

Anticuerpos Monoclonales: Mecanismo de Acción

Monoclonal Antibodies: Mechanism of Action

Tatiana Saldarriaga-Valiente¹

Resumen

Los anticuerpos monoclonales ejercen sus actividades de forma muy diversa y variada en función de las dianas afectadas, ya sean tumorales, citoquinas, virus, factores de crecimiento. Existen diferentes mecanismos de acción por los cuales los anticuerpos monoclonales pueden destruir las células cancerosas: atacando la cascada de supervivencia de las células tumorales, inhibiendo el crecimiento tumoral interfiriendo con la angiogénesis del tumor, eludiendo la muerte celular programada y evadiendo los puntos de control (checkpoints) inmunes. Estos efectos se pueden llevar a cabo mediante diferentes mecanismos: muerte directa de las células tumorales o muerte mediada por mecanismos inmunes.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales, muerte celular directa, muerte mediada por mecanismos inmunes.

Abstract

Monoclonal antibodies exert their activities in a diverse and varied way depending on the targets affected, whether they are tumors, cytokines, viruses, growth factors. There are different mechanisms of action by which monoclonal antibodies can destroy cancer cells: attacking the tumor cell survival cascade, inhibiting tumor growth, interfering with tumor angiogenesis, bypassing programmed cell death and bypassing immune checkpoints. These effects can be carried out by different mechanisms: direct death of tumor cells or death mediated by immune mechanisms.

Keywords: Monoclonal antibodies, direct cellular death and death mediated by immune mechanisms.

Los anticuerpos monoclonales ejercen sus actividades de forma muy diversa y variada en función de las dianas afectadas, ya sean células tumorales, citoquinas, virus, factores de crecimiento. Existen diferentes mecanismos de acción por los cuales los anticuerpos monoclonales pueden destruir las células cancerosas: atacando las cascadas de supervivencia de las células tumorales, inhibiendo el crecimiento tumoral interfiriendo con las angiogénesis del tumor, eludiendo la muerte celular programada y evadiendo los puntos de control (checkpoints) inmunes.

Estos efectos se pueden llevar a cabo mediante diferentes mecanismos: muerte directa de las células tumorales o muerte mediada por mecanismos inmunes⁽¹⁾. (Gráfico y Tabla 1).

Muerte directa de las células tumorales: Estimulada por la actividad agonista del receptor, por ejemplo, cuando el anticuerpo monoclonal se une y activa al receptor de membrana

de la célula tumoral causando la muerte celular, o cuando el anticuerpo se une al receptor de membrana causando bloqueo de la dimerización o activación de quinasas, alterando las señales de transducción, lo cual conlleva a disminución de la proliferación y apoptosis. Algunos modelos tumorales dependen para proliferar de la señalización a través de proteínas circulantes o de membranas. Los anticuerpos monoclonales pueden bloquear los receptores de membrana (cetuximab, panitumumab y EGFR; pertuzumab y HER) o sus ligandos (bevacizumab y VEGF). Un anticuerpo monoclonal unido a una enzima también puede llevar a la neutralización y apoptosis, mientras que los anticuerpos conjugados pueden ser usados para transportar drogas hacia las células tumorales⁽¹⁾. (Gráfico 2A).

Muerte mediada por mecanismos inmunes: Mediante este mecanismo las células del sistema inmune buscarán las células tumorales para atacarlas y destruirlas. Este tipo de

¹Hematóloga Clínica. Clínica AUNA Delgado. Instituto Nacional del Niño - San Borja. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-4270>.

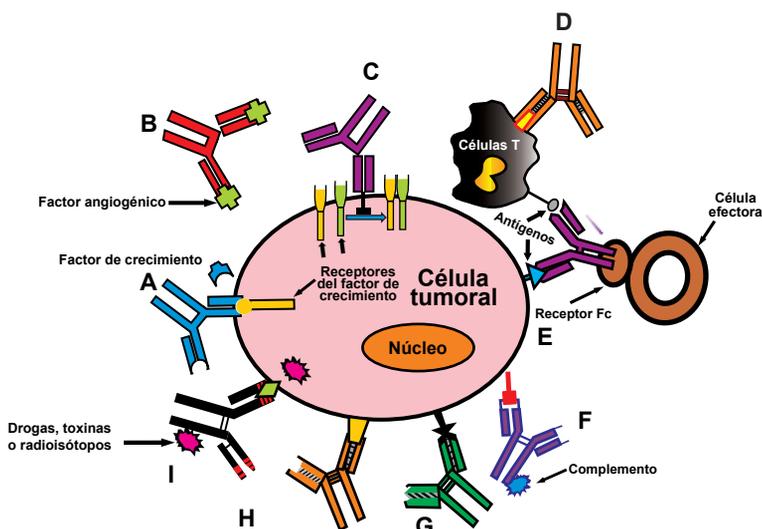


Gráfico 1. Mecanismo de Acción de los Anticuerpos Monoclonales y efectos terapéuticos. Adaptado de Rodjtahedi & Essapen⁽²⁾.

Tabla 1			
Mecanismo de Acción de los Anticuerpos Monoclonales y efectos terapéuticos			
Acción	Conjugado	Efecto	Ejemplo
A	Anti- EGFR	Bloqueador del receptor del factor de crecimiento	Cetuximab
B	Anti-VEGF	Inhibición de la angiogénesis mediante el bloqueo del receptor anti-angiogénico	Avastin
C		Inhibición de la dimerización del receptor del factor de crecimiento	Pertuzumab
D	Anti- CTLA-4	Inmunostimulación	Ipilimumab
E		Inducción de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediante la unión al receptor Fc de las células efectoras	Rituximab, Trastuzumab (Herceptin)
F		Activación del sistema del complemento e inducción de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC)	Rituximab, Trastuzumab (Herceptin)
G	Anti-CD20	Inducción de la apoptosis	Rituximab
H	Anti-PDL1	Inmunostimulación	Nivolumab Pembrolizumab
I		Anticuerpos conjugados con enzimas, drogas, toxinas, radioisótopos.	Ibritumomab, Brentuximab vedotin, Trastuzumab emtansina

muerte celular puede efectuarse mediante diferentes mecanismos tales como fagocitosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, citotoxicidad mediada por

complemento, activación de linfocitos T por los anticuerpos mediante presentación cruzada de los antígenos a las células dendríticas, inmunomodulación por ejemplo mediante el

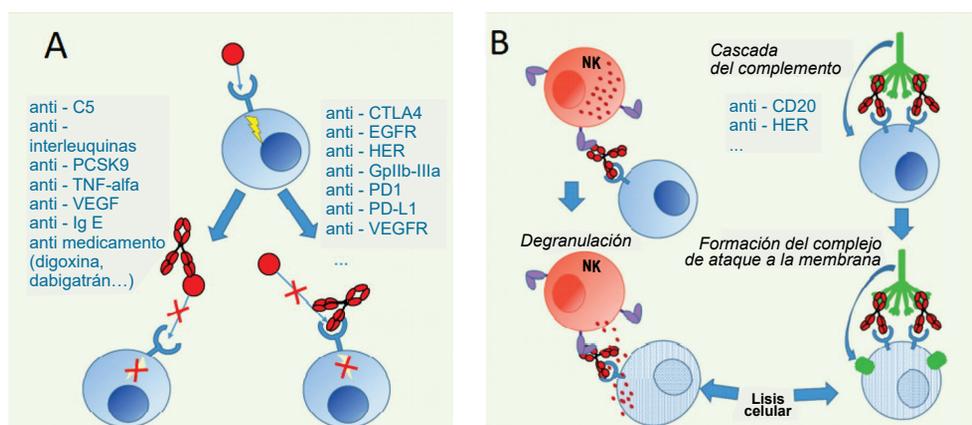


Gráfico 2. Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales. (A) Muerte directa de las células tumorales, dependientes de la región Fab que puede ser por neutralización de un antígeno soluble o la unión a un receptor de membrana. (B) Muerte mediada por mecanismos inmunes dependientes de la región Fc que puede ser citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o citotoxicidad por la activación del sistema de complemento. Adaptado de Bejan-Angoulvant T⁽⁴⁾.

bloqueo del antígeno inhibitorio de la acción de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), que aumenta la respuesta inmune antitumoral de CD8 y CD4⁽¹⁾. (Gráfico 2 B).

Dependiendo de la región Fc, la unión del anticuerpo monoclonal al antígeno contra el que está diseñado puede facilitar la producción de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) o citotoxicidad por la activación del sistema de complemento (CDC, por sus siglas en inglés). La propia unión al antígeno puede bloquear receptores de la membrana celular, unirse a factores presentes en el suero y evitar su unión a receptores, o inducir señales intracelulares. Las consecuencias finales de estas interacciones son numerosas y han encontrado aplicación en áreas muy diversas⁽³⁾.

Una manera muy eficaz de modificar la capacidad efectora de los anticuerpos monoclonales es la conjugación con moléculas citotóxicas con toxinas, con radiofármacos o con citocinas; esta última ha sido una estrategia muy utilizada en oncología mediante la creación de proteínas de fusión que incorporaban genes de IL-1, IL-12 o GM-CSF, entre otras. La conjugación de enzimas capaces de convertir un profármaco en fármaco con anticuerpos monoclonales dirigidos a células tumorales ha permitido una acción muy selectiva en el tejido tumoral del fármaco en cuestión⁽⁵⁾.

Los anticuerpos monoclonales son proteínas de elevado peso molecular, que tienen una cinética de distribución lenta y una capacidad de penetración tisular limitada. La capacidad de los anticuerpos monoclonales para penetrar en los tumores o acceder a sitios de inflamación es baja. Particularmente en el

caso de la terapia antitumoral, la expresión antigénica y la irrigación sanguínea son los factores limitantes de la efectividad de los anticuerpos monoclonales. Así pues, para optimizarla, el antígeno diana ha de ser específico del tumor (expresión limitada a las células tumorales), debe expresarse intensamente, no debe desprenderse de la superficie celular o estar inaccesible y no debe ser susceptible a una disminución de su expresión. Los requisitos a cumplir por los anticuerpos monoclonales para conseguir una respuesta máxima son: mínima antigenicidad y máxima efectividad citotóxica⁽⁵⁾.

Por otro lado, debido a la especificidad de unión que poseen los anticuerpos monoclonales, son empleados en la localización y eliminación de patógenos infecciosos como el virus respiratorio sincitial (VRS) y en la inhibición de procesos inflamatorios.

En resumen, los anticuerpos monoclonales actúan mediante diferentes mecanismos, ya sea uniéndose a un antígeno específico de una célula, lo que se conoce como terapia dirigida o actúan como inmunoterapia porque provocan que el sistema inmunitario responda mejor para permitir que el cuerpo encuentre y ataque las células cancerosas de manera más eficaz.

Anticuerpos Monoclonales Puros⁽⁶⁾

Los anticuerpos monoclonales puros son anticuerpos que no tienen ningún medicamento o material radiactivo unido a ellos. Actúan por sí solos. Estos son el tipo más común de anticuerpos monoclonales utilizados para tratar el cáncer. La mayoría de los anticuerpos monoclonales puros se unen a los

antígenos en las células cancerosas, pero algunos actúan al unirse a antígenos en otras células no cancerosas, o incluso a proteínas de libre flotación. Los anticuerpos monoclonales puros pueden actuar de diferentes maneras:

- Algunos aumentan la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas uniéndose a ellas y actuando como un marcador para que el sistema inmunitario del cuerpo las destruya. El alemtuzumab se une al antígeno CD52 que se encuentra en los linfocitos y una vez que se adhiere, el anticuerpo atrae a las células inmunitarias para destruir estas células.

- Algunos anticuerpos monoclonales puros aumentan la respuesta inmune al tener como blanco a los puntos de control (checkpoints) del sistema inmunitario.

- Otros anticuerpos monoclonales puros funcionan principalmente uniéndose y bloqueando antígenos en células cancerosas (u otras células cercanas) que ayudan a las células cancerosas a crecer o propagarse. Por ejemplo, trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo contra la proteína HER2 presente en algunos tipos de cáncer de mama y estómago. Cuando se activa la HER2, esta ayuda a que estas células crezcan. El trastuzumab se une a estas proteínas y evita que se activen.

Anticuerpos monoclonales conjugados⁽⁶⁾

Los anticuerpos monoclonales conjugados se combinan con un medicamento de quimioterapia o una partícula radiactiva. Estos anticuerpos monoclonales se utilizan como un dispositivo de búsqueda para llevar a una de estas sustancias directamente a las células cancerosas. Los anticuerpos monoclonales circulan por todo el cuerpo hasta que puede encontrar y engancharse al antígeno dirigido. Luego suministra la sustancia tóxica donde más se necesita. Esto disminuye el daño a las células normales en otras partes del cuerpo. Los anticuerpos monoclonales conjugados también se conocen a veces como anticuerpos *marcados*, *etiquetados* o *cargados*.

- **Anticuerpos radiomarcados:** los anticuerpos radiomarcados tienen pequeñas partículas radiactivas unidas a

ellos. El ibritumomab tiuxetan (Zevalin) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal radiomarcado. Este es un anticuerpo que actúa contra el antígeno CD20 que se encuentra en los linfocitos B. El anticuerpo proporciona radiactividad directamente a las células cancerosas. Está hecho de un medicamento anticuerpo monoclonal (rituximab) y de una sustancia radiactiva (Yttrium-90). El tratamiento con este tipo de anticuerpos a veces se conoce como *radioinmunoterapia* (RIT). La medicina y la radiación se administran directamente a las células blanco porque el anticuerpo monoclonal busca el objetivo, luego la radiación afecta al objetivo y a las células cercanas hasta cierto punto.

- **Anticuerpos quimioetiquetados:** estos anticuerpos monoclonales tienen medicamentos de quimioterapia (u otros) potentes que se adhieren a ellos. Algunos ejemplos son:

- o Brentuximab vedotina (Adcetris), un anticuerpo que tiene como blanco al antígeno CD30 (encontrado en linfocitos), adherido a un medicamento de quimio llamado *MMAE*.

- o Ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla, también llamado TDM-1), un anticuerpo que tiene como blanco a la proteína HER2, adherido a un medicamento de quimio llamado Dm1.

Anticuerpos monoclonales biespecíficos⁽⁶⁾

Estos medicamentos están compuestos por partes de dos anticuerpos monoclonales diferentes, lo que significa que pueden adherirse a dos proteínas diferentes al mismo tiempo. Un ejemplo es blinatumomab (Blinicyto) que se utiliza para tratar algunos tipos de leucemia. Una parte del blinatumomab se adhiere a la proteína CD19 que se encuentra en algunas células de leucemia y linfoma. Otra parte se une a CD3, una proteína que se encuentra en los linfocitos T. Al unirse a ambas de estas proteínas, este medicamento junta a las células cancerosas y a las células inmunes, lo que se cree provoca que el sistema inmunitario ataque a las células cancerosas.

Referencias bibliográficas

1. **Bayer V.** An Overview of Monoclonal Antibodies. *Seminars in Oncology Nursing*. 2019; 35:1-8.
2. **Modjtahedi H, Essapen S.** Therapeutic application of monoclonal antibodies in cancer: advances and challenges. *Br Med Bull*. 2012;104:41-59.
3. **García Merino A.** Anticuerpos Monoclonales Aspectos Básicos. *Neurología*. 2011;26(5):301-306.
4. **Bejan-Angoulvant T, Alexandre J.** Mécanismes d'action et Toxicités Potentielles des Anticorps Monoclonaux. *Médecine/Sciences* 2019; 35:1114-1120.
5. **Creus N, Massó J.** Anticuerpos Monoclonales en Oncología. *Farmacia Hospitalaria (Madrid)*. 2002;26:28-43.
6. **Anticuerpos monoclonales y sus efectos secundarios.** American Cancer Society. 2019. Anticuerpos monoclonales y sus efectos secundarios (bingj.com).

Contribución de autoría: Tatiana Saldarriaga-Valiente 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: Saldarriaga-Valiente T. Anticuerpos Monoclonales. Mecanismos de Acción. Diagnóstico(Lima). 2021;60(4):213-217. **DOI:** 10.33734/diagnostico.v60i4.324

Correspondencia: Tatiana SaldarriagaValiente. AUNA-Clinica Delgado. Instituto Nacional del Niño - San Borja. Lima 1. **Correo electrónico:** tesalva10@hotmail.com

Teléfono: 999014108

Central Telefónica



ALAFARPE

FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

(01) 350-5200