
Imunobiológicos: uma nova era na terapêutica

Thiago Mattar Cunha *

Silvio Manfredo Vieira **

Muitos avanços têm sido alcançados na terapêutica nas últimas décadas. Entre estes avanços, o desenvolvimento de terapias imunobiológicas talvez seja uma das mais importantes, principalmente no uso de anticorpos contra proteínas endógenas. Com certeza, a imunoterapia desenvolveu-se a partir da descoberta da estrutura dos anticorpos e do desenvolvimento da tecnologia de hibridomas, que possibilitou a produção de anticorpos monoclonais. No início, a maioria das tentativas de se utilizar anticorpos na terapêutica foi na área de neoplasias, sem muito sucesso devido à baixa tolerabilidade. Os anticorpos apresentavam uma meia-vida muito baixa, devido à formação de imuno-complexos, já que eram originários de outra espécie (camundongos). Este ramo da ciência avançou e hoje os anticorpos de camundongos (sufixo omab) foram substituídos pelos anticorpos monoclonais quiméricos (sufixo ximab) ou humanizados (zumab). Mais recentemente, a tecnologia do hibridoma tem ficado para trás e a tecnologia do DNA recombinante vem proporcionando o desenvolvimento dos anticorpos humanos (mumab), uma nova revolução nessa área.

Atualmente a imunoterapia invadiu todas as áreas da terapêutica e a lista de imunobiológicos não para de crescer, principalmente para uso em doenças inflamatórias e auto-imunes, como a artrite reumatóide e a psoríase. Abaixo, descreveremos alguns dos mais recentes anticorpos monoclonais lançados no mercado (para consultar a lista completa: http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_monoclonal_antibodies).

Anticorpos humanizados: o centro das atenções

O ano de 2009 foi de avanço para a indústria bio-farmacêutica no que se refere às drogas imunobiológicas. Quatro anticorpos monoclonais (mAbs) humanizados foram aprovados em 2009 para comercialização, representando o maior número de aprovações anual em mais de uma década. Anteriormente, o ano de maior aprovação de imunobiológicos havia sido 1998, quando a *Genentech* aprovou a Herceptina (trastuzumab, para o tratamento do câncer) e a *Centacor* teve aprovado o Remicade (infliximab, para o tratamento de doenças autoimunes).

Alguns recombinantes biológicos aprovados em 2009 (companhia/parceira Produto Indicação):

- *Centacor Ortho Biotech* - Simponi (mAb humano específico para o TNF- α): Artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilitis.
- *Genzyme* - Atryn (antitrombina III): Pacientes com coágulo no sangue devido à deficiência de antitrombina.
- *Fresenius Biotech* e *TRION Pharma* - Removab (mAb bi-específico (rato/murino) com uma região específica para EpCAM e outra para CD3): aprovado na Europa para o tratamento de paciente com ascite maligna com carcinomas positivos para EpCAM.
- *Novartis* - Illaris (mAb humano específico para IL-1 β): síndrome periódica associada a criopirina.
- *Centacor Ortho Biotech* - Stelara (mAb humano específico para subunidade p40 da IL-12): psoríase.
- *GSK* - Arzerra (mAb humano específico para CD20): leucemia linfocítica crônica.
- *Dyax* - Kalbitor (inibidor da calicreína plasmática): angioedema hereditário.

Neste contexto farmacêutico, o impacto da alta eficácia terapêutica com imunobiológicos se tornou de grande importância para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Baseado no sucesso da terapia com anti-TNF- α , empresas como a *Johnson & Johnson* (subsidiária da *Centacor*) investiram em tecnologia e em abril de 2009, o Simponi

(golimumab), droga da linha dos anti-TNF- α , foi aprovada para comercialização. Enquanto o infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico (com regiões de camundongo e humano), o golimumab é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado. Esta peculiaridade do Simponi reduz a probabilidade de produção de autoanticorpos contra a droga, o que ocorre comumente quando o paciente é tratado com o infliximab.

A liberação para comercialização destes novos fármacos varia entre países. Um exemplo recente é o caso do Actemra (tocilizumab; inibidor da interleucina-6). Esta droga, desenvolvida pela *Genentech* em parceria com a *Roche*, foi aprovada em janeiro de 2009 na União Européia para o tratamento da artrite reumatóide e tem sido comercializada pelo nome RoActemra, porém o tramite de aprovação nos Estados Unidos percorreu o ano de 2009 e, até 11 de janeiro de 2010, a droga ainda não havia chegado no último estágio para aprovação.

Do mercado para o mercado

Todos os anticorpos aprovados em 2009 estão sendo comercializados por grandes empresas farmacêuticas. Um caso curioso é a do Ilaris (canakinumab), um inibidor de interleucina-1 β , que foi totalmente desenvolvido na sede da *Novartis Institutos de Investigação Biomédica* (NIBR), em Boston. O Ilaris não é uma droga pioneira, pois dois outros inibidores de IL-1 β já existiam: 1) O Kineret (anakinra), uma versão recombinante da proteína que ocorre naturalmente, antagonista do receptor da IL-1, originalmente desenvolvido pela Amgen e que agora é comercializado pela *Stockholm-based Orphan Biovitrum* e; 2) o Arcalyst (rilonacept) que é uma proteína de fusão da IL-1 e funciona como um receptor solúvel, comercializado pela *Regeneron Pharmaceuticals*. Entretanto, o Ilaris é o primeiro anticorpo a ser desenvolvido com sucesso contra a IL-1 β . Ele é muito específico e tem uma meia-vida longa, podendo suprimir o efeito da IL-1 por muitos meses após uma única administração (ver alerta nesta edição).

O Ilaris obteve aprovação inicialmente para o tratamento da síndrome auto-inflamatória familiar da exposição ao frio e da síndrome de Muckle-Wells, duas das três doenças do sistema imune inato conhecidas coletivamente como síndromes periódicas associadas à criopirina. A condição é causada por uma mutação autossômica dominante no gene NLRP3, que codifica a criopirina, que é um ativador do inflamossoma, um complexo multi-protéico envolvido na regulação da resposta inflamatória. A mutação resulta em uma superprodução danosa de IL-1 β . O Ilaris também tem potencial terapêutico na artrite idiopática juvenil sistêmica e em outras doenças mais comuns, tais como gota, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes tipo 2.

A *Centocor Ortho Biotech*, afiliada da *Johnson & Johnson*, reivindicou recentemente a aprovação de dois outros imunobiológicos, um dos quais o Stelara (ustekinumab), que é uma droga pioneira. Ela inibe as citocinas pró-inflamatórias IL-12 e IL-23 por ligação à subunidade p40 comum às duas proteínas. O Stelara impede a ligação da IL-12 e IL-23 à cadeia IL-12 β 1 do receptor, na superfície celular e consequente ativação de suas respectivas cascatas imunológicas. As duas cascatas são distintas, pois em última análise as subunidades IL-12 p35 e IL-23 p19 ligam-se a diferentes receptores e ativam diferentes vias inflamatórias. A IL-12 está associada a uma resposta T-helper (Th) tipo 1 (Th1), enquanto a IL-23, que vem sendo descrita como a principal citocina inflamatória na doença de Crohn e na psoríase, está associada a uma resposta Th17. O Stelara recebeu aprovação inicialmente como uma droga para tratamento da psoríase de placa, mas os estudos na doença de Crohn e artrite psoriática também estão em andamento. No entanto, a molécula não conseguiu demonstrar eficácia na esclerose múltipla e seu perfil de segurança em longo prazo ainda não é bem compreendido.

Mais por vir

A taxa de entrada de anticorpos em estudos clínicos aumentou dramaticamente desde o final dos anos 90. Naquela época, menos de 20 anticorpos foram introduzidos na clínica, enquanto cerca de 40 anticorpos estão em uso no mercado atualmente. O panorama de desenvolvimento clínico atual de drogas biológicas inclui 240 anticorpos monoclonais e 120 proteínas, em várias outras categorias, incluindo proteínas de fusão e versões de recombinação natural de proteínas plasmáticas. Com base nas taxas de sucesso anteriores de aproximadamente 20% e em prazos de desenvolvimento típicos de sete a oito anos, estima-se que 48 anticorpos monoclonais poderão chegar ao mercado. Esta é uma questão em aberto.

Há anticorpos monoclonais para tratamento da dor?

Até o momento nenhum anticorpo monoclonal está aprovado para o tratamento específico de dores crônicas. No entanto, o uso de anticorpos monoclonais já aprovados, por exemplo, contra TNF- α em doenças auto-imunes como a artrite reumatóide, bem como contra IL- β na gota (ver alerta desta edição), vem apresentando eficácia em reduzir a dor associada a essas doenças. Recentemente, estudos pré-clínicos vem investigando o possível efeito benéfico de anticorpos monoclonais contra o fator de crescimento de nervos (NGF), em modelos de dores crônicas de vários tipos. Os resultados destes estudos demonstraram que estes anticorpos apresentam efeito analgésico considerável. Baseado nesses estudos pré-clínicos, estudos clínicos estão em andamento utilizando o tanezumabe (anti-NGF) para o tratamento de dores crônicas. Resultados já divulgados de fase I e II demonstraram efeito benéfico em três tipos de dores crônicas, como dor crônica nas costas, osteoartrite e cistite intersticial (Tive et al., 2010). No momento a *Pfizer*, empresa responsável pelo desenvolvimento do tanezumabe, está recrutando participantes para um estudo clínico de fase III para tratamento da dor em osteoartrite.

A melhor forma é ter cuidado: risco x benefício x custo

Apesar de estar revolucionando a terapêutica, essa poderosa ferramenta não escapa do principal mal de todos os fármacos: os efeitos adversos indesejáveis. Vários estudos vêm relatando efeitos adversos com a utilização de anticorpos monoclonais, inclusive edições anteriores do DOL trazem discussões sobre o assunto. Entre os efeitos indesejáveis observados, podemos destacar os associados à utilização de anticorpos contra o TNF- α . O mais relatado é o aumento na susceptibilidade a doenças infecciosas como tuberculose. Além disso, em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca, o tratamento com anti-TNF- α pode piorar o quadro clínico. Na edição desse mês do DOL trazemos um alerta que relata mais um efeito adverso associado ao uso de anti-TNF, uma neutropenia significativa. No final do ano passado, o anticorpo monoclonal contra o receptor da IL-6 (tocilizumab) foi introduzido no mercado, inclusive no Brasil, para uso na artrite reumatóide. O uso desse anticorpo também está associado a um aumento no risco de desenvolvimento de infecções sérias e, além disso, um considerável aumento nas concentrações sistêmicas de enzimas hepáticas, sugerindo uma possível disfunção desse órgão. Assim, acreditamos que o monitoramento criterioso dos pacientes que utilizam esses anticorpos pode evitar muitas complicações futuras.

Outro fato de extrema importância quando se fala da terapia com anticorpos monoclonais é o custo. Na grande maioria dos casos os custos são muito elevados, limitando muito a utilização. O custo com a terapia com o tocilizumab, no Reino

Unido, sai por mais ou menos 10.000 £ anuais, o que em Reais daria mais ou menos R\$ 30.000,00 por ano, ou seja, bem elevado. De qualquer maneira, a tendência do preço é cair, uma vez que a tecnologia para desenvolvimento de novos anticorpos monoclonais está muito adiantada e a velocidade com que eles são desenvolvidos e a agilidade nos processos de desenvolvimento tem diminuído muito os custos, o que certamente refletirá no preço das terapias.

Referências

- <http://www.landesbioscience.com/journals/mabs/about#background>
- New BLA Calendar Year Approvals As of December 31, 2009
- Hughes B. 2009 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9(2):89-92.
- Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 2008; 7(9):796-804.
- Pappas DA, Bathon JM, Hanicq D, Yasothan U, Kirkpatrick P. Golimumab. *Nat Rev Drug Discov.* 2009 8(9):695-6.
- Tive L, et al. Tanezumab, a humanized anti-nerve growth factor antibody, in the treatment of three chronic pain types. *AAPM 2010; Abstract 151.*

* Professor Doutor do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

** Doutor em Farmacologia pela FMRP-USP, atualmente trabalha no Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA)