
Elementos básicos sobre los anticuerpos monoclonales

Basic elements about monoclonal antibodies

Ernesto Cruz Peña;^{I*} Leidy Marian Domínguez Guerra;^I Claudia Arribas Pérez;^{II} Dr. Aquiles José Rodríguez López.^{III}

^I. Estudiante de 4^{to} año de Medicina. Alumno Ayudante de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey. Cuba.

^{II}. Estudiante de 4^{to} año de Medicina. Alumno Ayudante de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

^{III}. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Manuel Ascunce Domenech. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

* Correspondencia. Correo electrónico: ernestocp.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: la idea de utilizar anticuerpos monoclonales como fármacos para el tratamiento de las enfermedades nace con el desarrollo por Köhlery Milstein de la técnica de los híbridos en 1975. Si bien los resultados de los primeros ensayos clínicos fueron desalentadores, el desarrollo de nuevas técnicas de ingeniería genética para la obtención de anticuerpos monoclonales, los han convertido en una eficaz y atractiva alternativa terapéutica.

Objetivo: describir las características y mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales frente a determinadas enfermedades.

Métodos: se realizó una búsqueda, en el período comprendido entre el primero de noviembre del año 2017 y el 30 de enero del año 2018, en diferentes bases de datos como Hinary, SciELO, Ebsco y PubMed en idioma español e inglés, se utilizaron como palabras claves: híbridos, anticuerpos monoclonales, alternativa terapéutica. Se revisaron un total de 31 artículos. Se usaron métodos teóricos de investigación, el lógico histórico para el cuerpo del trabajo y el de análisis y síntesis para las conclusiones.

Desarrollo: como se ha comentado el comienzo del desarrollo de los anticuerpos monoclonales no tuvo lugar hasta 1975, hasta entonces el uso de los anticuerpos en diagnóstico o terapia se

centraba en la utilización de sueros inmunes convencionales. Por ello, a pesar de llevar unos 30 años en uso, todavía es algo reciente, pero que ha dejado de ser una curiosidad biológica para pasar a una forma de tratamiento y diagnóstico muy importante para determinadas enfermedades.

Conclusiones: se demostró la actividad clínica de estos fármacos en pacientes con tumores de mama, colon, pulmón, linfomas, leucemias, artritis reumatoide y psoriasis. Las áreas de investigación y desarrollo incluyen la generación de agentes con mejores propiedades farmacológicas y menos tóxicos.

DeCS: TÉCNICAS DE LABORATORIO CLÍNICO; ANTICUERPOS MONOCLONALES/farmacología; ANTICUERPOS MONOCLONALES/uso terapéutico; HIBRIDOMAS/efectos de los fármacos; MECANISMOS MOLECULARES DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

ABSTRACT

Background: the idea of using monoclonal antibodies as drugs for the treatment of diseases was born with the development by Köhlery Milstein of the hybridoma technique in 1975. Although the results of the first clinical trials were discouraging, the development of new techniques of genetic engineering to obtain monoclonal antibodies, have turned them into an effective and attractive therapeutic alternative.

Objective: to describe the characteristics and mechanisms of action of monoclonal antibodies against certain diseases.

Methods: a search was conducted, in the period between November 1, 2017 and January 30, 2018, in different databases such as Hinary, Scielo, Ebsco and PubMed in Spanish and English, using the keywords: hybridomas; monoclonal antibodies; therapeutic alternative. A total of 31 articles were reviewed. Theoretical methods of research were used, the historical logic for the body of work and the analysis and synthesis for the conclusions.

Development: as mentioned, the beginning of the development of monoclonal antibodies did not take place until 1975, until then the use of antibodies in diagnosis and / or therapy focused only on the use of conventional immune serum. Therefore, despite having been developing for 30 years, it is still quite recent, but it has ceased to be a biological curiosity to move to a form of treatment and diagnosis very important for certain diseases.

Conclusions: the clinical activity of these drugs was demonstrated in patients with breast, colon, and lung tumors, lymphomas, leukemia, rheumatoid arthritis and psoriasis. The areas of research and development include the generation of agents with better pharmacological properties and less toxic.

DeCS: CLINICAL LABORATORY TECHNIQUES; ANTIBODIES, MONOCLONAL/pharmacology; ANTIBODIES, MONOCLONAL/therapeutic use; HYBRIDOMAS/drug effects; MOLECULAR MECHANISMS OF PHARMACOLOGICAL ACTION.

INTRODUCCIÓN

Los seres humanos al igual que el resto de los seres vivos disponen de mecanismos de defensa frente a microorganismos y sustancias extrañas al organismo, consideradas como patógenos, esto es lo que se conoce como sistema inmune. Cuando una sustancia extraña entra en contacto con el organismo, este sistema pone en marcha la respuesta inmune también conocida como el mecanismo mediante el cual el organismo se defiende de patógenos, células tumorales o sustancias tóxicas.

El sistema inmune se define como el conjunto de células y factores solubles desarrollados por los seres vivos para defenderse de todo lo que le es extraño, frente a infecciones por microorganismos patógenos tales como virus y bacterias, etc. El sistema inmune comprende una red de células y moléculas (anticuerpos y citocinas), que interactúan entre sí, y que expresan dos niveles de reconocimiento de estructuras moleculares: en el primer nivel están los mecanismos pertenecientes a la inmunidad llamada no específica o innata que se basan en la capacidad para discriminar entre estructuras propias del organismo y estructuras extrañas o propias alteradas; y un segundo nivel donde están los mecanismos pertenecientes a la inmunidad específica que son capaces de reconocer de forma individual estruc-

turas específicas, llamadas determinantes antigénicos o epítomos.¹ La manipulación de la respuesta inmunológica es utilizada desde hace años en diversas enfermedades.²

En 1975 ocurrió un hecho, el descubrimiento de la producción de anticuerpos monoespecíficos, conocidos como monoclonales (AcMo) lo que abrió un amplio campo en la inmunología y la biología molecular general, puesto que estos anticuerpos reaccionan frente a un solo epítomo del antígeno y son entre sí homogéneos, al producir lo que se conoce como anticuerpos monoespecíficos. Este hecho vino de la descripción de los investigadores Niels K. Jerne, Georges Köhler y Cesar Milstein, que descubrieron la técnica que permitía el cultivo de hibridomas ó células híbridas de linfocitos B con células plasmáticas de mielomas múltiples.

Con esta fusión de las dos células, una programada para producir un anticuerpo específico, pero que no se multiplica de forma indefinida (linfocito) y otra inmortal con gran capacidad de crecimiento, pero que no produce inmunoglobulinas (célula de mieloma), se combina la información genética necesaria para la síntesis del anticuerpo deseado y una capacidad de síntesis proteica, al permitir la multiplicación indefinida tanto in vitro como in vivo, por esta

aportación a la ciencia estos autores recibieron el premio Nobel de medicina en 1984.³

Los anticuerpos monoclonales se utilizan de manera extensiva en investigación biomédica, en el diagnóstico y tratamiento de múltiples enfermedades. Desde 1975 se desarrollan algunas tecnologías como las del hibridoma, mediante la cual fue posible la producción de anticuerpos monoclonales frente a un antígeno único, la investigación y el desarrollo en el campo de los anticuerpos terapéuticos ha experimentado un gran avance. El desarrollo de nuevas tecnologías en la producción de anticuerpos monoclonales a gran escala y la generación de grandes colecciones de anticuerpos monoclonales, lo que ha consolidado a estas moléculas como productos farmacéuticos biotecnológicos.⁴

Las posibilidades terapéuticas de los anticuerpos monoclonales son enormes y ofrecen nuevas oportunidades de enfermedades de creciente incidencia en la población como son el cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, infecciosas y degenerativas. Debido a su alta especificidad y a su versatilidad como vehículos transportadores de fármacos, toxinas o radioisótopos, los anticuerpos monoclonales ejercerán su acción terapéutica de forma selectiva. La gran ventaja de ello radica en el enorme potencial que supone el dirigir la terapia a las células dañadas del organismo o moléculas implicadas en el curso de la enfermedad, y no al reto de células y tejidos sanos.⁴

Vale plantearse entonces la siguiente interro-

gante: ¿qué importancia y aplicaciones terapéuticas pueden tener los anticuerpos monoclonales? A tener en cuenta la interrogante anterior se decidió realizar el trabajo con el objetivo de describir las características y mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales frente a determinadas patologías.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda, en el período comprendido entre el primero de noviembre del año 2017 y el 30 de enero de 2018, en diferentes de bases de datos como Hinary, SciELO, Ebsco y PubMed en idioma español e inglés, se utilizaron las palabras claves: hibridomas, anticuerpos monoclonales y alternativa terapéutica. Se revisaron un total de 23 artículos. Fueron utilizados métodos teóricos en la investigación, el lógico histórico para el cuerpo del trabajo y el de análisis y síntesis para las conclusiones.

DESARROLLO

Los sueros en los que se centraba el diagnóstico y la terapia hasta 1975 y el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, eran y son sueros obtenidos a partir de distintas especies animales que contienen muchos compuestos, entre ellos, una mezcla de anticuerpos producidos por distintos clones de linfocitos B, por lo que se denominan anticuerpos policlonales. Estos anticuerpos reconocen en mayor o menor medida el antígeno, pero con distinta especificidad

y afinidad cada uno de ellos. En cambio, los anticuerpos específicos para un solo epítipo, producido por un único tipo de linfocito B y sus clones, se denominan anticuerpos monoclonales. En base a esto se puede plantear que un anticuerpo monoclonal, es aquel que reconoce de manera específica una parte del antígeno, es decir un epítipo concreto y que es producido por un clon de linfocitos B. Por todas las propiedades que estos anticuerpos poseen, se empezaron a utilizar en terapia a partir de 1986 cuando la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) aprobó el primer anticuerpo monoclonal en la terapia del trasplante de riñón. A la fecha del 2010, con 30 años ya desde su invención, se conocían y existían 17 anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA, aunque siguen en fase de ensayo clínico y con alto porcentaje en los últimos años. Por lo tanto, aparte de ser una herramienta diagnóstica, los anticuerpos monoclonales han sido empleados en terapia para el tratamiento de diversas enfermedades, formando la familia de fármacos denominadas anticuerpos monoclonales terapéuticos, utilizados en el tratamiento de numerosas enfermedades. Por ello debido a su especificidad de unión que poseen estos anticuerpos, son empleados en la localización y eliminación de patógenos infecciosos como el virus respiratorio sincitial (VRS). También se utilizan en terapia de detención de células concretas del organismo como por ejemplo las células tumorales, incluso en la inhibición de procesos inflamatorios.⁶

Los anticuerpos (Ac) son glucoproteínas que se

forman en el organismo como respuesta al contacto con un antígeno (Ag) y que reacciona de forma específica contra él, también se puede definir como una sustancia producida por el organismo, de naturaleza proteica, inducida por otras sustancias con las que puede reaccionar de forma específica. Debido al papel desempeñado en el sistema inmunitario y a que, en la electroforesis, migran junto a otras globulinas, también se les llama inmunoglobulinas (Ig), estas en la electroforesis tienen la capacidad de separarse en la fracción gamma y por ello también son las inmunoglobulinas conocidas con el nombre de gammaglobulinas.⁷

Las inmunoglobulinas son sintetizadas a partir de células plasmáticas que proceden de la diferenciación de los linfocitos B. Constituyen un grupo heterogéneo de proteínas que constituyen el 10 % de las proteínas del plasma. Estos anticuerpos, las inmunoglobulinas se encuentran en: plasma, líquidos extravasculares, secreciones orgánicas y también en la superficie de la membrana de los linfocitos B, incluso en el interior del citoplasma de dichas células.⁸

Características generales de las inmunoglobulinas (Igs)

Como ya se ha dicho con anterioridad, las inmunoglobulinas son glucoproteínas compuestas por proteínas en un 98 % y el resto de hidratos de carbono un 2 %. Cada molécula de inmunoglobulina está constituida por una unidad estructural básica o monómero, formada a su vez por cuatro cadenas polipeptídicas unidas entre sí por puentes de disulfuro y otras uniones no covalentes. Las cadenas polipeptídicas forma

das se pueden dividir y diferenciar en dos grupos que son:

Cadenas ligeras (L): estas son las dos cadenas más pequeñas de las cuatro existentes por monómero, cuyo peso molecular aproximado es de 22 000 µg y están constituidas por la unión de 214 aminoácidos. Estos pueden ser de dos tipos, que se diferencian por la secuenciación de los mismos y son la cadena kappa y la cadena lambda. Estas cadenas son expresadas por genes que las codifican, los cuales se encuentran en el cromosoma dos para el caso de la cadena kappa y en el cromosoma 22 para el caso de la cadena lambda, en cada uno se encuentran diversos segmentos génicos que codifican dichos genes.

En el ser humano se pueden dar una u otra cadena, pero no ambas en una misma inmunoglobulina.

Cadenas pesadas (H): estas son las dos cadenas más grandes de las cuatro existentes por monómero, cuyo peso molecular es del orden de 50 000–70 000 µg y 450 aminoácidos, dicha secuenciación de aminoácidos de la cadena pesada (H) es lo que determina que las inmunoglobulinas sean de un tipo u otro así como las subclases dentro de cada tipo, esto es lo que hace que haya tantas clases de inmunoglobulinas (Igs) como clases de cadenas pesadas existentes. Cada tipo de cadena pesada (H) existente se designa con una letra minúscula griega lo que corresponde a la letra mayúscula latina de la inmunoglobulina, estas cadenas pesadas son: cadenas alfa (A), delta

(D), exilón (E), gamma (G) y mu (M). Además, todos estos tipos de cadenas pesadas H son expresados por una serie de genes que codifican dichas cadenas, genes que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 14 en el cuál se encuentran los distintos segmentos génicos que codifican dichos genes. Tanto las cadenas ligeras (L) como las cadenas pesadas (H) al ser cadenas polipeptídicas poseen dos extremos que son:

Extremo aminoterminal: NH₃.

Extremo carboxiterminal: COOH.

También el monómero de las inmunoglobulinas posee puentes intercatenarios que unen dos cadenas polipeptídicas y puentes intracatenarios que unen fragmentos polipeptídicos de una cadena.²

En toda cadena polipeptídica tanto ligera como pesada existen dos zonas que son: zona constante, que corresponde con el extremo carboxi-terminal, conocido como CH y CL (constantes pesadas y ligeras).

Zona variable: que se corresponde con el extremo amino-terminal, conocido como VH y VL (variables pesadas y ligeras).

La parte constante de las distintas cadenas pesadas H de cada inmunoglobulina (Igs) es diferente según el tipo de inmunoglobulina, dado que de la parte constante de las cadenas pesadas H de las inmunoglobulinas es de lo que depende la existencia de una u otro tipo de inmunoglobulinas de las cinco existentes.

La parte variable de las inmunoglobulinas es la que une a las inmunoglobulinas con su anti-

geno correspondiente.

Dentro de la zona o región variable de las inmunoglobulinas (Igs) se encuentran las regiones hipervariables, tanto de las cadenas ligeras L como de las cadenas pesadas H. Estas regiones variables constan de tres regiones en las que se concentra la variabilidad y que se denominan como ya se ha mencionado anteriormente regiones hipervariables, estas se designan con las letras CDR (regiones determinantes de complementariedad) de la siguiente forma: CDR1, CDR2, CDR3, además de estas regiones existen otras cuatro regiones con secuencias de aminoácidos relativamente conservadas denominadas zona de entramado y que se designa con la letra FR (Secuencias Flanqueantes) de la siguiente forma: FR1, FR2, FR3, FR4. Con ello podríamos decir que tanto la región hipervariable como la de entramado dentro de la región variable se colocan de la siguiente forma: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-CDR4. En los CDR se encuentran las zonas de la región variable donde se determinan la forma del centro activo que permite el reconocimiento y la unión con el antígeno, cada una de estas regiones que son tres y que ya han sido mencionadas con anterioridad están compuestas entre 17 y 20 aminoácidos de forma que pequeñas variaciones en la secuencia de estos implica la existencia de distintos anticuerpos.

Estas cuatro cadenas se organizan entre sí para constituir una estructura en forma de Y griega llamada región bisagra que es la zona de

unión de las dos partes que conforman el monómero, es decir la unión de una cadena ligera y una pesada con la otra cadena ligera y pesada, unidas al quedar la estructura típica de las inmunoglobulinas que es en forma de Y.⁹

Tipos de anticuerpos monoclonales

Se han podido distinguir según su origen cuatro tipos distintos de anticuerpos monoclonales que son:

Anticuerpos murinos: son anticuerpos procedentes de ratones, por lo que el 100 % de los anticuerpos de este tipo proceden del ratón. Por este motivo las aplicaciones terapéuticas de estos anticuerpos se han visto limitadas debido a la respuesta inmune producida en el ser humano. El sistema inmune humano reconoce estos anticuerpos como extraños y genera sus propios anticuerpos frente a ellos, por tanto se han creado y continúan estudiando otros tipos de anticuerpos monoclonales. En la actualidad existen en el mercado tres anticuerpos monoclonales de este tipo.

Anticuerpos quiméricos: este tipo de anticuerpo es aquel en donde las regiones variables proceden de ratón y las regiones constantes de los anticuerpos son humanas. Están contruidos gracias a técnicas de ingeniería genética. Con esta estrategia se consiguió reducir la respuesta inmune que se producía frente a los anticuerpos murinos. Donde su procedencia como ya se ha comentado mixta, ratón-humana, para evitar los problemas de rechazo de los anticuerpos murinos al ser al completo de otro ser vivo distinto al humano.

En la actualidad existen algunos anticuerpos monoclonales de este tipo en el mercado, cinco hasta la fecha de estos datos. La tendencia actual es a lograr anticuerpos monoclonales cada vez con una menor cantidad de partes no humanas (ratón), por ello cada vez se investiga y se utilizan otros tipos de anticuerpos, con mayor contenido humano.

Anticuerpos humanizados: en estos anticuerpos solo las regiones CDR de las partes variables de los anticuerpos proceden de ratón y el resto de sus componentes de origen humano. En la actualidad existen algunos anticuerpos monoclonales de este tipo en el mercado, hasta la fecha de estos datos existen diez.

Anticuerpos humanos: estos son los anticuerpos que son en su totalidad de origen humano, al reducir así el riesgo de producir una respuesta inmune. Existen pocos anticuerpos de este tipo, hasta la fecha de estos datos existen solo dos.

En resumen, el tipo de anticuerpo monoclonal producido, sintetizado depende de la cantidad de anticuerpo de origen animal (ratón) y humano. En función de ello será el anticuerpo monoclonal de un tipo o de otro de los cuatro existentes.¹⁰

El objetivo hoy es tender más hacia los anticuerpos humanos sobre todos los demás ya que estos proporcionan todos los elementos necesarios para que el tratamiento con estos anticuerpos sea perfecto.

Producción de anticuerpos monoclonales

El método utilizado para la producción de estos anticuerpos consiste en la unión o fusión de

una célula productora de anticuerpos llamada célula plasmática con una célula de gran capacidad proliferativa o de crecimiento llamada célula de mieloma, con lo que se forma una célula híbrida conocida como hibridoma. Este hibridoma hereda de la célula plasmática la información genética para sintetizar el anticuerpo deseado y de la célula de mieloma la actividad de síntesis proteica y la capacidad de multiplicación tanto in vivo como in vitro de forma indefinida. Así se pueden producir innumerables tipos de hibridomas de acuerdo con el tipo de anticuerpo de interés, al ser estos producidos de forma homogénea y con gran capacidad de unión con el antígeno a través de los epítomos frente al que se ha formado.

Una vez producida la selección del hibridoma adecuado este puede ser conservado largo tiempo congelado, para ser utilizado dicho clon en cualquier momento para la producción de anticuerpos por inyección intraperitoneal a ratones (al producir ascitis rica en anticuerpos) o siembra en cultivo (sobrenadante rico en anticuerpos). Los hibridomas pueden ser diluidos y cultivados para obtener un número diferente de determinadas colonias, las cuales producen un solo tipo de anticuerpo. Los anticuerpos de diferentes colonias serán analizados para conocer su capacidad de unión a antígeno determinado, utilizando para ello determinados test y pruebas relacionadas con la reacción inmunológica para seleccionarse y aislarse de la manera más efectiva.¹¹

Selección de dianas de interés (células dianas), como estrategia sin la que es posible la pro-

ducción de anticuerpos monoclonales. Un aspecto importante a tener en cuenta en este paso del proceso es la dificultad que entraña la selección de nuevas dianas terapéuticas ya que a menudo las rutas implicadas en la génesis y progresión de muchas enfermedades no se conocen, lo que imposibilita y dificulta el diseño de anticuerpos terapéuticos.

En la actualidad se conocen dianas terapéuticas reconocidas por anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados para:

- Virus.
- Células tumorales.
- Citoquinas (proteínas celulares encargadas de comunicación y activación celular).
- Factores de crecimiento.
- Otros anticuerpos.

Uno de los grandes retos para el desarrollo de anticuerpos monoclonales terapéuticos se centra en la búsqueda y selección de nuevas dianas específicas de células implicadas en el desarrollo de la enfermedad. Un ejemplo claro sería para el tratamiento de ciertos tipos de tumores, el conocimiento de moléculas y marcadores que se expresen de forma específica en las células tumorales y no en las sanas. Si se dispone de dianas caracterizadas, el anticuerpo monoclonal producido ejercería su acción terapéutica en las células del organismo seleccionadas.¹¹

La selección de dianas adecuadas hace posible que los anticuerpos se dirijan a dianas específicas y así el tratamiento sea dirigido a las células adecuadas al ser más eficaz y menos perjudicial.

Nuevas estrategias para la producción de anticuerpos monoclonales

Una nueva aproximación pionera en la fase de investigación es la alternativa que ofrecen las plantas para la producción de anticuerpos monoclonales. La producción de anticuerpos tanto en cultivos de células vegetales como en plantas, ofrece ciertas ventajas como el aumento de productividad y la reducción de costes. En la actualidad existen varios estudios que utilizan varias especies de plantas como factoría de producción de anticuerpos. Entre las variedades empleadas se encuentra la planta del maíz, el arroz, la planta del tabaco, *Arabidopsis thaliana* y *Lemnaminor*. A través de esta novedosa estrategia de producción se ha conseguido producir diferentes proteínas terapéuticas incluidos anticuerpos. Existen varios tipos de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos recombinantes producidos en plantas en diferentes fases de desarrollo. Recientes avances en investigación muestran que la fabricación de anticuerpos en la pequeña planta acuática *Lemna Minor* ofrecía ciertas ventajas de producción, derivada del bajo coste que ello supondría, así como una mejora en ciertas propiedades de los anticuerpos.¹²

Tecnologías de mejora de las funciones efectoras de los Anticuerpos Monoclonales

Un número considerable de péptidos y proteínas con efectos terapéuticos presentan limitaciones en su uso debido a su alta toxicidad cuando se administran por vía sistémica, o bien a la inactiva o degradación que experimentan una vez inducidos en el organismo del

La conjugación de estas moléculas con anticuerpos puede paliar estos problemas al dirigirlos al lugar del organismo deseado, optimizando su efecto y acción terapéutica. Esta molécula de anticuerpos es la que se une a una estructura reconocida por los linfocitos T. En general, los anticuerpos monoclonales conjugados con otras moléculas, resultan más efectivos como agentes terapéuticos, al tener en cuenta que no todos los pacientes responden igual a este tipo de terapia. La biología molecular se encuentra en la base de la generación de estos productos conjugados.

1- Conjugados de anticuerpos monoclonales y agentes tóxicos: una nueva estrategia para aumentar la eficacia terapéutica de los anticuerpos monoclonales, consiste en la unión de estas moléculas con agentes tóxicos, formando las denominadas inmunotoxinas, o anticuerpos unidos a toxinas que se unen específicamente a sus células diana.

2- Conjugados de anticuerpos monoclonales y enzimas. Esta estrategia denominada ADPT (*Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy*) se basa en el uso de anticuerpos monoclonales conjugados con enzimas activadoras de determinadas toxinas o fármacos. El área terapéutica donde se han realizado ensayos preclínicos es en oncología. A través de esta aproximación, los anticuerpos con especificidad para reconocer células tumorales, se unen a ellas.

3- Conjugados de anticuerpos monoclonales y radioisótopos. Otra nueva estrategia terapéutica consiste en la conjugación de anticuerpos monoclonales con isótopos radiactivos o radio-

isótopos. La aplicación más clara para este tipo de conjugados es el tratamiento del cáncer: mediante el reconocimiento que realiza el anticuerpo específico sobre las células tumorales en cuestión, se intenta hacer llegar de forma selectiva la dosis de radiación terapéutica adecuada para su destrucción. Los isótopos más utilizados son el Itrio 90 y el yodo 131.

4- Anticuerpos biespecíficos: son inmunoglobulinas construidas de manera artificial mediante técnicas de ingeniería genética, por las cuales se obtienen dos sitios de unión al antígeno, estos dos sitios de unión a antígeno poseen especificidad diferente.

5- Inmunocitoquinas. Las citoquinas son péptidos de diferentes tamaños y pesos moleculares que sintetizan las células del sistema inmune con la finalidad de regular la respuesta inmunológica. La producción de estas moléculas por parte de las células provoca el reclutamiento y la activación de linfocitos y macrófagos, al activar el sistema inmune y sus células efectoras. Debido a ello existe un gran interés en el empleo de estas citoquinas conjugadas con anticuerpos (inmunocitoquinas) con agentes terapéuticos para el tratamiento de tumores.¹³

El objetivo final de estas aleaciones de anticuerpos monoclonales con otros elementos es hacer el tratamiento lo menos perjudicial posible y lo más importante, hacerlo lo más efectivo posible.

Tecnologías de mejora de la eficacia

La mayoría de la eficacia de los anticuerpos monoclonales es un aspecto muy importante a considerar ya que implica un incremento de la

función terapéutica que estas moléculas ofrecen. Algunas de las estrategias que se estudian incluyen la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, humanización de anticuerpos, PEGilación de fragmentos, creación de nuevos conjugados y nanobodies. Como alternativa a los anticuerpos monoclonales se han propuesto unas nuevas moléculas sintéticas denominadas avímeros. Es decir, las principales estrategias que mejoran en la eficacia de los anticuerpos terapéuticos serán todas las mencionadas con anterioridad:

- 1- Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.
- 2- PEGilación de fragmentos de anticuerpos.
- 3- Humanización de anticuerpos.
- 4- Nuevos conjugados.
- 5- Avímeros.
- 6- Nanobodies.¹

La oncología es el área de aplicación terapéutica más importante. Son de amplia utilización los anticuerpos dirigidos contra HER2 en cáncer de mama, contra el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en varios tipos de tumores, y los anti CD20 o anti CD52 para linfomas/leucemias. Las enfermedades autoinmunes son el grupo siguiente de patología humana en el que más se han empleado estos productos y, en especial, en artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, así como en el rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra el huésped. Los más utilizados han sido anticuerpos contra citocinas, sobre todo TNF y anti VLA4, pero también anti CD20 y anti

CD25, entre otros.^{12,13}

Los anticuerpos monoclonales se han empleado también con otras finalidades, como el tratamiento de las infecciones, la prevención de complicaciones de enfermedades virales o el tratamiento de intoxicaciones por fármacos.

El gran potencial terapéutico que representaban los AcMs se vio mermado por ciertas dificultades técnicas, al explicar así el largo periodo transcurrido desde la obtención de AcMs en cantidades suficientes (1975) y su aplicación clínica (1997) en el campo de la oncohematología, con el registro del Rituximab por la *Food and Drug Administration* (FDA).

Al compararlos con los agentes quimioterápicos convencionales, los AcMs son proteínas de elevado peso molecular, que tienen una cinética de distribución lenta y una capacidad de penetración tisular limitada. La capacidad de los AcMs para penetrar en los tumores o acceder a sitios de inflamación es baja. En especial en el caso de la terapia antitumoral, la expresión antigénica y la irrigación sanguínea son los factores limitantes de la efectividad de los AcMs. Así pues, para optimizarla, el Ag diana ha de ser específico del tumor (expresión limitada a las células tumorales), debe expresarse intensamente, no debe desprenderse de la superficie celular o estar inaccesible y no debe ser susceptible a una disminución de su expresión. Los requisitos a cumplir por los AcMs para conseguir una respuesta máxima son: mínima antigenicidad y máxima efectividad citotóxica. Si bien aún quedan incógnitas por resolver en cuanto a los mecanismos que confieren activi-

dad terapéutica a los AcMs, cabe citar: la participación en los procesos de opsonización, la capacidad de fijación del sistema complemento, la citotoxicidad celular dependiente de Ac, el bloqueo o impedimento estérico de la función del Ag diana y la modulación de la función celular mediante la unión a un Ag diana capaz de traducir señales intracelulares. En la actualidad, en la terapia antitumoral no solo se encuentran los AcMs no conjugados, cuyas características se han descrito, sino que se han desarrollado los AcMs conjugados. En este caso, se aprovecha la especificidad de los AcMs para transportar toxinas, fármacos radionucleótidos hasta las células tumorales, e intentar aumentar la eficacia del tratamiento. Las características y propiedades de los diferentes tipos de inmunocombinados.¹³

A continuación se describirán los mecanismos de algunos de los más utilizados anticuerpos monoclonales tanto en la oncología como en otras afecciones.

1. Rituximab (Mabthera)

El rituximab es un AcM quimérico dirigido contra el Ag de superficie CD-20 de las células B. El Ag CD-20 es una fosfoproteína no glicosada de membrana, de cuatro dominios, de peso molecular 35 000 kD y con ambos extremos (carboxi y amino) en el citoplasma. Está implicado en la regulación del desarrollo y diferenciación de las células B y actúa como un canal de calcio. El Ag CD-20 se expresa en la mayoría de los linfocitos B maduros, al aparecer de manera inicial en el estadio de desarrollo de célula pre-B (no se encuentra en células proge-

nitoras). El Ag CD-20 desaparece de la superficie celular de las células B durante su diferenciación final a células plasmáticas. Cabe destacar que el Ag CD-20 se expresa en más del 95 % de todos los linfomas de células B, que el Ag no se internaliza después de la unión al AcM y su expresión es estable. Estas características hacen de este Ag una diana ideal para la terapia con AcMs en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH).¹⁴

2. Trastuzumab (Herceptin)

El trastuzumab es un AcM humanizado específico para el dominio extracelular del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). El receptor HER-2 es una quinasa de tirosina transmembrana de 185 kD implicada en el control del crecimiento y división celular. La sobreexpresión del receptor HER-2 puede inducir resistencia de las células tumorales a la acción inhibitoria de la proliferación tumoral de los macrófagos, lo que ocurre cerca de un 30 % de los cánceres de mama invasivos, así como en otras enfermedades malignas, tales como los adenocarcinomas ováricos, pulmonares, gástricos y salivares. El trastuzumab se une al receptor HER-2, inhibiendo el crecimiento tumoral, así como mediando respuestas de citotoxicidad dependientes de Acs.^{15, 16,17}

3. Alemtuzumab = Campath-1H (Campath)

El campath-1H es un AcM humanizado dirigido frente al Ag CD-52. El Ag CD-52, cuyas funciones no están todavía esclarecidas, está compuesto por 12 aminoácidos glicosilfosfatidilinositol unidos a una glucoproteína y se expre-

sa de forma abundante (hasta 5×10^5 moléculas por célula) en todos los linfocitos (B y T) y monocitos humanos, pero no en las células hematopoyéticas pluripotenciales. Cabe destacar que de manera previa a la existencia del AcM humanizado (más eficaz y menos tóxico), se sintetizaron el campath-1G y el campath-1M, cuyo origen es la rata, y con los que se llevaron a cabo los primeros estudios. En la actualidad el nombre de campath-1 designa a esta familia de AcMs, aunque el único que se utiliza en clínica y que ha sido recientemente aprobado por la FDA es el campath-1H.¹⁸

4. Edrecolomab

El edrecolomab es un AcM murino que reconoce el Ag CO17-1A que se expresa en grandes concentraciones en tumores gastrointestinales, en el tracto gastrointestinal fetal, y en menor proporción en la mucosa gastrointestinal normal; así pues, es un Ag asociado a tumores.

Los datos preclínicos y de estudios in vitro constatan que el edrecoloamb desencadena una respuesta de citotoxicidad celular dependiente de Ac, como principal mecanismo de acción antitumoral.¹⁹

5. Cetuximab

El cetuximab es un AcM quimérico cuyo antígeno diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*Epidermic Growth Factor, EGF*). Este receptor es una glucoproteína transmembrana de 170 kD, con actividad tirosinquinasa, cuya activación mediante la unión del EGF está relacionada con la transducción de señales mitogénicas celulares. Se ha des-

crita una elevada expresión de estos receptores en muchos tumores epiteliales, así como se ha correlacionado su sobreexpresión con un peor pronóstico de dichas enfermedades malignas. Se ha demostrado que el cetuximab actúa al inhibir el crecimiento de las células tumorales que sobreexpresan este tipo de receptores.²⁰

6. Tositumomab

El AcM anti-B1 es un AcM murino frente al Ag CD-20 cuyo desarrollo ha sido paralelo al del rituximab. Se ha descrito que, al igual que el rituximab, el anti-B1 actúa induciendo respuestas de citotoxicidad dependientes de Ac y apoptosis. El tositumomab, nombre que recibe el AcM anti-B-1 marcado con I-131, se ha estudiado como fármaco radioinmunoterápico selectivo en linfomas de células B.²¹

7. Ibritumomab Tiuxetan

El ibritumomab tiuxetan Y-90 (IDEC-Y2B8) es un fármaco compuesto por un AcM IgG1 kappa murino que se une covalentemente al tiuxetan (MX-DTPA), molécula responsable de la quelación del radioisótopo itrio-90. El Ac tiene especificidad por el mismo epítipo del Ag CD-20 que el rituximab, su AcM quimérico no marcado.²²

8. Gemtuzumab Ozogamicina (Mylotarg)

El gemtuzumab ozogamicina es un AcM humanizado anti CD-33 que ha sido conjugado con la calicheamicina, un potente antibiótico citotóxico. En más del 80 % de los pacientes afectados de leucemia mieloide aguda (LAM), las células blásticas leucémicas expresan el Ag

CD-33, donde su expresión nula en las células madre hematopoyéticas. El gemtuzumab ozogamicina se une al Ag CD-33 de la superficie de las células CD-33 positivas y es internalizado. Una vez dentro de la célula, y con un aumento del pH, la calicheamicina se desprende del Ac al convertirse en una molécula reactiva que daña el ADN, al causar la muerte celular.²²

9. Infliximab

Anticuerpo recombinante quimérico que contiene secuencias derivadas de la región Fc de la IgG1 humana y regiones variables de ratón. Se une con alta afinidad al TNF-a soluble y unido a la membrana, impide la unión de ésta con su receptor. Infliximab determina la muerte de células que expresan TNF-a a través de citotoxicidad mediada por anticuerpos y dependiente de C'. Fue el primer agente biológico aprobado para utilizar en la enfermedad de Crohn, además de estar indicado en AR resistente y recientemente en espondiloartritis anquilosante.

²²

10. Adalimumab

Corresponde a un anticuerpo monoclonal recombinante tipo IgG1 humano, que se une de forma específica con alta afinidad al TNF-a, al impedir la unión de éste a su receptor y lisando las células que lo expresan en su membrana.²³

CONCLUSIONES

Existe diversos grupos de anticuerpos monoclonales entre estos se encuentran: anticuerpos murinos, anticuerpos quiméricos, anticuer-

pos humanizados y anticuerpos humanos. La producción de estos anticuerpos consiste en la fusión de una célula plasmática, sintetizadora del anticuerpo, con una célula de mieloma, capacidad proliferativa, con lo que se forma una célula híbrida conocida como hibridoma. Con el objetivo de optimizar sus efectos y acciones terapéuticas estos anticuerpos se utilizan en unión a otros elementos como: agentes tóxicos, enzimas, radioisótopos, anticuerpos biespecíficos e inmunocitoquinas. Existe un gran número de anticuerpos monoclonales los cuales enfrentan a determinadas patologías como: tumores de mama, colon, pulmón, linfomas, leucemias, artritis reumatoide y psoriasis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabrera J. Anticuerpos Monoclonales (ACMO). Málaga: Editorial Fesitess Andalucía;2012.
2. Aguilera C. Nuevos anticuerpos monoclonales. Butlletí Groc [Internet]. 2010 [citado 1 Feb 2019];23(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bge.asp
3. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. 4ed. Barcelona: Editorial Masson;2005.
4. Keizer R, Huitema A, Schellens J, Beijnen J. Farmacocinética de los Anticuerpos Monoclonales y su Repercusión Clínica. Clinical Pharma);493-507.
5. EMEA. Comité de medicamentos de uso

humano. Informe público europeo de evaluación (EPAR) AVASTIN Denominación Común Internacional (DCI): Bevacizumab. [Internet]. EMEA© 2005. EMEA/H/C/582.[citado 18 Feb 2019]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/17199204es1.pdf>

6. Wiley Online Library [Internet]. Chichester: eLS. John Wiley & Sons Ltd;© 2000-2019-[actualizado 12 Feb 2019; citado 20 Feb 2019]. Monoclonal Antibodies; [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.els.net/WileyCDA/ElsArticle/refId-a0001205.html>

7. Girón Cáliz KI, Huerta López JG. Uso de anticuerpo monoclonal anti-IgE en pacientes pediátricos con asma alérgica. Revisión cualitativa de la bibliografía. Mediagraphic Artemisa. 2007;16 (1):15-24.

8. Neurowikia [Internet]. España: Sociedad Española de Neurología;[actualizado 25 Ene 2011; citado 20 Feb 2019]. Tratamiento de la Esclerosis Múltiple; [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.neurowikia.es/content/tratamiento-de-la-esclerosis-m%C3%BAltiple>

9. Wikidot.com [Internet]. Polonia: Amazon Web Services; Wikidot Inc. 2019 [citado 18 Feb 2019]. Cell Biology of Disease and Exercise; [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://pt851.wikidot.com/multiple-sclerosis-cell-bio>

10. Fainboim & Geffner. Introducción a la inmunología Humana. Mexico: Editorial Panamericana; 2012.

11. Jiménez Díaz ME. Anticuerpos Monoclonales. Rev Cost Cien Méd. 1996;17(2):25-9.

12. Male D. Immunology. An Illustrated outline. 2nd ed. London: Gower Medical Publishing;1991.

13. Leyva Montaña R, Perera A, Morin Zorrilla JA. Radiofármacos en inmunocentelleografía y radioinmunoterapia. Nucleus [Internet]. 2012 [citado 20 Feb 2019];(52):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?s cript=sci_arttext&pid=S0864-084X201200020001_3&lng=es&tlnq=es

14. Dauden E. Introducción. Estructura química de etanercept, farmacocinética y mecanismo de acción. Actas Dermosifilogr. 2015;101(Supp 1):1-4.

15. Monoclonal antibody-directed cytotoxic therapy provides hope for the future. Drugs Ther Perspect [Internet]. 2000 [citado 18 Feb 2019]; 16(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/406423>

16. Hongming Zhang and Jibei Chen. Current status and future directions of cancer immunotherapy. J Cancer [Internet]. 2018 [citado 18 Feb 2019];9(10):[aprox. 12 p.]. [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5968765/>.

17. Thompson AC. Monoclonal antibody licensed for third-line treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 2016 [citado 18 Feb 2019];58(13): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajhp/article/58/13/1174/5150143>

18. Shuptrine C, Surana R, Weiner LM.

Monoclonal Antibodies for the Treatment of Cancer. Semin Cancer Biol [Internet]. 2012 Feb [citado 18 Feb 2019];22(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3288558/>.

19. Gavilondo Cowley JV. Anticuerpos Monoclonales. La Habana: Elfos;1995.

20. EMEA. Comité de medicamentos de uso humano. Informe público europeo de evaluación (EPAR) AVASTIN Denominación Común Internacional (DCI): Bevacizumab. [Internet]. EMEA© 2005. EMEA/H/C/582. [citado 20 Feb 2019]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/17199204es1.pdf>

21. Charmsaz S, Scott AM, Boyd AW. Targeted therapies in hematological malignancies using therapeutic monoclonal antibodies against eph family receptors. Exp Hematol [Internet]. 2017 [citado 18 Feb 2019];54:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751189>

22. EMEA. Comité de medicamentos de uso

humano. Informe público europeo de evaluación (EPAR) ZENAPAX Denominación Común Internacional (DCI): Daclizumab. [Internet]. EMEA© 2005. EMEA/H/C/198. [citado 20 Feb 2019]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Zenapax/017599es1.pdf>

23. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet [Internet]. 2008 May [citado 18 Feb 2019];371(9625):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486739>

Recibido: 20 de septiembre de 2018

Aprobado: 30 de enero de 2019