (CPPs) en la cinética de producción, afinidad al blanco terapéutico, afinidad FcyR / FcRn, mecanismo de acción (MoA) y variantes glicosiladas de anticuerpos monoclonales recombinantes completamente humanos producidos en cultivos por lotes de células CHO.
3. Estudiar el efecto de cambios en la región Fab y FcR sobre la estabilidad y MoA de MAbs solubles y HumAbs conjugados con nanopartículas.

El paradigma de los productos biológicos "el proceso es el producto" resulta altamente pertinente en el ámbito de los biofarmacos y de los MAbs en particular. Para que un potencial candidato de MAb pase de la fase de descubrimiento (Etapa 1) a un programa de desarrollo clínico (Etapa 2), se debe disponer de un acabado diseño y producción del MAb y de una detallada caracterización de atributos de calidad (bioquímicos y físico-químicos) y su impacto en términos de la funcionalidad, disponibilidad y estabilidad del MAb en las distintas sub-etapas de la fase de descubrimiento. Es importante comprender a fondo las características del producto y el proceso a escala de banco para facilitar la transferencia (tecnológica) de todos los parámetros críticos hacia la Etapa 2. En países desarrollados, la Etapa 1 usualmente es desarrollada en la academia bajo esquemas de colaboración multidisciplinaria altamente integrados y que incorporan en el desarrollo las mejores prácticas del entorno industrial. Por su parte, la etapa 2, que supone el mayor tiempo y costo de desarrollo, es asumida por la industria.

En la medida que nuestro sistema universitario comienza a centrarse en la comercialización de la investigación, se requiere que los distintos actores involucrados en el descubrimiento

de eventuales MAbs interactúen tempranamente para pasar de la investigación al proceso de innovación de forma efectiva. Este desafío ha sido asumido previamente por los proponentes del proyecto lo que ha hecho posible concebir esta propuesta. Nuestro equipo de investigación integra una amplia gama de disciplinas científicas y tecnológicas como biomedicina, inmunología, bioinformática, biología molecular, ciencias de los materiales e ingeniería de bioprocesos.

El grupo de investigación de la Dra. Claudia Altamirano y el Dr. Julio Berrios han centrado su trabajo en las mejoras de los cultivos de células de mamíferos para la producción de productos biofarmacéuticos. Su experiencia se basa en la evaluación de diferentes condiciones ambientales de cultivo, tanto en el nivel de formulación del medio de cultivo operacional (por ejemplo, hipotermia leve). Este trabajo se complementa con el uso de herramientas de biología de sistemas que incluyen transcriptómica, metabolómica y el desarrollo de modelos metabólicos a escala genómica para la predicción de condiciones de producción optimizadas.

La Dra. Marcela Hermoso tiene amplia experiencia en el estudio de la inmunidad innata e inmunología de la mucosa, como la detección, señalización y detección de receptores de reconocimiento de patógenos mediadores inflamatorios. Producto de ello ha diseñado un HumAb para el tratamiento de la colitis ulcerosa (UC) y eventualmente otras patologías inflamatorias que expresen la proteína sST2 (variante soluble de ST2, receptor de la alarmina IL33). La Dra. Maria Carmen Molina tiene como principales líneas de investigación: la inmunovigilancia y evasión inmune; el estudio de ligandos de NKG2D en modelo tumoral. Recientemente, se ha diseñado un HumAb anti-MICA para el tratamiento de cáncer gástrico y tumores que liberen al medio ambiente tumoral MICA. El Dr. Marcelo Kogan ha centrado su investigación en el desarrollo de nanomateriales para la administración de fármacos, el diagnóstico y la terapia de enfermedades crónicas. El Dr. Jorge Toledo posee una dilatada experiencia en la producción de diversos biofármacos de uso en terapia humana y estudios de estabilización/disponibilidad basada en tecnología de nano partículas. Además, cuenta con importante experiencia en protección de resultados de investigación. El trabajo de investigación en el área de bioinformática del Dr. Gerald Zapata se enfoca en aplicar métodos teóricos y computacionales para entender, predecir y cuantificar procesos biológicos involucrados en la unión entre macromoléculas y ligandos.

Con la ejecución de Proyecto se espera consolidar un equipo multidisciplinario, entre investigadores de tres universidades y cuatro facultades, aportando en investigación básica y aplicada en el área de anticuerpos recombinantes como biofármacos para el desarrollo del país, así como también capacitar profesionales jóvenes, aumentando en número de tesis, unidades de investigación y publicaciones colaborativas.