

Anticuerpos monoclonales frente a PCSK9: del desarrollo básico a la clínica

Carlos Guijarro Herraiz

Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Anticuerpos monoclonales;
Proteína PCSK9;
Colesterol;
Terapéutica;
Arteriosclerosis

Resumen

Los anticuerpos son glucoproteínas con alta especificidad de unión a múltiples antígenos gracias al gran número de conformaciones estructurales de sus cadenas variables. La tecnología de los hibridomas (fusión de células de mieloma no secretor con linfocitos productores de inmunoglobulinas) ha permitido la síntesis de grandes cantidades de anticuerpos únicos (monoclonales [mAb]). Los mAb iniciales eran murinos, posteriormente se desarrollaron mAb quiméricos, humanizados y finalmente humanos. La alta selectividad y buena tolerancia de los mAb humanos permite su administración terapéutica para el bloqueo de determinadas moléculas (endógenas o exógenas). Recientemente se han desarrollado mAb humanos selectivos para la zona catalítica de PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9). Estos anticuerpos bloquean la PCSK9, favorecen el reciclaje del receptor de lipoproteínas de baja densidad y reducen de modo notable el colesterol circulante. Estudios preliminares indican que la reducción del colesterol mediante anticuerpos anti-PCSK9 puede implicar importantes reducciones en las complicaciones cardiovasculares de la arteriosclerosis.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Monoclonal antibodies;
PCSK9 protein;
Cholesterol;
Therapeutics;
Arteriosclerosis

Monoclonal antibodies against PCSK9: from bench to clinic

Abstract

Antibodies are glycoproteins with high specificity binding to multiple antigens due to the large number of structural conformations of the variable chains. Hybridoma technology (fusion of myeloma cells with immunoglobulin-producing lymphocytes) has allowed the synthesis of large quantities of unique antibodies (monoclonal [mAb]). mAbs were initially murine. Subsequently, chimeric mAbs were developed, followed by humanized mAbs and finally human mAbs. The high selectivity and good tolerance of human mAbs allows their therapeutic administration to block specific exogenous or endogenous molecules. Selective human mAbs to the catalytic domain of PCSK9 have recently been developed. These antibodies block PCSK9, favour low-density lipopro-

Correo electrónico: cguijarro@fhalcorcon.es

tein receptor recycling and markedly reduce circulating cholesterol. Preliminary studies indicate that lowering cholesterol through anti-PCSK9 antibodies may significantly reduce the cardiovascular complications of arteriosclerosis.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los anticuerpos (Ac) o inmunoglobulinas (Ig) son glucoproteínas solubles producidas por los linfocitos B en respuesta a la presencia de moléculas específicas denominadas antígenos (Ag). Los Ac se unen de modo específico a los Ag gracias a una estructura tridimensional específica que permite la interacción directa con los Ag. Los Ac identifican de este modo a los Ag, dejándolos marcados para su destrucción¹⁻³.

Estructura de las inmunoglobulinas

La estructura básica de los Ac (fig. 1) consiste en 2 parejas de cadenas proteicas: 2 cadenas pesadas idénticas (H, del inglés *heavy*) y 2 cadenas ligeras (L, del inglés *light*), también idénticas. Las regiones variables de las proteínas de los Ac son las que presentan una composición muy variable, que resulta en una configuración tridimensional única capaz de tener una capacidad muy selectiva de unión a Ag específicos en un número muy elevado (potencialmente $> 10^{11}$). Las 4 cadenas están unidas mediante puentes disulfuro: las 2 cadenas H entre sí, y cada cadena H a una L. La zona de unión entre las cadenas H permite cierto grado de movimiento, por lo que se la denomina "bisagra".

En todas las cadenas de las Ig existe una región constante (C) y una región variable (V). La región C corresponde al extremo carboxiterminal y es la misma para todas las Ig de su clase y subclase. Por el contrario, los 110 aminoácidos del extremo aminoterminal constituyen la región V, cuya secuencia de aminoácidos es extraordinariamente variable. Las zonas V de las cadenas pesadas (V_H) y ligeras (V_L) forman conjuntamente el sitio de unión al Ag. Dentro de las regio-

nes variables existen tres regiones hipervariables que son las más importantes en el reconocimiento tridimensional del Ag, denominadas regiones determinantes de la complementariedad. La digestión proteolítica de los Ac con papaína produce los fragmentos Fab y Fc, que se usan con frecuencia en el laboratorio o en el tratamiento.

La región C de las cadenas pesadas es la que determina el isotipo de las Ig, constituyendo 5 clases: IgE, IgD, IgM, IgA e IgG (en orden creciente por su concentración en el suero normal) (fig. 2). Existen 4 subclases de IgG (IgG_{1-4}) y 2 subclases de IgA ($IgA_{1,2}$). Finalmente, existen 2 subtipos de cadena ligera denominados kappa (κ) y lambda (λ), con ligera preponderancia de las cadenas κ en el ser humano. Las cadenas κ y λ pueden formar parte de cualquier clase de Ig definidas por la cadena pesada.

Variabilidad de los anticuerpos

Se estima que son necesarios más de 100 millones de Ac diferentes para poder tener capacidad de proteger al organismo de posibles invasores. Este gran número se consigue mediante variaciones del ADN de los linfocitos B que codifican las zonas variables de las cadenas pesadas y ligeras. El proceso de recombinación somática (o recombinación V[D]J) se produce de forma aleatoria cuando se desarrollan las células B. Las Ig están codificadas en 3 loci del genoma humano en los cromosomas 14 (cadenas H), 2 (cadenas κ) y 22 (cadenas λ). Los genes que codifican para la región variable y para la región constante están separados entre sí en las líneas germinales y se reordenan en un único gen en el desarrollo de los linfocitos B.

Las regiones variables de las cadenas pesadas constan de 3 tipos de genes:

- Genes V (variable) (hay aproximadamente 40 segmentos V diferentes en humanos).
- Genes D (diversidad) (hay unos 25 segmentos D diferentes en humanos).
- Genes J (del inglés *joining*; unión) (hay unos 6 segmentos J distintos en humanos).

Las regiones variables de las cadenas ligeras constan de genes V y J. Los distintos segmentos génicos de la línea germinal están flanqueados por secuencias señalizadoras de recombinación. Estas secuencias son reconocidas por la V(D)J recombinasa, que se encarga de modo organizado de proceder a la recombinación del modo siguiente: en primer lugar se reordena un segmento D_H con un segmento J_H de la cadena pesada; posteriormente se reordena un segmento V_H . Si el reordenamiento $V_H D_H J_H$ es productivo (capaz de transcribirse) se comienza la síntesis de cadenas μ (cadena pesada de IgM). Si $V_H D_H J_H$ no es capaz de transcribirse prosiguen los intentos de reordenamiento hasta que uno lo sea o

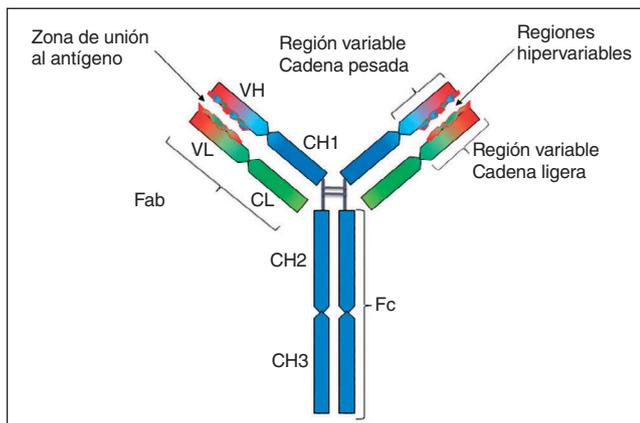


Figura 1 Estructura básica de los anticuerpos. CH1,2,3: regiones constantes de cadena pesada 1,2,3; CL: región constante de cadena ligera; Fab: fragmento que se une al antígeno; Fc: fracción cristalizante; VH: región variable cadena pesada; VL: región variable cadena ligera. Adaptada de referencia 1.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5593071>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5593071>

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