

NOMBRE DE ESTUDIANTE:

DARIANA ALEJANDRA VILLANUEVA CONSILCO

DOCENTE:

DR. SAUL PERAZA MARIN

MATERIA;

INMUNOLOGIA

TEMA: ANTICUERPOS MONOCLONALES

CARRERA: MEDICINA HUMANA

SEMESTRE: 4°

FECHA: 11 DE JUNIO DEL 2020

INTRODUCCIÓN

Un anticuerpo es una proteína que el sistema inmunológico del cuerpo humano produce como respuesta a la presencia de sustancias extrañas llamadas antígenos, por ejemplo, una bacteria, hongo, parásito, virus o cualquier agente que el cuerpo identifique como ajeno. Los anticuerpos se unen a diferentes partes del antígeno, activando el sistema inmune bloqueando los efectos de la sustancia extraña para defendernos de una enfermedad.

Un anticuerpo monoclonal es un anticuerpo producido por un solo clon de linfocitos B. Los anticuerpos monoclonales (en acrónimo mAB, del inglés monoclonal antibody) son anticuerpos idénticos porque son producidos por un solo tipo de célula del sistema inmune, es decir, todos los clones proceden de una misma célula madre. Es posible producir anticuerpos monoclonales que se unan específicamente con cualquier molécula con carácter antigénico. Este fenómeno es de gran utilidad en bioquímica, biología molecular y medicina.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

.Si una sustancia extraña (antígeno) se inyecta en el cuerpo de un ser humano, algunas de las células B de su sistema inmune se transformarán en células plasmáticas y empezarán a producir anticuerpos que se unirán a ese antígeno. Cada célula B produce un solo tipo de anticuerpo; así, diferentes linfocitos B producirán anticuerpos estructuralmente diferentes que se unirán a distintas partes del antígeno. Esta mezcla fisiológica natural de anticuerpos es conocida como antisero policlonal

Para producir anticuerpos monoclonales, primero se extraen células B del bazo de un animal que ha sido expuesto al antígeno. Estas células B se fusionan en presencia de PEG (polietilenglicol) con células tumorales de mieloma múltiple (un tipo de cáncer) que pueden crecer indefinidamente en un cultivo celular. Esta fusión hace a las membranas celulares más permeables. Estas células fusionadas híbridas, llamadas hibridomas, pueden multiplicarse rápida e indefinidamente (ya que son células tumorales, después

de todo) y pueden producir gran cantidad de anticuerpos. Las hibridomas se diluyen y se cultivan el suficiente número de veces para obtener un número diferente de determinadas colonias, las cuales producen sólo un tipo de anticuerpo. Los anticuerpos de diferentes colonias son analizados para conocer su capacidad de unirse a un antígeno determinado, por ejemplo, con un tipo de test llamado ELISA, y para seleccionarse y aislarse de la manera más efectiva.

Los anticuerpos monoclonales pueden producirse en cultivos celulares o en animales. Cuando las células de un hibridoma se inyectan en cultivos de tejidos como el peritoneo (cavidad peritoneal), produce tumores que sintetizan un fluido rico en anticuerpos, llamado líquido ascítico.

Se conoce la tecnología necesaria para la producción de anticuerpos en ausencia de inmunización del animal. Es la denominada tecnología de los anticuerpos recombinantes. Los avances en la tecnología génica han facilitado en gran medida la manipulación genética, producción, identificación y conjugación de fragmentos de anticuerpos recombinantes, obteniéndose nuevos anticuerpos multivalentes y multiespecíficos.

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.

La diferencia de los quiméricos y los humanizados es que los humanizados el 90% del anticuerpo es de origen humano, por lo que reduce aún más la inmunogenicidad de los anticuerpos y el otro 10% restante corresponde a las regiones CDR o hipervariables, que son las únicas que proceden del ratón. Los quimérico las regiones variables proceden de ratón y reconocen el antígeno específico; las regiones constantes de los anticuerpos provienen de los seres humanos.

Los anticuerpos monoclonales (AcMo) ejercen sus actividades de manera muy diversa, dependiendo de las dianas que se encuentren afectadas. En su acción, también tienen vital importancia los diferentes tipos de anticuerpos.

En función de su actuación o mecanismo de acción, pueden clasificarse en:

- Inmunomoduladores: la célula diana está inhibida de forma natural.
- Inmunodepresores: como el Rituximab, que produce la eliminación de los linfocitos B.
- Bloqueantes: actúan sobre linfocitos Treg.

Todos estos además pueden realizar numerosas acciones como

- Bloqueo de la interacción entre el receptor y el ligando
- Activación del complemento por lisis celular
- Lisis celular mediada por anticuerpos
- Activación de células T y de mecanismos efectores
- Inducción de apoptosis
- Inhibición de traducción de señal o de la activación de los receptores

Nosotros nos concentraremos en la producción de Anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados ya que estos son los que tienen un menor riesgo de provocar reacciones alérgicas. Para subsanar este problema, se inició el uso de técnicas de recombinación de DNA y biología molecular. Se han desarrollado diferentes técnicas para ofrecer soluciones a la inicial imposibilidad de obtener anticuerpos monoclonales enteramente humanos, entre las que destacan la transformación de

linfocitos B humanos en cultivo mediante el virus de Epstein-Barr, la utilización de ratones con inmunodeficiencia severa combinada, el uso de ratones transgénicos, o técnicas de ADN recombinante. Todas estas técnicas han presentado distintos inconvenientes que han imposibilitado el desarrollo final de los anticuerpos monoclonales humanos.

Por ello, en la generación de MoAbs para su uso clínico en humanos, un proceso fundamental es el de humanizar los anticuerpos, que se centrará en mantener la especificidad de unión de estos anticuerpos, pero reduciendo su inmunogenicidad. Este proceso de humanización va a constar de dos fases: obtención de Anticuerpos Quiméricos y Humanizados.

1. Obtención de anticuerpos quiméricos: mediante tecnologías de ADN Recombinante, que se centran en combinar genes que codifican para la región constante de Igs humanos mediante vectores con genes que codifican para la región variable de los ratones. Se logra conseguir anticuerpos con una porción humana que se corresponde con la Porción Constante (Fc), y la porción variable es animal.
2. Obtención de anticuerpos humanizados: mediante ingeniería de proteínas. La técnica se basa en transferir las CDR (región determinante de la complementariedad) de las inmunoglobulinas del ratón a las regiones variables que sean tanto de la cadena pesada como de la cadena ligera de las inmunoglobulinas humanas. Finalmente, se acaban obteniendo anticuerpos humanos que tienen solamente las regiones hipervariables (CDR) procedentes del ratón

El principal uso de los anticuerpos es en el tratamiento con diversos cánceres y en trasplantes de órganos para evitar un rechazo del órgano y como biosensores

CONCLUSIÓN

Los anticuerpos monoclonales son todos aquellos anticuerpos creados de forma sintética por así decirlo ya que a un que se obtiene extrayendo las células B del ser humano y ratones no es lo mismo que su creación de manera natural en el cuerpo a lo cual esto ha supuesto una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento de cánceres, tanto avanzadas como metastásicos y/o refractarios. A través de sus mecanismos de acción son capaces de unirse a la célula diana y destruirla, además de activar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Su uso en combinación de otros fármacos se ha visto que aumenta la efectividad de las terapias antineoplásicas, atacando a los tumores, evitando su evolución y dispersión y así como la aparición de recidivas en el futuro. Incluso algunos son utilizados como vehículos de otras moléculas, las cuales son consideradas demasiado tóxicas para aplicarlas directamente al paciente. Los retos actuales son desarrollar nuevos mabs dirigidos hacia a nuevas dianas (para que se puedan administrar a nuevos pacientes que padezcan diferentes tipos de cáncer), mejorar el perfil de seguridad (evitar o reducir las reacciones adversas inmunes), conseguir un abaratamiento del coste de producción mediante nuevas mejoras en el campo de la biotecnología y mejorar su coste-efectividad.

BIBLIOGRAFÍA

- N.K. Jerne The natural selection theory of antibody formation Proc Natl Acad Sci USA., 41 (1955), pp. 849-857
- Sindelar RD. Pharmaceutical biotechnology. An introduction for pharmacists and pharmaceutical Scientists. 1st ed. Amsterdam: Harwood Academic Publisher; 1997. p.288-9.
- Rojas W, Cano LE. Inmunología. 12a edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2001. p.155-6.
- Gavilondo JV. Anticuerpos monoclonales. Teoría y práctica. La Habana: Elfos Scienticae; 1995. p.47-51. 4.
- Bona CA, Bonilla FA. Textbook of immunology. Second edition. Amsterdam:

Harwood Academic Publisher; 1990.

- Bruggemann M, Caskey HM, Teale C, Waldmann H, Williams GT, Surani MA, Neuberger MS. A repertoire of monoclonal antibodies with human heavy chains from transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA. 1989;86:6709-13. 6. U.S.
- Food and Drug Admi U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Listing of approved oncology drugs with approved indications. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> (30 de enero de 2006)
- Anticuerpos monoclonales autorizados por EMA y FDA para uso terapéutico (en inglés)
- Meyer S, Leusen JH, Boross P. Regulation of complement and modulation of its activity in monoclonal antibody therapy of cancer. mAbs 2014;6;1133-44. (en inglés)
- Machado NP, Téllez GA, Castaño JC. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. Infect [Internet]. 2006 [citado 10 Nov 2017]; 10(3): 186-197. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0123-93922006000300006&script=sci_abstract
- Gutiérrez Rodríguez N, González-Carreró MI (dir). La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales y sus derivados [trabajo de fin de grado en Internet]. Santander: Facultad de Medicina de Universidad de Cantabria; 2016 [citado 05 de Nov 2017]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8771/GutierrezRodriguezN.pdf?sequence>
- Cabrera Muñoz J. Anticuerpos monoclonales (ACMO). Fet And [Internet]. 2011 [citado 07 Nov 2017]. Disponible en: <http://www.fatedocencia.info/2017/2017.pdf>