



TERAPIA BIOLÓGICA: ANTICUERPOS MONOCLONALES

Emma Zardaín Tamargo, CIM

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) son glicoproteínas muy específicas que el organismo produce en respuesta a un antígeno, constituyendo la inmunidad humoral. Los linfocitos B al entrar en contacto con una sustancia extraña o patógeno, producen anticuerpos que identifican y se unen de forma específica a los antígenos. Como consecuencia de esta unión, se activan otra serie de mecanismos del sistema inmune que finalmente provocan la eliminación del antígeno.

Se conocen cinco clases de anticuerpos (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM). A nivel molecular, todos contienen dos pares de cadenas peptídicas, dos ligeras y dos pesadas, formando una Y, con regiones constantes (dominio Fc) y variables (dominio Fab, de "fragment antigen binding"). En las regiones constantes la secuencia de aminoácidos es igual para todos los anticuerpos de una misma clase y de ella depende la funcionalidad del anticuerpo (activación del complemento, interacción con células efectoras etc). Las regiones variables son el lugar de unión con el antígeno y las que permiten al anticuerpo reconocer los determinantes antigénicos específicos o epitopos.

Los distintos grupos o clones de linfocitos B producen diferentes anticuerpos con afinidad antigénica diferente. Los anticuerpos monoclonales (AcM) se caracterizan por su alta afinidad y especificidad para unirse al antígeno que reconocen. Un **anticuerpo monoclonal** es específico de un solo epitopo y proviene de una población de células idénticas (un único clon celular).

Origen y nomenclatura¹⁻³

En 1975 se desarrolló la tecnología del hibridoma, fusionando un linfocito B con una célula de mieloma capaz de reproducirse indefinidamente, lo que permitió producir poblaciones homogéneas de AcM frente a un antígeno único.

Anticuerpos monoclonales murinos: Fueron los primeros obtenidos, a partir de hibridomas de ratón.

Anticuerpos monoclonales quiméricos: tienen los dominios variables completos de origen animal unidos contiguamente con las regiones constantes de

origen humano (ej. Fc humano y Fab de ratón).

Los *anticuerpos monoclonales humanizados* tienen las regiones constantes de origen humano unidas a dominios variables que contienen segmentos de origen animal y de origen humano intercalados.

Los *AcM totalmente humanos* se obtienen por tecnología de ADN recombinante y ya no contienen fragmentos de origen animal, siendo poco inmunógenos.

En 1989 la OMS acordó normas para nombrar los anticuerpos monoclonales, que permitieran asignar denominaciones comunes internacionales (DCI) relacionadas con su origen. Desde entonces se ha seguido actualizando la normativa que establece que las DCI se componen de un prefijo elegido al azar para que el nombre sea distintivo y eufónico, unas raíces A y B y el sufijo **-mab**, común a todos ellos y derivado de su nombre en inglés (**monoclonal antibody**). Esta terminación **-mab** es aplicable a todos los productos que contienen un dominio variable de Ig que se une a la diana terapéutica definida. Por su parte, la raíz B indica la especie en la que se basa la secuencia de la Ig:

a- rata

axo- (pre-raíz) rata/ratón

e- hamster

i- primate

o- ratón

u- humano

xi- quimérico

-xizu- (bajo discusión) quimérico/humanizado

zu- humanizado

En el caso de AcM conjugados o radiomarcados, se añade una segunda palabra para designarlo. Así en el caso de un AcM pegilado, la DCI consta de dos palabras, la primera describe el AcM y la segunda es "pegol" o similar, ej. certolizumab pegol.

Aplicaciones terapéuticas^{1,4-6}

Los AcM se utilizan en el tratamiento de múltiples enfermedades, sobre todo en oncología y enfermedades autoinmunes (psoriasis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide -AR-, enfermedad inflamatoria

intestinal ...). Otras aplicaciones incluyen la prevención del rechazo en el trasplante de órganos (basiliximab), enfermedades cardiovasculares como angina o infarto agudo (abciximab) o trastornos de la mácula (ranibizumab, bevacizumab intravítreo).

La obtención de nuevos AcM depende del progreso de la investigación que, por un lado, identifica nuevas dianas terapéuticas y por otro permita obtener fármacos con la máxima especificidad.

Los AcM más antiguos, de origen murino, plantean problemas derivados de su mayor capacidad inmunógena, que limita la administración reiterada, y de la baja efectividad, debido a que su región constante no interacciona perfectamente con las células efectoras humanas. En 1986 se autorizó el primer AcM, *muromonab*, para el tratamiento a corto plazo del rechazo agudo de órgano transplantado. Su capacidad para provocar anafilaxia generando anticuerpos antimurinos humanos (*human anti-mouse antibody* –HAMA-) restringió su uso, y promovió la búsqueda de técnicas de obtención de anticuerpos cada vez más parecidos a los humanos.

En cuanto a los ligandos de los AcM o *dianas terapéuticas*, pueden ser citoquinas (interleucinas, factor de necrosis tumoral) otros anticuerpos (IgE), receptores celulares de superficie (de plaquetas, de linfocitos, etc), factores de crecimiento (factores de crecimiento del endotelio vascular –VEGF-, factor de crecimiento epidérmico humano –HER2-, etc), antígenos virales (antígeno A de la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial –VRS-). Una de las más utilizadas es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Esta citoquina producida por monocitos y macrófagos, es una parte fundamental de la reacción inmune. Actúa incrementando el transporte de leucocitos a la zona inflamada y contribuyendo a los mecanismos moleculares que inician y amplifican la reacción inflamatoria. Por ello, los AcM que lo bloquean (infliximab, certolizumab pegol, adalimumab, golimumab) reducen la respuesta inflamatoria y sirven para tratar enfermedades como la AR, la espondilitis anquilosante, la psoriasis o la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

En oncología se utilizan AcM con variadas estrategias: como vectores de antineoplásicos o de radioisótopos (ibritumomab tiuxetan Ytrio90) para concentrar el efecto sobre las células malignas, dirigidos contra factores de crecimiento angiogénicos y vasculogénicos para evitar la vascularización del tumor e inhibir su crecimiento (bevacizumab, cetuximab); o contra receptores expresados en las células tumorales (rituximab, alemtuzumab, tocilizumab, trastuzumab). En el caso de *denosumab*, el anticuerpo humano recién comercializado para la osteoporosis, el objetivo es el RANKL (ligando del receptor del activador del factor nuclear Kappa B –RANK–), expresado en los osteoblastos. El RANKL permite la formación, diferenciación y supervivencia de los osteoclastos. El exceso de RANKL aumenta la resorción ósea, pro-

duciendo pérdida de hueso. El denosumab se une al RANKL e impide la activación de su receptor RANK en la superficie de los osteoclastos y de sus precursores, disminuyendo la resorción ósea.

Limitaciones y riesgos⁶⁻¹⁶

Los AcM terapéuticos comparten una limitación importante, referida a la necesidad de administración parenteral, que conlleva riesgos específicos. También hay que tener en cuenta que son medicamentos muy caros, en parte por su complejo desarrollo y fabricación y por la dificultad de obtener y comercializar biosimilares.

Estos fármacos producen *efectos adversos* de tipo inmunológico como hipersensibilidad (anafilaxia aguda, enfermedad del suero, generación de anticuerpos específicos) y otros relacionados con las dianas terapéuticas de cada uno, como infecciones (reactivación de tuberculosis o virus latentes, infecciones oportunistas), neoplasias o enfermedades autoinmunes y daños en órganos específicos, como la cardiotoxicidad que provocan algunos.

El sistema inmunitario tiene una función clave en la protección del organismo frente a las infecciones y la oncogénesis. Por ello, los AcM inmunomoduladores que reducen la función inmunitaria por la inhibición de células T, la interferencia en la función de citoquinas o la depleción de linfocitos B, pueden provocar infecciones oportunistas o reactivación de gérmenes latentes. A su vez, el desarrollo de tumores podría deberse a proliferación de virus oncogénicos y/o la alteración de los sistemas de identificación y eliminación de células malignas.

Con la progresiva introducción en terapéutica de AcM han empezado a emerger problemas de seguridad a veces mortales. Se han retirado o suspendido de comercialización algunos (muromonab, efalizumab –Raptiva®, daclizumab –Zenapax®–), y se han emitido múltiples avisos de farmacovigilancia por el riesgo de reacciones graves como leucoencefalopatía multifocal progresiva (efalizumab, natalizumab, rituximab), anafilaxia aguda mortal (tocilizumab), reacciones a la perfusión mortales (belimumab, rituximab), empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (infliximab), entre otros.

La exclusiva unión a dianas terapéuticas que a su vez son especie-específicas, hace que los ensayos preclínicos de toxicidad de los AcM requieran estrategias no convencionales para realizar una evaluación suficientemente extensa que disminuya los riesgos de la administración en humanos. Los organismos gubernamentales reguladores deben definir requerimientos adecuados para evaluar estos fármacos tan peculiares. Finalmente, conviene recordar que muchos de ellos han sido autorizados por procedimientos acelerados (habilitados para fármacos indicados en enfermedades graves que no tienen tratamiento disponible) que dependen del conocimiento obtenido postcomercialización para establecer la eficacia y la seguridad a largo plazo.

Medicamentos anticuerpos monoclonales. Dispensación.

Actualmente, a excepción de **Prolia®** (denosumab) recientemente comercializado, todos los AcM disponibles en España están calificados como medicamen-

tos de uso hospitalario, dispensables exclusivamente en hospitales. En cualquier caso, son medicamentos de reciente introducción en terapéutica, y por lo tanto, requieren extremar el control para detectar y prevenir efectos adversos, ejerciendo una farmacovigilancia cuidadosa.

Origen (nomenclatura)	Principio activo	Nombre comercial	Diana terapéutica	Indicaciones	Dispensación
<i>Murino</i> -a- , -o- Conjugado radiomarcado	Ibritumomab tiuxetan ⁹⁰ Y	Zevalin®	CD20 Antígeno de superficie de linfocitos B	Ciertos tipos de linfoma, previo tratamiento con rituximab.	Hospitalaria H
<i>Quimérico</i> -xi-	Abciximab	Reopro®	Gp IIb/ IIIa Receptor de superficie plaquetario	Intervención coronaria percutánea y angina inestable	Hospitalaria H
	Basiliximab	Simulect®	CD25 Antígeno de superficie de linfocitos T	Trasplante renal	Hospitalaria H
	Cetuximab	Erbitux®	EGFR*	Diversos tipos de cáncer	Hospitalaria H
	Infliximab	Remicade®	TNF- α	AR, espondilitis anquilosante. Psoriasis. Enf. inflamatoria intestinal.	Hospitalaria H
	Rituximab	Mabthera®	CD20	Linfomas, leucemia linfática crónica. AR	Hospitalaria H
<i>Humanizado</i> -zu-	Alemtuzumab	MabCampath®	CD52 Antígeno de superficie de linfos B y T	Leucemia linfocítica crónica de células B.	Hospitalaria H
	Bevacizumab	Avastin®	VEGF	Diversos tipos de cáncer.	Hospitalaria H
<i>Conjugado pegilado</i>	Certolizumab pegol	Cimzia®	TNF- α	AR	Hospitalaria H
	Eculizumab	Soliris®	C5 Proteína del complemento	Hemoglobinuria paroxística nocturna. Síndrome hemolítico urémico atípico.	Hospitalaria H
	Natalizumab	Tysabri®	α 4 integrina	Esclerosis múltiple	Hospitalaria H
	Omalizumab	Xolair®	R IgE	Asma por IgE	Hospitalaria H
	Palivizumab	Synagis®	Ag A del VRS	Infección pediátrica por VRS	Hospitalaria H
	Ranibizumab	Lucentis®	VEGF Factor de crecimiento endotelial vascular	Degeneración macular, edema macular.	Hospitalaria H
	Tocilizumab	Roactemra®	R IL6 Receptores de interleucina	AR, artritis idiopática juvenil sistémica	Hospitalaria H
	Trastuzumab	Herceptin®	HER2	Cáncer de mama, cáncer gástrico.	Hospitalaria H
<i>Humano</i> -u-	Adalimumab	Humira®	TNF- α	AR, artritis idiopática juvenil sistémica, psoriasis, enf. inflamatoria intestinal.	Hospitalaria H

Origen (nomenclatura)	Principio activo	Nombre comercial	Diana terapéutica	Indicaciones	Dispensación
Humano -u-	Belimumab	Benlysta®	BLYS Proteína estimuladora de linfos B (soluble)	Lupus eritematoso sistémico	Hospitalaria H
	Canakinumab	Ilaris®	IL-1 beta	Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)	Hospitalaria H
	Denosumab	Prolia®	RANKL	Osteoporosis	Con receta R
	Golimumab	Simponi®	TNF- α	AR /espondilitis anquilosante	Hospitalaria H
	Panitumumab	Vectibix®	EGFR*	Cáncer colorrectal metastásico.	Hospitalaria H
	Ustekinumab	Stelara®	IL-12/23 Interleucinas	Psoriasis	Hospitalaria H

* EGFR= Receptor del Factor de Crecimiento Epidémico

Bibliografía

- Ruiz G, Moreno M, López M, Vega M. *Anticuerpos monoclonales terapéuticos*. Madrid; 2007. Genoma España/FUAM. Disponible en: http://www.gen-es.org/assets_db/publications/documents/pub_77_d.pdf. Acceso 26-IV-12.
- del Arco Ortiz de Zarate J. *Anticuerpos monoclonales*. *Sendagaiak* 2009;22(3): 9-11.
- International Nonproprietary Names. *Nomenclature for monoclonal antibodies*. *WHO Drug Information*. 2009;23(3): 195-9.
- García Ramos SE, García Poza P, Ramos Díaz F. *Utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales*. *Ars Pharm*. 2011; 52(3): 46-57.
- Factsheet – MABs / cytokine modulators / Anti-TNF agents and more. 2012. Disponible en: <http://www.2020selection.co.uk/images/pdfs/mabs.pdf>. Acceso 3-5-2012
- Erviti López J. *Medicamentos biotecnológicos y cáncer: no es oro todo lo que reluce*. *BIT Farma*. 2011; 19(4): 45-64.
- Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. *The safety and side effects of monoclonal antibodies*. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010; 9:325-38.
- Vogel WH. *Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management*. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2009;14(2):E10-E21.
- Salvana1 EMT, Salata1 RA. *Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules*. *Clinical Microbiology Reviews*. 2009; 22(2): 274–290. Disponible en: <http://cmr.asm.org/content/22/2/274.full.pdf+html>. Acceso 3-5-2012.
- Agencia Española del Medicamento. *Comunicación sobre riesgos de medicamentos*. Ref: 2002/01 *Infliximab (Remicade®)*. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/NI_2002-01_infliximab-remicade_PS.htm. Acceso 23-5-2012
- AEMPS. *Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios*. Ref: 2009/03. 19 de febrero de 2009. *Suspensión de comercialización efalizumab (Raptiva®)*. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/docs/NI_2009-03_raptiva.pdf. Acceso 3-5-2012.