

La medicina actual no existiría sin anticuerpos monoclonales (y sin los animales de experimentación)

M^a África González Fernández

Centro de Investigaciones Biomédicas (CINBIO)
Universidad de Vigo

Francisco Javier Bermúdez Silva

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)

Marcos López Hoyos

Instituto de investigación Sanitaria Marqués de Valdecilla
Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

César Cobaleda

Centro de Biología Molecular (CBM-CSIC)

Lluís Montoliu

Centro Nacional de Biotecnología (CNB - CSIC)

Margarita del Val Latorre

Centro de Biología Molecular (CBM-CSIC)

Uno de los aliados con los que hemos contado durante la pandemia han sido los anticuerpos monoclonales, algunos generados para reconocer al virus en técnicas de diagnóstico y otros con uso terapéutico y preventivo (neutralizar el virus).

En la mayoría de los casos, para obtenerlos ha sido necesario recurrir a la tecnología de hibridomas con animales de experimentación, creada hace más de 45 años. Algo que contradice la recomendación lanzada desde la Comisión Europea en 2020 y que instaba a dejar de usar animales de experimentación para el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Como se comenta más adelante, consideramos que esta recomendación es prematura y puede acarrear importantes perjuicios, tanto en investigación como en terapéutica.

Una célula híbrida con “súper poderes”

Corría el año 1975 cuando los investigadores César Milstein y Georges Köhler, del Medical Research Council de Cambridge, publicaron en la revista Nature un artículo que cambiaría la Inmunología para siempre. No solo eso: también supuso un antes y un después para muchas otras áreas del saber, sobre todo para la Medicina.

Lo que describía aquel artículo era una técnica novedosa que permitía obtener un anticuerpo dirigido frente a una diana concreta en grandes cantidades. Es decir, un anticuerpo monoclonal.

La técnica en cuestión permitía generar una nueva célula híbrida de otras dos: un linfocito B específico y una célula plasmática tumoral (mieloma). La célula híbrida (o hibridoma) es capaz de secretar grandes cantidades de anticuerpo en cultivo. También puede crecer durante largos periodos de tiempo, mantenerse congelada y ser descongelada cuando sea necesario. Todas ventajas, en suma.

¿Y para qué sirve? Pues imaginemos que queremos un anticuerpo que reconozca y neutralice al virus SARS-CoV-2. El procedimiento de la tecnología de hibridomas consiste en vacunar a un animal (habitualmente ratón o rata) varias veces con elementos del virus (la proteína S) para, posteriormente, obtener sus linfocitos B (de bazo, ganglios, etc.).

Una vez extraídos, los linfocitos B se fusionan en el laboratorio con la línea de mieloma y todo el resto del procedimiento de producción de anticuerpos continúa en el laboratorio. Así es como, a partir de un único animal, se pueden conseguir varios hibridomas y anticuerpos monoclonales diferentes frente al virus.

La técnica no fue patentada por el instituto donde trabajaban Milstein y Köhler, lo que ha permitido que muchos grupos de investigación desarrollen y patenten sus propios anticuerpos (que sí pueden patentarse individualmente). La investigación actual en muchos campos relacionados con la biomedicina no se podría llevar a cabo sin la ayuda de estos anticuerpos monoclonales.

Anticuerpos monoclonales multiusos

Además, los anticuerpos monoclonales se emplean en Medicina como inmunización pasiva en prevención de enfermedades (por ejemplo, neutralizando virus), en técnicas de diagnóstico (cuantificar hormonas, estudiar leucemias y tumores, identificar patógenos, evaluar pronóstico según tipo tumoral, etc.) y en la purificación de compuestos (factores de la coagulación, interferón...). Pero donde realmente despuntan es en las terapias.

Concretamente, los anticuerpos monoclonales se emplean desde hace muchos años con éxito para tratar el cáncer, lo que se suele unificar bajo el término inmunoterapia. También resultan útiles frente a las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Crohn. Asimismo, se han usado anticuerpos monoclonales frente a alergias, degeneración macular, hipercolesterolemia, osteoporosis y un largo etcétera.

A día de hoy, en el arsenal terapéutico hay más de 500 anticuerpos monoclonales autorizados o en distintas fases clínicas. La mayoría de ellos han sido obtenidos según la técnica original, aunque pueden mejorarse por técnicas de biología molecular e ingeniería genética, para hacerlos más compatibles con los seres humanos.

La obtención de los anticuerpos monoclonales a partir de la tecnología de hibridomas tiene numerosas ventajas. Al obtenerse tras realizar una inmunización específica, el propio animal puede mejorar la respuesta, obteniéndose anticuerpos con mucha afinidad y muy específicos. Estos dos aspectos resultan esenciales en la actividad del anticuerpo. Por si fuera poco, se trata de una técnica sencilla y relativamente barata, lo que permite que muchos grupos de investigación puedan realizarla.

De entrada, requiere de la colaboración de un servicio de bioexperimentación animal para el proceso de inmunización inicial. Pero luego todo el proceso se hace *in vitro* sin requerir más animales de experimentación. Se pueden emplear diferentes modelos animales, sobre todo ratones y ratas, pero también otros como llamas –que tienen la particularidad de producir unos anticuerpos más pequeños (nanobodies)–, hámsteres, pollos, etc.

A partir de esta técnica, que sigue siendo completamente válida, necesaria y empleada por muchos investigadores, se han diseñado alternativas que aún no son óptimas para todas las aplicaciones. Entre ellas el uso de virus que infectan bacterias (bacteriófagos) y la

creación de librerías de fagos, linfocitos B humanos procedentes de donantes, o el diseño de modelos animales modificados genéticamente para producir anticuerpos completamente humanos.

No es momento de renunciar a los animales de experimentación

Parece indiscutible que la tecnología de generación de hibridomas empleando modelos animales está más viva que nunca, sin que ello impida avanzar en el desarrollo de métodos alternativos. Sin embargo, dejar atrás la generación de hibridomas antes de que las tecnologías alternativas estén suficientemente desarrolladas e implementadas puede acarrear importantes perjuicios, tanto en investigación como en terapéutica.

Este comentario guarda relación con la recomendación que, como ya adelantábamos, consideramos prematura, y que fue lanzada desde la Comisión Europea en mayo de 2020, a través del comité ECVAM (Centro Europeo de Referencia para la Validación de Métodos Alternativos). Establecía que ya no era necesario seguir usando animales de experimentación para el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Y también que la generación de los mismos a través de las mencionadas librerías de fagos permitía obtener anticuerpos monoclonales para todas sus aplicaciones sin la participación de animales.

Desafortunadamente, la ciencia nos confirma que todavía no estamos en esa circunstancia. Los anticuerpos monoclonales obtenidos por métodos alternativos no siempre tienen ni la calidad, ni la afinidad, ni la diversidad que pueden seguir obteniéndose con la técnica de los hibridomas, a partir del uso limitado de animales en las fases iniciales del protocolo.

Adicionalmente, recurrir a estas tecnologías alternativas es mucho más sofisticado, caro y difícilmente accesible para la mayoría de los laboratorios. Por todo ello, el método establecido originalmente por Milstein y Köhler en 1975, la tecnología de hibridomas, sigue siendo válido y necesario hoy en día.

En conclusión, gracias a los anticuerpos monoclonales, y en concreto a la técnica de generación de hibridomas, se han producido grandes avances en Medicina. Conviene ser muy cautos y responsables a la hora de abordar una transición desde métodos convencionales hacia métodos alternativos, para asegurar que no nos dejemos en el camino ninguno de los grandes beneficios que han aportado los primeros.

Este artículo fue publicado originalmente en <https://theconversation.com/https://theconversation.com/la-medicina-actual-no-existiria-sin-anticuerpos-monoclonales-y-sin-los-animales-de-experimentacion-180254>