

Mtra. María Elena Contreras Garfias
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
 PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre :	
Matrícula :	Licenciatura :
Domicilio :	
Teléfono :	Celular :
Correo Electrónico :	CURP :

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizó el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :				Localidad :			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: _____ Tipo: _____

Orientación: _____

		FIRMAS			
Asesor Interno Nombre, firma y No. Económico				Asesor Externo Nombre, firma y No. Económico	
					
Alumno Nombre, firma				Vo. Bo. de la Comisión Nombre y firma de la persona que autoriza	



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

Ciudad de México, 13 de diciembre de 2021

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

Por medio de la presente informo a usted que el alumno **Aldo Jiménez Jaramillo** con número de **matrícula 2163082211**, quién cursó la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica ha concluido satisfactoriamente su servicio social en el Laboratorio de Biología Experimental con el proyecto “**Los anticuerpos monoclonales como estrategia terapéutica**”, en el periodo comprendido del 11 de abril del 2021 al 11 de octubre del 2021, cumpliendo con un total de 480 horas como marca el reglamento de Servicio Social

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

M en C. Felipe Mendoza Pérez
No. Eco. 07183



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

Ciudad de México, 13 de diciembre de 2021

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

Por medio de la presente informo a usted que el alumno **Aldo Jiménez Jaramillo** con número de **matrícula 2163082211**, quién cursó la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica ha concluido satisfactoriamente su servicio social en el Laboratorio de Biología Experimental con el proyecto “**Los anticuerpos monoclonales como estrategia terapéutica**”, en el periodo comprendido del 11 de abril del 2021 al 11 de octubre del 2021, cumpliendo con un total de 480 horas como marca el reglamento de Servicio Social

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Ana Laura Esquivel Campos
No. Eco. 07183

Departamento de Sistemas Biológicos
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Los anticuerpos monoclonales como estrategia terapéutica

Jiménez Jaramillo, Aldo

2163082211

Asesores

Interno: Esquivel Campos Ana Laura

Interno: Mendoza Pérez Felipe

26 de Noviembre de 2021

No. de páginas: 44

Lugar de realización: Universidad Autónoma Metropolitana

Prácticas realizadas en: Unidad Xochimilco Modalidad remota

Contiene:

- Fotografías
- Ilustraciones
- Gráficas
- Mapas
- Tablas
- Diagramas
- Trípticos



Vo.Bo. Asesor: _____

Fecha liberación texto completo: 20211126 _____

NOTA: La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General

Proyecto genérico: Evaluación de productos relacionados con la salud. Etapa: Desarrollo de métodos y técnicas analíticas para el control físico, químico, biológico y/o microbiológico de productos relacionados con la salud.

Sistemas Biológicos Química Farmacéutica Biológica

Los anticuerpos monoclonales como estrategia terapéutica

Jiménez Jaramillo, Aldo 2163082211

Interno: Esquivel Campos Ana Laura

Interno: Mendoza Pérez Felipe

26 de Noviembre de 2021

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco Modalidad remota

Proyecto: Evaluación de productos relacionados con la salud. Etapa: Desarrollo de métodos y técnicas analíticas para el control físico, químico, biológico y/o microbiológico de productos relacionados con la salud.

X

X

X

20211126

**DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LICENCIATURA EN
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

Nombre: Aldo Jiménez Jaramillo

Matrícula: 2163082211

**Los anticuerpos monoclonales
como estrategia terapéutica**

Asesores:

Dra. Ana Laura Esquivel Campos
No. Eco. 33148



M en C. Felipe Mendoza Pérez
No. Eco. 7183



Fecha de entrega: NOVIEMBRE 2021

Índice	Página
Introducción	3
Objetivos generales y específicos	4
Metodología	4
Inmunoglobulinas, isotipos y subclases	5
Historia de los anticuerpos monoclonales	6
Estructura de los anticuerpos	7
Regiones de la estructura	7
Tipos de anticuerpos monoclonales	8
Tecnología del hibridoma. Primer método de obtención de anticuerpos monoclonales	11
Mecanismo de síntesis de hibridomas	11
ADNr en la producción de anticuerpos monoclonales	12
Aplicaciones terapéuticas de los anticuerpos monoclonales	14
Anticuerpos monoclonales contra el cáncer	15
Anticuerpos monoclonales con el SARS COV-2	29
Anticuerpos monoclonales contra la obesidad	22
Conclusión	25
Bibliografía	26
Resumen	35

INTRODUCCIÓN

El primer anticuerpo monoclonal (mAb) se desarrolló por Milstein y Köhler en 1975, mediante la obtención de una línea celular estable y secretora de un único isotipo de inmunoglobulinas, llamada tecnología del hibridoma (García, A., 2012). Posteriormente se crearon los anticuerpos recombinantes como respuesta a las reacciones inmunológicas causadas por los anticuerpos de origen murino. La tecnología presente en estos anticuerpos es el ADN recombinante, permite sustituir porciones del anticuerpo murino por partes de anticuerpos humanos, disminuyendo las reacciones inmunológicas (Saeed et al., 2017). Actualmente se han desarrollado técnicas que permiten la obtención de anticuerpos totalmente humanizados presentando menores reacciones adversas, mostrando así su prometedora acción terapéutica (Carvajal et al., 2019). Las aplicaciones de estos anticuerpos monoclonales cubren un amplio espectro que va desde el diagnóstico, profilaxis y terapia. Al inicio se centró su aplicación en reorientar las células efectoras en terapia contra el cáncer, pero se han considerado como tratamientos para otras enfermedades, entre ellas: las inflamatorias crónicas, autoinmunes, infecciones, y neurodegenerativas (Bermúdez et al., 2019). Dentro de sus aplicaciones actuales se encuentra a los anticuerpos monoclonales como herramienta terapéutica frente a la infección por SARS-CoV-2 y procesos inflamatorios crónicos como la obesidad. Como objetivo de esta investigación, se realizó una búsqueda de información de diferentes anticuerpos monoclonales, método de obtención, aplicaciones terapéuticas y mecanismo de acción en cáncer, COVID-19 y obesidad.

OBJETIVO GENERAL

- Identificar el diseño y mecanismo de acción de anticuerpos monoclonales con actividad terapéutica frente a COVID-19 y obesidad.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar la función de los anticuerpos monoclonales.
- Describir la obtención de anticuerpos monoclonales.
- Describir los principales mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales.
- Establecer las aplicaciones de anticuerpos monoclonales en COVID-19 y obesidad.

METODOLOGÍA

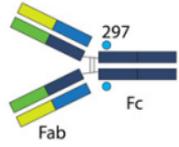
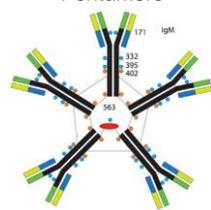
Para la realización de dicho proyecto se llevó a cabo una estrategia de búsqueda y ordenamiento de la información. Se revisaron artículos en revistas científicas referentes a anticuerpos monoclonales, obesidad, cáncer y COVID. Se elaboró una estructura con el propósito de identificar los diferentes anticuerpos monoclonales con actividad terapéutica, proceso de obtención y el mecanismo que siguen en sus diferentes aplicaciones. Se realizó un análisis detallado para establecer las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales frente a cáncer, obesidad y COVID.

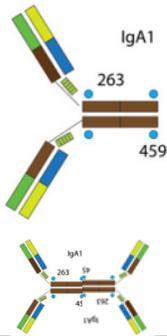
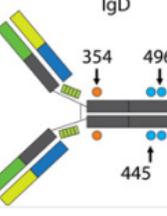
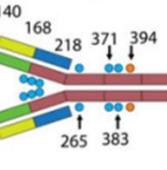
MARCO TEORICO

INMUNOGLOBULINAS, ISOTIPOS Y SUBCLASES

Los anticuerpos o también llamadas inmunoglobulinas (Igs) son proteínas producidas por linfocitos B en respuesta de la presencia de sustancias extrañas o dañinas, llamados antígenos (Toche, P., 2012). Los anticuerpos son capaces de reconocer específicamente a un solo determinante antigénico o epítipo y conseguir su posterior eliminación (Bermúdez et al., 2019), existen cinco clases de inmunoglobulinas diferenciadas en mamíferos llamados isotipos: Inmunoglobulina A (IgA), Inmunoglobulina G (IgG), Inmunoglobulina M (IgM), Inmunoglobulina D (IgD), Inmunoglobulina E (IgE) y en ciertos isotipos la presencia de subclases (Jáuregui, et al., 2006). La inmunoglobulina G (IgG) se divide en cuatro subclases IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4, de igual forma la IgA se divide en IgA1 e IgA2, todos los isotipos difieren por una serie de propiedades, incluido el tamaño, la fijación del complemento y respuesta al antígeno, en la tabla 1 se pueden observar los diferentes isotipos y subclases mencionadas (Harry, et al., 2010).

Tabla 1. Características y estructura de las inmunoglobulinas.

INMUNOGLOBULINAS CLASES Y SUBCLASES				
	SUBCLASES	CARACTERISTICAS	FUNCIÓN	ESTRUCTURA
IgG	IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4	Las subclases se numeran en referencia a sus rangos de niveles séricos de cada subtipo presente en sangre. IgG1 > IgG2 > IgG3 > IgG4.	Responsable de la respuesta inmune secundaria Facilita la opsonización de microorganismos actuando como opsonina Activa el sistema de complemento y la quimiotaxis. Inmunización pasiva a través de la placenta. 80% total de Igs séricas.	Monómero IgG1 
IgM	-	Por su naturaleza es muy eficaz en el proceso de opsonización de antígeno y fijación del complemento	Primera inmunoglobulina en expresarse en células B en forma monomérica, pero es expresado en forma pentámerica, 5 unidades monoméricas unidas por la cadena J.	Pentámero 

IgA	IgA1 e IgA2	La IgA1 predomina en suero en forma de monómero, y la IgA2 se encuentra de manera abundante en las secreciones mucosas en forma de dímero.	Fundamental para proteger las superficies mucosas de las toxinas, virus y bacterias mediante neutralización directa o prevención de la unión a la superficie de la mucosa. IgA también actúa como potenciador de la respuesta inmune en el tejido intestinal mediante la captación de antígeno por células dendríticas.	<p>Monómero y Dímero</p> 
IgD	-	Se expresa en la membrana de las células B cuando salen de la médula ósea hacia órganos linfoides secundarios.	Por su función poco conocida, se ha propuesto que la IgD regula el destino de las células B en etapas específicas a través de cambios en el estado de activación.	<p>Monómero</p> 
IgE	-	Aunque es la inmunoglobulina con menor volumen sérico y vida media más corta, es muy potente.	Asociada a reacciones alérgicas, hipersensibilidad e infecciones causadas por parásitos	<p>Monómero</p> 

(Harry, et al., 2010; Jáuregui, et al., 2006).

HISTORIA DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

La revolución en el mundo de los anticuerpos se da en 1975 cuando Milstein y Kohler descubren los anticuerpos monoclonales (mAb). La obtención del primer anticuerpo monoclonal se da gracias a la obtención de una línea celular estable y secretora de un único isotipo de inmunoglobulinas, llamada tecnología del hibridoma (García, A., 2012). Mas adelante en 1985 se registró el primer anticuerpo monoclonal quimérico desarrollado por Morrison y Boulliane. Un año después en 1986, es aprobado el primer anticuerpo monoclonal murino, llamado muromab, útil en el tratamiento de rechazos de trasplante, ya que produce inmunosupresión muy potente (Posner et al., 2019). Actualmente los anticuerpos monoclonales son herramientas para el diagnóstico en el laboratorio y cada vez más utilizadas como tratamiento de diversas enfermedades (Machado et al., 2006).

ESTRUCTURA DE LOS ANTICUERPOS

La estructura general de los anticuerpos (Figura 1) consta de 4 cadenas polipeptídicas, 2 de ellas ligeras y las otras dos cadenas pesadas, se encuentran conectadas entre ellas por puentes disulfuro en una región llamada bisagra (García, A., 2012). Las cadenas ligeras pueden ser lambda (λ) o kappa (κ) y las pesadas γ , δ , α , μ y ϵ . Ambos tipos de cadenas se subdividen en fracción constante (Fc) y fracción variable (Fab). Dentro de las regiones variables de los anticuerpos se encuentran las regiones determinantes de complementariedad (CDR) que reconocen de forma específica regiones concretas del antígeno llamadas epítomos. Por otro lado, las regiones constantes de los anticuerpos presentan funciones efectoras, que destruyen al blanco que ha sido detectado por el anticuerpo (Machado, et al., 2006; Posner et al., 2019).

REGIONES DE LA ESTRUCTURA

- Cadenas polipeptídicas: cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) unidas por puentes disulfuro y uniones no covalentes (Bermúdez, et al., 2019).
- Dominios proteicos globulares: variables y constantes denominados VL y CL respectivamente, formados por puentes disulfuro internos en las cadenas H o L. Las cadenas L se componen de un dominio variable (VL) y uno constante (CL). Las cadenas H presentan un dominio variable (VH) y tres constantes (CH1, CH2, CH3) (Sanabria, V., Landa, A. 2007).
- Fragmento Fc: formado por las regiones CH2 y CH3 de las cadenas, llamado fracción cristalizante, esta región cumple con funciones efectoras como transporte placentario, opsonización o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (Machado, et al., 2006).
- Fragmento Fab. Las regiones VH y CH1 se asocian con VL y CL para formar dos sitios idénticos de unión al antígeno, los fragmentos Fab. Cada fragmento contiene las Regiones de Determinación de Complementariedad (CDR), tres provenientes de la cadenas ligera y uno por la cadena pesada, siendo los CDR3 los que más interaccionan con el antígeno (Murali, et al., 2020).

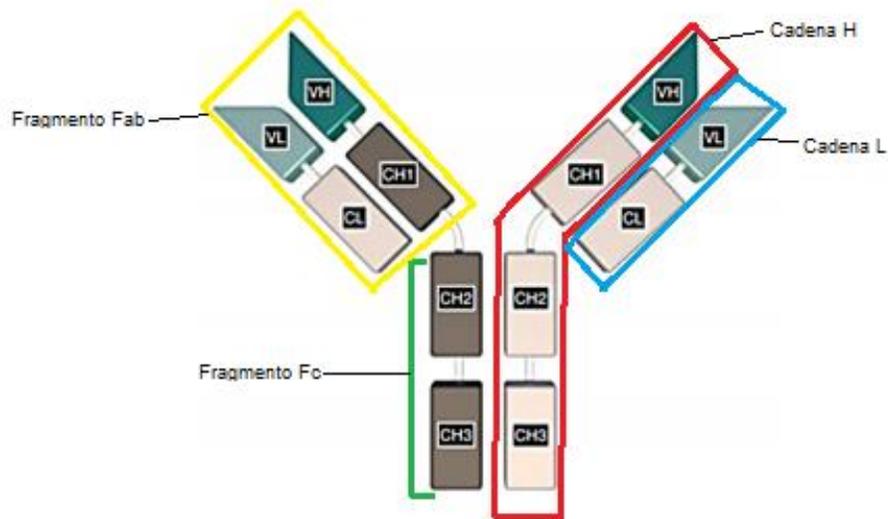


Figura 1. Estructura general de las inmunoglobulinas (Bermúdez, et al., 2019). Esta formada por 4 cadenas polipeptídicas, dos cadenas ligeras (Cadena L) y dos cadenas pesadas (Cadenas H) unidas por puentes disulfuro en una región llamada bisagra.

TIPOS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales se pueden clasificar según su origen y estructura (figura 2). El primer anticuerpo monoclonal diseñado fue de origen murino a partir de hibridomas por Milstein y Köhler en 1975. Posteriormente la tecnología de ADN recombinante permitió sustituir porciones del anticuerpo de origen murino por partes de anticuerpos humanos, obteniendo los anticuerpos monoclonales quiméricos que lograron disminuir las reacciones inmunológicas (Saeed et al., 2017; Fuenmayor, J., 2013). Después fueron creados los anticuerpos humanizados donde solo los CDR de la región variable son de origen murino y el resto del anticuerpo de origen humano (Posner, et al., 2019). Actualmente se desarrollan técnicas que han permitido la obtención de anticuerpos totalmente humanos, mAbs conjugados, nanoanticuerpos y mAbs biespecíficos (tabla 2) (Bermúdez, et al., 2019).

Tabla 2. Clasificación de los anticuerpos monoclonales.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES			
TIPO	DESCRIPCIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
MURINOS	Inmunoglobulinas producidas a partir de hibridomas. Originados por la fusión de células tumorales de ratón deficientes de enzimas clave y células B del bazo de un ratón inmunizado con el antígeno deseado.	Metodología de obtención muy exitosa con células de ratón y rata. Producción fácil y costos bajos.	Resultados generalmente decepcionantes causados por reacciones adversas, y la respuesta inmune del paciente.
QUIMERICOS	Anticuerpos producidos con la región variable de origen murino y el resto de las cadenas pesadas y ligeras de origen humano.	La especificidad original del anticuerpo murino se conserva.	Presentan inmunogenicidad, cerca del 40% de productos usados en humanos presentan respuestas anticuerpo-antiquiméricos
HUMANIZADOS	Inmunoglobulinas con las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de origen murino y el resto del anticuerpo de origen humano. Las regiones CDR de origen murino le confieren la especificidad del anticuerpo murino.	Reducción del potencial de inmunogenicidad de los dominios variables de origen murino.	Obtención difícil por falta de un mieloma estable que permita conseguir hibridomas suficientemente eficaces.
HUMANOS	Formadas por hibridomas humano-humano, provenientes de linfocitos B estimulados.	Mayor interacción con la célula efectora humana y con el complemento.	Clones inestables y elevada tendencia a perder la capacidad de sintetizar inmunoglobulinas
NANOANTICUERPOS	Compuestos de una sola cadena polipeptídica, el dominio variable es llamado VHH. Es el sitio de reconocimiento de antígeno más pequeño conocido en mamíferos, con capacidad de unión total y afinidades comparables a los anticuerpos convencionales,	Altamente resistentes a la actividad de proteasas y no inmunogénicos.	Actualmente no muestran una mejoría significativa. Resultados comparables a los mAbs convencionales.
CONJUGADOS	Formadas por tres elementos; un anticuerpo monoclonal, el agente terapéutico y un enlazador químico. El anticuerpo puede unirse a radioisótopos, toxinas naturales, agentes quimioterapéuticos o células citotóxicas.	Pueden ser aplicables tanto a mAbs murinos como humanos.	Periodo de desarrollo largo. Difícil encontrar fármacos adecuados para soportar la relación fármaco-anticuerpo.
BIESPECÍFICOS	Inmunoglobulinas construidas artificialmente por técnicas de	Capaces de unirse simultáneamente a	Producciones bajas de la proteína deseada y

	ingeniería genética, en las cuales los dos sitios de unión al antígeno poseen especificidades diferentes.	dos epítomos en el mismo o distintos antígenos.	falta de eficacia terapéutica.
--	---	---	--------------------------------

(Beuzelin, et al. 2007; Garaicoechea, et al., 2015; Bermúdez et al., 2019)

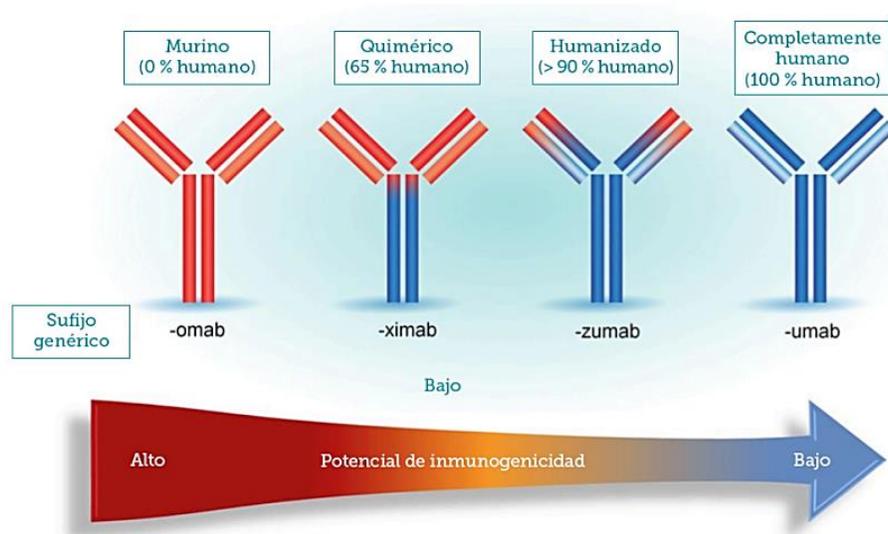


Figura 2. Clasificación de los anticuerpos monoclonales. Los mAbs murinos tienen un mayor potencial de inmunogenicidad por su origen animal, y llevan el sufijo -omab. Mientras que los mAbs quiméricos (-ximab) únicamente con la región variable de origen murino causan menor potencial inmunogénico, sigue siendo un problema la eficacia que tienen estos mAbs. En respuesta a los problemas causados por la inmunogenicidad, se crearon los mAbs humanizados (-zumab), con origen humano mayor al 90% reduciendo significativamente la respuesta inmune del paciente. Actualmente se han obtenido mAbs con origen completamente humano (-umab), gracias a la tecnología ADN recombinante (Foltz, I. 2013; Saeed et al., 2017; Bermúdez, et al., 2019).

TECNOLOGÍA DEL HIBRIDOMA. PRIMER MÉTODO DE OBTENCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

El hibridoma es fruto de la fusión de una célula mieloide y un linfocito B proveniente del bazo de un animal que ha sido inmunizado, se obtiene por medios físicos como la centrifugación y químicos como el polietilenglicol (PEG) que permite la fusión de las membranas (Murali, et al., 2020; Zaroff, S., Grace, T. 2019). Las líneas celulares de mieloma más comunes son X63-Ag 8.6539 y Sp2 / 0-Ag 1410, con cepas de ratones Balb/c (Holzlöhner, P., Hanack, K. 2017). La célula mieloide tiene características esenciales como: ser no secretora de anticuerpos y deficiente de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT), que será útil en el proceso de selección de los hibridomas, mientras que los linfocitos B aportan la capacidad de producir anticuerpos contra un antígeno específico (Bermúdez, et al., 2019; Brüggemann, et al., 2017).

MECANISMO DE SINTESIS DE HIBRIDOMAS

La generación del hibridoma es un proceso de cinco pasos (figura 3), se aprovecha la capacidad natural de un animal para producir Abs de manera funcional, específica y de alta afinidad (Machado et al., 2006; Smith, SA y Crowe, JE, Jr. 2015). Gracias a la tecnología del hibridoma que ha permitido mejorar constantemente la producción y obtención de mAbs. Ahora se producen por líneas celulares modificadas genéticamente a través de tecnología ADN recombinante (ADNr), siendo la base en la mayoría de las tecnologías de obtención de anticuerpos (tabla 3) (Brüggemann, et al., 2017).

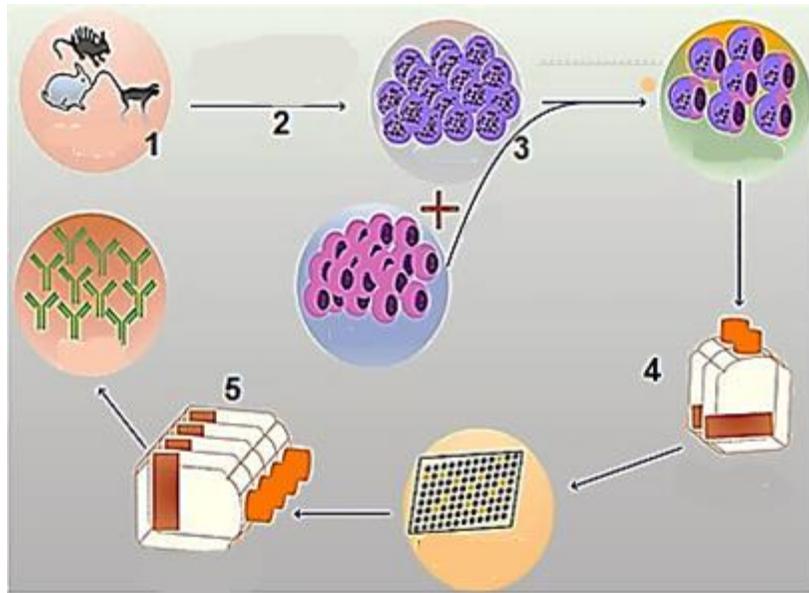


Figura 3. Tecnología del hibridoma para producir mAbs. El primer paso implica el desarrollo de un antígeno inmunogénico (Ag), posteriormente (paso 2) el animal es inmunizado con el Ag para provocar la respuesta inmune e iniciar el proceso de maduración de las células B. En la tercera etapa se aíslan las células B del bazo del animal inmunizado y se fusionan con células de mieloma para generar los hibridomas. En el cuarto paso son seleccionados en medio hipoxantina-aminopterina-timidina (HAT). Las células mieloides al ser carentes de HGPRT necesario para la síntesis de nucleótidos no sobreviven, y las células B que tampoco se fusionaron mueren al tener una vida corta. Los hibridomas generados están sujetos a múltiples rondas de selección para identificar los hibridomas que producen los mejores anticuerpos monoclonales. El último paso (5) es la amplificación de estos hibridomas y las posterior purificación de los anticuerpos monoclonales (Holzlöhner, P., Hanack, K. 2017; Zaroff, S., Grace, T. 2019; Parray, et al., 2020).

ADNr EN LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

Para la producción de mAbs mediante tecnología rDNA, es necesario la construcción previa de un vector que contenga la información necesaria para codificar las cadenas del anticuerpo (Shukla et al., 2017). Con el fin de aumentar la expresión del mAb, la concentración de RNAm y la traducción, se introducen promotores fuertes, un intrón en el extremo 5´, una cola de poliadenina (poli A) en el extremo 3´ y una secuencia de Kozak de consenso antes del codón de inicio. Finalmente se añade un péptido señal que permite a la célula secretar el mAb de interés facilitando su separación (García Calvo, E. 2016; Cortés-Sarabia, et al., 2020).

La introducción del DNA exógeno a la célula productora se realiza por electroporación o lipofección. Después las células son cultivadas en medios selectivos que permitan el crecimiento solo de las células que hayan integrado al plásmido (García Calvo, E. 2016; Tiller, KE y Tessier, PM., 2015). Los hibridomas productores de anticuerpos son seleccionados por el método de ELISA. Una vez seleccionadas las líneas celulares productoras del anticuerpo monoclonal deseado son clonadas y posteriormente se cultivan en biorreactores que pueden utilizar células de mieloma murino (células NSO) o células ováricas de hámster chino (células CHO) (Liu, et al., 2015). Posteriormente la separación y purificación de los mAbs se realiza mediante técnicas cromatográficas, como la cromatografía por afinidad (Tiller, KE y Tessier, PM., 2015).

Tabla 3. Descripción de tecnologías para la obtención de anticuerpos monoclonales.

TECNOLOGÍAS PARA LA OBTENCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES			
Nombre	Descripción de la técnica	Desventajas	Ventajas
Generación de hibridomas	Radica en la fusión de un linfocito B de un animal previamente inmunizado y una célula tumoral de mieloide. Los hibridomas positivos son cultivados y clonados.	El anticuerpo generado suele tener actividad baja frente al anticuerpo.	Método básico de producción de mAbs contra un antígeno conocido y se puede utilizar para identificar antígenos desconocidos presentes en una mezcla.
Animales transgénicos	Híbridos descendientes de un progenitor con los genes necesarios para la producción de inmunoglobulinas inactivadas y un segundo progenitor con células productoras de inmunoglobulinas parcialmente humanas. Se realiza la cruce de ambos progenitores y mediante selección previa se selecciona los animales productores de Inmunoglobulinas humanas.	Poco financiamiento para esta tecnología.	Disminuye los efectos adversos e incrementa la actividad terapéutica de los mAbs
Tecnología recombinante (phage-display & ribosomal-display)	ADN Phage-display: Bacteriófago que infecta la bacteria, introduciendo su material genético en el genoma bacteriano, emplean las funciones vitales de la bacteria para producir más unidades virales. Ribosomal-display: tecnología de producción de fragmentos de mAbs <i>in vitro</i> .	Limitación por su origen no humano	El medio ambiente utilizado en un sistema <i>in vitro</i> puede ser manipulado y optimizado para la expresión. Se generan bibliotecas de genes de anticuerpos monoclonales.

Plantas transgénicas	Primero es clonado el ADN complementario (cADN) de las cadenas pesadas y ligeras de la IgG a partir de un hibridoma. Posteriormente es introducido en la planta mediante vectores en el gen de la planta.	Baja producción de anticuerpos monoclonales	La planta permite la expresión permanente o temporal del anticuerpo monoclonal
Proteínas de fusión	Polipéptidos que se originan cuando se traducen dos o más genes previamente unidos en un marco de lectura, creándose así una única proteína, se crean a partir de ADN recombinante.	Tecnología con alto coste de producción	El uso de mAbs para su elaboración presenta ventajas como mayor especificidad, diversidad y un mínimo de riesgo de reacciones cruzadas.
Células de ovario de hámster (CHO) CHO Upstream CHO Downstream	Línea celular importante para la producción de mAbs en cultivo utilizando biorreactores. Esta línea celular (CHO) produce alrededor del 60% de los mAbs.	Altos costes de producción.	Se ha propuesto como una forma de aumentar la productividad. Mantiene la densidad celular, estabilidad, integridad bien definida y es fácilmente monitoreado.

(Bermúdez et al., 2019; Murali, et al., 2020)

APLICACIONES TERAPEUTICAS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

La propiedad de los anticuerpos monoclonales de unirse específicamente y con alta afinidad a la molécula blanco ha permitido que estos tengan un amplio espectro de aplicaciones que incluye el diagnóstico y la terapia (Bermúdez et al., 2019). Actualmente se han aprobado aproximadamente 80 mAbs, y en 2018 la FDA aprobó 12 nuevos mAbs, lo que significa el 20% total de medicamentos aprobados. Aunque en un principio se centraron en la reorientación de las células efectoras en el tratamiento contra el cáncer hacia las células tumorales, ahora son utilizadas en diferentes enfermedades y siguen expandiéndose a diferentes áreas, que incluyen procesos inflamatorios crónicos (obesidad y algunas enfermedades respiratorias), estimulación o inhibición de funciones celulares particulares, y cuantificación de genes (Machado et al., 2006; Castelli, et al., 2019). Dentro de sus aplicaciones actuales se encuentra a los anticuerpos monoclonales como herramienta terapéutica frente a la infección por SARS-CoV-2 y procesos inflamatorios crónicos como la obesidad, demostrando un alto valor terapéutico y desarrollo clínico de estos productos.

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL CÁNCER

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, siendo el cáncer de pulmón la principal causa, seguido del cáncer de mama en mujeres y cáncer de próstata en hombres (Runcie et al., 2018). Debido al gran impacto que tiene el cáncer en la población, se han desarrollado diversos anticuerpos monoclonales para el tratamiento de neoplasias, que van desde malignas hematológicas a tumores sólidos (Hafeez, et al., 2020). Sus principales objetivos terapéuticos son los receptores de factor de crecimiento (EGFR Y HER2) que son sobreexpresados en las células tumorales y los antígenos de diferenciación hematopoyética (CD20, CD30, CD33, CD52) presentes en células tumorales y normales. Como ejemplo de estos dos tipos de enfoques terapéuticos se encuentran el Trastuzumab y Rituximab respectivamente (Castelli, et al., 2019). También se utilizan para el suministro selectivo de radioisótopos en células cancerosas, para la inhibición de la angiogénesis y como inhibidores de puntos de control inmunológico, mejorando las respuestas antitumorales (Liu et al., 2015). Sin embargo, la terapia con mAbs solo ha sido eficiente para unos cuantos tipos de cáncer, debido en gran parte a la falta de especificidad del anticuerpo y la compleja naturaleza del medio tumoral (García, E., 2016). Haciéndose necesario el desarrollo de terapias con mayores aplicaciones, que permitan resolver problemas que surgen con los mAbs por falta de eficacia y selectividad en el tratamiento contra el cáncer, algunos de los mAbs con un índice de aplicación más efectivo son: rituximab, ibritumomab tiuxetan, bevacizumab y nivolumab.

- **Rituximab.** Inmunoglobulina G glicosilada, administrado vía intravenosa. Desarrollado originalmente para tratar pacientes con linfoma no Hodgkin de células (Mauri, et al., 2016). Actualmente también se utiliza como tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica y nombrado medicamento esencial de la OMS en 2015 (Iijima, et al., 2017). Contiene secuencias de regiones constantes humanas y secuencias murinas en las regiones variables de la cadena pesada y ligera (Salles, et al., 2017).

Mecanismo de acción. Rituximab se une específicamente al antígeno CD20 que se expresa en la mayoría de las células B maduras. La eliminación de las células sigue

al menos 4 mecanismos diferentes (Minard-Colin, et al., 2020). En la figura 3, se muestra cada mecanismo de muerte celular mediada por rituximab.

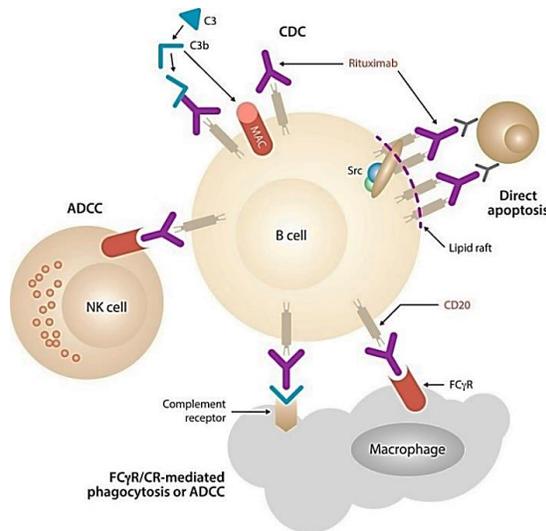


Figura 3. Mecanismos de muerte celular mediada por rituximab en células B. (1) La unión de rituximab con CD20 activa la cascada del complemento y genera ataque a la membrana (MAC), induciendo directamente lisis de células B por citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). (2) La unión de rituximab con CD20 permite la interacción con células asesinas naturales (NK) a través de los receptores FcRs lo que conduce a la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). (3) La porción Fc de rituximab y los fragmentos de complemento depositados permiten el reconocimiento tanto por FcRs como por receptores del complemento en macrófagos, lo que conduce a fagocitosis y ADCC. (4) La reticulación de varias moléculas de rituximab y CD20, determina la interacción de estos complejos con elementos de una vía de señalización que involucra quinasas Src que median la apoptosis directa (Salles, et al., 2017).

- **Ibritumomab tiuxetan.** Es un anticuerpo monoclonal murino anti-CD20 ligado al radioisótopo 90-itrinio (^{90}Y) por el quelante Tiuxetan (Mukherjee, et al., 2018). Fue aprobado por la FDA desde 2002 para el tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH) de células B foliculares o de bajo grado en recaída. En 2009, la FDA amplió las indicaciones para tratar el LNH folicular recién diagnosticado (Morschhauser, et al., 2018; Auger-Quittet, et al., 2014).

Mecanismo de acción. El anticuerpo se une al antígeno específico (CD20) presente en las células cancerosas permitiendo que se junten la sustancia radioactiva (90-itrinio) a la célula neoplásica (figura 4).

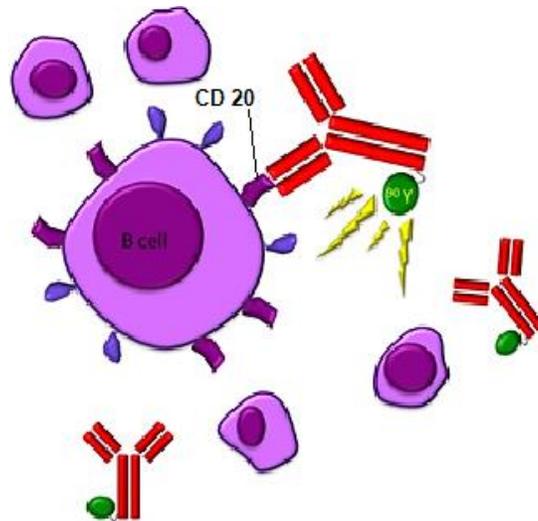


Figura 4. Mecanismo de acción de ibritumomab tiuxetan. Este agente utiliza radionucleidos que se descomponen liberando electrones de alta energía (partículas beta), ejerciendo su efecto letal causando roturas en el ADN de doble cadena de células tumorales. El anticuerpo se une específicamente al antígeno CD20 presente en células B neoplásicas, llevando consigo 90-itrio (^{90}Y) induciendo muerte celular (Mondello, et al., 2016; Mukherjee, et al., 2018).

- **Bevacizumab.** Anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología de ADN en células ováricas de hámster chino (García, et al., 2020). Aprobado en 2004 por la FDA como primer agente antiangiogénesis para el cáncer de colon metastásico, ahora con múltiples aplicaciones, que incluyen el cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma, carcinoma de células renales y cáncer de ovario (Haunschild, C. E., & Tewari, K. S. 2020).

Mecanismo de acción. Anticuerpo monoclonal dirigido particularmente al factor de crecimiento endotelial (VEGF), inhibiendo las vías de señalización VEGF (figura 5) que promueven la neovascularización (Qu, et al., 2015).

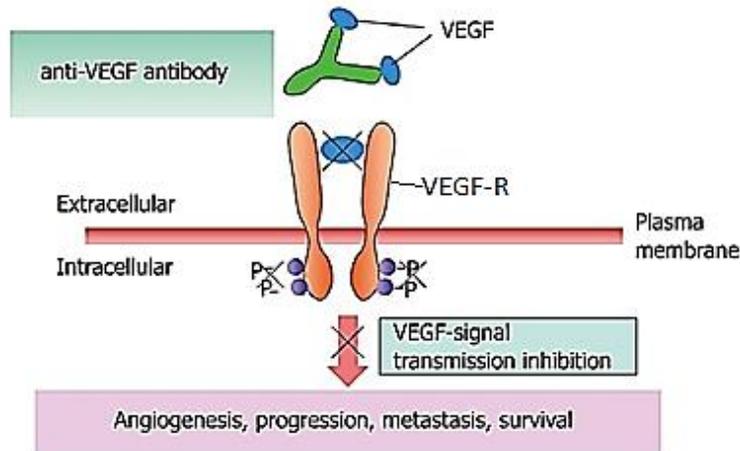


Figura 5. Mecanismo de acción de bevacizumab. Al unirse a VEGF, bevacizumab (anti-VEGF antibody) previene la interacción de VEGF con VEGF-R, inhibiendo la activación de las vías de señalización de VEGF, exhibiendo su efecto antitumoral (Yoshida, et al., 2015; García, et al., 2020).

- **Nivolumab.** Anticuerpo monoclonal humano producido por células de hámster chino (CHO) a gran escala por tecnología ADN recombinante. Esta terapia se ha aplicado con éxito como monoterapia o terapia combinada para múltiples tipos de cáncer, incluidos el carcinoma de células renales, el melanoma, el cáncer de pulmón, el carcinoma urotelial, el cáncer de cabeza y cuello, el linfoma de Hodgkin, el carcinoma de células de Merkel, el carcinoma hepatocelular y los tumores sólidos con inestabilidad microsatélite alta (Gao, X., & McDermott, D. F. 2018).

Mecanismo de acción. Nivolumab se une con alta afinidad a la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1), favoreciendo la actividad citotóxica de las células T (figura 6).

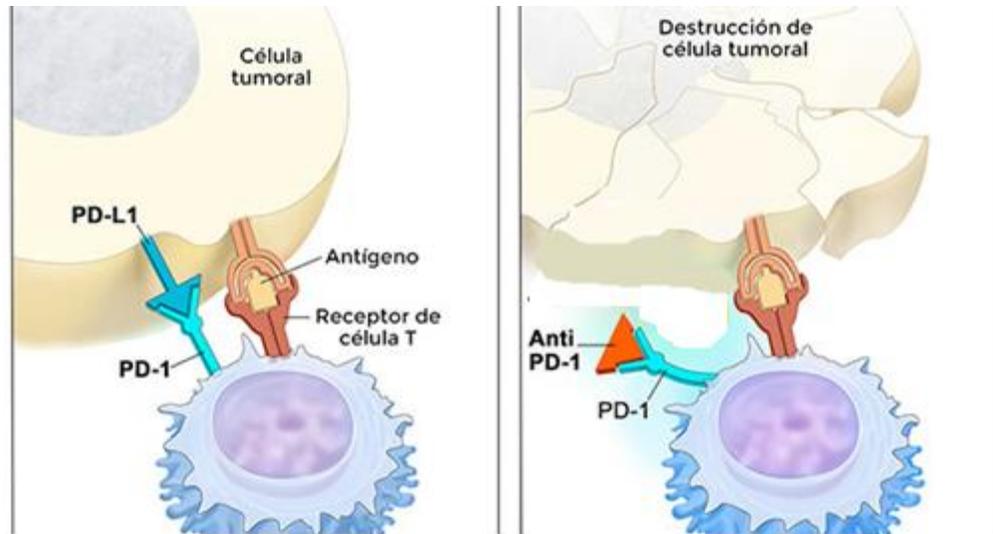


Figura 6. Mecanismo de acción de nivolumab. PD-1 actúa como regulador inhibitorio de la actividad de células T a través de la unión de los ligandos de muerte programada PD-L1 y PD-L2, causando inhibición de la citotoxicidad tumoral. Nivolumab (Anti-PD-1) se une a PD-1. Por lo tanto, al inhibirse la interacción PD-1/PD-L1 se obtiene una mayor respuesta antitumoral por parte de las células T citotóxicas.

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL SARS COV-2

Las enfermedades respiratorias forman parte de las más comunes en todo el mundo y causan enormes desafíos debido a la alta carga económica, que incluye el sistema de atención médica, los pacientes y la alta morbilidad y mortalidad asociada a estas enfermedades (Jahanshahlu, L., & Rezaei, N. 2020). Además, una proporción considerable de las infecciones respiratorias son infecciones virales agudas (Abbas, et al., 2019). Como es el caso de la nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19), también llamada Síndrome Respiratorio Agudo Severo por CoronaVirus-2 (SARS-CoV-2), declarada pandemia mundial en marzo de 2020 por la OMS (Tandon, et al., 2020). Esta enfermedad sigue presentando problemas debido a la falta de vacunas para controlar la infección y la falta de terapias efectivas para prevenir y/o tratar la enfermedad y futuros brotes causados por virus similares al SARS-CoV-2 (Al-Horani, et al., 2020). Por lo tanto, es necesario el desarrollo de nuevas terapias y los mAbs han avanzado rápidamente en su aplicación inmunoterapéutica e

inmunomoduladora frente a COVID-19. Algunas de sus aplicaciones contra el SARS-CoV-2 se enfocan en la neutralización del antígeno, el bloqueo del ingreso viral y el control de factores proinflamatorios y antiinflamatorios importantes en el desarrollo de la enfermedad (Lozada I, Núñez P. 2021). Los anticuerpos monoclonales que han demostrado resultados sobresalientes contra la COVID-19 son: tocilizumab y los anticuerpos neutralizantes bamlanivimab y 47D11.

- **Tocilizumab.** Es un anticuerpo monoclonal humanizado, obtenido por tecnología de ADN recombinante (Khiali, et al., 2020). Fue aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica, artritis idiopática juvenil poliarticular, arteritis de células gigantes, y síndrome de liberación de citoquinas grave inducido por células T (Singh, et al., 2020; Kim, et al., 2021)

Mecanismo de acción. Es el primer bloqueador de interleucina-6 (IL-6) que se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias (figura 7).

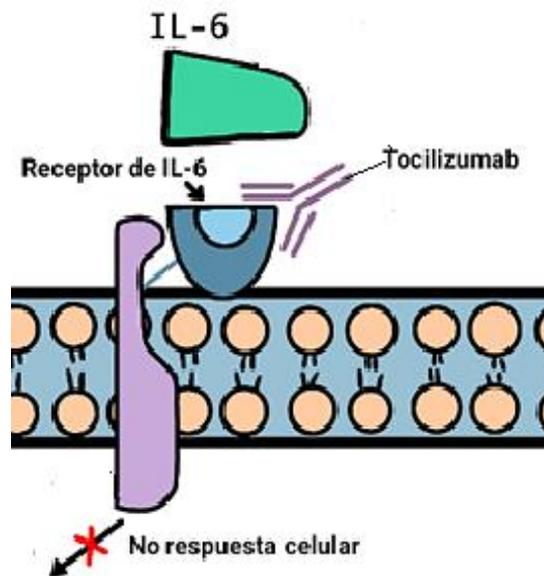


Figura 7. Mecanismo de acción del tocilizumab. El SARS-CoV-2 activa el sistema inmunitario mediante la unión a las células epiteliales alveolares y conduce a la liberación de citoquinas, principalmente IL-6. En consecuencia, la permeabilidad alveolar-capilar a líquidos, proteínas y células sanguíneas aumenta y se produce insuficiencia respiratoria. El síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) es la complicación más

devastadora del SARS-CoV-2. Tocilizumab se une a las formas solubles y unidas a la membrana del receptor de interleucina 6, ejerciendo su efecto sobre el síndrome de liberación de citoquinas, inhibiendo el efecto de la IL-6 que juega un papel fundamental en el SDRA (Xu, et al., 2020; Lan, et al., 2020, Cruz-Teran, et al., 2021).

- **Bamlanivimab.** Anticuerpo monoclonal IgG humano neutralizante. Se obtuvo de un paciente recuperado de COVID-19 procedente de América del Norte (Gottlieb, et al., 2021). En noviembre del 2020 la FDA emitió la autorización de uso de emergencia para el tratamiento de COVID-19 leve a moderado en pacientes adultos y pediátricos que corren un alto riesgo de progresar a un COVID-19 grave y/o de ser hospitalizados.

Mecanismo de acción. Es un anticuerpo monoclonal antiespiga desarrollado por Eli Lilly (figura 8).

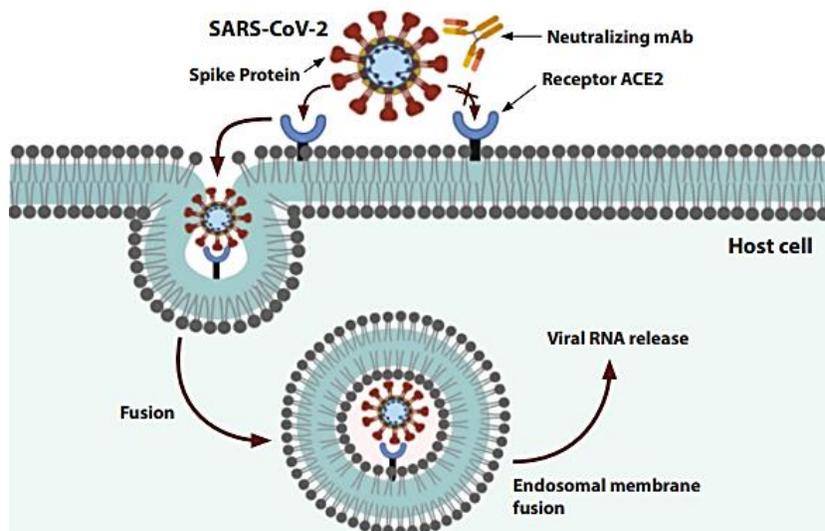


Figura 8. Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales neutralizantes. El anticuerpo monoclonal se une con alta afinidad al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína espiga (Spike Protein). Esto permite que el SARS-CoV-2 no se una a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) presente en células epiteliales pulmonares y otros tejidos, inhibiendo potencialmente la unión del virus, evitando así su entrada a la célula (Chen, et al., 2021).

- **47D11.** Anticuerpo monoclonal IgG humano. Aislado de ratones transgénicos inmunizados con proteína S purificada de diferentes coronavirus (Ho, M. 2020). Es capaz de neutralizar el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV y proteger contra la enfermedad respiratoria asociada en un modelo animal (Diamond, et al., 2021; Fedry, et al., 2021). **Mecanismo de acción.** El dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S es el objetivo principal para neutralizar al antígeno. El anticuerpo monoclonal 47D11 neutraliza al SARS-CoV-2 uniéndose a una región conservada del RBD de la proteína S, probando su utilidad para tratar la COVID-19 y futuros brotes por coronavirus similares al SARS-CoV-2 (figura 8) (Ho, M. 2020; Fedry, et al., 2021).

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA LA OBESIDAD

La obesidad es un problema que afecta a todo el mundo, hay más de 1900 millones de personas con obesidad y las herramientas para prevenir y tratar este trastorno siguen siendo limitadas, comparado con epidemias de salud pública de magnitud similar. Además, diversos órganos se ven afectados a causa de las complicaciones asociadas a la obesidad, como la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades hepáticas, el cáncer y la neurodegeneración (Izaola, et al., 2015). Sin embargo, el hecho de que múltiples órganos se ven afectados permite nuevos enfoques terapéuticos que ayuden a la resolución de este enorme desafío (Saltiel, A. R., & Olefsky, J.M. 2017). La inhibición de hormonas que promueven la liberación de glucosa, reducción de grasa corporal y aumento de la masa muscular ósea, son ejemplos de nuevos enfoques terapéuticos contra la obesidad. Actualmente se están desarrollando mAbs que se basan en la inhibición de hormonas como probable opción contra la obesidad, algunos de los mAbs basados en estos enfoques son: mAbs anti asprosina, mAbs anti-hormona foliculoestimulante (Anti-FSH) y el bimagrumab.

- **mAbs ANTI-ASPROSINA.** Son anticuerpos monoclonales nuevos generados a partir de tecnologías tradicionales de hibridoma. Se plantea como una probable terapia farmacológica dirigida al síndrome metabólico (SX) causado por obesidad y sus comorbilidades (Mishra, et al., 2021).

Mecanismo de acción. Anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente a la hormona asprosina (figura 9).

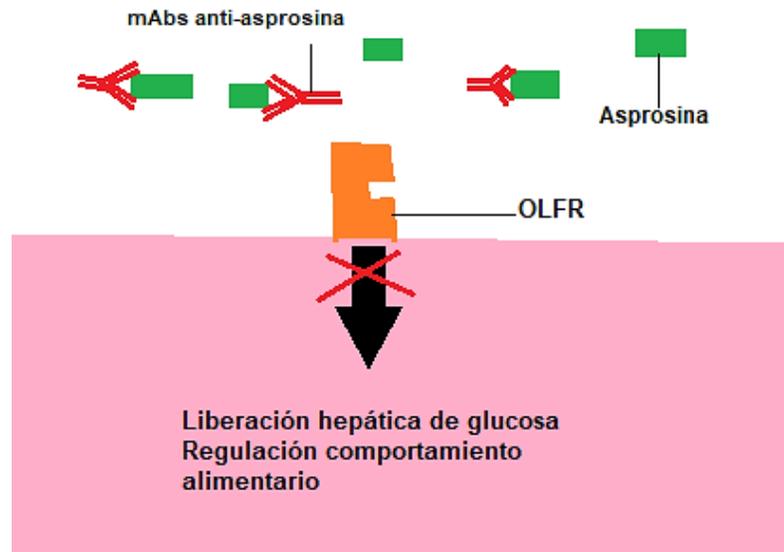


Figura 9. Anticuerpos monoclonales anti-asprosina. Asprosina una hormona recién descubierta, promueve la liberación hepática de glucosa a través de la unión al receptor olfativo acoplado a proteínas G (OLFR). También atraviesa la barrera hematoencefálica activando directamente las neuronas AgRP que participan en la regulación del comportamiento alimentario. Los mAbs anti-asprosina se unen específicamente a la asprosina reconociendo epítomos únicos de la hormona. La inhibición farmacológica de la asprosina podría ser adecuada para el tratamiento de SX que necesita reducción simultánea del apetito y niveles de glucosa en sangre (Hoffman, et al., 2020; Mishra, et al., 2021; Mazur-Bialy A. I. 2021).

- **mAbs Anti-FSH.** Son anticuerpos monoclonales nuevos, creados con la finalidad de inhibir el efecto de la hormona folículo estimulante (FSH) (Guo, et al., 2019). El desarrollo de estos mAbs se debe al descubrimiento de los efectos que tiene la FSH sobre la regulación de la masa ósea, la grasa corporal y el gasto de energía (Gera, et al., 2020), planteándose como una posible opción para tratar la obesidad.

Mecanismo de acción. El anticuerpo se une específicamente a FSH, reconociendo epítomos únicos de la hormona (figura 10).

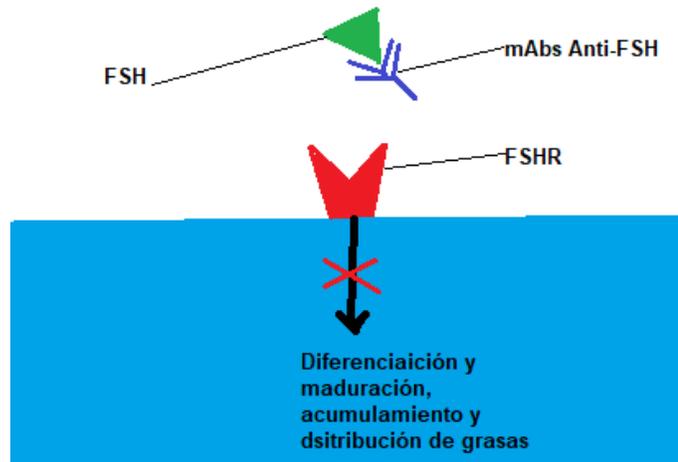


Figura 10. Mecanismo de acción de los mAbs Anti-FSH. Los mAbs Anti-FSH se unen a FSH reconociendo epítomos únicos de la hormona, impidiendo que la FSH se una con su receptor. Particularmente con el receptor FSHR, que está involucrado en la diferenciación y maduración de células que regulan la medula ósea, acumulación y distribución de grasa en los adipocitos. En modelos animales los mAbs Anti-FSH han demostrado disminución de tejido adiposo, aumento de la masa ósea y mejora en la termogénesis (Liu, et al., 2017; Ji, et al., 2018; Guo, et al., 2019).

- **Bimagrumab.** Anticuerpo monoclonal humano. Es un nuevo agente con mecanismo de acción único, se encuentra en ensayos de fase II con resultados prometedores (Ryan D. H. 2021). En modelos animales el bimagrumab ha demostrado un aumento de masa muscular, reducción significativa de la grasa corporal y una mejora en la sensibilidad de la insulina, estos resultados sugieren que el bimagrumab podría ser un nuevo enfoque en el tratamiento de pacientes con obesidad y síndrome metabólico (Heymsfield, et al., 2021).

Mecanismo de acción. El bimagrumab se une al receptor de activina II (ACTr II), esta unión previene las acciones de la miostatina y otros reguladores negativos de la masa muscular esquelética (figura 11) (Rooks, et al., 2020).

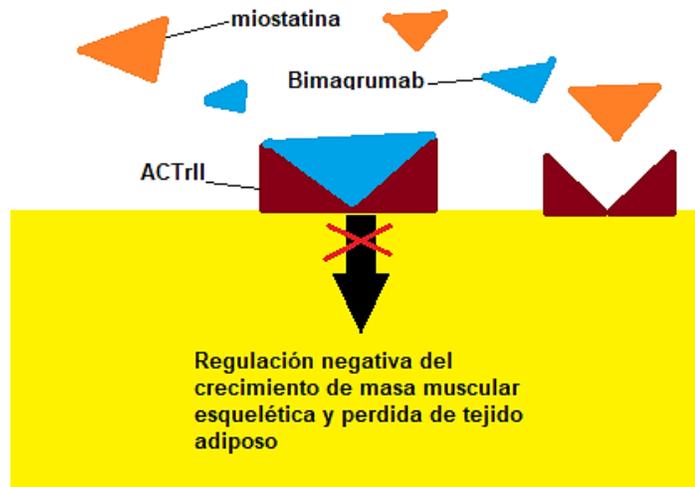


Figura 11. Mecanismo de acción del bimagrumab. El bloqueo al ACTR II con bimagrumab promueve el crecimiento muscular esquelético. Además, en modelos animales el bimagrumab demostró efectos fuera del músculo esquelético, incluidos efectos sobre la diferenciación como la mejora de biomarcadores metabólicos y la actividad del tejido adiposo, conduciendo a una marcada pérdida de masa grasa corporal total (Rooks, et al., 2020; Heymsfield, et al., 2021).

CONCLUSIONES

La pandemia causada por SARS- CoV-2, la falta de vacunas y terapias para controlar la infección demostró lo necesario que es el desarrollo continuo de terapias efectivas; muchas enfermedades necesitan un nuevo enfoque terapéutico con urgencia, como la obesidad y el cáncer que afectan a gran parte de la población mundial, y carecen de herramientas para prevenir o tratar estas enfermedades.

Los anticuerpos monoclonales se presentan como una nueva estrategia terapéutica contra diversas enfermedades. Actualmente más de 90 mAbs han sido aprobados por la FDA para diversas enfermedades y muchos se encuentran en estudios clínicos avanzados para tratar enfermedades como la obesidad y la COVID-19. Las tecnologías para obtener anticuerpos eficaces también avanzan, sumando a su alto desarrollo y valor terapéutico. Ahora los anticuerpos monoclonales son una posible herramienta en el tratamiento de muchas enfermedades que afectan al mundo y la única limitante es la capacidad de obtención y desarrollo eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas, A. T., El-Kafrawy, S. A., Sohrab, S. S. y Azhar, E. (2019). Anticuerpos IgY para la inmunopprofilaxis y el tratamiento de infecciones respiratorias. *Vacunas humanas e inmunoterapia*, 15(1), 264–275.
- Al-Horani, R. A., Kar, S. y Aliter, K. F. (2020). Posibles terapias anti-COVID-19 que bloquean la etapa temprana del ciclo de vida viral: estructuras, mecanismos y ensayos clínicos. *Revista internacional de ciencias moleculares*, 21(15), 5224.
- Auger-Quittet, S., Duny, Y., Daures, J. P., & Quittet, P. (2014). Resultados después de (90) itrio-ibritumomab tiuxetan-BEAM en linfoma difuso de células B grandes: un metanálisis. *Medicina contra el cáncer*, 3(4), 927–938.
- Barquera, S., Hernández-Barrera, L., Trejo-Valdivia, B., Shamah, T., Campos-Nonato, I., & Rivera-Dommarco, J. (2020). Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19. Salud Pública de México*, 62(6), 682–692.
- Bermúdez, K., Hidalgo, G., Mora, R., Rodríguez, K., Ysmael-Ancle, B., Mora, J. (2019). Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Revista médica de la universidad de Costa Rica*. 13(1), 11-29.
- Beuzelin, M., Quentin, K., Wehbi, V., Ohresser, M., Jefferis, R., Lefranc, MP., Herve, Watier. (2007). Structure–function relationships of the variable domains of monoclonal antibodies approved for cancer treatment.
- Brüggemann, M., Michael, J., Biao, M., Roland, B. (2017). Strategies to Obtain Diverse and Specific Human Monoclonal Antibodies From Transgenic Animals. *TransplantJournal*, 101(8), 1770-1776.
- Carvajal B, Carrillo H, Mata M, Mora R, Sánchez Y, Román M, et al. (2019). Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Rev Méd Ucr*, 13 (1), 11–29.
- Castelli, MS, McGonigle, P. y Hornby, PJ (2019). La farmacología y aplicaciones terapéuticas de los anticuerpos monoclonales. *Investigación y perspectivas de farmacología*, 7 (6), e00535.
- Chen, P., Nirula, A., Heller, B., Gottlieb, R. L., Boscia, J., Morris, J., Huhn, G., Cardona, J., Mocherla, B., Stosor, V., Shawa, I., Adams, A.C., Van Naarden, J., Custer, K. L., Shen, L., Durante, M., Oakley, G., Schade, A. E., Sabo, J., Patel, D. R., ... Investigadores

de BLAZE-1 (2021). Anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 LY-CoV555 en pacientes ambulatorios con Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(3), 229–237.

- Cortés-Sarabia, K., Rodríguez-Nava, C., Medina-Flores, Y., Mata-Ruíz, O., López-Meza, JE, Gómez-Cervantes, MD, Parra-Rojas, I., Illades-Aguiar, B., Flores-Alfaro, E. y Vences-Velázquez, A. (2020). Producción y caracterización de un anticuerpo monoclonal contra la sialidasa de *Gardnerella vaginalis* utilizando un péptido sintético en formato MAP8. *Microbiología y biotecnología aplicadas*, 104 (14), 6173–6183.
- Cruz-Teran, C., Tiruthani, K., McSweeney, M., Ma, A., Pickles, R., & Lai, S. K. (2021). Desafíos y oportunidades para los anticuerpos monoclonales antivirales como terapia COVID-19. *Revisiones avanzadas de administración de medicamentos*, 169,100–117.
- Diamond, M., Chen, R., Winkler, E., Case, J., Aziati, I., Bricker, T., Joshi, A., Darling, T., Ying, B., Errico, J., Shrihari, S., VanBlargan, L., Xie, X., Gilchuk, P., Zost, S., Droit, L., Liu, Z., Stumpf, S., Wang, D., Handley, S., Boon, A. (2021). Eficacia de anticuerpos monoclonales in vivo contra cepas variantes del SARS-CoV-2. *Plaza de investigación*, rs.3.rs-448370.
- Fedry, J., Hurdiss, D. L., Wang, C., Li, W., Obal, G., Drulyte, I., Du, W., Howes, S.C., van Kuppeveld, F., Förster, F., & Bosch, B. J. (2021). Conocimientos estructurales sobre la neutralización cruzada del SARS-CoV y el SARS-CoV-2 por el anticuerpo monoclonal humano 47D11. *Avances científicos*, 7(23), eabf5632.
- Foltz, I. (2013). Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies. *What cardiologist need to know*, 12 (30), 2222.
- Fuenmayor, J. Gamez, R. Montaña, R. (2013). Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. *Terapia dirigida para tumores sólidos. Revista Venezolana de Oncología*, 25(4), 236-254.
- Gao, X., & McDermott, D. F. (2018). Ipilimumab en combinación con nivolumab para el tratamiento del carcinoma de células renales. *Opinión de expertos en terapia biológica*, 18(9), 947–957.
- Garaicoechea, L., Aguilar, A., Parra, G. I., Bok, M., Sosnovtsev, S. V., Canziani, G., Green, K. Y., Bok, K., & Parreño, V. (2015). Llama nanoantibodies with therapeutic potential against human norovirus diarrhea. *PloS one*, 10(8).

- García Calvo, E. (2016). Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, 5-9.
- García, J., Hurwitz, H. I., Sandler, A.B., Miles, D., Coleman, R. L., Deurloo, R., & Chinot, O. L. (2020). Bevacizumab (Avastin®) en el tratamiento del cáncer: una revisión de 15 años de experiencia clínica y perspectivas futuras. *Revisiones de tratamiento del cáncer*, 86, 102017.
- Garcia, M. (2012). Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología*, 26(5), 301-306.
- Gera, S., Sant, D., Haider, S., Korkmaz, F., Kuo, T.C., Mathew, M., Perez-Pena, H., Xie, H., Chen, H., Batista, R., Ma, K., Cheng, Z., Hadelia, E., Robinson, C., Macdonald, A., Miyashita, S., Williams, A., Jebian, G., Miyashita, H., Gumerova, A., Zaidi, M. (2020). El primer anticuerpo bloqueador humanizado de FSH de su clase se dirige a los huesos y la grasa. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América*, 117(46), 28971–28979.
- Gibert, M. C., Zamora, N. P., Juncosa, E. S., Zamora, A. P., & Codina, H. C. (2019). Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales. *El Farmacéutico Hospitales*, 215, 15–21
- Gottlieb, R. L., Nirula, A., Chen, P., Boscia, J., Heller, B., Morris, J., Huhn, G., Cardona, J., Mocherla, B., Stosor, V., Shawa, I., Kumar, P., Adams, A.C., Van Naarden, J., Custer, K. L., Durante, M., Oakley, G., Schade, A. E., Holzer, T. R., Ebert, P. J., ... Skovronsky, D.M. (2021). Efecto de Bamlanivimab como monoterapia o en combinación con Etesevimab sobre la carga viral en pacientes con COVID-19 leve a moderado: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA*, 325(7), 632–644.
- Guo, Y., Zhao, M., Bo, T., Ma, S., Yuan Z., Chen, W., He, Z., Hou, X., Liu, J., Zhang, Z., Zhu, Q., Wang, Q., Lin, X., Yang, Z., Cui, M., Liu, L., Li, Y., Yu, C., Qi, X., Wang, Q., ... Zhao, J. (2019). El bloqueo de la FSH inhibe la biosíntesis del colesterol hepático y reduce el colesterol sérico. *Investigación celular*, 29(2), 151–166.
- Hafeez, U., Parakh, S., Gan, H. K., & Scott, A. M. (2020). Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(20), 4764.
- Harry, W., Schroeder, Jr., Cavacini, L. (2010). Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2), 41-52.

- Haunschild, C. E., & Tewari, K. S. (2020). Uso de bevacizumab en la primera línea, el mantenimiento y los entornos recurrentes para el cáncer de ovario. *Future oncology* (Londres, Inglaterra), 16(7), 225–246.
- Heymsfield, S.B., Coleman, L. A., Miller, R., Rooks, D. S., Laurent, D., Petricoul, O., Praestgaard, J., Swan, T., Wade, T., Perry, R. G., Goodpaster, B. H., & Roubenoff, R. (2021). Efecto de Bimagrumab vs placebo en la masa grasa corporal entre adultos con diabetes tipo 2 y obesidad: un ensayo clínico aleatorizado de fase 2. *Red JAMA abierta*, 4(1), e2033457.
- Ho M. (2020). Perspectivas sobre el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2. *Terapéutica de anticuerpos*, 3(2), 109–114.
- Hoffmann, J. G., Xie, W. y Chopra, A. R. (2020). Mecanismo de regulación energética y potencial terapéutico de la asprosin. *Diabetes*, 69(4), 559–566.
- Holzlohner, P., Hanack, K. (2017). Generation of Murine Monoclonal Antibodies by Hybridoma Technology.
- Iijima, K., Sako, M., & Nozu, K. (2017). Rituximab para el síndrome nefrótico en niños. *Nefrología clínica y experimental*, 21(2), 193–202.
- Izaola, O., de Luis, D., Sajoux, I., Domingo, J. C., & Vidal, M. (2015). Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Inflammation and obesity (lipoinflammation)*. *Nutrición hospitalaria*, 31(6), 2352–2358.
- Jahanshahlu, L., & Rezaei, N. (2020). Anticuerpo monoclonal como potencial anti-COVID-19. *Biomedicina y farmacoterapia = Biomedecina y farmacoterapia*, 129, 110337.
- Jáuregui, M., Betancourt, M., & Arbeláez, R. (2006). Purificación de Inmunoglobulina-G humana y anti-Inmunoglobulina-G Humana de cabra. *Bistua: Revista de la Facultad de Ciencias Básicas*, 4 (2), 42-49.
- Ji, Y., Liu, P., Yuen, T., Haider, S., He, J., Romero, R., Chen, H., Bloch, M., Kim, S.M., Lizneva, D., Munshi, L., Zhou, C., Lu, P., Iqbal, J., Cheng, Z., New, M. I., Hsueh, A. J., Bian, Z., Rosen, C. J., Sun, L., ... Zaidi, M. (2018). Los anticuerpos monoclonales específicos del epítipo contra FSH β aumentan la masa ósea. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América*, 115(9), 2192–2197.

- Khiali, S., Khani, E., & Entezari-Maleki, T. (2020). Una revisión exhaustiva de Tocilizumab en el síndrome de dificultad respiratoria aguda COVID-19. *Revista de farmacología clínica*, 60(9), 1131–1146.
- Khosla S. (2020). Efectos del estrógeno versus la FSH sobre el metabolismo óseo: evidencia de estudios intervencionistas en humanos. *Endocrinología*, 161(8), bqa111.
- Kim, J. S., Lee, J. Y., Yang, J. W., Lee, K. H., Effenberger, M., Szpirt, W., Kronbichler, A., & Shin, J. I. (2021). Inmunopatogenia y tratamiento de la tormenta de citoquinas en COVID-19. *Teranóstico*, 11(1), 316–329.
- Lan, S. H., Lai, C.C., Huang, H. T., Chang, S. P., Lu, L.C., & Hsueh, P. R. (2020). Tocilizumab para la COVID-19 grave: una revisión sistemática y un metanálisis. *Revista internacional de agentes antimicrobianos*, 56(3), 106103.
- Liu, J., Wang, L., Zhao, F., Tseng, S., Narayanan, C., Shura, L., Willingham, S., Howard, M., Prohaska, S., Volkmer, J., Chao, M., Weissman, IL y Majeti, R. (2015). Desarrollo preclínico de un anticuerpo anti-CD47 humanizado con potencial terapéutico contra el cáncer. *PloS uno*, 10 (9), e0137345.
- Liu, P., Ji, Y., Yuen, T., Rendina-Ruedy, E., DeMambro, V. E., Dhawan, S., Abu-Amer, W., Izadmehr, S., Zhou, B., Shin, A.C., Latif, R., Thangeswaran, P., Gupta, A., Li, J., Shnayder, V., Robinson, S. T., Yu, Y. E., Zhang, X., Yang, F., Lu, P., ... Zaidi, M. (2017). El bloqueo de la FSH induce tejido adiposo termogénico y reduce la grasa corporal. *Naturaleza*, 546(7656), 107–112. <https://doi.org/10.1038/nature22342>
- Lozada I, Núñez P. (2021). COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37 (2), 312-319.
- Machado, N., Tellez, G., Castaño, J. (2006). Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Asociación colombiana de infectología*. 10(3), 186-197.
- Mamani, R., Tito, E. (2011). Inmunoglobulinas. *Rev.Act.Clin.Med*, 13(1), 663-666.
- Maury, S., Chevret, S., Thomas, X., Heim, D., Leguay, T., Huguet, F., Chevallier, P., Hunault, M., Boissel, N., Escoffre-Barbe, M., Hess, U., Vey, N., Pignon, J.M., Braun, T., Marolleau, J. P., Cahn, J. Y., Chalandon, Y., Lhéritier, V., Beldjord, K., Béné, M.C. (2016). Rituximab en leucemia linfoblástica aguda adulta del linaje-B. *La revista de medicina de Nueva Inglaterra*, 375(11), 1044–1053.

- Mazur-Bialy A. I. (2021). Asprosina-A Adipoquina inducida por ayuno, glucogénica y orexígena como un nuevo jugador prometedor. ¿Será un nuevo factor en el tratamiento de la obesidad, la diabetes o la infertilidad? Una revisión de la literatura. *Nutrientes*, 13(2), 620.
- Minard-Colin, V., Aupérin, A., Pillon, M., Burke, G., Barkauskas, D. A., Wheatley, K., Delgado, R. F., Alexander, S., Uyttebroeck, A., Bollard, C.M., Zsiros, J., Csoka, M., Kazanowska, B., Chiang, A. K., Miles, R. R., Wotherspoon, A., Adamson, P.C., Vassal, G., Patte, C., Gross, T. G., ... Grupo de Oncología Infantil (2020). Rituximab para el linfoma no Hodgkin maduro de células B de alto riesgo en niños. *The New England journal of medicine*, 382(23), 2207–2219.
- Mishra, I., Duerrschmid, C., Ku, Z., He, Y., Xie, W., Silva, E. S., Hoffman, J., Xin, W., Zhang, N., Xu, Y., An, Z., & Chopra, A. R. (2021). Anticuerpos neutralizantes de asprosina como tratamiento para el síndrome metabólico. *eLife*, 10, e63784.
- Mondello, P., Cuzzocrea, S., Navarra, M., & Mian, M. (2016). 90 Y-ibritumomab tiuxetan: un oportunnidador casi olvidado. *Oncotarget*, 7(7), 7597–7609.
- Morschhauser, F., Dekyndt, B., Baillet, C., Barthélémy, C., Malek, E., Fulcrand, J., Bigot, P., Huglo, D., Décaudin, B., Simon, N., & Odou, P. (2018). Un nuevo modelo farmacocinético para 90Y-ibritumomab tiuxetan basado en dosimetría de 3 dimensiones. *Scientific reports*, 8(1), 14860.
- Mukherjee, S., Ayanambakkam, A., Ibrahim, S., Schmidt, S., Charkrabarty, J. H., & Khawandanah, M. (2018). Tiuxetan de Ibritumomab (Zevalin) y anticuerpo anti-murino humano elevado del suero (HAMA). *Hematología/oncología y terapia con células madre*, 11(3), 187–188.
- Murali, K., Scott, R., Arezoo, M., Ardekani., Michael, R., Ladisch., Mohit, S. Verma. (2020). Process Analytical Technologies and Data Analytics for the Manufacture of Monoclonal Antibodies. *Trends in Biotechnology*, 38(10), 1169-1184.
- Parray, HA, Shukla, S., Samal, S., Shrivastava, T., Ahmed, S., Sharma, C. y Kumar, R. (2020). La tecnología de hibridoma es un método versátil para el aislamiento de anticuerpos monoclonales, su aplicabilidad a través de especies, limitaciones, avances y perspectivas futuras. *Inmunofarmacología internacional*, 85, 106639.

- Petrušić, V., Živković, I., Stojanović, M., Stojićević, I., Marinković, E., Dimitrijević, L. (2011). Inmunoglobulina hexamerica M en humanos: deseado o no deseado. *Med Hypotheses*, 77(6), 959-61.
- Posner J, Barrington T, Datta.Mannan B. (2019). Anticuerpos monoclonales: Pasado, Presentes y Futuro. JPC PharMed Ltd.
- Qu, C. Y., Zheng, Y., Zhou, M., Zhang, Y., Shen, F., Cao, J., & Xu, L.M. (2015). Valor de bevacizumab en el tratamiento del cáncer colorrectal: un metanálisis. *Revista mundial de gastroenterología*, 21(16), 5072–5080.
- Reyes J, Marcela. (2010). CARACTERÍSTICAS INFLAMATORIAS DE LA OBESIDAD. *Revista chilena de nutrición*, 37(4), 498-504.
- Rooks, D., Petricoul, O., Praestgaard, J., Bartlett, M., Laurent, D., & Roubenoff, R. (2020). Seguridad y farmacocinética de bimagrumab en adultos mayores y obesos sanos con cambios en la composición corporal en la cohorte de mayor edad. *Revista de caquexia, sarcopenia y músculo*, 11(6), 1525-1534.
- Runcie, K., Budman, D. R., John, V., & Seetharamu, N. (2018). Bi-specific and tri-specific antibodies- the next big thing in solid tumor therapeutics. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 24(1), 50.
- Ryan D. H. (2021). ¿Qué significan los medicamentos contra la obesidad de próxima generación Setmelanotide, Semaglutide, Tirzepatide y Bimagrumab para la práctica clínica? *Revista de obesidad y síndrome metabólico*,10.7570/jomes21033. Publicación anticipada en línea.
- Saeed, A. Wang, R. Ling, S. Wang, S. (2019). Antibody engineering for pursuing a healthier future. *Front Microbiol.* 8, 495.
- Salles, G., Barrett, M., Foà, R., Maurer, J., O'Brien, S., Valente, N., Wenger, M., & Maloney, D. G. (2017). Rituximab en malignidades hematológicas de la B-célula: Una revisión de 20 años de experiencia clínica. *Avances en terapia*, 34(10), 2232–2273.
- Saltiel, A. R., & Olefsky, J.M. (2017). Mecanismos inflamatorios que vinculan la obesidad y las enfermedades metabólicas. *The Journal of clinical investigation*, 127(1), 1–4.
- Sanabria, V., Landa, A. (2007). Anticuerpos: sus propiedades, aplicaciones y perspectivas. *Medicas vis*, 20, 15-30

- Shukla, A., Wolfe, L., Mostafa, S., Carnley, N. (2017). Evolving trends in mAb production processes. *Bioengineering & translational medicine*. 2, 58-69.
- Singh, T. U., Parida, S., Lingaraju, M.C., Kesavan, M., Kumar, D. y Singh, R. K. (2020). Enfoque de reutilización de medicamentos para combatir el COVID-19. *Informes farmacológicos: PR*, 72(6), 1479-1508.
- Smith, SA y Crowe, JE, Jr. (2015). Uso de tecnología de hibridoma humano para aislar anticuerpos monoclonales humanos. *Espectro de microbiología*, 3 (1), AID – 2014.
- Tandon, S., Aggarwal, A., Jain, S., Shukla, S. y Chaudhary, S. (2020). Perspectiva sobre el papel de los anticuerpos y los posibles fármacos terapéuticos para combatir la COVID-19. *The protein journal*, 39(6), 631–643.
- Tiller, KE y Tessier, PM (2015). Avances en el diseño de anticuerpos. *Revisión anual de ingeniería biomédica*, 17, 191-216.
- Toche, P. P. (2012). Visión panorámica del sistema inmune. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 446-457.
- Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., Zhou, Y., Zheng, X., Yang, Y., Li, X., Zhang, X., Pan, A., & Wei, H. (2020). Tratamiento eficaz de pacientes graves con COVID-19 con tocilizumab. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América*, 117(20), 10970–10975.
- Yoshida, H., Yabuno, A., & Fujiwara, K. (2015). Evaluación crítica de bevacizumab en el tratamiento del cáncer de ovario. *Diseño, desarrollo y terapia de fármacos*, 9, 2351–2358.
- Zaroff, S., Grace, T. (2019). Hybridoma technology: the preferred method for monoclonal antibody generation for in vivo applications. *Biotechniques*, 67(3), 90-91.

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LICENCIATURA QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

PROYECTO: Los anticuerpos monoclonales como estrategia terapéutica.

PROYECTO GENÉRICO: Evaluación de productos relacionados con la salud

ALUMNO: Aldo Jiménez Jaramillo

MATRÍCULA: 216308221

DIRECCIÓN: Lago Guija 197 Colonia. Agua Azul. CP. 57500 Nezahualcóyotl Estado de México

TELÉFONO: 5547414611

TELÉFONO CELULAR: 5519219471

CORREO ELECTRÓNICO: aldojim444@gmail.com

ASESORES

Dra. Ana Laura Esquivel Campos No. Eco. 33148

M. en C. Felipe Mendoza Pérez No. Eco. 7183

Fecha de inicio: 11 abril 2021

Fecha de terminación: 11 octubre 2021

Fecha de entrega: NOVIEMBRE 2021

RESUMEN

El primer anticuerpo monoclonal (mAb) se desarrolló por Milstein y Köhler en 1975, mediante la obtención de una línea celular estable y secretora de un único isotipo de inmunoglobulinas, llamada tecnología del hibridoma (García, A., 2012). Posteriormente se crearon los anticuerpos recombinantes como respuesta a las reacciones inmunológicas causadas por los anticuerpos de origen murino. La tecnología presente en estos anticuerpos es el ADN recombinante, permite sustituir porciones del anticuerpo murino por partes de anticuerpos humanos, disminuyendo las reacciones inmunológicas (Saeed et al., 2017). Actualmente se han desarrollado técnicas que permiten la obtención de anticuerpos totalmente humanizados presentando menores reacciones adversas, mostrando así su prometedora acción terapéutica (Carvajal et al., 2019). Las aplicaciones de estos anticuerpos monoclonales cubren un amplio espectro que va desde el diagnóstico, profilaxis y terapia. Al inicio se centró su aplicación en reorientar las células efectoras en terapia contra el cáncer, pero se han considerado como tratamientos para otras enfermedades, entre ellas: las inflamatorias crónicas, autoinmunes, infecciones, y neurodegenerativas (Bermúdez et al., 2019). Dentro de sus aplicaciones actuales se encuentra a los anticuerpos monoclonales como herramienta terapéutica frente a la infección por SARS-CoV-2 y procesos inflamatorios crónicos como la obesidad. Como objetivo de esta investigación, se realizó una búsqueda de información de diferentes anticuerpos monoclonales, método de obtención, aplicaciones terapéuticas y mecanismo de acción en cáncer, COVID-19 y obesidad.

OBJETIVO GENERAL

- Identificar el diseño y mecanismo de acción de anticuerpos monoclonales con actividad terapéutica frente a COVID-19 y obesidad.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar la función de los anticuerpos monoclonales.
- Describir la obtención de anticuerpos monoclonales.
- Describir los principales mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales.
- Establecer las aplicaciones de anticuerpos monoclonales en COVID-19 y obesidad.

METODOLOGÍA

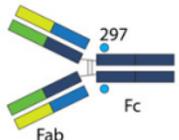
Para la realización de dicho proyecto se llevó a cabo una estrategia de búsqueda y ordenamiento de la información. Se revisaron artículos en revistas científicas referentes a anticuerpos monoclonales, obesidad, cáncer y COVID. Se elaboró una estructura con el propósito de identificar los diferentes anticuerpos monoclonales con actividad terapéutica, proceso de obtención y el mecanismo que siguen en sus diferentes aplicaciones. Se realizó un análisis detallado para establecer las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales frente a cáncer, obesidad y COVID.

CUERPO DEL TRABAJO

INMUNOGLOBULINAS, ISOTIPOS Y SUBCLASES

Los anticuerpos o también llamadas inmunoglobulinas (Igs) son proteínas producidas por linfocitos B en respuesta de la presencia de sustancias extrañas o dañinas, llamados antígenos (Tabla 1) (Toche, P., 2012)

Tabla 1. Características y estructura de las inmunoglobulinas.

INMUNOGLOBULINAS CLASES Y SUBCLASES				
	SUBCLASES	CARACTERÍSTICAS	FUNCIÓN	ESTRUCTURA
IgG	IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4	Las subclases se numeran en referencia a sus rangos de niveles séricos de cada subtipo presente en sangre. IgG1 > IgG2 > IgG3 > IgG4.	Responsable de la respuesta inmune secundaria Facilita la opsonización de microorganismos actuando como opsonina Activa el sistema de complemento y la quimiotaxis. Inmunización pasiva a través de la placenta. 80% total de Igs séricas.	Monómero IgG1  Fab

IgM	-	Por su naturaleza es muy eficaz en el proceso de opsonización de antígeno y fijación del complemento	Primera inmunoglobulina en expresarse en células B en forma monomérica, pero es expresado en forma pentámerica, 5 unidades monoméricas unidas por la cadena J.	<p>Pentámero</p>
IgA	IgA1 e IgA2	La IgA1 predomina en suero en forma de monómero, y la IgA2 se encuentra de manera abundante en las secreciones mucosas en forma de dímero.	Fundamental para proteger las superficies mucosas de las toxinas, virus y bacterias mediante neutralización directa o prevención de la unión a la superficie de la mucosa. IgA también actúa como potenciador de la respuesta inmune en el tejido intestinal mediante la captación de antígeno por células dendríticas.	<p>Monómero y Dímero</p>
IgD	-	Se expresa en la membrana de las células B cuando salen de la médula ósea hacia órganos linfoides secundarios.	Por su función poco conocida, se ha propuesto que la IgD regula el destino de las células B en etapas específicas a través de cambios en el estado de activación.	<p>Monómero IgD</p>
IgE	-	Aunque es la inmunoglobulina con menor volumen sérico y vida media más corta, es muy potente.	Asociada a reacciones alérgicas, hipersensibilidad e infecciones causadas por parásitos	<p>Monómero IgE</p>

TIPOS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

El primer anticuerpo monoclonal (mAb) se desarrolló por Milstein y Köhler en 1975, mediante la obtención de una línea celular estable y secretora de un único isotipo de inmunoglobulinas, llamada tecnología del hibridoma (García, A., 2012). Posteriormente se crearon los anticuerpos recombinantes como respuesta a las reacciones inmunológicas causadas por los anticuerpos de origen murino.

Tabla 2. Clasificación de los anticuerpos monoclonales.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES			
TIPO	DESCRIPCIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
MURINOS	Inmunoglobulinas producidas a partir de hibridomas. Originados por la fusión de células tumorales de ratón deficientes de enzimas clave y células B del bazo de un ratón inmunizado con el antígeno deseado.	Metodología de obtención muy exitosa con células de ratón y rata. Producción fácil y costos bajos.	Resultados generalmente decepcionantes causados por reacciones adversas, y la respuesta inmune del paciente.
QUIMERICOS	Anticuerpos producidos con la región variable de origen murino y el resto de las cadenas pesadas y ligeras de origen humano.	La especificidad original del anticuerpo murino se conserva.	Presentan inmunogenicidad, cerca del 40% de productos usados en humanos presentan respuestas anticuerpo-antiquiméricos
HUMANIZADOS	Inmunoglobulinas con las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de origen murino y el resto del anticuerpo de origen humano. Las regiones CDR de origen murino le confieren la especificidad del anticuerpo murino.	Reducción del potencial de inmunogenicidad de los dominios variables de origen murino.	Obtención difícil por falta de un mieloma estable que permita conseguir hibridomas suficientemente eficaces.
HUMANOS	Formadas por hibridomas humano-humano, provenientes de linfocitos B estimulados.	Mayor interacción con la célula efectora humana y con el complemento.	Clones inestables y elevada tendencia a perder la capacidad de sintetizar inmunoglobulinas
NANOANTICUERPOS	Compuestos de una sola cadena polipeptídica, el dominio variable es llamado VHH. Es el sitio de reconocimiento de antígeno más pequeño conocido en mamíferos, con capacidad de unión total y afinidades comparables a los anticuerpos convencionales,	Altamente resistentes a la actividad de proteasas y no inmunogénicos.	Actualmente no muestran una mejoría significativa. Resultados comparables a los mAbs convencionales.
CONJUGADOS	Formadas por tres elementos; un anticuerpo monoclonal, el agente terapéutico y un enlazador químico. El anticuerpo puede unirse a radioisótopos, toxinas naturales, agentes quimioterapéuticos o células citotóxicas.	Pueden ser aplicables tanto a mAbs murinos como humanos.	Periodo de desarrollo largo. Difícil encontrar fármacos adecuados para soportar la relación fármaco-anticuerpo.
BIESPECÍFICOS	Inmunoglobulinas construidas artificialmente por técnicas de ingeniería genética, en las cuales los dos sitios de unión al antígeno poseen especificidades diferentes.	Capaces de unirse simultáneamente a dos epítopos en el mismo o distintos antígenos.	Producciones bajas de la proteína deseada y falta de eficacia terapéutica.

TECNOLOGÍA DEL HIBRIDOMA. PRIMER MÉTODO DE OBTENCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

El hibridoma es fruto de la fusión de una célula mieloide y un linfocito B proveniente del bazo de un animal que ha sido inmunizado, se obtiene por medios físicos como la centrifugación y químicos como el polietilenglicol (PEG) que permite la fusión de las membranas (Murali, et al., 2020; Zaroff, S., Grace, T. 2019).

Gracias a la tecnología del hibridoma que ha permitido mejorar constantemente la producción y obtención de mAbs. Ahora se producen por líneas celulares modificadas genéticamente a través de tecnología ADN recombinante (ADNr), siendo la base en la mayoría de las tecnologías de obtención de anticuerpos (tabla 3) (Brüggemann, et al., 2017).

Tabla 3. Descripción de tecnologías para la obtención de anticuerpos monoclonales.

TECNOLOGÍAS PARA LA OBTENCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES			
Nombre	Descripción de la técnica	Desventajas	Ventajas
Generación de hibridomas	Radica en la fusión de un linfocito B de un animal previamente inmunizado y una célula tumoral mieloide. Los hibridomas positivos son cultivados y clonados.	El anticuerpo generado suele tener actividad baja frente al anticuerpo.	Método básico de producción de mAbs contra a un antígeno conocido y se puede utilizar para identificar antígenos desconocidos presentes en una mezcla.
Animales transgénicos	Híbridos descendientes de un progenitor con los genes necesarios para la producción de inmunoglobulinas inactivadas y un segundo progenitor con células productoras de inmunoglobulinas parcialmente humanas. Se realiza la cruce de ambos progenitores y mediante selección previa se selecciona los animales productores de Inmunoglobulinas humanas.	Poco financiamiento para esta tecnología.	Disminuye los efectos adversos e incrementa la actividad terapéutica de los mAbs
Tecnología ADN recombinante (phage-display & ribosomal-display)	Phage-display: Bacteriófago que infecta la bacteria, introduciendo su material genético en el genoma bacteriano, emplean las funciones vitales de la bacteria para producir más unidades virales. Ribosomal-display: tecnología de producción de fragmentos de mAbs <i>in vitro</i> .	Limitación por su origen no humano	El medio ambiente utilizado en un sistema <i>in vitro</i> puede ser manipulado y optimizado para la expresión. Se generan bibliotecas de genes de anticuerpos monoclonales.
Plantas transgénicas	Primero es clonado el ADN complementario (cADN) de las cadenas pesadas y ligeras de la IgG a partir de un hibridoma. Posteriormente es introducido en la planta mediante vectores en el gen de la planta.	Baja producción de anticuerpos monoclonales	La planta permite la expresión permanente o temporal del anticuerpo monoclonal
Proteínas de fusión	Polipéptidos que se originan cuando se traducen dos o más genes previamente unidos en un marco de lectura, creándose así una única proteína, se crean a partir de ADN recombinante.	Tecnología con alto costo de producción	El uso de mAbs para su elaboración presenta ventajas como mayor especificidad, diversidad y un mínimo de riesgo de reacciones cruzadas.
Células de ovario de hámster (CHO) CHO Upstream CHO Downstream	Línea celular importante para la producción de mAbs en cultivo utilizando biorreactores. Esta línea celular (CHO) produce alrededor del 60% de los mAbs.	Altos costos de producción.	Se ha propuesto como una forma de aumentar la productividad. Mantiene la densidad celular, estabilidad, integridad bien definida y es fácilmente monitoreado.

Las aplicaciones de estos anticuerpos monoclonales cubren un amplio espectro que va desde el diagnóstico, profilaxis y terapia. Al inicio se centró su aplicación en reorientar las

células efectoras en terapia contra el cáncer, pero se han considerado como tratamientos para otras enfermedades, entre ellas: las inflamatorias crónicas, autoinmunes, infecciones, y neurodegenerativas (Bermúdez et al., 2019).

CONCLUSIONES

La pandemia causada por SARS- CoV-2, la falta de vacunas y terapias para controlar la infección demostró lo necesario que es el desarrollo continuo de terapias efectivas; muchas enfermedades necesitan un nuevo enfoque terapéutico con urgencia, como la obesidad y el cáncer que afectan a gran parte de la población mundial, y carecen de herramientas para prevenir o tratar estas enfermedades.

Los anticuerpos monoclonales se presentan como una nueva estrategia terapéutica contra diversas enfermedades. Actualmente más de 90 mAbs han sido aprobados por la FDA para diversas enfermedades y muchos se encuentran en estudios clínicos avanzados para tratar enfermedades como la obesidad y la COVID-19. Las tecnologías para obtener anticuerpos eficaces también avanzan, sumando a su alto desarrollo y valor terapéutico. Ahora los anticuerpos monoclonales son una posible herramienta en el tratamiento de muchas enfermedades que afectan al mundo y la única limitante es la capacidad de obtención y desarrollo eficaz.

REFERENCIAS

- Toche, P. P. (2012). Visión panorámica del sistema inmune. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 446-457.
- Jáuregui, M., Betancourt, M., & Arbeláez, R. (2006). Purificación de Inmunoglobulina-G humana y anti-Inmunoglobulina-G Humana de cabra. *Bistua: Revista de la Facultad de Ciencias Básicas*, 4 (2), 42-49.
- Saeed, A. Wang, R. Ling, S. Wang, S. (2019). Antibody engineering for pursuing a healthier future. *Front Microbiol.* 8, 495.
- Zaroff, S., Grace, T. (2019). Hybridoma technology: the preferred method for monoclonal antibody generation for in vivo applications. *Biotechniques*, 67(3), 90-91.

- Brüggemann, M., Michael, J., Biao, M., Roland, B. (2017). Strategies to Obtain Diverse and Specific Human Monoclonal Antibodies From Transgenic Animals. *TransplantJournal*, 101(8), 1770-1776.
- Murali, K., Scott, R., Arezoo, M., Ardekani., Michael, R., Ladisch., Mohit, S. Verma. (2020). Process Analytical Technologies and Data Analytics for the Manufacture of Monoclonal Antibodies. *Trends in Biotechnology*, 38(10), 1169-1184.
- Tandon, S., Aggarwal, A., Jain, S., Shukla, S. y Chaudhary, S. (2020). Perspectiva sobre el papel de los anticuerpos y los posibles fármacos terapéuticos para combatir la COVID-19. *The protein journal*, 39(6), 631–643.
- Singh, T. U., Parida, S., Lingaraju, M.C., Kesavan, M., Kumar, D. y Singh, R. K. (2020). Enfoque de reutilización de medicamentos para combatir el COVID-19. *Informes farmacológicos: PR*, 72(6), 1479-1508.
- Posner J, Barrington T, Datta.Mannan B. (2019). Anticuerpos monoclonales: Pasado, Presentes y Futuro. JPC PharMed Ltd.
- Ryan D. H. (2021). ¿Qué significan los medicamentos contra la obesidad de próxima generación Setmelanotide, Semaglutide, Tirzepatide y Bimagrumb para la práctica clínica? *Revista de obesidad y síndrome metabólico*,10.7570/jomes21033. Publicación anticipada en línea.
- Gibert, M. C., Zamora, N. P., Juncosa, E. S., Zamora, A. P., & Codina, H. C. (2019). Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales. *El Farmacéutico Hospitales*, 215, 15–21
- Castelli, MS, McGonigle, P. y Hornby, PJ (2019). La farmacología y aplicaciones terapéuticas de los anticuerpos monoclonales. *Investigación y perspectivas de farmacología*, 7 (6), e00535.