

Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de cáncer: Breve revisión panorámica

Monoclonal antibodies for the treatment of cancer: A brief overview

¹Dharana Gutiérrez-Chávez, ¹María Fernanda Gómez-Valencia, ¹Itzel Viridiana Reyes-Pérez, ²María Evarista Arellano-García, ^{1*}Olivia Torres-Bugarin

¹Medicina Interna II, Facultad de Medicina, Unidad Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara. Av. Patria No. 1201, Lomas del Valle, C. P. 45129 Zapopan, Jalisco, México. Correos electrónicos: dharana.gutierrez@edu.uag.mx; mvalencia@edu.uag.mx; itzel.reyes@edu.uag.mx; oliviatorres@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8164-4673>; <https://orcid.org/0009-0003-6782-7598>; <https://orcid.org/0000-0002-1181-3141>; <https://orcid.org/0000-0003-4541-8067>

²Laboratorio de Genotoxicología Ambiental, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Baja California. Carretera Transpeninsular Ensenada-Tijuana No. 3917, Colonia Playitas, C. P. 22860, Ensenada, Baja California, México. Correo electrónico: evarista.arellano@uabc.edu.mx ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0997-6902>

*Autor para correspondencia

Recibido: 16 de septiembre del 2023

Aceptado: 16 de mayo del 2024

Publicado: 31 de mayo del 2024

<https://doi.org/10.33064/iycuaa2024924653>
e4653

RESUMEN

La inmunoterapia es un poderoso instrumento en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas como el cáncer, es dirigida al sistema inmunológico para desencadenar fuerte respuesta inmunológica de memoria y son clave en el tratamiento contra células tumorales a través de la respuesta inmunitaria antitumoral de larga duración y la muerte celular mediante la unión específica a antígenos diana y la activación de diversos mecanismos, con baja toxicidad y mínimos eventos adversos descritos. La FDA ha aprobado 31 anticuerpos monoclonales, empero, aun se presentan efectos secundarios. Por ello, nuestro objetivo fue presentar una revisión bibliográfica en MEDLINE y Google académico sobre los avances, usos, mecanismos de acción y efectos no deseados de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales; hibridoma; cáncer; antígenos; anticuerpos; efectos adversos

ABSTRACT

Immunotherapy is a powerful tool in the treatment of chronic-degenerative diseases such as cancer, is targeted at the immune system to trigger strong memory immune response and are key in treatment against tumor cells through long-term anti-tumor immune response and cell death by binding specific to target antigens and the activation of various mechanisms, with low toxicity and minimal described adverse events. The FDA has approved 31 monoclonal antibodies, but side effects still occur. Therefore, our objective was to present a

bibliographic review in MEDLINE and academic Google on the advances, uses, mechanisms of action and unwanted effects of monoclonal antibodies in the treatment of cancer.

Keywords: monoclonal antibodies; hybridoma; cancer; antigens; antibodies; adverse effects

INTRODUCCIÓN

El cáncer representa una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Las proyecciones indican que para el año 2040, se espera que ocurran aproximadamente 16,4 millones de defunciones debido a esta enfermedad (Si *et al.*, 2020), es por ello que continuamente se busca el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y un claro ejemplo son los anticuerpos monoclonales (AcM) (Wellstein & Atkins, 2022; Si *et al.*, 2020). Los anticuerpos son glucoproteínas del tipo gamma globulina que produce el organismo para combatir sustancias extrañas "antígenos", mientras que los AcM, son moléculas diseñadas en el laboratorio, las que funcionan como anticuerpos sustitutos que pueden restaurar, mejorar o imitar el ataque del sistema inmunitario contra las células cancerosas, al unirse a los antígenos que se encuentran en la superficie de las células cancerosas. Los AcM son inmunoglobulinas recombinantes que derivan de clonas de una célula B única las que fueron modificadas mediante herramientas biotecnológicas como los "hibridomas" (Bayer, 2019).

Estos AcM son específicamente diseñados para actuar sobre moléculas particulares — "dianas"—, con el objetivo de frenar procesos patológicos concretos; una vez que se unen a la diana, los AcM pueden tener varios efectos, dependiendo del objetivo terapéutico como por ejemplo, estimular acciones celulares determinadas como desviar un mecanismo celular hacia una vía de interés para alterar la señalización celular para promover una respuesta benéfica o bloquear la actividad de una proteína involucrada en un proceso patológico, como el crecimiento descontrolado de células cancerosas, o en su caso activar el sistema inmunológico para que destruya las células cancerosas (Melgarejo *et al.*, 2019; Zahavi & Weiner, 2020). El uso, aunque menos frecuente, de AcM es parte del arsenal terapéutico contra el cáncer u otras patologías entre las que se encuentra la cirugía, radiación y quimioterapia (Melgarejo *et al.*, 2019; Zahavi & Weiner, 2020). Sus aplicaciones clínicas son múltiples, entre ellas la de inmunomoduladora contra células inmunitarias específicas, como los linfocitos CD3 o CD4 involucrados en el rechazo tras el trasplante de órganos sólidos, o como anticitocinas altamente específicos en prevención de daño tisular en enfermedades mediadas inmunológicamente como espondilitis alquilante, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y psoriasis. Además, como inhibidores de la

actividad enzimática específica o de transportadores de superficie celular o moléculas de señalización para tratar infecciones víricas y cáncer (Bethesda, 2023). Los AcM son inmunoterapéuticos que se dirigen a blancos específicos, estos pueden destruir o marcar células tumorales para su posterior destrucción, también activan respuestas efectoras de larga duración con el beneficio de minimizar la toxicidad y efectos adversos de otras terapias (Zahavi & Weiner, 2020; NIH, 2019).

En 1890, Behring y Shibasaburo fueron los primeros en describir los anticuerpos como moléculas neutralizantes presentes en la sangre. Más tarde, se identificaron como proteínas que pueden reconocer antígenos específicos y en 1947 se demostró que las células plasmáticas son las responsables de su síntesis (Si *et al.*, 2020; Bermúdez *et al.*, 2019).

Más tarde, en un hito significativo en 1976, se desarrolló el primer método para producir AcM mediante el uso de células híbridas (células de bazo de ratón inmunizado-células de mieloma), conocido como "hibridoma". Este método revolucionario permitió la producción en masa de AcM que podían adherirse a antígenos específicos, lo cual marco un avance crucial en la investigación y el tratamiento biomédico (Si *et al.*, 2020; Bermúdez *et al.*, 2019). Aun cuando, las primeras moléculas, al ser de origen animal, no fueron bien toleradas por largos periodos de tiempo ya que inducían reacciones inmunológicas y presentaban limitaciones como una vida media corta, un reclutamiento ineficiente de células efectoras y una penetración tumoral limitada, su aparición marcó el inicio de una constante innovación en el diseño y la ingeniería de terapias inmunológicas. Por lo tanto, los mecanismos de producción fueron forzados a ser nuevamente evaluados y eventualmente cambiados. Este proceso ha conducido al desarrollo de nuevas generaciones de moléculas con mejoras significativas en su eficacia y especificidad, (Bayer, 2019; Bermúdez *et al.*, 2019; Si *et al.*, 2020).

Con el objetivo de evitar estos problemas potencialmente graves, y gracias al avance de las técnicas de ingeniería genética, se desarrollaron nuevas estrategias moleculares. Esto condujo a la creación de una segunda generación de AcM que abordaron estas limitaciones, en los cuales se sustituyeron segmentos del anticuerpo murino por componentes de proteínas humanas. Esta modificación dio lugar a los AcM quiméricos ratón-humano y a anticuerpos totalmente humanizados, que representaron un avance significativo en la reducción de la inmunogenicidad y en la mejora de la eficacia terapéutica (Si *et al.*, 2020; Bermúdez *et al.*, 2019).

Un hibridoma es una línea celular híbrida que se obtiene mediante la fusión de linfocitos B productor de un anticuerpo específico con células de mieloma y que no produce una inmunoglobulina propia. Para obtener así una línea celular inmortal capaz de producir el AcM específico de interés (Bethesda, 2023).

En 1975, George Köhler y Cesar Milstein desarrollaron la técnica del mieloma para producir AcM altamente específicos —trabajo por el que fueron galardonados con el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1984— Para el desarrollo del modelo, inyectaron a un ratón un antígeno específico, después extrajeron del bazo células B y anticuerpos. Dado que *in vitro* las inmunoglobulinas tienen vida media corta, fusionaron las células B con células de mieloma. Hay que recordar que, las células de mieloma son células inmortales, lo que les permitió la producción sostenida de AcM, cuyo proceso dio origen al término "hibridoma". Posteriormente al cultivo, obtuvieron la línea celular productora de AcM, las que derivan de un único clon, luego con la ayuda de la prueba de ELISA, seleccionaron el AcM unido al antígeno determinado (Figura 1) (Bayer, 2019; Zinn *et al.*, 2023).

En 1986, con la introducción del AcM murino Muromonab anti-CD3, se produjo un avance notable en el ámbito de los trasplantes, destinado a mitigar el riesgo de rechazo del órgano injertado. Este AcM tiene como objetivo unirse al receptor CD3 en la superficie de las células T, e impedir así la unión de antígenos y reducir la población de células T circulantes. La inhibición de esta unión lleva a la reducción en la respuesta inmune dirigida al órgano trasplantado. Cuando las células T se regeneran, carecen del receptor CD3 y del complejo específico, lo que las vuelve incapaces de reconocer antígenos y de desencadenar una respuesta inmune efectiva. Aunque el uso del AcM Muromonab anti-CD3 tuvo limitaciones, como su rápida eliminación, su débil estimulación del sistema inmune y la inducción de la producción de anticuerpos contra el fármaco, marcó el inicio del tratamiento con AcM para enfermedades crónico-degenerativas (Melgarejo *et al.*, 2019; Zahavi & Weiner, 2020). Ya se cuentan con 31 AcM aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), para tratar enfermedades como artritis reumatoide y cáncer (Ni *et al.*, 2022). Farmacos que permitieran mejorar la calidad de vida y reducir el porcentaje de mortalidad mediante el desarrollo de nuevas dianas y agentes terapéuticos específicos, incluso en las enfermedades oncológicas más agresivas (Arias & Modjtahedi, 2021).

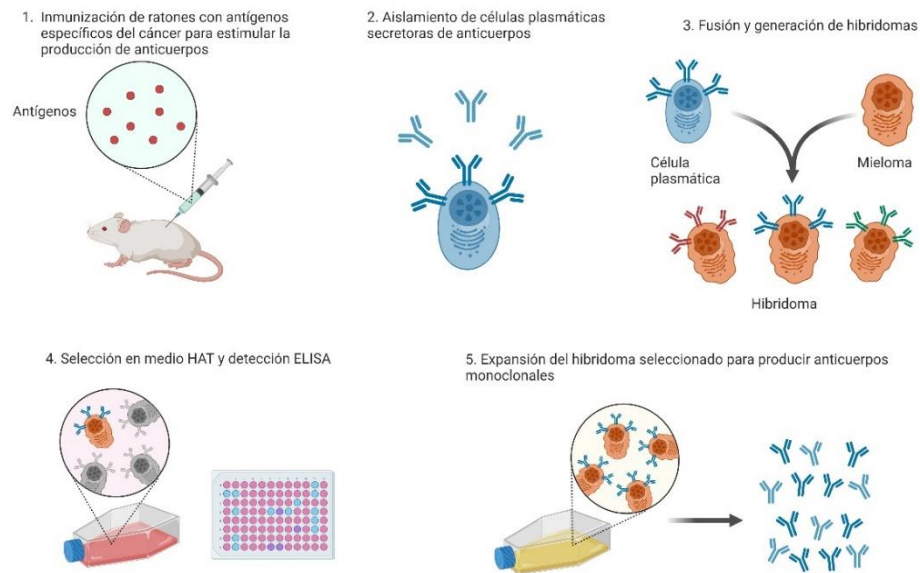


Figura 1. Producción de anticuerpos monoclonales.
Elaboración propia, mediante el programa Biorender.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa de las publicaciones más relevantes sobre el uso de AcM en el tratamiento del cáncer. Se buscó en PubMed utilizando los términos "monoclonal antibodies" y "monoclonal antibodies and cancer", limitando los resultados a los últimos cinco años. Se complementó esta búsqueda con Google Académico, sin restricciones de tiempo, y se seleccionó las publicaciones más destacadas en inglés y español para analizar los avances, usos, mecanismos de acción y efectos secundarios de los AcM en el tratamiento del cáncer.

Tipos de AcM

La inmunoterapia con AcM es utilizada en el tratamiento de cáncer y otras enfermedades crónico-degenerativas e infecciosas, a diferencia de la quimioterapia convencional, esta se dirige al sistema inmunológico, para desencadenar una fuerte respuesta de memoria (Ni *et al.*, 2022; Zahavi & Weiner, 2020). Se distinguen cuatro tipos de AcM de acuerdo al origen de las células híbridas y 2 subtipos en función de la unión de las inmunoglobulinas a otras sustancias terapéuticas (Bayer, 2019):

– *Anticuerpo murino*. En estos el 100% del anticuerpo procede del ratón u otra especie que luego se fusiona con una línea celular de mieloma inmortal que carece del gen de la hipoxantina-guanina-fosforiltransferasa (HPTR). El nombre suelen tener

terminación –*omab* (*muromonab-CD3*, *blinatumomab*, *capromab*). Su aplicación terapéutica se ve limitada por la reacción inmunológica del ser humano al reconocerlos como extraños, como ejemplo Muromomab-CD3 (Bermúdez *et al.*, 2019; Bayer, 2019; Si *et al.*, 2020). Incluso, en oncología se usan muy poco, ya que son "reclutadores relativamente pobres de función efectora, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y citotoxicidad dependiente de complemento", funciones esenciales necesarias para la destrucción del tumor (Bayer, 2019).

– *Anticuerpo quimérico*. Utiliza la región variable específica del anticuerpo de ratón pero las constantes de humano (65-90 %), si bien, presentan vida media más prolongada que los murinos y la respuesta inmune es menor, la posibilidad de inducir anticuerpos antidrogas aun es considerable. Su nombre terminan en –*ximab* (*rituximab*, *infliximab*, *cetuximab*). Cetuximab, el primer AcM aprobado en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico, bloquea al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), esto interrumpe el crecimiento, proliferación y metástasis tumoral, así como la angiogénesis tumoral, supervivencia, reparación del DNA, motilidad e invasión celular, incluso la apoptosis (Bermúdez *et al.*, 2019; Bayer, 2019; Si *et al.*, 2020).

– *Anticuerpo humanizado*. En estos la región determinante de la complementariedad (CDR) de regiones variables son de animal y el resto humano (90-95%), no obstante pueden inducir reacciones cruzadas o sensibilización a otros fármacos; estos tratamientos terminan en –*zumab* (*trastuzumab*, *alemtuzumab*, *bevacizumab*). En este grupo esta Daclizumab el primer AcM sintetizado de este tipo, y *Trastuzumab*, este último es la primera terapia dirigida contra tumores sólidos y a un oncogén en el cáncer de estómago y mama metastásico HER2 positivo, entre otros (Bermúdez *et al.*, 2019; Bayer, 2019; Si *et al.*, 2020).

– *Anticuerpo humano*. Estos son creados utilizando animales que llevan genes Ig humanos (100%) y cuyos genes son inactivados, por ello estos son menos antigénicos y mejor tolerados. Este tipo de anticuerpo termina en –*umab* (*ofatumumab*, *daratumumab*, *denosumab*). Como ejemplo se tiene *Adalimumab* y *Nivolumab*, apoyo en el tratamiento de melanoma metastásico, carcinoma de células escamosas metastásicas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, entre otros (Bermúdez *et al.*, 2019; Bayer, 2019; Si *et al.*, 2020; American Cancer Society, 2021). En este grupo se cuenta con tres tipos de AcM que dependen de cómo se administran o se usan: no conjugados o desnudos, conjugados y bisespecíficos (Bayer, 2019).

- *AcM Conjugados a fármacos (ACF)*. Son una nueva generación de AcM que se unen a moléculas como fármacos o agentes radioactivos las que son liberadas en el tejido diana. Estas moléculas están integradas por tres elementos, un anticuerpo

monoclonal, un fármaco citotóxico con alta potencia y un enlazador químico que los une. El anticuerpo reconoce antígenos tumorales, por lo que permite la entrega dirigida del agente citotóxico hacia las células cancerosas. Tras el reconocimiento de su antígeno, el ACF es endocitado por las células blanco, donde se induce la degradación lisosomal de la fracción proteica y se libera el fármaco citotóxico (Bayer, 2019).

- *AcM No Conjugados o desnudos.* No están unidos a ningún citotóxico. Se unen a los antígenos específicos de las células diana y atraen células efectoras del sistema inmune (Bayer, 2019).
- *Bispecíficos.* Este tipo único de AcM es una combinación de dos AcM diferentes que permite que el mAb se adhiera a dos antígenos diferentes al mismo tiempo. Un objetivo es la proteína que se encuentra en las células cancerosas, y el otro objetivo es una proteína que se encuentra en las células inmunes. Esta combinación permite que la célula inmune y la célula cancerosa se unan, con la esperanza de incitar una respuesta inmune creciente y la destrucción de células cancerosas (Bayer, 2019).

Mecanismos de acción de los AcM

Ahora bien, los AcM ejercen una acción directa sobre las células tumorales, desencadenando una respuesta inmunológica antitumoral de larga duración. Pueden provocar la muerte celular de las células tumorales al unirse específicamente a antígenos diana, o bien inhibir receptores específicos, lo que garantiza una alta eficacia terapéutica sin la toxicidad asociada a muchos fármacos convencionales. Esto se logra a través de varios mecanismos, como la inhibición de la proliferación celular, la interrupción de la unión a receptores específicos o la dimerización del receptor. Los AcM también pueden neutralizar o inducir efectos proapoptóticos en las células tumorales. Además, pueden desencadenar citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos y citotoxicidad mediada por el complemento (Zahavi & Weiner, 2020; Tsao, Force & Hartman, 2021; Si *et al.*, 2020) Estas acciones no solo generan respuestas antitumorales sólidas, sino que también minimizan la toxicidad y los eventos adversos asociados con otros tratamientos (Zahavi & Weiner, 2020; Melgarejo *et al.*, 2019; Zahavi & Weiner, 2020; Jin *et al.*, 2021).

En este contexto, el principal mecanismo de acción de los AcM es bloquear la señalización del receptor presente en las células tumorales. Este proceso desencadena la muerte celular tumoral al liberar sustancias citotóxicas y activar la fase inicial de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Zahavi & Weiner, 2020). Un aspecto crucial en el desarrollo de un anticuerpo es la elección del objetivo, ya que determina su actividad y selectividad

antitumoral (Zahavi & Weiner, 2020). Por ejemplo, los Anticuerpos Conjugados a Fármacos (ACF) representan una nueva generación de AcM dirigidos contra antígenos tumorales. Estos ACF transportan fármacos citotóxicos a las células cancerosas, para actuar como profármacos altamente citotóxicos. La liberación del fármaco ocurre mediante endocitosis y degradación lisosomal, lo que lleva a la destrucción del DNA y la inducción de apoptosis en las células cancerosas, lo que resulta en la eliminación del tumor (Jin *et al.*, 2021).

Por tanto, en oncología, los anticuerpos desempeñan un papel fundamental, como se ilustra en la figura 2. Son ampliamente utilizados para el tratamiento dirigido contra HER2 en cáncer de mama, contra el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en varios tipos de tumores, así como para el tratamiento de linfomas/leucemias mediante anticuerpos anti-CD20 o anti-CD52 (García, 2011).

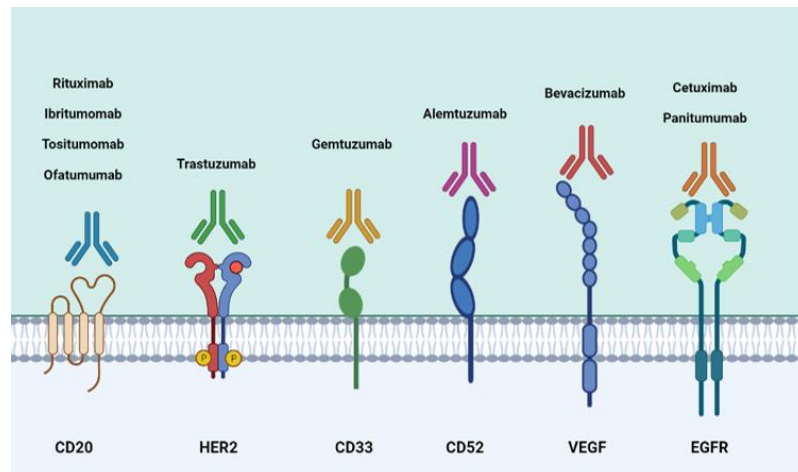


Figura 2. Anticuerpos monoclonales (AcM) utilizados en la terapia de cáncer.

AcM y su respectivo ligando, utilizados como terapia en el cáncer. HER2: human epidermal growth factor receptor 2; VEGF: vascular endothelial growth factor; EGFR: epidermal growth factor receptor. De creación propia, mediante el programa Biorender.

Dentro de los más utilizados (Tabla 1), se encuentra el gemtuzumab, que se usa en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda CD33+, en la edad adulta y de niños con recaída o que no tuvieron respuesta al tratamiento primario. Otro es el Inotuzumab ozogamicina, un anti-CD22, utilizado como monoterapia para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda CD2+ recidivante o refractaria, lo que incrementa la tasa

de remisión, la supervivencia global y la calidad de vida (Melgarejo *et al.*, 2019; Zahavi & Weiner, 2020). Otro ejemplo es el anti-CD47 (proteína asociada a integrina- IBI 188), que bloquea al eje CD47-SIRP-alfa, la cual es una proteína transmembrana que se expresa en células tumorales e inhibe los fagocitos de las células tumorales mediante la interacción con la proteína reguladora de señal (SIRP) - alfa que se encuentra en los fagocitos (Verina *et al.*, 2022). Así mismo, se ha buscado la fusión terapéutica de los AcM anti-CD38 junto con fármacos conjugados (ACF) para la obtención de resultados favorables y a su vez como una opción de tratamiento seguro y eficaz (Ni *et al.*, 2022).

Efectos no deseados

Sin embargo, dentro los efectos de estos fármacos se describen cargas perjudiciales a las células por el efecto tóxico que pueden provocar por la mala aplicación de ellos, relacionados con la dosis o el requerimiento del paciente a tratar (Ni *et al.*, 2022). Por lo que se deben realizar pruebas y condiciones para el uso y dosis de estos medicamentos, así mismo deben de cumplir con varias características como: tener concentración inhibitoria media inferior al rango nanomolar, debido a que solo entre el 1-2% del agente citotóxico alcanza el blanco; la unión covalente al enlazador químico no debe de interferir en la actividad de este; ser poco sensible al transporte mediado por P-gp con la finalidad de evitar que se genere resistencia; tener pH estable en el lisosoma, entre otras (Melgarejo *et al.*, 2019; Zahavi & Weiner, 2020). Por otra parte, los AcM suelen generar resistencia clínica y algunos pacientes desarrollaran enfermedad refractaria (Melgarejo *et al.*, 2019; Zahavi & Weiner, 2020). La resistencia de tipo primaria está relacionada con mutaciones presentes en las células tumorales previo a la terapia; y la secundaria, es debido a la presión entre la selección inmunitaria y la inmunoección del tumor durante la terapia. Dentro de los mecanismos que dan lugar a la resistencia, se encuentran: mutaciones del objetivo del anticuerpo (mutaciones en el antígeno diana o blanco), inducción de vías de señalización de crecimiento de tipo alterno, transición epitelial a mesenquimal y respuesta celular efectora alterada (Zahavi & Weiner, 2020).

TABLA 1
Algunos de los AcM más utilizados en el tratamiento del cáncer

Monoclonal Nombre comercial, Dosis (Contenido) Costo aprox. MXN	Tipo/ ligando	Características *	Cáncer Uso principal
Alemtuzumab Campath 30 mg/1.2ml (219,898.50)	Humanizado /CD52	Lisis de linfocitos mediante la unión al antígeno CD52	LLC
Bevacizumab Alymsys (400 mg) \$13,495.00	Humanizado /VEGF	Limitado a pacientes con histología no escamosa y sin historia de hemoptisis. Inhibe la angiogénesis, al bloquear al receptor del VEGF. Sólo funciona en el cáncer intestinal sin mutación en el gen KRAS.	Colorrectal Glioma recurrente Pulmonar Renal Ovárico Urotelial
Cetuximab-Erbix Inicial 400 mg/m ² Seguido: 250 mg/m ² semanas (20 ml) \$8,500.00	Quimérico IgG1/ EGFR	Específico del dominio externo de EGFR. Consta de 4 cadenas polipeptídicas, 2 pesadas idénticas de 449 aa y 2 ligeras idénticas de 214 aa. Mayor afinidad que los ligandos naturales. Inhibe competitivamente la unión a los ligandos endógenos y el crecimiento tumoral. Reduce metástasis. Inmunogenicidad disminuida. Citotoxicidad y apoptosis Menor dosis que otros anticuerpos	Colorrectal Pulmonar de células no pequeñas Cabeza y cuello
Gemtuzumab Milotarg 3-5 mg/m ² (5 mg/10 ml)	Humanizado IgG4/CD33 Conjugado: Calicheamicin	CD33 se expresa eritrocitos, y en células LMA. Cuando se infunde se une a la CD33, lo que facilita la absorción de la carga tóxica en el interior de las células.	LMA
Ibritumomab tiuxetan Zebalin 250 mg/m ² de inicio (3.2 mg/2ml) €10.590.270	Humanizado IgG1/ CD20 Conjugado: TIR-TRI/Y111	Se une a CD20 de superficie de linfocitos- B normales y malignos, por ello la radiación del isótopo adherido (principalmente beta) mata linfocitos y células cercanas. Induce apoptosis.	LNH
Nivolumab 10 mg/ml (40 mg/ml) \$17,999.00	Humano IgG4/PD-1	Se adhiere PD-1 (receptor de muerte programada) y células T. Por ello se mantienen activas y ayudan a detener su crecimiento. Destruye células cancerosas. Tratamientos en Ca con mutaciones en sistemas de reparación del DNA.	LH Esófago Estómago Colorrectal Melanoma Pulmonar
Panitumumab Vectibix IV 6 mg/kg (100 mg/5 ml) \$17,986.00	Humano /EGFR	Inhibe el crecimiento tumoral. Se une a EGFR y lo bloquea. Como consecuencia la célula tumoral no recibe los mensajes bioquímicos que estimulan su propagación, y el crecimiento del tumor se entelentece.	Colorrectal
Rituximab Rituxan (50 mg) \$49,405.00	Quimérico Ig G1/CD20	65%-humana-35% murina Fragmentos variables de células de ovario de hámster chino. Apoptosis	LNH LLC

Trastuzumab Hereptin (440 mg) \$53,599.00	Humanizado IgG1 Conjugado: -Yodo 131	-Antagonista de la señalización del crecimiento de la red de HER2. -Acelera la internalización y degradación de receptores de HER2. Estimulando la lisis celular mediada por anticuerpos. -Recluta células inmunes y ataca células tumorales. -Disminuye el factor de crecimiento endotelial vascular y angiogénicos.	Mama metastásico HER-2+ Estómago
Tositumomab Baxxar 68.2 mg/hr (14 mg/ml) \$450,000	Humanizado IgG2a/CD20 Conjugado: -Yodo 131	Muerte selectiva de los linfocitos B. Apoptosis Citotoxicidad dependiente del complemento. Muerte celular por radiación ionizante.	LNH

LLC-Leucemia linfocítica crónica; LNH-Linfoma de No Hodgkin; LMA-Leucemia mieloide aguda; EGFR- Receptor transmembranal del factor de crecimiento; TIR-TRI-Y111-Tiuxetan-Tritio 90/Yodo 111; VEGF- Factor de crecimiento del endotelio vascular; MNX = \$17.5 dls USA. * Algunos efectos secundarios (Confusión, astenia, anorexia, debilidad, dolor generalizado, náuseas, cefalea, insomnio, disnea, pirexia, tos, diarrea-estreñimiento, hormigueo, infecciones, toxicidad cutánea, problemas pulmonares, presión arterial baja-alta, miotoxicidad, hepatotoxicidad, bajos niveles de potasio y magnesio) (Singh *et al.* 2018; INC,2019; Espinosa, Góngora & Alfonso, 2019).

DISCUSIÓN

Los AcM son de gran interés gracias al gran avance que representan en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, marcando un antes y un después (Ni *et al.*, 2022; Zahavi & Weiner, 2020). Los AcM no solo han sido utilizados para el área de oncología, sino también en áreas como hematología, reumatología, medicina interna, cardiología, gastroenterología, entre otras, lo que significa expansión franca de la popularidad de dichos anticuerpos (Espinosa-Velázquez *et al.*, 2019). Son tratamientos dirigidos y específicos al tipo de cáncer o enfermedad de cada paciente, ya que cada AcM tiene un objetivo específico (Zahavi & Weiner, 2020). Un ejemplo es el uso de AcM dirigidos a CD20 para el tratamiento de linfoma no Hodgkin, CD20 es una proteína específica de las células B maduras, suele presentarse sobre todo en células cancerosas. Se ha descrito que estos AcM inhiben la angiogénesis, lo que a su vez detiene el crecimiento tumoral, tal como lo hace el Rituximab, AcM quimérico cuyas regiones constantes de la Ig G1 son humana y los fragmentos variables de células de ovario de hámster chino (tabla1). Este se une a CD20 en las células B, y algunos tipos de células cancerosas, y permite que el sistema inmune las destruya (Zahavi & Weiner, 2020; Arias & Modjtahedi, 2021).

Así mismo, los AcM dirigidos a CD20 han sido utilizados en conjunto con anticuerpo anti-CD47, llamado IBI188, la combinación de ambos tiene alta eficacia antitumoral. Cabe mencionar que este anticuerpo anti-CD47 también puede ser utilizado como monoterapia y tener eficacia antitumoral (Ni *et al.*, 2022; Zahavi & Weiner, 2020); no obstante, esta eficacia se puede mejorar de manera notable si se une el AcM a una pequeña molécula que sea altamente citotóxica, dando como resultado un anticuerpo conjugado a fármaco (Jin *et al.*, 2021).

Por otra parte, los AcM también son parte fundamental para el diagnóstico, esto gracias a que funcionan como reactivos o localizadores en pruebas de diagnóstico como ELISA, RIA o flujo lateral, y pueden marcarse y administrarse por vía intravenosa para la localización de sitios específicos para la detección de enfermedades cardiovasculares, cáncer o infecciones bacterianas (Bermúdez *et al.*, 2019).

Por lo mencionado anteriormente, se puede destacar que el uso de los AcM es de suma importancia tanto para el tratamiento de enfermedades como para el diagnóstico, ya que están diseñados para interactuar con un blanco específico dentro de la célula, por lo que dependerá del tipo de cáncer o enfermedad a tratar (Zahavi & Weiner, 2020; Melgarejo *et al.*, 2019; Zahavi & Weiner, 2020; Espinosa-Velázquez *et al.*, 2019).

Por consiguiente, en esta década, la inmunoterapia es considerada como una terapia eficaz para neoplasias de pronóstico adverso como por ejemplo el melanoma, cáncer de pulmón y renal. Específicamente los AcM son compuestos biológicos de alta complejidad — que sin duda son un gran logro de la biotecnología— que revolucionaron el diagnóstico, clasificación y tratamiento no solo del cáncer sino también de otras enfermedades crónico-degenerativas.

A pesar de los numerosos beneficios y oportunidades que ofrecen los AcM, es importante considerar dos aspectos relacionados con su uso: los efectos secundarios y los costos del tratamiento.

Aunque los AcM pueden ser menos tóxicos y en ciertos casos más efectivos que la quimioterapia, lo que ha mejorado notablemente su tolerancia clínica, especialmente con la introducción de AcM humanizados y totalmente humanos, aún conllevan riesgos significativos. Estos riesgos pueden derivar tanto de una mala administración como de los propios efectos secundarios del fármaco, algunos de los cuales pueden ser graves e incluso

mortales debido a los mecanismos de acción. También se debe considerar la resistencia debida a mutaciones en las células tumorales previas al tratamiento o secundarias a la exposición al AcM, por lo que los pacientes podrían desarrollar enfermedad refractaria a mediano plazo.

Por otro lado, los costos asociados a enfermedades como el cáncer, consideradas catastróficas debido a sus altas y crecientes demandas económicas, son preocupantes. Estos costos suelen escapar a cualquier control de precios, lo que genera dificultades financieras tanto en los sistemas de salud familiares como en los gubernamentales. Es común que los medicamentos necesarios para tratar el cáncer, incluidos los AcM, no estén cubiertos por los sistemas de salud públicos, lo que aumenta la carga económica para los pacientes y sus familias. En años recientes, el costo de los medicamentos, particularmente los AcM, ha aumentado de manera sostenida. Dentro de las opciones de tratamiento para el cáncer, los AcM suelen representar los mayores costos (ver Tabla 1). Además, no todos los pacientes son candidatos ideales para estos tratamientos, esto implica costos adicionales para identificar las mutaciones específicas que puedan hacer que el tratamiento sea efectivo para ciertos individuos, o en su defecto como alternativa es aplicar el medicamento y esperar su eficacia en la práctica.

Por estas razones, es imperativo que las industrias farmacéuticas establezcan mecanismos que permitan un acceso más equitativo y razonable a estos tratamientos. Es necesario promover políticas que faciliten una distribución más justa y una utilización más eficiente de los recursos, garantizando que los pacientes que realmente se beneficiarían de estos tratamientos puedan acceder a ellos sin obstáculos financieros insuperables.

CONCLUSIONES

Hoy en día los AcM brindan un tratamiento alternativo a los pacientes con enfermedades oncológicas que han fracasado o han tenido éxito con la quimioterapia convencional; y para fortuna ya se cuentan con varios AcM aprobados por la FDA. Algunos de estos AcM como los anticuerpos bloqueadores de CD47, ANTI-cd38 y AcM dirigidos a CD20, tienen como objetivo atacar a los antígenos tumorales mediante diferentes mecanismos de acción (NIH, 2019, Verina *et al.*, 2022, Ni, *et al.*, 2022). De igual forma, es fundamental tener presente los posibles efectos citotóxicos que se pueden tener al combinar la terapia monoclonal con fármacos conjugados (Melgarejo *et al.*, 2019; Zahavi & Weiner, 2020), por lo que, para llevar a cabo la terapia, debe de hacerse la selección de pacientes

candidatos de forma minuciosa. Así mismo, los AcM continúan siendo un tema importante de investigación, donde se espera a futuro contar con nuevas vías y seguir teniendo grandes resultados en el tratamiento de las enfermedades (Zahavi & Weiner, 2020). Cabe mencionar que aunque la terapia con AcM muestra alta eficiencia en el tratamiento de cáncer, se debe tomar en cuenta que en algunos casos ocurre la resistencia clínica, lo cual es sin duda un problema importante, debido a que solo un porcentaje pequeño de los pacientes va a responder al tratamiento como se espera, mientras otros podrían desarrollar enfermedad refractaria, por lo que se requiere analizar el efecto de los fármacos conjugados en diferentes poblaciones y tipos de tumor al igual que estudiar los mecanismos por los que se desarrolla dicha resistencia clínica (Zahavi & Weiner, 2020; Melgarejo *et al.*, 2019; Zahavi & Weiner, 2020). Por lo mencionado anteriormente, los futuros estudios deben centrarse en el análisis de los mecanismos de acción de los AcM con el fin de identificar nuevos enfoques para aumentar la eficiencia clínica; existen varias vías alentadoras para maximizar el beneficio clínico en la terapia con AcM. Además, las mutaciones tanto de la diana del anticuerpo como de cualquier vía de señalización asociada son biomarcadores importantes de eficiencia y la resistencia de los AcM. Sin duda las futuras estrategias de tratamiento con AcM deben incorporar inhibidores de estas vías de señalización alternativas para eliminar la resistencia (Zahavi & Weiner, 2020).

AGRADECIMIENTOS

A CONAHCYT, Programa Estancia posdoctoral por México 2023, Modalidad Académica (Registro: 19104). A las Universidades Autónoma de Guadalajara (UAG), y Autónoma de Baja California (UABC) por todas las facilidades y el apoyo recibido por estancia posdoctoral.

REFERENCIAS

- American Cancer Society. (2019). Anticuerpos monoclonales y sus efectos secundarios. <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/anticuerpos-monoclonales.html>.
- Arias, G.A., & Modjtahedi, H. (2021). Therapeutic Application of Monoclonal Antibodies in Pancreatic Cancer: Advances, Challenges and Future Opportunities. *Cancers*, 13(8), 1781. <https://doi.org/10.3390/cancers13081781>.
- Bermúdez, K., Hidalgo, G., Mora, R., Rodríguez, K., Ysmael-Acle, B., & Mora R.J.J. (2019). Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 13 (2): 11-

29. DOI: 10.15517/rmucr.v13i1.37573.

- Bayer, V. (2019). An overview of monoclonal antibodies. *Seminars in Oncology Nursing*, 35 (5): 150927. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.006>.
- Espinosa, M.E., Góngora, K.B., & Alfonso, L. (2019). Aplicaciones de los anticuerpos monoclonales en la medicina del siglo XXI. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 44 (1): 1-8. https://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1507/pdf_540.
- García, A. (2011). Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología*. 26(5):301-306. DOI: 10.1016/j.nrl.2010.10.005
- Instituto Nacional de Cáncer (INC) (2019). Anticuerpos monoclonales. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/anticuerpos-monoclonales>.
- Jin, S., Sun, Y., Liang, X., Gu, X., Ning, J., Xu, Y., & Pan, L. (2021). Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7 (39):1-28. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00868-x>.
- Bethesda, (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Monoclonal Antibodies. In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. 2023 Feb 28.
- Melgarejo, G., Pérez, S.M., Medina, E., & Velasco, M.A. (2019). Anticuerpos conjugados a fármacos: la nueva generación de terapias biotecnológicas contra el cáncer. *Gaceta Médica De Mexico*, 156 (3). <https://doi.org/10.24875/gmm.20005572>.
- National Institutes of Health (NIH). Monoclonal Antibodies (2019). <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/monoclonal-antibodies>.
- Ni, H., Cao, L., Wu, Z., Wang, L., Zhou, S., Guo, X., ... & Liu, J. (2022). Combined strategies for effective cancer immunotherapy with a novel anti-CD47 monoclonal antibody. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 71(2), 353–363. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-02989-2>.
- Si, Y., Melkonian, A.L., Curry, K.C., Xu, Y., Tidwell, M., ... & Liu, X. (2020). Monoclonal antibody-based cancer therapies. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 30: 301-307. <https://doi.org/10.1016/j.cjche.2020.11.009>
- Singh, S., Kumar, N.K., Dwiwedi, P., Charan, J., Kaur, R., Sidhu, P., & Chugh, V.K. (2018). Monoclonal Antibodies: A Review. *Curr Clin Pharmacol*. 13 (2):85-99. <https://doi.org/10.2174/1574884712666170809124728>.

- Tsao, L.C., Force, J., & Hartman, Z.C. (2021). Mechanisms of Therapeutic Antitumor Monoclonal Antibodies. *Cancer Research*, 81 (18), 4641-4651. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-1109>.
- Verina, D., Fowler, A., Louw, K., Barnes, Y., & Vickroy, A. (2022). CD38 Monoclonal Antibodies in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *The Journal for Nurse Practitioners*, (18), 693- 698. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2022.05.001>
- Wellstein, A., & Atkins, M.B. (2022). Anticuerpos, linfocitos t car y proteínas para tratar el cáncer. Brunton L.L., & Knollman B.C.(Eds.), Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. McGraw Hill.
- Zahavi, D., & Weiner, L. (2020). Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies*, 9 (34): 1-20. <https://doi.org/10.3390/antib9030034>.
- Zinn S., Vazquez-Lombardi R., Zimmermann C., Sapra P. Jermutus L., & Christ D. (2023). Advances in antibody-based therapy in oncology. *Nature Cancer*, 4(2):165-180. <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00516-z>.