

**Temas de interés en Salud Humana que se están abordando en la
Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica del Centro de Investigación
y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.**

COMPILADOR:
Dr. Abel Gutiérrez Ortega
Investigador Titular C
Director de la Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de
Jalisco, A.C.

Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C.
Normalistas 800, Colinas de la Normal, Guadalajara, Jalisco, México, C.P. 44270
2019
ISBN: 978-607-98348-7-6

AUTORES:

M.C. Flor Yohana Flores Hernández
Investigadora Asociada C
Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco,
A.C.
Tel. (33) 33455200 ext. 1328
Correo electrónico: fflores@ciatej.mx

Dr. Mario Alberto Flores Valdez
Investigador Titular C
Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco,
A.C.
Tel. (33) 33455200 ext. 1301
Correo electrónico: floresv@ciatej.mx

I.B.T. Roger Iván Gil Soto
Estudiante adscrito al Programa de Maestría en Innovación Biotecnológica
Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco,
A.C.
Correo electrónico: rogil_al@ciatej.edu.mx

Dr. Abel Gutiérrez Ortega
Investigador Titular C
Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco,
A.C.
Tel. (33) 33455200 ext. 1630
Correo electrónico: aortega@ciatej.mx

CONTENIDO:

Prólogo	pág.	5
Algunas aplicaciones de la terapia celular Flor Yohana Flores Hernández		6
Investigación para mejorar la atención a la comorbilidad tuberculosis-diabetes: nuevas vacunas y métodos de detección Mario Alberto Flores Valdez		12
Anticuerpos biespecíficos: la nueva generación de anticuerpos terapéuticos Abel Gutiérrez Ortega y Roger Iván Gil Soto		20

PRÓLOGO

La Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C. (CIATEJ) está conformada por 22 integrantes con un alto grado de especialización que realizan proyectos de investigación y desarrollo, así como la prestación de servicios, con una fuerte orientación a atender las necesidades en el país que están relacionadas con la salud humana y animal, empleando tecnología avanzada para ello. Las temáticas que atiende la Unidad son muy diversas, pero todas transitan en torno a cuatro ejes de investigación, desde cómo tratar o corregir una enfermedad, cómo detectarla de manera oportuna y sencilla, hasta cómo prevenirla:

1. Desarrollo y evaluación de vacunas y compuestos inmunomoduladores.
2. Desarrollo y validación de pruebas de diagnóstico molecular.
3. Desarrollo y evaluación de productos con potencial terapéutico.
4. Ingeniería biomédica de medicamentos biotecnológicos e ingeniería de tejidos.

En esta compilación, se presentan tres temas en un lenguaje sencillo y accesible para los lectores que están interesados en temas relacionados con la salud humana: tuberculosis y diabetes, anticuerpos biespecíficos y células troncales. Estos son temas que estamos abordando desde distintos ángulos en la Unidad. Estamos seguros que que esta compilación contribuirá a la apropiación social del conocimiento.

Dr. Abel Gutiérrez Ortega
Investigador Titular C
Director de la Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica
CIATEJ

Anticuerpos biespecíficos: la nueva generación de anticuerpos terapéuticos

Abel Gutiérrez Ortega y Roger Iván Gil Soto

Palabras clave: sistema inmune adaptativo, región variable de anticuerpo, hibridoma, anticuerpo monoclonal, tratamiento.

El progreso que se ha dado en el campo de la medicina ha tenido, indudablemente, un impacto muy positivo en la calidad y expectativa de vida de los seres humanos, con lo que hoy en día se cuenta con moléculas para el tratamiento de diversas enfermedades crónico-degenerativas, como la diabetes y el cáncer. Dentro de estas moléculas, se encuentran los anticuerpos monoclonales.

¿Qué es un anticuerpo?

Un anticuerpo, como los que se emplean para tratamiento, es una proteína proveniente del sistema inmune adaptativo, formada por cuatro cadenas proteicas: dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, siendo las cadenas pesadas y ligeras idénticas entre sí. El anticuerpo se asemeja a la letra Y y en cada brazo (formado por una porción de cadena pesada y ligera y conocido como región variable) se da la unión específica a la molécula diana o blanco. A fin de cuentas, dada esta simetría, cada brazo se unirá a la misma molécula (Figura 1). Imaginemos que estos brazos pueden variar tanto entre un anticuerpo y otro que son capaces de reconocer una enorme cantidad de moléculas blanco. Tales moléculas blanco pueden estar en la superficie de una célula tumoral, por ejemplo.

El inicio de los anticuerpos terapéuticos.

La tecnología de los “hibridomas”, desarrollada por el alemán Georges Köhler y el argentino César Milstein y dada a conocer en 1975 (que por cierto, les valió ser

galardonados por el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1984) fue el primer paso para el empleo de los anticuerpos con fines terapéuticos. Sin entrar en detalles, podemos decir que un hibridoma es una célula inmortal generada en el laboratorio que se puede multiplicar y es capaz de producir muchas copias de un solo anticuerpo. Al anticuerpo producido por un hibridoma se le denomina “anticuerpo monoclonal”. Es también importante mencionar que en la etapa inicial de la obtención del hibridoma era indispensable el uso de ratones. Con unas ligeras modificaciones a la tecnología de los hibridomas, surgieron los primeros anticuerpos monoclonales terapéuticos, como el bevacizumab, trastuzumab y rituximab para tratar pacientes con cáncer colorectal, de mama y linfoma no Hodgkin, respectivamente.

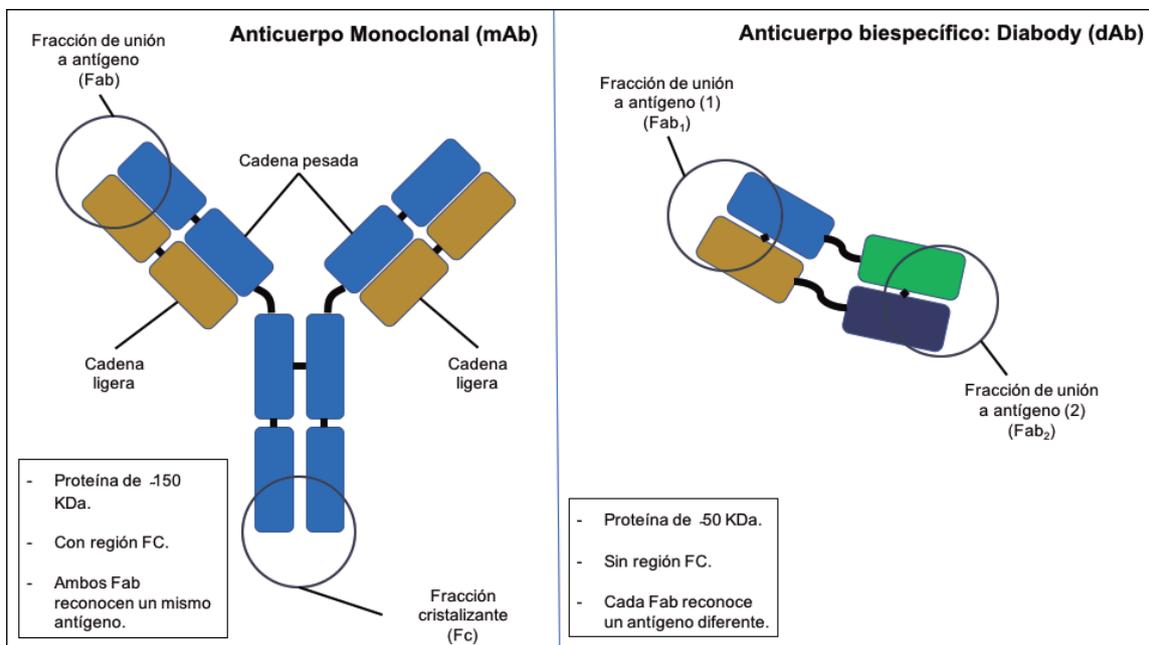


Figura 1. Estructura de un anticuerpo monoclonal convencional y un anticuerpo monoclonal biespecífico.

Modo de acción de los anticuerpos terapéuticos.

Los anticuerpos terapéuticos utilizan distintos caminos para lograr su efecto:

1. Pueden activar la muerte de una célula cancerosa.
2. Bloquean receptores que se encuentran en la superficie de la célula maligna y que reconocen factores que les permiten seguir dividiéndose.
3. Después de unirse a la molécula diana en la célula maligna, se pueden apoyar de un par de mecanismos del sistema inmune de la misma persona que recibe el tratamiento:

a) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), que consiste en reclutar células del sistema inmune, como monocitos y macrófagos que atacan a la célula maligna.

b) citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), reclutando proteínas del sistema inmune que provocan daño en la célula maligna.

La llegada de los anticuerpos biespecíficos

En un anticuerpo biespecífico, cada uno de sus brazos es capaz de unirse a una molécula distinta de forma específica (Figura 1). La tecnología para elaborar estos anticuerpos biespecíficos se ha refinado tanto que incluso su forma ha cambiado en comparación con los primeros anticuerpos monoclonales, a tal grado que algunos de ellos tienen más de dos brazos. Además, el uso de la tecnología de los hibridomas para obtener los anticuerpos ha sido reemplazada por el uso de grandes bibliotecas prefabricadas (que permiten encontrar un nuevo anticuerpo en menor tiempo, prescindiendo de un ser vivo) y por células mucho más eficientes que los hibridomas para producir el anticuerpo en grandes cantidades (Figura 2). Esta

nueva generación de anticuerpos hace más específico el tratamiento, atacando más de un blanco en la célula que desea eliminar, pero también es capaz de aumentar la respuesta de algunas células del sistema inmune de la persona que recibe el tratamiento.

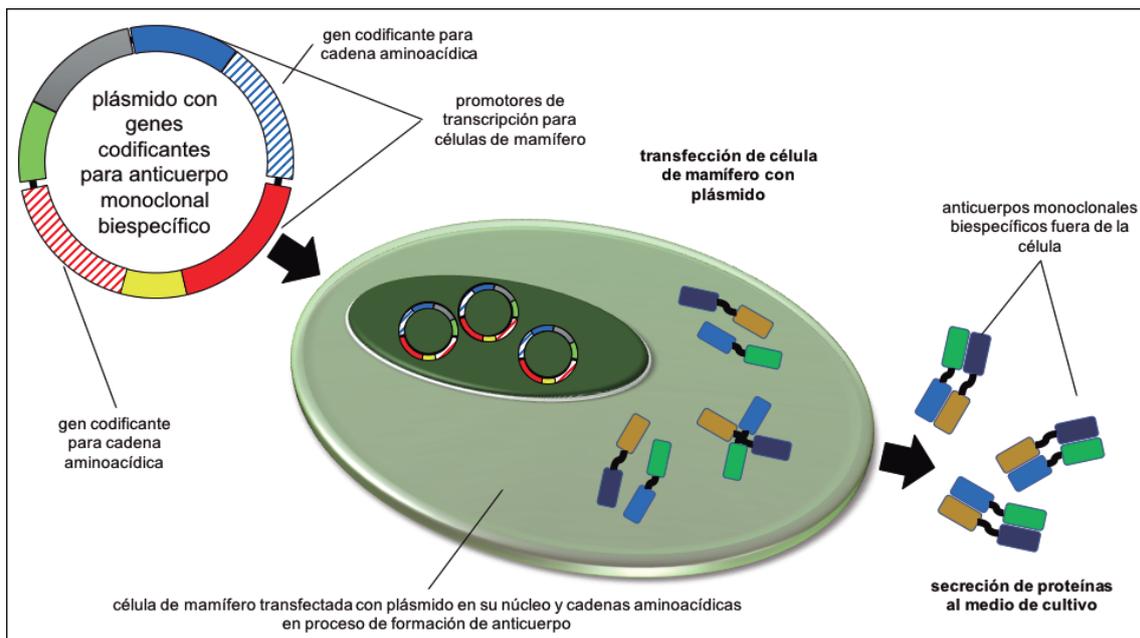


Figura 2. Generación de un anticuerpo monoclonal biespecífico mediante ingeniería genética en células de mamífero.

Algunos ejemplos de anticuerpos biespecíficos aprobados por distintas entidades regulatorias (como la Food and Drug Administration de Estados Unidos) para su uso terapéutico son el blinatumomab, dirigido contra la leucemia linfoblástica aguda, el catumaxomab, para tratar la ascitis maligna y el emicizumab, un anticuerpo con actividad fascinante, ya que une los factores de coagulación IX y X, restaurando la cascada de coagulación de la sangre en pacientes con hemofilia A.

Vale la pena mencionar que los anticuerpos biespecíficos son un desarrollo que llegó con el nuevo milenio. A manera de reflexión final, dadas las ventajas que ofrecen los anticuerpos biespecíficos, aunado al número importante de anticuerpos de este tipo que se encuentran actualmente en distintas fases de evaluación clínica para demostrar su eficacia y seguridad, es muy probable que seamos testigos de la consolidación de una nueva generación de anticuerpos terapéuticos en unos pocos años.

Bibliografía consultada:

Vacchelli E, Eggermont A, Galon J, Sautès-Fridman C, Zitvogel L, Kroemer G, Galluzzi L (2013) Trial watch: monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology* 2(1):e22789.

Lameris R, de Bruin RCG, Schneiders FL, van Bergen en Henegouwen PMP, Verheul HMW, de Gruijl TD, van der Vliet HJ (2014) Bispecific antibody platforms for cancer immunotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 92(3):153-165.

Elgundi Zehra, Reslan M, Cruz E, Sifniotis V, Kayser V (2017) The state-of-play and future of antibody therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews* 122:2-19.

Krah S, Kolmar H, Becker S, Zielonka S (2018) Engineering IgG-like bispecific antibodies-an overview. *Antibodies* 7(3):e28.