

**NOMBRE DE ESTUDIANTE:
KARLA LIZETH VALENCIA PÉREZ**

DOCENTE: SAUL PERAZA MARÍN


MATERIA: INMUNOLOGÍA

**TEMA: ANTICUERPOS MONONUCLEADOS
CARRERA: MEDICINA HUMANA**

SEMESTRE: 4°

FECHA: 12/06/2020

INTRODUCCIÓN

LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES SON GLUCOPROTEÍNAS ESPECIALIZADAS QUE HACEN PARTE DEL SISTEMA INMUNE, PRODUCIDAS POR LAS CÉLULAS B, CON LA CAPACIDAD DE RECONOCER MOLÉCULAS ESPECÍFICAS (ANTÍGENOS). LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES SON HERRAMIENTAS ESENCIALES EN EL ÁMBITO CLÍNICO Y BIOTECNOLÓGICO, Y HAN PROBADO SER ÚTILES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS, INMUNOLÓGICAS Y NEOPLÁSICAS, ASÍ COMO TAMBIÉN EN EL ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES PATÓGENO-HOSPEDERO Y LA MARCACIÓN, DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE DIVERSAS MOLÉCULAS.

ACTUALMENTE, LA INCORPORACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR E INGENIERÍA GENÉTICA Y PROTEICA HAN PERMITIDO AMPLIAR EL HORIZONTE DE LA GENERACIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES Y SUS USOS, Y SE HAN ENCONTRADO TÉCNICAS COMO LA HIBRIDACIÓN, LA QUIMERIZACIÓN, LA HUMANIZACIÓN Y LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES TOTALMENTE HUMANOS.

LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA ESPECÍFICA SE DESARROLLA CUANDO UN ORGANISMO HA SIDO EXPUESTO A UNO O VARIOS ANTÍGENOS, ORIGINANDO UNA RESPUESTA POLICLONAL, ES DECIR, LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA UN RANGO AMPLIO DE ESTRUCTURAS PRESENTES EN LOS ANTÍGENOS.

POR EL CONTRARIO, LA RESPUESTA MONOCLONAL SE DA POR LA SELECCIÓN DE UN SOLO CLON ACTIVADO DE CÉLULAS B QUE PRODUCE UN ANTICUERPO PARA UN DETERMINANTE ANTIGÉNICO ÚNICO

ANTICUERPOS MONOCLONALES

UNA FORMA EN QUE EL SISTEMA INMUNITARIO DEL CUERPO ATACA LAS SUSTANCIAS EXTRAÑAS ES MEDIANTE LA PRODUCCIÓN DE UN GRAN NÚMERO DE ANTICUERPOS.

UN ANTICUERPO ES UNA PROTEÍNA QUE SE ADHIERE A UNA PROTEÍNA ESPECÍFICA LLAMADA ANTÍGENO. LOS ANTICUERPOS CIRCULAN POR TODO EL CUERPO HASTA QUE ENCUENTRAN Y SE ADHIEREN AL ANTÍGENO. UNA VEZ UNIDOS, PUEDEN FORZAR A QUE OTRAS PARTES DEL SISTEMA INMUNITARIO DESTRUYAN A LAS CÉLULAS QUE CONTIENEN EL ANTÍGENO.

LA PRIMERA CÉLULA INVOLUCRADA ES UN LINFOCITO B DE UN ANIMAL PREVIAMENTE INMUNIZADO CON EL ANTÍGENO DE INTERÉS, QUE APORTA LA MEMORIA INMUNE Y LA CAPACIDAD DE PRODUCIR ANTICUERPOS CONTRA EL ANTÍGENO ESPECÍFICO. LA SEGUNDA ES UNA CÉLULA TUMORAL DE MIELOMA NO SECRETORA DE ANTICUERPOS, DEFICIENTE EN LA ENZIMA HIPOXANTINA-GUANINA-FOSFORRIBOSIL TRANSFERASA (HGPRT), ÚTIL EN EL PROCESO DE SELECCIÓN POSTERIOR DE LOS HIBRIDOMAS, QUE APORTA SU CAPACIDAD DE DIVISIÓN ILIMITADA (INMORTALIDAD). DE ESTA UNIÓN SURGE UN TIPO DE CÉLULA INMORTAL CON LA CAPACIDAD VIRTUALMENTE ILIMITADA DE PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES, LLAMADA HIBRIDOMA.

LOS INVESTIGADORES PUEDEN DISEÑAR ANTICUERPOS QUE TENGAN COMO OBJETIVO ESPECÍFICO A UN ANTÍGENO EN PARTICULAR, COMO A ALGUNO QUE SE ENCUENTRE EN LAS CÉLULAS CANCEROSAS. LUEGO, ELLOS PUEDEN HACER MUCHAS COPIAS DE ESE ANTICUERPO EN EL LABORATORIO. ESTOS SE CONOCEN COMO ANTICUERPOS MONOCLONALES (MABS O MOABS).

LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES SE UTILIZAN PARA TRATAR MUCHAS ENFERMEDADES, INCLUIDOS ALGUNOS TIPOS DE CÁNCER. PARA PRODUCIR UN ANTICUERPO MONOCLONAL, LOS INVESTIGADORES PRIMERO TIENEN QUE IDENTIFICAR EL ANTÍGENO ADECUADO PARA ATACAR. ENCONTRAR LOS ANTÍGENOS ADECUADOS PARA LAS CÉLULAS CANCEROSAS NO SIEMPRE ES FÁCIL, Y HASTA AHORA LOS MABS HAN DEMOSTRADO SER MÁS ÚTILES CONTRA ALGUNOS TIPOS DE CÁNCER QUE CON OTROS.

NOTA: ALGUNOS ANTICUERPOS MONOCLONALES UTILIZADOS PARA TRATAR EL CÁNCER SE CONOCEN COMO TERAPIA DIRIGIDA PORQUE TIENEN UN OBJETIVO ESPECÍFICO EN UNA CÉLULA CANCEROSA QUE ENCUENTRAN, SE UNEN A ÉL Y LO ATACAN. PERO OTROS ANTICUERPOS MONOCLONALES ACTÚAN COMO INMUNOTERAPIA PORQUE PROVOCAN QUE EL SISTEMA INMUNITARIO RESPONDA MEJOR PARA PERMITIR QUE EL CUERPO ENCUENTRE Y ATAQUE LAS CÉLULAS CANCEROSAS DE MANERA MÁS EFICAZ.

MABS

LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES SON PROTEÍNAS ARTIFICIALES QUE ACTÚAN COMO ANTICUERPOS HUMANOS EN EL SISTEMA INMUNITARIO. HAY CUATRO MANERAS DIFERENTES EN QUE SE PUEDEN PRODUCIR Y SE NOMBRAN EN FUNCIÓN DE LO QUE ESTÁN COMPUESTOS.

- **MURINO:** ESTOS ESTÁN HECHOS DE PROTEÍNAS DE RATÓN Y LOS NOMBRES DE LOS TRATAMIENTOS TERMINAN EN -OMAB.
- **QUIMÉRICO:** ESTAS PROTEÍNAS SON UNA COMBINACIÓN DE PARTE RATÓN Y PARTE HUMANO Y LOS NOMBRES DE LOS TRATAMIENTOS TERMINAN EN -XIMAB.
- **HUMANIZADO:** ESTOS ESTÁN HECHOS DE PEQUEÑAS PARTES DE PROTEÍNAS DE RATÓN UNIDAS A PROTEÍNAS HUMANAS Y LOS NOMBRES DE LOS TRATAMIENTOS TERMINAN EN -ZUMAB
- **HUMANO:** ESTOS ESTÁN HECHOS DE PROTEÍNAS TOTALMENTE HUMANAS Y LOS NOMBRES DE LOS TRATAMIENTOS TERMINAN EN -UMAB.

ANTICUERPOS MONOCLONALES PUROS

LOS MABS PUROS SON ANTICUERPOS QUE NO TIENEN NINGÚN MEDICAMENTO O MATERIAL RADIATIVO UNIDO A ELLOS. ACTÚAN POR SÍ SOLOS. ESTOS SON EL TIPO MÁS COMÚN DE MABS UTILIZADOS PARA TRATAR EL CÁNCER. LA MAYORÍA DE LOS MABS PUROS SE UNEN A LOS ANTÍGENOS EN LAS CÉLULAS CANCEROSAS, PERO ALGUNOS ACTÚAN AL UNIRSE A ANTÍGENOS EN OTRAS CÉLULAS NO CANCEROSAS, O INCLUSO A PROTEÍNAS DE LIBRE FLOTACIÓN. LOS MABS PUROS PUEDEN FUNCIONAR DE DIFERENTES MANERAS. ALGUNOS AUMENTAN LA RESPUESTA INMUNITARIA DE UNA PERSONA CONTRA LAS CÉLULAS

CANCEROSAS UNIÉNDOSE A ELLAS Y ACTUANDO COMO UN MARCADOR PARA QUE EL SISTEMA INMUNITARIO DEL CUERPO LAS DESTRUYA. UN EJEMPLO ES ALEMTUZUMAB, QUE SE UTILIZA PARA TRATAR A ALGUNOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (CLL). EL ALEMTUZUMAB SE UNE AL ANTÍGENO CD52 QUE SE ENCUENTRA EN LAS CÉLULAS LLAMADAS LINFOCITOS (QUE INCLUYEN LAS CÉLULAS DE LA LEUCEMIA). UNA VEZ QUE SE ADHIERE, EL ANTICUERPO ATRAE A LAS CÉLULAS INMUNITARIAS PARA DESTRUIR ESTAS CÉLULAS.

ALGUNOS MABS PUROS AUMENTAN LA RESPUESTA INMUNE AL TENER COMO BLANCO A LOS PUESTOS DE CONTROL DEL SISTEMA INMUNITARIO.

OTROS MABS PUROS FUNCIONAN PRINCIPALMENTE UNIÉNDOSE Y BLOQUEANDO ANTÍGENOS EN CÉLULAS CANCEROSAS (U OTRAS CÉLULAS CERCANAS) QUE AYUDAN A LAS CÉLULAS CANCEROSAS A CRECER O PROPAGARSE. POR EJEMPLO, TRASTUZUMAB (HERCEPTIN) ES UN ANTICUERPO CONTRA LA PROTEÍNA HER2.

LAS CÉLULAS CANCEROSAS DE MAMA Y ESTÓMAGO A VECES TIENEN GRANDES CANTIDADES DE ESTA PROTEÍNA EN SUS SUPERFICIES. CUANDO SE ACTIVA LA HER2, ESTA AYUDA A QUE ESTAS CÉLULAS CREZCAN. EL TRASTUZUMAB SE UNE A ESTAS PROTEÍNAS Y EVITA QUE SE ACTIVEN.

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONJUGADOS

LOS MABS CONJUGADOS SE COMBINAN CON UN MEDICAMENTO DE QUIMIOTERAPIA O UNA PARTÍCULA RADIATIVA. ESTOS MABS SE UTILIZAN COMO UN DISPOSITIVO DE BÚSQUEDA PARA LLEVAR A UNA DE ESTAS SUSTANCIAS DIRECTAMENTE A LAS CÉLULAS CANCEROSAS. EL MAB CIRCULA POR TODO EL CUERPO HASTA QUE PUEDE ENCONTRAR Y ENGANCHARSE AL ANTÍGENO DIRIGIDO. LUEGO SUMINISTRA LA SUSTANCIA TÓXICA DONDE MÁS SE NECESITA. ESTO DISMINUYE EL DAÑO A LAS CÉLULAS NORMALES EN OTRAS PARTES DEL CUERPO. LOS MABS CONJUGADOS TAMBIÉN SE CONOCEN A VECES COMO ANTICUERPOS MARCADOS, ETIQUETADOS O CARGADOS.

ANTICUERPOS RADIOMARCADOS: LOS ANTICUERPOS RADIOMARCADOS TIENEN PEQUEÑAS PARTÍCULAS RADIATIVAS UNIDAS A ELLOS. EL IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN) ES UN EJEMPLO DE UN MAB RADIOMARCADO. ESTE ES UN ANTICUERPO QUE ACTÚA CONTRA EL ANTÍGENO CD20 QUE SE ENCUENTRA EN LINFOCITOS LLAMADOS CÉLULAS B. EL ANTICUERPO PROPORCIONA RADIATIVIDAD DIRECTAMENTE A LAS

CÉLULAS CANCEROSAS. ESTÁ HECHO DE UN MEDICAMENTO MAB (RITUXIMAB) Y DE UNA SUSTANCIA RADIATIVA (YTTRIUM-90). EL TRATAMIENTO CON ESTE TIPO DE ANTICUERPOS A VECES SE CONOCE COMO RADIOINMUNOTERAPIA (RIT). LA MEDICINA Y LA RADIACIÓN SE ADMINISTRAN DIRECTAMENTE A LAS CÉLULAS BLANCO PORQUE EL MAB BUSCA EL OBJETIVO, LUEGO LA RADIACIÓN AFECTA AL OBJETIVO Y A LAS CÉLULAS CERCANAS HASTA CIERTO PUNTO.

ANTICUERPOS QUIMIOETIQUETADOS: ESTOS MABS TIENEN MEDICAMENTOS DE QUIMIOTERAPIA (U OTROS) POTENTES QUE SE ADHIEREN A ELLOS.

ALGUNOS EJEMPLOS SON:

BRENTUXIMAB VEDOTINA (ADCETRIS), UN ANTICUERPO QUE TIENE COMO BLANCO AL ANTÍGENO CD30 (ENCONTRADO EN LINFOCITOS), ADHERIDO A UN MEDICAMENTO DE QUIMIO LLAMADO MMAE.

ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINA (KADCYLA, TAMBIÉN LLAMADO TDM-1), UN ANTICUERPO QUE TIENE COMO BLANCO A LA PROTEÍNA HER2, ADHERIDO A UN MEDICAMENTO DE QUIMIO LLAMADO DM1.

ANTICUERPOS MONOCLONALES BIESPECÍFICOS

ESTOS MEDICAMENTOS ESTÁN COMPUESTOS POR PARTES DE DOS MABS DIFERENTES, LO QUE SIGNIFICA QUE PUEDEN ADHERIRSE A DOS PROTEÍNAS DIFERENTES AL MISMO TIEMPO. UN EJEMPLO ES BLINATUMOMAB (BLINCYTO) QUE SE UTILIZA PARA TRATAR ALGUNOS TIPOS DE LEUCEMIA. UNA PARTE DEL BLINATUMOMAB SE ADHIERE A LA PROTEÍNA CD19 QUE SE ENCUENTRA EN ALGUNAS CÉLULAS DE LEUCEMIA Y LINFOMA. OTRA PARTE SE UNE A CD3, UNA PROTEÍNA QUE SE ENCUENTRA EN LAS CÉLULAS INMUNES LLAMADAS CÉLULAS T. AL UNIRSE A AMBAS DE ESTAS PROTEÍNAS, ESTE MEDICAMENTO JUNTA A LAS CÉLULAS CANCEROSAS Y A LAS CÉLULAS INMUNES, LO QUE SE CREE PROVOCA QUE EL SISTEMA INMUNITARIO ATAQUE A LAS CÉLULAS CANCEROSAS.

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES SE ADMINISTRAN POR VÍA INTRAVENOSA (INYECTADOS EN UNA VENA). LOS ANTICUERPOS EN SÍ SON PROTEÍNAS, POR LO QUE ADMINISTRARLOS A VECES PUEDE CAUSAR ALGO PARECIDO A UNA REACCIÓN ALÉRGICA. ESTO ES MÁS COMÚN MIENTRAS SE ADMINISTRA EL MEDICAMENTO POR PRIMERA VEZ. ALGUNOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS SON:

- FIEBRE
- ESCALOFRÍOS
- DEBILIDAD
- DOLOR DE CABEZA
- NÁUSEAS
- VÓMITO
- DIARREA
- PRESIÓN ARTERIAL BAJA
- ERUPCIONES CUTÁNEAS (SARPULLIDOS)

EN COMPARACIÓN CON LOS MEDICAMENTOS DE QUIMIOTERAPIA, LOS MABS PUROS SUELEN CAUSAR MENOS EFECTOS SECUNDARIOS GRAVES. NO OBSTANTE, LOS MABS AÚN PUEDEN CAUSAR PROBLEMAS EN ALGUNAS PERSONAS. ALGUNOS MABS PUEDEN CAUSAR EFECTOS SECUNDARIOS QUE ESTÁN RELACIONADOS CON LOS ANTÍGENOS A LOS QUE SE DIRIGEN.

POR EJEMPLO:

EL BEVACIZUMAB (AVASTIN) ES UN MAB QUE SE DIRIGE A UNA PROTEÍNA LLAMADA VEGF QUE AFECTA EL CRECIMIENTO DE LOS VASOS SANGUÍNEOS TUMORALES. PUEDE CAUSAR EFECTOS SECUNDARIOS COMO HIPERTENSIÓN ARTERIAL, SANGRADO, LENTA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS, COÁGULOS DE SANGRE, Y DAÑO RENAL.

EL CETUXIMAB (ERBITUX) ES UN ANTICUERPO QUE SE DIRIGE A UNA PROTEÍNA CELULAR LLAMADA EGFR, QUE SE ENCUENTRA EN LAS CÉLULAS NORMALES DE LA PIEL (ASÍ COMO EN ALGUNOS TIPOS DE CÉLULAS CANCEROSAS). ESTE MEDICAMENTO PUEDE CAUSAR ERUPCIONES GRAVES EN ALGUNAS PERSONAS.

CONCLUSIÓN

EN LA ACTUALIDAD SE HAN INCORPORADO TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR E INGENIERÍA GENÉTICA QUE HAN AMPLIADO EL HORIZONTE DE LA GENERACIÓN DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES Y SUS USOS. DESDE QUE SE INTRODUJO EL PRIMER ANTICUERPO MONOCLONAL PRODUCIDO POR LA TECNOLOGÍA DEL HIBRIDOMA PARA USO CLÍNICO, EN PACIENTES CON RECHAZO PRIMARIO DE TRASPLANTES, SE OBSERVÓ QUE ESTOS ANTICUERPOS MONOCLONALES, POR SER DE ORIGEN DE RATÓN, GENERABAN INTENSAS RESPUESTAS DE HIPERREACTIVIDAD EN LOS PACIENTES.

CONSECUENTE CON ELLO, SE HAN DESARROLLADO DIFERENTES TÉCNICAS PARA MINIMIZAR LOS COMPONENTES GENERADORES DE ESTA RESPUESTA. IGUALMENTE, HAN PERMITIDO EL DESARROLLO DE MÉTODOS IN VITRO DE GENERACIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN BACTERIAS MEDIANTE TRANSGÉNESIS CON LAS SECUENCIAS DE INTERÉS.

ALGUNOS ESTUDIOS HAN REPORTADO QUE ESTA TRANSFERENCIA PUEDE GENERAR UNA AFINIDAD VARIABLE HACIA EL ANTÍGENO; ESTOS TIPOS DE ANTICUERPOS LOS HAN HECHO DIFERENTES GRUPOS DE INVESTIGACIÓN Y SE HAN OBTENIDO ANTICUERPOS QUE MANTIENEN LA AFINIDAD ANTIGÉNICA Y ANTICUERPOS QUE LA HAN DISMINUIDO. ESTE PROCESO DEBE LLEVAR CONSIGO LA CONSERVACIÓN DE LA AFINIDAD NATIVA PARA LO CUAL SE HA IMPLEMENTADO EL MODELO MOLECULAR DE LAS REGIONES RECEPTORAS Y DONANTES.

VARIAS TÉCNICAS HACEN POSIBLE LA GENERACIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES HUMANOS COMO LA EXPRESIÓN DE FRAGMENTOS DE IG COMO LOS FRACCIONES VARIABLES DE CADENA ÚNICA, FAB Y SCFV, EN BACTERIAS, GRACIAS A LAS BIBLIOTECAS DE BACTERIÓFAGOS QUE TIENEN INSERTADO DENTRO DE SU ADN TALES GENES.

ACTUALMENTE, LA TECNOLOGÍA DEL FAGO ES UNA DE LAS MÁS UTILIZADAS Y BIEN ESTABLECIDAS PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS ANTICUERPOS MONOCLONALES HUMANOS. LA CONSTRUCCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES RECOMBINANTES MEDIANTE LA TECNOLOGÍA DE BIBLIOTECAS DE FAGOS CON GENES QUE CODIFICAN LAS REGIONES VARIABLES DE IG, HA PROBADO SER ÚTIL EN LA INVESTIGACIÓN BÁSICA Y EN USOS CLÍNICOS; ES UNA DE LAS ESTRATEGIAS MEJOR ESTABLECIDAS Y OPTIMIZADAS

BIBLIOGRAFÍAS

<http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v10n3/v10n3a06.pdf>

<https://www.mabxience.com/es/press-room/glossary/anticuerpo-monoclonal-mab/>

<https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-anticuerpos-monoclonales-aspectos-basicos-S0213485310002914>

https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2007-anticuerpos_monoclonales_terapeuticos-pub_77_d.pdf