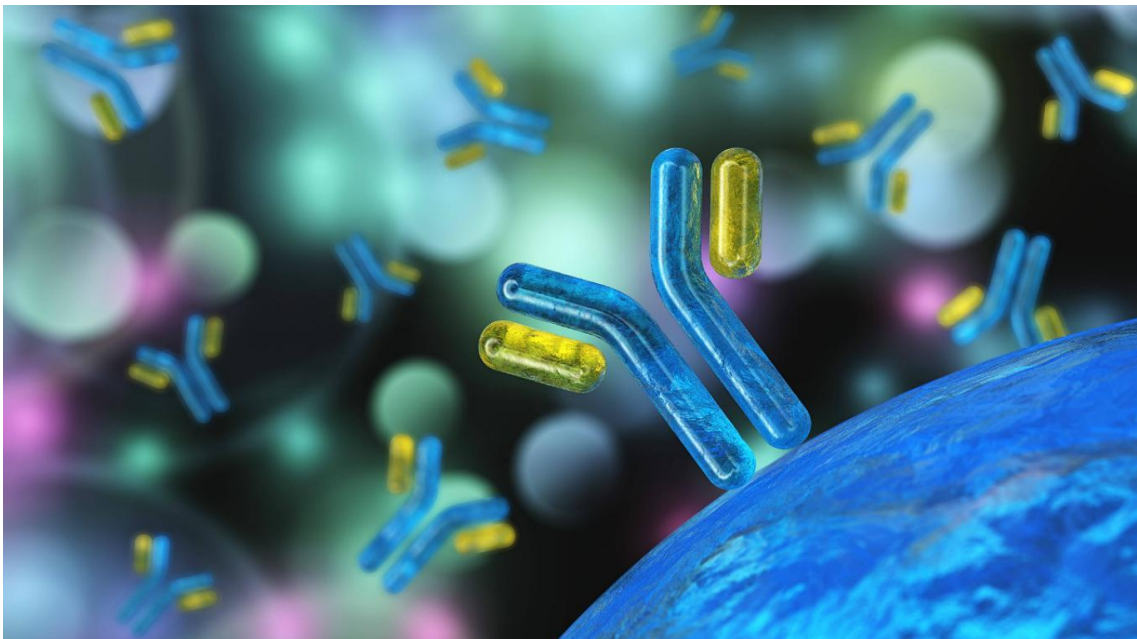




Facultad de Farmacia  
Universidad de Sevilla



# Aplicaciones clínicas de los anticuerpos recombinantes



Paloma Suárez Casillas

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

Trabajo fin de grado

Grado en Farmacia

Departamento de Microbiología y Parasitología



# **Aplicaciones clínicas de los anticuerpos recombinantes**

Revisión bibliográfica



Alumna: Paloma Suárez Casillas

Tutor: Ignacio D. Rodríguez Llorente

Sevilla, julio de 2020

## RESUMEN

Las inmunoglobulinas son proteínas que se producen por los linfocitos B, como consecuencia de la presencia de antígenos. Los primeros anticuerpos (Ac) utilizados fueron los Ac policlonales, adquiridos del suero de animales inmunizados.

En 1975, se desarrolló la tecnología del hibridoma, que permitió la obtención de anticuerpos monoclonales de origen murino. Para evitar su rechazo inmunológico se sintetizaron los Ac recombinantes, gracias a la manipulación genética. La técnica del ADN recombinante, permite reemplazar porciones del murino por porciones humanas, para la fabricación de los anticuerpos quiméricos, humanizados y humanos. Entre los diferentes modos de obtención, destacan el empleo de los ratones transgénicos, las técnicas “phage display”, “ribosomal-display” y el uso de plantas transgénicas. Además, para mejorar las funciones de los anticuerpos recombinantes, se pueden conjugar con otras moléculas (inmunoconjugados) o pueden tener dos sitios de unión distintos (bienespecíficos).

Su uso en el diagnóstico del cáncer, supone una alternativa a las técnicas tradicionales. La inmuno-tomografía por emisión de positrones (inmuno-PET) combina la sensibilidad de las imágenes PET y la especificidad de los anticuerpos. Un ejemplo de radioinmunoconjugado utilizado para diagnosticar el cáncer es el <sup>89</sup>Zr-trastuzumab.

Los anticuerpos recombinantes se utilizan para tratar numerosas enfermedades. En el caso del cáncer la mayoría son poco efectivos, como monoterapias por eso destacan los anticuerpos bienespecíficos y conjugados. Las enfermedades autoinmunes e inflamatorias utilizan terapias biológicas basadas en bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa: etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab. En el tratamiento de enfermedades infecciosas, destaca el palivizumab como profiláctico de las patologías producidas por el virus sincitial respiratorio y el ibalizumab para el virus de la inmunodeficiencia humana como alternativa a los antirretrovirales.

Desde final de 2019 hay 79 anticuerpos en estudios clínicos, para algunos de ellos se pretende presentar una solicitud de comercialización a final de año.

Palabras clave: anticuerpo recombinante, conjugado, bienespecífico, diagnóstico del cáncer.

## INDÍCE

<b>1.INTRODUCCIÓN</b> .....	4
<b>1.1. Definición y estructura de los anticuerpos</b> .....	4
<b>1.2. Obtención de los anticuerpos policlonales</b> .....	5
<b>1.3. Obtención de los anticuerpos monoclonales</b> .....	5
<b>1.4. Variantes de los anticuerpos recombinantes</b> .....	10
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	11
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	11
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	12
<b>4.1. Diagnóstico</b> .....	12
<b>4.1.1. Diagnóstico del cáncer</b> .....	13
<b>4.2. Tratamiento</b> .....	14
<b>4.2.1. Cáncer</b> .....	14
<b>4.2.2. Enfermedades autoinmunes e inflamatorias</b> .....	19
<b>4.2.3. Enfermedades infecciosas</b> .....	25
<b>4.3. Anticuerpos recombinantes en estudio</b> .....	28
<b>4.3.1. Indicaciones no cancerosas</b> .....	28
<b>4.3.2. Indicaciones cancerosas</b> .....	30
<b>5. Conclusiones</b> .....	31
<b>6.Bibliografía</b> .....	33

# 1.INTRODUCCIÓN

## 1.1. Definición y estructura de los anticuerpos

Los anticuerpos (Ac), también llamados inmunoglobulinas (Ig), son proteínas producidas por los linfocitos B como consecuencia de la presencia de sustancias extrañas o dañinas denominadas antígenos. Estos anticuerpos reconocen y se unen a los antígenos para conseguir su posterior destrucción (Machado et al., 2006).

La estructura general de los anticuerpos tiene forma de “Y”, con 4 cadenas polipeptídicas, dos de ellas ligeras (IgL) y las otras dos pesadas (IgP), interconectadas por puentes disulfuro en una región conocida como bisagra (Saeed et al., 2017). Las cadenas ligeras pueden ser lambda ( $\lambda$ ) o kappa ( $\kappa$ ), y las pesadas  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$  y  $\epsilon$ . Ambas cadenas se subdividen en una fracción constante (Fc) y otra variable (Fv). Los anticuerpos reconocen de forma específica unas regiones concretas del antígeno llamadas epítomos. Las regiones de los anticuerpos donde se reconoce un epítomo, se denominan regiones determinantes de complementariedad (CDR) (Figura 1). Hay tres CDR: CDR1, CDR2 y CDR3 localizadas en las regiones variables de ambas cadenas. Por tanto, los segmentos hipervariables son fundamentales para la afinidad y especificidad del anticuerpo. Las regiones constantes presentan funciones efectoras, que destruyen el blanco que ha sido detectado por el anticuerpo (García, 2011; Langjahr y Sotelo, 2016). En mamíferos se han descrito 5 tipos de inmunoglobulinas que se diferencian en la estructura, la función, y la localización: IgG, IgM, IgE, IgA e IgD.

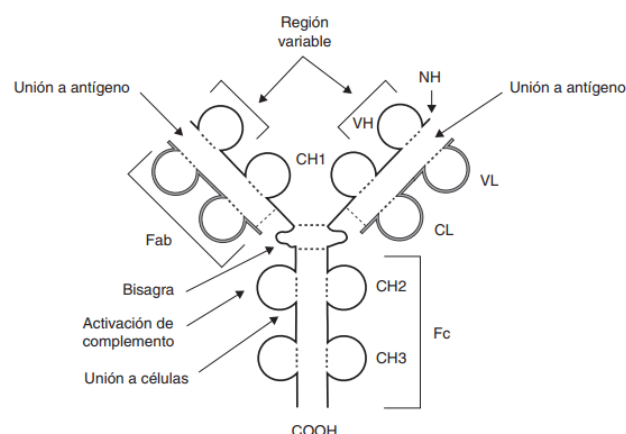


Figura 1. Esquema de la estructura de un anticuerpo (García, 2011).

Las principales diferencias de los anticuerpos policlonales y los monoclonales se resumen en la Tabla 1 (Talib et al., 2018).

Tabla 1. Diferencias entre los anticuerpos policlonales y los monoclonales.

Ac policlonales	Ac monoclonales
Unión a diferentes epítopos	Unión al mismo epítipo
Diferente afinidad por los antígenos	Alta afinidad por los antígenos
Producidos por distintos clones de linfocitos B	Producidos por el mismo clon de linfocitos B

Además, la producción de los Ac monoclonales es más costosa y requiere más tiempo que las de los Ac policlonales.

### 1.2. Obtención de los anticuerpos policlonales

Tras repetidas inmunizaciones de conejos con antígenos específicos, los anticuerpos policlonales se pueden obtener del suero del animal (Figura 2). Es importante que se realice un proceso de purificación para eliminar restos no deseados que pueden condicionar su funcionamiento (Talib et al., 2018).

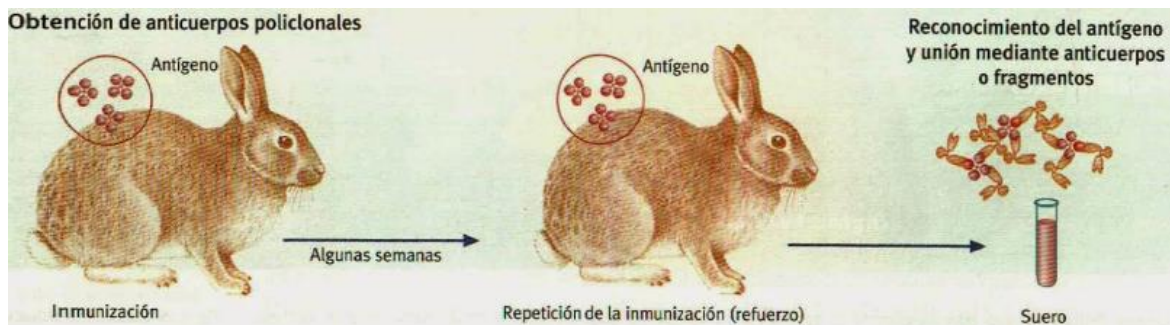


Figura 2. Obtención de anticuerpos policlonales (apuntesbiotecnologiageneral, 2015).

Los anticuerpos policlonales protagonizaron la época de la seroterapia y la serología. Desde el punto de vista terapéutico, son los anticuerpos monoclonales los de mayor interés, se puede considerar que han revolucionado la investigación científica (Saeed et al., 2017).

### 1.3. Obtención de los anticuerpos monoclonales

#### Tecnología del hibridoma

En 1975, fecha en la que Milstein y Köhler desarrollaron la tecnología del hibridoma, por la que recibieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1984, se estableció la producción de los anticuerpos monoclonales. Esta técnica se basa en la fusión de dos

células: la primera son linfocitos procedentes del bazo de un animal inmunizado productores de Ac y la segunda son células tumorales de mieloma. Se cultivan en un medio especial de hipoxantina, aminopterina, y timidina (HAT), que solo permite la supervivencia de las células fusionadas llamadas hibridomas, las cuales son inmortales y con capacidad de producir anticuerpos de forma ilimitada. Finalmente, se seleccionará mediante ELISA qué célula del hibridoma produce el Ac monoclonal de interés y se purifica a partir de los sobrenadantes de los pocillos de las placas de cultivo (Figura 3) (García, 2011; Machado et al., 2006; Holzlöhner y Hanack, 2017).

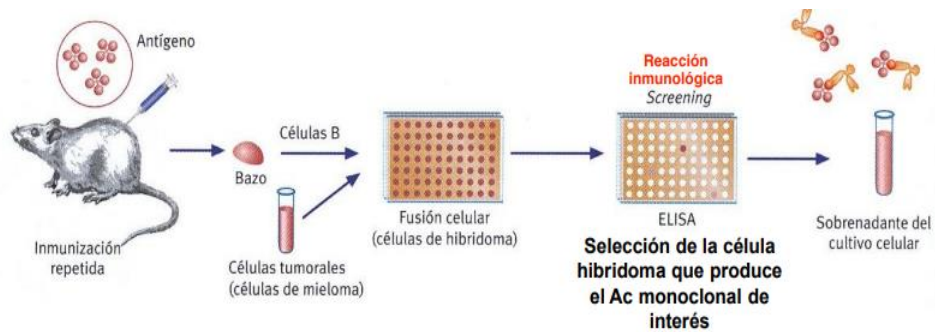


Figura 3. Obtención de anticuerpos monoclonales: técnica del hibridoma (modificada de apuntesbiotecnologiageneral, 2015).

El primer anticuerpo monoclonal que se desarrolló mediante esta técnica y que, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drugs Administration, FDA) aprobó, fue muromonab en 1986. Dicho anticuerpo es de origen murino, y fue autorizado para el tratamiento de rechazo en pacientes trasplantados (Saeed et al., 2017). Por tanto, con la tecnología del hibridoma se obtienen anticuerpos murinos los cuales van a presentar algunos inconvenientes, siendo el más recalable las reacciones inmunológicas en los pacientes ya que pueden reconocerse como moléculas extrañas (Ruiz et al., 2007; Kuhn et al., 2016). Para evitar estos problemas se desarrollaron los anticuerpos recombinantes, también llamados anticuerpos monoclonales de segunda generación gracias a los avances en las técnicas de ingeniería genética. Específicamente la tecnología empleada fue la del ADN recombinante, que permite aislar y manipular el material genético de un organismo para, finalmente insertarlo en otro diferente. La técnica va a permitir reemplazar porciones del anticuerpo murino por porciones humanas y, por consiguiente, disminuir las reacciones inmunológicas. Se obtuvieron los anticuerpos monoclonales quiméricos cuyas regiones

variables son de origen murino y las constantes humanas. Más tarde, se desarrollaron los humanizados en los que tan solo los segmentos CDR de las regiones variables proceden del ratón, el resto del anticuerpo será de origen humano. Estos dos tipos presentan ciertos problemas al generar una afinidad variable con el antígeno y al continuar teniendo partes de ratón. Todo ello ha hecho que actualmente se desarrollen técnicas que permitan la obtención de anticuerpos totalmente humanos. Estos presentan un riesgo muy bajo de provocar respuestas inmunitarias por lo que son una opción terapéutica prometedora (Ruiz et al., 2007; García, 2011; Carvajal et al., 2019). Los diferentes tipos de anticuerpos recombinantes se recogen en la Figura 4.

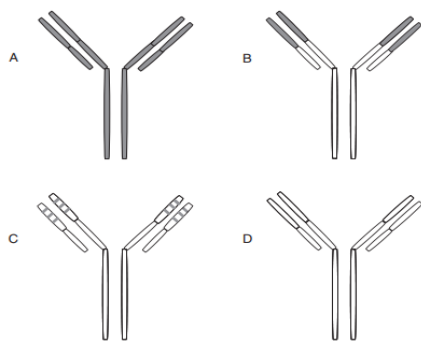


Figura 4. Tipos de Ac recombinantes (García, 2011):

A: anticuerpo murino.

B: anticuerpo quimérico: 65-90% humano.

C: anticuerpo humanizado: 90-95% humano.

D: anticuerpo humano: 100% humano.

Hay distintas técnicas que hacen posible la generación de anticuerpos monoclonales humanos. Entre ellas destacan, el empleo de los ratones transgénicos, las técnicas “phage display” (fagoteca de anticuerpos), “ribosomal-display” y el uso de plantas transgénicas (Carvajal et al., 2019).

#### Ratones transgénicos

Se trata de cruzar ratones que no son capaces de producir inmunoglobulinas de ratón con ratones transgénicos, capaces de producir anticuerpos humanos y de ratón. Tras el cruce se consigue, gracias a una selección previa, una cepa XenoMouse que expresa solamente inmunoglobulinas humanas. Este ratón se inmuniza frente a un antígeno concreto. Finalmente, con la tecnología del hibridoma se obtienen anticuerpos humanos (Figura 5) (Foltz et al., 2013; Carvajal et al., 2019).



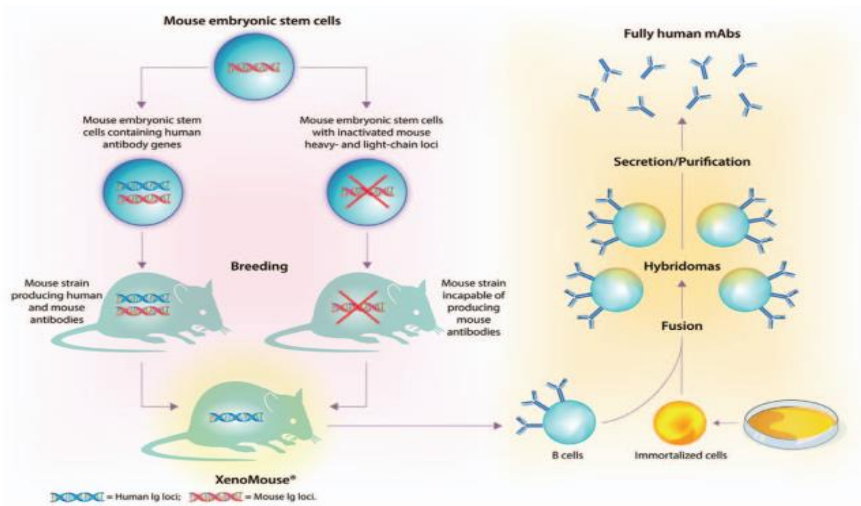


Figura 5. Obtención de Ac humanos mediante ratones transgénicos (Foltz et al., 2013).

### Técnicas “phage-display” y “ribosomal-display”

“Phage-display” (fagoteca de anticuerpos): los fagos son virus que infectan bacterias. Normalmente con esta técnica no se produce el anticuerpo entero sino la parte capaz de reconocer el antígeno. Se extrae del linfocito B maduro el ADN que codifica la región variable del anticuerpo y por PCR se obtienen combinaciones de los segmentos génicos humanos que codifican dichas regiones. Los fragmentos obtenidos se clonan en un vector de expresión para fagos. Los fagos recombinantes expresan en su superficie las RV dando lugar a fagotecas o librería de fagos. Estos se enfrentan a un antígeno concreto y se selecciona el fago que quede unido a él, ya que será el que sintetiza la región variable humana específica para el antígeno. El fago infecta *Escherichia coli*, lo que permite la inserción de su ADN para que la bacteria exprese la región variable (Figura 6) (Ruiz et al., 2007; Carvajal et al., 2019).

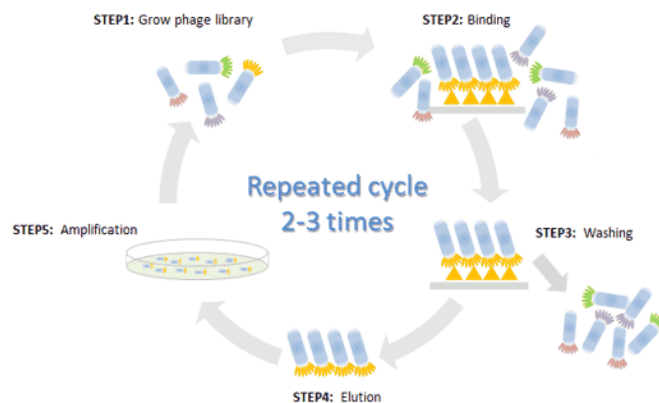


Figura 6. Esquema de la técnica “phage-display” (pivotalscientific, 2020).

Gracias a esta tecnología se ha obtenido una gran colección de fragmentos variables de anticuerpos para muchos antígenos (Ruiz et al., 2007).

“Ribosomal-display”: técnica que permite la producción de fragmentos de anticuerpos monoclonales *in vitro*. En primer lugar, se aísla el material genético de los anticuerpos y con la PCR se copian para obtener una gran cantidad. Este ADN se transcribe y el ARN mensajero (ARNm) es incubado con ribosomas. Estos orgánulos leen el ARNm, lo que permite la síntesis de fragmentos de anticuerpos y la formación de un complejo ribosoma-ARNm-anticuerpo. Dicho complejo se pone en contacto con la diana (antígeno) para poder aislar el anticuerpo que la reconoce de forma específica. El anticuerpo lleva consigo el ARNm que lo codifica, que sirve para obtener su secuencia genética gracias a la técnica de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) y poder hacer clonajes (Figura 7). Al ser *in vitro* puede ser manipulado más fácilmente que si se usan células o fagos ya que estos, pueden dar lugar a limitaciones por el empleo de seres vivos (Ruiz et al., 2007; Carvajal et al., 2019).

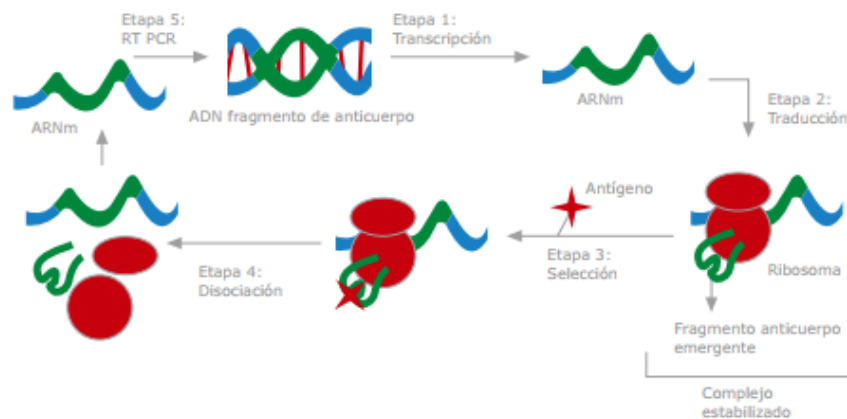


Figura 7. Esquema de la técnica “ribosomal-display” (Ruiz et al., 2007).

### Plantas transgénicas

Se basa en la introducción, mediante vectores, del ADN de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo en el genoma de la planta. La producción de las inmunoglobulinas se puede realizar tanto en plantas como en cultivos de células vegetales. Esta técnica supone un aumento de la productividad y una disminución de costes. Entre las plantas empleadas, se encuentran la del maíz, arroz, o la del tabaco (Ruiz et al., 2007; Carvajal et al., 2019).

#### 1.4. Variantes de los anticuerpos recombinantes

Hay mejoras de las funciones efectoras de los anticuerpos monoclonales recombinantes:

- Inmunoconjugados: con el fin de obtener moléculas con mayor eficacia terapéutica, en la región constante del anticuerpo se unen compuestos activos, que pueden ser: toxinas, radioisótopos, hormonas y enzimas. La conjugación es posible gracias a un ligando (Figura 8). La unión con radioisótopos se utiliza en el diagnóstico del cáncer, mientras que con toxinas en el tratamiento de esta enfermedad (Ruiz et al., 2007).



Figura 8. Estructura de un anticuerpo conjugado (Hernández y González, 2011).

- Ac biespecíficos: anticuerpos creados de forma artificial gracias a técnicas de Ingeniería Genética. Estos son capaces de unirse a dos epítopos diferentes de forma simultánea, en el mismo antígeno o en distintos, ya que los anticuerpos tienen los dos sitios de unión con distintas especificidades (Figura 9). Estos anticuerpos tendrán un solo proceso de fabricación, lo que supone una ventaja frente a producción de dos medicamentos individuales y, por tanto, una mayor eficacia con respecto a los costes. Se usan normalmente para el tratamiento del cáncer (Husain y Ellerman, 2018; Carvajal et al., 2019).

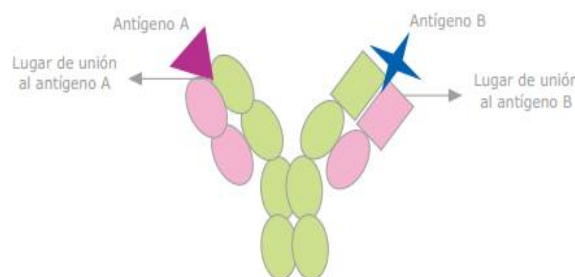


Figura 9. Estructura de un anticuerpo biespecífico (Ruiz et al., 2007).

Lo descrito en la introducción se esquematiza en la Figura 10.

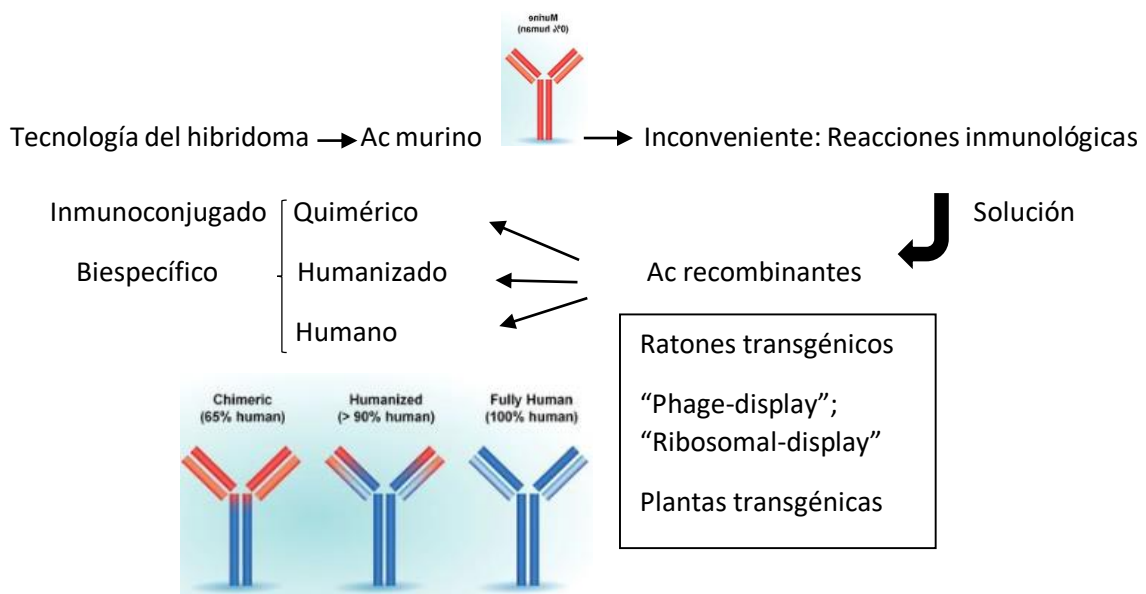


Figura 10. Modos de obtención y tipos de anticuerpos recombinantes (imágenes: Foltz et al., 2013).

## 2. OBJETIVOS

El objetivo del trabajo es realizar una revisión de diferentes artículos relacionados con las aplicaciones clínicas de los anticuerpos recombinantes. El fin principal es desarrollar las amplias aplicaciones de los anticuerpos. Estos son un importante grupo de medicamentos muy útiles para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, entre las que se encuentran, el cáncer, las enfermedades autoinmunes e inflamatorias y las infecciosas. Se definirá cada una de ellas y se identificará el tipo de anticuerpo y la diana sobre la que se dirigen. Muchos de ellos se encuentran en diferentes fases de ensayos clínicos, por lo que son un grupo en continuo crecimiento.

## 3. METODOLOGÍA

Las bases de datos empleadas para buscar información son PubMed, Medline, Google Academy, utilizando en primer lugar palabras claves más generales como “antibody”, “applications of recombinant antibodies” y posteriormente, términos más específicos como “antibody therapy of cancer”. Esta búsqueda permite encontrar artículos y revisiones con contenido interesante y relevante sobre el trabajo. De todos ellos, se seleccionaron los más actuales, aunque también se incluyen otros más antiguos, necesarios para sentar las bases del tema, poder hacer la introducción y comprender los

recientes avances de las aplicaciones de los anticuerpos recombinantes. Por tanto, los criterios de exclusión e inclusión (libre acceso, fecha de publicación, especie humana e idiomas), son los que ayudan a dar con los artículos más adecuados (Figura 11).

La mayoría de los artículos están escritos en inglés por lo que he tenido que ayudarme del traductor “WordReference” para poder saber el significado de ciertos términos.

Además, he utilizado algunas páginas webs, sobre todo las que nos permiten buscar la ficha técnica de medicamentos: <https://www.vademecum.es/> y <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

Con la aplicación Mendeley he podido almacenar los documentos utilizados y organizar las referencias bibliográficas de los mismos para poder citarlos en el trabajo.

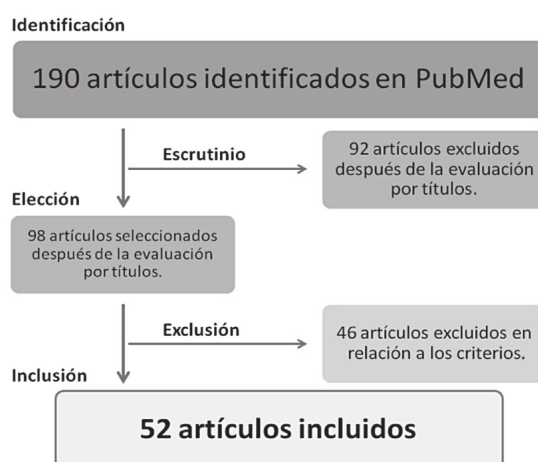


Figura 11. Diagrama de flujo en el que se describe la estrategia de búsqueda en PubMed (Matus et al., 2017).

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se describen las aplicaciones de los anticuerpos recombinantes en el diagnóstico y el tratamiento. Para terminar, se destacarán algunos de los anticuerpos recombinantes que se encuentran en estudio.

##### 4.1. Diagnóstico

Desde hace décadas los anticuerpos se han utilizados para el diagnóstico de todo tipo de patologías gracias a la identificación o a la confirmación del antígeno específico. Algunas de las técnicas inmunológicas más utilizadas son: la inmunofluorescencia indirecta (IFI), el ensayo inmunoenzimático (ELISA), el ensayo múltiple y la

electroinmunotransferencia (EIT). Estas pruebas son diferentes, pero todas se basan en la unión antígeno-anticuerpo (Hernández y Cabiedes, 2010).

Actualmente, el uso de anticuerpos recombinantes para el diagnóstico se centra en la enfermedad del cáncer, lo que permite tener técnicas alternativas a las convencionales.

#### **4.1.1. Diagnóstico del cáncer**

La Organización Mundial de la Salud lo define como “proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células” (World Health Organization, 2020). Estas células son capaces de migrar a otras zonas del cuerpo (metástasis) produciendo numerosas complicaciones. Esta enfermedad es una de las principales causas de muertes a nivel mundial (Ruiz et al., 2007).

Los métodos que permiten el diagnóstico del cáncer se clasifican en distintos grupos según las técnicas sobre las que se basan: pruebas analíticas (análisis de sangre), pruebas de imagen (radiografía) y estudio de tejidos (biopsia) (Medlineplus, 2020). Además de los métodos tradicionales encontramos otros complementarios, como la inmuno-tomografía por emisión de positrones (inmuno-PET). Inmuno-PET es una técnica en la que un radionúclido emisor de positrones se incorpora a un anticuerpo o a un fragmento de este, con fin de obtener imágenes de un antígeno asociado. Se basa en la combinación de la alta sensibilidad de las imágenes PET con la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos monoclonales marcados. Inmuno-PET es útil en el diagnóstico del cáncer y ayuda a predecir los efectos del tratamiento. La biopsia, un método convencional de detección, presenta algunos inconvenientes: es invasiva pudiendo ser molesta para el paciente y a veces da lugar a imprecisiones por la heterogeneidad de los receptores del tumor. En comparación, la inmuno-PET es una técnica de imagen no invasiva y permite obtener información más precisa sobre el tumor (Carmon y Azhdarinia, 2018; Fu et al., 2018; Morais y Ma, 2018). Esta técnica se aplica principalmente en la obtención de imágenes de tumores asociados a antígenos sobreexpresados como el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER). También se está investigando la obtención de imágenes de las respuestas inflamatorias y de los antígenos de virus, bacterias y hongos. Se encuentran diferentes radionúclidos que permiten el radiomarcado de anticuerpos o fragmentos de anticuerpos:  $^{89}\text{Zr}$  y  $^{124}\text{I}$ , de vida larga, marcan anticuerpos intactos con farmacocinética lenta, mientras que

$^{18}\text{F}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{44}\text{Sc}$  y  $^{68}\text{Ga}$  con vida más corta, marcan fragmentos de anticuerpos que tienen una farmacocinética más rápida (Fu et al., 2018).

$^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab es un radioinmunoconjugado formado por el anticuerpo monoclonal humanizado recombinante Trastuzumab y el radionúclido  $^{89}\text{Zr}$ . El anticuerpo se une al receptor HER2 y el radioisótopo se detecta mediante PET para la obtención de imágenes con las que se cuantifican las células tumorales que expresan el receptor. Este radioinmunoconjugado se utiliza para detectar y evaluar el cáncer de mama positivo para HER2 (Figura 12) (Laforest et al., 2016).

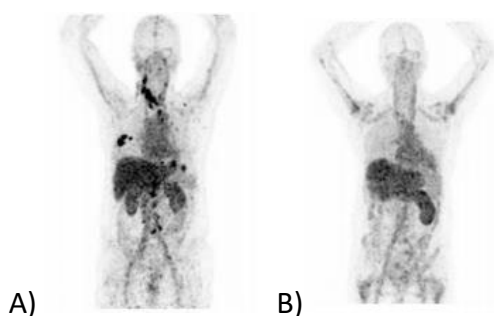


Figura 12. Imagen de un paciente con exploración PET  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab (Bensch et al., 2018).

A: HER2 positiva.

B: HER2 negativo.

## 4.2. Tratamiento

### 4.2.1. Cáncer

El tratamiento usando anticuerpos ha revolucionado la terapia del cáncer desde que fue aprobado el rituximab en 1997 por la Administración de Medicamentos y Alimentos para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. El rituximab (Rituxan<sup>®</sup> y MabThera<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1, obtenido mediante ingeniería genética a partir de células de ovario de hámster chino. Este anticuerpo está dirigido contra el antígeno CD20 que está en la superficie de las células B induciendo su muerte celular vía apoptosis. También está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CIMA, 2020; Vademecum, 2020). Sin embargo, la mayoría de los anticuerpos monoclonales son poco efectivos como monoterapias, entre otras cosas porque la complejidad del tumor puede interferir con la eficacia de estos. Hay algunas excepciones que incluyen anticuerpos monoclonales que tienen actividad contra tumores que expresan ciertos antígenos como HER2, EGFR y CD20 (Thomas et al., 2016).

Por tanto, destacan los anticuerpos biespecíficos y los conjugados para poder acabar con las células tumorales de forma más efectiva.

### Anticuerpos biespecíficos

En 2009 la Unión Europea aprobó el catumaxomab, anticuerpo biespecífico utilizado en pacientes con ascitis maligna secundaria a tumores ginecológicos. Sin embargo, aunque este medicamento parecía ser prometedor, fue retirado del mercado en 2014 por cuestiones financieras y en 2017 la Agencia Europea del Medicamento (EMA), retiró su autorización. Actualmente solo encontramos un anticuerpo biespecífico aprobado para el tratamiento del cáncer (Runcie et al., 2018).

Blinatumomab (Blincyto®): está formado por dos segmentos variables. Un brazo se une a la proteína CD19 que se expresa en la superficie de los linfocitos B y el otro brazo a la proteína CD3 de las células T. El anticuerpo va a ser el mediador de una sinapsis entre las células T y las células tumorales con el fin de que las primeras destruyan a las segundas (Figura 13). El blinatumomab es producido en células de ovario de hámster chino mediante la tecnología del ADN recombinante. En el año 2014 se aprobó por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) precursora de células B con cromosoma Filadelfia negativo y en situación refractaria o en recaída. Los pacientes tratados con el medicamento mostraron buenos resultados, así como una mejora de la supervivencia. Los efectos adversos más comunes del fármaco son: dolor de cabeza, neutropenia febril, pirexia y edema periférico (Runcie et al., 2018; Carvajal et al., 2019).

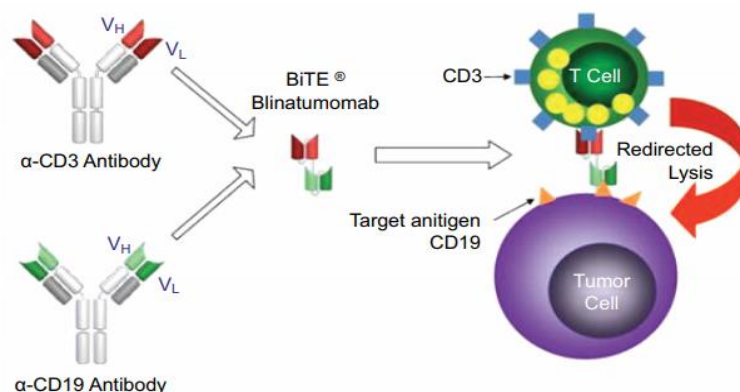


Figura 13. Mecanismo de acción del anticuerpo biespecífico blinatumomab (Hathaway et al., 2018).



Actualmente, muchos anticuerpos biespecíficos están en ensayos clínicos para tratar diversos tumores malignos.

### Anticuerpos conjugados

Las moléculas efectoras que se conjugan con los anticuerpos y logran la muerte celular son agentes citotóxicos, inmunotoxinas y agentes radiofarmacéuticos. En la conjugación de anticuerpos y fármacos, se suelen utilizar agentes citotóxicos que se dirigen a la tubulina o al ADN con el fin de conseguir la actividad antitumoral (Thomas et al., 2016). Hay 4 anticuerpos conjugados con fármacos que están aprobados para el tratamiento del cáncer.

Gemtuzumab-ozogamicina (Mylotarg®): anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4, anti-CD33, producido en cultivos de células de mamífero NS0, conjugado de forma covalente al citotóxico N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida. La unión del medicamento al receptor CD33 permite la formación de un complejo que se introduce en las células tumorales, seguido de la liberación intracelular del antibiótico. El citotóxico se une al ADN, lo que provoca su rotura y por tanto la muerte de las células. Gemtuzumab-ozogamicina se aprobó en 2001 por la FDA para el tratamiento de la leucemia aguda mieloide. En 2010 fue retirado del mercado, ya que se le relacionaba con una enfermedad grave y potencialmente mortal llamada veno-oclusiva hepática. Sin embargo, en 2017 se aprobó para tratar de forma combinada con daunorubicina y citarabina la leucemia mieloide aguda (LMA) CD33+ de novo no tratada previamente en pacientes mayores de 15 años. No debe usarse en el caso de que la leucemia sea promielocítica aguda. Entre los efectos adversos del fármaco están la neutropenia febril, la hiperglucemia y el elevado nivel de transaminasas. Se trata de un medicamento sujeto a seguimiento adicional (Hedrich et al., 2018; Vademecum, 2020).

Brentuximab-vedotina (Adcetris®): anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1, anti-CD30, producido mediante la tecnología del ADN recombinante en células de ovario de hámster chino. Está conjugado covalentemente al agente antimitótico monometilauristatina E (MMAE). El medicamento se une al receptor CD30 de la célula maligna, por endocitosis se introduce en el interior y se dirige a los lisosomas. A continuación, se libera MMAE del complejo y se une a la tubulina lo que hace que el ciclo celular se

detenga y en consecuencia se provoque la apoptosis. Este conjugado fue aprobado en el año 2011 por la FDA y se utiliza para: el tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en recaída o refractario, para el LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre, para el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario, para el linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras al menos un tratamiento sistémico y por último, también se utiliza en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina para el LH CD30+ en estadio IV sin tratamiento previo. Los efectos adversos más destacables son neutropenia y neuropatía. Es un medicamento sujeto a seguimiento adicional (Thomas et al., 2016; Hedrich et al., 2018; Vademecum, 2020).

Trastuzumab-emtansina (Kadcyla<sup>®</sup>): anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1, anti-HER2, producido en las células de ovario de hámster chino conjugado de forma covalente a un inhibidor microtubular, DM1. Al unirse al receptor HER2, el medicamento pasa al interior de las células malignas dónde inhibe selectivamente la vía de señalización de HER2 y dónde se libera el agente citotóxico que inhibe la polimerización de la tubulina. Todo ello acaba con la apoptosis de las células tumorales que sobreexpresan HER2. En el año 2013 la FDA aprobó el fármaco Kadcyla, como agente único para tratar el cáncer de mama metastásico o precoz HER2 positivo en aquellos pacientes que previamente hubiesen recibido trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación. Algunos de los efectos adversos son: trombocitopenia, transaminasas elevadas y disfunción ventricular izquierda (Thomas et al., 2016; Hedrich et al., 2018; Vademecum, 2020).

Inotuzumab-ozogamicina (Besponsa<sup>®</sup>): anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4, dirigido contra el receptor CD22, producido con la tecnología del ADN recombinante en células de ovario de hámster chino, conjugado con el agente citotóxico N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida. El fármaco se une a las células cancerígenas que expresan CD22, el complejo se introduce, y posteriormente se libera el citotóxico que provoca roturas en el ADN, la interrupción del ciclo celular, y por tanto la apoptosis de las células. El medicamento fue aprobado en 2017, para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) precursora de linfocitos B positivos para CD22 recidivante o refractaria. El tratamiento de la LLA precursora de linfocitos B con

cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) recidivante o refractaria, es posible si los pacientes han tenido un fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosina-quinasa. El fármaco está sujeto a seguimiento especial y se trata de un medicamento huérfano. Las reacciones adversas más frecuentes son trombocitopenia, neutropenia, e infecciones (Hedrich et al., 2018; Uy et al., 2018; Vademecum, 2020).

El mecanismo de acción de los anticuerpos conjugados que se utilizan para tratar el cáncer se representa en la figura 14 de forma general.

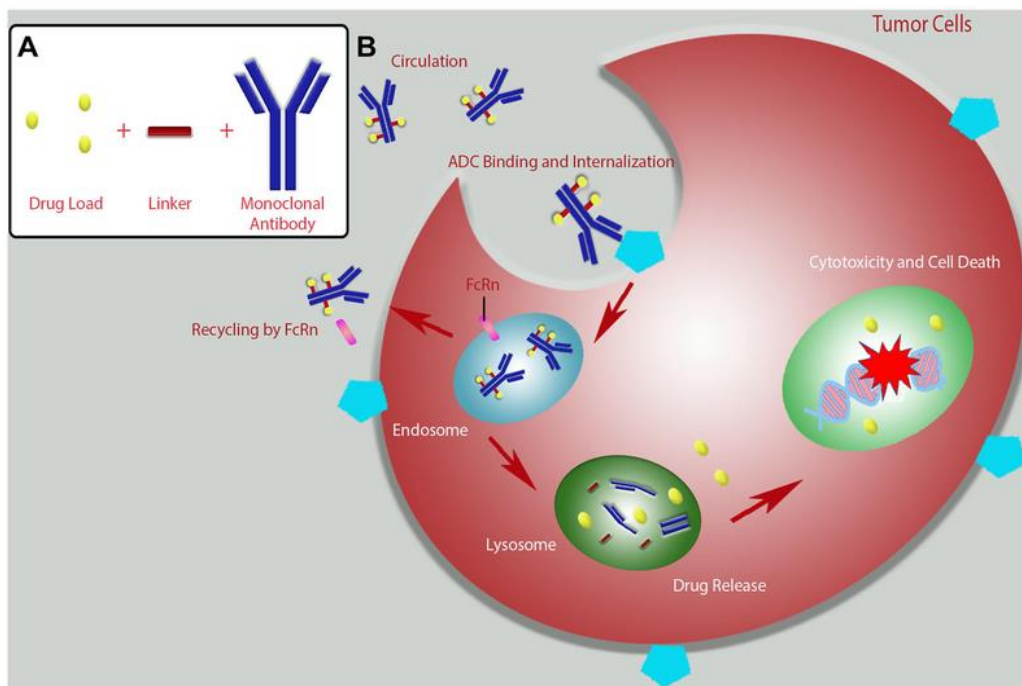


Figura 14. Mecanismo de acción de los anticuerpos conjugados anticancerígenos (Hedrich et al., 2018).

Se están desarrollando numerosos anticuerpos conjugados, que se esperan incluir como nuevas modalidades terapéuticas en los próximos años.

En la Tabla 2, se recogen los anticuerpos recombinantes citados, que se utilizan para el tratamiento del cáncer.

Tabla 2. Anticuerpos recombinantes utilizados en la terapia contra el cáncer.

Año*	Nombre	Tipo	Diana	Tratamiento	Referencias
1997	Rituximab (Rituxan® y MabThera®)	Anticuerpo monoclonal quimérico	CD20	Leucemia linfocítica crónica y linfoma no Hodgkin	(CIMA, 2020; Vademecum, 2020)
2011	Brentuximab-vedotina (Adcetris®)	Anticuerpo conjugado	CD30	LH LACG LCCT	(Thomas et al., 2016; Hedrich et al., 2018; Vademecum, 2020)
2013	Trastuzumab-emtansina (Kadcyla®)	Anticuerpo conjugado	HER2	Cáncer de mama metastásico o precoz	(Thomas et al., 2016, 2017; Hedrich et al., 2018; Vademecum, 2020)
2014	Blinatumomab (Blinicyto®)	Anticuerpo biespecífico	CD19 CD3	Leucemia linfoblástica aguda	(Runcie et al., 2018; Carvajal et al., 2019)
2001 ↓ 2010 (X) 2017	Gemtuzumab-ozogamicina (Mylotarg®)	Anticuerpo conjugado	CD33	Leucemia mieloide aguda no tratada previamente	(Hedrich et al., 2018; Vademecum, 2020)
2017	Inotuzumab-ozogamicina (Besponsa®)	Anticuerpo conjugado	CD22	Leucemia linfoblástica aguda	(Hedrich et al., 2018; Uy et al., 2018; Vademecum, 2020)

\*Año de autorización

#### 4.2.2. Enfermedades autoinmunes e inflamatorias

Las enfermedades autoinmunes son patologías en las que el sistema inmunitario ataca a las células sanas por error actuando como si fuesen agentes extraños (Medlineplus, 2020). Algunas de las principales enfermedades autoinmunes e inflamatorias son las siguientes:

- Artritis reumatoide: enfermedad autoinmune, crónica, caracterizada por la inflamación de las articulaciones y tejidos de alrededor, pudiendo afectar a otros órganos. La causa no está clara. Se manifiesta con dolor, tumefacción y rigidez o dificultad de movimiento (Emery et al., 2018).
- Artritis psoriásica: patología autoinmune, crónica, con inflamación de las articulaciones y tejidos circundantes, asociada a una afección cutánea que produce en la piel manchas blancas y rojas. Tiene un impacto

parecido a la artritis reumatoide en la calidad de vida y en la capacidad funcional del paciente (Coates y Helliwell, 2017).

- Enfermedad de Crohn: afección autoinmune, crónica, que implica una inflamación del tracto gastrointestinal, pudiendo además afectar a otros órganos. La causa es desconocida. Los síntomas más comunes son el dolor abdominal y la diarrea (Dos Santos et al., 2017).

Además, hay otras como: colitis ulcerosa, psoriasis y uveítis.

Los anticuerpos recombinantes que se usan para tratar las enfermedades autoinmunes e inflamatorias utilizan diferentes mecanismos para conseguir el efecto deseado: bloqueo o neutralización de citoquinas proinflamatorias o factores de crecimiento, bloqueo de un receptor y, finalmente, depleción de ciertos tipos celulares específicos (Hernández-Flórez y Valor, 2016).

#### Anti TNF- $\alpha$

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ) es una citoquina proinflamatoria producida por células del sistema inmune, principalmente por macrófagos y monocitos. Cuando el sistema inmune funciona de forma correcta, la citoquina trabaja de manera beneficiosa. Los efectos del factor varían dependiendo de las células diana sobre las que actúa, pudiendo participar en muchos procesos fisiológicos importantes como la apoptosis, la activación celular y la inducción de otras citoquinas inflamatorias. Las dos formas del TNF- $\alpha$  que tienen un papel biológico inflamatorio son: la que se encuentra unida a la membrana que ejerce su papel de manera local y depende de la interacción con otras células, y la forma soluble cuyas funciones inflamatorias las ejerce a distancia de las células que la sintetizan. Sin embargo, si la concentración del factor se eleva, se puede provocar la inflamación y la lesión de órganos, lo que da lugar a patologías importantes (artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn entre otras). Los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa son una de las opciones terapéuticas utilizadas para el tratamiento de estas enfermedades. Actualmente, están aprobados cinco bloqueadores del TNF- $\alpha$  para uso clínico: etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab (Fragoso et al., 2013; Kemanetzoglou y Andreadou, 2017).

Infliximab (Remicade®): anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1, producido por células de ovario de hámster chino con la tecnología del ADN recombinante. Se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana de la citoquina TNF- $\alpha$  inhibiendo su actividad. Fármaco estudiado en combinación con el tratamiento inmunosupresor convencional (metotrexato), que fue aprobado en el año 1999 y es utilizado para: la artritis reumatoide en combinación con el metotrexato en pacientes adultos con enfermedad activa y con enfermedad grave, activa y progresiva; la artritis psoriásica en combinación con metotrexato o en monoterapia si hay intolerancia o contraindicación; la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, y activa fistulizante en pacientes adultos, así como activa y grave en niños y adolescentes. Otras indicaciones del fármaco son: colitis ulcerosa, psoriasis, y espondilitis anquilosante. Los efectos adversos más frecuentes son: infecciones víricas y del tracto respiratorio superior, dolor abdominal, náuseas, y cefalea (Emery et al., 2018; CIMA, 2020; Vademecum, 2020).

Etanercept (Enbrel®): proteína humana dimérica que se obtiene mediante la fusión de dos receptores p75 del factor de necrosis tumoral y la fracción constante de una IgG1 humana, producida con la tecnología del ADN recombinante con células de ovario de hámster chino. Al ser una proteína dimérica con dos receptores solubles, la unión con TNF  $\alpha$  será mayor que la de los receptores solubles fisiológicos. Además, la fracción constante hace que la vida media en el plasma sea mayor. El medicamento se une al factor inhibiendo competitivamente la unión del TNF-  $\alpha$  a los receptores celulares, lo que provoca que esté inactivo y en consecuencia no se produzcan sus efectos. Enbrel fue autorizado en febrero del año 2000 y es utilizado en las siguientes patologías: artritis reumatoide, solo o en combinación con metotrexato, artritis psoriásica activa y progresiva y artritis idiopática juvenil (poliartritis, oligoartritis, artritis psoriásica en adolescentes, y artritis relacionada con entesitis en adolescentes). Otras indicaciones: espondiloartritis axial, espondiloartritis axial no radiográfica, espondilitis anquilosante, y psoriasis. Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones respiratorias en el tracto respiratorio superior, las infecciones urinarias, las cutáneas y, además son comunes las reacciones en el lugar de la inyección (Negueroles et al., 2013; Chadwick et al., 2018; CIMA, 2020).

Adalimumab (Humira®): anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1, producido en células de ovario de hámster chino mediante la tecnología del ADN recombinante. Se une de forma específica a la forma soluble y a la transmembrana del TNF  $\alpha$  y neutraliza su función biológica ya que impide su interacción con ciertos receptores. Además, reduce la respuesta biológica inducida o regulada por el factor a nivel de la migración leucocitaria o remodelación ósea. El fármaco se aprobó en el año 2003 y es utilizado para las siguientes indicaciones terapéuticas como alternativa al tratamiento tradicional o por respuesta insuficiente o intolerancia al mismo: artritis reumatoide activa, artritis idiopática juvenil (poliarticular o asociada a entesitis), artritis psoriásica activa y progresiva, enfermedad de Crohn activa de moderada a grave. Además de estos usos hay otros como: espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial, psoriasis, hidradenitis, y uveítis. Entre los efectos adversos del fármaco destacan: infección en el tracto respiratorio, leucopenia, anemia, incremento de lípidos y de las enzimas hepáticas, rash y dolor músculo-esquelético (Negueroles et al., 2013; Vademecum, 2020).

Certolizumab pegol (Cimzia®): fragmento variable de un anticuerpo humanizado expresado en *Escherichia coli* que está conjugado con polietilenglicol (PEG). Neutraliza a TNF- $\alpha$ , tanto la forma soluble como la que está unida a la membrana, impidiendo que el factor realice su actividad. Sin embargo, el fármaco carece de la región constante por lo que no provoca, *in vitro*, citotoxicidad dependiente del complemento ni citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, a diferencia de otros agentes anti TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab, etanercept). Tampoco induce apoptosis *in vitro* de monocitos y linfocitos como lo hacen infliximab y adalimumab. El medicamento se autorizó en octubre del año 2009 y está indicado para: la artritis reumatoide y para la artritis psoriásica en combinación con metotrexato, aunque también puede ser usado en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o en caso de que el tratamiento con este no sea adecuado para el paciente. Otras de sus indicaciones son: espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica y psoriasis. Los efectos adversos más frecuentes son las infecciones (principalmente en el tracto respiratorio superior e inferior, herpes y en el tracto urinario) y alteraciones en el lugar de administración (Goel y Stephens, 2010; Negueroles et al., 2013; CIMA, 2020).

Golimumab (Simponi<sup>®</sup>): anticuerpo monoclonal humano con una cadena pesada IgG1 y una cadena ligera  $\kappa$ , producido con la tecnología del ADN recombinante en una línea celular de hibridoma murino. El fármaco actúa asociándose a las dos formas del factor (la soluble y la transmembrana) para impedir que se una con los receptores y prevenir la inflamación. La alta afinidad y capacidad del anticuerpo para neutralizar TNF  $\alpha$  permiten una dosificación menos frecuente que los otros medicamentos. Se aprobó en 2009 y es utilizado en la artritis reumatoide en combinación con metotrexato y en la artritis psoriásica activa y progresiva solo o en combinación con metotrexato. También se usa para tratar la colitis ulcerosa, la espondiloartritis axial radiográfica y no radiográfica. Las reacciones adversas más frecuente son las infecciones del tracto respiratorio superior (Negueroles et al., 2013; Flamant et al., 2017; CIMA, 2020).

En la Figura 15, se muestran las estructuras de los anticuerpos monoclonales que actúan bloqueando la citoquina TNF- $\alpha$  y que se utilizan para tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

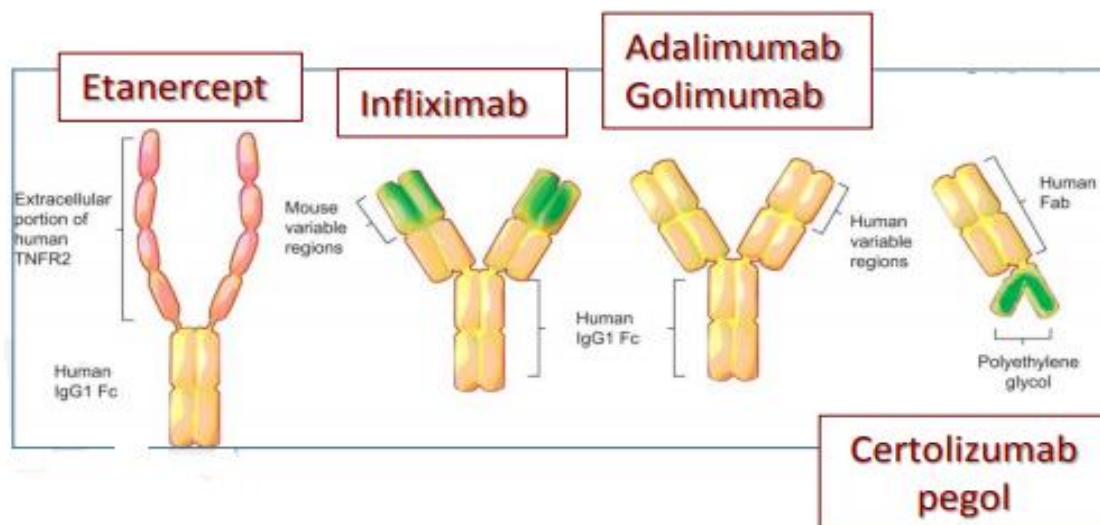


Figura 15. Anticuerpos monoclonales anti-TNF- $\alpha$  (Solovic et al., 2010).

En la terapia de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias además de los anticuerpos anti-TNF $\alpha$ , se utilizan otros que presentan distintos mecanismos de acción y que están recogidos en la Tabla 3.



Tabla 3. Anticuerpos monoclonales usados en la terapia de enfermedades autoinmunes e inflamatorias (CIMA, 2020).

<b>Año*</b>	<b>Nombre</b>	<b>Tipo</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Tratamiento</b>
1997	Rituximab (Rituxan <sup>®</sup> , MabThera <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal quimérico	Unión específica al antígeno CD20 de los linfocitos B, induciendo apoptosis	Artritis reumatoide, granulomatosis, pénfigo vulgar
2007	Abatacept (Orencia <sup>®</sup> )	Proteína de fusión: dominio extracelular del antígeno 4 asociado al linfocito T, unido a un fragmento modificado Fc de la IgG1	Modula una señal coestimuladora necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28 (células que intervienen en la inflamación)	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica
2009	Tocilizumab (RoActemra <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal humanizado	Anti receptor de interleucina-6 (citoquina proinflamatoria)	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, arteritis de células gigantes, síndrome de liberación de citoquinas
2009	Ustekinumab (Stelara <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal humano	Inhibe la actividad de las interleuquinas (IL) 12 y 23 al impedir la unión de estas a su proteína receptora IL-12R $\beta$ 1, expresada en la superficie de las células inmunitarias	Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis psoriásica, psoriasis
2014	Vedolizumab (Entyvio <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal humanizado	Unión específica a la integrina $\alpha$ 4 $\beta$ 7, que se expresa en linfocitos T colaboradores que migran al intestino (causan inflamación)	Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
2015	Secukinumab (Cosentyx <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal humano	Se une y neutraliza una citoquina proinflamatoria, la interleuquina 17A	Artritis psoriásica, psoriasis, espondilitis anquilosante
2016	Ixekizumab (Taltz <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal humanizado	Unión específica a la IL-17A	Artritis psoriásica, psoriasis
2017	Sarilumab (Kevzara <sup>®</sup> )	Anticuerpo monoclonal humano	Anti receptor de interleucina-6	Artritis reumatoide

\*Año de autorización

### 4.2.3. Enfermedades infecciosas

La Organización Mundial de la Salud las define como “enfermedades causadas por microorganismos patógenos entre los que destacan las bacterias, los virus, los parásitos o los hongos, que pueden transmitirse, directa o indirectamente, de una persona a otra” (World Health Organization, 2020).

Los anticuerpos monoclonales que se utilizan para tratar enfermedades causadas por patógenos infecciosos o sustancias derivadas de estos, se han reducido a los que se dirigen contra el virus sincitial respiratorio, las toxinas producidas por *Clostridium difficile* o *Bacillus anthracis*, y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Gruell y Klein, 2018).

#### Virus sincitial respiratorio

El virus sincitial respiratorio (VRS) es un virus de ARN monocatenario que pertenece a la familia Pneumoviridae, de cadena negativa, no segmentado y envuelto. La infección por el virus puede presentar diferentes cuadros clínicos: infecciones del trato respiratorio superior, bronquiolitis, neumonía, exacerbaciones del asma y sibilancias. Se transmite de forma directa o indirecta con las secreciones nasales y orales. Es una de las principales causas de infecciones en el tracto respiratorio en niños y bebés, con un gran número de hospitalizaciones y una alta mortalidad en bebés menores de 1 año. Actualmente no hay disponible ningún tratamiento específico para las infecciones producidas por el virus sincitial respiratorio. En la mayoría de los casos se utiliza la terapia de apoyo, que consiste en suplementación de oxígeno y nutrientes. El único medicamento para la profilaxis aprobado es el palivizumab (Perk y Özdil, 2018; Barr et al., 2019).

Palivizumab (Synagis®): anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1, producido mediante la tecnología del ADN recombinante en células de mielomas de ratón. El medicamento inhibe la fusión del virus y las células epiteliales respiratorias, ya que está dirigido contra una parte antigénica de la proteína de fusión del virus. Además, neutraliza las cepas de ambos subtipos A y B. Fue autorizado en agosto de 1999 y está indicado para la prevención de las enfermedades del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización y que son producidas por el virus en niños con alto riesgo:

- Niños prematuros y menores de 6 meses cuando comienza la estación de riesgo de infección por VRS.
- Niños menores de 2 años que hayan sido tratados contra la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.
- Niños menores de 2 años con cardiopatía congénita.

Las reacciones adversas más frecuentes son la fiebre y los trastornos de la piel (rash). El alto coste hace que no sea posible su uso en todos los bebés (Perk y Özdil, 2018; Barr et al., 2019; CIMA, 2020).

También se estudió utilizarlo para el tratamiento, sin embargo, incluso en pacientes inmunocomprometidos, no se demostró disminución de la mortalidad o progresión de la enfermedad (Barr, 2019).

#### Virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus de ARN monocatenario que pertenece a la familia de los retrovirus. Actúa dañando a las células del sistema inmunitario, específicamente a las células CD4, o células T, que combaten las infecciones. En una primera fase el VIH se multiplica de forma activa en las células infectadas. El sistema inmunitario responde al virus lo que provoca una disminución del mismo en la sangre, pero no se impide que el virus continúe presente. Durante años la persona puede estar en un estado aparentemente de equilibrio, sin embargo, el VIH sigue multiplicándose e infectando otras células. Si no se trata existe el riesgo de contraer infecciones graves y algunos tipos de cáncer, signos y síntomas propios de la enfermedad del sida. El Sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) es la etapa más avanzada de la infección con VIH y no todas las personas la desarrollan. Esta enfermedad se transmite principalmente a través de relaciones sexuales (Medlineplus, 2020; World Health Organization, 2020).

Esta enfermedad no tiene cura, pero se trata con una combinación de fármacos antirretrovirales que permite eliminar la replicación viral y evitar resistencias a los medicamentos. Con ello se produce una recuperación considerable en el paciente sin que este evolucione a la etapa más avanzada, Sida. Sin embargo, el tratamiento requiere un cumplimiento de por vida, que si no se mantiene puede dar lugar a la aparición de

resistencias a los medicamentos. En este contexto se puede considerar la posible terapia con anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs). Los primeros anticuerpos monoclonales utilizados no demostraron una actividad antiviral significativa en los primeros ensayos, por lo que no se consideraron útiles para tratar el VIH. Estos resultados promovieron la necesidad de anticuerpos más potentes dirigidos contra la mayoría de cepas virales. Entre ellos, son los que actúan contra el sitio de unión CD4 y el bucle V3, los que han superado los primeros estudios en humanos. Los resultados de los ensayos de monoterapia demostraron la necesidad de combinaciones de anticuerpos para disminuir las resistencias. Pese a las diferencias en los mecanismos de acción, los fármacos antirretrovirales y los anticuerpos ampliamente neutralizantes más potentes, suprimen la viremia. Por lo tanto, pueden suponer una alternativa a personas que sean resistentes a los antirretrovirales o a aquellas que sufren los efectos adversos de los mismos. Recientemente ha sido aprobado el anticuerpo ibalizumab (Margolis et al., 2017; Gruell y Klein, 2018).

Ibalizumab (Trogarzo®): anticuerpo IgG4 humanizado, que se une al receptor CD4 localizado en la superficie de las células T a las que ataca el virus VIH (Figura 16). Ibalizumab impide que el virus se introduzca en estas células y que se reproduzca, para así limitar el daño al sistema inmunitario y la propagación de la infección. Se autorizó en septiembre del 2019 para tratar a las personas infectadas con el VIH de tipo 1 con al menos, otro medicamento activo frente al VIH y, cuando los fármacos tradicionales no funcionan porque el virus es resistente a ellos. Entre los efectos adversos más comunes se encuentran la diarrea, el mareo, el vómito y la erupción cutánea (Markham, 2018; European Medicines Agency, 2020).

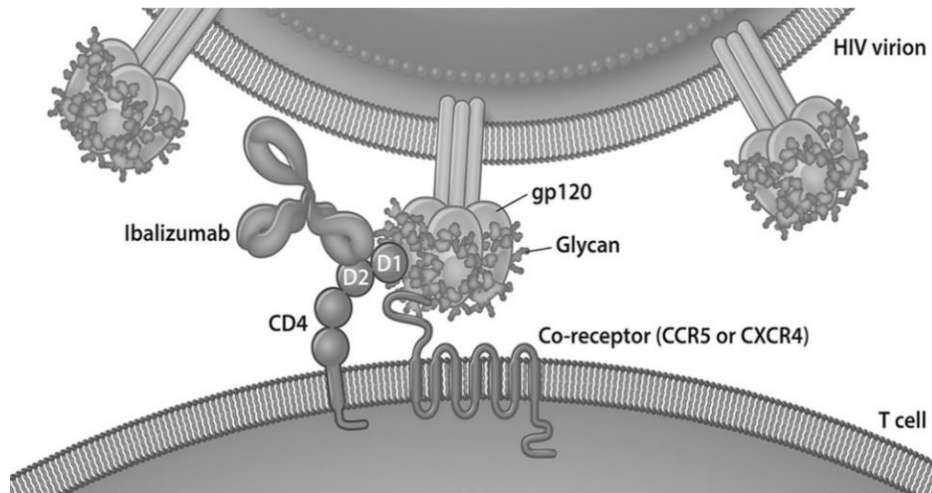


Figura 16. Mecanismo de acción del ibalizumab (Beccari et al., 2019).

### 4.3. Anticuerpos recombinantes en estudio

Desde noviembre de 2019, se están evaluando 79 nuevos anticuerpos en estudios clínicos en etapa tardía.

#### 4.3.1. Indicaciones no cancerosas

De todos estos, 39 se encuentran en estudio para indicaciones no cancerosas y 2 de ellos (ublituximab y pamrevlumab) para indicaciones tanto no cancerosas, como cancerosas. 7 de los 39 medicamentos presentan alguna indicación para la que se puede presentar una solicitud de comercialización en Estados Unidos (EE.UU) o en la Unión Europea (UE) a finales de 2020 y son (Kaplun et al., 2020):

- Tanezumab: anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG2 que se dirige de forma selectiva al factor de crecimiento nervioso (NGF) y, en consecuencia, queda inhibida la interacción entre el factor y su receptor. NGF se encarga de regular el crecimiento y la función de las neuronas sensoriales. El anticuerpo tiene un efecto analgésico. Su indicación principal es el tratamiento del dolor debido a la osteoartritis de rodilla o cadera. Se encuentra en estudios de fase 3 (Webb et al., 2018).
- Aducanumab: anticuerpo humano recombinante de tipo IgG1 que se dirige a la proteína amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ), péptido fuertemente asociado a la enfermedad del Alzheimer. Los estudios muestran que el medicamento reduce el tamaño de la placa  $A\beta$  y ralentiza el deterioro cognitivo. Actualmente, el anticuerpo se encuentra en ensayos clínicos de fase 3 para

la prevención de la progresión del Alzheimer en etapas tempranas (Gamage y Kumar, 2017).

- Evinacumab: anticuerpo IgG4 humano dirigido contra la proteína 3 similar a la angiopoyetina, encargada de inhibir a la lipoproteína lipasa y a la lipasa endotelial. Estas enzimas hidrolizan sustratos como los triglicéridos y los fosfolípidos. Por tanto, el medicamento se está estudiando para la hipercolesterolemia refractaria (fase 2), hipertrigliceridemia grave (fase 2), y para la hipercolesterolemia familiar homocigótica. Para esta última indicación, se puede presentar una solicitud de comercialización a final de 2020 ya que se encuentra en estudios de fase 3 (Kaplon et al., 2020).
- Etrolizumab: anticuerpo humanizado IgG1 que se une de forma selectiva a la subunidad  $\beta 7$  de las integrinas  $\alpha 4\beta 7$  y  $\alpha E\beta 7$ , provocando la internalización de estas en las células. Esto conduce a una falta de disponibilidad de las integrinas en la superficie de las células que tienen un papel clave en la inflamación en enfermedades inflamatorias intestinales. Se estudia para estas enfermedades, y se prevé presentaciones regulatorias para la colitis ulcerosa en 2020 (Lichnog et al., 2019).
- Sutimlimab: anticuerpo IgG4 humanizado que se dirige contra el componente C1s del sistema complemento, una serina proteasa encargada de la propagación enzimática de la vía clásica del complemento del sistema inmune. Por tanto, el sutimlimab inhibe el mecanismo central de la hemólisis. El anticuerpo no interfiere con las funciones de las vías alternativas y del complemento de lectina. Dos ensayos de fase 3 evalúan el uso del medicamento para el tratamiento de la enfermedad de aglutinina fría (Bartko et al., 2018).
- Anifrolumab: anticuerpo IgG1 humano que se une al receptor del interferón tipo 1 y bloquea la acción de diferentes interferones de tipo 1 (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  e IFN- $\omega$ ). Estos están implicados en la inmunidad antiviral y en las vías inflamatorias. Este medicamento se está evaluando para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico en estudios de fase 3 (Felten et al., 2019).
- Teplizumab: anticuerpo humanizado IgG1 que se une a CD3 en la superficie de las células T. En consecuencia, altera los linfocitos T CD8+ que parecen

ser los que matan a las células beta productoras de insulina. El medicamento se encuentra en estudios de fase 3 para la diabetes tipo 1 (Kaplón et al., 2020).

#### **4.3.2. Indicaciones cancerosas**

De los 79 anticuerpos que se encuentran en estudio, los 40 restantes están siendo evaluados como tratamientos para el cáncer. De todos ellos, 9 tienen indicaciones para las que puede que se presente una solicitud de comercialización a final de año: belantamab mafodotina, oportuzumab monatox, margetuximab, dostarlimab, spartalizumab, 131I-omburtamab, loncastuximab tesirina, balstilimab y zalifrelimab (Kaplón et al., 2020). Dos de ellos son anticuerpos conjugados:

- Belantamab mafodotina (GSK2857916): anticuerpo humanizado IgG1 anti-BCMA (antígeno de maduración de células B) que está conjugado con un agente citotóxico, monometil auristatina F (disruptor de los microtúbulos). El fármaco se une al receptor BCMA, se internaliza en la célula y se libera el agente citotóxico provocando la apoptosis. Está en fase 2 de desarrollo clínico para aquellos pacientes previamente tratados con mieloma múltiple recidivante/refractario (Trudel et al., 2019).
- Loncastuximab tesirina: anticuerpo IgG1 humanizado anti-CD19 (antígeno expresado en muchas neoplasias malignas de células B) conjugado con SG3199, una toxina dímera de pirrolobenzodiazepina. Una vez unido al receptor CD19, el fármaco se internaliza en la célula donde se libera el agente citotóxico que forma enlaces cruzados entre las cadenas de ADN, lo que da lugar a la muerte celular. Se encuentra en estudios de fase 2 en pacientes con linfoma difuso de células B grandes recurrente o refractario (Jain et al., 2020).

Los otros 7 anticuerpos en investigación para las que pronto se podrían enviar una solicitud de comercialización están recogidos en la tabla 4.

Tabla 4. Otros anticuerpos en las diferentes fases de estudio para tratar el cáncer (Kaplon et al., 2020).

Nombre	Tipo	Diana	Fase	Indicación
Oportuzumab monatox	Inmunotoxina: Fv humanizada fusionada con la exotoxina A de <i>Pseudomonas</i> .	EpCAM: molécula de adhesión de células epiteliales	Fase 3	Cáncer de vejiga
Margetuximab	IgG1 quimérica	HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2	Fase 3	Cáncer de mama
Dostarlimab	IgG4 humanizada	PD-1: receptor que se encuentra en las células T, y que interacciona con los ligandos PD-L1 y PD-L2	Fase 3	Cáncer de endometrio
Spartalizumab	IgG4 humanizada	PD-1	Fase 3	Melanoma
131I-omburtamab	Ac murino radiomarcado	B7-H3: molécula inmunorreguladora	Fase 3	Metástasis leptomenígeas
Balstilimab	IgG4 humano	PD-1	Fase 2	Cáncer de cuello de útero
Zalifrelimab	IgG1 humana	CTLA-4: receptor de muchos linfocitos T	Fase 2	Cáncer de cuello de útero

## 5. Conclusiones

Actualmente, los anticuerpos recombinantes son unas de las terapias más eficaces que están en continua evolución y representan una de las industrias de más rápido crecimiento.

Desde hace tiempo, existe la necesidad de encontrar medicamentos específicos, seguros y versátiles. Esta necesidad la satisfacen los anticuerpos recombinantes que se pueden modificar para que cumplan un propósito determinado. La obtención de ellos es posible gracias al desarrollo de tecnologías o técnicas, entre las que destaca la del ADN recombinante.

La conjugación con fármacos o la presencia de dos sitios de unión distintos, son variaciones que han permitido abarcar mayores dianas terapéuticas.



Hay numerosos anticuerpos comercializados destinados principalmente a tratar el cáncer, también, enfermedades autoinmunes e inflamatorias, así como enfermedades infecciosas.

El progreso en la ciencia y la mejor comprensión de las patologías, provocan mejoras en las terapias que se basan en ellos y en el descubrimiento de nuevos tratamientos que serán evaluados en las distintas fases que tienen los ensayos clínicos. Muchos se encuentran en estas fases, por lo que, en esta década el número de anticuerpos autorizados va a incrementar de forma notable.

## 6. Bibliografía

1. Apuntesbiotecnologiageneral: Blogspot. Apuntes biotecnología general. Anticuerpos monoclonales. Publicado en el año 2015. Disponible en: <http://apuntesbiotecnologiageneral.blogspot.com/2015/04/anticuerpos-monoclonales.html>.
2. Barr, R., Green, C. A., Sande, C. J., Drysdale, S. B. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. 2019; v. 6, 2049936119865798.
3. Bartko, J., Schoergenhofer, C., Schwameis, M., Firbas, C., Beliveau, M., Chang, C., et al. A randomized, first-in-human, healthy volunteer trial of sutimlimab, a humanized antibody for the specific inhibition of the classical complement pathway. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; v. 104(4), p. 655–663.
4. Beccari, M. V., Mogle, B. T., Sidman, E. F., Mastro, K. A., Asiago-Reddy, E., Kufel, W. D. Ibalizumab, a novel monoclonal antibody for the management of multidrug-resistant HIV-1 infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; v. 63(6), p. 110–119.
5. Bensch, F., Brouwers, A. H., Lub-de Hooge, M. N., de Jong, J. R., van der Vegt, B., Sleijfer, S., et al. 89Zr-trastuzumab PET supports clinical decision making in breast cancer patients, when HER2 status cannot be determined by standard work up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; v. 45(13), p. 2300–2306.
6. Carmon, K. S., Azhdarinia, A. Application of immuno-PET in antibody–drug conjugate development. *Mol Imaging*. 2018; v. 17, 1536012118801223.
7. Carvajal, B., Carrillo, H., Mata, M., Mora, R., Sánchez, Y., Román, M., et al. Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Rev Méd Ucr*. 2019; v. 13(1), p. 11–29.
8. Chadwick, L., Zhao, S., Mysler, E., Moots, R. J. Review of biosimilar trials and data on etanercept in rheumatoid arthritis. *Current Rheumatol Rep*. 2018; v. 20(12), 84.
9. CIMA: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
10. Coates, L. C., Helliwell, P. S. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med Lond*. 2017; v. 17(1), p. 65–70.
11. Dos Santos, J. C., Malaguti, C., De Azevedo, F., Cabalzar, A. L., Da Rocha, T. C., Gaburri, P. D., et al. Impact of biological therapy on body composition of patients with Chron's disease. *Rev. Assoc. Med Bras*. 2017; v. 63(5), p. 407–413.
12. Emery, P., Pope, J. E., Kruger, K., Lippe, R., DeMasi, R., Lula, S., et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid

- arthritis: a systematic review. *Adv Ther.* 2018; v. 35(10), p. 1535–1563.
13. European Medicines Agency (EMA) [en línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en : <https://www.ema.europa.eu/en>.
  14. Felten, R., Scher, F., Sagez, F., Chasset, F., Arnaud, L. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2019; v. 13, p. 1535–1543.
  15. Flamant, M., Paul, S., Roblin, X. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017; v. 17(7), p. 879–886.
  16. Foltz, I. N., Karow, M., Wasserman, S. M. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies what cardiologists need to know. *Circulation.* 2013; v. 127(22), p. 2222-2230.
  17. Fragoso, J. M., Martínez, M. S., Vargas, G., Barrios, A., Ramírez, J. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética. *Gac Med Mex.* 2013; v. 149(5), p. 521–530.
  18. Fu, R., Carroll, L., Yahioğlu, G., Aboagye, E. O., Miller, P. W.. Antibody fragment and affibody immunoPET imaging agents: radiolabelling strategies and applications. *ChemMedChem.* 2018; v. 13(23), p. 2466–2478.
  19. Gamage, K. K., Kumar, S. Aducanumab therapy ameliorates calcium overload in a mouse model of Alzheimer’s disease. *J Neurosci.* 2017; v. 37(17), p. 4430–4432.
  20. García, A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurol.* 2011; v. 26(5), p. 301–306.
  21. Goel, N., Stephens, S. Certolizumab pegol. *MAbs.* 2010; v. 2(2), p. 137–147.
  22. Gruell, H., Klein, F. Antibody-mediated prevention and treatment of HIV-1 infection. *Retrovirology.* 2018; v. 15(1), artículo 73.
  23. Hathaway, L., Sen, J. M., Keng, M. Impact of blinatumomab on patient outcomes in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: evidence to date. *Patient Relat Outcome Meas.* 2018; v. 9, p. 329–337.
  24. Hedrich, W. D., Fandy, T. E., Ashour, H. M., Wang, H., Hassan, H. E. Antibody-drug conjugates: pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling, preclinical characterization, clinical studies, and lessons learned. *Clin Pharmacokinet.* 2018; v. 57(6), p. 687–703.
  25. Hernández, E., González, J. Conjugados anticuerpo-fármaco: el estado de arte. *Rev. mex. cienc. Farm, México* 2011; v. 42(3), p. 7-16.
  26. Hernández-Flórez, D., Valor, L. Los inhibidores de las proteínas-cinasas en enfermedades autoinmunes e inflamatorias: presente y futuro de nuevas dianas terapéuticas. *Reumatol Clin.* 2016; v. 12(2), p. 91–99.

27. Hernández, D. F., Cabiedes, J. Técnicas inmunológicas que apoyan el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes. *Reumatol Clin.* 2010; v. 6(3), p. 173–177.
28. Holzlohner P., Hanack K. Generation of murine monoclonal antibodies by hybridoma technology. *J Vis Exp.* 2017; v. 119, 54832.
29. Husain, B., Ellerman, D. Expanding the boundaries of biotherapeutics with bispecific antibodies. *BioDrugs.* 2018; v. 32(5) p. 441–464.
30. Jain, N., Stock, W., Zeidan, A., Atallah, E., McCloskey, J., Heffner, L., et al. Loncastuximab tesirine, an anti-CD19 antibody-drug conjugate, in relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2020; v. 4(3), p. 449-457.
31. Kaplon, H., Muralidharan, M., Schneider, Z., Reichert, J. M. Antibodies to watch in 2020. *MAbs.* 2020; v. 12(1), 1703531.
32. Kemanetzoglou, E., Andreadou, E. CNS demyelination with TNF- $\alpha$  blockers. *Cur Neurol Neurosci Rep.* 2017; v. 17(4), 36.
33. Kuhn, P., Fühner, V., Unkauf, T., Moreira, G. M., Frenzel, A., Miethe, S., et al. Recombinant antibodies for diagnostics and therapy against pathogens and toxins generated by phage display. *Proteomics Clin Appl.* 2016; v 10(9-10), p. 922–948.
34. Laforest, R., Lapi, S. E., Oyama, R., Bose, R., Tabchy, A., Marquez-Nostra, B. V., et al. [<sup>89</sup>Zr]trastuzumab: evaluation of radiation dosimetry, safety, and optimal imaging parameters in women with HER2-positive breast cancer. *Mol Imaging Biol.* 2016; v. 18(6), p. 952–959.
35. Langjahr P., Sotelo P. Presente y futuro de los anticuerpos recombinantes terapéuticos. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2016; v. 14(2), p. 110-121.
36. Lichnog, C., Klabunde, S., Becker, E., Fuh, F., Tripal, P., Atreya, R., et al. Cellular mechanisms of etrolizumab treatment in inflammatory bowel disease. *Front Pharmacol.* 2019; v. 10, 39.
37. Machado, N. P., Téllez, G. A., Castaño, J. C. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infect, Bogotá.* 2006; v. 10, n. 3, p. 186-197.
38. Margolis, D. M., Koup, R. A., Ferrari, G. HIV antibodies for treatment of HIV infection. *Inmunol Rev.* 2017; v.275(1), p. 313-323.
39. Markham, A. Ibalizumab: First Global Approval. *Drugs.* 2018; v. 78(7), p. 781–785.
40. Matus, M. E., Calva, J. C., Barbosa-Méndez, S., Salazar-Juárez, A. El estado actual de las vacunas contra las drogas. *RIIAD.* 2017; v. 3(2), p. 35–44.
41. Medline Plus [en línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/>.
42. Morais, M., Ma, M. T. Site-specific chelator-antibody conjugation for PET and SPECT

- imaging with radiometals. *Drug Discov Today Technol.* 2018; v. 30(3), p. 91–104.
43. Negueroles, R., González, L., Chalmeta, I., Garcia, M. D., Martínez, I., Molina, C., et al. Terapias biológicas de uso subcutáneo en Reumatología. *Enfermedades Reumáticas. Actualización SVR.* 2013; v. 49, p. 999–1011.
  44. Perk, Y., Özdil, M. Respiratory syncytial virüs infections in neonates and infants. *Turk Pediatri Ars.* 2018; v. 53(2), p. 63–70.
  45. Pivotal Scientific. Introduction to phage Display. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: <https://pivotalscientific.com/scientific-library/introduction-to-phage-display/>.
  46. Ruiz, G., Moreno, M., López, M., Vega, M. Anticuerpos monoclonales terapéuticos. Informe de vigilancia Tecnológica. España: Genoma España/FUAM; 2007.
  47. Runcie, K., Budman, D. R., John, V., Seetharamu, N. Bi-specific and tri-specific antibodies-the next big thing in solid tumor therapeutics. *Mol Med.* 2018; v. 24(1), artículo 50.
  48. Saeed A.F., Wang R., Ling S., Wang S. Antibody engineering for pursuing a healthier future. *Front Microbiol.* 2017; v. 8, 495.
  49. Solovic, I., Sester, M., Gomez-Reino, J. J., Rieder, H. L., Ehlers, S., Milburn, H. J., et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010; v. 36(5), p. 1185–1206.
  50. Talib, N., Salam, F., Sulaiman, Y. Development of polyclonal antibody against clenbuterol for immunoassay application. *Molecules.* 2018; v. 23(4), 789.
  51. Thomas, Anish., Teicher, Beverly A., Hassan, Raffit. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2016; v. 17(6), p. 254-262.
  52. Trudel, S., Lendvai, N., Popat, R., Voorhees, P. M., Reeves, B., Libby, E. N., et al. Antibody–drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study. *Blood Cancer J.* 2019; v. 9, artículo 37.
  53. Uy, N., Nadeau, M., Stahl, M., Zeidan, A. M. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute B cell lymphoblastic leukemia. *J Blood Med.* 2018; v. 9, p. 67–74.
  54. Vademecum. Fuente de conocimiento farmacológico [en línea]. [Consultado en abril de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>.
  55. Webb, M. P., Helander, E. M., Menard, B. L., Urman, R. D., Kaye, A. D. Tanezumab: selective humanized mAb for chronic lower back pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; v. 14, p. 361–367.
  56. World Health Organization: Organización Mundial de la Salud [en línea]. [Consultado en

abril de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es>.