

*Simposio*

## Anticuerpos Monoclonales

*Monoclonal Antibodies*

# Anticuerpos Monoclonales

*Monoclonal Antibodies*

*MC Antonio Carrasco-Yalán, MsC<sup>1</sup>*

### Definición

Complejos glico-protéicos idénticos producidos y secretados por un específico “clon o familia” de linfocitos B especializadas conocidas como células plasmáticas. Son producidas en respuesta a moléculas o micro organismos (denominados antígenos) y son reconocidas como primera línea de respuesta del sistema inmune adaptativo<sup>(1)</sup>.

Son también denominadas inmunoglobulinas y se encuentran en plasma y fluidos extracelulares. Fueron inicialmente reconocidas en el suero de pacientes con mieloma múltiple, que es una gammapatía monoclonal en la que un clon específico de células productoras de anticuerpos se maligniza y prolifera ampliamente originando un alto nivel sérico de proteína monoclonal (conocida como proteína M).

La capacidad de los anticuerpos de acoplarse a regiones específicas de los antígenos (denominadas “epítopes”) con alto grado de afinidad y especificidad, han permitido su amplio uso en diagnóstico y tratamiento en diversas áreas científicas (bioquímica, inmunología y biología molecular) con relevancia por su aplicación médica en diferentes especialidades. Actualmente se registran hasta 2 millones de productos alrededor del uso de anticuerpos monoclonales (kits de diagnóstico, fármacos, reactivos, imágenes, software, etc.) de casi 27 mil diferentes proteínas entre origen humano y no humano. (<http://www.antibodyresource.com>)

La diversidad de los anticuerpos se inicia cuando una recombinación somática se une a un segmento de gen y posteriormente se origina la hipermutación somática. Estos mecanismos generan amplio repertorio de anticuerpos específicos, diferentes clases, con múltiples roles o funciones efectoras<sup>(2)</sup>.

Los antígenos interactúan con anticuerpos de manera específica y promueven respuesta de linfocitos T y/o B a través de receptores específicos asociadas a la membrana celular. Esta interacción desencadenan vías de señalización intracelulares para la generación de respuestas citoplasmática y nucleares, que incluyen la generación de linfocitos B de memoria que posteriormente pueden ser activadas por antígenos específicos.

### Historia

Los anticuerpos fueron descubiertas en 1890 por el fisiólogo Emil von Behring y el microbiólogo Shibasaburo Kitasato; descritas como “antitoxinas protectoras” de la sangre de animales expuestas a difteria y toxina tetánica<sup>(3)</sup>. Con estas primeras descripciones, se dio gran investigación desde inicios del siglo XX a la actualidad en investigación y uso de anticuerpos monoclonales.

En 1975, Köhler y Milstein<sup>(4)</sup> describieron y publicaron en Nature, la técnica para la producción de anticuerpos monoclonales con especificidad predeterminada obtenida por la fusión de linfocitos B esplénicos de ratón inmunizado productores de anticuerpos con células de mieloma múltiple inmortales especializadas en secretar anticuerpos. Esta fusión celular origina el concepto del “hibridoma” inmortal productoras de anticuerpos específicos y únicos. En 1984, Köhler y Milstein recibieron el premio Nobel de medicina por sus aportes científicos.

En la práctica médica e industrial, los anticuerpos han sido utilizadas desde su descubrimiento para la terapia sérica en el tratamiento de enfermedades infecciosas mediante la utilización de suero sanguíneo de animales inmunizados o pacientes convalescentes, como recientemente se ha visto en

<sup>1</sup>Hematólogo. AUNA - Clínica Delgado. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1939-6300>.

diferentes estudios para la terapia de SARS-CoV-2 por COVID-19.

### Estructura

Los anticuerpos también denominadas inmunoglobulinas (Ig) están formados por cuatro polipéptidos. Dos copias idénticas de alto peso molecular de aproximadamente 55 kD (conocidas como cadenas pesadas) y dos copias de bajo peso molecular de aproximadamente 25 kD (conocidas como cadenas ligeras)<sup>(6)</sup>. Las cadenas ligeras y pesadas tienen una porción constante y otra variable, se encuentran unidas por enlaces no covalentes de puentes disulfuro y la resultante es una molécula forma de “Y” de aproximadamente 150 kD. El dominio amino terminal de unión antigénica está en la parte superior de los brazos, mientras que el dominio carboxi terminal de acción efectora reside en la parte inferior. (Figura 1). Los anticuerpos tienen roles específicos y están muy relacionados a la estructura:

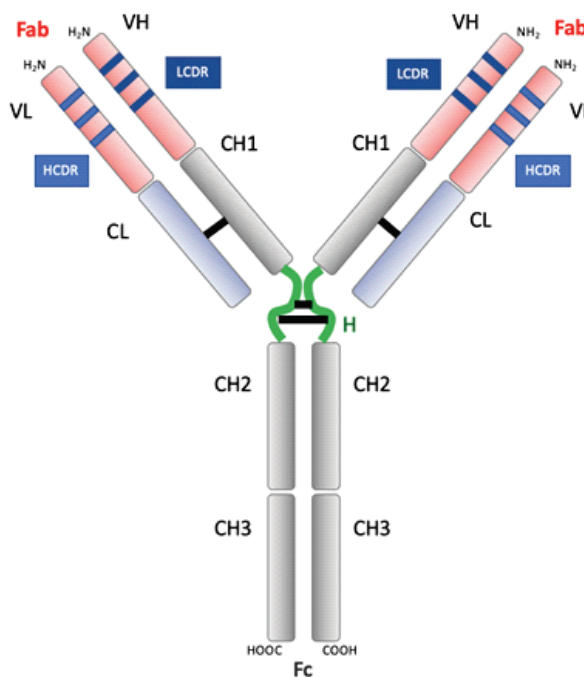
- Los anticuerpos se unen a los antígeno o epítipo a través de cada uno de sus “brazos”, de ser uno se denomina monovalente, de ser ambos se denomina bivalente. Este dominio amino-terminal formada por una cadena pesada y ligera, es denominado Fab (fraction for antigen binding, por sus siglas en inglés).

- El dominio carboxi terminal formada por las dos cadenas pesadas y que está en base de la forma “Y” se le conoce como la Fc (fraction crySTALLIZED, por sus siglas en inglés) que provee al anticuerpo de propiedades efectoras como la activación de linfocitos especializados, complemento y fagocitosis.

- Posee regiones hipervariables compartidas entre las cadenas ligeras y pesadas, de cortos bucles de 5 a 10 amino ácidos que constituyen las regiones determinantes complementarias o CDR (Complementary Determining Regions, por sus siglas en inglés). Se tiene 3 HCDR (en cada cadena pesada) y 3 LCDR (en cada cadena ligera); formando un total de 6 pares.

- La unión entre Fc y Fab es conocida como “hinge” (bizagra) que es una zona muy rica en prolina, threonina y serina. Esta región le permite movimientos laterales y de rotación logrando interactuar con una variedad de conformaciones estructurales de los antígenos.

Múltiples mecanismos intervienen para generar diversidad en las secuencias del CDR que incluyen la



**Figura 1.** La estructura de un anticuerpo en forma de “Y”. Cada cadena (ligera: “L” o pesada “H”) tiene una región constante “C” y otra variable “V”. De esa forma tenemos una región “VL” (variante de cadena ligera) de 110 amino ácidos, una región “VH” (variante de cadena pesada), tres regiones “CH” (constante de cadena pesada) y una región “CL” (constante de cadena ligera) de 110 amino ácidos. Posee 6 pares de CDR y la unión entre cadenas pesadas o bisagra (“H”).

recombinación genética de las regiones hipervariables, cambios durante la recombinación y alta tasa de mutación somática; originando un espectro muy amplio de CDR únicos que en mamíferos se ha calculado en 1012 diversos dominios de enlace<sup>(1)</sup>. La unión CDR-epítipo es reversible y depende de una específica configuración estructural en la que mínimos cambios de la estructura antigénica pueden originar en la fuerza de interacción. Adicionalmente a raíz que los anticuerpos reconocen epítopos que pueden estar presentes en diferentes antígenos, se puede presentar “reacción-cruzada” de menor afinidad.

Existen 5 “clases” de inmunoglobulinas o anticuerpos: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Estas diferentes clases determinan el tipo y la temporalidad de la respuesta inmune, no todas se dan al mismo momento y tienen funciones diferentes. Las IgG y IgA tienen subclases a las cuales se les denomina “isotipos” debido al polimorfismo en las regiones constantes en la cadena pesada.

Las estructuras moleculares difieren entre las diferentes clases de inmunoglobulinas. Las IgG, D y E tienen forma de “Y”, la IgA es un “dímero” (dos “Y” unidas por enlaces

disulfuro y una compleja proteína secretara) y la IgM es un “pentámero” (cinco “Y” unidas por enlaces disulfuro en forma pentagonal) (Figura 2).

### Anticuerpos policlonales y monoclonales

Los antígenos son muy complejos y muestran numerosos epítopes que son reconocidos por diversos linfocitos (diversos clones) que al activarse, proliferan y se diferencian en células plasmáticas originando respuesta inmune policlonal o generación de anticuerpos policlonales.

Mientras que, en los anticuerpos policlonales, que reconocen múltiples epítopes, los cambios de la conformación estructural son de menor impacto y podrían no influenciar a todos los epítopes en la misma magnitud.

Los primeros anticuerpos monoclonales usados para tratamiento fueron por el año 1986 y eran 100% de origen murino. Se observó posteriormente que estos anticuerpos de origen murino tienen corta vida media, ineficiente reclutamiento de funciones efectoras y la generación de anticuerpos humanos antiinmunoglobulinas murinas o HAMA

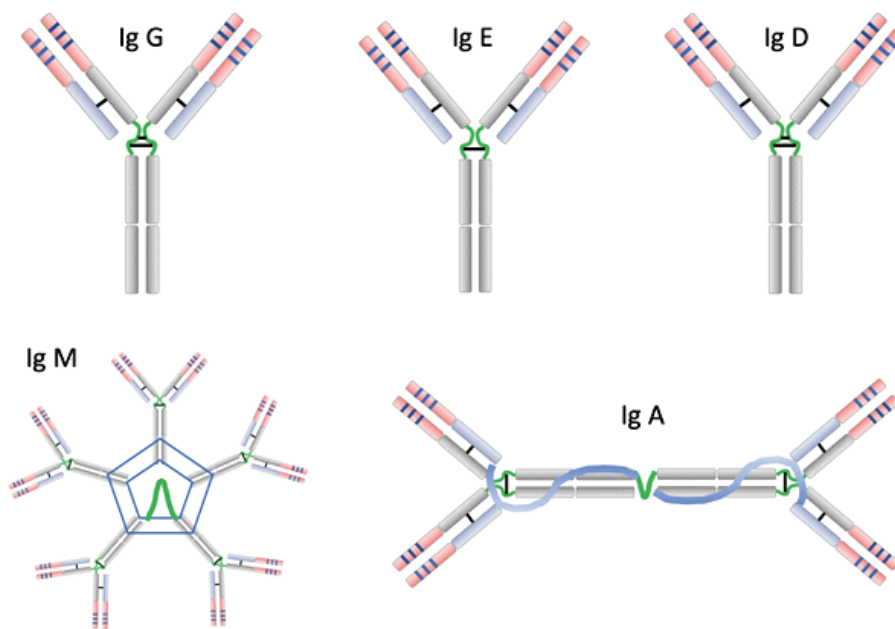


Figura 2. Clases de Inmunoglobulinas. Monómeros Ig G, E y A; Pentámero: Ig M; Dímero: IgA.

Estas varían significativamente de los anticuerpos monoclonales que son generadas de un clon de linfocito B.

Los anticuerpos al ser monoclonales o policlonales; tienen características propias que las diferencian, como son especificidad, afinidad y otras propiedades (Tabla 1).

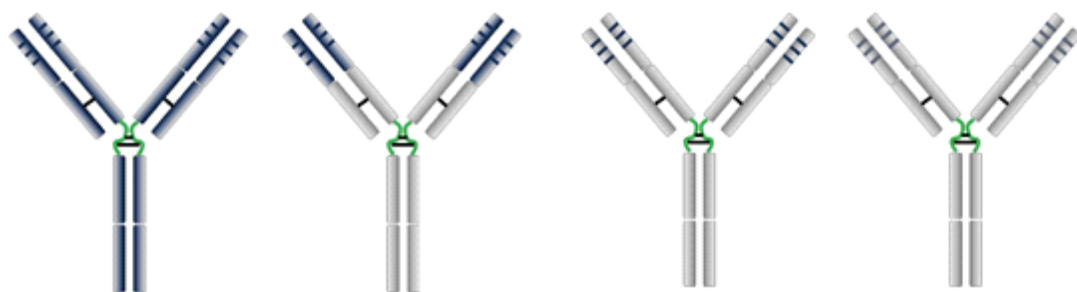
Los anticuerpos monoclonales pueden alterar su función por cambios pequeños en la estructura de los epítopes; lo contrario sucede con los anticuerpos policlonales, en la que su función no se modifica significativamente por cambios en los epítopes. Los anticuerpos monoclonales, durante el proceso de reconocimiento de un epítope, pueden ser modificados en su conformación cuaternaria por varios factores, entre ellas: asociación con otras proteínas, modificaciones post traslacionales, temperatura, pH, concentración salina y fijación.

(por sus siglas en inglés: Human Anti-Murine Antibodies) originando pérdida de eficacia y reacciones inmunológicas sistémicas.

Lo subsecuente al uso de anticuerpos monoclonales murinos fue la generación por ingeniería genética de anticuerpos monoclonales “quiméricos” (conservan únicamente secuencias génicas de ratón para las regiones variables del anticuerpo), “humanizados” (poseen hasta un 90% de secuencia genética humana y solo el 10% de ratón en las regiones CDR) y completamente “humanos” (que derivan completamente de genes humanos)<sup>(6)</sup> (Figura 3).

Recientemente y por técnicas de ingeniería genéticas se han creados los “Anticuerpos Monoclonales Biespecífico”, que presentan dos sitios de unión a antígeno con

Tabla 1		
Características de anticuerpos policlonales y monoclonales		
Características (definición)	Anticuerpos	
	Monoclonal	Policlonal
<b>Reconocimiento de epítipo</b>	Reconoce solamente uno (homogeneidad y consistencia)	Reconoce múltiples
<b>Clon celular</b>	Única	Múltiple
<b>Especificidad</b> (habilidad de reconocer un epítipo específico)	Alta	Variable
<b>Afinidad</b> (Fuerza de unión entre anticuerpo y epítipo monovalente)	Alta, no varía y constante ( $K_A$ )	Variable y solo se puede estimar (sumatoria de múltiples afinidades)
<b>Avidez</b> (Intensidad de unión total a antígenos multivalentes con múltiples epítopes)	Variable y depende inversamente de la complejidad del antígeno	Alta en caso de antígenos complejos
<b>Velocidad y complejidad en producción</b>	Lenta y mayor requerimiento tecnológico	Rápido y menor requerimiento tecnológico
<b>Tecnología de producción</b>	Hibridoma, fuente renovable y homogénea	Inmunización de animales, fuente agotable y heterogénea
<b>Costo relativo producción</b>	Alto	Bajo

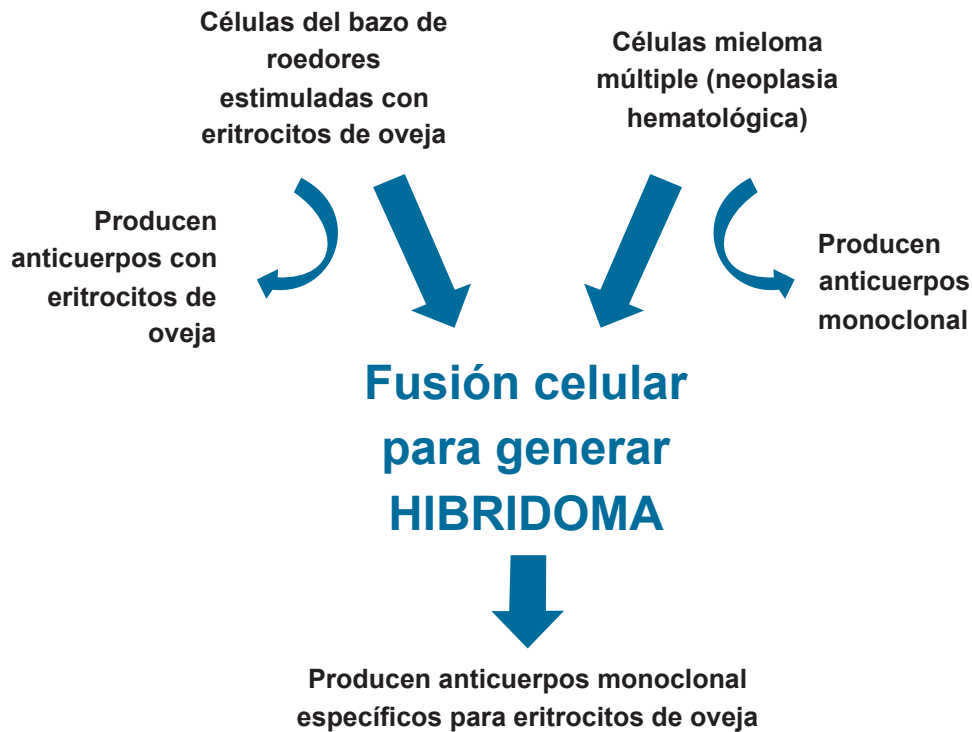


**Figura 3.** Anticuerpos monoclonales murinos (izquierda), quiméricos (centro izquierda), humanizados (centro derecha) y humanos (derecha). La región murina en azul y la región humana en gris.

especificidades diferentes. Lográndose que una parte del anticuerpo es capaz de reconocer un tipo de molécula o célula diferente de la otra. Diseñadas para dirigir toxinas, radionúclidos, enzimas, antígenos, citoquinas y drogas citotóxicas hacia células tumorales.

### Producción

Para la producción de anticuerpos policlonales se utilizan animales estimulados antigénicamente y que tengan buena respuesta inmunológica como son: conejos, ovejas y



**Figura 4.** La producción de anticuerpos monoclonales. Técnica original de Köhler y Milstein en 1975.

cabras; que son animales relativamente de mayor tamaño y tienen accesos vasculares fáciles. En algunas especies es necesario estimulación antigénica múltiple<sup>(7)</sup>.

Es posible producir anticuerpos monoclonales que se unan específicamente con cualquier molécula con carácter antigénico. Para la generación de anticuerpos monoclonales la especie más utilizada son los ratones.

Desde la descripción en Nature por Köhler y Milstein en 1975<sup>(2,3)</sup> la generación de anticuerpos monoclonales ha sido por medio de hibridomas (Figura 4). El hibridoma es la fusión celular de células del bazo estimuladas antigénicamente con células clonales mieloma múltiple. El hibridoma tiene propagación indefinida y puede producir cantidades ilimitadas de anticuerpos monoclonales. La primera generación de hibridomas producía dos anticuerpos: el deseado y otro no específico originado de las células de mieloma. Es último anticuerpo no deseado fue posteriormente eliminado al utilizar células de mieloma múltiple que han perdido la expresión e anticuerpos<sup>(8)</sup>.

Inicialmente la producción de anticuerpos monoclonales basada en hibridomas tenía dos objetivos: el estudio de la evolución somática del repertorio de anticuerpos y la

generación de anticuerpos específicos contra epítopos específicos.

Técnicas moleculares recientes han modificado la forma de producción de anticuerpos monoclonales.

1. Generación de anticuerpos mediante el uso de fagos (Phage-Display). Los fagos son virus que infectan bacterias e inducen la producción de anticuerpos monoclonales. Los fagos infecta bacterias e insertan su ADN en el genoma de la bacteria y empleando las funciones vitales de la bacteria para producir más virus y generar formación de anticuerpos monoclonales. Actualmente se transfiere genes codificadores de inmunoglobulinas específicas en líneas células productoras de anticuerpos<sup>(9)</sup>.

2. Tecnología del Ribosoma Display (Ribosome Display), que es una tecnología de producción de fragmentos de anticuerpos monoclonales. Esta tecnología está basada en la síntesis de fragmentos de anticuerpos monoclonales *in vitro* a través de los ribosomas.

3. Nuevas estrategias para la producción de Anticuerpos Monoclonales. La producción de anticuerpos tanto en cultivos de células vegetales como en plantas, ofrecería ciertas ventajas como el aumento de productividad y costos menores.

## Utilización

El rol de los anticuerpos monoclonales en la inmunidad adaptativa y su amplia rango de especificidad esencialmente cubriendo el universo de estructuras bioquímicas<sup>(2)</sup>; han permitido su amplia utilización en investigación y desarrollo.

La utilización de anticuerpos en área de investigación y aplicaciones son amplias y han sido implementadas en las últimas décadas en 3 áreas fundamentalmente<sup>(1)</sup>:

### 1. Análisis cualitativos y/o cuantitativos

Múltiple técnicas para diagnóstico como: Inmunoblots, Western Blot (inmunoblot precedido por separación proteica), Inmunoprecipitación, ELISA (por sus siglas en inglés: Enzyme-linked Immunosorbent Assay), ELISPOT (por sus siglas en inglés: Enzyme-linked Immunospot Assay; que es una técnica de 20 a 200 veces más sensible que ELISA), cristalografía por rayos X y recientemente el análisis proteómico mediante el uso de una plataforma de microarreglos de anticuerpos que permite un análisis de alto rendimiento<sup>(10)</sup>.

En anatómo-patología se utilizan tanto anticuerpos monoclonales como policlonales en técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia para conjugar epítopes celulares/tejidos en estudio.

En técnicas de inmunoimagen se usan los anticuerpos monoclonales marcados con radionucléotidos que se unen a antígenos específicos de grupos celulares y tejidos y que pueden ser captados por radio inmunoescintigrafía o RIS. SPECT (por sus siglas en inglés: positron emission

tomography) y PET (por sus siglas en inglés: single photon emission computerized tomography) son técnicas en imágenes que usan isotipos de baja energía y corta vida media como Indio 11, T99m, Ioduro 123 (en SPECT) o emisores de positrones como Galio 68 o Fluoruro 18 (en PET).

### 2. Métodos para seleccionar células o moléculas ligadas a epítopes

En la técnica FACS (por sus siglas en inglés: Fluorescence-activated cell sorting) se utilizan anticuerpos específicos que son conjugados con fluorófos pre-determinados que al ser estimulados por laser a una específica longitud de onda, permite el reconocimiento preciso de complejos proteicos de poblaciones celulares, denominados CD (por sus siglas en inglés: Clusters of Differentiation).

Tanto las técnicas de FACS y MACS (por sus siglas en inglés: Magnetic-activated cell sorting, en las que se usan partículas supra-magnéticas o “microbeads” unidas a anticuerpos monoclonales); son ampliamente usadas en citometría de flujo y selección denominada: “sorting” con la finalidad de seleccionar una población células específica (Figura 5). El enriquecimiento es un proceso de selección positiva, mientras que la depleción es un proceso de selección negativa; en ocasiones se combinan ambas técnicas para la selección de poblaciones muy escasas.

### 3. Mediar y/o modular efectos fisiológicos en investigación, diagnóstico o terapéutico.

Los anticuerpos pueden ser usados en procesos catalíticos. Son denominados “abzimas” (de anticueno y

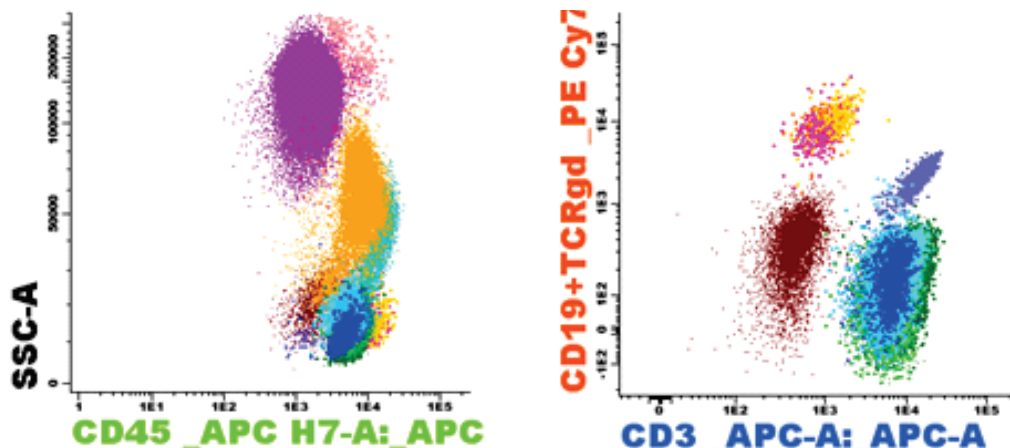


Figura 5. Leucocitos en sangre periférica con expresión CD45 (izquierda). Linfocitos con expresión CD19 +/- y CD3 +/- (fuente personal).

enzimas) o “catmab” (anticuerpos monoclonales catalíticos) o frecuentemente referidos como “anticuerpos catalíticos”<sup>(11)</sup>. Algunas moléculas químicas como los “haptenos” no pueden desencadenar respuesta inmune por si solos, para ello se utiliza anticuerpos catalíticos.

Hay anticuerpos monoclonales que se expresan intracelular mediante una técnica de ingeniería genética, conocidas como “intra-anticuerpo” o “intracuerpo”, que tienen como función el bloquear las funciones de una proteína específica intracelularmente. Este es el fundamento para la generación de modelos experimentales tipo “knock-out” (eliminar una función específica).

En los procesos de cultivos celulares, los anticuerpos monoclonales pueden ejercer efectos bloqueadores (“anticuerpos neutralizante”) o estimulantes (“anticuerpos activadores”).

El uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento médico es denominada “inmunoterapia” la cual tiene algunas modificaciones con la finalidad de incrementar su eficacia. De agregarse un isótopo radioactivo emisor de onda beta como Yodo-131 o Itrio-90 se denomina “radioinmunoterapia”; de agregarse una toxina se denomina “inmunotoxina”. Una variedad de inmunoterapia es la denominada ADEPT (de sus siglas en inglés: Antibody-directed enzyme pro-drug therapy) que se basa en el uso de anticuerpos monoclonales conjugados con enzimas activadoras de determinadas toxinas o fármacos.

Las inmunocitoquinas son anticuerpos monoclonales dirigidas a citoquinas que son péptidos que sintetizan las células con la finalidad de regular la respuesta inmunológica: reclutamiento y activación de linfocitos, macrófagos y células efectoras. Son utilizados como agentes terapéuticos.

La inmunoterapia ha originado un cambio radical en la forma de tratamiento de muchas enfermedades en hematología, trasplante de órganos y tejidos, oncología, reumatología, enfermedades infecciosas y otras especialidades médicas.

Nuevas estrategias en la producción de anticuerpos monoclonales se vienen utilizando para optimizar su eficacia terapéutica entre ellas:

1. Anticuerpos monoclonales dirigidos a nuevas “dianas” o “target” terapéutico. Son epítopes específicos y exclusivos de un determinado grupo celular.

2. Los anticuerpos monoclonales humanizados (previamente descritas) tienen menor inmunogenicidad y generación de HAMA. Los últimos anticuerpos monoclonales aprobados para uso clínico son ya todos humanizados.

3. PEGilación de fragmentos de anticuerpos, que involucra dos tecnologías: el uso de fragmentos de anticuerpos con mayor capacidad de penetración a tejidos y la unión de estos fragmentos a una molécula de Poli-Etilen-Glicol (PEG) para evitar su depuración renal y darle mayor vida media<sup>(12)</sup>.

4. Nuevos conjugados para la generación de radioinmunoterapia, anticuerpos catalíticos, inmunotoxinas y ADEPT.

5. Conjugación de anticuerpos monoclonales con “avímeros” (avidity multimers) que son moléculas sintéticas compuestas por una serie de regiones proteicas denominadas Dominios A que reconocen y se unen a dianas dadas targets<sup>(13)</sup>.

6. Los “pequeños-cuerpos” o “nanobodies”, que es una reciente tecnología terapéutica en la que se utilizan solamente la región de unión al antígeno de la cadena pesada (fragmento VH) de la inmunoglobulina.

## Nomenclatura

El esquema de nomenclatura propuesta por la Organización Mundial de la Salud y seguida por otras instituciones es mediante la construcción del nombre según detalles del anticuerpo.

La nomenclatura de los anticuerpos monoclonales utiliza diferentes partes de las palabras dependiendo de la estructura y función: Nombre + tipo de diana + origen + mab. Ejemplo: ALEMTUZUMAB: ALEM (escogido por el fabricante) + TU (dirigido a tumor) + ZU (humanizado) + MAB (anticuerpo monoclonal) (Tabla 2)<sup>(14)</sup>.

## Aplicaciones terapéuticas

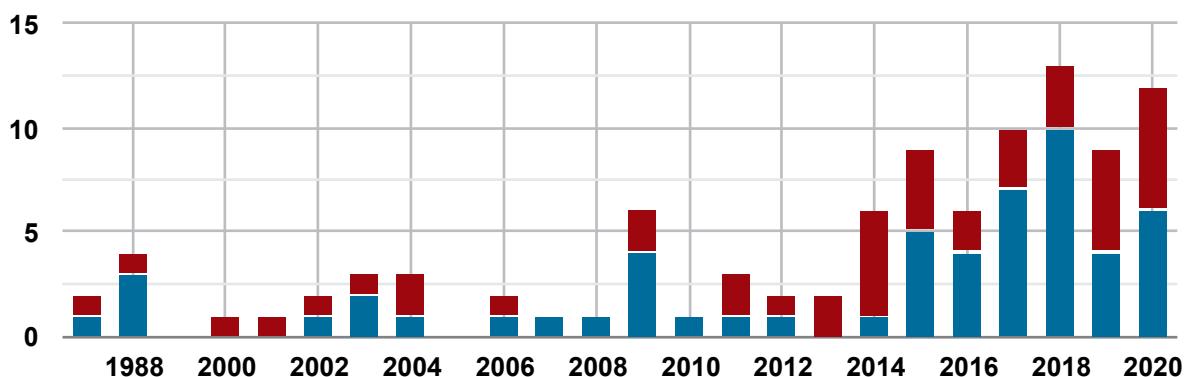
Desde la década del 80 se iniciaron estudios clínicos para buscar la aprobación de agencias regulatorias (EMA-FDA) de anticuerpos monoclonales para su uso clínico. Hasta el 2020 se tenía la aprobación de 97 anticuerpos monoclonales en diferentes áreas médicas, con el 43% concentrado en oncología<sup>(15)</sup>. De enero a junio de 2021 se han aprobado 5 nuevos anticuerpos monoclonales; lo que hace más de 100 anticuerpos monoclonales aprobados para uso clínico (Figura 6) y 18 anticuerpos monoclonales en proceso de revisión regulatoria.

Los anticuerpos monoclonales tienen aplicaciones terapéuticas en áreas médicas tan diversas como hematología, rechazo de trasplante, oncología, enfermedades autoinmunes (reumatología, gastroenterología y neurología), infectología y

**Tabla 2**

**Las vocales entre paréntesis sólo se utilizarán cuando la siguiente parte comience por consonante**

Nombre	Tipo de diana	Origen	Tipo de anticuerpo
<b>Elegido por el fabricante</b>	<b>b(a)</b> bacteria	<b>a</b> rata <b>axo</b> híbrido rata -ratón <b>e</b> hámster <b>i</b> primate <b>o</b> ratón <b>u</b> humano <b>xi</b> quimérico <b>xizu</b> quimérico huma -nizado <b>zu</b> humanizado	<b>Mab</b> anticuerpo monoclonal  <b>Pab</b> anticuerpos policlonal
	<b>-c(i)</b> - cardiovascular		
	<b>-f(u)</b> - hongo		
	<b>-gr(o)</b> - músculoesquelética relacionada con factores de crecimiento y receptores		
	<b>-k(i)</b> - interleukina		
	<b>-l(i)</b> - inmunomodulador		
	<b>-n(e)</b> - neural		
	<b>-s(o)</b> - hueso		
	<b>-tox(a)</b> - toxina		
	<b>-t(u)</b> - tumoral		
	<b>-v(i)</b> - viral		



**Figura 6.** Anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados por FDA y EMEA desde 1997 al 2020. Rojo (indicaciones en cáncer) azul (otras indicaciones). [www.antibodysociety.org](http://www.antibodysociety.org)

otras áreas como cardiología (isquemia miocardio), degeneración macular, migraña, osteoporosis, hipercolesterolemia y neumología.

Las revisiones terapéuticas serán evaluadas en los siguientes temas del presente simposio.

### Referencias bibliográficas

- Lipman NS et al.** Monoclonal versus polyclonal antibodies: Distinguishing characteristics, applications and information resources. *ILAR Journal* 2005;46(3):258-268.
- Rejewsky K.** The advent and rise of monoclonal antibodies. *Nature* 2019;575:47-49.
- Behring E, Kitasato S.** Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. *Dtsch Med. Wochenschr* 1890;49:1113-1114.
- Köhler G, Milstein C.** Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-497.
- Sivaccumar J, Sandomenico A, Vitagliano L, Ruvo M.** Monoclonal Antibodies: A Prospective and Retrospective View. *Curr Med Chem* 2021;28(3): 435-471.
- Waldmann H. Chapter 1.** Human Monoclonal Antibodies: the benefits of humanization. 2019. *Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.* 2019; 2019:1-10.



7. **Harlow E, Lane D.** Using Antibodies: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor NY 1999: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Inc.
8. **Galfrè G, Milstein C.** Preparation of monoclonal antibodies: strategies and procedures. *Methods Enzymol* 1981;73(Pt B):3-46.
9. **Traggiai E, et al.** An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. *Nature Med* 2004; 10: 871-874.
10. **Michaud GA, et al.** Analyzing specificity with whole proteome microarrays. *Nature Biotechnol* 2003;21:1509-1512.
11. **Xu et al.** Catalytic antibodies: Hapten design strategies and screening methods. *Bioorg Med Chem* 2004;12:5247-5268.
12. **Kim SJ, et al.** Antibody Engineering for the Development of Therapeutic Antibodies. *Mol Cells* 2005;20(1):17-29.
13. **Silverman J, et al.** Multivalent avimer proteins evolved by exon shuffling of a family of human receptor domains. *Nature Biotechnology* 2005;23(12):1556-1561.
14. **World Health Organization.** General policies for monoclonal antibodies. INN Working Document 09.251 Revised.ç
15. **The Antibody Society.** Therapeutic monoclonal antibodies approved or in review in the EU or US; <https://www.antibody society.org/resources/approved-antibodies/>

**Contribución de autoría:** Antonio Carrasco-Yalán ha participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

**Conflicto de interés:** El autor no tiene conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Citar como:** Carrasco-Yalán A. Anticuerpos Monoclonales. *Diagnóstico*(Lima). 2021;60(4):204-212.

**DOI:**10.33734/diagnostico.v60i4.323

**Correspondencia:** Antonio Carrasco Yalán. AUNA - Clínica Delgado. Calle Gral. Borgoño, Miraflores 15074 Lima, Perú.

**Correo electrónico:**antonio.l.carrasco@hotmail.com **Teléfono:** 991697300



Revista  
DIAGNÓSTICO



Revista  
DIAGNÓSTICO