



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – REVISIÓN DE TEMAS

## Terapia con anticuerpos monoclonales en Cardiología y Medicina Interna



Christian David Adams-Sánchez<sup>a,\*</sup> y Gabriel Jaime Tobón-García<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidad ICESI y Fundación Clínica Valle de Lili, Cali, Colombia

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna y Reumatología, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

Recibido el 4 de diciembre de 2015; aceptado el 26 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 6 de abril de 2016

### PALABRAS CLAVE

Farmacología;  
Inmunología;  
Anticuerpos;  
Enfermedades  
cardiovasculares;  
Colesterol LDL

### KEYWORDS

Pharmacology;  
Immunology;  
Antibodies;  
Cardiovascular  
diseases;

**Resumen** La terapia biológica basada en anticuerpos monoclonales, constituyen una nueva herramienta terapéutica, que de la mano del desarrollo de la biología molecular permiten intervenir puntos claves en la etiopatogenia de la enfermedad, permitiendo una terapia personalizada. Se han desarrollado nuevos anticuerpos monoclonales que intervienen en las enfermedades cardiovasculares, por lo que el entendimiento de los principios terapéuticos, los tipos y el mecanismo de acción de estos fármacos es esencial para un uso adecuado. En este artículo se discutirá el perfil de los anticuerpos monoclonales en la enfermedad cardiovascular, como los inhibidores de la PCSK-9 y el antídoto del Dabigatran, pasando por las moléculas ya conocidas como el abciximab, el antídoto de la digoxina y la terapia inmunomoduladora en el trasplante cardiaco. Del mismo modo, se evalúa una posible aplicación de los anticuerpos monoclonales usados en reumatología que podrían tener un papel importante en el manejo de las enfermedades cardiovasculares.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/s/by-nc-nd/4.0/>).

### Monoclonal antibody therapy in Cardiology and Internal Medicine

**Abstract** The monoclonal antibodies (mAb) constitute a new therapeutic tool in cardiovascular medicine, based in the development of the molecular biology in this area. The understanding of therapeutic principles, types and mechanism of action of these drugs is essential for proper use and management of adverse reactions. We discuss the profile of the PCSK-9 inhibitors, the

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Christian.adams.00@gmail.com](mailto:Christian.adams.00@gmail.com) (C.D. Adams-Sánchez).

Low density lipoproteins cholesterol

Dabigatran antidote, the abciximab, the digoxin antidote, the therapy in heart transplantation, and a possible cardiovascular use of monoclonal antibodies used in rheumatology.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Con el advenimiento de la terapia biológica basada en anticuerpos monoclonales (AcM), las posibilidades terapéuticas están en constante expansión, todo de la mano del desarrollo de la biología molecular donde el mayor entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades genera nuevos blancos que impactan en la etiopatogenia de la enfermedad, permitiendo una terapia personalizada<sup>1-3</sup>.

Esta revisión pretende proporcionar: un panorama de los principios biológicos, el desarrollo, los objetivos terapéuticos, la farmacología y las reacciones adversas de los AcM de uso en la medicina cardiovascular.

Para entender los principios terapéuticos de la terapia con los AcM, se debe comprender los principios estructurales y funcionales de los anticuerpos, los cuales se vienen describiendo desde el año 1960, luego las técnicas de producción y sus primeros usos terapéuticos en medicina de trasplantes hacia el año 1986 con la utilización del muromonab (anticuerpo anti-CD3). Desde este punto, el desarrollo ha tenido importantes avances en la inmunomodulación, permitiendo amplias estrategias terapéuticas en: la reumatología, la hematología y los trasplantes. Esta experiencia se ha podido extrapolar a otras especialidades como: la medicina interna y la cardiología, donde la intervención de diferentes moléculas permite alterar el curso fisiopatológico de distintos fenómenos biológicos que derivan en la enfermedad cardiovascular<sup>3</sup>.

## Metodología

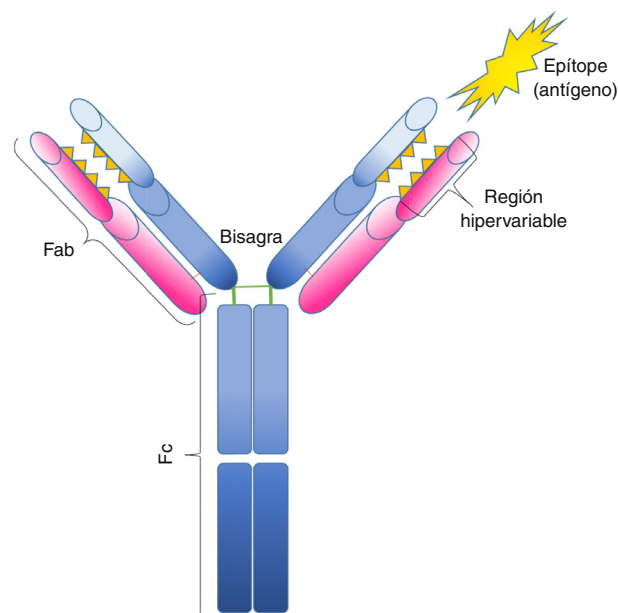
Se realizó una búsqueda de la literatura para identificar los artículos de revisión sistemática, las series de casos, los metaanálisis o los estudios prospectivos sobre el tema publicados hasta septiembre de 2015 en Pubmed. Los criterios de búsqueda se basaron en términos MeSH como "monoclonal antibodies" y "cardiovascular disease" o "cardiology", analizando los artículos más relevantes sobre el tema, de ahí se seleccionaron las terapias más relevantes y se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos sobre cada molécula para una revisión sistemática en cada grupo terapéutico.

## Estructura y función

Los anticuerpos (o inmunoglobulinas) son moléculas producidas por los linfocitos B, y se componen de: 4 cadenas polipeptídicas, 2 pesadas y 2 ligeras, que se unen con una disposición de 'Y'. Su estructura se puede dividir en una fracción cristalizante (Fc), una bisagra y una fracción variable (Fab), esta última con una región hipervariable<sup>1,4</sup>,

(fig. 1). Estas moléculas pueden circular unidas a las membranas celulares o de manera soluble en el suero.

El uso terapéutico de los AcM se inicia desde el año 1975 en Cambridge, gracias a los doctores Georges Köhler y Cesar Milstein, quienes diseñan una técnica llamada hibridoma que usa células murinas para la producción de AcM contra una amplia variedad de antígenos (por medio de fusión de células murinas de mieloma inmortales con células esplénicas tipo B de animales hiperinmunes), lo que los hizo acreedores del Premio Nobel de Medicina y Fisiología en el año 1984<sup>5,6</sup>. La producción industrial actual se realiza por la tecnología de ADN recombinante, usando sistemas de expresión celular de mamíferos<sup>4</sup>. Su aplicación clínica se inicia con el muromonab (anticuerpo murino contra el CD3) con una respuesta clínica importante en el manejo del rechazo de trasplante, aunque su uso fue limitado por la barrera inmunológica que generaba el receptor de los anticuerpos humanos lo que hacía que su eficacia fuera menor<sup>1</sup>. Por lo anterior, se tuvieron que desarrollar estrategias de recombinación de ADN, para diseñar moléculas más humanizadas o humanas que disminuyeran la inmunogenicidad de los AcM y pudieran facilitar la generación de mecanismos efectores en las células humanas por medio de los receptores Fc. La modificación inicial fueron los anticuerpos



**Figura 1** Esquema de un anticuerpo con sus componentes: en azul la cadena pesada y en rojo la cadena ligera. Con su fracción cristalizante (Fc), una bisagra y una fracción variable (Fab), esta última contiene una región hipervariable que se une al antígeno.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3011939>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3011939>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)