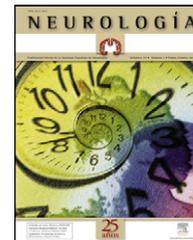


NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Perfil de seguridad y aspectos prácticos a tener en cuenta en la administración de anticuerpos monoclonales

B. Casanova Estruch

Unitat d'Esclerosi Múltiple, Hospital Universitari La Fe, Valencia, España

Recibido el 14 de abril de 2010; aceptado el 16 de junio de 2010

Accesible en línea el 17 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Anticuerpos monoclonales;
Síndrome de reconstitución inmune;
Infecciones oportunistas;
Autoinmunidad;
Reacción anafiláctica;
Anticuerpos neutralizantes

Resumen

Introducción: Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas diseñadas específicamente para actuar frente a dianas concretas, de forma que su administración interrumpa un proceso patogénico concreto, estimule una acción celular determinada o desvíe un mecanismo celular hacia una vía de interés. Su producción se basa en el establecimiento de linfocitos B inmortales modificados para producir una inmunoglobulina específica; según el nivel de pureza de la inmunoglobulina, ésta puede ser: completamente murina (terminación en «o», ejemplo muromonomab); quimérica, donde toda la inmunoglobulina es humana, salvo la región variable que es murina (terminación en «xi», ejemplo el rituximab); humanizada, donde toda la inmunoglobulina es humana salvo la región complementaria variable que sigue siendo murina (terminación en «zu», ejemplo el natalizumab); y completamente humana (terminación en «u», ejemplo adalimumab). Los efectos secundarios serán pues de dos tipos: los derivados de la acción del anticuerpo como infecciones oportunista por inmunosupresión y los derivados de la administración de una proteína como es la aparición de una reacción anafiláctica. Las fuentes utilizadas para el presente artículo ha sido artículos publicados en PubMed, tras realizar una búsqueda «*Monoclonal antibodies and Secondary effects*», y las páginas web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración para la Alimentación y Fármacos (FDA).

Desarrollo: Se describen los efectos secundarios derivados de los mecanismos de acción: infecciones oportunistas, infecciones comunes, desarrollo de tumores y desarrollo de fenómenos autoinmunes. Así como los efectos secundarios derivados de la administración de proteínas: reacción anafiláctica, síndrome de liberación de citocinas y desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Finalmente, se desarrolla el manejo de los anticuerpos monoclonales en la práctica clínica y el manejo de situaciones especiales: administración de vacunas, embarazo y edad pediátrica. Con una referencia al síndrome de reconstitución inmune.

Correo electrónico: bcasanovae@meditex.es

KEYWORDS

Monoclonal antibodies;
Immune recovery syndrome;
Opportunist infections;
Autoimmunity;
Anaphylactic reaction;
Neutralising antibodies

Conclusiones: Los anticuerpos monoclonales son fármacos altamente eficaces en las condiciones de indicación específica pero con un perfil de efectos secundarios graves aunque poco incidentes, lo que requiere de una estrecha vigilancia de los pacientes que están con estos regímenes terapéuticos.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment**Abstract**

Introduction: Monoclonal antibodies are immunoglobulins specially designed to act against specific targets, in such a way that their administration stops a specific pathogenic process, stimulates a particular cellular action, or changes a cell mechanism to another pathway of interest. Their production is based on the establishment of modified immortal B lymphocytes to produce a specific immunoglobulin. Depending on the level of purity, this immunoglobulin may be murine complement (ending in "o", for example muromonab); chimeric, in which all the immunoglobulin is human, except in the variable region which is murine (ending in "xi", for example, rituximab); humanised, in which all the immunoglobulin is human, except in the variable complement region which remains murine (ending in "zu", for example, natalizumab); and human complement (ending in "u", for example, adalimumab). Therefore, there will be two types of secondary effects: those arising from the action of the antibody, such as opportunistic infections due to immunosuppression, and those arising from the administration of a protein, such as anaphylactic reactions. The sources used for the present articles were articles published in PubMed, located by searching for "Monoclonal antibodies and Secondary effects", and the web pages of the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA).

Development: The secondary effects arising from the mechanisms of action were opportunistic infections, common infections, development of tumours and autoimmune phenomena, and those arising from the administration of proteins: anaphylactic reaction, cytokine release syndrome, and the development of neutralising antibodies. Finally, the management of monoclonal antibodies in clinical practice and in special situations is discussed, including administering vaccines, pregnancy and paediatric use. Reference will be made to immune recovery syndrome.

Conclusions: Monoclonal antibodies are highly effective drugs when specifically indicated, but they also may incur serious secondary effects, which although incidence is low, require close monitoring of the patients receiving these treatments.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los anticuerpos monoclonales (AcMo) son un grupo de fármacos de «diseño» y se fundamentan en la capacidad tecnológica que tenemos en la actualidad para producir anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos. Los AcMo son pues, inmunoglobulinas (fig. 1) modificadas en el sentido de que éstas puedan ejercer un efecto determinado y controlado sobre las células y sus funciones¹ (fig. 2).

La producción de AcMo fue establecida por Georges Köhler y César Milstein en 1975², mediante la generación de una línea celular estable, secretora de un isotipo determinado de inmunoglobulina contra un antígeno específico, fruto de la fusión de dos células diferentes por medios físicos y químicos (polietilenglicol-centrifugación). El objetivo es producir un hibridoma^{3,4}, esto es, una inmunoglobulina producida en una célula inmortal que se obtiene de la unión de un linfocito B previamente inmunizado contra el antígeno de interés y una célula tumoral de mieloma no secretora de anticuerpos

con déficit del enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT), lo que la convierte en inmortal.

Desde la incorporación del primer AcMo para tratar el rechazo primario de trasplantes, se observó que generaba una grave reacción de hipersensibilidad⁵, por lo que se han desarrollado técnicas para minimizar este efecto. En 1985 se generaron los primeros AcMo humanos, mediante tecnología de ADN recombinante, en los cuales los genes que codifican la región variable de las Ig del ratón se unen con genes que codifican la región constante humana, para luego insertarse en la célula del mieloma, donde se producirán nuevas moléculas de Ac con una parte humana y una de ratón (fracción Fab), son los AcMo quiméricos, que son menos inmunogénicos que los AcMo de ratón, pero su poder para producir Ac es menor. En 1986 se incorporó la técnica de humanización de anticuerpos con el objetivo de minimizar los componentes del anticuerpo de ratón, generadores de la respuesta inmune. La producción de AcMo humanizados se realiza a través de la ingeniería de proteínas⁶, de forma que durante este proceso se transfiere los CDR provenientes de la Ig del

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3075916>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3075916>

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