

Anticuerpos terapéuticos: descifrando sus nombres

Isidro Jarque Canalías

Servicio de Inmunología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

Desde que en 1986 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobara el primer anticuerpo monoclonal para uso terapéutico, el anti-CD3 comercializado como *Orthoclone* OKT3 y posteriormente denominado *muromonab-CD3*, cientos de estas moléculas se han instalado en el acervo farmacológico. Los nombres de estos fármacos en ocasiones pueden resultar engorrosos, aunque algunos de ellos, como *rituximab*, ya están ampliamente integrados en el habla cotidiana.

La construcción de estos nombres no se lleva a cabo de forma caprichosa. Es ampliamente conocido que el sufijo *-mab* es la abreviatura de *monoclonal antibody*, y que el diferente grado de humanización de su secuencia de aminoácidos se refleja en los infijos *-xi-* y *-u-* tal como queda ejemplificado en los ampliamente utilizados anti-TNF *infliximab* y *adalimumab*. Sin embargo, las reglas gramaticales de este glosario terminológico han sido modificadas hasta en cuatro ocasiones durante estos 37 años para enmendar situaciones inesperadas y tratar de ajustarse a un horizonte técnico que no ha dejado de cambiar. En esta revisión se pretende hacer un breve y sintético repaso a este diccionario.

La nomenclatura de los anticuerpos monoclonales y moléculas afines está sujeta a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la elaboración de *International Nonproprietary Names* (INN), más conocidos como nombres genéricos. Este sistema, que comenzó a operar en 1953, otorga una identificación internacional única a las moléculas farmacológicamente activas tratando de componer un vocablo que resulte informativo y, a su vez, corto, distinguible, eufónico y pronunciable en los seis idiomas oficiales de las Naciones Unidas, esto es, inglés, francés, español, árabe, chino y ruso.

En 1987 fue registrado, súbitamente y casi a bocajarro, el primer INN para un anticuerpo monoclonal, el ya citado *muromonab-CD3*, cuyo nombre es poco más que la contracción corregida fonéticamente de *murine* (vocal epentética *-o-*) *monoclonal antibody*, seguida de su diana. La pronta y creciente emergencia de nuevos anticuerpos reveló la necesidad de diseñar un esquema normativo propio para denominar estas moléculas, aprobándose en 1991 la primera nomenclatura de anticuerpos basada en cuatro fracciones, según la siguiente disposición:

prefijo + infijo A (diana o enfermedad) + infijo B
(especie productora) + sufijo (*mab*)

El prefijo, arbitrario y carente de significado, identifica unívocamente la molécula al tiempo que contribuye a los atributos eufónicos del término mientras que la última, el invariante sufijo *-mab*, denota que se trata de un anticuerpo monoclonal; las dos partículas centrales señalan, de izquierda a derecha, el tipo de diana o de enfermedad para la que se ha desarrollado y el organismo productor.

Así, el análisis morfológico del *rituximab* permite deducir, apoyándose en la **Tabla 1**, que está indicado para un tumor *-tu* (no intestinal, gonadal, mamario, prostático ni melanocítico), que porta regiones variables murinas y regiones constantes humanas *-xi* y, por supuesto, que se trata de un anticuerpo monoclonal *-mab*.

Este esquema fue acogiendo ligeras variaciones para adaptarse a los cambios tecnológicos emergentes, como la producción de anticuerpos humanizados y humanos, pero, para el año 2009, el paradigma vigente requería ya actualizar sus bases constituyentes. Para entonces, los anticuerpos monoclonales *sensu stricto*,

Infijo A				
Tipo de diana	Período			
	1991-2009	2009-2016	2016-2021	>2021
alérgeno	-	-	-	ler
bacteria	ba(c)	b(a)	ba	ba
cardiovascular	ci(r)	c(i)	ci	ci
enzima	-	-	-	eni
hongo	fung	f(u)	fung	fung
factor de crecimiento	-	gr(o)	gros	gro
hueso	os	s(o)	os	os
interleuquina	ki(n)	k(i)	ki	ki
inmunomodulación	li(m)	l(i)	li	sto
inmunosupresión	-	-	-	pru
lesión inflamatoria	le(s)	-	-	-
melanoma	me(l)	-	-	-
metabólico			de	de
neural	-	n(e)	ne	ne
proteína amiloide	-	am(i)	ami	ami
tumor de colon	co(l)	-	-	-
tumor mamario	ma(r)	-	-	-
tumor ovárico	go(v)	-	-	-
tumor prostático	pr(o)	-	-	-
tumor testicular	go(t)	-	-	-
tumor (otros)	tu(m)	t(u)	ta	ta
toxina	-	tox(a)	toxa	toxa
virus	vi(r)	v(i)	vi	vi

Infijo B				
Organismo	Período			
	1991-2009	2009-2016	2016-2021	>2021
rata	a	a	-	
híbrido rata-ratón	axo	axo	-	
hamster	e	e	-	
primate	i	i	-	
ratón	o	o	-	
humano	u	u	-	
(uso) veterinario	-	vet	vet	
quimérico	xi	xi	-	
quimérico-humanizado	-	xizu	-	
humanizado	zu	zu	-	

Sufijo				
Tipo molecular	Período			
	1991-2009	2009-2016	2016-2021	>2021
inmunoglobulina	mab	mab	mab	tug
inmunoglobulina modificada	-	mab	mab	bart
fragmento de inmunoglobulina	-	mab	mab	ment
constructo multiespecífico	-	mab	mab	mig

Tabla 1. Cambios a lo largo del tiempo en los infijos y sufijos empleados en la nomenclatura de los anticuerpos monoclonales.

entiéndase, inmunoglobulinas canónicas, convivían ya con un repertorio de porciones y constructos recombinantes que reclamaban un nombre en el firmamento de los INNs. La solución: acoger bajo el paraguas *-mab* cualquier molécula formada por, al menos, una región variable de inmunoglobulina. El primer infijo pasó a designar únicamente el tipo de diana, excluyendo el concepto de enfermedad, y las diferentes raíces empleadas para designar dianas tumorales fueron condensadas en una sola; además, para facilitar la diferenciación entre INNs, se minimizó la longitud de caracteres favoreciendo la creación de prefijos mayores sin alterar la estructura básica del vocablo. Respecto al segundo infijo, dejó de designar el organismo productor para, acorde con los tiempos, denotar el grado de similitud de secuencia respecto a un organismo. Uno de los representantes más notorios de este periodo es *blinatumomab*, un biespecífico formado por dos *single chain variable fragment* (scFv; anti-CD3 x anti-CD19) en tándem que, atendiendo a sus morfemas: va dirigido frente a un tumor y comparte una elevada homología de secuencia con la rata.

Pero no es la velocidad, sino la aceleración, el signo de nuestro tiempo, y solo siete años bastaron para desacoplar los beneficios de este sistema representacional de las exigencias de la realidad. En 2016 los métodos de diseño y producción de estas moléculas habían evolucionado demasiado como para mantener una clasificación dispuesta en categorías discretas en base a la homología de secuencia con un organismo animal; además, pese a la falta de evidencia científica al respecto, se había observado un sesgo de consumo y, consecuentemente, de producción, hacia aquellos fármacos cuyos infijos insinuaban un alto parecido con secuencias humanas en detrimento de los más próximos a otras especies. Así, a partir del citado año, la primitiva estructura tetramérica resultó abolida por

supresión del infijo B y se restauraron los caracteres del infijo A, dando paso a un esquema tripartito que deja aún más holgura para la elaboración del prefijo diferenciador.

Prefijo (arbitrario) + infijo (diana) + sufijo (*mab*)

Por ello, los terapéuticos surgidos después de esta fecha prescinden de esa tercera partícula que resulta tan familiar. Además, algunas dianas debieron resignificarse para evitar potenciales confusiones, como las que podrían acontecer si un hipotético antitumoral finalizado en *-tumab* se interpretara, aplicando los códigos previos, como un anticuerpo humano. Un buen ejemplo es el anti-EGFR *serclutamab*, que deja adivinar su actividad antitumoral mediante el dígrafo *-ta-*.

La última y quizá más disruptiva actualización llegó en 2021, que supuso el fin de la omnipresente coletilla *-mab*. Si la primera enmienda de 2009 trató de amalgamar todos los derivados de inmunoglobulinas en un mismo lugar, la última desarticula el conjunto segregando sus partes. Con la nomenclatura actual lo más parecido al tradicional *-mab* es el sufijo *-tug*, que hace referencia a una inmunoglobulina no modificada ([consonante epentética **t**] unmodified inmunoglobulin), mientras que para inmunoglobulinas con residuos modificados en las regiones constantes se utiliza *-bart* (antibody artificial), el sufijo *-ment* (fragment) se emplea para fragmentos como un scFv y, por último *-mig* (multi-specific immunoglobulin) para moléculas multiespecíficas.

Belrestotug, izeltabart, eglatoprutug, izeltabart, lomvastomig... son algunos representantes de esta nueva nomenclatura que ya es una realidad, aunque, ¡quién sabe durante cuánto tiempo!

Ahora ya sabemos cómo interpretar los nombres de estas ineludibles moléculas aunque, me temo, que por mucho que conozcamos los preceptos de su gramática seguirán sonando como sacados de un trabalenguas.

- 1 Pottier J, Chastang R, Dumet C, Watier H. Rethinking the INN system for therapeutic antibodies. *MAbs*. 2017 Jan;9(1):5-11. doi: 10.1080/19420862.2016.1255520. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27808597; PMCID: PMC5240647.
- 2 Parren PWI, Carter PJ, Plückthun A. Changes to International Nonproprietary Names for antibody therapeutics 2017 and beyond: of mice, men and more. *MAbs*. 2017 Aug/Sep;9(6):898-906. doi: 10.1080/19420862.2017.1341029. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28621572; PMCID: PMC5590622.
- 3 Guimaraes Koch SS, Thorpe R, Kawasaki N, Lefranc MP, Malan S, Martin ACR, Mignot G, Plückthun A, Rizzi M, Shubart S, Weisser K, Balocco R. International nonproprietary names for monoclonal antibodies: an evolving nomenclature system. *MAbs*. 2022 Jan-Dec;14(1):2075078. doi: 10.1080/19420862.2022.2075078. PMID: 35584276; PMCID: PMC9122354.