

Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas

Monoclonal antibodies: physical development and therapeutic perspectives

NINA PATRICIA MACHADO¹,
GERMÁN ALBERTO TÉLLEZ²,
JOHN CARLOS CASTAÑO²

Resumen

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas que hacen parte del sistema inmune, producidas por las células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). Los anticuerpos monoclonales son herramientas esenciales en el ámbito clínico y biotecnológico, y han probado ser útiles en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas, así como también en el estudio de las interacciones patógeno-hospedero y la marcación, detección y cuantificación de diversas moléculas.

Actualmente, la incorporación de las técnicas de biología molecular e ingeniería genética y proteica han permitido ampliar el horizonte de la generación de anticuerpos monoclonales y sus usos, y se han encontrado técnicas como la hibridación, la quimerización, la humanización y la producción de anticuerpos monoclonales totalmente humanos.

Es una de las áreas de mayor crecimiento en la industria biotecnológica y farmacéutica; en el mercado se encuentran cerca de 29 anticuerpos monoclonales aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos para uso en humanos.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales, inmunoglobulinas, inmunoterapia.

Infectio 2006; 10(3): 186-197

Abstract

Monoclonal antibodies are specialized glycoproteins that belong to the immune system, produced by the B cells which have the ability to recognize other molecules (antigens). They are important tools in clinical practice and biotechnology and have been useful in the diagnosis and treatment of infectious, inflammatory, immunological and neoplastic diseases, as well as in the study of the host/pathogen interaction, and in the detection and quantification of diverse molecules.

The incorporation of molecular biology, proteic and genetic engineering have extended the production and uses of monoclonal antibodies, finding techniques like hybridoma, chimerization, humanization and fully human monoclonal antibodies.

Monoclonal antibodies represent one of the major areas of growth on the biotechnology and pharmaceutical industry, and there are currently 19 monoclonal antibodies approved by the FDA for human use.

Key words: monoclonal antibodies, immunoglobulin, immunotherapy

Infectio 2006; 10(3): 186-197

¹ Universidad de Sucre, Sincelejo, Colombia

² Grupo de Inmunología Molecular, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia.

Correspondencia: Grupo de Inmunología Molecular, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad del Quindío, Carrera 15 calle 12 Norte, Armenia, Quindío, Colombia.

Fecha de recepción: 14/03/2006; **fecha de aceptación:** 06/07/2006

INTRODUCCIÓN

El reconocimiento de un componente protector (anticuerpos) en el suero de pacientes convalecientes de enfermedades infecciosas, marcó los inicios del desarrollo de la medicina preventiva (1). El uso de estos anticuerpos protectores como fracciones de inmunoglobulinas crudas que se unen a los antígenos representó el primer tratamiento efectivo de numerosas enfermedades infecciosas (tabla 1).

Los anticuerpos, también denominados inmunoglobulinas (Ig), son glucoproteínas especializadas que hacen parte de la inmunidad humoral; son producidas por las células del sistema inmune llamadas células B, que tienen la capacidad de reconocer otras moléculas específicas llamadas antígenos (2).

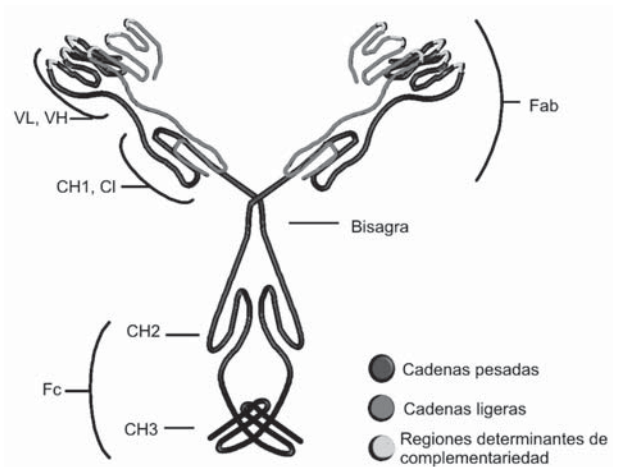
La respuesta inmunológica específica se desarrolla cuando un organismo ha sido expuesto a uno o varios antígenos, originando una respuesta policlonal, es decir, la producción de anticuerpos contra un rango amplio de estructuras presentes en los antígenos. Por el contrario, la respuesta monoclonal se da por la selección de un solo clon activado de células B que produce un anticuerpo para un determinante antigénico único (3).

ESTRUCTURA GENERAL DE LOS ANTICUERPOS

Los anticuerpos son proteínas que envuelven una estructura bioquímica compleja demarcada por la unión de cuatro cadenas proteicas: dos pesadas

(CH), y dos ligeras (CL), unidas mediante puentes disulfuro (figura 1). Funcionalmente, los anticuerpos se dividen en una fracción que involucra el reconocimiento antigénico, denominada Fab, y una fracción cristalizante (Fc) que media funciones efectoras como la citotoxicidad celular que depende del anticuerpo (*antibody dependant cellular cytotoxicity*, ADCC) y la citotoxicidad que depende del complemento (CD) (2, 4).

Figura 1
Estructura general de los anticuerpos



VL: fracción variable de la cadena ligera; VH: fracción variable de la cadena pesada; CH1, CH2: dominios de la cadena pesada en los que se concentran las funciones de reconocimiento antigénico; Fab: fracción de unión antigénica; Fc: fracción cristalizante conformada por CH2, CH3 de ambas cadenas pesadas y la bisagra.

Tabla 1
Productos usados en inmunización pasiva

Enfermedad	Biológico	Indicación
Botulismo	IgG equina específica	Tratamiento
Infección CMV	Ig humana hiperinmune intravenosa	Profilaxis
Difteria	Ig equina específica	Tratamiento
Deficiencia de Ig	Ig grupales humanas	Hepatitis A, sarampión
Deficiencia de Ig, ITP, enfermedad de Kawasaki	Ig grupales humanas	Tratamiento
Hepatitis B	Ig humana inmune	Hepatitis B
Rabia	Ig humana inmune	Profilaxis
Tétanos	Ig humana inmune	Tratamiento
Virus vaccinia	Ig humana inmune	Tratamiento
Varicela zóster	Ig humana inmune	Profilaxis

Las regiones Fab están conformadas por una región variable y otra conservada. La región variable tiene una diversidad casi infinita para el reconocimiento de antígenos, gracias a las regiones determinantes de complementariedad (CDR), o regiones hipervariables; la región conservada ayuda a la estabilización de la reacción entre los segmentos CDR con el antígeno (1, 4, 5, 6).

Los anticuerpos no sólo son componentes fundamentales del sistema inmune sino que, junto con el estudio y el descubrimiento de sus funciones, han servido como herramientas biológicas útiles usadas de rutina en las áreas diagnósticas, terapéuticas y de investigación.

APLICACIONES GENERALES DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

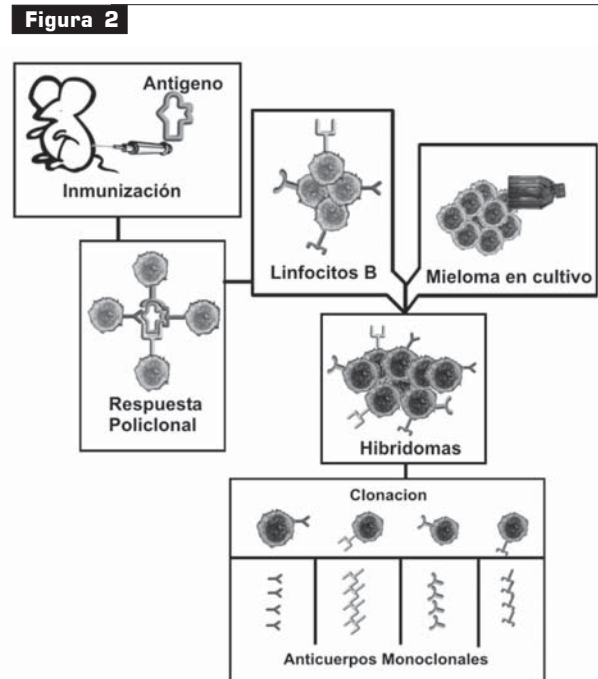
La propiedad de los anticuerpos de unirse con alta especificidad y afinidad a una molécula blanco permite su utilización como herramientas esenciales en investigación biomédica y clínica, las cuales han probado ser invaluable para (4, 5):

1. detectar y cuantificar niveles de expresión de genes;
2. determinar la localización de la expresión de genes a nivel celular, subcelular y en los tejidos;
3. identificar las interacciones moleculares con los productos de genes, por ejemplo, la inmuno-precipitación;
4. identificación de marcadores fenotípicos únicos de un tipo celular particular; ésta es la base de la moderna clasificación de linfocitos y fagocitos monocleares;
5. inmunodiagnóstico: en el diagnóstico de muchas enfermedades infecciosas y sistémicas al permitir la detección de antígenos y anticuerpos específicos en la circulación o tejidos usando anticuerpos monoclonales en inmunoensayos, y como marcadores específicos para el diagnóstico por imágenes;
6. diagnóstico y tratamiento de tumores específicos: los anticuerpos monoclonales se usan en la detección de tumores mediante técnicas inmunológicas de diagnóstico y para la inmunoterapia de tumores *in vivo*;
7. análisis funcionales de moléculas de la superficie celular o de proteínas secretorias;

8. en la investigación inmunológica, los anticuerpos monoclonales que se unen a las moléculas de la superficie celular que puedan estimular o inhibir funciones celulares particulares, son una herramienta invaluable para definir la función de moléculas, incluidos los receptores para antígenos;
9. en el estudio de los procesos de interacción hospedero-agente infeccioso, las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales son prácticamente ilimitadas no sólo en los estudios funcionales sino, también, en la selección de posibles blancos terapéuticos y de candidatos para vacunas o el desarrollo de anticuerpos anti-anticuerpos (anti-idiotipos) como vacunas.

PRODUCCIÓN Y DESARROLLO DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

La producción de anticuerpos monoclonales se estableció con la tecnología creada en 1975 por Georges Köhler y César Milstein, que consistía en la generación de una línea celular estable, secretora de un isotipo determinado de inmunoglobulina contra un antígeno específico, fruto de la fusión de dos células diferentes por medios físicos y químicos (polietilenglicol-centrifugación) (figura 2).



Producción de anticuerpos monoclonales por medio de la técnica de hibridación.

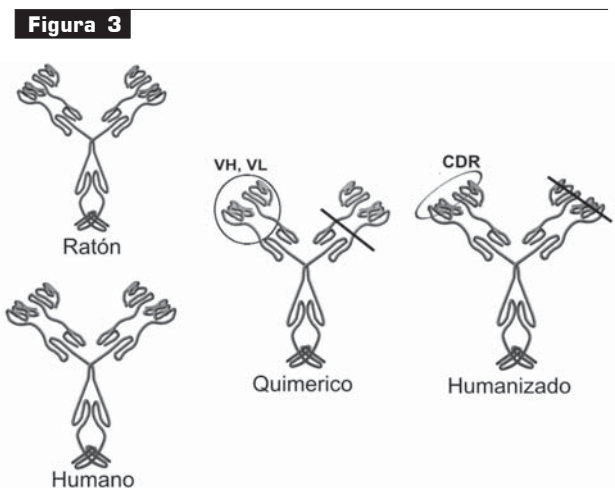
La primera célula involucrada es un linfocito B de un animal previamente inmunizado con el antígeno de interés, que aporta la memoria inmune y la capacidad de producir anticuerpos contra el antígeno específico. La segunda es una célula tumoral de mieloma no secretora de anticuerpos, deficiente en la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT), útil en el proceso de selección posterior de los hibridomas, que aporta su capacidad de división ilimitada (inmortalidad). De esta unión surge un tipo de célula inmortal con la capacidad virtualmente ilimitada de producción de anticuerpos monoclonales, llamada hibridoma (3, 4).

Dos características de la hibridación de estas células somáticas son de extremo valor: 1) es uno de los métodos básicos de producción de anticuerpos monoclonales contra un determinante antigénico conocido, y 2) se puede utilizar para identificar antígenos desconocidos presentes en una mezcla, puesto que cada hibridoma es específico para un solo determinante antigénico (1, 3).

En la actualidad se han incorporado técnicas de biología molecular e ingeniería genética que han ampliado el horizonte de la generación de los anticuerpos monoclonales y sus usos. Desde que se introdujo el primer anticuerpo monoclonal producido por la tecnología del hibridoma para uso clínico, en pacientes con rechazo primario de trasplantes, se observó que estos anticuerpos monoclonales, por ser de origen de ratón, generaban intensas respuestas de hiperreactividad en los pacientes (7). Consecuente con ello, se han desarrollado diferentes técnicas para minimizar los componentes generadores de esta respuesta. Igualmente, han permitido el desarrollo de métodos *in vitro* de generación de anticuerpos monoclonales en bacterias mediante transgénesis con las secuencias de interés.

En 1985 se crearon los primeros anticuerpos quiméricos humanos a partir de ratones, con la tecnología del ADN recombinante, en la cual los genes que codifican la región variable de las Ig de ratón se unen con genes que codifican la región constante humana para, luego, ser insertados en células de mieloma, donde producirán nuevas moléculas de anticuerpo que tendrán una parte humana pero que tienen la unión específica del antígeno (Fab) generada en ratones (1, 5) (figura 3).

Una de las limitaciones presentadas con la quimerización de anticuerpos monoclonales de ratón



Anticuerpo quimérico en el que se conserva la región variable de ratón de las cadenas pesadas y ligeras (VH y VL) y se une con una región constante de las cadenas humanas ligeras y pesadas. Anticuerpo humanizado en el que se conservan las regiones hipervariables o CDR (regiones determinantes de complementariedad) de ratón, unidas a una estructura humana.

es la baja frecuencia de transformantes que producen el anticuerpo quimérico.

Aunque los anticuerpos monoclonales quiméricos son menos inmunogénicos que los anticuerpos monoclonales de ratón, se han observado respuestas importantes de tipo anticuerpo-antiquiméricos en el 40% de los productos que se han usado en humanos (7).

En 1986 se incorporó la técnica de humanización de anticuerpos con el objetivo de minimizar los componentes del anticuerpo de ratón, generadores de la respuesta inmune. La construcción de anticuerpos monoclonales humanizados se da gracias a la ingeniería de proteínas (7). En este proceso se transfieren los CDR provenientes de las Ig de ratón a estructuras de las regiones variables de cadenas pesadas o ligeras de una Ig proveniente de una especie diferente, en este caso, la humana (5, 6).

Sin embargo, algunos estudios han reportado que esta transferencia puede generar una afinidad variable hacia el antígeno; estos tipos de anticuerpos los han hecho diferentes grupos de investigación y se han obtenido anticuerpos que mantienen la afinidad antigénica y anticuerpos que la han disminuido. Este proceso debe llevar consigo la conservación de la afinidad nativa para lo cual se ha implementado el modelo molecular de las regiones receptoras y donantes. Aunque la humanización de anticuerpos monoclonales ha minimizado la respuesta anti-anti-

cuerpo humanizado, se han reportado respuestas exageradas con el 9% de los productos que se han usado (7).

GENERACIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES TOTALMENTE HUMANOS

Mientras que la producción de anticuerpos monoclonales de ratón se lleva a cabo rutinariamente por la tecnología del hibridoma, la producción de anticuerpos monoclonales humanos por esta tecnología ha sido difícil, debido a que los hibridomas humanos y las líneas celulares derivadas de mieloma múltiple han sido difíciles de desarrollar, y la inmunización *in vivo* de humanos no es factible para muchos antígenos. Sin embargo, varias técnicas hacen posible la generación de anticuerpos monoclonales humanos como la expresión de fragmentos de Ig como los fracciones variables de cadena única, Fab y ScFv, en bacterias, gracias a las bibliotecas de bacteriófagos que tienen insertado dentro de su ADN tales genes (figura 4).

Actualmente, la tecnología del fago es una de las más utilizadas y bien establecidas para el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales humanos

(4). La construcción de anticuerpos monoclonales recombinantes mediante la tecnología de bibliotecas de fagos con genes que codifican las regiones variables de Ig, ha probado ser útil en la investigación básica y en usos clínicos; es una de las estrategias mejor establecidas y optimizadas (8).

Las regiones ScFv son las candidatas usadas en esta tecnología, por contener los dominios de unión antigénica de las Ig. Estas construcciones de bibliotecas de genes proveen, entonces, unos repertorios de anticuerpos con alta afinidad para un amplio número de antígenos, lo cual está determinado por el tamaño de la biblioteca y alcanza tamaños de $6,7 \times 10^9$, los cuales pueden ser usados en laboratorios de biología molecular.

ANTICUERPOS HUMANOS GENERADOS EN RATONES TRANSGÉNICOS

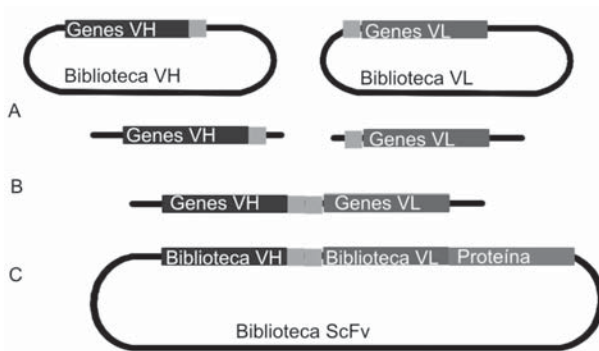
Un enfoque radicalmente diferente para abordar el problema de la humanización de los anticuerpos, es la generación de hibridomas de ratón que produzcan anticuerpos totalmente humanos. Para este propósito, las Ig nativas procedentes de ratones transgénicos, a los cuales se les han reemplazado los genes de las regiones variables por humanas, en las que los ratones llevan a cabo la recombinación de los genes *VDJ* que son los responsables de la codificación y ensamblaje de las Ig; estos anticuerpos producidos tienen una alta afinidad con secuencias terminales humanas (4).

Por otra parte, también se han construido cromosomas artificiales de levadura (YAC) que albergan fragmentos grandes de los genes de Ig de ambas cadenas pesadas y livianas humanas, los cuales se introducen en una línea germinal de ratones para crear cepas de ratones capaces de producir anticuerpos específicos totalmente humanos, generando ratones con la capacidad de producir anticuerpos similares a los humanos, incluidos los procesos de reorganización genética, ensamblaje y diversidad nucleotídica (5, 9).

El contar con ratones que produzcan anticuerpos totalmente humanos es una herramienta invaluable dentro de la terapéutica y el uso clínico de los anticuerpos monoclonales debido a que la preparación de anticuerpos monoclonales de ratón es un procedimiento que está bien establecido y ampliamente usado.

Figura 4

Construcción de una biblioteca de fagos para la generación de anticuerpos monoclonales



A: se generan bibliotecas de los genes de las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras a partir de un repertorio de células B que no han sido reclutadas por el sistema inmune por medio de técnicas de biología molecular, como el PRC, utilizando cebadores inespecíficos. B: se cortan estas secuencias por medio de enzimas de restricción y se unen por medio de PRC dando como resultado un repertorio de secuencias de genes que codifican fracciones variables de cadena simple (ScFv). C: estos genes de ScFv se pegan a la secuencia genética de un bacteriófago para ser expresados junto con una proteína de superficie para, luego, hacer la selección de los bacteriófagos que presenten mayor afinidad por el antígeno a estudio y, luego, transfectarlos a bacterias para amplificarlos y producir las ScFv.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Actualmente, la terapia con anticuerpos monoclonales representa el área de crecimiento más grande de la industria farmacéutica. En 2003 y 2004, este desarrollo alcanzó 48% de incremento. Dentro del uso clínico se han aprobado cerca de 29 anticuerpos

monoclonales para uso terapéutico o diagnóstico por la FDA (tabla 2) y cerca de 150 en estudios clínicos (6, 10). En los próximos cuatro años se espera que el mercado de los anticuerpos monoclonales triplique su valor de US \$10,3 billones en el 2004 a US \$30,3 billones en el 2010 (7).

Tabla 2

Anticuerpos monoclonales aprobados para uso terapéutico

Nombre del compuesto	Nombre comercial	Aplicaciones	Productor	Fecha de aprobación por la FDA
<u>Nofetumomab</u>	Vertuma	Fragmento Fab del anticuerpo monoclonal de ratón NR-LU-10 de la subclase IgG2b, específico contra una glicoproteína antigénica de 40 kd expresada en la superficie de numerosos tumores, entre ellos de pulmón (de células pequeñas), colon, seno, ovario, páncreas, riñón y próstata. Unido a Tc 99m. (11, 17) Agente de detección por imágenes en pacientes con biopsia confirmada de cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio avanzado, sin tratamiento.	<u>Boehringer Ingelheim Pharma KG (formerly Dr. Karl Thomae GmbH)</u>	20 de agosto de 1996
<u>Imciromab Pentetate</u>	Myoscint	Fragmento Fab de un AcM de ratón unido a indio 111 que se une a la miosina cardíaca humana (18) Agente de visualización cardíaca para la detección de necrosis miocárdica	Centocor B.V.	3 de julio de 1996
Arcitumomab	CEA-Scan	Es un fragmento de un AcM de ratón unido a tecnecio 99m. Reconoce el antígeno carcinoembrionario (17) Marcador de imagen usado en la detección de carcinoma colorrectal	Immunomedics, Inc.	28 de junio de 1996
<u>Capromab Pentetide</u>	ProstaScint	AcM marcado con indio 111 usado en la detección del carcinoma de próstata (19)	Cytogen Corp.	28 de octubre de 1996
<u>Abciximab</u>	ReoPro	AcM quimérico específico frente al receptor de la glucoproteína IIb/IIIa localizado en la superficie de las plaquetas humanas. Actúa inhibiendo la agregación plaquetaria, evitando la unión del fibrinógeno, del factor von Willebrand y de otras moléculas, al receptor. Se usa específicamente para la prevención en pacientes de alto riesgo de trombosis coronaria aguda que sean sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea.	Centocor B.V.	5 de noviembre de 1997
<u>Daclizumab</u>	Zenapax	AcM IgG1 humanizado producido con la tecnología del ADN recombinante que se une a la subunidad alfa del receptor de alta afinidad para la IL2 humana expresado en la superficie de los linfocitos activados (20). Se caracteriza por una excelente tolerancia y su eficacia es equiparable a la del basiliximab (21). Profilaxis de rechazo agudo de aloinjerto renal.	Hoffman-La Roche Inc.	12 de octubre de 1997 Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 26 de febrero de 1999

Nombre del compuesto	Nombre comercial	Aplicaciones	Productor	Fecha de aprobación por la FDA
<u>Rituximab</u>	<u>Rituxan</u>	<p>AcM específico para los receptores de superficie CD20 de los linfocitos B humanos que producen la lisis de las células tumorales en presencia del complemento humano. Está indicado en el tratamiento de linfomas no Hodgkin reincidentes o refractarios de bajo grado folicular grado III – IV de células B (22).</p> <p>Los receptores CD20 están presentes en el 90% de los linfomas no Hodgkin de linfocitos B y actúan como receptores moleculares del antígeno Bp35, una proteína fosforilada responsable de la restricción de la diferenciación de los linfocitos B que es expresada durante las fases más precoces.</p>	<u>Genentech Inc.</u>	<p>26 de noviembre de 1997</p> <p>Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 2 de junio de 1998</p>
<u>Basiliximab</u>	Simulect	<p>AcM quimérico que se une selectivamente a la cadena alfa (α) del receptor de interleucina 2 (IL-2), denominado receptor CD25. Este efecto se produce disminuyendo sólo en forma mínima el número de linfocitos T circulantes, lo que se traduce en una escasa afectación de los elementos estructurales del sistema inmunológico.</p> <p>La activación de linfocitos T por la interleucina 2 constituye una vía de importancia crítica en la respuesta inmunocelular, intensamente implicada en los procesos de rechazo agudo de injertos. Se utiliza en asociación (ciclosporina/corticosteroides) como tratamiento preventivo del rechazo agudo de trasplante de riñón. Moderadamente eficaz en la reducción de las reacciones de rechazo durante los primeros seis meses. Presenta otros aspectos interesantes, como son la facilidad del tratamiento (sólo se requieren dos dosis, separadas cuatro días entre sí) y la excelente tolerabilidad del medicamento.</p>	Novartis Pharmaceutical Corporation	<p>5 de diciembre de 1998</p> <p>Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 9 de octubre de 1998</p>
<u>Palivizumab</u>	Synagis	<p>Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, dirigido a un epitopo en el espacio antigénico A de la proteína de fusión (F) del virus sincitial respiratorio (VRS). Este anticuerpo monoclonal humano tiene una actividad inhibitoria de la fusión y es un potente neutralizante frente al subtipo A y cepas B del VRS (23).</p> <p>La profilaxis con palivizumab produce una reducción global del 55% de las hospitalizaciones asociadas al VRS, así como un 27% en las hospitalizaciones debidas a cualquier causa respiratoria, aunque no se registran diferencias en cuanto a la mortalidad de los pacientes.</p>	MedImmune, Inc.	<p>19 de junio de 1998</p> <p>Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 13 de agosto de 1999</p>

Nombre del compuesto	Nombre comercial	Aplicaciones	Productor	Fecha de aprobación por la FDA
<u>Trastuzumab</u>	<u>Herceptin</u>	<p>Un anticuerpo monoclonal IgG humanizado dirigido contra el receptor HER2, presente en las células tumorales de determinados tipos de cáncer, como el de mama.</p> <p>Utilizado como monoterapia. Indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de seno metastático en quienes el tumor expresa en forma exagerada la proteína HER2 ya sea en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterapéuticos o en combinación con paclitaxel o docetaxel (24).</p>	<u>Genentech, Inc</u>	<p>25 de septiembre de 1998</p> <p>Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 28 de agosto de 2000</p>
<u>Gemtuzumab ozogamicin</u>	<u>Mylotarg</u>	<p>Accel. Approv. (beneficio clínico no establecido) Tratamiento de leucemia mieloide aguda CD33 positiva en pacientes con primer recidiva que tengan 60 o mas años de edad y que no sean considerados candidatos para quimioterapia citotóxica.</p>	<u>Wyeth Ayerst</u>	17 de mayo de 2000
<u>Alemtuzumab</u>	<u>Campath</u>	<p>Es un AcM humanizado que reconoce el antígeno CD 52, glicoproteína localizada en la membrana de superficie de los linfocitos B en casi todos los casos de leucemia linfocítica crónica que causan lisis de estos y la detención del crecimiento patológico de estas células (25).</p> <p>Indicado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células B en pacientes que hayan sido tratados con agentes alquilantes y en aquéllos en los que haya fallado la terapia con fludarabine.</p>	<u>Millennium and ILEX Partners, LP</u>	<p>7 de mayo de 2001</p> <p>Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 6 de julio de 2001</p>
<u>Ibritumomab Tiuxetan</u>	<u>Zevalin</u>	<p>AcM de ratón marcado con itrio 90 (⁹⁰I)</p> <p>Para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado, folicular, o transformado CD20+ refractario o recidivante, incluso pacientes con linfoma no Hodgkin folicular refractario a Rituximab.(23)</p>	<u>IDEC Pharmaceuticals Corp</u>	<p>19 de febrero de 2002</p> <p>Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 16 de enero 2004</p>
<u>Infliximab</u>	Remicade	<p>Se trata de un AcM quimérico capaz de unirse de forma selectiva al factor de necrosis tumoral de tipo alfa (FNTα), pero no a la linfotóxina (FNTβ), que inhibe sus efectos biológicos. Ha sido usado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide. En un amplio ensayo clínico, denominado ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy), el 50% de los pacientes tratados con esta combinación mostró, después de 30 semanas de tratamiento, una mejoría de al menos un 20% en los síntomas inflamatorios y funcionales articulares, frente a sólo un 20% de los pacientes tratados exclusivamente con metotrexato.</p>	Centocor, Inc.	<p>24 de agosto de 1998</p> <p>Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 13 de agosto de 1999</p>

Nombre del compuesto	Nombre comercial	Aplicaciones	Productor	Fecha de aprobación por la FDA
		Aprobado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave para la reducción de los signos y síntomas en pacientes que tienen una respuesta inadecuada a la terapia convencional; y el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn para la reducción en el número de fistulas enterocutáneas que drenen.		
<u>Tositumomab</u>	<u>Bexxar</u>	Tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin folicular CD20 positivo, con y sin transformación, aquéllos con enfermedad refractaria a Rituximab y que hayan presentado recidiva con la siguiente quimioterapia.	<u>Corixa Corporation</u>	27 de junio de 2003
<u>Omalizumab</u>	Xolair	AcM humanizado obtenido por ADN recombinante que se asocia selectivamente a la inmunoglobulina (IgE) humana, desarrollado para el tratamiento del asma moderada a grave persistente en adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad) que tengan una prueba de piel o reactividad in vitro a aeroalergenos de plantas perennes y aquéllos con síntomas inadecuadamente controlados con corticoides inhalados (17).	Genentech, Inc	20 de junio de 2003 Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 25 de octubre de 2004
EFALIZUMAB	Reptiva	Es un AcM humanizado recombinante que se une selectivamente a una proteína de superficie de las células leucocitarias (12). Indicado en pacientes adultos (18 años o más) con placas psoriáticas crónicas de moderadas a graves, que sean candidatos para terapia sistémica o fototerapia.	Genentech	27 de octubre de 2003 Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 20 de septiembre de 2004
<u>Cetuximab</u>	<u>Erbix</u>	AcM quimérico contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que inhibe la señalización corriente abajo del receptor. Se cree que cetuximab induce la internalización y degradación del receptor, así como la citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos. Indicado, en combinación con irinotecan, para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresen EGFR, que sean refractarios a la quimioterapia basada en irinotecan (13). Monoterapia en el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresen EGFR, intolerantes a la quimioterapia basada en irinotecan.	<u>Imclone</u>	12 de febrero de 2004 Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 29 de junio de 2004

Nombre del compuesto	Nombre comercial	Aplicaciones	Productor	Fecha de aprobación por la FDA
bevacizumab	Avastin	Es un AcM humanizado que se une al factor de crecimiento endotelial vascular humano y reduce la vascularización de los tumores, por lo que inhibe su crecimiento (14). Tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastático de colon y recto (en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-fluoracilo)	Genentech	26 de febrero de 2004 Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 12 de enero de 2005
Adalimumab	Humira	Agente inmunosupresor selectivo que se une específicamente al FNT (factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica y que modula también las respuestas biológicas inducidas o reguladas por el FNT (15). Para la reducción de signos y síntomas, y la inhibición de la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tengan una inadecuada respuesta a una o más drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD) y de la artritis psoriásica en pacientes adultos.	Abbott Laboratories	31 de diciembre de 2002 Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 8 de septiembre de 2003

Los productos oncológicos seguirán dominando el mercado; sin embargo, se pronostica que los productos aplicados para trastornos inmunológicos, inflamatorios y artritis alcancen 40,1% del mercado de los anticuerpos monoclonales para el 2010.

Cuando un anticuerpo es diseñado como medicamento, todas sus diferentes características, incluidas inmunogenicidad, afinidad, estabilidad, función efectora, vida media, penetración del tejido y distribución, deben ser tomadas en consideración y optimizadas (7, 11).

El primer anticuerpo monoclonal empleado con fines terapéuticos fue autorizado en Estados Unidos en junio de 1986 para la prevención del rechazo en los trasplantes de riñón (Muromonab Orthoclone OKT3®) (7).

Otro anticuerpo monoclonal, el nebacumab (Centoxin®), inactiva selectivamente la fracción lipídica de la endotoxina presente en la membrana exterior de las bacterias Gram negativas; fue retirado en 1993 debido a la detección de un exceso de mortalidad en los pacientes tratados.

Los anticuerpos antimelanoma (Tecnemab K1®) son fragmentos de anticuerpos antimelanoma 225.28S combinados con tecnecio radiactivo (Tc⁹⁹) para formar un radiofármaco de uso en el diagnóstico para la detección de tumores. Concretamente, se

usa como coadyuvante junto con otros procedimientos diagnósticos para la visualización mediante inmunogammagrafía y ayuda en el diagnóstico diferencial en caso de sospecha de melanoma ocular; en el 2000 fue retirado del mercado por la Comisión Médica Europea de Procedimientos.

El igovomab (Indimacis 125®) es un fragmento de anticuerpo (Fab) IgG monoclonal de ratón, específico para el antígeno CA-125, presente en algunos cánceres de ovario. Al ser marcado con indio radioactivo (In¹¹¹), permite la detección por inmunogammagrafía de recaídas de adenocarcinomas ováricos. En 1999 fue retirado del mercado.

El votumonab (Humaspect®) es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra los antígenos asociados a células tumorales positivas para la citoqueratina del adenocarcinoma humano de colon, agente de diagnóstico por imagen. Nunca fue comercializado.

ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LISTA DE ESPERA PARA USO CLÍNICO

Natalizumab: es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG4 dirigido contra la integrina alfa 4; ha demostrado su eficacia en las recaídas en pacientes con esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn. Los

datos preliminares muestran beneficios en la colitis ulcerativa. Para determinar su papel en la terapéutica es necesario compararlo con otras modalidades existentes (8).

Nerelimomab: ha demostrado tener algunos beneficios en el tratamiento del choque séptico; sin embargo, los datos clínicos son conflictivos, y dificultan la valoración de su eficacia. También ha sido evaluado en artritis reumatoide, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn (12).

Oregovomab: es un anticuerpo monoclonal de ratón que reconoce el antígeno CA125 asociado a tumores de ovario; algunos estudios sugieren que la respuesta inmune inducida por el oregovomab es capaz de incrementar el tiempo de recaída en pacientes con carcinoma avanzado de ovario. Junto con el tenecio 99, en algunos estudios ha sido usado con éxito en radioinmunoagráfia para el cáncer de ovario (12).

Priliximab: es un anticuerpo monoclonal intravenoso que induce una significativa y prolongada supresión de las células CD4 circulantes. Su eficacia se ha observado en la micosis fungoide, así como en la profilaxis del rechazo en el trasplante de corazón (combinada con terapia inmunosupresora). En un estudio controlado, el priliximab fue inefectivo en la esclerosis múltiple (12).

Afelimomab: es un anticuerpo monoclonal que está en investigación para el tratamiento de la sepsis y el choque séptico. Sin embargo, los datos clínicos han sido limitados lo cual imposibilita la valoración de su eficacia (12).

Apolizumab: es un anticuerpo monoclonal (Hu1D10) contra el antígeno leucocitario humano HLA-DR; está indicado en pacientes con recaídas con linfomas no Hodgkin, especialmente en pacientes con linfoma folicular (12).

Bectumomab: unido al tecnecio 99 (Tc^{99m} LL2 Fab), es un agente usado en imágenes para linfomas no Hodgkin y está indicado como un ayudante para el diagnóstico junto con las técnicas convencionales, en particular, en la estadificación de estos pacientes. Algunos datos limitados sugieren los beneficios del bectumomab marcado con I^{131} en el tratamiento de linfomas no Hodgkin (12).

Edrecolomab: es un anticuerpo monoclonal indicado como terapia ayudante en el posoperatorio del carcinoma colorrectal.

Enlimomab: es un anticuerpo monoclonal que se une a la ICAM-1 pudiendo inhibir la adhesión de

los neutrófilos al endotelio vascular. Algunos datos limitados sugieren mejoría de los pacientes receptores de trasplante renal. Otros potenciales usos incluyen la artritis reumatoide y el trasplante hepático.

Felvizumab: es un anticuerpo monoclonal para el tratamiento y la prevención en niños de la infección grave por el virus sincitial respiratorio.

Inolimomab: según datos preliminares, ha demostrado ser promisorio en la prevención y el tratamiento del rechazo de trasplantes.

PERSPECTIVAS

Debido al creciente interés que existe en dilucidar el papel de la variedad de proteínas existentes en la superficie de muchos parásitos, virus y bacterias, los anticuerpos monoclonales se han utilizado para investigar el papel de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos para el control de las infecciones por estos agentes y, también, dilucidar la importancia de estas proteínas en la invasión y la proliferación celular (13, 14).

Nos encontramos dentro de una revolución y somos testigos de sus avances con el pasar del tiempo; recientemente, Abraham Karpas, Allan Dremuchervan y Barbara Zepulkowski, del Departamento de Hematología de la Universidad de Cambridge, lograron el establecimiento de una línea celular estable de mieloma humano, lo que ha ampliado mucho más el horizonte terapéutico de los anticuerpos monoclonales al permitir la generación de un sinnúmero de anticuerpos monoclonales humanos (15), y ya se están dando los primeros pasos en el desarrollo de nanoanticuerpos (la partícula más pequeña de un anticuerpo natural, capaz de reconocer un antígeno) en el campo de la terapéutica contra el cáncer por Virna Cortez-Retamozo y colaboradores en el Instituto Interuniversitario para la Biotecnología en Bélgica (16). Se espera una oleada de anticuerpos totalmente humanos a partir del 2007.

El impacto científico y tecnológico que han tenido los nuevos descubrimientos y su incidencia en el progreso científico o en el desarrollo tecnológico, han servido de base para el mejoramiento de aplicaciones tecnológicas a la solución de problemas sociales. El desarrollo de los anticuerpos monoclonales y la producción de vacunas, entre otros, han dado lugar a un gran número de patentes que, actualmente, están autorizados y comercializados para el beneficio de la sociedad.

REFERENCIAS

- Sindelar RD. Pharmaceutical biotechnology. An introduction for pharmacists and pharmaceutical Scientists. 1st ed. Amsterdam: Harwood Academic Publisher; 1997. p.288-9.
- Rojas W, Cano LE. Inmunología. 12a edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2001. p.155-6.
- Gavilondo JV. Anticuerpos monoclonales. Teoría y práctica. La Habana: Elfos Scientiæ; 1995. p.47-51.
- Bona CA, Bonilla FA. Textbook of immunology. Second edition. Amsterdam: Harwood Academic Publisher; 1990.
- Bruggemann M, Caskey HM, Teale C, Waldmann H, Williams GT, Surani MA, Neuberger MS. A repertoire of monoclonal antibodies with human heavy chains from transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA. 1989;86:6709-13.
- U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Listing of approved oncology drugs with approved indications. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> (30 de enero de 2006)
- Bakr MA. Induction therapy. Exp Clin Transplant. 2005;3:320-8.
- Thomson MICROMEDEX. Sistema de investigación de drogas. Disponible en internet en: <http://acpcommunity.acp.edu/mdxdocs/whatsnew.htm>. (7 de febrero de 2006).
- Mendez MJ, Green LL, Corvalan JR, Jia XC, Maynard-Currie CE, Yang XD, Gallo ML, Louie DM, Lee DV, Erickson KL, Luna J, Roy CM, Abderrahim H, Kirschenbaum F, Noguchi M, Smith DH, Fukushima A, Hales JF, Klapholz S, Finer MH, Davis CG, Zsebo KM, Jakobovits A. Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice. Nature Genetics. 1997;15:146-56.
- U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Therapeutic biological products. Disponible en <http://www.fda.gov/cder/biologics/default.htm> (30 de enero de 2006)
- Balaban EP, Walter BS, Cox JV *et al.* Radionuclide imaging of bone marrow metastases with a Tc-99m labeled monoclonal antibody to small cell carcinoma. Clin Nucl Med. 1991;16:732-6.
- EMEA. Comité de medicamentos de uso humano. Informe público europeo de evaluación (EPAR) ZENAPAX Denominación Común Internacional (DCI): Daclizumab. EMEA© 2005. EMEA/H/C/198. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Zenapax/017599es1.pdf>
- Castañón JC, Martínez AR, Marcet R, Sarracent J. Producción de anticuerpos monoclonales contra las proteínas mayoritarias de la membrana p30 (SAG 1) y p22 (SAG 2) de *Toxoplasma gondii*. Revista de Investigaciones Universidad del Quindío 2003;4:97-106.
- Castañón JC, Sarracent J. Inmunización intranasal de ratones con la proteína SAG2 de *Toxoplasma gondii* asociada con la toxina colérica. Rev Cubana Invest Biomed. 2002;21:35-45.
- Karpas A, Dremucheva A, Czepulkowski B H. A human myeloma cell line suitable for the generation of human monoclonal antibodies. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:1799-804.
- Cortez-Retamozo V, Backmann N, Senter PD, Wernery U, De Baetselier P, Muyldermans S, Revets H. Efficient cancer therapy with a nanobody-based conjugate. Cancer Res. 2004;64:2853-7.
- EMEA. Comité de medicamentos de uso humano. Informe público europeo de evaluación (EPAR) XOLAIR Denominación Común Internacional (DCI) Omalizumab EMEA© 2005. EMEA/H/C/606. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/28009505es1.pdf>
- U.S. Food and Drug Administration. Radiolabeled antibodies for diagnostic imaging. FDA Medical Bulletin 1996;26(3) Disponible en <http://www.fda.gov/medbull/oct96/radioant.html> (6 de febrero de 2006)
- Haseman MK, Rosenthal SA, Polascik TJ. Capromomab pentetide imaging of prostate cancer. Cancer Biother Radiopharm. 2000;15:131-40.
- Department of Health and Human Services. Biological license application No. 97-0736 annotated clinical review. Department of Health and Human Services. December 19, 1997.
- EMEA. Comité de medicamentos de uso humano. Informe europeo público de evaluación (EPAR). Rituximab, denominación común internacional (DCI) MABTHERA EMEA© 2005. EMEA/H/C/165. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/025998es1.pdf>
- EMEA. Comité de medicamentos de uso humano. Informe público Europeo de evaluación (EPAR) Palivizumab Denominación Común Internacional (DCI) SYNAGIS EMEA© 2005. EMEA/H/C/257. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Synagis/190499es1.pdf>
- EMEA. Comité de medicamentos de uso humano. Informe público europeo de evaluación (EPAR) Trastuzumab Denominación Común Internacional (DCI) HERCEPTIN EMEA© 2005. EMEA/H/C/257. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Herceptin/177400es1.pdf>
- EMEA. Committee for medical products for human use. European public assessment report (EPAR) Mabcampath International Nonproprietary Name (INN): Alemtuzumab. EMEA© 2005. EMEA/H/C/353. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/mabcampath/H-353-PI-es.pdf>
- EMEA. Comité de medicamentos de uso humano. Informe público Europeo de evaluación (EPAR) ZEVALIN Denominación Común Internacional (DCI) Ibritumomab tiuxetan EMEA© 2005. EMEA/H/C/0547. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/zevalin/535103es1.pdf>
- EMEA. Comité de medicamentos de uso humano. Informe público europeo de evaluación (EPAR) RAPTIVA Denominación Común Internacional (DCI) Efalizumab MEA© 2005. EMEA/H/C/198. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/6565604es1.pdf>
- EMEA. Comité de medicamentos de uso humano. Informe público europeo de evaluación (EPAR) ERBITUX Denominación Común Internacional (DCI): Cetuximab. EMEA© 2005. EMEA/H/C/558. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/089404es1.pdf>
- EMEA. Comité de medicamentos de uso humano. Informe público europeo de evaluación (EPAR) AVASTIN Denominación Común Internacional (DCI): Bevacizumab. EMEA© 2005. EMEA/H/C/582. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/17199204es1.pdf>