



## VI FESTIVAL DE LAS CIENCIAS MÉDICAS

### Aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en medicina

**Autores:** Annerys Morffi Crespo<sup>\*</sup>

Daniela Rodríguez Caballero<sup>\*\*</sup>

**Tutora:** MSc. Dra. Milagros Lisset León Regal<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina. Alumna ayudante de Anestesiología. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. ORCID: 0000-0001-6808-3445

<sup>\*\*</sup>Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. ORCID:0000-0002-2111-4969

<sup>\*\*</sup> Dr. en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Máster en Ciencias. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

2023

“Año 65 de Revolución”

**RESUMEN:**

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son moléculas producidas por los linfocitos B activados y constituyen un componente fundamental del sistema inmune. Los anticuerpos monoclonales proporcionan un sitio de unión reproducible que fija el anticuerpo a su célula o molécula blanco; es por esto que el rango de aplicaciones para los anticuerpos monoclonales es tan amplio. El presente trabajo tuvo como objetivo explicar las aplicaciones que tienen los anticuerpos monoclonales en medicina. Para ello se consultaron un total de 24 referencias bibliográficas entre fuentes primarias y secundarias, así como otras fuentes de información a las que se accedió por medio de los principales gestores de la red informática. Se concluyó que los anticuerpos monoclonales son una alternativa terapéutica importante para pacientes con neoplasias, son además utilizados en el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías así como en ensayos de laboratorio y más recientemente se utilizan en pacientes con Covid-19.

**PALABRAS CLAVE:** ANTICUERPOS, ANTICUERPOS MONOCLONALES, COVID-19.

## INTRODUCCION

Desde la antigüedad los estudiosos señalaban la presencia de sustancias que defendían al cuerpo ante infecciones, pero el estudio propiamente dicho de los anticuerpos se remonta a la década del 80 del siglo XIX, con los descubrimientos de Emil Adolf von Behring (1854-1917) y Robert Koch (1843-1910), quienes descubrieron que si inyectaban a un cobayo una forma atenuada de la bacteria causante de la difteria, el animal produciría "anti-toxinas" en su suero y esto podría ser utilizado con fines terapéuticos. Behring hizo públicos estos resultados y, luego de otros trabajos con otras antitoxinas, logró introducir en 1913 un sistema capaz de inmunizar a los niños contra la difteria. <sup>1</sup>

A principios del decenio de 1900, se conocía poco acerca de estas sustancias misteriosas llamadas antitoxinas. Junto con Paul Ehrlich (1854-1915), Behring estableció un laboratorio en Berlín, donde realizaron las primeras investigaciones de inmunocitoquímica que contribuyeron al esclarecimiento de la composición de las "antitoxinas de Behring". En 1896, Ehrlich con su asistente Sahachiro Hata (1873-1938), estudiaron, caracterizaron y cuantificaron la reacción toxina-antitoxina y describieron la selectividad de estas "antitoxinas", además de predecir su posible utilización como "balas mágicas", para actuar de forma específica contra algún patógeno en particular, sin ocasionar daños en las células del huésped o en el tratamiento de tumores. Behring, en su discurso al aceptar el premio Nobel en Fisiología y Medicina, en 1901, asignó por primera vez a estas antitoxinas el nombre de anticuerpos. <sup>1</sup>

A partir de la década de 1920 inició la descripción de las características químicas de los anticuerpos. El bioquímico neoyorkino Michael Heidelberger (1888-1991), quien es considerado el padre de la inmunología moderna y uno de los fundadores de la inmunohistoquímica, demostró, junto con Oswald T. Avery (1877-1955), alrededor de 1923, que los anticuerpos son proteínas. La formación de complejos antígenoanticuerpo fue descrita por John Richardson Marrack (1886-1975) en 1934, en la universidad de Cambridge, Inglaterra; este también propuso que la mayoría de los antígenos son multivalentes y los anticuerpos bivalentes. <sup>2</sup>

En 1975, George Köhler y Cesar Milstein desarrollan la tecnología hibridoma para la producción de anticuerpos que consiste en la obtención de anticuerpos monoclonales a partir de linfocitos B de un animal estimulado con el antígeno diana. Finalmente, en 1982 se reporta el primer caso de tratamiento con éxito en humanos de un linfoma de células B mediante el uso de un anticuerpo monoclonal.<sup>3</sup>

Debido al aislamiento de antígenos tumorales y con métodos eficaces para la obtención de anticuerpos monoclonales, se puede dirigir la respuesta inmune de manera específica frente a diferentes afectaciones que amenacen la integridad del organismo.

A consecuencia de la tecnología del ADN recombinante, se pudieron desarrollar los anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados; e inicialmente todos los anticuerpos monoclonales recombinantes utilizados en terapia presentaban la estructura convencional de los anticuerpos. Sin embargo, más recientemente se han generado diseños de anticuerpos terapéuticos que no poseen las características estructurales naturales. Los formatos de anticuerpos recombinantes con estructuras artificiales más comunes son los fragmentos Fab, los scFv, y los anticuerpos bioespecíficos.<sup>4</sup>

En Cuba los esfuerzos en materia de anticuerpos monoclonales se concretaron con la obtención del primer anticuerpo monoclonal murino anti-A (clon IHI-15), útil como reactivo hemoclasificador por las características de reconocer los subgrupos A1 y A2, así como variantes débiles como el A3 y el Ax. A partir de estos resultados se formuló un reactivo hemoclasificador anti-A monoclonal con los criterios de calidad recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en cuanto a potencia, intensidad y avidez, y en colaboración con el Centro de Inmunología Molecular, se escaló la producción y se evaluó en ensayo de terreno hasta determinar la estabilidad en anaquel del producto terminado.<sup>5</sup>

Por sus resultados, esta investigación recibió el Premio Anual de la Salud del Ministerio de Salud Pública en el año 2000 y el Premio Anual de la Academia de Ciencias de Cuba en el año 2003. El estuche de reactivos para la hemoclasificación del grupo sanguíneo ABO se completó con los anticuerpos monoclonales anti-B generados en el Laboratorio de Antígenos Sintéticos de la Universidad de La Habana, que fueron evaluados con iguales criterios a partir de una colaboración entre ambas instituciones.<sup>5</sup> Al igual que en

el resto de la comunidad científica internacional, la disponibilidad de los anticuerpos monoclonales en Cuba ha propiciado una serie de proyectos de investigación que llevaron primero al marcaje de los anticuerpos monoclonales con los radionúclidos y a continuación, a la evaluación del uso de los conjugados radioinmunes resultantes en diferentes cánceres. La experiencia cubana en materia de producción y utilización de anticuerpos monoclonales va en ascenso.

Desde luego son varios los anticuerpos monoclonales utilizados en el mundo, y sus aplicaciones son tan amplias como tipos de anticuerpos monoclonales puedan producirse. Son empleados en el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías, especialmente en tumores.

**Problema científico de la investigación:** ¿Cuáles son las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en medicina?

**Justificación de la investigación:** El presente trabajo reúne las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en medicina y aportaría bases teóricas actualizadas sobre esta técnica diagnóstica y terapéutica tan revolucionaria.

**Objetivo:** Explicar las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en la Medicina.

## DESARROLLO

Los anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas (Ig), son moléculas producidas por los linfocitos B activados y constituyen un componente fundamental del sistema inmune, ya que permiten el reconocimiento y posterior destrucción de patógenos, células tumorales y moléculas foráneas. Estos linfocitos se diferencian en células plasmáticas de corta y de larga vida según el antígeno que dirige la respuesta inmune, estas son las encargadas de la producción de anticuerpos. Estos anticuerpos son IgM, IgA, IgD, IgG, IgE, y su estructura básica es similar en todos ellos, con variaciones propias para cada uno y con diferencias moleculares que les confieren la especificidad de reaccionar con determinado Ag y no con otros.<sup>6</sup>

Los anticuerpos (Ac) desarrollan un papel fundamental en la defensa del organismo, permitiendo el reconocimiento con alta especificidad y posterior destrucción de moléculas extrañas.

Las inmunoglobulinas presentan en su estructura cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (IgP) y dos cadenas livianas (IgL), las cuales forman una estructura característica tipo Y. Ambas cadenas se subdividen en una región constante (RC) y una variable (RV). Esta última, presenta la función de reconocimiento y unión al antígeno o molécula blanco y está compuesta por los extremos aminoterminal de las cadenas pesadas y livianas. Las RV, tanto de la cadena IgP como de la IgL presentan gran diversidad de secuencia aminoacídica, la cual se concentra en tres regiones que presentan mayor variabilidad, denominadas regiones hipervariables o regiones determinantes de complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés). Estas regiones interaccionan mayoritariamente con el antígeno y por lo tanto son cruciales para la afinidad y especificidad del anticuerpo. La RC de los anticuerpos presenta funciones denominadas efectoras, tales como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC, por sus siglas en inglés) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC, por sus siglas en inglés), las cuales permiten la destrucción del blanco reconocido por el anticuerpo. Las funciones efectoras son dependientes del isotipo de inmunoglobulina y de las modificaciones postraduccionales de la RC.<sup>7</sup>

Debido a su estructura los Acs tienen diversas funciones en nuestro organismo. Ellos pueden unir los flagelos de una bacteria para inmovilizarla y disminuir su capacidad invasiva. Además reaccionan con toxinas o partículas virales, para impedir su fijación a membranas celulares. La unión de un Ac de la clase IgG a los receptores especiales que para ellos tienen los fagocitos, refuerza su capacidad opsonizante. Activan el complemento para incrementar la inflamación y la fagocitosis. Protegen al feto por el traspaso de Acs IgG de la madre a través de la placenta. En el niño lactante se produce el paso de IgG e IgA en el calostro y en la leche. Las Igs incrementan la quimiotaxis por activación del complemento que genera la liberación de moléculas C5a. Incrementan la actividad citotóxica de macrófagos y células NKs, por medio del mecanismo conocido como citotoxicidad mediada por Acs. Por la existencia de este mecanismo los Acs al unirse a los receptores Fcγ RIIIA de estas células, establece puentes entre el microorganismo que ha sido cubierto por Ac y la célula citotóxica.<sup>6,7</sup>

Desde los primeros días de la inmunología, los investigadores han hecho uso de la capacidad de los animales para mostrar respuesta a la inmunización con la producción de anticuerpos dirigidos hacia antígenos inyectados, como virus, bacterias, hongos o sustancias químicas simples del anaquel de laboratorio.

Los anticuerpos monoclonales (ACM) de primera generación para uso en humanos fueron los murinos, obtenidos en animales (ratón, conejo o rata) mediante la técnica del hibridoma. Pero la limitada penetración tumoral, la reducida estimulación de la función citotóxica dependiente de anticuerpo y del complemento, la formación de complejos inmunes tras la administración prolongada, su corta supervivencia in vivo y su baja eficiencia en la destrucción de células diana obligó a desarrollar modificaciones en los mismos con el fin de resolver estas dificultades. Además, otro problema que nos encontramos con este tipo de anticuerpos es que, al proceder de un animal, incluyen secuencias antigénicas que pueden inducir la formación de anticuerpos y, por lo tanto, no están exentos de posibles efectos secundarios.<sup>3</sup>

Posteriormente, se desarrolló la producción de anticuerpos quiméricos, y, aunque se redujo sustancialmente esta complicación, no la eliminó. Los quiméricos son anticuerpos híbridos integrados por regiones de inmunoglobulinas humanas con una estructura

murina, de manera que derivan de dos especies diferentes, este anticuerpo combina las partes de unión al antígeno, presentes en la región variable del anticuerpo murino, con las porciones efectoras presentes en la región constante de un anticuerpo humano, consiguiendo así un anticuerpo constituido por un 70% de secuencia humana y por un 30% de ratón.<sup>3</sup>

Los anticuerpos monoclonales de segunda generación son los “humanizados”, es decir, que no contienen secuencias murinas, y que, por esto no producen el rechazo que aparece con el uso de los anteriores. Este tipo de anticuerpos se obtiene mediante la sustitución de la región CDR del anticuerpo monoclonal de ratón en una inmunoglobulina humana, obteniendo, en este caso, un anticuerpo constituido por un 95% de DNA humano y un 5% de DNA de ratón. El resultado combina la especificidad antigénica de la inmunoglobulina de ratón junto con todas las demás propiedades de una inmunoglobulina humana. Se considera, por tanto, que esta nueva generación de anticuerpos monoclonales mejora en diversos aspectos a sus predecesores quiméricos. A pesar de ello, el hecho de que también contengan, aunque mínimamente, secuencias no humanas conlleva una serie de inconvenientes tales como reacciones cruzadas o sensibilización del paciente en tratamiento con múltiples fármacos.<sup>3</sup>

A causa de lo descrito anteriormente se comenzaron a desarrollar los anticuerpos monoclonales “humanos”. En esta clase de anticuerpos, la región determinante de la complementariedad no es de origen humano. El anticuerpo combina sólo los aminoácidos que intervienen en la unión con el antígeno, la denominada región hipervariable, de origen murino con el resto de la molécula del anticuerpo humano. Este tipo de anticuerpos se generan mediante la inmortalización de linfocitos B humanos con el virus Epstein- Barr y el uso de ratones inmunodeficientes.<sup>3</sup>

Es evidente que los anticuerpos monoclonales murinos y quiméricos presentan un alto por ciento de material murino, lo cual genera reacciones no deseadas ante su administración en humanos. Por otro lado los anticuerpos monoclonales de segunda generación presentan un muy bajo porcentaje de material no humano por lo que se consideran más idóneos para su uso.

Entre las tecnologías para la obtención de anticuerpos monoclonales y sus derivados se encuentran: la generación de hibridomas, el uso de animales transgénicos, la tecnología de ADN recombinante, plantas transgénicas y las proteínas de fusión.<sup>4</sup>

Los anticuerpos monoclonales no conjugados no se han unido a otras moléculas tales como fármacos o material radiactivo. Estos anticuerpos se unen a los antígenos específicos de las células diana y se utilizan, por lo tanto, como marcaje para atraer y activar efectores del sistema inmunológico. Los anticuerpos monoclonales conjugados, por el contrario, se utilizan para liberar radionúclidos, toxinas o drogas citotóxicas en la proximidad de un tejido específico afectado o en una población de células neoplásicas. Este tipo de anticuerpos liberan la sustancia tóxica en un lugar concreto próximo al tejido o célula diana, minimizando así el daño celular subyacente.<sup>3</sup>

Respecto a su uso como agentes terapéuticos, los anticuerpos monoclonales se pueden clasificar en dos grupos: conjugados y no conjugados, en función de si se unen covalentemente o no a otras moléculas efectoras diferentes.

Los anticuerpos monoclonales proporcionan un sitio de unión reproducible que fijará el anticuerpo a su célula o molécula blanco; es por esto que el rango de aplicaciones para los anticuerpos monoclonales sólo está limitado por la imaginación de los investigadores. A medida que pasa el tiempo, se van descubriendo nuevas aplicaciones para los anticuerpos monoclonales.

### **Contra el cáncer**

El éxito de muchos fármacos contra el cáncer depende fundamentalmente de la cantidad de células efectoras reclutadas del organismo de un paciente. Esto se conoce como inmunoterapia. Por lo tanto, los anticuerpos Triomab son diseñados para inducir simultáneamente varios mecanismos de defensa antitumoral, dirigiendo las células NK, los linfocitos T citotóxicos, los macrófagos/monocitos y las células dendríticas al sitio donde se encuentra el tumor. Su estructura permite la unión a dos estructuras antigénicas distintas. Estos anticuerpos median la formación de complejos tricelulares, y de esta manera, la terapia con anticuerpos clásica o inmunización pasiva puede transformarse en inmunización activa in situ. Por lo tanto, su uso permite inmunizar a los pacientes contra sus propios tumores primarios, protegiéndolos de futuras recaídas. En conjunto,

las respuestas antitumorales combinadas y altamente concertadas mediadas por estos anticuerpos conducen a la eliminación de las células tumorales por necrosis, fagocitosis y la inmunidad humoral duradera, así como mediada por células, en situaciones de recaída.<sup>8</sup>

Así mismo, la unión de un radionúclido con un anticuerpo monoclonal para formar un conjugado radioinmune añade los beneficios de la radiación ionizante a los efectos citotóxicos mediados por la inmunidad, lo que incrementa la efectividad de la inmunoterapia. Además, las evidencias sugieren que la unión del antígeno con el anticuerpo estimula el efecto proapoptótico de la radiación. La eficacia de la radioinmunoterapia se demostró a través de múltiples ensayos clínicos en pacientes con cáncer. Además, se confirmó un beneficio adicional, la radiación que recibe la médula ósea no limita la administración de las dosis completas de los nuevos regímenes de la quimioterapia. También se confirmó que la terapia de apoyo con las células precursoras de la médula ósea, colectadas antes de la administración de la radioinmunoterapia y reimplantadas 12–18 días después (una vez que la radiación ha decaído a los mínimos niveles), puede minimizar la mielotoxicidad.<sup>9</sup>

Vale la pena destacar que los mecanismos por los cuales los anticuerpos, utilizados exitosamente en la clínica, producen el efecto anti-tumoral incluyen: la acción directa del anticuerpo sobre las células tumorales, mediante la unión a marcadores específicos del tumor (bloqueo o activación de un receptor, inducción de apoptosis, entrega de un agente citotóxico, entre otros); los efectos sobre la vasculatura y estroma del tumor; la inducción de muerte de la célula tumoral por mecanismos inmunes (CDC, ADCC, regulación de la función de linfocitos T).<sup>10</sup>

Así pues el uso de los anticuerpos monoclonales representa una de las estrategias terapéuticas más exitosas para pacientes con neoplasias, tanto hematológicas como de tumores sólidos. Además presentan la ventaja de que la mayoría de estos pacientes muestran menos efectos adversos en comparación con los que reciben agentes quimioterapéuticos tradicionales.

## Otras aplicaciones

En el campo del diagnóstico médico, las propiedades de los anticuerpos monoclonales para reconocer cualquier estructura química, han permitido desarrollar técnicas para detectar hormonas y vitaminas, alérgenos en alergias y marcadores tumorales en el ámbito de la oncología, entre otros, convirtiéndose en una de las herramientas más presentes y utilizadas en los laboratorios de diagnóstico.<sup>10,4,5,9</sup>

Los anticuerpos monoclonales no son solo utilizados como método diagnóstico sino que se emplean en el tratamiento de varias enfermedades.

La artritis reumatoide afecta a las articulaciones causando dolor, hinchazón y rigidez. Dos de los anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento de esta enfermedad son: Humira (Adalimumab) y Remicade (Infliximab). Ambos actúan contra el factor de crecimiento tumoral (TNF $\alpha$ ).<sup>11</sup> Por otra parte, la artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las articulaciones pero también a la piel, los anticuerpos monoclonales utilizados para su tratamiento son los mismos que los de la artritis reumatoide, además de otro llamado Raptiva (Efalizumab).<sup>12</sup>

La enfermedad de Crohn consiste en inflamaciones a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, pero especialmente en el colon. Los anticuerpos monoclonales Humira y Raptiva, son los utilizados para aliviar los síntomas de esta enfermedad. La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante, que afecta al sistema nervioso central, en este caso el fármaco inmunológico que se utiliza es el Tysabri (Natalizumab). El asma alérgica es una de las enfermedades con más incidencia entre la población infantil, que consiste en una inflamación de las vías aéreas producida por un exceso de IgE, el tratamiento para este tipo de enfermedad consiste principalmente en la vacunación, pero también existe un anticuerpo monoclonal, Xolair (Omalizumab), que reconoce las IgE y disminuye su nivel en sangre. El virus sincitial respiratorio provoca una disminución en la capacidad respiratoria, el anticuerpo monoclonal que ha demostrado ser efectivo contra este virus es el Synagis (Palavizumab).<sup>12</sup>

La prevención del rechazo agudo de riñón e hígado es otro de los campos en los que se pueden utilizar los anticuerpos monoclonales como tratamiento inmunológico.<sup>13</sup> Existen cuatro AcM que han finalizado su fase de desarrollo clínico y tres de ellos han recibido la

aprobación por la Agencia Europea del Medicamento, y serán comercializados próximamente para la prevención de migraña: erenumab, fremanezumab y galcanezumab.<sup>14</sup>

Actualmente, las combinaciones de drogas antirretrovirales son extremadamente eficaces para contener la replicación viral y restablecer la función inmunológica de los pacientes infectados con HIV-1. Sin embargo, las mismas no son capaces de eliminar por completo al virus del organismo. En este sentido, los resultados de algunas investigaciones demuestran que, además de bloquear la infección de las células blanco y contener la replicación viral aguda, los anticuerpos monoclonales son capaces de potenciar la respuesta endógena de los pacientes infectados y promover la eliminación de aquellas células infectadas que constituyen el reservorio viral.<sup>15</sup>

Con lo anteriormente descrito podemos afirmar que las aplicaciones de los anticuerpos monoclonales son muy amplias en la medicina, son diversas las enfermedades tratadas con esta técnica y su efectividad hace que se estudien cada día mas formas de uso para estos anticuerpos.

### **Anticuerpos monoclonales: ejemplos cubanos**

Al igual que en el resto de la comunidad científica internacional, la disponibilidad de los anticuerpos monoclonales en Cuba ha propiciado una serie de proyectos de investigación relacionados a la producción y uso de estos anticuerpos.

Por ejemplo, el rituximab integra la primera generación de anticuerpos monoclonales anti CD20 que se utiliza como terapia biológica en los síndromes linfoproliferativos crónicos de estirpe B, en enfermedades autoinmunes y en otras entidades donde hay proliferación de linfocitos B. Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se obtiene por ingeniería genética, con eficacia y seguridad probadas, y que se puede usar como monoterapia o combinado con quimioterapia. Las indicaciones terapéuticas más conocidas incluyen: tratamiento de pacientes con LNH folicular en estadios III o IV, en combinación o no con otras terapias y fármacos, en tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica en combinación con quimioterapia, en pacientes con artritis reumatoide en combinación con otros fármacos. Este anticuerpo se ha usado en otras enfermedades hematológicas con resultados alentadores, como es del LNH del manto, en el linfoma de

Hodgkin con predominio linfocítico nodular en recaída, en la púrpura trombocitopénica inmune, en la enfermedad de Waldeström, en la leucemia de células peludas, para la prevención de la recurrencia en la púrpura trombocitopénica trombótica, en la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos y en la hemofilia adquirida, entre otras. Existen otras enfermedades no hematológicas en las que se requiere de una depleción de los linfocitos B, por lo que el uso del rituximab es efectivo, como por ejemplo: esclerosis múltiple y la diabetes Mellitus tipo I con alergia a la insulina.<sup>16</sup>

Además cabe señalar su uso en ensayos de laboratorio como muestra el siguiente ejemplo. Es necesario explicar que los serogrupos A, B, C, W, Y y X de *Neisseria meningitidis* (Nm) son los principales responsables de la enfermedad meningocócica y contra ellos fue dirigido el desarrollo de vacunas para la prevención de la enfermedad. El Instituto Finlay ha desarrollado vacunas antimeningocócicas polisacáridicas contra los serogrupos A, C, W, Y y X. En el desarrollo de estas vacunas, el ensayo de identidad constituye un requisito obligatorio para la liberación final del producto. Este ensayo se realiza mediante la técnica Dot Blot, utilizando anticuerpos policlonales comerciales; sin embargo, el Instituto Finlay cuenta en este momento con una plataforma de anticuerpos monoclonales contra los cinco polisacáridos de Nm.<sup>17</sup> El uso de anticuerpos monoclonales para la realización de este ensayo de identidad demuestra la alta preparación cubana en materia de anticuerpos monoclonales. En relación al uso diagnóstico de los AcM en Cuba podemos citar varios ejemplos, sobre todo en pesquisa neonatal. Cabe señalar que los errores innatos del metabolismo generalmente no producen síntomas clínicos en el momento del nacimiento, sino marcadores elevados que posibilitan su detección mediante programas de pesquisa neonatal. La obtención de anticuerpos monoclonales contra marcadores de dichas enfermedades resulta esencial para el desarrollo y la mejora de los métodos de pesquisa neonatal para enfermedades como la hiperplasia adrenal congénita, el hipotiroidismo congénito y la fibrosis quística.<sup>18</sup> Con el AcM 9D5H5 unido a la fase sólida y el 4C9E11 conjugado con fosfatasa alcalina se puede normalizar un ensayo UMELISA® tipo sándwich para el diagnóstico neonatal de la fibrosis quística en Cuba.<sup>19</sup>

La biotecnología cubana avanza en materia de anticuerpos monoclonales. Con la experiencia ganada en la materia se van produciendo cada vez más anticuerpos monoclonales cubanos con probada eficacia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

### **Uso terapéutico frente a la Covid-19**

El impacto que ha tenido la pandemia de Covid-19 en todos los ámbitos ha llevado a la búsqueda de diferentes tratamientos farmacológicos entre ellos el uso de los anticuerpos monoclonales.

El síndrome de liberación de citocinas (SLC) es una complicación severa que se desarrolla en los pacientes con COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). El reconocimiento del virus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) por parte del sistema inmunológico provoca una liberación excesiva de citocinas a través de la activación de la inmunidad innata y adaptativa. Esta liberación de moléculas proinflamatorias como interleucina(IL) 2, 6, 7, y 10, factor estimulador de colonia de granulocitos (MIP1A) y proteína de quimioatracción de monocitos (MCP-1) ocasiona un daño severo a la superficie epitelial del alveolo pulmonar y el desarrollo de un estado inflamatorio sistémico severo que se asocia a mayor gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19.<sup>20</sup>

El tocilizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG-1, con la capacidad de unirse a los diferentes receptores de IL-6 de membrana y soluble, y producir un bloqueo de la transducción de señales mediadas por IL-6. El uso de este fármaco está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la enfermedad de Castleman y la arteritis de células gigantes. En pacientes graves con COVID-19, el tocilizumab ha mostrado resultados alentadores al disminuir el estado hiperinflamatorio de los pacientes con SLC.<sup>21</sup>

El itolizumab es otro de los anticuerpos monoclonales que se ha empleado en el manejo terapéutico de los pacientes en estado grave y crítico con Covid-19. El itolizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG-1 anti-CD6 producido por el Centro de Inmunología Molecular de La Habana, Cuba. Este anticuerpo se dirige selectivamente al receptor CD6, un marcador expresado por las células T que participa en la coestimulación,

adhesión y maduración de estas células. Al unirse a este receptor regula negativamente la activación de células T y reduce la síntesis de citocinas proinflamatorias y la infiltración de células T en los sitios de inflamación. Según resultados preliminares del estudio cubano No. RPCEC00000311 del Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, la administración de itolizumab en pacientes ancianos ha logrado una reducción de los niveles de IL-6 en los pacientes graves y críticos; y a su vez, ha logrado estabilizar estos niveles en pacientes con enfermedad moderada.<sup>22</sup> El Bamlanivimab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína espiga del SARS-CoV-2, diseñado para bloquear la adhesión y la entrada del virus en las células humanas. En Estados Unidos se autorizó su uso de emergencia para el tratamiento de la enfermedad pero finalmente los estudios no mostraron resultados concluyentes acerca de su efectividad real, incluso en varias guías de tratamiento no se recomienda su uso.<sup>23</sup> Otros anticuerpos monoclonales han sido objeto de investigaciones para su uso como tratamiento ante la Covid-19 pero los resultados no se muestran significativos.

Diversas cuestiones quedan aún por esclarecer con respecto al tratamiento con anticuerpos monoclonales ante la Covid-19, como son: el esclarecimiento de un consenso para el diagnóstico del SLC en los pacientes con COVID-19, así como del beneficio de la administración temprana de estos tratamientos en pacientes de alto riesgo a desarrollar complicaciones. Se debe comprobar la efectividad del tratamiento combinado con los agentes antivirales, evaluar los posibles biomarcadores para la evaluación del riesgo de complicaciones y de respuesta al tratamiento con estos fármacos. Y aunque se ha demostrado la utilidad de la IL-6 para la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones, este no parece ser suficiente.<sup>21</sup> El empleo de anticuerpos monoclonales en pacientes que desarrollan el SLC a causa de la COVID-19 aún está en estudio, es por ello que se hacen necesarias nuevas investigaciones que demuestren eficacia y seguridad en el uso de estos.

### **Su uso con precaución**

Ante la administración de anticuerpos monoclonales se debe tener en cuenta las reacciones adversas que estos pueden provocar, tales como: liberación masiva de citoquinas, reacciones de hipersensibilidad, aumento de infecciones adquiridas en la

comunidad, aparición de infecciones oportunistas, desarrollo de neoplasias, desarrollo de anticuerpos neutralizantes, desarrollo de respuestas inmunológicas paradójicas.<sup>24</sup> Al margen de la información que se ha revisado para el presente artículo, podemos resumir que los anticuerpos monoclonales son un grupo de fármacos muy eficaces, pero no exentos de efectos secundarios que pueden ser muy graves. En cuanto a la aparición de efectos secundarios, estos los podemos clasificar en: reacciones que ocurren durante la infusión o inmediatamente después; infecciones, tanto adquiridas en la comunidad como oportunistas; reactivación o desarrollo de fenómenos autoinmunes, incluyendo la producción de anticuerpos neutralizantes, y aparición de neoplasias.

## **CONCLUSIONES**

El uso de los anticuerpos monoclonales representa una de las estrategias terapéuticas más exitosas para pacientes con neoplasias, tanto hematológicas como de tumores sólidos. Además presentan la ventaja de provocar menos efectos adversos que los agentes quimioterapéuticos tradicionales.

Además son utilizados en el diagnóstico de enfermedades como la fibrosis quística o el hipotiroidismo congénito en neonatos, son por otra parte empleados para diversas investigaciones en laboratorios.

Más recientemente se ha probado su efectividad en el tratamiento de pacientes con complicaciones a causa de padecer la COVID-19.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Ortiz Hidalgo C. Brief note on the history of inmunohistoquímica. Rev. Patol. [Internet] 2018 [citado 20 ene 2021] abr; 56(2):46-59. Disponible en: [www.revistapatologia.com](http://www.revistapatologia.com)
2. Childs G.V. History of Inmunohistochemistry. Pathobiol. Hum. Dis. Elsevier Science Publishers 2014: 3775-3796. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/267751939>
3. Gutiérrez Rodríguez N. La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales y sus derivados. 2016: 0215-6890. Disponible en: <https://repositorios.unican.es/xmlui/handle/10902/8771>
4. Torres Villasante A. Anticuerpos recombinantes como herramientas en neurobiología: producción y caracterización de anticuerpos monoclonales recombinantes para detectar proteínas sinápticas. Tesis de grado en biotecnología. 2020. Universidad Politécnica de Valencia. Disponible en: <https://m.riunet.upv.es/handle/10251/149624?show=full>
5. Bencomo-Hernández AA, Dra. María E. Alfonso-Valdés, Rivero-Jiménez R.A., SosaGonzález L.C. Desarrollo de la Inmunohematología en el Instituto de Hematología e Inmunología. Rev Cub de Hemat [internet].2011 [citado 20 ene 2021]:27(1)109-118. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php>

6. Rojas W., Anaya J-M., Aristizábal B., Cano L.E., Gómez L.M., Lopera D. Inmunología de Rojas. 17ª ed. Medellín, Colombia. Corporación para Investigaciones Biológicas; 2015.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 9th ed. San London: Elsevier; 2017.
8. Bermúdez Carvajal K., Hidalgo Carrillo G., Acle Sánchez Y, Mora Román K. Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y su uso como terapia anticancerígena. REV. MÉD. DE LA UNIV. CR. [Internet] 2019 [citado 20 ene 2021] 13(1). Disponible en: [www.revistamedica.ucr.ac.cr](http://www.revistamedica.ucr.ac.cr)
9. Peña Y, Perera A, Batista JF. Inmunogammagrafía y radioinmunoterapia en Cuba: experiencias con anticuerpos monoclonales marcados para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer (1993–2013). MEDICC Rev. 2014 Jul-Oct; 16 (3-4). Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=29&id=379&a=vahtml>
10. Langjahr PI, Sotelo P. Presente y futuro de los anticuerpos recombinantes terapéuticos. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. [Internet] 2016 [citado 20 ene 2021]; 14(2):110-21. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-869081>
11. Martínez Téllez G, Torres Rives B, Alexis Gómez J, Prada Hernández DM, Sánchez Rodríguez V. Eficacia diagnóstica de anticuerpos antipeptidos citrulinados de segunda y tercera generaciones para la artritis reumatoide. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2018 [citado 20 ene 2021]; 17(4):540-554. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2192>
12. Hontiyuelo Ibáñez L, Fernández Salim M. Indicaciones de los anticuerpos monoclonales y la intervención de enfermería. Escuela de Enfermería de Palencia “Dr. Dacio Crespo” GRADO EN ENFERMERÍA Curso académico (2016-17) Trabajo Fin de Grado. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/28595>
13. Soler Noda G., Romero Díaz Y., Bencomo Hernández A. Anticuerpos antiplaquetarios en pacientes cubanos en espera de trasplante renal. Rev. Cub.

Hematol. [Internet] 2019 [citado 20 ene 2021]; 35(1):e894. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086402892019000100005&Ing=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892019000100005&Ing=es).

14. Santos Lasaosa S., Irimia P. Recomendaciones de uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la migraña del grupo de consenso de Navarra y Aragón. An. Sist. Sanit. Navar. [Internet] 2019 [citado 20 ene 2021]; 42 (2): 235-238

Disponible en: <https://doi.org/10.23938/ASSN.0640>

15. Jaworski JP. Nueva terapia con anticuerpos monoclonales permitiría eliminar el reservorio del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1). MEDICINA (B. Aires) [Internet] 2017 [citado 20 ene 2021]; 77(1): 77-77. Disponible en:

[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802017000100015&Ing=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802017000100015&Ing=es)

16. Espinosa Estradal E.E.; Ramón Rodríguez L.G; Izquierdo Canol L.; Ávila Cabrera O.M.; Hernández Padrón C.; Espinosa Martínez E. Rituximab: historia, farmacología y perspectivas. Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet] 2010 [citado 20 ene 2021] 26(1)186-197 Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892010000300002&Ing=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000300002&Ing=es)

17. González-Aznar E., Otero-Alfaro O., Cabrera-Blanco O., Ramírez-Bencomo F., Fajardo-Sánchez A., Mandariote-Llanes A., Cuello-Pérez M. Evaluación de los anticuerpos monoclonales anti polisacáridos capsular de Neisseria meningitidis serogrupos A, C, Y, W, X para su uso en los ensayos de identidad. VacciMonitor [internet] 2015 [citado 20 ene 2020];24(2):64-70 Disponible en:

[www.vaccimonitor.finlay.edu.cu](http://www.vaccimonitor.finlay.edu.cu)

18. Morejón García G., García de la Rosa I., Feal Carballo S. Anticuerpos monoclonales para la pesquisa neonatal de enfermedades heredometabólicas. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [internet] 2029 [citado 20 ene 2021] 9(3) 204-205.

Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/344777348>

19. Morejón-García G., Feal-Carballo S, Stable-Vernier IC, García-de la Rosa I, LafitaDelfino Y, Castells-Martínez A, Quintana-Guerra JM, Hernández-Pérez L, Pupo-Infante M, González-Reyes EC. Obtención y caracterización de anticuerpos

monoclonales antitripsina humana para el diagnóstico de la fibrosis quística. Rev. Cub. Hemat. [Internet]

2017 [citado 20 ene 2021] 33. Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/777>

20. Giamarellos Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Koulouris N, Gogos C, Koutsoukou A. Complex immune dysregulation in Covid-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host & Microbe [internet] 2020 [citado 20 ene 2021] 27 (6); 9921000, Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>.

21. Soriano-Lorenzo J. Empleo de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas en pacientes con COVID-19. SPIMED [Internet].

2021 [citado: fecha de acceso];2(1):e38. Disponible en: <http://revspimed.sld.cu/index.php/spimed/article/view/38>

22. Díaz Y, Ramos-Suzarte M, Martín Y, Calderón NA, Santiago W, Viñet O, et al. Use of a humanized anti-CD6 monoclonal antibody in elderly patients with moderate COVID-

19. medRxiv [Internet]. 2020 [citado 16 ene 2021].

Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.07.24.20153833>

23. Galarraga F., Castro M., Viroga S. Actualización sobre el uso de anticuerpos monoclonales en Covid 19. Boletín Farmacológico [Internet]. 2021 [citado 20 febrero 2022]. Abr; 12(1). Disponible en:

[https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com\\_content&task=view&id=275&Itemid=89](https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=275&Itemid=89)

24. Casanova Estruch B. Perfil de seguridad y aspectos prácticos a tener en cuenta en la administración de anticuerpos monoclonales. Elsevier [internet] 2010 [citado 18 ene 2021] Disponible en: [www.elsevier.es/neurologia](http://www.elsevier.es/neurologia)