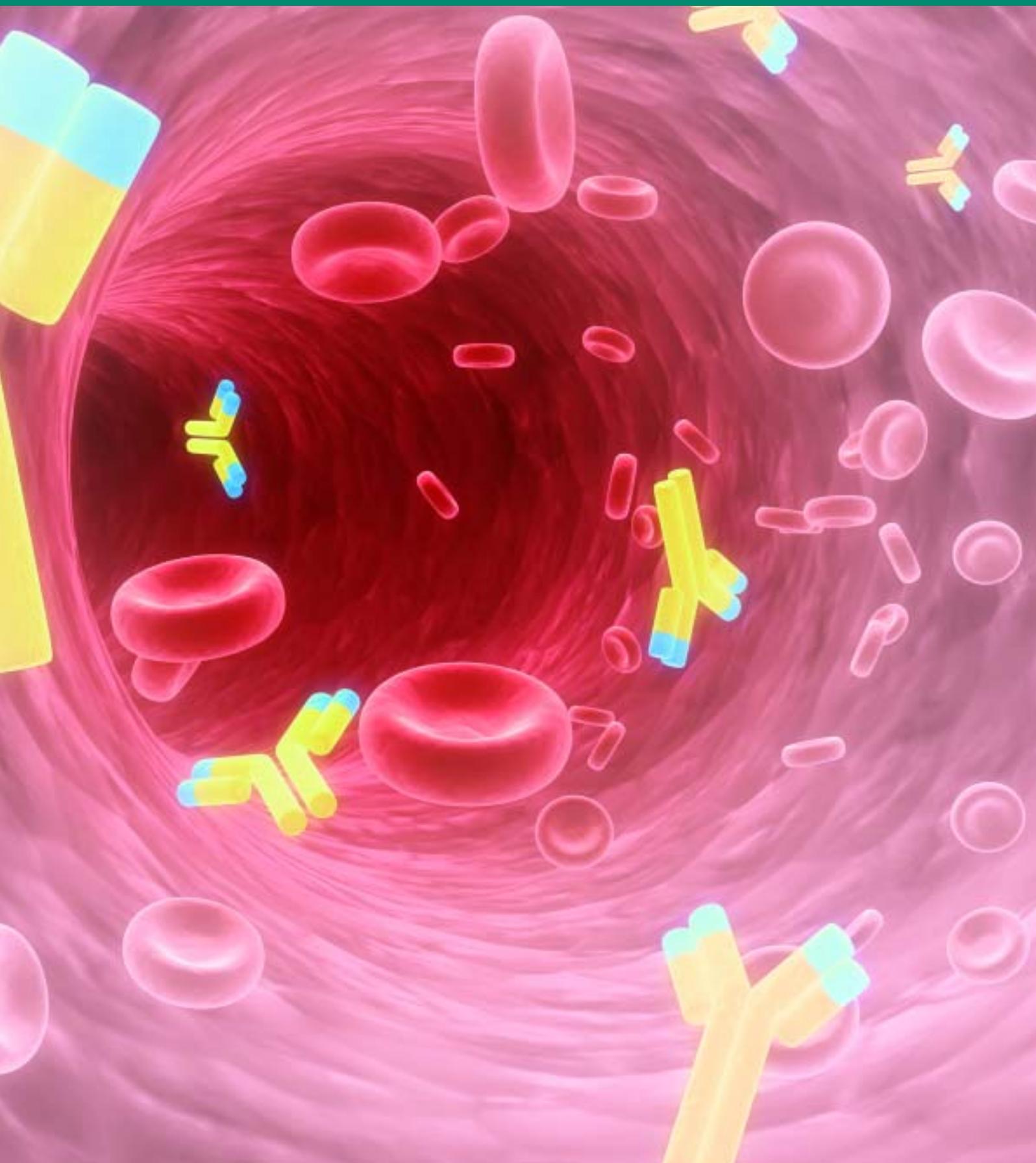




Genoma España
Anticuerpos monoclonales terapéuticos

Anticuerpos monoclonales terapéuticos

Informe de Vigilancia Tecnológica



Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos

Informe de Vigilancia
Tecnológica



Genoma España

Anticuerpos monoclonales terapéuticos

ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS

El presente informe de Vigilancia Tecnológica ha sido realizado en el marco del convenio de colaboración conjunta entre Genoma España y la Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid (FUAM).

Genoma España y la Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid (FUAM) agradecen la colaboración ofrecida a:

- Dr. Luis Álvarez-Vallina
(Hospital Universitario Puerta de Hierro)
- Dr. Ignacio Casal
(Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas)
- Dr. Francisco Sánchez-Madrid
(Hospital Universitario de la Princesa-Universidad Autónoma de Madrid)

La reproducción parcial de este informe está autorizada bajo la premisa de incluir referencia al mismo, indicando: Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos. GENOMA ESPAÑA/FUAM.

Genoma España no se hace responsable del uso que se realice de la información contenida en esta publicación. Las opiniones que aparecen en este informe corresponden a los expertos consultados y a los autores del mismo.

© Copyright: Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid.

Autores: Gema Ruiz (FUAM)
María Moreno (FUAM)
Marta López (Red FUE)
Miguel Vega (Genoma España)

Edición: Cintia Refojo (Genoma España)
Referencia: GEN-ES07006
Fecha: Diciembre 2007
Depósito Legal: M-5522-2008
Diseño y realización: Spainfo, S.A.

Índice de contenido

• RESUMEN EJECUTIVO	7
• OBJETIVOS DEL INFORME	8
1. INTRODUCCIÓN A LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES	9
1.1. La Respuesta Inmune	9
1.2. Los Anticuerpos	10
1.3. Mecanismo de acción de los Anticuerpos	12
1.4. Anticuerpos Monoclonales	14
2. PRINCIPALES TECNOLOGÍAS DE PRODUCCIÓN Y MEJORA DE ANTICUERPOS MONOCLONALES	15
2.1. Tecnologías de producción de Anticuerpos Monoclonales	15
2.1.1. Generación de Hibridomas	16
2.1.2. Presentación de Anticuerpos en superficie de fagos (Phage-Display)	19
2.1.3. Tecnología del Ribosoma Display (Ribosome Display)	23
2.1.4. Nuevas estrategias para la producción de Anticuerpos Monoclonales	24
2.2. Tecnologías de mejora de las funciones efectoras de los Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos	25
2.2.1. Conjugados de Anticuerpos Monoclonales y agentes tóxicos	25
2.2.2. Conjugados de Anticuerpos Monoclonales y enzimas	28
2.2.3. Conjugados de Anticuerpos Monoclonales y radioisótopos	29
2.2.4. Anticuerpos biespecíficos	30
2.2.5. Inmunocitoquinas	31
2.3. Tecnologías de mejora de la afinidad de los Anticuerpos Monoclonales	31
2.4. Tecnologías de mejora de la eficacia terapéutica de los Anticuerpos Monoclonales	32
3. APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES	36
3.1. Enfermedades autoinmunes	36
3.1.1. Artritis Reumatoide	36
3.1.2. Artritis Psoriásica	37
3.1.3. Enfermedad de Crohn	38
3.1.4. Esclerosis múltiple	39
3.2. Enfermedades pulmonares	40
3.3. Cáncer	41
3.4. Rechazo de trasplantes	43
3.5. Isquemia cardiaca	43
3.6. Otras enfermedades	44

4. SITUACIÓN ACTUAL EN EL CAMPO DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS	45
4.1. Mercado de los Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos	45
4.2. Modelo de negocio de empresas relacionadas con Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos	47
4.3. Situación actual de la investigación en Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos	49
4.4. Retos y perspectivas de desarrollo	52
4.4.1. Retos y limitaciones de la investigación en Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos	52
4.4.2. Perspectivas de desarrollo	53
5. CONCLUSIONES	55
GLOSARIO	56
REFERENCIAS	57
FUENTES DE INFORMACIÓN ON-LINE	59
ANEXOS	61
ANEXO I. Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos comercializados en la actualidad	61
ANEXO II. Principales empresas que comercializan los Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos en el mercado	63
ANEXO III. Principales empresas implicadas en la búsqueda y desarrollo de Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos	75
ANEXO IV. Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos en desarrollo por parte de las principales empresas del sector	90
ANEXO V. Patentes y solicitudes de patente recientes en Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos	97
ANEXO VI. Proyectos de investigación españoles relacionados con Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos	100
ANEXO VII. Fichas técnicas correspondientes a grupos de investigación españoles relacionados con Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos	107

Resumen ejecutivo

Los Anticuerpos Monoclonales se utilizan de manera extensiva en la investigación biomédica, en el diagnóstico de diferentes patologías y en el tratamiento de enfermedades. Desde que en el año 1975 se desarrollara la tecnología del hibridoma, por la cual fue posible producir poblaciones homogéneas de anticuerpos monoclonales frente a un antígeno único, la investigación y desarrollo en el campo de los anticuerpos terapéuticos ha experimentado un gran avance. El desarrollo de nuevas tecnologías de producción de anticuerpos monoclonales a gran escala y la generación de grandes colecciones de anticuerpos han consolidado a estas moléculas como productos farmacéuticos biotecnológicos.

Las posibilidades terapéuticas de los anticuerpos monoclonales son enormes y ofrecen nuevas oportunidades para el tratamiento de

enfermedades de creciente incidencia en la población como son el cáncer, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades inflamatorias, infecciosas y degenerativas. Debido a su alta especificidad y a su versatilidad como vehículos transportadores de fármacos, toxinas o radioisótopos, los anticuerpos monoclonales ejercen su acción terapéutica de forma altamente selectiva. La gran ventaja derivada de esto estriba en el enorme potencial que supone el dirigir específicamente la terapia a las células dañadas del organismo o moléculas implicadas en el curso de la enfermedad, y no al resto de células y tejidos sanos.

Uno de los grandes retos de la investigación con anticuerpos monoclonales radica en la identificación de nuevas dianas, con el objetivo de aumentar su eficacia terapéutica, así como la mejora de la efectividad y afinidad de los propios anticuerpos.

Objetivos del informe

El presente Informe tiene como objetivo realizar un estudio de los Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos empleados actualmente en el tratamiento de diversas patologías como las enfermedades de tipo autoinmune, algunos tipos de cáncer, las enfermedades cardiovasculares, pulmonares, infecciosas y los procesos de rechazo en los trasplantes de órganos. En concreto, se presentan los diferentes tipos de anticuerpos, la tecnología disponible para su producción y optimización, así como su situación actual de mercado.

Finalmente, el informe detalla el estado actual de la combinación de los anticuerpos monoclonales con diversas moléculas efectoras para mejorar sus funciones terapéuticas y las líneas de investigación que se están desarrollando en este campo en nuestro país.

1. Introducción a los Anticuerpos Monoclonales

Los seres vivos disponen de un mecanismo de defensa frente a microorganismos o sustancias extrañas al organismo (como los patógenos) denominado Sistema Inmune. Cuando una de estas agresiones externas entra en contacto con el organismo, se pone en marcha la Respuesta Inmune¹.

1.1. La Respuesta Inmune

El objetivo de la Respuesta Inmune que se produce en nuestro organismo es neutralizar y eliminar las sustancias extrañas a él. En ella se encuentran implicados numerosos tipos de células que se distribuyen por todo el organismo, teniendo cada una de ellas su propia acción defensiva. Una de las primeras líneas de defensa del organismo son los linfocitos B, células capaces de reconocer las sustancias extrañas.

Los linfocitos B al entrar en contacto con una sustancia extraña o patógeno, producen un tipo de moléculas, los anticuerpos, que identifican y se unen de forma específica a los agentes extraños (antígenos²). Como consecuencia de esta unión se activan otra serie de mecanismos del sistema inmune que finalmente provocan la eliminación del antígeno. Los antígenos son en su mayoría proteínas de virus, bacterias y hongos aunque también pueden serlo toxinas o sustancias químicas.

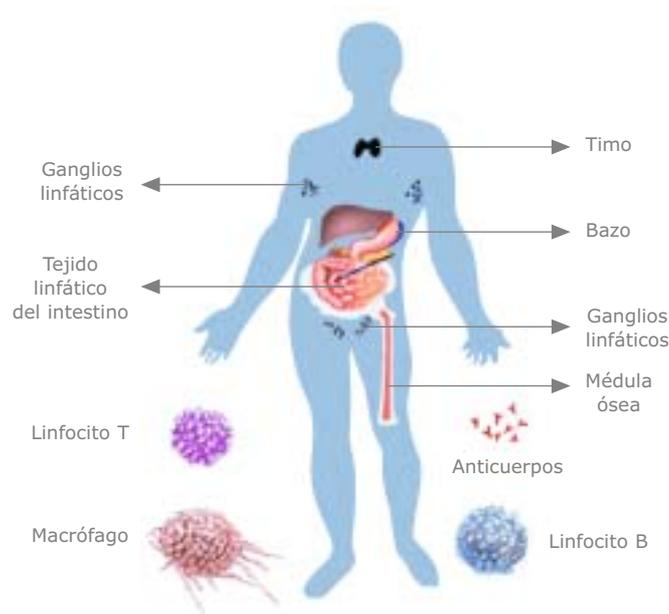


Fig. 1. Componentes del sistema inmune humano.

Fuente: adaptado de http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1996/illpres/introduction.html.

¹ Respuesta Inmune: mecanismo mediante el cual el cuerpo se defiende de patógenos, células tumorales o sustancias tóxicas.

² Antígeno: sustancia que, al introducirse en un organismo animal, da lugar a reacciones de defensa, tales como la formación de anticuerpos (Fuente: Diccionario Real Academia Española <http://www.rae.es/>).

1.2. Los Anticuerpos

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) son un tipo de proteínas denominadas glicoproteínas³. Funcionan como la parte específica del denominado complejo receptor de células B (BCR) reconociendo al antígeno a nivel de la membrana del linfocito B, y como moléculas circulantes secretadas por las células plasmáticas procedentes de la activación, proliferación y diferenciación de células B.

Estructuralmente están formados por dos cadenas polipeptídicas pesadas H (del término anglosajón "Heavy" pesado) y dos cadenas ligeras L (del término anglosajón "Light" ligero) unidas entre sí mediante enlaces covalentes. Las cadenas ligeras consisten en una región variable (VL) y una constante (CL) mientras que las pesadas presentan una región variable (VH) y tres constantes (CH1, CH2, CH3). Funcionalmente podemos distinguir dos porciones en los anticuerpos: una de ellas implicada en el reconocimiento y unión al antígeno denominada región Fab (*antigen binding Fragment*) y otra implicada en las funciones de los anticuerpos y en su vida media en sangre⁴, llamada región Fc (*crystallizable Fragment*).

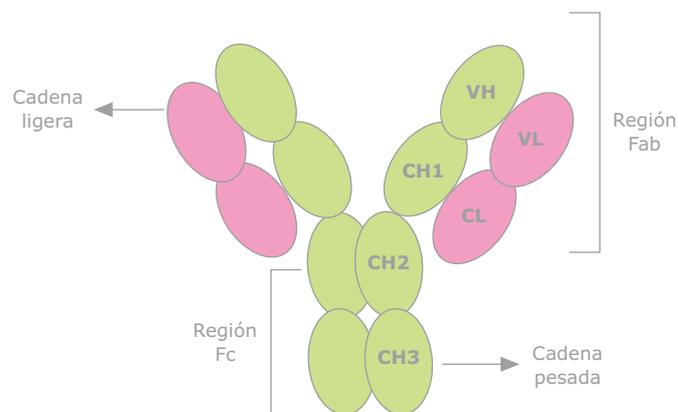


Fig. 2. Estructura de un anticuerpo.
Fuente: elaboración propia.

Existen cinco clases diferentes de anticuerpos, que se diferencian entre sí por una serie de cambios estructurales que les confieren diferentes funciones en el organismo. Los cinco tipos de anticuerpos se denominan: Ig G, Ig M, Ig E, Ig A e Ig D.

³ Glicoproteína: proteína formada por una o varias cadenas de aminoácidos y azúcares.

⁴ Kim, S. J. *et al.* (2005). Antibody Engineering for the Development of Therapeutic Antibodies. *Mol. Cells* 20 (1):17-29.

TIPOS DE ANTICUERPOS

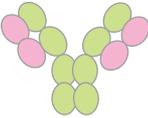
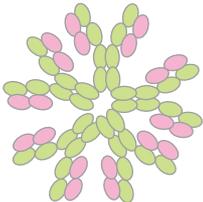
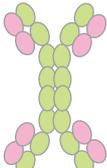
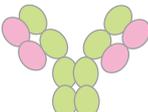
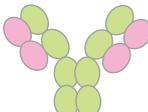
Nombre	Características
<p>IgG</p> 	<p>Anticuerpos más abundantes en el organismo. Neutralizan y hacen que precipiten los antígenos. Activan el sistema del complemento⁵. Capaces de unirse a otras células del sistema inmune (macrófagos, células NK...).</p> <p>Son capaces de atravesar las membranas biológicas y por tanto durante el embarazo pueden pasar de la madre al feto.</p>
<p>IgM</p> 	<p>Son los anticuerpos que responden en primer lugar en presencia de un antígeno. Neutralizan y hacen que precipiten los antígenos. Activan el sistema del complemento. Constituidos por cinco subunidades (pentaméricos).</p>
<p>IgA</p> 	<p>Constituidos por dos subunidades (dímeros). Neutralizan y hacen que precipiten los antígenos. Protegen la entrada más común para los patógenos al organismo (la boca, la vagina, los ojos, el sistema respiratorio, el sistema digestivo). Se encuentran de manera más abundante en la superficie de mucosas y de líquidos biológicos como lágrimas, saliva, líquido cefalorraquídeo, etc. Aparece en la leche materna, pasando de madre a hijo.</p>
<p>IgE</p> 	<p>Mediador en las reacciones alérgicas.</p>
<p>IgD</p> 	<p>Participa en la activación de linfocitos B al actuar como receptor en la superficie de ellos⁶. No se conoce con demasiada precisión cuál es su función en el organismo.</p>

Tabla 1. Tipos de inmunoglobulinas y sus principales características.

Fuente: elaboración propia.

⁵ Sistema del complemento: conjunto de proteínas existentes en el suero sanguíneo que interaccionan entre sí de manera regulada formando parte de la respuesta inmune al facilitar la eliminación del antígeno.

⁶ Inmunología online. Página web coordinada por José Peña. Universidad de Córdoba - Sweden Diagnostics. <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/inmunologia/>.

1.3. Mecanismo de acción de los Anticuerpos

La principal función biológica de los anticuerpos es unirse a cualquier sustancia extraña o antígeno, que haya entrado al organismo, con el fin de facilitar su eliminación.

Las regiones de un antígeno que son reconocidas específicamente por los anticuerpos se denominan determinantes antigénicos o epítomos⁷. Un antígeno puede presentar diferentes epítomos y por tanto provocará la producción de una amplia gama de anticuerpos por parte de diferentes linfocitos B.

Las regiones concretas donde se produce el reconocimiento por parte de un anticuerpo hacia un epítipo concreto, se llaman regiones CDR (*Complementary Determining Regions*). Hay tres regiones CDR (regiones determinantes de complementariedad o hipervariables) denominadas CDR1, CDR2 y CDR3 y se localizan todas ellas en las regiones o dominios variables de cada cadena (ligera y pesada) del anticuerpo. Las regiones CDR confieren a las inmunoglobulinas una enorme especificidad y diversidad⁸.

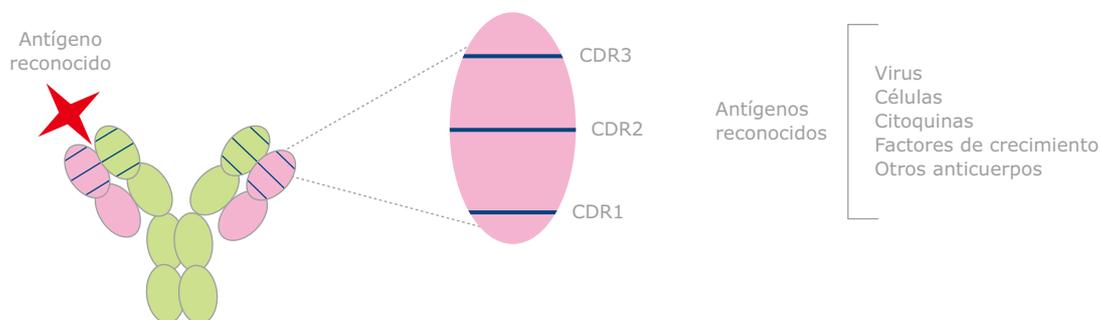


Fig. 3. Regiones CDR de un anticuerpo responsables del reconocimiento de antígenos.
Fuente: elaboración propia.

Los anticuerpos realizan una doble función dentro de la respuesta inmune del organismo cuando lo invade un agente externo. Por un lado, **se unen específicamente a una amplia variedad de antígenos** y, por otro lado, **se unen a un número limitado de moléculas y células efectoras del Sistema Inmune**.

⁷ Janeway, C. A. *et al.* (2000). *Inmunobiología. El sistema Inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. Ed. Masson.

⁸ Brekke, O. and Sandlie, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature Reviews, Drug Discovery* 2:52-62.

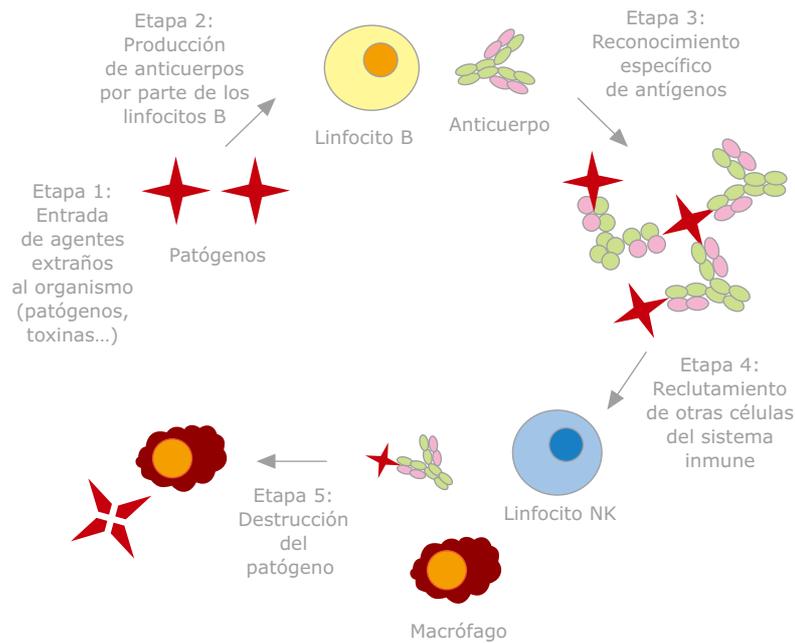


Fig. 4. Etapas del proceso de eliminación de agentes extraños.
Fuente: elaboración propia.

En el mecanismo de eliminación de agentes extraños al organismo, los anticuerpos tienen como función el reconocimiento específico de los antígenos, provocando la respuesta inmune (etapa 3), y el reclutamiento de diferentes células y moléculas del organismo que serán capaces de destruir y eliminar al antígeno (etapa 4)⁹.

Un solo antígeno puede presentar diferentes epítopos en su superficie, es decir, puede estimular la producción de diferentes anticuerpos, cada uno de los cuales es específico para un epítipo concreto. Una sustancia extraña que contenga diferentes epítopos al entrar en el organismo provocará la producción de anticuerpos procedentes de diferentes clones¹⁰ de linfocitos B. Este tipo de

anticuerpos con diferente capacidad de reconocer y unirse al antígeno se denominan anticuerpos **policionales**. Mientras que los anticuerpos **monoclonales** son específicos para un solo epítipo y están producidos por un único clon celular.

Gracias a los avances que han experimentado disciplinas como la Proteómica y la Genómica, ha sido posible identificar y caracterizar nuevas moléculas que desempeñan funciones importantes en el desarrollo de ciertas enfermedades autoinmunes, víricas e incluso el cáncer. Las características de los **anticuerpos monoclonales** hacen de ellos unos **agentes terapéuticos** potentes y prometedores.

⁹ Janeway, C. A. *et al.* (2000). *Inmunobiología. El sistema Inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. Ed. Masson.

¹⁰ Clones: conjunto de células genéticamente idénticas, originadas por división de una única célula.

1.4. Anticuerpos Monoclonales

Hasta el desarrollo de los anticuerpos monoclonales en el año 1975, el uso de los anticuerpos en diagnóstico y/o terapia se centraba únicamente en la utilización de sueros inmunes convencionales. Estos sueros son obtenidos a partir de distintas especies animales y contienen, entre otros muchos compuestos,

una mezcla de anticuerpos producidos por distintos clones de linfocitos B, por lo que se denominan anticuerpos policlonales. Estos anticuerpos reconocen en mayor o menor medida el antígeno pero con distinta especificidad y afinidad cada uno de ellos. En cambio, los anticuerpos específicos para un solo epítipo y producidos por único linfocito B y sus clones, se denominan **anticuerpos monoclonales**.

Un **anticuerpo monoclonal** es aquel que reconoce específicamente una parte del antígeno, es decir un epítipo concreto, y que es producido por un clon de linfocitos B.

Por todas las propiedades que poseen los anticuerpos, han sido empleados en terapia desde que la FDA¹¹ en 1986 aprobó el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del rechazo del trasplante de riñón¹². Los anticuerpos monoclonales, por tanto, son empleados en terapia para el tratamiento de diversas enfermedades formando la familia de fármacos denominados **anticuerpos monoclonales terapéuticos**.

Debido a la especificidad de unión que poseen los anticuerpos, son empleados en la localización y eliminación de patógenos infecciosos como el virus respiratorio sincitial (VRS). También se utilizan como terapia en la detección de células concretas del organismo como por ejemplo células tumorales, incluso en la inhibición de procesos inflamatorios. Los anticuerpos monoclonales terapéuticos actualmente comercializados junto con sus aplicaciones terapéuticas, tecnologías de producción y mejora de su efectividad terapéutica, serán presentados a continuación.

¹¹ FDA: U.S. Food and drug administration: <http://www.fda.gov/default.htm>.

¹² Colvin, R. B. and Pfeffer, F. I. (1991). Laboratory monitoring of therapy with OKT3 and other murine monoclonal antibodies. Clin. Lab. Med. 11(3):693-714.

2. Principales tecnologías de producción y mejora de Anticuerpos Monoclonales

El progreso que se ha conseguido en la investigación sobre el tratamiento de enfermedades como el cáncer y las enfermedades autoinmunes mediante el empleo de anticuerpos monoclonales, se debe principalmente a dos avances importantes en la investigación científica. El primero de ellos hace referencia a la mejora de las tecnologías de producción de los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos. Sin la consolidación de estas tecnologías de producción a gran escala, no habría sido posible la producción de estas moléculas como productos farmacéuticos biotecnológicos. El segundo gran hito destacable se refiere a los avances en la Biología Molecular que identifican nuevas dianas específicas hacia las cuales dirigir la terapia con anticuerpos monoclonales¹³.

Actualmente existe una importante batería de anticuerpos monoclonales terapéuticos en diferentes fases de desarrollo e investigación, algunos de los cuales pueden ser consultados en el Anexo IV del presente Informe. A continuación se presentan las estrategias actuales más relevantes, para la producción y mejora de los anticuerpos monoclonales como agentes terapéuticos.

2.1. Tecnologías de producción de Anticuerpos Monoclonales

Los anticuerpos son producidos por los linfocitos B en el organismo como respuesta a la entrada de un patógeno o sustancia extraña a él. Del mismo modo que ocurre en los seres humanos, los animales también combaten agentes externos produciendo anticuerpos en su sistema inmune. Por esta razón tradicionalmente es posible obtener anticuerpos contra un antígeno conocido empleando modelos animales. Las razones por las cuales se utilizan animales y no personas son evidentes.

Para producir anticuerpos clásicamente en animales, como el conejo o el caballo (sueros con anticuerpos policlonales), el primer paso consiste en inyectar al animal la sustancia frente a la cual se desea obtener las inmunoglobulinas. Posteriormente es posible extraer y aislar los anticuerpos del suero. Este procedimiento por el cual al cabo de unos días se aíslan del suero de los animales los anticuerpos, se denomina **inmunización**.



Fig. 5. Producción y aislamiento de anticuerpos mediante inmunización.

Fuente: elaboración propia.

¹³ Prete, M. *et al.* (2005). Biological therapy with monoclonal antibodies: a novel treatment approach to autoimmune disease. *Clin. Exp. Med.* 5:141-160.

La producción de anticuerpos a partir de un único clon de células B, es decir monoclonales, no ha sido posible hasta el año 1975, año en el que se desarrolló la técnica de generación de hibridomas. Las estrategias para la producción de anticuerpos monoclonales pasan inevitablemente por la selección de dianas de interés. Un aspecto

importante a tener en cuenta en este paso del proceso, es la dificultad que entraña la selección de nuevas dianas terapéuticas ya que a menudo las rutas bioquímicas implicadas en la génesis y progresión de muchas patologías no se conocen, y sin esta información es muy difícil o imposible el diseño del anticuerpo terapéutico¹⁴.

Dianas terapéuticas reconocidas por los anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados actualmente

- Virus.
- Células tumorales.
- Citoquinas¹⁵.
- Factores de crecimiento.
- Otros anticuerpos.

Uno de los grandes retos para el desarrollo de anticuerpos monoclonales terapéuticos se centra en la búsqueda y selección de nuevas dianas específicas de las células implicadas en el desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, en el tratamiento de ciertos tipos de tumores, el escenario ideal sería conocer moléculas o marcadores que se expresen de forma específica en las células tumorales y no en las células sanas. Si se dispone de dianas perfectamente caracterizadas, el anticuerpo monoclonal producido ejercería su acción terapéutica en aquellas células del organismo seleccionadas¹⁶. Las diferentes tecnologías para la producción de anticuerpos monoclonales se presentan a continuación.

2.1.1. Generación de Hibridomas

George Köhler y Cesar Milstein en 1975 fueron los responsables del desarrollo de la tecnología necesaria para la generación de anticuerpos

monoclonales¹⁷. Mediante esta técnica, es posible obtener poblaciones homogéneas de anticuerpos frente a un único antígeno¹⁸. El primer paso necesario para la generación de hibridomas consiste en la inmunización de un ratón con el antígeno de interés al que posteriormente se le han de extraer linfocitos B. Estas células productoras de anticuerpos contra el antígeno inyectado mueren tras pocos días en cultivo *in vitro*, de tal manera que para obtener una fuente continuada de anticuerpos, se fusionan con células inmortales de mieloma¹⁹. Tras seleccionar (en diversos medios de cultivo celular) los híbridos productores de los anticuerpos específicos frente al antígeno deseado, se cultivan para producir grandes cantidades del anticuerpo. Estos híbridos se conocen con el nombre de hibridomas. Dado que las células que derivan de los hibridomas seleccionados proceden de una misma célula y por tanto son clones, los anticuerpos que se recuperan de estos cultivos son monoclonales.

¹⁴ Presta, L. G. (2005). Selection, design, and engineering of therapeutic antibodies. *J Allergy Clin. Immunol.* 116(4):731-6.

¹⁵ Citoquinas: proteínas celulares encargadas de diversas funciones, entre ellas la comunicación y activación celular. También median procesos de inflamación y regulan la secreción de inmunoglobulinas en el sistema inmune.

¹⁶ Brekke, O. and Sandlie, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature Reviews, Drug Discovery* 2:52-62.

¹⁷ Köhler, G. and Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256 (5517):495-497.

¹⁸ Janeway, C. A. *et al.* (2000). *Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad.* Ed. Masson.

¹⁹ Mieloma: células tumorales inmortales de la médula ósea.

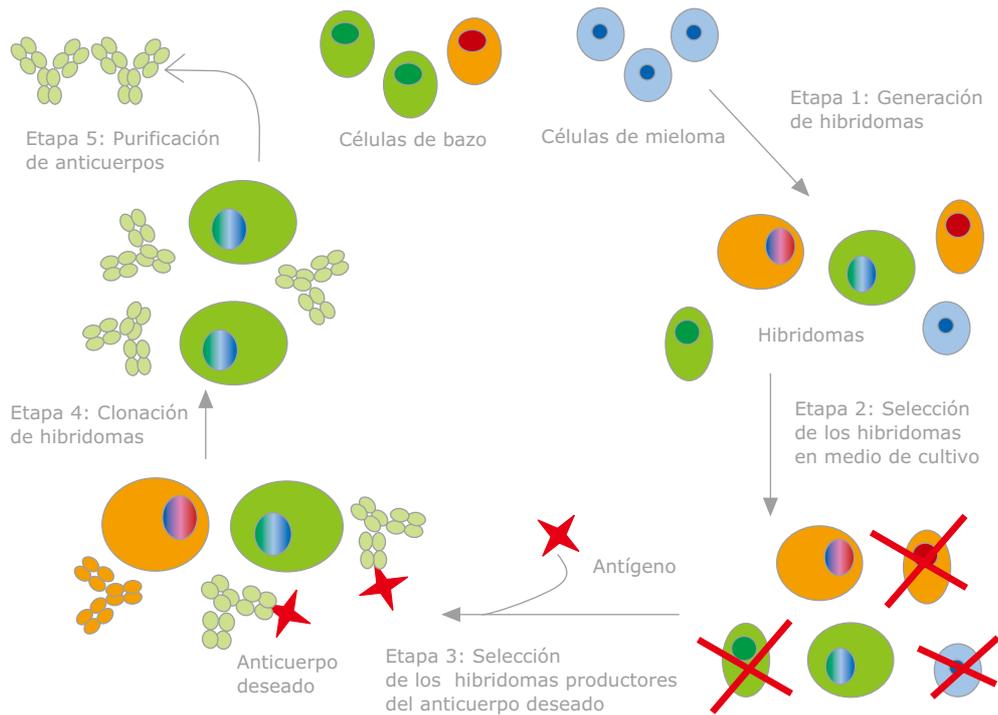


Fig. 6. Producción de anticuerpos mediante la técnica del hibridoma.

Fuente: elaboración propia.

El primer anticuerpo monoclonal terapéutico comercial producido mediante la técnica del hibridoma fue aprobado en 1986 con un origen murino. Sin embargo, su uso clínico presenta importantes limitaciones derivadas de su origen no humano como por ejemplo una corta vida media en sangre, un ineficiente reclutamiento de funciones efectoras y problemas inmunológicos. En una proporción importante de los pacientes tratados con este anticuerpo se desarrolla una respuesta de anticuerpos humanos anti-inmunoglobulinas murinas (HAMA, del inglés *Human Anti-Murine Antibodies*), provocando en algunos casos la pérdida de eficacia y en otros dicha reacción inmune generalizada. Esto dio lugar al desarrollo de nuevas tecnologías de producción de anticuerpos monoclonales en las que, mediante ingeniería genética, es posible construir anticuerpos quiméricos, humanizados y completamente humanos. Los anticuerpos quiméricos conservan únicamente secuencias

génicas de ratón para las regiones variables del anticuerpo. Los anticuerpos humanizados poseen hasta un 90% de secuencia genética humana y, finalmente, los anticuerpos totalmente humanos²⁰ que derivan completamente de genes humanos.

A través de la técnica de generación de hibridomas es posible producir anticuerpos de origen murino empleando los anticuerpos que normalmente producen las células del bazo del ratón. Así mismo es posible la producción de anticuerpos quiméricos, humanizados y humanos mediante técnicas de Ingeniería Genética que posibilitan la construcción de secuencias génicas híbridas de ratón y humanas. Tanto la generación de anticuerpos monoclonales quiméricos (proceso de quimerización) como el proceso de humanización son algunas de las estrategias utilizadas para disminuir la antigenicidad y mantener la afinidad y especificidad de unión de los anticuerpos.

²⁰ Kim, S. J. et al. (2005). Antibody Engineering for the Development of Therapeutic Antibodies Mol. Cells 20 (1):17-29.

Tipos de Anticuerpos Monoclonales²¹

Anticuerpos murinos: el 100% del anticuerpo procede del ratón. Por este motivo las aplicaciones terapéuticas de estos anticuerpos se han visto limitadas debido a la respuesta inmune que producen en el ser humano. El sistema inmune humano reconoce estos anticuerpos como extraños y genera sus propios anticuerpos frente a ellos. Actualmente existen tres anticuerpos monoclonales terapéuticos en el mercado de este tipo.

Anticuerpos quiméricos: en este tipo de anticuerpos las regiones variables proceden de ratón y las regiones constantes son humanas. Están contruidos gracias a técnicas de ingeniería genética. Con esta estrategia se consiguió reducir la respuesta inmune que se producía frente a los anticuerpos murinos. Actualmente existen cinco anticuerpos monoclonales terapéuticos de este tipo en el mercado.

Anticuerpos humanizados: en estos anticuerpos solamente las regiones CDR de las partes variables de los anticuerpos proceden de ratón siendo el resto del anticuerpo de origen humano. Actualmente existen diez anticuerpos monoclonales terapéuticos de este tipo en el mercado.

Anticuerpos humanos: estos anticuerpos son en su totalidad de origen humano, reduciendo así el riesgo de producir una respuesta inmune. Actualmente existen dos anticuerpos monoclonales terapéuticos de este tipo en el mercado.

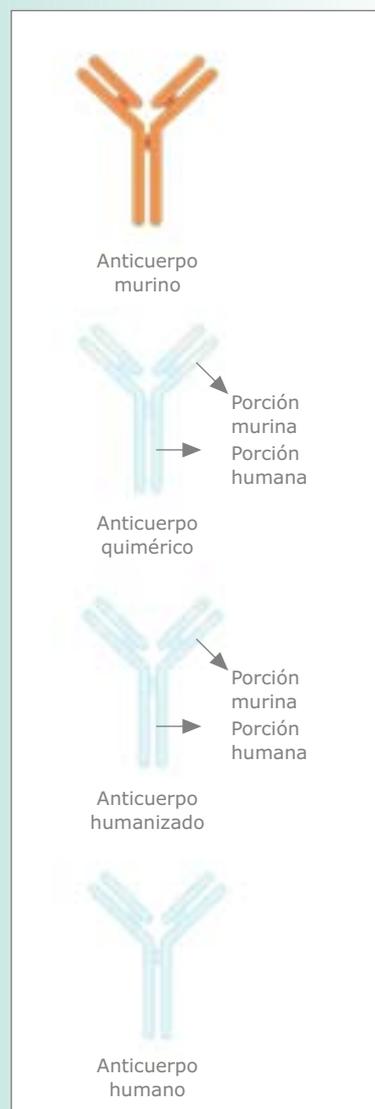


Fig. 7. Tipos de anticuerpos monoclonales según su origen.

Fuente: adaptado de Brekke, O. and Sandlie, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature Reviews, Drug Discovery* 2:52-62.

A mediados de los años 90, y gracias al desarrollo de las técnicas de Biología Molecular entre otras, se han obtenido distintos modelos de ratones transgénicos portadores de genes para las inmunoglobulinas humanas. Dichos genes (transgenes) que portan estos ratones posibilitan el desarrollo de una gran población de linfocitos B productores de un amplio repertorio de anticuerpos humanos. Los animales pueden ser inmunizados con cualquier antígeno y utilizar sus bazos para la obtención de hibridomas mediante el protocolo convencional.

²¹ Reichert, J. M. *et al.* (2005). Monoclonal antibody successes in the clinic. *Nature biotechnology* 23 (9):1073-1078.

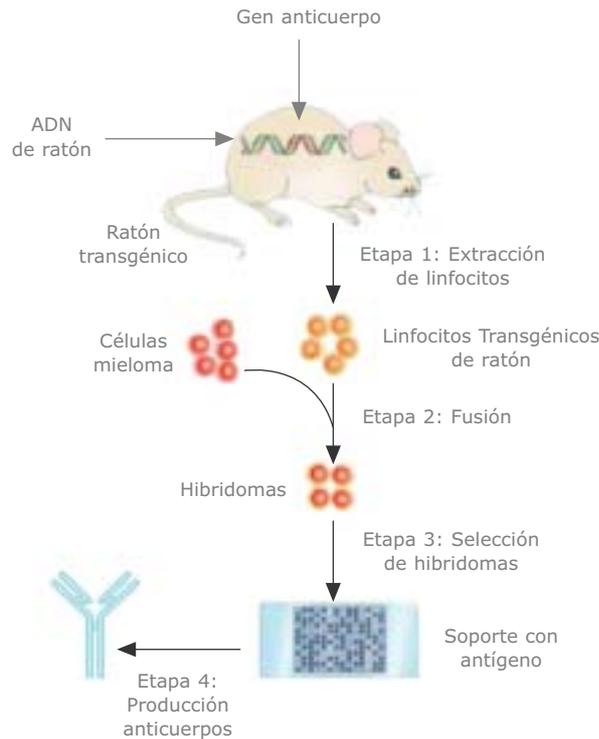


Fig. 8. Tecnología de producción de anticuerpos mediante generación de hibridomas con células de ratón transgénico. Fuente: adaptado de Brekke, O. and Sandlie, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. Nature Reviews, Drug Discovery 2 (52-62).

La producción de anticuerpos monoclonales murinos mediante la tecnología de hibridoma es relativamente sencilla, en cambio la producción de anticuerpos humanos mediante la generación de hibridomas humanos es dificultosa debido a la baja productividad. Por todo esto, tiene lugar el desarrollo de otras tecnologías alternativas a la generación de hibridomas para la producción de anticuerpos humanos. Estas tecnologías incluyen la producción de fragmentos de anticuerpos mediante la tecnología Phage-Display y su expresión en *E. coli* u otras células, así como el desarrollo de ratones transgénicos para los genes de las inmunoglobulinas humanas²².

monoclonales. Este fago infecta bacterias *E. coli* insertando en el genoma de la bacteria su ADN, y empleando las funciones vitales de la bacteria para reproducirse y producir más virus.

Mediante técnicas de ingeniería genética, es posible manipular el material genético del fago e insertar en su genoma una secuencia externa de ADN. Estos fagos recombinantes consiguen expresar en su superficie o cubierta la proteína codificada por el ADN insertado. A menudo, la construcción génica recombinante se realiza insertando la secuencia genética de interés, es decir, la secuencia a expresar en la superficie del fago, en las proximidades del gen III del fago que codifica para la proteína III de su cubierta.

2.1.2. Presentación de Anticuerpos en superficie de fagos (Phage-Display)

Los fagos o bacteriófagos, son virus que infectan bacterias. El fago M13 es un tipo de bacteriófago ampliamente empleado en la tecnología que aquí se presenta para la producción de anticuerpos

²² Kim, S. J. et al. (2005). Antibody Engineering for the Development of Therapeutic Antibodies Mol. Cells 20 (1):17-29.

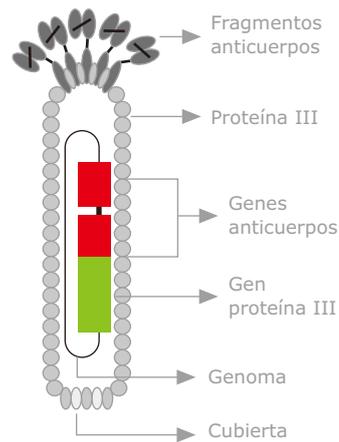


Fig. 9. Presentación de fragmentos de anticuerpos en superficie en un fago recombinante.

Fuente: adaptado de Smith, J. *et al.* (2005). Antibody phage display technologies with special reference to angiogenesis. The FASEB Journal 19:331-341.

Gracias a este proceso, cuando un fago recombinante portador de ADN codificante para un anticuerpo infecta una bacteria, se producen nuevos fagos que expresan en su superficie los anticuerpos de interés unidos a sus proteínas de tipo III.

Los fagos así producidos han de ser seleccionados posteriormente al ponerse en contacto con el antígeno conocido. Los fagos portadores de anticuerpos en su cubierta capaces de unirse al antígeno, son seleccionados y empleados nuevamente para infectar bacterias con el fin de producir nuevos virus portadores de anticuerpos.

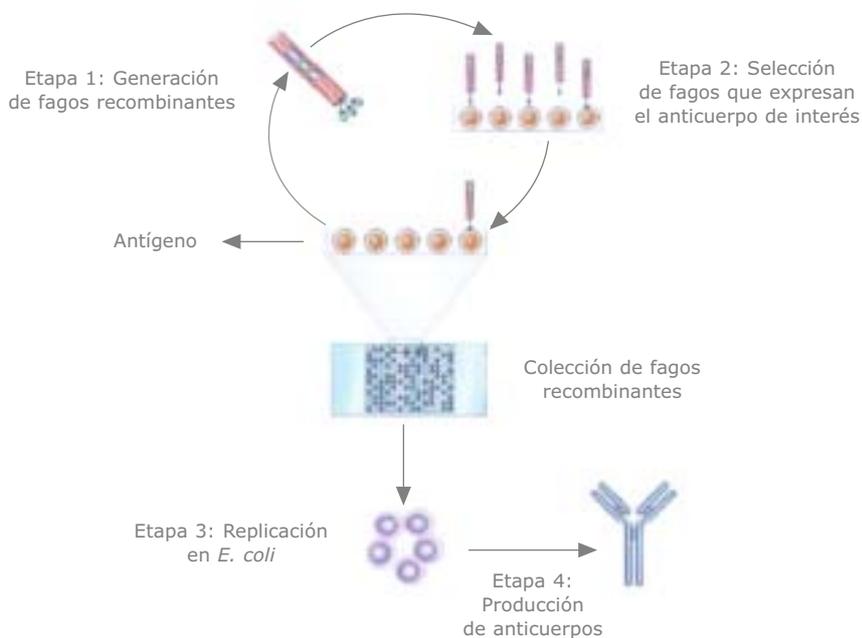


Fig. 10. Tecnología de producción de anticuerpos mediante Phage Display.

Fuente: adaptado de Brekke, O. and Sandlie, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. Nature Reviews, Drug Discovery 2:52-62.

Esta tecnología revolucionaria en el campo de la Genómica y Proteómica, hace posible la producción tanto de anticuerpos como de fragmentos de anticuerpos. Normalmente con esta tecnología, lo que se produce no es un anticuerpo entero sino que solamente se inserta el ADN correspondiente a la parte del anticuerpo

que es capaz de reconocer el antígeno, es decir, se producen los segmentos de los dominios variables de los anticuerpos que son los últimos responsables de la unión con el antígeno. Estos pequeños fragmentos de anticuerpos se denominan fragmentos variables de cadena única o scFv (single-chain Fv)²³.

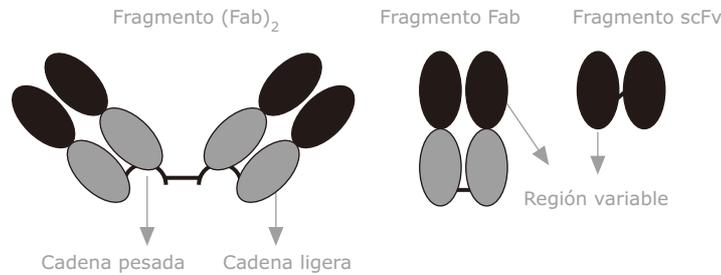


Fig. 11. Tipos de fragmentos de anticuerpos recombinantes obtenidos mediante Fago Display.
Fuente: adaptado de Smith, J. *et al.* (2005). Antibody phage display technologies with special reference to angiogenesis. The FASEB Journal 19:331-341.

En la actualidad, para el empleo de esta tecnología, resulta más cómodo utilizar los denominados fagómidos, es decir, vectores plasmídicos²⁴ pequeños formados por una construcción genética artificial diseñada con el gen III del fago M13, secuencias necesarias para la infección correcta de *E. coli*, y un lugar concreto de inserción para la secuencia de ADN del anticuerpo de interés²⁵.

Mediante esta tecnología, ha sido posible crear amplias colecciones de fragmentos de anticuerpos variables para numerosos antígenos (drogas, tóxicos, moléculas implicadas en el desarrollo del cáncer, enfermedades autoinmunes...) que se denominan bibliotecas de fragmentos de anticuerpos o genotecas de expresión de fagos²⁶. Con estas bibliotecas de anticuerpos es posible generar anticuerpos completamente humanos para su uso terapéutico.

²³ Smith, J. *et al.* (2005). Antibody phage display technologies with special reference to angiogenesis. The FASEB Journal 19:331-341.

²⁴ Vectores plasmídicos: construcciones genéticas realizadas mediante tecnología de ADN recombinante en las que es posible insertar una secuencia de ADN para su clonación en bacterias.

²⁵ Hoogenboom, H. R. *et al.* (1991). Multisubunit proteins on the surface of filamentous phage: methodologies for displaying antibody (Fab) heavy and light chains. Nucleic Acids Res. 19:4133-7.

²⁶ Janeway, C. A. *et al.* (2000). Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. Ed. Masson.

Bibliotecas de Anticuerpos²⁷:

Las bibliotecas de fragmentos de anticuerpos pueden generarse de diversas formas dando lugar a diferentes tipos de ellas, las cuales se distinguen por la manera de obtener la secuencia genética así como su procedencia:

- **Biblioteca Inmune:** los genes de los anticuerpos deseados corresponden a anticuerpos generados en linfocitos B maduros que han sido expuestos al antígeno dentro del cuerpo de un individuo inmunizado.
- **Biblioteca Naive:** los genes de los anticuerpos deseados corresponden a linfocitos B que no han sido expuestos a antígeno, es decir, de un individuo no inmunizado.
- **Biblioteca Semisintética:** los genes de los anticuerpos deseados corresponden a construcciones artificiales mediante técnicas de ingeniería genética, de secuencias de genes V, es decir, de las regiones variables de los anticuerpos, y secuencias de oligonucleótidos artificiales de regiones CDRs últimas responsables de la unión con el antígeno.
- **Biblioteca Sintética:** los genes de los anticuerpos deseados corresponden a secuencias artificialmente construidas mediante ingeniería genética, de oligonucleótidos sintéticos de las regiones variables de los anticuerpos que son las que se unen a antígenos.

El procedimiento empleado para la obtención de bibliotecas de anticuerpos tiene su base en la generación de múltiples fagos recombinantes, es decir, que contengan una gran diversidad de combinaciones genéticas de los diferentes genes de inmunoglobulinas humanas. En concreto, de sus regiones variables como últimas responsables de la hipervariabilidad en el reconocimiento de epítopos de los antígenos. Mediante la extracción de estas secuencias genéticas de linfocitos B

humanos y generación de un gran número de copias gracias a la técnica de PCR²⁸, es posible obtener multitud de fagos que constituyen la biblioteca de anticuerpos monoclonales humanos. Estas colecciones, al entrar en contacto con un antígeno de interés, son capaces de identificar y aislar el anticuerpo que se une con mayor afinidad. A partir de él, la tecnología de Phage-Display permite obtener grandes cantidades del anticuerpo monoclonal deseado.

²⁷ Kim, S. J. *et al.* (2005). Antibody Engineering for the Development of Therapeutic Antibodies. *Md. Cells*, 20(1):17-29.

²⁸ PCR ("Polymerase Chain Reaction" o "Reacción en Cadena de la Polimerasa"): sistema de amplificación genética que permite obtener millones de copias de un fragmento de ADN incluso a partir de muestras muy reducidas.

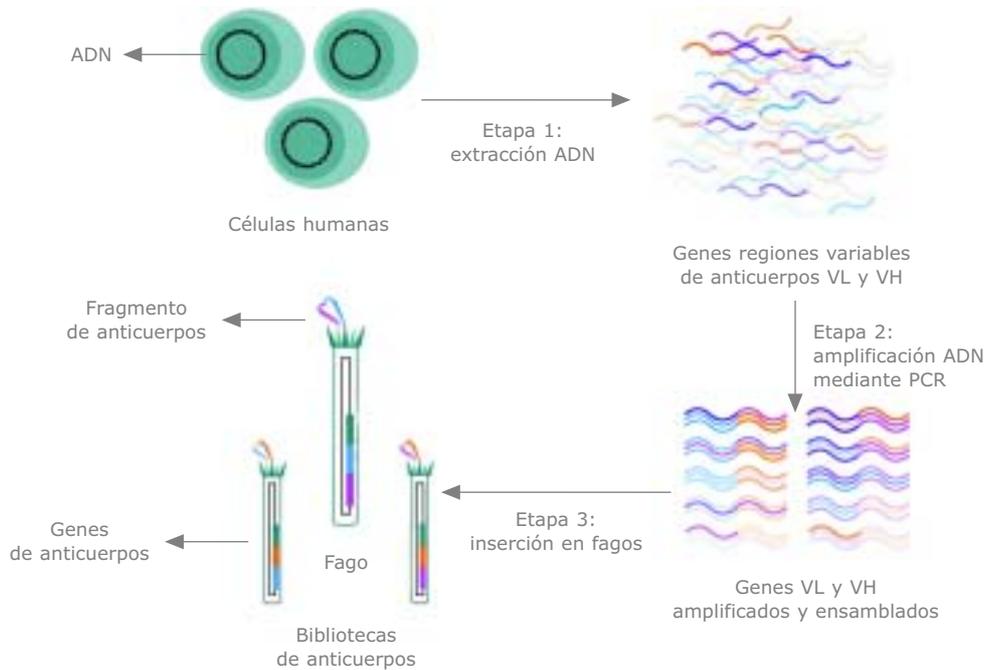


Fig. 12. Generación de bibliotecas de expresión en fagos mediante la tecnología de Phage Display.

Fuente: adaptado de Cambridge Antibody Technology

http://www.cambridgeantibody.com/home/drug_development/core_technologies/phage_display.

2.1.3. Tecnología del Ribosoma Display (Ribosome Display)

Ribosome Display es una tecnología de producción de fragmentos de anticuerpos monoclonales. Mediante este procedimiento también es posible generar bibliotecas de genes de anticuerpos, al igual que ocurre con la tecnología Phage-Display. Esta tecnología está basada en la síntesis de fragmentos de anticuerpos monoclonales *in vitro* a través de los componentes celulares esenciales para ello como son los ribosomas²⁹, sin emplear células como factorías de producción de estas glicoproteínas.

El primer paso en esta tecnología consiste en el aislamiento de los genes de los anticuerpos a partir de células humanas. Mediante un procedimiento estandarizado de la técnica de PCR

estos genes se copian, obteniendo con ello una gran cantidad de material genético de anticuerpos. La transcripción del ADN así obtenido es el siguiente paso, y las moléculas de ARN mensajero (ARNm) obtenidas son incubadas junto con ribosomas aislados³⁰. Gracias a la lectura que realizan los ribosomas del ARNm los fragmentos de anticuerpos son sintetizados, formando un complejo entre el ribosoma, el ARNm y el anticuerpo. Este complejo se estabiliza *in vitro*, y llegado el momento de seleccionar el anticuerpo deseado, al poner en contacto el complejo con la diana pertinente, se aísla el anticuerpo que la reconoce específicamente. El anticuerpo aislado lleva consigo, además del ribosoma, el ARNm que lo codifica y a partir de él y mediante la técnica RT PCR³¹, es posible obtener su secuencia génica para sucesivos clonajes.

²⁹ Ribosoma: orgánulo celular encargado de la producción o síntesis de proteínas.

³⁰ Cambridge Antibody Technology (CAT): <http://www.cambridgeantibody.com>.

³¹ RT PCR ("Reverse Polymerase Chain Reaction" o "reacción en cadena de la polimerasa reversa"); sistema de amplificación genética que permite obtener millones de copias de un fragmento de ADN a partir de ARN mensajero.

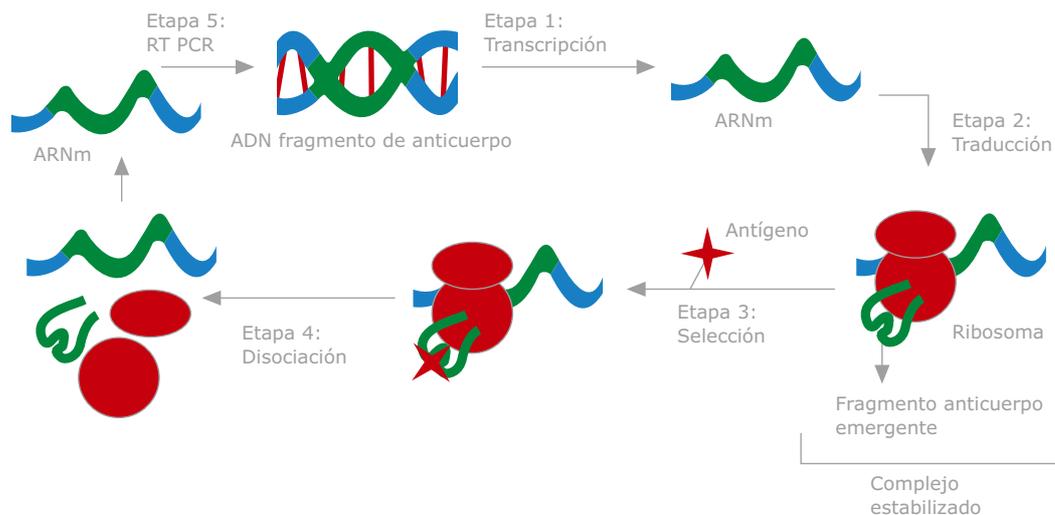


Fig. 13. Generación de fragmentos de anticuerpos y bibliotecas mediante la tecnología Ribosome Display.

Fuente: adaptado de Cambridge Antibody Technology.

http://www.cambridgeantibody.com/home/drug_development/core_technologies/ribosome_display.

Mediante este procedimiento es posible generar multitud de complejos ribosoma-ARNm-anticuerpo formando con ello grandes colecciones de anticuerpos diferentes. Estas grandes colecciones forman, al igual que se expone en la tecnología Phage-Display, bibliotecas de anticuerpos. El empleo de esta tecnología ofrece la ventaja de que el sistema de producción de anticuerpos no depende del uso de células o fagos que podrían limitar el proceso, sujetos a las limitaciones que pudiesen surgir derivadas del empleo de seres vivos. Por esta razón, ofrece un potencial en la producción de bibliotecas de anticuerpos incluso mayor que Phage-Display. Además, permite ventajas en la generación de diversidad y eficiencia en el desarrollo de anticuerpos terapéuticos.

A través de estos dos procedimientos se han generado grandes bibliotecas de anticuerpos que contienen más de cien billones de anticuerpos humanos diferentes. Gracias a ello, se garantiza el aislamiento y la producción de anticuerpos de sus librerías para casi cualquier molécula diana³².

2.1.4. Nuevas estrategias para la producción de Anticuerpos Monoclonales

Una nueva aproximación pionera en fase de investigación es la alternativa que ofrecen las plantas para la producción de anticuerpos monoclonales. La producción de anticuerpos tanto en cultivos de células vegetales como en plantas, ofrecería ciertas ventajas como el aumento de productividad y la reducción de costes.

Actualmente existen varios estudios que utilizan diversas especies de plantas como factorías de producción de anticuerpos. Entre las variedades empleadas se encuentran la planta del maíz, el arroz, la planta del tabaco, *Arabidopsis thaliana* y *Lemna minor*. A través de esta novedosa estrategia de producción se han conseguido producir diferentes proteínas terapéuticas incluidos anticuerpos³³. Existen varios tipos de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos recombinantes producidos en plantas en

³² Cambridge Antibody Technology (CAT): <http://www.cambridgeantibody.com>.

³³ Fox, L. J. (2006). Turning plant into protein factories. *Nat. Biotechnology* 24 (10):1191-3.

diferentes fases de desarrollo, algunos de ellos en ensayo clínico. Las aplicaciones terapéuticas hacia las que están dirigidos incluyen el tratamiento de algunos tipos de cáncer, infección por herpes, y vacunación de animales³⁴. Recientes avances en investigación muestran que la fabricación de anticuerpos en la pequeña planta acuática *Lemna minor* ofrecería ciertas ventajas de producción, derivadas del bajo coste que ello supondría, así como una mejora en ciertas propiedades de los anticuerpos³⁵. Así mismo, ha sido posible producir en *Arabidopsis thaliana* anticuerpos frente al virus de la hepatitis A tan efectivos como los obtenidos por otras técnicas³⁶.

inactivación o degradación que experimentan una vez introducidos en el organismo del paciente. La conjugación de estas moléculas con anticuerpos puede paliar estos problemas al dirigirlas específicamente al lugar del organismo deseado, optimizando su efecto y su acción terapéutica³⁷.

En general, los anticuerpos monoclonales conjugados con otras moléculas resultan más efectivos como agentes terapéuticos, teniendo en cuenta que no todos los pacientes responden igual a este tipo de terapia. La Biología Molecular se encuentra en la base de la generación de estos productos conjugados³⁸.

2.2. Tecnologías de mejora de las funciones efectoras de los Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos

Un número considerable de péptidos y proteínas con efectos terapéuticos presentan limitaciones en su uso debido a su alta toxicidad cuando se administran por vía sistémica, o bien a la

2.2.1. Conjugados de Anticuerpos Monoclonales y agentes tóxicos

Una nueva estrategia para aumentar la eficacia terapéutica de los anticuerpos monoclonales, consiste en la unión de estas moléculas con agentes tóxicos, formando las denominadas **inmunotoxinas**³⁹.



Fig. 14. Anticuerpo monoclonal terapéutico con toxina conjugada (inmunotoxina) y sus principales aplicaciones terapéuticas en estudio.

Fuente: elaboración propia.

³⁴ Ruiz Galán, O. *et al.* (2005). Plantas biofactoría. Informe de Vigilancia Tecnológica. Genoma España.

³⁵ Cox, K. M. *et al.* (2006). Glycan optimisation of a human monoclonal antibody in the aquatic plant *Lemna minor*. *Nature Biotechnology* 24(12):1591-7.

³⁶ Van Droogenbroeck, B. *et al.* (2007). Aberrant localization and underglycosylation of highly accumulating single-chain Fv-Fc antibodies in transgenic *Arabidopsis* seeds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104(4):1430-5.

³⁷ Mc Carron, P. A. *et al.* (2005). Antibody Conjugates and Therapeutic Strategies. *Mol. Interv.* 5 (6):368-80.

³⁸ Sharkey, R. M. and Goldenberg, D. M. (2006). Targeted Therapy of Cancer: New Prospects for Antibodies and Immunoconjugates. *CA Cancer J. Clin.* 56(4):226-43.

³⁹ Inmunotoxina: anticuerpos unidos a toxinas que se unen específicamente a sus células diana.

La conjugación de determinadas toxinas con anticuerpos disminuye la toxicidad de éstas posibilitando su uso como agentes terapéuticos ya que de otra manera serían demasiado tóxicas. La unión entre toxina y anticuerpo se realiza químicamente o a nivel genético en el caso de anticuerpos recombinantes, conservando su actividad biológica. La separación de ambos generalmente ocurre en los lisosomas⁴⁰ de las células diana reconocidas por el anticuerpo de tal manera que la unión química mencionada solo se rompe en el entorno compartimentado celular ácido que proporcionan los lisosomas.

El mecanismo de acción de las inmunotoxinas es debido a la localización que realiza el anticuerpo de su célula diana específica, su internalización y la posterior destrucción celular por acción de la toxina. En los tumores hematológicos es donde se ha observado un mayor efecto terapéutico para estas moléculas.

Varias toxinas derivadas de plantas y bacterias unidas a anticuerpos mediante técnicas de ingeniería genética, están actualmente en fases de desarrollo clínico para el tratamiento de algunos tipos de tumores. Entre las toxinas vegetales bajo estudio, se encuentra la ricina que se obtiene de las semillas del ricino (*Ricinus communis*). Esta toxina una vez dentro de las células, interfiere en el proceso de síntesis de proteínas, provocando la muerte celular. Otras toxinas de origen vegetal en estudio son la saporina, derivada de la *Saponaria officinalis* y la toxina extraída de plantas del género *Phytolacca*. Por otro lado, la toxina diftérica producida por el microorganismo *Corynebacterium diphtheriae*, y la exotoxina aislada de bacterias del género *Pseudomonas*, están siendo estudiadas actualmente para el tratamiento de determinados tipos de linfomas. Su mecanismo de acción es diferente al de las toxinas vegetales pero también interfieren en la síntesis de proteínas. Actualmente la exotoxina de *Pseudomonas* unida a un scFv (fragmento de anticuerpo monoclonal) específico de algunos tipos de leucemia, se encuentra en fase de estudio preclínico.

⁴⁰ Lisosoma: orgánulo de las células donde se realiza la digestión de biomoléculas.

TOXINAS CONJUGADAS CON ANTICUERPOS EN DESARROLLO

Toxina	Anticuerpo	Diana	Terapia
Ricina	Mab	CD25	Linfoma de Hodgkin
	Mab	CD22	Linfoma de células B no-Hodgkin Leucemia linfocítica crónica
	Mab	CD19	Linfoma de células B no-Hodgkin
	Mab	CD7	Linfoma de células T no-Hodgkin
	Mab	CD30	Linfoma de Hodgkin
	Mab	CD33	Leucemia mielógena aguda
	Mab	TFR	Tumor cerebro-espinal metastático
	Mab	CD56	Cáncer de pulmón
	Fab	CD22	Linfoma de células B no-Hodgkin
Exotoxina de Pseudomonas	Mab	Ley	Oncología
	dsFv	CD22	Linfoma no-Hodgkin Leucemia linfocítica crónica
		Le ^y	Oncología
		erbB2	Cáncer de mama
		mesotelina	Mesotelioma ⁴¹
	scFv	CD25	Leucemias Linfoma no-Hodgkin
		Le ^y	Oncología
Toxina de plantas Phytolacca	Mab	CD19	Leucemia linfoblástica aguda
Saporina	Mab	CD30	Linfoma de Hodgkin

Tabla 2. Principales toxinas conjugadas con anticuerpos en desarrollo como terapia anticancerígena.

Fuente: adaptado de Kreitman, R. J. (2006). Immunotoxins for Targeted Cancer Therapy. AAPSJ. 8(3):E532-51.

Mab: anticuerpo monoclonal terapéutico; dsFv: fragmento de anticuerpo Fv (disulfide-stabilized Fv antibody fragment); scFv: fragmento de anticuerpo Fv (Single-chain variable fragment).

⁴¹ Mesotelioma: tumor de la pleura (revestimiento del pulmón y de la cavidad torácica) o del peritoneo (revestimiento del abdomen), cuya causa es casi siempre la exposición constante a los asbestos (Fuente: Enciclopedia Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000115.htm>).

Los estudios preclínicos de toxicidad para las inmunotoxinas conllevan el ensayo previo *in vitro* en cultivos celulares, después en modelos murinos *in vivo*, y finalmente en modelos de primates antes de la administración a pacientes. Las limitaciones de esta nueva estrategia terapéutica son diversas. Entre ellas cabe destacar el elevado coste de producción de las inmunotoxinas dada su sofisticada composición, y la respuesta inmune que se puede desencadenar en el organismo hacia las toxinas. Los ensayos de toxicidad realizados en modelos animales suponen un alto coste y a menudo no pueden ser predictivos para los seres humanos⁴². No obstante las inmunotoxinas han logrado resultados prometedores en estudios realizados en laboratorio⁴³.

2.2.2. Conjugados de Anticuerpos Monoclonales y enzimas

Esta estrategia denominada **ADEPT** (Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy) se basa en el uso de anticuerpos monoclonales conjugados con enzimas activadoras de determinadas toxinas o fármacos. El área terapéutica donde se han realizado ensayos preclínicos es la oncología. A través de esta aproximación, los anticuerpos con especificidad para reconocer células tumorales, se unen a ellas. La activación de una toxina o fármaco que se ha administrado posteriormente en forma de pre-toxina o fármaco inactivo, solamente es posible en las células cancerosas donde previamente se ha unido el anticuerpo-enzima⁴⁴.

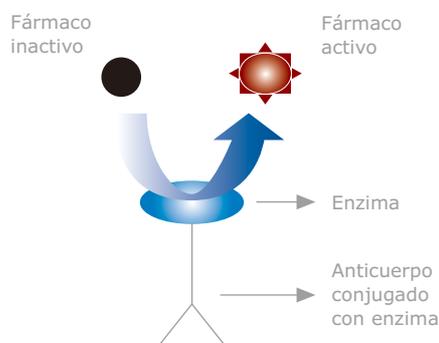


Fig. 15. Anticuerpo monoclonal terapéutico enzima conjugada.

Fuente: adaptado de Mc Carron, P. A. *et al.* (2005). *Antibody Conjugates and Therapeutic Strategies*. Mol. Interv. 5 (6):368-80.

Mediante esta estrategia se reduce el riesgo de toxicidad sistémica. Algunas enzimas con el correspondiente pro-fármaco quimioterapéutico que activan, en fase de desarrollo, se muestran en la siguiente tabla.

⁴² Kreitman, R. J. (2006). Immunotoxins for Targeted Cancer Therapy. *AAPSJ*. 8 (3):E532-51.

⁴³ Fundación COTEC para la innovación tecnológica. (2006). *Biotechnología en la medicina del futuro*.

⁴⁴ Sharkey, R. M. and Goldenberg, D. M. (2006). Targeted Therapy of Cancer: New Prospects for Antibodies and Immunoconjugates. *CA Cancer J. Clin.* 56(4):226-43.

ENZIMAS Y PRO-FÁRMACOS EMPLEADOS EN LA ESTRATEGIA ADEPT

Enzima	Pro-toxina conjugada
Fosfatasa alcalina	Etoposide
	Doxorubicina
Carboxipeptidasa G2	Mostazas nitrogenadas
Beta-lactamasa	Doxorubicina
	Paclitaxel
	Mitomicina

Tabla 3. Enzimas y pro-fármacos en estudio de la estrategia ADEPT.

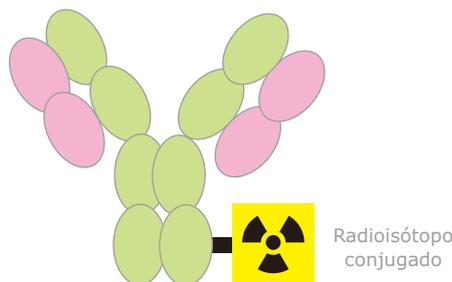
Fuente: adaptado de Mc Carron, P. A. *et al.* (2005). *Antibody Conjugates and Therapeutic Strategies*. *Mol. Interv. Dec*; 5 (6): 368-80.

2.2.3. Conjugados de Anticuerpos Monoclonales y radioisótopos

Otra nueva estrategia terapéutica consiste en la conjugación de anticuerpos monoclonales con isótopos radiactivos o radioisótopos. La aplicación más clara para este tipo de conjugados es el tratamiento del cáncer: mediante el reconocimiento que realiza el anticuerpo específico sobre las células tumorales en cuestión,

se intenta hacer llegar de forma selectiva la dosis de radiación terapéutica adecuada para su destrucción. Los isótopos más utilizados son el Itrio 90 y el Yodo 131⁴⁵.

Teniendo en cuenta el ámbito de aplicación de este tipo de conjugados el objetivo es su localización en las células tumorales para su destrucción reduciendo el tiempo de circulación y la eventual toxicidad sobre las células sanas del organismo.



Aplicaciones terapéuticas

- Leucemia mielógena aguda
- Linfoma de células B no-Hodgkin
- Tumores que sobreexpresan CD20
- Otros linfomas

Fig. 16. Anticuerpo monoclonal terapéutico con isótopo radiactivo conjugado y sus principales aplicaciones terapéuticas en estudio.

Fuente: elaboración propia.

Los radioisótopos conjugados con anticuerpos monoclonales terapéuticos que actualmente se comercializan, son el Yodo 131 y el Itrio 90. Además de estos, existen otros elementos

radiactivos conjugados con anticuerpos en fase de estudio, como tratamiento para diversos tipos de tumores. Algunos de ellos se recogen en la siguiente tabla.

⁴⁵ Fundación COTEC para la innovación tecnológica. (2006). *Biotecnología en la medicina del futuro*.

RADIOISÓTOPOS EN ESTUDIO CONJUGADOS CON ANTICUERPOS

Radioisótopo	Radiación
Yodo 131	Beta
Itrio 90	Beta
Lutecio 177	Beta
Renio 188	Beta
Cobre 67	Beta
Astato 211	Alfa
Bismuto 213	Alfa
Yodo 125	Auger
Indio 111	Auger

Tabla 4. Radioisótopos en estudio, conjugados con anticuerpos.

Fuente: adaptado de Sharkey, R. M. and Goldenberg, D. M. (2006). Targeted Therapy of Cancer: New Prospects for Antibodies and Immunoconjugates. CA Cancer J Clin. 56(4):226-43.

Para lograr la mayor eficiencia terapéutica posible en los términos comentados, son los fragmentos de anticuerpos tales como los scFv o los Fab quienes muestran menor tiempo de permanencia en sangre y por tanto los que evitan la continua exposición al radioisótopo por parte del resto de los órganos del cuerpo. Por esta misma razón, se eliminan antes a través del riñón y la actividad terapéutica en este sentido, es menor que la que muestran los anticuerpos completos⁴⁶.

2.2.4. Anticuerpos biespecíficos

Los anticuerpos biespecíficos son inmunoglobulinas construidas artificialmente mediante técnicas de ingeniería genética, en las cuales los dos sitios de unión a antígeno poseen especificidades diferentes. De esta manera, una parte del anticuerpo es capaz de reconocer un tipo de molécula o célula diferente de la otra. Se han diseñado anticuerpos biespecíficos destinados a dirigir toxinas, radionúclidos, enzimas, antígenos, citoquinas y drogas citotóxicas hacia las células tumorales.

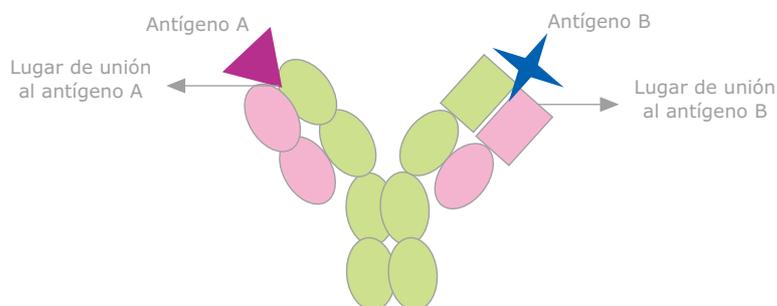


Fig. 17. Anticuerpo monoclonal terapéutico biespecífico.

Fuente: elaboración propia.

⁴⁶ Sharkey, R. M. and Goldenberg, D. M. (2006). Targeted Therapy of Cancer: New Prospects for Antibodies and Immunoconjugates. CA Cancer J. Clin. 56(4):226-43.

Este tipo de anticuerpos son prometedores en el campo de la oncología en combinación con la administración de radioisótopos. El anticuerpo biespecífico reconoce por una parte a las células

del tumor, y por otra, al isótopo radiactivo que es suministrado con posterioridad al anticuerpo. Ensayos preclínicos muestran esta estrategia con un alto rendimiento⁴⁷.

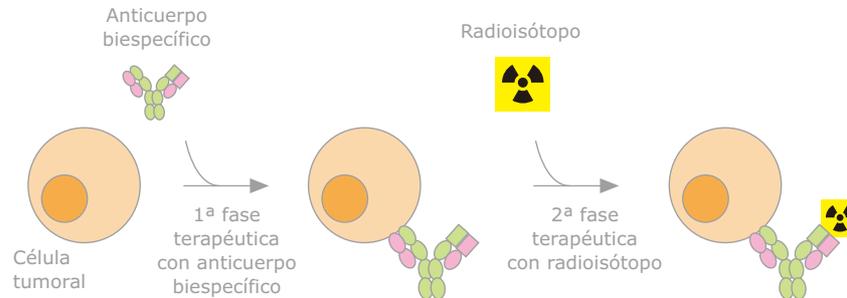


Fig. 18. Mecanismo de acción de un anticuerpo biespecífico en terapia contra el cáncer.

Fuente: adaptado de Sharkey, R.M. and Goldenberg, D.M. (2006). Targeted Therapy of Cancer: New Prospects for Antibodies and Immunoconjugates. CA Cancer J. Clin. 56(4):226-43.

2.2.5. Inmunocitoquinas

Las citoquinas son péptidos de diferentes tamaños y pesos moleculares que sintetizan las células del sistema inmune con la finalidad de regular la respuesta inmunológica. La producción de estas moléculas por parte de las células provoca el reclutamiento y activación de linfocitos y macrófagos, activando el sistema inmune y sus células efectoras. Debido a esto, existe un gran interés en el empleo de estas citoquinas conjugadas con anticuerpos (inmunocitoquinas) como agentes terapéuticos para el tratamiento de tumores.

Algunas de estas moléculas como el factor TNF-alfa, el interferón INF-gamma, el factor GM-GSF o la interleuquina 2 (IL-2) están siendo estudiadas. De todas ellas la **IL-2 conjugada con anticuerpo** es una de las más investigadas. La IL-2 estimula la activación y reclutamiento de linfocitos T, células NK y macrófagos hacia las células tumorales. En modelos animales evita el desarrollo de cáncer de pulmón e hígado entre otros. La forma humanizada de este anticuerpo conjugado con IL-2 se encuentra actualmente en desarrollo clínico para el tratamiento del melanoma.

También son bien conocidas las propiedades antitumorales del factor **TNF-alfa**, pero no se puede administrar por vía sistémica dada su alta toxicidad.

El desarrollo de un anticuerpo conjugado con esta citoquina ha mostrado índices terapéuticos impresionables con el factor sin conjugado⁴⁸.

2.3. Tecnologías de mejora de la afinidad de los Anticuerpos Monoclonales

Una segunda estrategia de mejora de los anticuerpos monoclonales como agentes terapéuticos, consiste en la búsqueda de anticuerpos con mayor afinidad por su diana. La principal ventaja de esta estrategia sería la reducción de la dosis de anticuerpo a administrar, con lo que disminuiría la toxicidad de las moléculas conjugadas a ellos, así como los costes de producción de los anticuerpos.

Para lograr anticuerpos con una mayor afinidad, una de las estrategias que actualmente se estudia consiste en la producción de fragmentos de anticuerpos mediante **bibliotecas sintéticas**. La generación de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos a partir de secuencias CDR construidas artificialmente, es una aproximación prometedora en cuanto a la creación de grandes colecciones de anticuerpos de alta afinidad.

⁴⁷ Sharkey, R. M. and Goldenberg, D. M. (2006). Targeted Therapy of Cancer: New Prospects for Antibodies and Immunoconjugates. CA Cancer J. Clin. 56(4):226-43.

⁴⁸ Mc Carron, P. A. *et al.* (2005). Antibody Conjugates and Therapeutic Strategies. Mol. Interv. 5(6):368-80.

Por otro lado, los anticuerpos ejercen su función en la respuesta inmune no solo a través del reconocimiento de dianas específicas, sino también mediante el reclutamiento de otros elementos del sistema inmune. Una estrategia para la mejora en el reclutamiento de otras células se denomina **glicoingeniería**. La glicoingeniería consiste en modificar los residuos de oligosacáridos que poseen

los anticuerpos (estructuralmente glicoproteínas) con el fin de mejorar su interacción con las células efectoras del sistema inmune. Esta estrategia se encuentra actualmente en estudio, aportando datos prometedores sobre la correlación existente entre la modificación de oligosacáridos en las inmunoglobulinas y la activación de la respuesta inmunitaria⁴⁹.

Principales estrategias para la mejora de la afinidad de los anticuerpos terapéuticos

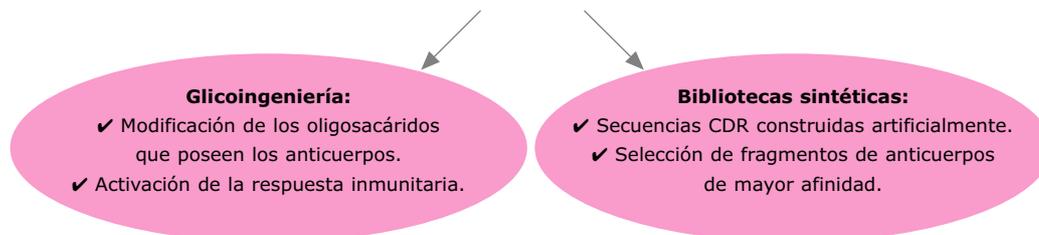


Fig. 19. Principales estrategias para la mejora de la afinidad de los anticuerpos terapéuticos.

Fuente: elaboración propia.

2.4. Tecnologías de mejora de la eficacia terapéutica de los Anticuerpos Monoclonales

La mejora de la eficacia de los anticuerpos monoclonales es un aspecto muy importante a considerar ya que implica un incremento en la

función terapéutica que estas moléculas ofrecen. Algunas de las estrategias que se estudian actualmente incluyen la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, humanización de anticuerpos, PEGilación de fragmentos, creación de nuevos conjugados y nanobodies. Como alternativa a los anticuerpos monoclonales se han propuesto unas nuevas moléculas sintéticas denominadas avímeros.



Fig. 20. Principales estrategias de mejora en la eficacia de los anticuerpos terapéuticos.

Fuente: elaboración propia.

⁴⁹ Kim, S. J. *et al.* (2005). Antibody Engineering for the Development of Therapeutic Antibodies *Mol. Cells* 20 (1): 17-29.

- **Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas:** los anticuerpos monoclonales ejercen su acción mediante el reconocimiento de dianas específicas. De este modo la identificación de dianas exclusivas de un determinado tipo celular permitiría dirigir la actividad terapéutica de un anticuerpo monoclonal únicamente al lugar adecuado del organismo. En el caso del cáncer, se han dedicado grandes esfuerzos a la identificación de dianas exclusivas de células neoplásicas. Esta búsqueda ha dado ya sus frutos existiendo en la actualidad algunos anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados que se dirigen a dianas características de células tumorales (ver apartado 3.3). Otras nuevas dianas características de células tumorales se encuentran en fase de desarrollo como por ejemplo el antígeno CD22⁵⁰, entre otros, así como los antígenos CD40, CD33, CD30 y CD70, de expresión limitada en células normales⁵¹. Un gran número de anticuerpos monoclonales terapéuticos generados por las principales empresas del sector se hallan en diferentes fases de desarrollo (ver Anexo IV).
- **Humanización de los anticuerpos:** desde que se aprobara en 1986 el primer anticuerpo monoclonal terapéutico murino, los avances en la ingeniería de anticuerpos han permitido la generación de anticuerpos con un componente murino cada vez menor hasta alcanzar finalmente la producción de anticuerpos totalmente humanos. La humanización de los anticuerpos reduce su inmunogenicidad, es decir, la respuesta inmune del organismo frente a los anticuerpos terapéuticos. La tendencia actual es hacia la producción de anticuerpos humanos, tanto completos como fragmentos recombinantes obtenidos a partir de grandes bibliotecas de anticuerpos⁵². De hecho, los últimos anticuerpos monoclonales aprobados para uso clínico son ya todos humanizados.
- **PEGilación de fragmentos de anticuerpos:** los fragmentos de anticuerpos poseen una mayor capacidad de penetración en los tejidos y tumores comparados con anticuerpos completos. Además, las nuevas tecnologías permiten su generación de forma rápida, lo que aumenta su productividad y baja el coste. Sin embargo, su eliminación de la circulación a través de los riñones, es mayor que los anticuerpos completos que poseen una vida media mayor⁵³. Con el fin de paliar esta desventaja se encuentra en fase de desarrollo la estrategia de PEGilación de fragmentos de anticuerpos que consiste en unirlos a una molécula de Poli-Etilen-Glicol (PEG). Los fragmentos de anticuerpo PEGilados aumentan su tamaño y por tanto aumenta su vida media⁵⁴, lo que potencia su efectividad terapéutica. Al mismo tiempo poseen mayor solubilidad y disminuye su inmunogenicidad⁵⁵.
- **Nuevos conjugados:** otras estrategias en desarrollo que intentan mejorar la efectividad de los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos terapéuticos consisten en conjugarlos con fármacos, toxinas, enzimas o isótopos radiactivos con el fin de dirigir estas moléculas terapéuticas exclusivamente al tipo celular deseado. Algunos de los compuestos citotóxicos que se están desarrollando con este fin son la Auristatina⁵⁶ y la CalichDMh⁵⁷.
- **Avímeros:** propuestos como alternativa a los anticuerpos monoclonales, los avímeros ("Avidity Multimers") son moléculas sintéticas compuestas por una serie de regiones proteicas denominadas Dominios A capaces de reconocer y unirse a multitud de dianas incluyendo pequeñas moléculas, proteínas y virus⁵⁸. Esta estructura les permite unirse a diferentes dianas simultáneamente, lo que proporciona ventajas

⁵⁰ CMC544 a promising treatment for Non-Hodgkin's lymphoma.

UCB: http://www.ucb-group.com/research_and_development/oncology/CMC544/index.asp.

⁵¹ Product candidates. Seattle Genetics: <http://www.seattlegenetics.com/candidates/index.htm>.

⁵² Brekke, O. and Sandlie, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature Reviews, Drug Discovery* 2:52-62.

⁵³ Smith, J. *et al.* (2005). Antibody phage display technologies with special reference to angiogenesis. *The FASEB Journal* 19:331-341.

⁵⁴ Antibody fragments and PEGylation technologies.

UCB: http://www.ucb-group.com/research_and_development/DiscoveryTech/NBETech/fab-peg_pegylation/.

⁵⁵ Kim, S. J. *et al.* (2005). Antibody Engineering for the Development of Therapeutic Antibodies *Mol. Cells* 20 (1):17-29.

⁵⁶ SGN-75. Seattle Genetics: <http://www.seattlegenetics.com/candidates/sgn75.htm>.

⁵⁷ CMC544 a promising treatment for Non-Hodgkin's lymphoma.

UCB: http://www.ucb-group.com/research_and_development/oncology/CMC544/index.asp.

⁵⁸ Silverman, J. *et al.* (2005). Multivalent avimer proteins evolved by exon shuffling of a family of human receptor domains. *Nature Biotechnology* 23 (12):1556-1561.

como agentes terapéuticos. Además, han demostrado tener una gran afinidad de unión a sus dianas, baja inmunogenicidad, alta resistencia a elevadas temperaturas y pueden ser producidas eficientemente en bacterias (disminuyendo costes de producción). Sin embargo, poseen una vida media corta cuando son introducidas en el organismo. Esta característica puede ser de gran utilidad para determinadas aplicaciones, pero para

su uso como agentes terapéuticos supone un inconveniente que se solventa al unirse a fragmentos de anticuerpos y aumentar así su vida media. En la actualidad existe en desarrollo un avímero frente a la interleucina-6 (IL-6) conjugado con un fragmento de anticuerpo, que ha demostrado un potente efecto antiinflamatorio con apenas inmunogenicidad⁵⁹.

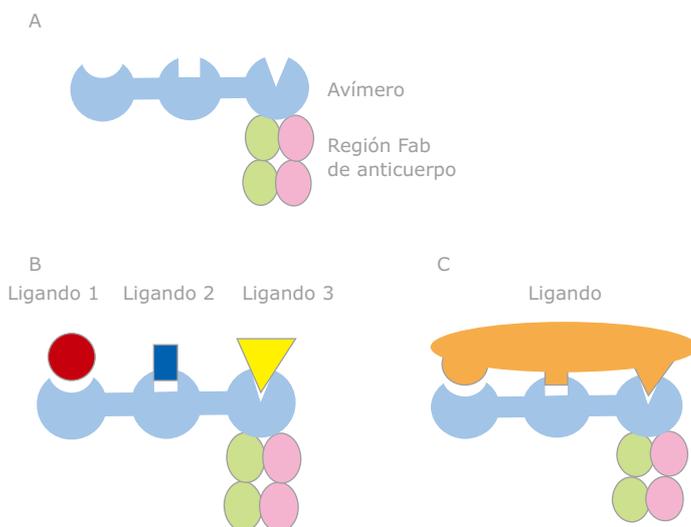


Fig. 21. Estructura y función de un avímero. A. Estructura modular de un avímero unido a un fragmento de anticuerpo. B. Reconocimiento y unión a tres ligandos o dianas diferentes. C. Reconocimiento y unión a tres dianas pertenecientes a un mismo ligando.

Fuente: elaboración propia.

- Nanobodies:** los nanobodies constituyen otra novedosa alternativa terapéutica relacionada con los anticuerpos monoclonales. Los nanobodies están formados únicamente por la región de unión al antígeno de la cadena pesada (fragmento VH) de las inmunoglobulinas y se producen, principalmente, tras la inmunización de animales de la familia de los camélidos, concretamente las llamas. Entre las grandes ventajas con las que cuentan los nanobodies se encuentran la reducción de costes de producción con respecto a los anticuerpos completos, la estabilidad y la reducción de inmunogenicidad.

En la actualidad se investiga su posibilidad terapéutica en el tratamiento de la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes⁶⁰. También en el tratamiento del cáncer conjugados con enzimas como la beta-lactamasa de la bacteria *Enterobacter cloacae* con el fin de conseguir activar diversos fármacos⁶¹.

Para finalizar, en la siguiente tabla se recogen todas las tecnologías de mejora de los anticuerpos monoclonales expuestas anteriormente en el presente Informe.

⁵⁹ Jeong, K. J. *et al.* (2005). Avimers hold their own. *Nature Biotechnology* 23 (12):1493-1494.

⁶⁰ Wolfson, W. (2006). Ablynx Makes Nanobodies from Llama Bodies. *Chemistry & Biology* 13:123-1244.

⁶¹ Cortez-Retamozo, V. *et al.* (2004). Efficient Cancer Therapy with a Nanobody-Based Conjugate. *Cancer Research* 64:2853-2857.

**ESTRATEGIAS PARA POTENCIAR
EL EFECTO TERAPÉUTICO DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES**

Estrategia Tecnológica	Mejoras potenciales
Conjugación de Mabs	Adquisición de nuevas funciones efectoras
	Disminución de dosis de otros fármacos
Fragmentos de anticuerpos	Mejora en la penetración en tejidos
	Disminución costes de producción
Generación de bibliotecas	Producción anticuerpos de mayor afinidad
Glicoingeniería	Aumento efectividad terapéutica
Búsqueda de nuevas dianas	Aumento efectividad terapéutica
PEGilación	Disminución inmunogenicidad
	Aumento afinidad de unión a dianas
	Aumento vida media
Avímeros	Disminución inmunogenicidad
	Disminución costes de producción
	Aumento afinidad de unión a dianas
Humanización	Disminución inmunogenicidad
Nanobodies	Disminución costes de producción
	Aumento de la estabilidad
	Disminución inmunogenicidad

Tabla 5. Estrategias de mejora de la actividad terapéutica de los anticuerpos monoclonales.
Fuente: elaboración propia.

3. Aplicaciones terapéuticas de los Anticuerpos Monoclonales

En los años ochenta se generó una importante batería de anticuerpos monoclonales con potencial terapéutico que fueron llevados a ensayos clínicos a lo largo de la década de los noventa y principios del nuevo milenio. Como resultado, hoy en día existen 20 anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados por las Agencias Regulatoras (FDA y EMEA⁶²) y existen 394 en desarrollo preclínico y clínico⁶³.

El efecto terapéutico de los anticuerpos monoclonales se debe, por un lado, a sus propiedades naturales como elementos efectores de la respuesta inmune, que incluyen la activación de células y por otro lado, pueden tener efectos derivados de la naturaleza de la diana. En este segundo caso, pueden desarrollar su actividad terapéutica bloqueando la actividad de moléculas. El bloqueo de la actividad de citoquinas o factores de crecimiento es llevado a cabo mediante la unión específica de los anticuerpos a dichos factores o a sus receptores en la superficie de las células. Además, los anticuerpos pueden emplearse como transportadores de fármacos, toxinas, enzimas o bien átomos radiactivos con el fin de dirigir estas moléculas terapéuticas exclusivamente al tipo celular deseado disminuyendo así el riesgo de toxicidad sistémica⁶⁴.

Los anticuerpos monoclonales aprobados hasta la fecha tienen aplicaciones terapéuticas en áreas tan diversas como el cáncer, las enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas y el tratamiento del rechazo en los trasplantes. De todas ellas el cáncer es la enfermedad para la que se encuentran disponibles comercialmente un mayor número de anticuerpos monoclonales terapéuticos.

3.1. Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes son consecuencia de una respuesta incorrecta del sistema inmune hacia los propios tejidos. Existen diferentes patologías con carácter autoinmune susceptibles de tratamiento con anticuerpos monoclonales como la artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple.

3.1.1. Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, crónica, que ocasiona inflamación de las articulaciones y tejidos circundantes, aunque también puede afectar a otros órganos⁶⁵. El origen de esta enfermedad no está claro. La incidencia de la artritis reumatoide por sexos varía desde 4,13 de cada 100.000 hombres adultos a entre 13 y 16 de cada 100.000 mujeres adultas⁶⁶. Su tratamiento actual combina fisioterapia, fármacos antiinflamatorios y antirreumáticos.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) actúa como mediador de la inflamación en las articulaciones de los enfermos de artritis reumatoide y de otras patologías autoinmunes⁶⁷. Dos de los anticuerpos monoclonales comercializados en la actualidad para el tratamiento de esta enfermedad (Humira®⁶⁸ y Remicade®⁶⁹), actúan precisamente inhibiendo el efecto proinflamatorio de TNF-alfa. Otro anticuerpo monoclonal utilizado en artritis reumatoide (Rituxan®⁷⁰ comercializado en Europa con el nombre de Mabthera®) reconoce el antígeno CD20 de linfocitos B.

⁶² EMEA (Agencia Europea del Medicamento): http://europa.eu/agencies/community_agencies/emea/index_es.htm.

⁶³ Pharmaprojects: <http://www.pjbpubs.com/pharmaprojects/index.htm>.

⁶⁴ Brekke O. H. and Sandie I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature* 2:52-61.

⁶⁵ Artritis reumatoidea. Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000431.htm>.

⁶⁶ Afecciones musculoesqueléticas. Salud pública de Europa: http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/musculo_es.htm.

⁶⁷ Brekke, O. and Sandie, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature Reviews, Drug Discovery* 2: 52-62.

⁶⁸ Humira®: <http://www.humira.es/>; Laboratorios Abbott: www.abbott.es.

⁶⁹ Reimcade®: <http://www.reimcade.com>; Schering-Plough: www.sch-plough.com; Centocor, Inc.: <http://www.centocor.com>.

⁷⁰ Rituxan®: <http://www.rituxan.com/>; Roche Farma, S.A.: www.roche.es; Biogen Idec Iberia: <http://www.biogenidec.com>; Genentech, Inc.: <http://www.gene.com>.

ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS COMERCIALIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE

Año	Nombre	Diana	Tratamiento	Origen
1997	Rituxan®/ Mabthera® (Rituximab)	Antígeno CD20 de linfocitos B	Linfomas no-Hodgkin's y artritis reumatoide	Q
1998	Remicade® (Infliximab)	TNF-alfa	Enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, colitis ulcerativa y artritis psoriásica	Q
2002	Humira® (Adalimumab)	TNF-alfa	Artritis reumatoide, psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn	H

Tabla 6. Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados para el tratamiento de artritis reumatoide.

Fuente: elaboración propia.

Q: quimérico; H: humano.

Actualmente se está investigando el efecto terapéutico de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a otras moléculas implicadas en la modulación de la respuesta autoinmune, como **CD20**, **CD3** y las **citoquinas IL-12**, **IL-1**, **IL-15** e **IL-23**, entre otras (ver Anexo IV). Además, se encuentran en desarrollo otros anticuerpos y **fragmentos de anticuerpos conjugados con PEG** (Poli-Etilen-Glicol).

3.1.2. Artritis Psoriásica

La artritis psoriásica es una patología autoinmune que se desarrolla con inflamación en las articulaciones y tejidos circundantes asociada a una afección cutánea crónica que produce manchas rojas en la piel. La causa por la cual se produce esta enfermedad es desconocida pero existen hipótesis que apuntan a factores

genéticos que desencadenan el proceso⁷¹. Se desarrolla conjuntamente con la artritis reumatoide en uno de cada veinte pacientes⁷².

El tratamiento está enfocado a tratar los síntomas asociados, mediante la administración de medicamentos antiinflamatorios, antirreumáticos, e inhibidores del factor TNF-alfa, implicado en esta y otras enfermedades autoinmunes, responsable de la inflamación.

Al igual que en la artritis reumatoide, en su tratamiento se emplean los anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa Remicade® y Humira®. Otro anticuerpo utilizado en psoriasis (Raptiva®⁷³) reconoce la molécula CD11a en linfocitos T inhibiendo su activación. Entre las nuevas dianas actualmente en desarrollo, se encuentran la **citoquinas IL-15**, **IL-12** y **TNF-alfa** (ver Anexo IV).

⁷¹ Artritis psoriásica. Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000413.htm>.

⁷² Artritis psoriásica. ShandsHealthCare enciclopedia de salud ilustrada: <http://www.shands.org/health/spanish/000413.htm>.

⁷³ Raptiva®: <http://www.raptiva.com/>; Genentech, Inc.: <http://www.gene.com/>; Serono España S.A.: www.serono.com.

ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS COMERCIALIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE PSORIASIS

Año	Nombre	Diana	Tratamiento	Origen
1998	Remicade® (Infliximab)	TNF-alfa	Enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, colitis ulcerativa y artritis psoriásica	Q
2002	Humira® (Adalimumab)	TNF-alfa	Artritis reumatoide, psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn	H
2003	Raptiva® (Efalizumab)	Cadena CD11a de linfocitos T	Psoriasis	h

Tabla 7. Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados para el tratamiento de psoriasis.

Fuente: elaboración propia.

Q: quimérico; H: humano; h: humanizado.

3.1.3. Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal autoinmune, que implica una inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Se desconoce la causa por la cual se produce esta patología y su tratamiento está destinado a controlar los síntomas asociados y a mejorar la calidad de vida de las personas que la padecen, mediante la administración de fármacos

antiinflamatorios, corticosteroides, inmunomoduladores y antibióticos⁷⁴. La enfermedad de Crohn tiene una incidencia anual en España, comprendida entre 5-10 casos nuevos/100.000 habitantes/año⁷⁵.

Los anteriormente mencionados anticuerpos monoclonales anti TNF-alfa (Humira® y Remicade®) se emplean también en el tratamiento de esta patología.

ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS COMERCIALIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE CROHN

Año	Nombre	Diana	Tratamiento	Origen
1998	Remicade® (Infliximab)	TNF-alfa	Enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, colitis ulcerosa y artritis psoriásica	Q
2002	Humira® (Adalimumab)	TNF-alfa	Artritis reumatoide, psoriásica y espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn	H
2006	Tysabri® (Natalizumab)	Subunidad alfa4 de la integrina alfa4-beta1 y alfa4-beta7 de superficie de leucocitos excepto neutrófilos	Enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple	h

Tabla 8. Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Fuente: elaboración propia.

Q: quimérico; H: humano; h: humanizado.

⁷⁴ Enfermedad de Crohn. Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000249.htm>.

⁷⁵ La enfermedad de Crohn limita la capacidad laboral del paciente (2005). Web salud El País: http://www.websalud.com/articulo.html?xref=20060621salwsdsal_5&type=Tes&anchor=wsdsaldig.

Algunas nuevas dianas sobre las que actúan los anticuerpos en desarrollo para esta enfermedad son **CD20, CD3, CD19 y CD22** (ver Anexo IV). Así mismo se encuentran en desarrollo **fragmentos de anticuerpos conjugados con PEG**, al igual que ocurre con otras enfermedades autoinmunes mencionadas.

3.1.4. Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune progresiva, que afecta al sistema nervioso central, es decir, al cerebro y a la médula espinal y donde la transmisión del impulso nervioso se ve alterada. La razón por la que el propio Sistema Inmune del organismo lo ataca es desconocida. Las hipótesis actuales apuntan a razones de tipo ambiental, genético o incluso víricas. La incidencia de esta enfermedad

en nuestro país es de aproximadamente 2.0/100.000/año⁷⁶.

En la actualidad no se conoce un tratamiento efectivo para la esclerosis múltiple ya que las estrategias empleadas actualmente van dirigidas a controlar los síntomas para lograr mantener la mejor calidad de vida posible de las personas que sufren esta enfermedad⁷⁷. Se administran, por tanto, fármacos antiinflamatorios e inmunodepresores.

El tratamiento de la esclerosis múltiple con anticuerpos monoclonales es novedoso ya que el Natalizumab comercializado con el nombre de Tysabri®⁷⁸ es uno de los últimos anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados en uso por la FDA. Reconoce una subunidad de una molécula de la membrana de los leucocitos de la sangre denominada integrina, inhibiendo su migración través del endotelio en el proceso inflamatorio.

ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS COMERCIALIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Año	Nombre	Diana	Tratamiento	Origen
2006	Tysabri® (Natalizumab)	Subunidad alfa4 de la integrina alfa4-beta1 y alfa4-beta7 de superficie de leucocitos excepto neutrófilos	Enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple	h

Tabla 9. Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Fuente: elaboración propia.

h: humanizado.

⁷⁶ Fundación esclerosis múltiple: <http://www.fem.es/htm/com/index.php>.

⁷⁷ Esclerosis múltiple. Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000737.htm>.

⁷⁸ Tysabri®: <http://www.tysabri.com/>; Biogen Idec Iberia: <http://www.biogenidec.com>; Elan Corporation: <http://www.elan.com>.

3.2. Enfermedades pulmonares

Los anticuerpos monoclonales también se usan en el tratamiento del asma alérgica persistente y en la profilaxis de la enfermedad infecciosa causada por un tipo de virus denominado virus respiratorio sincitial (SRV) en niños.

El **asma alérgica** es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas desencadenada por una excesiva producción de inmunoglobulinas IgE por parte del sistema inmune. La principal causa parece ser una predisposición genética a producir grandes cantidades de IgE en respuesta a ciertas sustancias o alérgenos. El tratamiento de esta patología consiste en la vacunación, no siempre efectiva, y la administración de fármacos antiinflamatorios y antihistamínicos.

Existe en el mercado un anticuerpo monoclonal comercializado con el nombre de Xolair®⁷⁹ (omalizumab) para el tratamiento del asma alérgica persistente de moderada a severa. Este

anticuerpo reconoce IgE, disminuyendo sus niveles en la circulación y bloqueando su unión a sus receptores⁸⁰.

Las **citoquinas IL-13, IL-4, IL-5 y TNF-alfa**⁸¹ desempeñan un papel muy importante en los procesos asmáticos, por lo que se encuentran en fase de desarrollo anticuerpos humanos terapéuticos que reconocen estas dianas (ver Anexo IV).

La infección por el **virus respiratorio sincitial** (SRV) es una patología muy común entre bebés y niños pequeños. Ocasiona graves infecciones respiratorias, afectando cada año a unos 125.000 bebés que resultan hospitalizados por esta causa. Los procesos infecciosos leves se resuelven sin tratamiento mientras que los episodios más graves requieren la administración de oxígeno, broncodilatadores e incluso algunos fármacos antivirales⁸². El anticuerpo palivizumab (Synagis®⁸³) se comercializa con la finalidad de prevenir la infección por el virus SRV en niños y bebés de grupos de riesgo.

ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS COMERCIALIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PULMONARES

Año	Nombre	Diana	Tratamiento	Origen
1998	Synagis® (Palivizumab)	Antígeno A de la proteína F del virus sincitial respiratorio (SRV)	Profilaxis en niños de infecciones respiratorias por SRV	h
2003	Xolair® (Omalizumab)	Inmunoglobulinas IgE	Asma alérgica persistente	h

Tabla 10. Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados para el tratamiento de enfermedades pulmonares. Fuente: elaboración propia.

h: humanizado.

⁷⁹ Xolair®: <http://www.xolair.com/>; Genentech, Inc.: <http://www.gene.com>; Novartis Farmacéutica S.A: www.novartis.es.

⁸⁰ Medicamentos para el asma y las alergias. (2006). American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: http://www.aaaai.org/espanol/tips/medicamentos_para_el_asma_y_las_alergias.stm.

⁸¹ Walsh, G. M. (2006). Targeting airway inflammation: novel therapies for the treatment of asthma. Curr. Med. Chem. 13(25):3105-11.

⁸² Virus sincitial respiratorio. Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001564.htm>.

⁸³ Synagis®: <http://www.synagis.com/>; Laboratorios Abbott: www.abbott.es; MedImmune, Inc.: <http://www.medimmune.com>.

Actualmente se encuentran en desarrollo anticuerpos monoclonales para el tratamiento de infecciones por otros tipos de virus como el virus de la **hepatitis B**⁸⁴, así como para el tratamiento y prevención del **ántrax**, infección respiratoria por el **metapneumovirus**, **hepatitis C**, **virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH)** y **virus del papiloma humano** (ver Anexo IV).

3.3. Cáncer

Cáncer es un término general que engloba a más de cien procesos patológicos que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Por diversas y aún no bien conocidas causas genéticas y ambientales, algunas células del organismo proliferan de manera anormal y descontrolada formando un tumor. Estas células poseen, entre otras características, el poder de invadir y migrar a otros lugares del cuerpo (metástasis).

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. De los 58 millones de muertes que se registraron en el mundo en 2005, 7,6 millones (13%) se debieron al cáncer. Los que

más contribuyen a la mortalidad son los cánceres de pulmón (1,3 millones de muertes anuales), estómago (casi 1 millón de muertes anuales), hígado (662.000 muertes anuales), colon (655.000 muertes anuales), y mama (502.000 muertes anuales). Más del 70% de las muertes por cáncer registradas en 2005 se produjeron en países de bajos y medianos ingresos. Se prevé que el número mundial de muertes por cáncer siga aumentando en todo el mundo y alcance los 9 millones en 2015 y los 11,4 millones en 2030⁸⁵.

El tratamiento actual contra el cáncer consiste en la administración de determinados fármacos como agentes quimioterapéuticos y la administración de dosis controladas de radioterapia. Los anticuerpos monoclonales se usan actualmente combinados con quimioterapia y radioterapia para aumentar su efecto antitumoral⁸⁶.

La terapia contra el cáncer es la aplicación terapéutica donde existe mayor número de anticuerpos monoclonales comercializados actualmente. Esto se debe a que se han identificado numerosos antígenos que se sobreexpresan en las células tumorales⁸⁷.

Dianas que se sobreexpresan en algunos tipos de tumores⁸⁸

Antígeno carcinoembrionario (CEA) en cáncer colorrectal.

MUC1 en cáncer de pulmón y mama.

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en cáncer de pulmón y mama.

HER2/neu en cáncer de pulmón y mama.

Antígeno CD20 de linfocitos B en linfoma no Hodgkin's.

Enfermedades malignas de origen hematológico y tumores sólidos como los de colon y mama, son los tipos de cáncer para los cuales existe una terapia disponible con anticuerpos monoclonales. La estrategia de conjugación de anticuerpos monoclonales terapéuticos con isótopos radiactivos o fármacos antitumorales es

relativamente novedosa. Existen aprobados dos anticuerpos anti-CD20 conjugados con radioisótopos (Itrio 90 y Yodo 131) denominados Bexxar^{®89} y Zevalin^{®90}. Otro de ellos, Mylotarg^{®91}, es un anticuerpo monoclonal conjugado con un agente quimioterapéutico (ozogamicina).

⁸⁴ Brekke, O. and Sandlie, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. Nature Reviews, Drug Discovery 2:52-62.

⁸⁵ Cáncer. (2006). Organización Mundial de la Salud (OMS): <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.

⁸⁶ Sharkey, R. M. and Goldenberg, D. M. (2006). Targeted Therapy of Cancer: New Prospects for antibodies and Immunoconjugates. CA Cancer J. Clin. 56(4):226-43.

⁸⁷ Wu, A. M. and Senter, P. D. (2005). Arming antibodies: prospects and challenges for immunoconjugates. Nature Biotechnology 23 (9):1137-1146.

⁸⁸ Brekke, O. and Sandlie, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. Nature Reviews, Drug Discovery 2:52-62.

⁸⁹ Bexxar[®]: <http://www.bexxar.com/>; Glaxosmithkline S.A.: www.gsk.com.

⁹⁰ Zevalin[®]: <http://www.zevalin.com/>; Biogen Idec Iberia: <http://www.biogenidec.com>; Schering AG: www.schering.es.

⁹¹ Mylotarg[®]: UCB Pharma S.A.: www.ucb-pharma.com; Wyeth-Farma S.A.: www.wyeth.es.

ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS COMERCIALIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ALGUNOS TIPOS DE CÁNCER

Año	Nombre	Diana	Tratamiento	Origen
1997	Rituxan®/ Mabthera® (Rituximab)	Antígeno CD20	Linfomas no-Hodgkin's y artritis reumatoide	Q
1998	Herceptin® (Trastuzumab)	Proteína HER-2	Cáncer de mama metastático	h
2000	Mylotarg® (Gemtuzumab ozogamicin)	Antígeno CD33	Leucemia mielode aguda	h
2001	Campath® (Alemtuzumab)	Antígeno CD52	Leucemia linfocítica crónica de células B	h
2002	Zevalin® (Ibritumomab tiuxetan)	Antígeno CD20	Linfoma de células B no-Hodgkin	M
2003	Bexxar® (Tositumomab- I131)	Antígeno CD20	Tumores que expresan CD20 y linfomas no-Hodgkin	M
2004	Avastin® (Bevacizumab)	Factor de crecimiento endotelial vascular	Cáncer metastático de colon o recto	h
2004	Erbix® (Cetuximab)	EGFR	Cáncer de cuello, cabeza, de colon y recto	Q
2006	Vectibix™ (Panitumumab)	EGFR	Cáncer colorrectal metastático	H

Tabla 11. Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados para el tratamiento de algunos tipos de cáncer.

Fuente: elaboración propia.

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; Q: quimérico; H: humano; h: humanizado; M: murino.

En la actualidad, la investigación en cáncer es una de las áreas de estudio donde existe un mayor número de anticuerpos monoclonales en desarrollo (ver Anexo IV). La conjugación de toxinas con anticuerpos monoclonales es una estrategia prometedora ya que busca dirigir la terapia exclusivamente a las células tumorales⁹². Otro tipo de estrategias apuntan hacia el desarrollo de **fragmentos de anticuerpos monoclonales conjugados con isótopos**

radiactivos. Estos fragmentos conjugados muestran menor tiempo de permanencia en sangre y por tanto evitan la continua exposición al radioisótopo del resto del organismo. Actualmente se encuentran en estudio otros isótopos, además del Yodo 131 y el Itrio 90. Finalmente, otra estrategia en desarrollo consiste en la generación de anticuerpos biespecíficos que en ensayos clínicos han mostrado mayores rendimientos que los anticuerpos conjugados⁹³.

⁹² Kreitman, R. J. (2006). Immunotoxins for Targeted Cancer Therapy. AAPSJ. 8(3):E532-51.

⁹³ Sharkey, R. M. and Goldenberg, D. M. (2006). Targeted Therapy of Cancer: New Prospects for Antibodies and Immunoconjugates. CA Cancer J. Clin. 56(4):226-43.

3.4. Rechazo de trasplantes

La inmunomodulación es un término que hace referencia a la modificación de la respuesta inmune. En concreto, en el trasplante de órganos, es necesario regular el sistema inmune del receptor del trasplante con la finalidad de prevenir y tratar el rechazo del órgano donado.

El organismo del receptor detecta como "extraño" el trasplante y genera una respuesta inmune contra él. Para evitar esta respuesta y por lo

tanto el rechazo del órgano trasplantado, la estrategia terapéutica más común consiste en inmunodeprimir⁹⁴ al receptor. La inmunodepresión se puede llevar a cabo mediante fármacos inmunodepresores y mediante anticuerpos monoclonales que reconocen específicamente diferentes receptores en la membrana de los linfocitos implicados en la respuesta inmune. Con ello se consigue atenuar su acción en el rechazo de trasplantes. Actualmente existen en el mercado anticuerpos monoclonales terapéuticos para la inmunomodulación, en el trasplante de órganos como el riñón, hígado y corazón.

ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS COMERCIALIZADOS PARA EL RECHAZO DE TRASPLANTES

Año	Nombre	Diana	Tratamiento	Origen
1986	Orthoclone OKT3® (Muromonab-CD3)	Antígenos CD3 de linfocitos T	Rechazo del trasplante de órganos	M
1997	Zenapax® (Daclizumab)	Cadena alfa (CD25) del receptor IL-2 en linfocitos T activados	Prevención rechazo de trasplante de hígado	h
1998	Simulect® (Basiliximab)	Cadena alfa (CD25) del receptor IL-2 en linfocitos T activados	Prevención rechazo de trasplante de riñón	Q

Tabla 12. Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados para el tratamiento de la inmunomodulación.

Fuente: elaboración propia.

M: murino; Q: quimérico; h: humanizado.

3.5. Isquemia cardiaca

En intervenciones coronarias se puede producir isquemia cardiaca debido a la formación de trombos. Es una patología que afecta al corazón, en la que este se ve afectado por la falta de oxígeno al

no llegar correctamente el riego sanguíneo a través de las arterias coronarias⁹⁵. Para prevenir esta complicación existe en el mercado un anticuerpo monoclonal terapéutico comercializado con el nombre ReoPro®⁹⁶ que actúa como inhibidor de la agregación plaquetaria⁹⁷.

⁹⁴ Inmunodeprimir: disminuir la capacidad defensiva del organismo.

⁹⁵ Isquemia. Wikipedia la enciclopedia libre: <http://es.wikipedia.org/wiki/Isquemia>.

⁹⁶ ReoPro®: <http://www.reopro.com/index.jsp>; Centocor: <http://www.centocor.com/>; Lilly: <http://www.lilly.com/>.

⁹⁷ Agregación plaquetaria: acumulación de plaquetas en un vaso sanguíneo con el consiguiente riesgo de obstrucción de la vía.

ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS COMERCIALIZADOS PARA PREVENCIÓN DE LA ISQUEMIA CARDIACA

Año	Nombre	Diana	Tratamiento	Origen
1994	ReoPro® (Abciximab)	Receptor de superficie plaquetario GPIIb/IIIa	Prevención de isquemia cardiaca en pacientes de intervención percutánea coronaria	Q

Tabla 13. Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados para la prevención de la isquemia cardiaca.

Fuente: elaboración propia.

Q: *quimérico*.

3.6. Otras enfermedades

La **degeneración macular** es una patología asociada con la edad caracterizada por la pérdida de visión central en los ojos debido a una neovascularización aberrante de la retina. Entre 25 y 30 millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad⁹⁸. No existe tratamiento para la degeneración macular sino algunas estrategias terapéuticas que mejoran relativamente la visión. Entre ellas destaca la fotodinámica, pero que solo

se puede emplear en ciertos casos, y la prevención a través de una dieta sana rica en vitaminas. Recientemente ha sido puesto en el mercado el anticuerpo comercializado con el nombre de Lucentis®⁹⁹, para el tratamiento de la degeneración macular. Lucentis® es un fragmento Fab humanizado dirigido contra el factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF), que mantiene o mejora la visión en al menos un 90% de pacientes y se halla en fase de desarrollo para el posible tratamiento de otras patologías oculares¹⁰⁰.

ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS COMERCIALIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR

Año	Nombre	Diana	Tratamiento	Origen
2006	Lucentis® (Ranibizumab)	Factor de crecimiento endotelial vascular VEGF-A	Degeneración macular	h

Tabla 14. Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados para el tratamiento de la degeneración macular.

Fuente: elaboración propia.

h: *humanizado*.

Otras enfermedades para las cuales se investiga en el tratamiento mediante anticuerpos monoclonales son las **enfermedades neurodegenerativas**. Las enfermedades neurodegenerativas son aquellas en las que las células del sistema nervioso sufren un deterioro y posterior muerte. El Alzheimer es una de estas patologías que se manifiesta como un trastorno cognitivo y conductual. Entre el 2% y el 3% de los menores de 65 años muestran signos de la enfermedad, mientras que el porcentaje sube

hasta el 25% y el 50% en los mayores de 85 años¹⁰¹. Dentro del campo de las enfermedades neurodegenerativas, destaca el desarrollo de diversos anticuerpos monoclonales como agentes terapéuticos (ver Anexo IV). Estos anticuerpos en desarrollo están indicados tanto para el Alzheimer como para otras enfermedades neurodegenerativas como la distrofia muscular. Los anticuerpos monoclonales ofrecen una nueva expectativa de tratamiento para estas enfermedades actualmente inexistente.

⁹⁸ Lucentis® receives approval in the European Union the first drug to improve vision in patients with wet AMD, a leading cause of blindness. (2007) 07.15 AM CET. Nota de prensa de Novartis: <http://www.novartis.com/newsroom/news/index.shtml>.

⁹⁹ Lucentis®: <http://www.lucentis.com>; Novartis: <http://www.novartis.com/>; Genentech: www.gene.com/.

¹⁰⁰ Pieramici, D. J. and Avery, R. L. (2006). Ranibizumab: treatment in patients with neovascular age-related degeneration. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6(11):1237-45.

¹⁰¹ Enfermedad de Alzheimer. Wikipedia la enciclopedia libre: http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_de_Alzheimer.

4. Situación actual en el campo de los Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos

En el presente apartado se realizará un análisis de la situación actual de la investigación sobre anticuerpos monoclonales terapéuticos en algunos aspectos clave como son el mercado de anticuerpos, el modelo de negocio y, finalmente, los principales retos, limitaciones y perspectivas de desarrollo.

4.1. Mercado de los Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos

A principios de los años 70, la industria biotecnológica comenzó a beneficiarse de forma directa de la explosión de financiación pública. A partir de mediados de esa década en adelante tuvieron lugar avances sustanciales en las áreas de fisiología, farmacología, enzimología y biología celular, lo que permitió comprender los procesos biológicos y moleculares de numerosas enfermedades. Este nuevo conocimiento tuvo un profundo impacto en el descubrimiento de fármacos novedosos. Los avances posteriores en genética molecular y tecnología de proteínas recombinantes abrieron una nueva frontera hacia la innovación farmacéutica. La aplicación de estos avances siguió en sus inicios dos trayectorias. La primera de ellas se centró en el empleo de estas técnicas como herramientas de la genética y biología molecular, de forma que se mejorara la productividad en el descubrimiento de pequeñas moléculas sintéticas con actividad terapéutica. La segunda trayectoria iba dirigida al empleo de estas tecnologías en los procesos de fabricación y diseño de biomoléculas basadas en proteínas¹⁰².

Entre los años 2001 y 2002, el valor global del mercado de anticuerpos monoclonales aumentó un 37% hasta la cifra de 5,4 miles de millones de dólares. Los líderes del mercado fueron los anticuerpos quiméricos con un crecimiento del 43%

y 3,8 miles de millones de dólares en ventas, seguidos de los humanizados con más de 1,4 miles de millones de dólares y un crecimiento de un 29%. El mercado global de anticuerpos monoclonales terapéuticos se estima que crecerá hasta alcanzar los **16,7 miles de millones de dólares para el año 2008**¹⁰³.

Los anticuerpos murinos muestran la menor probabilidad de pasar de una fase clínica I a II según los cálculos de probabilidad desarrollados por Tufts Center of the Study of Drug Development, mientras que los anticuerpos quiméricos, humanizados y humanos, tienen probabilidades de transición mayores y similares entre sí: hasta el momento, los anticuerpos murinos han sido los menos exitosos (4,2%) mientras que los quiméricos han obtenido las mejores tasas de éxito (26%), seguidos de los humanizados (18%) y humanos (14%). La tendencia de la industria biotecnológica es alejarse de la producción de anticuerpos murinos y quiméricos para dar paso a los humanizados y humanos gracias al desarrollo de nuevas tecnologías de producción, aunque las proyecciones para los próximos años indican que los anticuerpos quiméricos, con infliximab y rituximab a la cabeza, dominarán el mercado con una cuota cercana al 49% en el año 2008¹⁰⁴. Es esperable el lanzamiento de una importante batería de anticuerpos humanos entre 2007 y 2010¹⁰⁵.

Hasta la fecha, **se han aprobado 20 anticuerpos monoclonales terapéuticos por la FDA** de cuatro tipos, de los cuales 3 de ellos son murinos, 5 quiméricos, 10 humanizados y 2 de ellos humanos. En cuanto a áreas terapéuticas, un 47% de los anticuerpos monoclonales terapéuticos disponibles comercialmente están destinados al tratamiento del cáncer. A continuación se encuentran los anticuerpos terapéuticos frente a las enfermedades autoinmunes (19%), inmunomodulación (14%), enfermedades pulmonares (10%), prevención de isquemia cardíaca (5%) y finalmente degeneración macular (5%).

¹⁰² Pavlou, A. K. and Belsey, M. J. (2005). The therapeutic antibodies market to 2008. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 59:389-396.

¹⁰³ Reichert, J. and Pavlou, A. (2004). Monoclonal antibodies market. Nature Reviews 3.

¹⁰⁴ Reichert, J. and Pavlou, A. (2004). Monoclonal antibodies market. Nature Reviews 3.

¹⁰⁵ Datamonitor: Monoclonal Antibody Therapies: Sector Analysis Tool. 18 April 2005.

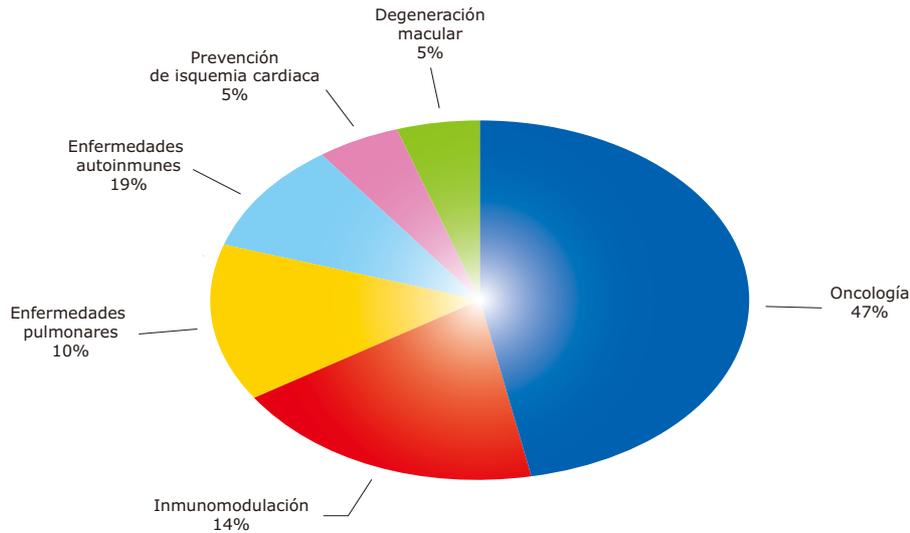


Fig. 22. Anticuerpos monoclonales terapéuticos comercializados en la actualidad.
Fuente: elaboración propia.

Las principales aplicaciones terapéuticas de los anticuerpos monoclonales terapéuticos para los próximos cuatro años se centrarán en las áreas de la **oncología y enfermedades inmunes e inflamatorias**. En el caso de la primera, la aprobación de cetuximab, bevacizumab y panitumumab provocará que este campo terapéutico sea el más productivo, con unas ventas

previstas de 7,2 miles de millones de dólares para el año 2008, lo que representaría un 43% de la cuota de mercado. En cuanto al sector de las enfermedades inmunes e inflamatorias, las ventas se cuadruplicarían de los 1,7 miles de millones de dólares actuales a 6,7 miles de millones de dólares en el año 2008, correspondientes con una cuota de mercado del 40%¹⁰⁶.

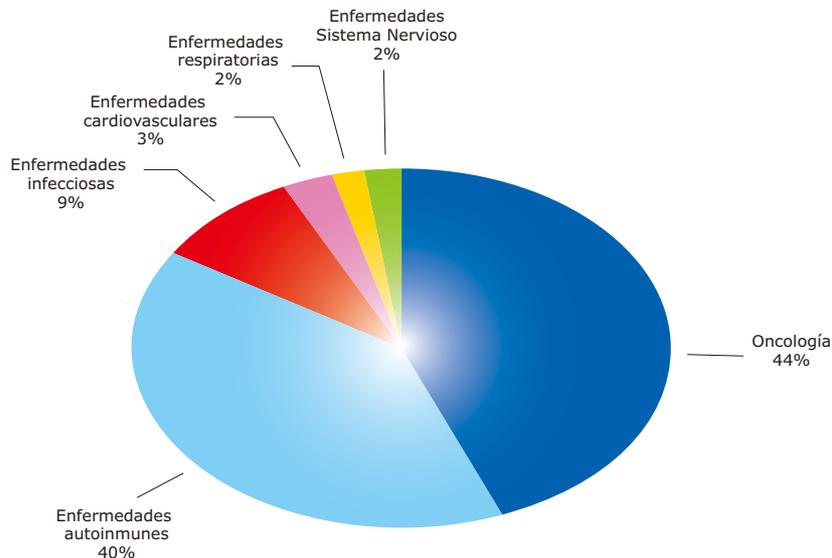


Fig. 23. Ventas de anticuerpos por área terapéutica previstas para el año 2008.
Fuente: adaptado de Pavlou, A. K. and Belsey, M. J. (2005). The therapeutic antibodies market to 2008. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 59:389-396.

¹⁰⁶ Reichert, J. and Pavlou, A. (2004). Monoclonal antibodies market. *Nature Reviews* 3.

Según un estudio de Datamonitor¹⁰⁷, la dependencia del sector en los fármacos superventas aumentará, por lo que se prevee que cinco anticuerpos terapéuticos alcancen unas ventas anuales superiores a los 1.000 millones de dólares en el año 2008. Estos productos (Rituxan®, Remicade®, Humira®, Synagis® y Herceptin®), generarán en conjunto unas ventas combinadas de más de 11.400 millones de dólares en el 2008, cubriendo un 68% de la cuota total de mercado para los anticuerpos monoclonales. El anticuerpo líder continuará siendo el quimérico Remicade® (infiximab) con unas ventas estimadas de 3.800 millones de dólares para 2008, representando por tanto casi una cuarta parte de la cuota de mercado.

4.2. Modelo de negocio de empresas relacionadas con Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos

El **modelo de negocio** del sector de los anticuerpos terapéuticos está evolucionando a través de tres rutas, financiación mediante capital riesgo, colaboraciones mediante proyectos de I+D o licencias, fusiones y adquisiciones. Un buen número de empresas que acaban de surgir y buscan licenciar sus plataformas tecnológicas, se caracterizan por la necesidad de diferenciarse del resto de tecnologías de anticuerpos de forma que puedan competir en el mercado. La industria es a menudo reacia frente a estos intentos y prefiere esperar a que se disponga de los primeros datos

clínicos antes de decidir acerca de cuestiones de adquisiciones o licencias. Generalmente, estas pequeñas empresas tienen una gran presión a la hora de completar los ensayos preclínicos incluso antes de seleccionar una diana terapéutica concreta y entrar en fase clínica. Hasta este momento, en el cual la tecnología ya posee un cierto grado de validación, la principal preocupación radica en encontrar capital riesgo y financiación privada que les permita seguir en funcionamiento.

En muchas ocasiones, la estrategia que se sigue es la de combinar las actividades de desarrollo de tecnología propia con la compra de tecnologías mediante licencias, de forma que la etapa preclínica se acorte. Para estas compañías, la principal decisión a tener en cuenta será si mantener su negocio mediante el desarrollo propio, licenciar sus tecnologías o plantearse desarrollar proyectos de colaboración de I+D.

En cuanto a las compañías dedicadas en exclusiva a los anticuerpos terapéuticos, su mayor reto y a la vez oportunidad será mantener a largo plazo sus productos, y de esta forma generar una masa crítica que las haga más competitivas frente a las grandes farmacéuticas. Un ejemplo de esta consolidación es la reciente fusión entre Biogen e IDEC para combinar sus tecnologías de proteínas recombinantes y de anticuerpos¹⁰⁸. Las compañías Roche y Genentech dominaron el mercado en 2004 con un 44,9% aunque se espera un 35,7% para 2010 debido al crecimiento y creación de nuevas empresas en el mercado¹⁰⁹.

¹⁰⁷ Datamonitor: Monoclonal Antibody Therapies: Sector Analysis Tool. 18 April 2005.

¹⁰⁸ Pavlou, A. K. and Belsey, M. J. (2005). The therapeutic antibodies market to 2008. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 59:389-396.

¹⁰⁹ Datamonitor: Monoclonal Antibody Therapies: Sector Analysis Tool. 18 April 2005.

PRINCIPALES AGENTES DEL SECTOR DE LOS ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS

Proveedores de tecnología	Desarrolladores de Mabs en primeros estadios	Desarrolladores de Mabs en estado avanzado	Desarrolladores de Mabs íntegramente
Epicyte	Milkhaus Lab	XOMA	
Immucell		Alexion	
SympoGen	Dyax	Immunomedics	Biogen-IDEC
Ablynx		HGS	
	Xerion Pharma	Micromet AG	Genentech
KaloBios	CruCell		
	Alta Rex	Medarex	Amgen
Domantis	Progenix		
Avanir	Immunogen	PDL	Medimmune
Affibody		Antisoma	
Prometic	Peregrine Pharma	Millenium	
GTC		Genmab	Genzyme
Biotherapeutics	Scan Cell	Celltech	
	Viventia Biotech Inc		
Molecular staging		ImClone	
	AME		
	Tanox	ILEX Oncology	
	MorphoSys	Seattle Genetics	

Fig. 24. Principales agentes en el sector industrial de los anticuerpos terapéuticos.

Fuente: adaptado de Pavlou, A. K. and Belsey, M. J. (2005). The therapeutic antibodies market to 2008. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 59:389-396.

Por encima de todas estas reflexiones, la ventaja de una compañía competitiva se decidirá en gran medida por su grado de innovación. El estudio elaborado por Datamonitor¹¹⁰ ha identificado cinco determinantes clave que las empresas del sector de anticuerpos deben optimizar si quieren ser competitivos¹¹¹:

- Reducir los tiempos de desarrollo del producto por medio de la aceleración de las fases clínicas, valiéndose de métodos de desarrollo de anticuerpos más eficientes.
- Proteger y mantener mediante derechos de propiedad industrial las tecnologías

desarrolladas, de forma que estos cubran si es posible tanto las dianas, como los productos y procesos de desarrollo.

- Incrementar el potencial de evolución del producto mediante el control de su ciclo de vida, empleando procesos tales como la reformulación o conjugación, permitiendo la expansión del mercado.
- Mejorar los sistemas de administración de los fármacos.
- Diseñar instalaciones de fabricación coste-eficientes.

¹¹⁰ Datamonitor: Monoclonal Antibody Therapies: Sector Analysis Tool. 18 April 2005.

¹¹¹ Pavlou, A. K. and Belsey, M. J. (2005). The therapeutic antibodies market to 2008. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 59:389-396.

4.3. Situación actual de la Investigación en Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos

La investigación en el campo de los anticuerpos terapéuticos es considerada relevante en los últimos tiempos debido a su aplicación en el tratamiento de enfermedades entre las que se encuentran el cáncer, las de tipo autoinmune y degenerativas e infecciosas, principalmente. De esta manera, se incluye a diferentes niveles (nacionales, autonómicos y europeo) en los diversos planes o programas de investigación e innovación tecnológica. Otros indicadores de la situación de la investigación en anticuerpos terapéuticos son el número de publicaciones en los últimos años así como las patentes generadas.

A nivel nacional la investigación en anticuerpos terapéuticos se incluye dentro **del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica**. El Plan Nacional de Investigación vigente para el periodo 2004-2007 es uno de los principales motores para el impulso del progreso del conocimiento y el avance de la innovación y desarrollo tecnológico, a través del fomento de la investigación científica. En el Plan Nacional se agrupan una serie de áreas y programas prioritarios, entre ellos el **Área de Ciencias de la Vida**, constituido a su vez por el Programa Nacional de Biomedicina y el Programa de Biotecnología.

El **Programa Nacional de Biomedicina** se compone de una serie de áreas prioritarias entre las que figuran el cáncer, enfermedades cardiovasculares, del sistema nervioso y mentales, infecciosas y SIDA, genéticas, respiratorias y crónicas e inflamatorias que son precisamente las aplicaciones principales de los anticuerpos monoclonales. Así mismo, la subdivisión del propio programa considera temáticas prioritarias la identificación de nuevas dianas y estrategias terapéuticas en dichas enfermedades, así como la investigación básica en el subprograma de **Investigación básica en mecanismos de enfermedad y nuevas estrategias y modelos terapéuticos**.

Con respecto al **Programa Nacional de Biotecnología**, las líneas prioritarias de actuación que establece el Plan incluyen específicamente el desarrollo de agentes terapéuticos de base biotecnológica, nuevos métodos para la identificación de dianas terapéuticas y desarrollo de anticuerpos monoclonales terapéuticos, entre otras¹¹².

Aun cuando corresponde a la Administración General del Estado la coordinación general, las competencias en investigación y desarrollo también las poseen las **Comunidades Autónomas** quienes las apoyan desde sus propios Sistemas Regionales de Ciencia y Tecnología. Así por ejemplo, el II Plan Autonómico de Investigación, Desarrollo y Transferencia de Conocimientos de Aragón (PAID) concreta en una Línea Básica en Ciencias de la Salud, las aplicaciones de anticuerpos y proteínas a la terapia¹¹³. De igual manera, el Plan de Ciencia y Tecnología de la Comunidad de Madrid (PRICIT) señala a los anticuerpos monoclonales como objeto de investigación en el Área ciencias de la Salud y Biotecnología, Línea de investigación agentes y vectores terapéuticos, y en el Área básica de conocimiento en biomedicina, Línea de investigación en Inmunología¹¹⁴.

A nivel europeo, el actual **Séptimo Programa Marco**, contempla en el campo de la salud ("FP7 Cooperation Work Programme: Health") diversas áreas prioritarias. El área denominada "Biotecnología, herramientas genéricas y tecnologías médicas para la salud humana" ("Biotechnology, generic tools and medical technologies for human health") comprende como tema la investigación sobre nuevas aproximaciones terapéuticas e intervenciones donde se contempla el desarrollo y producción de nuevos anticuerpos ("Health-2007-1.4-1"). Otro área que incluye investigación en anticuerpos terapéuticos es la "Investigación translacional en salud humana" ("Translational research for human health") donde se incluyen temas como la investigación translacional en enfermedades infecciosas y nuevas enfermedades emergentes. Estos temas contemplan la investigación sobre anticuerpos para tratamiento del SIDA y la influenza.

¹¹² Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2004-2007. Volumen II: Áreas prioritarias.

¹¹³ II Plan Autonómico de Investigación, Desarrollo y Transferencia de Conocimientos de Aragón.

¹¹⁴ Plan de Ciencia y Tecnología de la Comunidad de Madrid 2005-2008.

Por último, destaca en el Séptimo Programa Marco la investigación translacional de enfermedades como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, diabetes y degeneración visual, dentro de las cuales se contempla el desarrollo de nuevas terapias así como su investigación básica. Para el cáncer concretamente, figura un tema que incluye la investigación sobre la mejora en la

liberación específica de fármacos hacia la células tumorales ("Health-2007-2.4.1-7") donde se mencionan a los anticuerpos como vehículos especializados transportadores de moléculas terapéuticas en células cancerosas. Con respecto al anterior Sexto Programa Marco, a continuación se describen algunos proyectos de dicha convocatoria aún vigentes¹¹⁵.

PROYECTOS EUROPEOS DEL SEXTO PROGRAMA MARCO SOBRE ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS

Programa	Proyecto	Participantes	Fecha
FP6-NEST	Human monoclonal antibodies from a library of hybridomas	Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Bereich Humanmedizin der Georg-August-Universitaet - Stiftung des Oefentlichen Rechts, Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale, Institute of molecular Genetics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Eucodis GMBH	2005-2009
FP6-Lifescihealth	Bispecific Monoclonal Antibody Technology Concept	Monoclonal antibodies Therapeutics SAS, Alma Consulting Group SAS, University of Lausanne, Universite de Bretagne Occidentale, Centre National de la Recherche Scientifique, The Hebrew University of Jerusalem, AZzienda Ospedaliera-Ospedali Riuniti di Bergamo, Fraunhofer Gesellschaft zur Förderung der Angewandten Forschung EV, Mabgene SA	2005-2008
	Generation of broadly cross neutralising antibodies for innovative active-passive HIV Vaccination Strategies based on modified Ig-gene transgenic mice	University of Regensburg, Polymun Scientific GMBH, The Imperial College of Science, Technology and Medicine, Institute of Applied Microbiology, Genearth GMBH	2005-2007
	New methods of treatment of antibiotic-resistant pneumococcal disease	University of Leicester, Universita Degli Studi di Siena, Universita Degli Studi di Messina, Essais Cliniques-Evaluation-Epidemiologie-Statistiques, Archimedes Development LTD	2005-2008
FP6-INCO	Establishment of high-throughput monoclonal antibody production and hybridoma bank	Faculty of Medicine University of Rijeka, Ludwig-Maximilians-Universitaet Muenchen, Medical Faculty University of Mostar	2006-2008

Tabla 15. Proyectos Europeos del Sexto Programa Marco sobre Anticuerpos Terapéuticos.

Fuente: <http://cordis.europa.eu/es/home.html>.

¹¹⁵ European Commission C(2007)560 of 26.02.07. Work programme 2007 Cooperation Theme 1: Health.

El número de publicaciones relacionadas con los anticuerpos terapéuticos también es un buen indicador de la situación de la investigación a nivel global. Al realizar una búsqueda con las palabras clave "anticuerpos monoclonales" (monoclonal antibodies) en la base de datos de publicaciones científicas Pubmed¹¹⁶, se observan un total de **101.574 artículos científicos publicados entre los años 1975 y 2006**. En cambio, al emplear la estrategia de búsqueda "anticuerpos monoclonales terapia" (monoclonal antibodies therapy) se encuentran 30.027 y 26.524 con las palabras

"anticuerpos monoclonales terapéuticos" (therapeutic monoclonal antibodies). Desde 1975 hasta 2006, la evolución de las publicaciones relacionadas con los anticuerpos monoclonales muestran una tendencia claramente ascendente tanto para la búsqueda empleando los términos "anticuerpos monoclonales" (monoclonal antibodies) como "anticuerpos monoclonales terapéuticos" (therapeutic monoclonal antibodies). Comparativamente, los datos del análisis mencionado se recogen a continuación en forma gráfica en la figura 25.

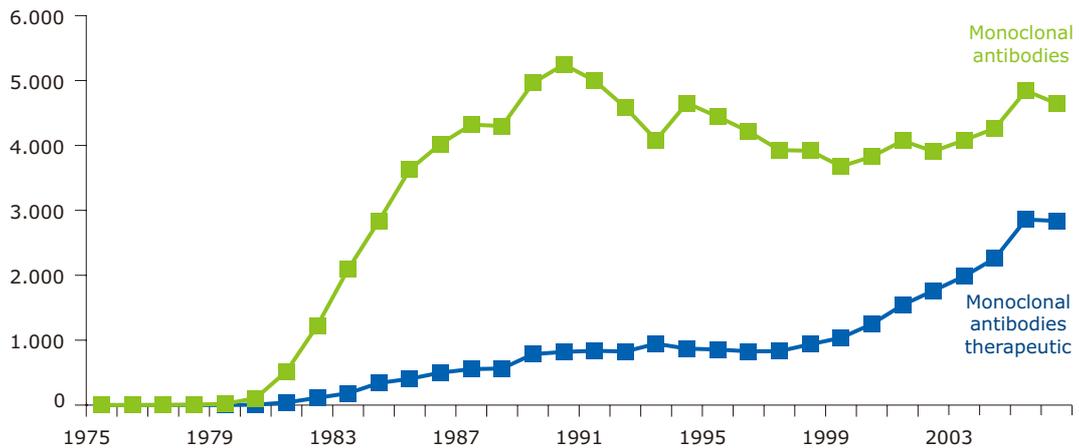


Fig. 25. Evolución de las publicaciones relacionadas con anticuerpos monoclonales terapéuticos. Fuente: elaboración propia a partir de los datos publicados en Pubmed.

Finalmente, el número de patentes por año también constituye un indicador de la investigación en anticuerpos terapéuticos. Al realizar una búsqueda en la base de datos de patentes esp@cenet¹¹⁷ utilizando las palabras

clave "monoclonal antibod* therap*" se observa una tendencia ascendente en el número de patentes. Los resultados obtenidos se muestran gráficamente en la figura 26.

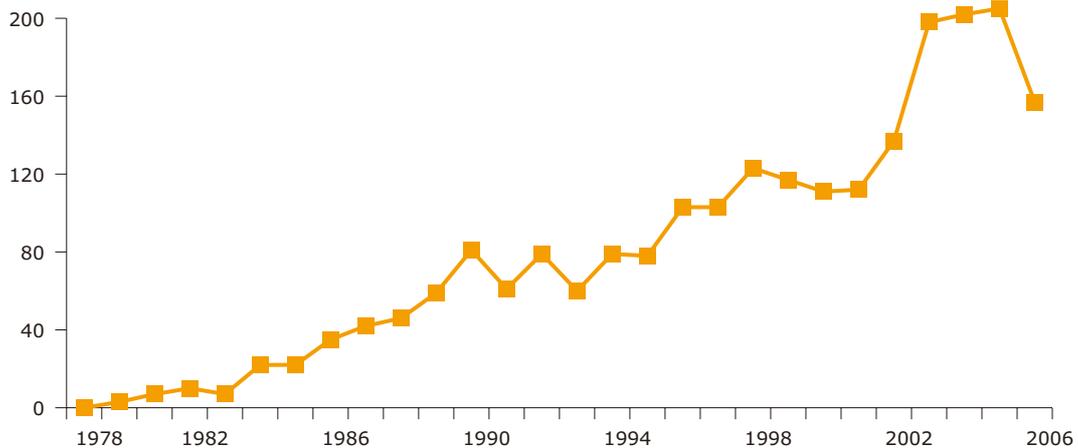


Fig. 26. Evolución de las patentes relacionadas con anticuerpos monoclonales terapéuticos. Fuente: elaboración propia a partir de los datos publicados en esp@cenet.

¹¹⁶ Pubmed: base de datos de publicaciones científicas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>.

¹¹⁷ Esp@cenet: base de datos de patentes: http://es.espacenet.com/search97cgi/s97_cgi.exe?Action=FormGen&Template=es/ES/home.hts.

4.4. Retos y perspectivas de desarrollo

Con el objeto de realizar un análisis de los retos a los que se enfrenta la investigación en anticuerpos monoclonales terapéuticos así como de las perspectivas de desarrollo de sus diferentes aplicaciones, se realizó un cuestionario que fue enviado a 25 expertos españoles que trabajan en el área de los anticuerpos monoclonales terapéuticos. Con la información recopilada se elaboraron una serie de fichas técnicas correspondientes a cada grupo de investigación participante, las cuales se encuentran recogidas en el Anexo VII del presente Informe. A continuación se exponen las conclusiones obtenidas de las valoraciones realizadas por parte de dichos expertos.

4.4.1. Retos y limitaciones de la investigación en anticuerpos monoclonales terapéuticos

La valoración de los expertos cuyos grupos de investigación aparecen reflejados en el Anexo VII del presente Informe, ha permitido conocer los principales retos y limitaciones en la investigación sobre anticuerpos monoclonales terapéuticos. Según un 84% de los expertos consultados, los tres puntos críticos a los que se enfrenta la investigación son la **escasez de financiación de proyectos mixtos entre Organismos Públicos de Investigación (OPIS) y empresas, la necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas mediante anticuerpos terapéuticos (80%)** así como la **necesidad de una mayor cooperación entre grupos de investigación (72%)**.

La utilidad terapéutica de los anticuerpos monoclonales hace necesario para su desarrollo, en primer lugar, el conocimiento básico de las enfermedades con posibilidades de ser tratadas a través de ellos. Un aspecto importante a tener en cuenta es que a menudo las rutas bioquímicas implicadas en el curso de muchas patologías no se conocen enteramente, y sin esta información resulta imposible el diseño del anticuerpo terapéutico. En estrecha relación con este punto se encuentra, en opinión de un 64% de los expertos consultados, **la necesidad de investigar en dianas específicas** implicadas en el desarrollo de

estas y otras enfermedades. Por este motivo, es crítica la **cooperación entre grupos de investigación** básica de dichas enfermedades y aquellos que desarrollan su labor investigadora en anticuerpos terapéuticos. Este punto también queda reflejado en que un 72% y un 60% de los expertos consultados ven, como principales retos dentro de este ámbito, una mayor cooperación entre grupos de investigación así como la **creación de redes y consorcios de colaboración**, respectivamente. En cambio, solo un 52% apuntan el **coste asociado a los ensayos clínicos** como una barrera en la investigación.

En cuanto a las infraestructuras, un 64% de los expertos consultados encuentran como limitación los **costes de producción asociados a las tecnologías**. Esto se complementa con la valoración de las principales limitaciones en las tecnologías de producción, en las que un 56% de los expertos consultados consideran relevante el reto de desarrollar anticuerpos terapéuticos con una **mayor afinidad y eficacia** en el reconocimiento de sus dianas. Por el contrario, el desarrollo de **grandes colecciones de anticuerpos (36%)** así como las **tecnologías de humanización (44%)** y la estrategia **de combinación de anticuerpos y fármacos (32%)**, no se consideran como principales barreras en la investigación. Unido a este punto, tampoco se prevén como actuales limitaciones en la investigación la generación de fragmentos de anticuerpos recombinantes (20%), el desarrollo de conjugados (8%), su tiempo de generación (40%) ni el tiempo de aprobación de medicamentos (40%).

Finalmente, con respecto a otras barreras a las que se enfrenta la comunidad investigadora en anticuerpos monoclonales terapéuticos, se encuentran los temas de política científica. En este contexto, destaca principalmente la **escasez de financiación de proyectos (56%)**. Un 84% de los expertos consultados está de acuerdo con la **falta de financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa**. Debido a la aplicación de los anticuerpos en el tratamiento de enfermedades humanas tan importantes como las de tipo autoinmune, degenerativas o el cáncer, gran parte de los investigadores consultados ven la **necesidad de colaboración entre la empresa farmacéutica, centros de investigación y universidades** para la generación y validación de estos productos, así como para dar apoyo en la financiación e infraestructura de investigación.

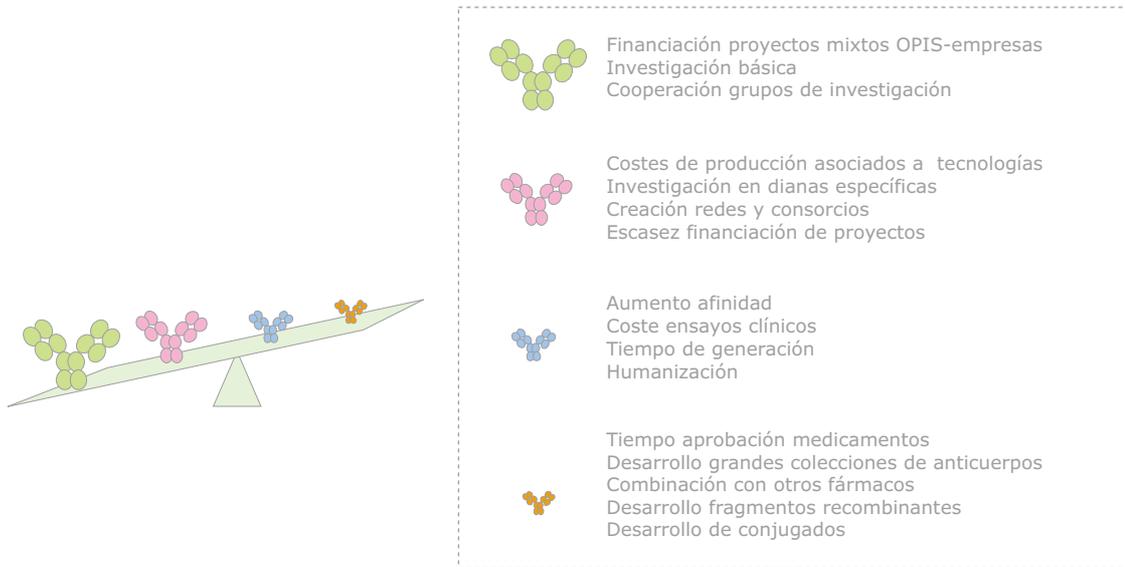


Fig. 27. Principales retos y necesidades asociadas a la investigación en anticuerpos monoclonales terapéuticos. Fuente: elaboración propia.

4.4.2. Perspectivas de desarrollo

La valoración por parte de los expertos consultados de las perspectivas de desarrollo de la mayoría de las tecnologías de producción de los anticuerpos terapéuticos así como de sus aplicaciones, se prevé a corto-medio plazo (5-10 años). La aplicación de los anticuerpos terapéuticos que es valorada con un desarrollo más cercano en el tiempo es la

identificación y validación de dianas terapéuticas. Junto a ella se sitúan una gran parte de las tecnologías de producción y mejora de los anticuerpos. En la figura 28 se muestra un resumen gráfico de las valoraciones sobre las perspectivas de desarrollo de las aplicaciones y tecnologías asociadas a la investigación en anticuerpos monoclonales terapéuticos, que realizaron los expertos consultados para la elaboración del Informe.

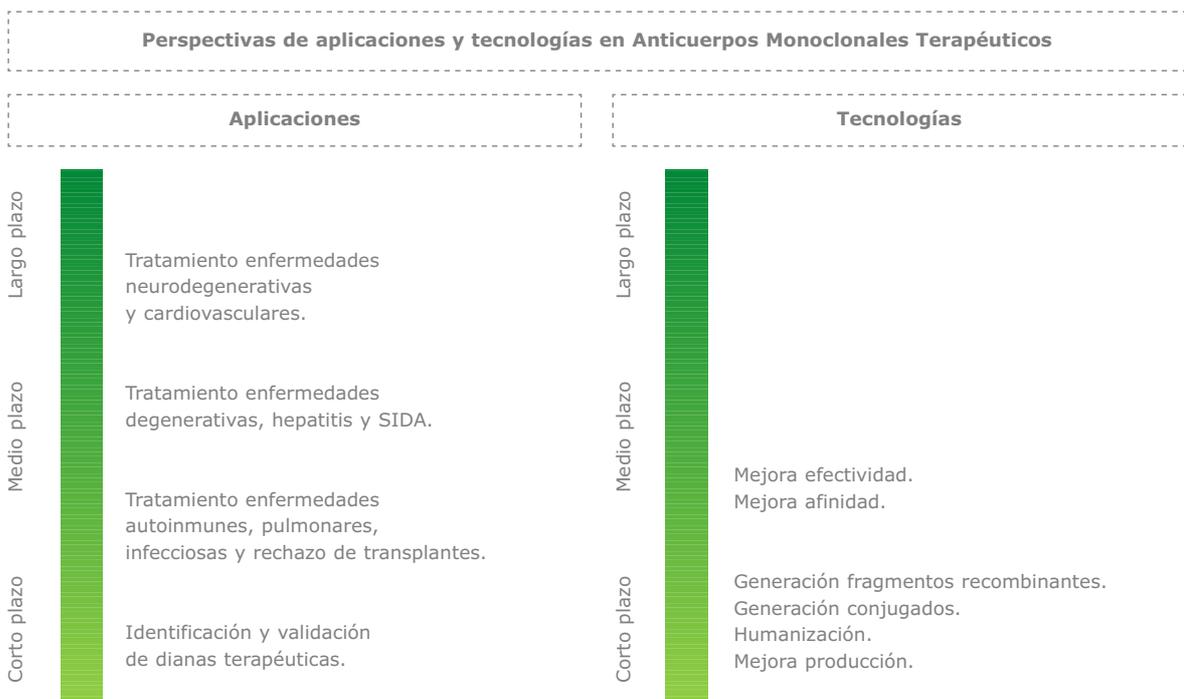


Fig. 28. Perspectivas de desarrollo de las aplicaciones y tecnologías asociadas a la investigación en anticuerpos monoclonales terapéuticos. Fuente: elaboración propia.

a) Perspectivas de los anticuerpos monoclonales terapéuticos a corto plazo:

El **desarrollo** de la mayoría de las **tecnologías** asociadas a los anticuerpos terapéuticos se prevé con una perspectiva de desarrollo a corto plazo. En el ámbito de la **mejora de las tecnologías de producción de anticuerpos**, un 52% de los expertos consultados sitúa su desarrollo a corto plazo junto con los **procesos de humanización** (44%), **generación de anticuerpos conjugados** (40%) y **generación de fragmentos de anticuerpos recombinantes** (40%).

Con respecto a las aplicaciones terapéuticas de los anticuerpos, un 60% de los expertos valora la perspectiva de desarrollo de **la identificación y validación de dianas terapéuticas reconocidas** por los anticuerpos a corto plazo (5 años). La investigación acerca de posibles moléculas del cuerpo humano implicadas en el desarrollo de enfermedades, es un paso prioritario y necesario para la generación de anticuerpos monoclonales que las reconozcan específicamente y puedan ser éstos potenciales agentes terapéuticos. Gran parte de los expertos sitúan el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplantes e infecciosas en un desarrollo a corto-medio plazo, no siendo esto así para otro tipo de aplicaciones.

b) Perspectivas de los anticuerpos monoclonales terapéuticos a medio plazo:

Las tecnologías de **mejora de la afinidad y la efectividad de los anticuerpos** monoclonales terapéuticos se sitúa para un 36% y 32% (respectivamente) de los expertos consultados, en un período de tiempo más prolongado (corto-medio plazo) a diferencia de otras tecnologías relacionadas. De igual manera, algunas aplicaciones que incluyen el tratamiento de enfermedades degenerativas e infecciosas como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y la hepatitis, prevén su desarrollo a medio plazo (10 años).

c) Perspectivas de los anticuerpos monoclonales terapéuticos a largo plazo:

Gran parte de los expertos valoran el desarrollo de las aplicaciones y tecnologías en el campo de los anticuerpos monoclonales terapéuticos en un período de tiempo entre 5 y 10 años (corto-medio plazo), de tal manera que la valoración de las perspectivas de desarrollo a largo plazo (15 años) incluye principalmente el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Para este último tipo de patologías existen en la actualidad numerosos campos de estudio que incluyen la investigación básica acerca del Alzheimer o la enfermedad de Parkinson entre otras.

5. Conclusiones

Los anticuerpos monoclonales constituyen una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades que afectan a una parte importante de la población mundial y que hoy en día no poseen cura. En la actualidad existen comercializados veinte anticuerpos terapéuticos en el tratamiento de algunos tipos de enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, tratamiento del rechazo de órganos transplantados, enfermedades pulmonares, infecciosas, degeneración macular y ciertos tipos de cáncer. Se trata, por otra parte, de un campo en el que la investigación científica es muy activa ya que continúan este tipo de líneas de desarrollo, destacando principalmente la generación de anticuerpos relacionados con la investigación en enfermedades de creciente incidencia en la población como son el cáncer, SIDA, enfermedades degenerativas e inflamatorias. La gran esperanza que sustentan los anticuerpos terapéuticos para el tratamiento de estas patologías se basa en la combinación de estos agentes con otros fármacos o estrategias terapéuticas. Este es el caso de la investigación para tratamiento de algunos tipos de tumores, en los que se combinan los anticuerpos con agentes como radioisótopos y toxinas. En estos casos, los anticuerpos demuestran ser un potente vehículo transportador de otros fármacos directa y específicamente hacia la localización deseada.

El gran avance y las enormes posibilidades que hoy muestran los anticuerpos monoclonales como agentes terapéuticos se sustentan en el **creciente desarrollo de las tecnologías de producción y mejora de los mismos**. Sin la consolidación de estas tecnologías a gran escala no habría sido posible la producción de estas moléculas como

productos farmacéuticos biotecnológicos. Ligado a este punto, se encuentra una de las carencias existentes en la actualidad que presenta la investigación en anticuerpos terapéuticos como es el **elevado coste de producción** asociado a la manufactura de anticuerpos humanos. En este sentido, el desarrollo de nuevos sistemas de expresión de los anticuerpos en bacterias o plantas, representa una gran oportunidad de superación de esta barrera.

Finalmente, el desarrollo de anticuerpos terapéuticos debe ir de la mano de la investigación básica de enfermedades susceptibles de ser tratadas mediante ellos así como de la necesaria investigación de dianas específicas de dichas enfermedades. Normalmente, el tratamiento de enfermedades como el cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciosas, etc., es inespecífico, ya que su administración no va dirigida a un tejido concreto, al órgano dañado o a las moléculas implicadas en su proceso desencadenante. Gracias al avance de la Biología Molecular, entre otras disciplinas, es posible aumentar el conocimiento y caracterización de nuevas dianas específicas de determinados procesos biológicos. Los anticuerpos monoclonales son vehículos terapéuticos altamente específicos, que pueden actuar simultáneamente como agentes de detección, transporte y terapia, al dirigirse específica y únicamente mediante dianas únicas caracterizadas, a aquellas células implicadas en el proceso patológico y no hacia las sanas. En este sentido, el gran reto y futuro de la terapia mediante anticuerpos monoclonales será **conseguir un trabajo conjunto entre empresas del sector, grupos de investigación de OPIS, universidades y hospitales**.

Glosario

ADN recombinante: molécula de ADN formada *in vitro* a partir de fragmentos de ADN procedentes de otros genomas.

Agregación plaquetaria: acumulación de plaquetas en un vaso sanguíneo con el consiguiente riesgo de obstrucción de la vía.

Anticuerpos: proteínas especializadas producidas por las células plasmáticas del sistema inmunológico, que posibilitan la destrucción de células invadidas por virus, bacterias u otras sustancias extrañas, ayudando al organismo a deshacerse de ellas. Los anticuerpos (también denominados inmunoglobulinas) reconocen dichas sustancias extrañas o antígenos para neutralizar su acción.

Anticuerpo monoclonal: anticuerpo producido por un clon de células llamadas linfocitos B.

Antígeno: sustancia que, al introducirse en un organismo animal, da lugar a reacciones de defensa, tales como la formación de anticuerpos.

ARN mensajero: Molécula de ARN que proviene de la transcripción de un gen que codifica una proteína, después de experimentar un proceso de corte y empalme. La información codificada en la molécula de ARNm se traduce a dicha proteína en los ribosomas.

Citoquinas: proteínas celulares encargadas de diversas funciones, entre ellas la comunicación y activación celular. También median procesos de inflamación y regulan la secreción de inmunoglobulinas en el sistema inmune.

Clones: conjunto de células genéticamente idénticas, originadas por división de una única célula.

Epítipo: parte más pequeña de un antígeno reconocible por los anticuerpos. También se denomina determinante antigénico.

Glicoproteína: proteína formada por una o varias cadenas de aminoácidos y azúcares.

Inmunodeprimir: disminuir la capacidad defensiva del organismo.

Inmunotoxina: anticuerpos unidos a toxinas que se unen específicamente a sus células diana.

Isquemia: sufrimiento celular causado por la disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo y consecuente disminución del aporte de oxígeno de un tejido biológico.

Linfocitos: células del sistema inmune también llamadas glóbulos blancos. Se encuentran en la sangre, los tejidos y ciertos órganos como el bazo y el timo. Los linfocitos B son células productoras de anticuerpos, en cambio, los linfocitos T juegan un papel de destrucción directa de los microorganismos patógenos y activan otras reacciones complejas del sistema inmune.

Lisosoma: orgánulo de las células donde se realiza la digestión de biomoléculas.

Mesotelioma: tumor de la pleura (revestimiento del pulmón y de la cavidad torácica) o del peritoneo (revestimiento del abdomen), cuya causa es casi siempre la exposición constante a los asbestos.

Mieloma: células tumorales inmortales de la médula ósea.

PCR ("Polymerase Chain Reaction" o "Reacción en Cadena de la Polimerasa"): sistema de amplificación genética que permite obtener millones de copias de un fragmento de ADN incluso a partir de muestras muy reducidas.

Respuesta Inmune: mecanismo mediante el cual el cuerpo se defiende de patógenos, células tumorales o sustancias tóxicas.

Ribosoma: orgánulo celular encargado de la producción o síntesis de proteínas.

RT PCR ("Reverse Polymerase Chain Reaction" o "reacción en cadena de la polimerasa reversa"): sistema de amplificación genética que permite obtener millones de copias de un fragmento de ADN a partir de ARN mensajero.

Sistema del complemento: conjunto de proteínas existentes en el suero sanguíneo que interaccionan entre sí de manera regulada formando parte de la respuesta inmune al facilitar la eliminación del antígeno.

Vectores plasmídicos: construcciones genéticas realizadas mediante tecnología de ADN recombinante en las que es posible insertar una secuencia de ADN para su clonación en bacterias.

Referencias

- Brekke, O. and Sandlie, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature Reviews, Drug Discovery* 2:52-62.
- Colvin, R. B. and Preffer, F. I. (1991). Laboratory monitoring of therapy with OKT3 and other murine monoclonal antibodies. *Clin. Lab. Med.* 11 (3):693-714.
- Cortez-Retamozo, V. *et al.* (2004). Efficient Cancer Therapy with a Nanobody-Based Conjugate. *Cancer Research* 64:2853-2857.
- Cox, K.M. *et al.* (2006). Glycan optimisation of a human monoclonal antibody in the aquatic plant *Lemna minor*. *Nature Biotechnology* 24 (12):1591-7.
- Datamonitor: Monoclonal Antibody Therapies: Sector Analysis Tool. 18 April 2005.
- European Commission C(2007)560of26.02.07. Work programme 2007 Cooperation Theme 1: Health.
- Fox, L. J. (2006). Turning plant into protein factories. *Nature Biotechnology* 24 (10):1191-3.
- Fundación COTEC para la innovación tecnológica. (2006). *Biotecnología en la medicina del futuro*.
- Hoogenboom, H. R. *et al.* (1991). Multisubunit proteins on the surface of filamentous phage: methodologies for displaying antibody (Fab) heavy and light chains. *Nucleic Acids Res.* 19:4133-7.
- Janeway, C. A. *et al.* (2000). *Inmunobiología. El sistema Inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. Ed. Masson.
- Jeong, K.J. *et al.* (2005). Avimers hold their own. *Nature Biotechnology* 23 (12):1493:1494.
- Kim, S. J. *et al.* (2005). Antibody Engineering for the Development of Therapeutic Antibodies. *Mol. Cells* 20 (1):17-29.
- Köhler, G. and Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256 (5517): 495-497.
- Kreitman, R. J. (2006). Immunotoxins for Targeted Cancer Therapy. *AAPSJ.* 8 (3):E532-51.
- Mc Carron, P. A. *et al.* (2005). Antibody Conjugates and Therapeutic Strategies. *Mol. Interv.* 5 (6):368-80.
- Pavlou, A. K. and Belsey, M. J. (2005). The therapeutic antibodies market to 2008. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 59:389-396.
- Pieramici, D. J. and Avery, R. L. (2006). Ranibizumab: treatment in patients with neovascular age-related degeneration. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6 (11):1237-45.
- II Plan Autonómico de Investigación, Desarrollo y Transferencia de Conocimientos de Aragón.
- Plan de Ciencia y Tecnología de la Comunidad de Madrid 2005-2008.
- Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2004-2007. Volumen II: Áreas prioritarias.
- Presta, L. G. (2005). Selection, design, and engineering of therapeutic antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 116 (4):731-6.
- Prete, M. *et al.* (2005). Biological therapy with monoclonal antibodies: a novel treatment approach to autoimmune disease. *Clin. Exp. Med.* 5:141-160.

- Reichert, J. and Pavlou, A. (2004). Monoclonal antibodies market. *Nature Reviews* 3.
- Reichert, J. M. *et al.* (2005). Monoclonal antibody successes in the clinic. *Nature biotechnology* 23 (9): 1073-1078.
- Ruiz Galán, O. *et al.* (2005). Plantas biofactoría. Informe de Vigilancia Tecnológica. Genoma España.
- Sharkey, R. M. and Goldenberg, D. M. (2006). Targeted Therapy of Cancer: New Prospects for Antibodies and Immunoconjugates. *CA Cancer J. Clin.* 56 (4):226-43.
- Silverman, J. *et al.* (2005). Multivalent avimer proteins evolved by exon shuffling of a family of human receptor domains. *Nature Biotechnology* 23 (12):1556-1561.
- Smith, J. *et al.* (2005). Antibody phage display technologies with special reference to angiogenesis. *The FASEB Journal.* 19:331-341.
- Van Droogenbroeck, B. *et al.* (2007). Aberrant localization and underglycosylation of highly accumulating single-chain Fv-Fc antibodies in transgenic Arabidopsis seeds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104 (4):1430-5.
- Walsh, G.M. (2006). Targeting airway inflammation: novel therapies for the treatment of asthma. *Curr. Med. Chem.* 13 (25):3105-11.
- Wolfson, W. (2006). Ablynx Makes Nanobodies from Llama Bodies. *Chemistry & Biology* 13:123-1244.
- Wu, A. M.; Senter, P. D. (2005). Arming antibodies: prospects and challenges for immunoconjugates. *Nature Biotechnology* 23 (9): 1137-1146.

Fuentes de información On-Line

- Afecciones musculoesqueléticas. Salud pública de Europa: http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/musculo_es.htm.
- Antibody fragments and PEGylation technologies. UCB: http://www.ucbgroup.com/research_and_development/DiscoveryTech/NBETech/fab-peg_pegylation/.
- Artritis psoriásica. Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000413.htm>.
- Artritis psoriásica. ShandsHealthCare enciclopedia de salud ilustrada: <http://www.shands.org/health/spanish/000413.htm>.
- Artritis reumatoidea. Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000431.htm>.
- Bexxar®: <http://www.bexxar.com/>; Glaxosmithkline S.A.: www.gsk.com.
- Cambridge Antibody Technology (CAT): <http://www.cambridgeantibody.com>.
- Cáncer. (2006). Organización Mundial de la Salud (OMS): <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
- CMC544 a promising treatment for Non-Hodgkin's lymphoma. UCB: http://www.ucb-group.com/research_and_development/oncology/CMC544/index.asp.
- Componentes del sistema inmune humano. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1996/illpres/introduction.html.
- CORDIS: <http://cordis.europa.eu/es/home.html>.
- EMEA: Agencia Europea del Medicamento: http://europa.eu/agencies/community_agencies/emea/index_es.htm.
- Enfermedad de Alzheimer. Wikipedia la enciclopedia libre: http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_de_Alzheimer.
- Enfermedad de Crohn. Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000249.htm>.
- Esclerosis múltiple. Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000737.htm>.
- Esp@cenet: <http://es.espacenet.com/search97cgi/s97.cgi.exe?Action=FormGen&Template=es/ES/home.hts>.
- FDA: U.S. Food and drug administration: <http://www.fda.gov/default.htm>.
- Fundación esclerosis múltiple: <http://www.fem.es/htm/com/index.php>.
- Humira®: <http://www.humira.es/>; Laboratorios Abbott: www.abbott.es.
- Inmunología online. Página web coordinada por José Peña. Universidad de Córdoba - Sweden Diagnostics. <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/inmunologia/>.
- Isquemia. Wikipedia la enciclopedia libre: <http://es.wikipedia.org/wiki/Isquemia>.
- La enfermedad de Crohn limita la capacidad laboral del paciente (2005). Web salud El País: http://www.websalud.com/articulo.html?xref=20060621salwsdsal_5&type=Tes&anchor=wsdsaldig.
- Lucentis®: <http://www.lucetis.com>; Novartis: <http://www.novartis.com/>; Genentech: www.gene.com/.
- Lucentis® receives approval in the European Union the first drug to improve vision in patients with wet AMD, a leading cause of blindness. (2007). 07.15 AM CET. Nota de prensa de Novartis: <http://www.novartis.com/newsroom/news/index.shtml>.
- Medicamentos para el asma y las alergias. (2006). American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: http://www.aaaai.org/espanol/tips/medicamentos_para_el_asma_y_las_alergias.stm.

- Mesotelioma: Enciclopedia Medline Plus:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000115.htm>.
- Mylotarg®:
UCB Pharma S.A.: www.ucb-pharma.com;
Wyeth-Farma S.A.: www.wyeth.es.
- Pharmaprojects:
<http://www.pjbpubs.com/pharmaprojects/index.htm>.
- Product candidates. Seattle Genetics:
<http://www.seattlegenetics.com/candidates/index.htm>.
- Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>.
- Raptiva®: <http://www.raptiva.com/>;
Genentech, Inc.: <http://www.gene.com>;
Serono España S.A.: www.serono.com.
- Reimcade®: <http://www.reimcade.com>;
Schering-Plough: www.schplough.com;
Centocor, Inc.: <http://www.centocor.com>.
- ReoPro®: <http://www.reopro.com/index.jsp>;
Centocor: <http://www.centocor.com/>;
Lilly: <http://www.lilly.com/>.
- Rituxan® : <http://www.rituxan.com/>;
Roche Farma, S.A.: www.roche.es;
Biogen Idec Iberia: <http://www.biogenidec.com>;
Genentech, Inc.: <http://www.gene.com>.
- SGN-75. Seattle Genetics:
<http://www.seattlegenetics.com/candidates/sgn75.htm>.
- Synagis®: <http://www.synagis.com/>;
Laboratorios Abbott: www.abbott.es;
MedImmune, Inc.: <http://www.medimmune.com>.
- Tysabri®: <http://www.tysabri.com/>;
Biogen Idec Iberia: <http://www.biogenidec.com>;
Elan Corporation: <http://www.elan.com>.
- Virus sincitial respiratorio. Medline Plus:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001564.htm>.
- Xolair®: <http://www.xolair.com/>;
Genentech, Inc.: <http://www.gene.com>;
Novartis Farmacéutica S.A: www.novartis.es.
- Zevalin®: <http://www.zevalin.com/>;
Biogen Idec Iberia: <http://www.biogenidec.com>;
Schering AG: www.schering.es.

Anexos

Anexo I. Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos comercializados en la actualidad

Año	Nombre	Diana	Origen
1986	Orthoclone OKT3® (Muromonab-CD3)	Antígenos CD3 de linfocitos T.	Murino
1994	ReoPro® (Abciximab)	Receptor de superficie plaquetario GPIIb/IIIa.	Quimérico
1997	Rituxan®/ Mabthera® (Rituximab)	Antígeno CD20 de linfocitos B.	Quimérico
1997	Zenapax® (Daclizumab)	Cadena alfa (CD25) del receptor IL-2 en linfocitos T activados.	Humanizado
1998	Herceptin® (Trastuzumab)	Proteína HER-2 de sobreexpresión en células tumorales de mama.	Humanizado
1998	Synagis® (Palivizumab)	Antígeno A de la proteína F del virus sincitial respiratorio (SRV).	Humanizado
1998	Simulect® (Basiliximab)	Cadena alfa (CD25) del receptor IL-2 en linfocitos T activados.	Quimérico
1998	Remicade® (Infliximab)	El factor TNF-alfa.	Quimérico
2000	Mylotarg® (Gemtuzumab ozogamicin)	Antígeno CD33 de células tumorales mieloides.	Humanizado
2001	Campath® (Alemtuzumab)	Antígeno CD52 de linfocitos B y T, NK, monocitos, macrófagos, células de tejido reproductor masculino.	Humanizado
2002	Humira (Adalimumab)	El factor TNF-alfa.	Humano
2002	Zevalin® (Ibritumomab tiuxetan)	Antígeno CD20 de linfocitos B.	Murino
2003	Raptiva® (Efalizumab)	Cadena CD11a de linfocitos T.	Humanizado
2003	Xolair® (Omalizumab)	Inmunoglobulinas IgE.	Humanizado
2003	Bexxar® (Tositumomab-I131)	Antígeno CD20 de linfocitos B.	Murino
2004	Avastin® (Bevacizumab)	Factor de crecimiento endotelial vascular.	Humanizado
2004	Erbitux® (Cetuximab)	Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).	Quimérico

ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS COMERCIALIZADOS
(continuación)

Año	Nombre	Diana	Origen
2006	Tysabri® (Natalizumab)	Subunidad alfa4 de la integrina alfa4-beta1 y alfa4-beta7 de superficie de leucocitos excepto neutrófilos.	Humanizado
2006	Vectibix™ (Panitumumab)	Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).	Humano
2006	Lucentis® (Ranibizumab)	Factor de crecimiento endotelial vascular VEGF-A.	Humanizado

Tabla 16. Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos comercializados.

Fuente: elaboración propia.

Anexo II. Principales empresas que comercializan los Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos en el mercado

ORTHO BIOTECH PRODUCTS, L.P.	
DESCRIPCIÓN	Empresa biofarmacéutica de productos y servicios orientados a proporcionar mejoras en la vida de personas con enfermedades crónicas. Forma parte de la compañía Johnson & Johnson.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Orthoclone OKT3® (Muromonab-CD3)
SERVICIOS	Comercialización de productos para la anemia relacionada con la quimioterapia en pacientes con diferentes tipos de cáncer, para anemia en pacientes de VIH y para tratamiento del rechazo del trasplante de órganos: riñón, hígado y corazón (Orthoclone OKT3®).
CONTACTO	Ortho Biotech Products, L.P. 430 Route 22 East Bridgewater, NJ 08807-0914 Phone: (908) 541-4000. USA http://www.orthobiotech.com

CENTOCOR INC.	
DESCRIPCIÓN	Compañía biomédica que a través de la biotecnología investiga acerca de enfermedades infecciosas, metabólicas, cardiovasculares, cáncer y enfermedades inflamatorias autoinmunes. Forma parte de la compañía Johnson & Johnson.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	ReoPro® (Abciximab) Remicade® (Infliximab)
SERVICIOS	Ingeniería de producción de anticuerpos monoclonales a través de la técnica del hibridoma, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la respuesta inmunitaria. Desarrollo de ReoPro® para la prevención de isquemia cardiaca en pacientes de intervención percutánea coronaria. Desarrollo de Remicade® para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, colitis ulcerosa y artritis psoriásica y comercialización en USA.
CONTACTO	Centocor, Inc. 800/850 Ridgeview Drive Horsham, PA 19044 Phone: (610) 651-6000 Fax: (610) 651-6100. USA http://www.centocor.com

LILLY

DESCRIPCIÓN	Compañía farmacéutica dedicada a la investigación (básica y clínica) y marketing de medicamentos de diferentes áreas terapéuticas como: neurociencia, osteoporosis, incontinencia urinaria, disfunción eréctil, oncología, diabetes, crecimiento y cuidados intensivos.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	ReoPro® (Abciximab)
SERVICIOS	Desarrollo de nuevas moléculas en la fase de investigación preclínica y clínica. Comercialización del medicamento ReoPro® para la prevención de isquemia cardiaca en pacientes de intervención percutánea coronaria.
CONTACTO	LILLY, S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas. Madrid Tel.: 902 44 33 00 www.lilly.es

ROCHE FARMA, S.A.

DESCRIPCIÓN	Empresa farmacéutica dedicada a la investigación, desarrollo y comercialización de medicamentos (División Farma) así como al diagnóstico <i>in vitro</i> médico (División Diagnostics).
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Mabthera® (Rituximab) Zenapax® (Daclizumab) Herceptin® (Trastuzumab) Avastin® (Bevacizumab)
SERVICIOS	Investigación, desarrollo y comercialización de fármacos para tratamiento de oncología (linfoma no Hodgkin con Mabthera® y Herceptin® para cáncer de mama metastático), VIH, hepatología, transplantes (Zenapax®), anestesia, infecciones, enfermedades cardiovasculares, desórdenes metabólicos, dermatología, enfermedades autoinmunes, reumatología y analgesia. Ofrece productos y servicios en todos los campos del diagnóstico médico.
COLABORACIONES	El daclizumab se desarrolla en colaboración con PDL BioPharma Inc. para el tratamiento del rechazo en el transplante renal. Acuerdo de comercialización con Genentech para el Avastin® para el tratamiento del carcinoma metastático de colon o recto.
CONTACTO	Roche Farma, S.A. C/ Eucalipto, 33 28016 Madrid Tel.: +34-91-324 8100 www.roche.es

BIOGEN IDEC	
DESCRIPCIÓN	Empresa biotecnológica dedicada al desarrollo y comercialización de productos terapéuticos dentro de las especialidades de oncología, inmunología y neurología.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Rituxan® (Rituximab) Daclizumab Zevalin® (Ibritumomab tiuxetan) Tysabri® (natalizumab)
SERVICIOS	Comercialización de Rituxan® para el tratamiento de linfoma no-Hodgkin, producción y desarrollo de Tysabri® para el tratamiento de la esclerosis múltiple, y desarrollo y comercialización de Zevalin® para linfoma de células B no-Hodgkin.
COLABORACIONES	Copromoción del medicamento Rituxan® junto con Genentech en USA. Investigación para el tratamiento de artritis reumatoide y esclerosis múltiple, del anticuerpo daclizumab, junto con PDL BioPharma, Inc. Comercialización de Tysabri® junto con Elan Pharmaceuticals, Inc.
CONTACTO	Biogen Idec Iberia Paseo de la Castellana 41 - 3ª planta 28046 Madrid Tel.: 011 34 91 310 71 10 http://www.biogenidec.com

GENENTECH	
DESCRIPCIÓN	Compañía de biotecnología para el desarrollo, manufactura y comercialización de una nueva generación de terapéuticos humanos creados mediante ingeniería genética.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Rituxan® (Rituximab) Herceptin® (Trastuzumab) Raptiva® (Efalizumab) Xolair® (Omalizumab) Avastin® (Bevacizumab) Lucentis®(Ranibizumab)
SERVICIOS Y ACUERDOS	Copromoción del medicamento Rituxan® para el tratamiento de linfoma no-Hodgkin, junto con Biogen Idec en USA. Colaboración para la validación del Herceptin®, Raptiva®, Xolair® y Avastin® con PDL BioPharma Inc. para el tratamiento del cáncer de mama, psoriasis, asma moderada/persistente en adultos y adolescentes y cáncer metastático de colon o recto, respectivamente. Acuerdo de comercialización con Roche Farma para el Avastin®. Colaboración en el desarrollo de Xolair® y Lucentis® con Novartis Farmacéutica.
CONTACTO	Genentech, Inc. 1 DNA Way. South San Francisco, CA 94080-4990. USA. Phone: (650) 225-1000 http://www.gene.com

ABBOTT LABORATORIES, S.A.

DESCRIPCIÓN	<p>Empresa farmacéutica dedicada a la investigación, desarrollo e innovación al servicio de la salud de las personas. Las áreas terapéuticas que abarca son: anestesia, antiinfecciosos, incluyendo antivirales (VIH), cardiovascular, dolor, inmunología, fertilización <i>in vitro</i>, dispositivos vasculares, metabolismo, nefrología, nutrición, pediatría y urología. Poseen una división para desarrollo y comercialización de diversas tecnologías al servicio de los hospitales y otros centros de investigación.</p>
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	<p>Synagis® (Palivizumab) Humira® (Adalimumab)</p>
SERVICIOS	<p>Investigación y marketing de productos terapéuticos, dentro del campo de los anticuerpos terapéuticos monoclonales, para combatir la infección infantil por SRV (Synagis®) y para artritis reumatoide, psoriásica y espondilitis anquilosante y tratamiento de la enfermedad de Crohn (Humira®).</p>
COLABORACIONES	<p>Acuerdo de comercialización del producto Synagis® con la compañía MedImmune.</p>
CONTACTO	<p>Abbott Laboratories S.A. Avda Burgos, 91. 28050 Madrid Tel.: 913 37 52 00 www.abbott.es</p>

MEDIMMUNE

DESCRIPCIÓN	<p>Compañía dedicada al desarrollo de productos innovadores en salud humana dentro del campo de la biotecnología. Opera dentro del desarrollo y marketing de productos para oncología, inmunología, pediatría y en el ámbito hospitalario.</p>
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	<p>Synagis® (Palivizumab)</p>
SERVICIOS	<p>Investigación y marketing de productos terapéuticos en las áreas de enfermedades infecciosas, cáncer y enfermedades inflamatorias. Comercialización del anticuerpo Synagis® para combatir la infección infantil por SRV.</p>
COLABORACIONES	<p>Comercialización del medicamento Synagis en USA debido a acuerdo con Abbott Laboratories.</p>
CONTACTO	<p>MedImmune, Inc. One MedImmune Way Gaithersburg, MD 20878 (301) 398-0000. USA. http://www.medimmune.com</p>

NOVARTIS FARMACÉUTICA S.A.	
DESCRIPCIÓN	Laboratorio farmacéutico con el propósito de descubrir, desarrollar y comercializar productos innovadores para aliviar enfermedades y mejorar la calidad de vida de las personas. Organizados en tres divisiones: Novartis Pharmaceuticals, Novartis Consumer Health y Novartis Generics.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Simulect® (Basiliximab) Xolair® (Omalizumab) Lucentis® (Ranibizumab)
SERVICIOS	Ofrece productos, investigación y desarrollo en los campos terapéuticos: medicina general, oncología, enfermedades infecciosas, trasplantes e inmunología, oftalmología (Novartis Pharmaceuticals), OTC, Medical Nutrition, Ciba Vision y Sanidad Animal (Novartis Consumer Health) y fabricación de medicamentos genéricos (Novartis Generics).
COLABORACIONES	Colaboración en el desarrollo de Xolair® y Lucentis® con Genentech.
CONTACTO	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764, 08013 Barcelona www.novartis.es

SCHERING-PLOUGH	
DESCRIPCIÓN	Empresa farmacéutica para el desarrollo y marketing de medicamentos y servicios para las personas a lo largo de todo el mundo. Trabajo en áreas terapéuticas como: alergia y respiratorio, salud animal, infecciones, artritis e inmunología, terapia de cáncer, colesterol y cardiovascular, disfunción eréctil, nutrición, hepatitis, dermatología y cuidados solares.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Remicade® (infliximab)
SERVICIOS	Dentro del área terapéutica de la inmunología, realizan el marketing fuera de USA para Remicade®, anticuerpo indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis reumatoide.
CONTACTO	SCHERING-PLOUGH Cantabria, 2, 3ª planta. Edificio AMURA 28108 Alcobendas. Madrid Tel.: 915 67 30 00. www.sch-plough.com

SERONO

DESCRIPCIÓN	Compañía de biotecnología para el desarrollo y comercialización de productos para esclerosis múltiple, infertilidad, dermatología y crecimiento y metabolismo. En desarrollo productos para oncología, autoinmunidad, inflamación, neurología...
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Raptiva® (Efalizumab)
SERVICIOS Y ACUERDOS	Acuerdos de licencia con Genentech para el desarrollo y comercialización del producto Raptiva® fuera de USA y Japón. Acuerdos de colaboración, desarrollo y comercialización de medicamentos con diferentes empresas de biotecnología y farmacéuticas.
CONTACTO	SERONO ESPAÑA, S.A. María de Molina, 40, 2º. 28006 Madrid Tel.: 917 45 44 00 Fax: 917 45 44 44 Línea de información Serono: 900 20 04 00 Unidad de farmacovigilancia: 917 45 44 72 www.serono.com

IMCLONE SYSTEMS INCORPORATED

DESCRIPCIÓN	Compañía dedicada al desarrollo y comercialización de nuevos productos terapéuticos en el campo de la oncología.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Erbitux® (Cetuximab)
SERVICIOS Y ACUERDOS	Merck, ImClone Systems Inc. y Bristol-Myers Squibb poseen un programa de cooperación para investigación sobre el anticuerpo monoclonal cetuximab (C225). Acuerdo de desarrollo y marketing para Erbitux®, con Bristol-Myers Squibb.
CONTACTO	ImClone Systems Incorporated 180 Varick Street New York, New York 10014. USA Tel.: 212.645.1405 Fax: 212.645.2054 http://www.imclone.com

BRISTOL-MYERS SQUIBB	
DESCRIPCIÓN	Empresa farmacéutica que desarrolla medicamentos enmarcados en las divisiones de farmacia, productos médico-sanitarios, productos nutricionales y productos de radiodiagnóstico e imagen.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Erbitux® (Cetuximab)
SERVICIOS	La división farmacéutica desarrolla y comercializa productos en las áreas terapéuticas de oncología, antivirales, cardiovascular, dolor y sistema nervioso central. También ofrecen en el mercado hospitalario productos de oncología, virología y analgésicos inyectables.
COLABORACIONES	Merck, ImClone Systems Inc. y Bristol-Myers Squibb poseen un programa de cooperación para investigación sobre el anticuerpo monoclonal cetuximab (C225). Erbitux® se desarrolla y comercializa en acuerdo con ImClone Systems.
CONTACTO	BRISTOL-MYERS SQUIBB Almansa, 101. 28040 Madrid Tel.: 914 56 53 00 Fax: 914 56 53 98 www.bms.es

WYETH-FARMA, S.A.	
DESCRIPCIÓN	Compañía farmacéutica dedicada a la investigación y desarrollo de fármacos.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Mylotarg® (Gemtuzumab ozogamicin)
SERVICIOS	Producción y suministro de materias primas y productos farmacéuticos para neurociencias, vacunas, salud de la mujer, antibióticos hospitalarios, onco-hematología, hemofilia, trasplantes y reumatología-inmunología.
COLABORACIONES	Desarrollo de Mylotarg® para el tratamiento de leucemia mieloide, en colaboración con UCB. Investigación de nuevos anticuerpos terapéuticos con Elan para tratamiento de enfermedad de Alzheimer.
CONTACTO	WYETH-FARMA, S.A. Ctra. Madrid-Burgos, km 23. 28700 San Sebastián de los Reyes. Madrid www.wyeth.es

UCB	
DESCRIPCIÓN	Compañía biofarmacéutica para la búsqueda, desarrollo y comercialización de productos biotecnológicos y farmacéuticos innovadores. Operan dentro de los campos del sistema nervioso central, alergia y aparato respiratorio, sistema inmune e inflamación y oncología.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Mylotarg® (Gemtuzumab ozogamicin)
SERVICIOS	Desarrollo y comercialización de productos biofarmacéuticos, entre ellos anticuerpos monoclonales. Desarrollo de tecnologías de PEGilación de fragmentos de anticuerpos y nuevas toxinas conjugadas como CalichDMH.
COLABORACIONES	Desarrollo de Mylotarg® para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en colaboración con WYETH-FARMA, S.A. Colaboraciones con diferentes empresas del sector para nuevos anticuerpos en desarrollo, como ImClone para el desarrollo y comercialización del anticuerpo CDP-791, Immunomedics para epratuzumab, y Millennium para investigación, desarrollo y comercialización de nuevos anticuerpos terapéuticos.
CONTACTO	UCB PHARMA, S.A. Avda. de Barcelona, 239. 08750 Molins de Rei. Barcelona Tel.: 936 80 34 00 Fax: 936 80 34 10 www.ucb-pharma.com

GLAXOSMITHKLINE	
DESCRIPCIÓN	Compañía farmacéutica basada en la investigación y el cuidado de la salud.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Bexxar® (Tositumomab-I131)
SERVICIOS	Desarrollo y comercialización de medicamentos para infecciones, depresión, dermatología, cardiología, asma y cáncer. También, dentro del área del cuidado de la salud, poseen productos como analgésicos, vitaminas, cuidados oftalmológicos y tratamiento antibacilo. Desarrollo y comercialización a nivel mundial de vacunas para hepatitis A y B, difteria, tétanos, sarampión, rubéola, polio, meningitis... desde su división "GlaxoSmithKline Biologicals". Desarrollo y comercialización de Bexxar® para tratamiento de linfomas no-Hodgkin.
CONTACTO	GLAXOSMITHKLINE, S.A. Parque Tecnológico de Madrid. Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos. Madrid Tel.: 918 07 03 01 Fax: 918 07 03 10 Consulta científica: 902 20 27 00 www.gsk.com

MILLENNIUM	
DESCRIPCIÓN	Compañía biofarmacéutica dedicada a la investigación y desarrollo de moléculas terapéuticas para la oncología y las enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, asma...).
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Campath® (Alemtuzumab)
SERVICIOS	El desarrollo de su investigación se basa en una plataforma tecnológica que incluye técnicas moleculares básicas, microarrays, proteómica, bioinformática, química y análisis computacional ADMET, entre otros. Para el tratamiento de la oncología, trabajan en las áreas de la inhibición de proteosoma, control de kinasas y anticuerpos terapéuticos.
COLABORACIONES	Colaboración con Genzyme Corporate para el desarrollo del anticuerpo alemtuzumab. Alianza con Schering AG y Berlex Laboratories para la distribución de Campath®.
CONTACTO	Millennium Corporate Headquarters 40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139. UK. Phone: 617-679-7000 www.mlnm.com

GENZYME CORPORATE	
DESCRIPCIÓN	Compañía biotecnológica para el desarrollo y comercialización de productos y servicios dentro de los campos de la cirugía, el diagnóstico, la oncología y la farmacia.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Campath® (Alemtuzumab)
SERVICIOS	La división Genzyme Oncology ofrece investigación y comercialización de productos para el tratamiento de algunos tipos de cáncer como el de próstata, melanoma, hígado, leucemia linfocítica aguda pediátrica, leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia mieloide aguda humana... Producción del fármaco Campath® para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B.
COLABORACIONES	Colaboración con Millenium para el desarrollo del anticuerpo Alemtuzumab.
CONTACTO	Genzyme Corporation 500 Kendall Street Cambridge, MA 02142 Tel.: 617 252 7500 Fax: 617 252 7600 http://www.genzyme.com/

BERLEX LABORATORIES

DESCRIPCIÓN	<p>Empresa farmacéutica para el cuidado y mejora de la salud de las personas. Investigación en el futuro de la medicina mediante el desarrollo de nuevos fármacos. Trabajo con instituciones académicas americanas, científicos especializados en el campo de la biotecnología y colaboran con otras empresas farmacéuticas. Es una afiliada de Schering AG Germany.</p>
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	<p>Campath® (Alemtuzumab)</p>
SERVICIOS	<p>Ofrecen productos y servicios dentro de los siguientes ámbitos: cáncer, diagnóstico, enfermedad de Crohn, neurología y salud para la mujer. Distribución del fármaco Campath® para el tratamiento de la leucemia linfode crónica de células B.</p>
CONTACTO	<p>Berlex Laboratories Corporate Headquarters 6 West Belt Road Wayne, NJ 07470-6806 973-694-4100. USA. www.berlex.com</p>

SCHERING AG ALEMANIA

DESCRIPCIÓN	<p>Compañía farmacéutica dedicada a la investigación y fabricación de productos farmacéuticos. Las principales áreas en las que incide su actividad son: control de fertilidad y terapia hormonal, diagnósticos y radiofármacos, terapéutica y dermatología.</p>
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	<p>Campath® (Alemtuzumab) Zevalin® (Ibritumomab tiuxetan)</p>
SERVICIOS	<p>Distribución del fármaco Campath® para el tratamiento de la leucemia linfode crónica de células B, al que denominan Mabcampath. Fabricación y comercialización de Zevalin® para el tratamiento de linfomas no-Hodgkin.</p>
CONTACTO	<p>SCHERING ESPAÑA CONCESIONARIA DE SCHERING AG ALEMANIA Méndez Alvaro, 55. 28045 Madrid Tel.: 915 06 93 50 www.schering.es</p>

ELAN CORPORATION	
DESCRIPCIÓN	Compañía biotecnológica dedicada al descubrimiento, desarrollo, manufactura y marketing de terapias avanzadas en le campo de la neurología, enfermedades autoinmunes y dolor.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Tysabri® (natalizumab)
SERVICIOS	Desarrollo y comercialización de fármacos para tratamiento de enfermedades como el Alzheimer, enfermedad de Crohn, Parkinson, enfermedades infecciosas... y entre ellos anticuerpos monoclonales como el recién incorporado al mercado Tysabri® para el tratamiento de esclerosis múltiple.
COLABORACIONES	Comercialización de Tysabri® junto con Biogen Idec. Investigación de nuevos anticuerpos terapéuticos con Wyeth para tratamiento de enfermedad de Alzheimer.
CONTACTO	Elan Corporation plc, Treasury Building, Lower Grand Canal Street, Dublin 2, Ireland. Phone: +353-1-709-4000 800-252-3526 Fax: +353-1-709-4700 http://www.elan.com

AMGEN	
DESCRIPCIÓN	Empresa basada en el desarrollo de productos terapéuticos para la salud humana, dentro del sector de la biotecnología. Las principales áreas de interés son la oncología, la hematología, la nefrología, las enfermedades inflamatorias, la neurociencia y el metabolismo.
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	Vectibix™ (panitumumab)
SERVICIOS	Desarrollo y comercialización de productos biotecnológicos terapéuticos y una amplia gama de moléculas en investigación clínica o en fase avanzada de investigación preclínica.
COLABORACIONES	Acuerdos mutuos de colaboración con otras empresas del sector en licencias sobre varias patentes para la fabricación y el uso de anticuerpos, así como la tecnología relacionada con estos.
CONTACTO	Amgen, S.A. World Trade Center Barcelona Moll de Barcelona, s/n Edifici Sud, 8a planta 08039 Barcelona, España http://www.amgen.es

MERCK

DESCRIPCIÓN	<p>El Grupo Merck opera en la actualidad en los sectores de productos farmacéuticos y químicos. Dichos sectores se encuentran organizados en diferentes divisiones. En el sector Farma, actúan dentro de los campos de la oncología, cardiovascular, metabolismo, digestivo, osteoporosis, procesos infecciosos (División medicamentos originales), sistema nervioso central, cardiovascular, antihistamínicos, aparato digestivo, antibióticos, antifúngicos... (División Genéricos), vitaminas, minerales, suplementos dietéticos, antigripales y dermocosmética (División Consumer Health Care).</p>
ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS	<p>Erbitux® (Cetuximab)</p>
SERVICIOS	<p>Dentro del campo de la oncología, Merck opera en cuatro plataformas tecnológicas terapéuticas (anticuerpos monoclonales, vacunas contra el cáncer, inmunocitocinas e inhibidores de la angiogénesis) y para el tratamiento del cáncer colorrectal y de cabeza y cuello. En el sector químico también destaca por sus productos en los ámbitos de los cristales líquidos, los pigmentos industriales y en productos y servicios para la cadena de procesos en el desarrollo de medicamentos de la industria farmacéutica y reactivos y kits de tests para las industrias farmacéuticas, químicas y alimenticias así como para análisis del medio ambiente.</p>
COLABORACIONES	<p>Merck, ImClone Systems Inc. y Bristol-Myers Squibb poseen un programa de cooperación para investigación sobre el anticuerpo monoclonal cetuximab (C225).</p>
CONTACTO	<p> MERCK FARMA Y QUÍMICA, S.A. Polígono Merck 08100 Mollet del Valles. Barcelona Tel.: 935 65 55 00 www.merck.es </p>

Anexo III. Principales empresas implicadas en la búsqueda y desarrollo de Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos

PDL BIOPHARMA, INC.	
DESCRIPCIÓN	Compañía biofarmacéutica dedicada al descubrimiento y desarrollo de terapias para enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades autoinmunes, dentro del ámbito hospitalario, mediante el desarrollo de tecnologías de humanización de anticuerpos.
SERVICIOS	Investigación y marketing de terapéuticos entre ellos anticuerpos monoclonales humanizados. Basándose en la tecnología de humanización de anticuerpos monoclonales como plataforma de validación comercial, actualmente hay siete productos en el mercado que utilizan esta tecnología [Herceptin®, Xolair®, Raptiva® y Avastin® (Genentech, Inc.), Zenapax® (Roche), Synagis® (MedImmune, Inc.) y Mylotarg® (Wyeth)] y más de cuarenta en estado de desarrollo.
COLABORACIONES	Daclizumab (Roche Farma) se está desarrollando también para esclerosis múltiple y artritis reumatoide junto con Biogen indec.
CONTACTO	PDL BioPharma, Inc. 34801 Campus Drive Fremont, CA 94555 Tel.: 510-574-1400 Fax: 510-574-1500. USA http://www.pdl.com

HUMAN GENOME SCIENCES	
DESCRIPCIÓN	Compañía biofarmacéutica que desarrolla y produce anticuerpos y proteínas en estudios preclínicos y clínicos, para el tratamiento de enfermedades como SIDA, cáncer, algunas enfermedades infecciosas y de carácter autoinmune. En los últimos años persiguen el objetivo de comercializar los productos que desarrollan.
SERVICIOS	Descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos basados en la producción de proteínas y, sobre todo, anticuerpos terapéuticos.
COLABORACIONES	Colaboración con diferentes empresas para el desarrollo y producción de anticuerpos monoclonales. Entre ellas GlaxoSmithKline, Cambridge Antibody Technology, Abgenix, Inc. (actualmente comprada por AMGEN), Dyax Corp. y Medarex, Inc.
CONTACTO	Human Genome Sciences 14200 Shady Grove Road Rockville, MD 20850. USA. Phone: (301) 309-8504 Fax: (301) 309-8512 http://www.hgsi.com

SEATTLE GENETICS	
DESCRIPCIÓN	Empresa del sector biotecnológico que desarrolla la producción de anticuerpos monoclonales terapéuticos para cáncer y enfermedades autoinmunes.
SERVICIOS	Producción de anticuerpos monoclonales elaborados mediante técnicas de ingeniería genética y anticuerpos conjugados para el campo de la Oncología. También ofrecen su propia tecnología de producción de anticuerpos monoclonales terapéuticos conjugados, denominada "ADC Technology". Así mismo, desarrollan compuestos citotóxicos para la conjugación con los anticuerpos como la auristatina.
COLABORACIONES	Colaboraciones con diversas empresas del sector como Genentech, CuraGen, Bayer, MedImmune, PDL BioPharma y Progenics para el desarrollo de anticuerpos conjugados. Poseen acuerdo de co-desarrollo con Celera para desarrollo y descubrimiento de nuevos terapéuticos basados en anticuerpos monoclonales, y en acuerdos de licencia con Bristol-Myers Squibb, ICOS Corporation y PDL BioPharma.
CONTACTO	Seattle Genetics, Inc. 21823 - 30th Drive S.E. Bothell, WA 98021 Telephone: (425) 527-4000 Fax: (425) 527-4001 http://www.seattlegenetics.com

LONZA	
DESCRIPCIÓN	Compañía química y biotecnológica que ofrece su avanzada tecnología de síntesis química, fermentación microbiológica, cultivos celulares mamíferos y péptidos y nucleótidos, dando soporte a la producción de diferentes productos biotecnológicos y químicos, entre ellos, anticuerpos monoclonales terapéuticos.
SERVICIOS	Ofrece servicios relacionados con la búsqueda, desarrollo y producción de compuestos químicos y bioterapéuticos, a través de sus tres plataformas: mamífera, microbiológica y química.
COLABORACIONES	Colaboración con diversas empresas del sector biotecnológico, en particular posee alianza con UCB para el desarrollo de los fragmentos de anticuerpos PEGilados.
CONTACTO	Lonza Group Ltd Muenchensteinerstrasse 38 CH-4002 Basel Switzerland Tel.: +41 61 316 81 11 Fax: +41 61 316 91 11 http://www.lonza.com Lonza SA Barcelona Via Augusta nº 18, 2ª Pta, izda 08006 Barcelona Tel.: 93 238 54 60 Fax: 93 416 02 28

CAMBRIDGE ANTIBODY TECHNOLOGY	
DESCRIPCIÓN	Compañía biofarmacéutica comprometida con el desarrollo de anticuerpos monoclonales terapéuticos con el propósito de mejorar la vida de pacientes afectados por diferentes enfermedades. Desde junio de 2006 pertenece al grupo de empresas AstraZeneca.
SERVICIOS	Aislamiento y licencia de anticuerpos monoclonales terapéuticos humanos en colaboración con diferentes empresas y laboratorios farmacéuticos. Son propietarios de las tecnologías de producción de anticuerpos monoclonales terapéuticos Fago Display (Phage Display) y Ribosoma Display (Ribosome Display). Poseen bibliotecas de genes de anticuerpos que contienen aproximadamente cien billones de anticuerpos diferentes. Responsables del aislamiento y licencia del primer anticuerpo monoclonal terapéutico humano Humira®, comercializado por parte de Abbott Laboratories.
COLABORACIONES	Colaboración y alianza con las compañías: Abbott Laboratories, Affimed Tx, Amgen Inc, AstraZeneca, BioInvent, Chugai Pharmaceutical, Crucell, Dyax, Enzon, Genzyme, Human Genome Sciences Inc, Merck And Co Inc, Micromet, Morphosys, NovImmune SA, Pfizer Inc, Symphogen, Wyeth Research, Xoma Ltd y Zenyth Therapeutics.
CONTACTO	Cambridge Antibody Technology Milstein Building, Granta Park, Cambridge, CB21 6GH, UK Tel.: +44 (0)1223 471 471 Fax: +44 (0)1223 471 472 http://www.cambridgeantibody.com/home

GENMAB	
DESCRIPCIÓN	Compañía biotecnológica que crea y desarrolla anticuerpos humanos terapéuticos.
SERVICIOS	Desarrollo de anticuerpos terapéuticos humanos de gran afinidad mediante la tecnología HuMAb-Mouse® (licenciada por Medarex, Inc) y fragmentos de anticuerpos mediante UniBody.
COLABORACIONES	Colaboración con diferentes empresas del sector como: ACE BioSciences, Amgen Inc., Bionomics Limited, DeCODE genetics, Ganymed Pharmaceuticals AG, Medarex, Paradigm Therapeutics Ltd., Roche, Sanquin Blood Supply Foundation, Scancell, Ltd. y Serono.
CONTACTO	Genmab Toldbodgade 33 1253 Copenhagen K Denmark Telephone: + 45 7020 2728 Fax: + 45 7020 2729 http://www.genmab.com/

MEDAREX

DESCRIPCIÓN	Empresa biofarmacéutica que descubre y desarrolla anticuerpos humanos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades como cáncer, autoinmunidad, infecciones e inflamación. Posee un gran potencial para su comercialización.
SERVICIOS	Generación de anticuerpos monoclonales terapéuticos humanos tanto propios como para sus colaboradores, mediante su tecnología UltiMAB®.
COLABORACIONES	Colaboración con diversas empresas del sector para el desarrollo y comercialización de terapéuticos, y en algunos casos, para el empleo de su procedimiento de producción de anticuerpos monoclonales UltiMAB®: Abbott Laboratories, Amgen, Centocor, Eli Lilly, MedImmune, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer y Schering Plough Corporation.
CONTACTO	Corporate Office 707 State Road Princeton, NJ 08540-1437, USA. Tel.: 609-430-2880 Fax: 609-430-2850 Email: information@medarex.com http://www.medarex.com/index_flash.htm

CELLDEX

DESCRIPCIÓN	Compañía biotecnológica dedicada al descubrimiento, desarrollo y comercialización de productos inmunoterapéuticos.
SERVICIOS	Desarrollo y estudio de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de enfermedades como cáncer, enfermedades autoinmunes e infecciosas.
COLABORACIONES	Colaboración con diferentes empresas del sector biotecnológico como Medarex, y con universidades como Rockefeller University.
CONTACTO	Celldex en Europa: 23 Cambridge Science Park Cambridge CB4 0EY UK Email: office.uk@celldextherapeutics.com http://www.celldextherapeutics.com

PHARMATHENE	
DESCRIPCIÓN	Empresa biotecnológica dedicada al desarrollo de productos biotecnológicos dentro del campo de la bioseguridad.
SERVICIOS	Desarrollo de productos biológicos y químicos para la bioseguridad, entre ellos, anticuerpos monoclonales para el tratamiento del ántrax.
COLABORACIONES	Colaboración con diferentes empresas de bioseguridad así como otro tipo de entidades implicadas en la bioseguridad.
CONTACTO	PharmAthene, Inc. 175 Admiral Cochrane Drive Suite #101 Annapolis, Maryland 21401 Phone: 410.571.8920 Fax: 410.571.8927 Email: info@pharmathene.com http://www.pharmathene.com/

FIBROGEN	
DESCRIPCIÓN	Compañía biotecnológica dedicada a la búsqueda, desarrollo y comercialización de productos farmacéuticos. Para el tratamiento de enfermedades como anemia, fibrosis y cáncer entre otras.
SERVICIOS	Investigación y desarrollo de fármacos que incluyen anticuerpos monoclonales terapéuticos para el tratamiento de diversos tipos de fibrosis.
COLABORACIONES	Acuerdos de colaboración con otras empresas del sector biotecnológico como Medarex.
CONTACTO	FibroGen, Inc. 225 Gateway Blvd. South San Francisco, CA 94080 USA Phone: 650-866-7200 Fax: 650-866-7201 http://www.fibrogen.com

NOVIMMUNE

DESCRIPCIÓN	Empresa farmacéutica que desarrolla nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamación y el tratamiento del rechazo en los trasplantes de órganos.
SERVICIOS	Desarrollo e investigación de terapéuticos basados en anticuerpos monoclonales humanos.
COLABORACIONES	Acuerdos de colaboración con empresas del sector como CAT, Lonza, Medarex, Serono y diversas universidades y hospitales.
CONTACTO	<p>NovImmune SA 64 avenue de la Roseraie 1211 Geneva 4 Switzerland Tel.: +41 22 839 71 41 Fax: +41 22 593 5105 http://www.novimmune.com</p>

ACE BIOSCIENCES

DESCRIPCIÓN	Compañía farmacéutica emergente para el desarrollo de anticuerpos y vacunas en el tratamiento de infecciones causadas por hongos y bacterias.
SERVICIOS	Descubrimiento, desarrollo y licencia de anticuerpos, entre otros productos, así como identificación de nuevas dianas terapéuticas.
COLABORACIONES	Acuerdos de colaboración con empresas e instituciones implicadas en el desarrollo e investigación de vacunas y anticuerpos terapéuticos como AERAS, Crucell, Genmab, Nordic Vaccine y NMRC.
CONTACTO	<p>ACE BioSciences A/S Unsbjergvej 2a DK-5220 Odense SØ Tel.: +45 6565 2121 Fax: +45 6565 2122 mail@acebiosciences.com www.acebiosciences.com</p>

BIONOMICS LIMITED	
DESCRIPCIÓN	Empresa biotecnológica basada en el desarrollo e investigación de nuevos tratamientos para enfermedades autoinmunes, cáncer y patologías del sistema nervioso.
SERVICIOS	Desarrollo e investigación de nuevos fármacos así como identificación de nuevas dianas implicadas en el proceso de angiogénesis para el desarrollo de anticuerpos monoclonales terapéuticos.
COLABORACIONES	Colaboración con empresas del sector como GenMab, para el uso de dianas de angiogénesis en el desarrollo de anticuerpos terapéuticos.
CONTACTO	Bionomics Limited 31 Dalglish Street Thebarton SA 5031 Australia Tel.: +618 8354 6100 Fax: +618 8354 6199 http://www.bionomics.com.au

DECODE GENETICS	
DESCRIPCIÓN	Compañía biofarmacéutica dedicada a la aplicación de los descubrimientos del genoma humano para el desarrollo de nuevos fármacos terapéuticos en el tratamiento y diagnóstico de diferentes enfermedades.
SERVICIOS	Desarrollo e identificación de dianas terapéuticas para el desarrollo de anticuerpos terapéuticos.
COLABORACIONES	Colaboración con diferentes empresas del sector, entre ellas Genmab para el desarrollo de anticuerpos monoclonales terapéuticos contra las dianas identificadas.
CONTACTO	deCODE genetics Sturlugata 8 IS-101 Reykjavik Iceland Tel.: +354 570 1900 Fax: +354 570 1903 E-mail: info@decode.is http://www.decode.com

GANYMED PHARMACEUTICALS AG

DESCRIPCIÓN	Empresa que desarrolla anticuerpos monoclonales para el tratamiento de cáncer, en concreto de tumores sólidos. Poseen como meta el llegar a comercializar sus propios productos.
SERVICIOS	Identificación de nuevas dianas exclusivas de tumores sólidos, y desarrollo de anticuerpos monoclonales terapéuticos dirigidos hacia ellas.
COLABORACIONES	Colaboración con diferentes empresas del sector, entre ellas Genmab.
CONTACTO	<p>GANYMED Pharmaceuticals AG Freiligrathstrasse 12 D-55131 Mainz Germany Phone: + 49 (0)6131 / 1440 - 100 Fax: + 49 (0)6131 / 1440 - 111 info@ganymed-pharmaceuticals.com http://www.ganymed-pharmaceuticals.de</p>

PARADIGM THERAPEUTICS

DESCRIPCIÓN	Compañía biotecnológica basada en el desarrollo de fármacos e identificación de dianas.
SERVICIOS	Investigación, desarrollo y validación de dianas terapéuticas implicadas en procesos oncológicos.
COLABORACIONES	Acuerdos con diferentes empresas del sector como Ortho-McNeil Pharmaceuticals (J&J) y Genmab para el desarrollo de anticuerpos monoclonales terapéuticos.
CONTACTO	<p>Paradigm Therapeutics 418 Cambridge Science Park, Cambridge, UK http://www.paradigm-therapeutics.co.uk</p>

SCANCELL, LTD	
DESCRIPCIÓN	Empresa dedicada al descubrimiento y desarrollo de productos que intervengan en el sistema inmune, para el tratamiento contra el cáncer.
SERVICIOS	Desarrollo de anticuerpos monoclonales terapéuticos para tratamiento contra el cáncer y vacunas.
COLABORACIONES	Acuerdos de colaboración para el desarrollo de anticuerpos monoclonales con Genmab.
CONTACTO	Scancell Limited BioCity Pennyfoot Street Nottingham, NG1 1GF, UK Telephone: 0115 912 4311 Fax: 0115 912 4317 http://www.scancell.co.uk

CRUCCELL	
DESCRIPCIÓN	Empresa que desarrolla vacunas y anticuerpos para el tratamiento de enfermedades infecciosas.
SERVICIOS	Producción de anticuerpos monoclonales humanos.
COLABORACIONES	Acuerdos de colaboración para el desarrollo de sus productos con empresas como Merk, DSM, Novartis y ACE BioSciences.
CONTACTO	Archimedesweg 4 2333 CN Leiden The Netherlands Tel.: +31(0) 71 5248701 Fax: +31(0) 71 5248702 http://www.crucell.com

DYAX CORP.

DESCRIPCIÓN	Empresa biotecnológica que investiga, desarrolla y comercializa productos biofarmacéuticos innovadores terapéuticos, entre ellos, anticuerpos monoclonales.
SERVICIOS	Investigación y desarrollo de anticuerpos monoclonales aplicados a oncología e inflamación, mediante la generación de librerías de fagos que ofrece la tecnología Phage Display, así como identificación de dianas terapéuticas.
COLABORACIONES	Acuerdos de colaboración con empresas del sector como: AstraZeneca para la identificación de dianas terapéuticas en enfermedades del sistema nervioso, Baxter para el desarrollo de anticuerpos en el tratamiento de enfermedades infecciosas, y Biogen Idec, entre otros.
CONTACTO	<p>Dyax Corp. Corporate Headquarters 300 Technology Square Cambridge, MA 02139 Tel.: 617 225-2500 Fax: 617 225-2501 http://www.dyax.com</p>

CELERA

DESCRIPCIÓN	Empresa de diagnóstico molecular basada en la identificación de dianas terapéuticas y fármacos para el tratamiento y diagnóstico de enfermedades autoinmunes, cardiovasculares y cáncer.
SERVICIOS	Plataformas de diagnóstico e identificación de dianas terapéuticas para desarrollo de anticuerpos monoclonales en colaboración con diferentes empresas del sector farmacéutico y biotecnológico.
COLABORACIONES	Acuerdos de colaboración con diferentes empresas farmacéuticas como Merck y Abbott.
CONTACTO	<p>Celera Genomics Rockville 45 West Gude Drive Rockville, MD 20850 USA. Phone: (240) 453-3000 http://www.celera.com</p>

ICOS	
DESCRIPCIÓN	Compañía biotecnológica basada en el descubrimiento y desarrollo de productos farmacéuticos con gran potencial de mercado, para el tratamiento de diversas enfermedades.
SERVICIOS	Investigación y desarrollo de dianas terapéuticas para el desarrollo de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer, enfermedades inflamatorias, pulmonares, infecciosas y cardiovasculares.
COLABORACIONES	Acuerdo de colaboración con Lilly.
CONTACTO	<p>ICOS Corporation 22021 20th Avenue SE Bothell, WA 98021 Phone: 425.485.1900 http://www.icos.com</p>

CURAGEN CORPORATION	
DESCRIPCIÓN	Compañía biofarmacéutica dedicada al desarrollo de nuevos productos farmacéuticos con el fin de mejorar la vida de los pacientes con enfermedades inflamatorias y cáncer.
SERVICIOS	Investigación y desarrollo de nuevos productos terapéuticos biotecnológicos, entre ellos anticuerpos monoclonales y conjugados de anticuerpos monoclonales.
COLABORACIONES	<p>Acuerdos de colaboración con empresas del sector como Amgen para el desarrollo de anticuerpos terapéuticos que reconozcan las dianas identificadas por CuraGen.</p> <p>Alianza con Seattle Genetics para el empleo de la tecnología ADC de conjugados de anticuerpos.</p>
CONTACTO	<p>CuraGen Corporation 322 East Main Street Branford, CT 06405 Phone: (203)481 1104 Toll free: (888) 436 6642 http://www.curagen.com</p>

MICROBIONTA

DESCRIPCIÓN	Empresa biotecnológica que desarrolla nuevas tecnologías para terapia y diagnóstico basadas en la expresión de anticuerpos en bacterias. Perteneció al grupo Bionostra.
COLABORACIONES	Acuerdo de colaboración del grupo Bionostra con Genetrix para el uso de las tecnologías que Microbionta posee.
CONTACTO	Ronda de Poniente, 4 Tres Cantos 28760 Madrid España Tel.: +34 91 141 71 50 Fax: +34 91 1417151 busdev@microbionta.com http://www.microbionta.com

BIO THERAPIX SLU

DESCRIPCIÓN	Compañía del grupo Genetrix especializada en anticuerpos humanos y moléculas derivadas de ellos.
SERVICIOS	Su actividad está centrada en la generación de nuevas moléculas terapéuticas basadas en anticuerpos, para el tratamiento de enfermedades infecciosas, degenerativas e inflamatorias.
COLABORACIONES	Mantiene colaboraciones con instituciones tales como el CSIC (CBM, CNB), el INTA, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), la Universidad de Navarra, universidades internacionales (Cambridge University) así como con otras compañías biotecnológicas nacionales (Genetrix, BioAlma, Bionostra y DIGNA). Digna Biotech y Biotherapix, poseen un acuerdo para el desarrollo conjunto de dos nuevos agentes terapéuticos para la fibrosis pulmonar.
CONTACTO	Biotherapix SLU Calle Santiago Grisóla, 2 Parque Tecnológico de Madrid (PTM) 28760 - Tres Cantos Tel.: 91 804 92 64 Fax: 91 804 92 63 http://www.biotherapix.com/

ALEXION PHARMACEUTICALS	
DESCRIPCIÓN	Compañía biotecnológica que desarrolla nuevos agentes terapéuticos basados en anticuerpos monoclonales para el tratamiento de enfermedades como las de tipo autoinmune, cáncer o hematológicas.
SERVICIOS	Desarrollo de anticuerpos terapéuticos a través de su plataforma tecnológica "CoALT" (human Combinatorial Antibody Library Technology).
COLABORACIONES	Alianza con Procter & Gamble Pharmaceuticals para desarrollo y comercialización de productos.
CONTACTO	Alexion Pharmaceuticals, Inc. Mailing Address 352 Knotter Dr. Cheshire, CT 06410 Telephone: (203) 272-ALXN (2596) Fax: (203) 271-8198 http://www.alexionpharm.com

ELUSYS THERAPEUTICS, INC.	
DESCRIPCIÓN	Empresa biofarmacéutica que desarrolla fármacos terapéuticos contra agentes infecciosos.
SERVICIOS	Desarrollo de anticuerpos contra agentes infecciosos mediante su tecnología "HeteroPolymer (H.P.) antibody technology™".
COLABORACIONES	Reciente acuerdo de colaboración y licencia de uso de la tecnología H.P.™ con la empresa Pfizer.
CONTACTO	Elusys Therapeutics, Inc. P.O. Box 102 25 Riverside Drive Pine Brook NJ 07058 USA General Number: 973.808.0222 Fax Number: 973.808.0322 http://www.elusys.com

ENZON PHARMACEUTICALS

DESCRIPCIÓN	Compañía biofarmacéutica que desarrolla diferentes productos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades como el cáncer.
SERVICIOS	Investigación y desarrollo de agentes terapéuticos incluidos anticuerpos monoclonales. Poseen tecnología de PEGilación para dichos terapéuticos. Así mismo poseen su propia tecnología de generación de anticuerpos denominada " SCA technology" (single-chain antibody technology).
COLABORACIONES	Alianza con empresas del sector como NÉCTAR®, Alexion pharma y Schering-Plough.
CONTACTO	Enzon Pharmaceuticals, Inc. Human Resources Department 685 Route 202/206 Bridgewater, NJ 08807 USA http://www.enzon.com

NEKTAR®

DESCRIPCIÓN	Compañía biofarmacéutica que desarrolla fármacos para el tratamiento de la diabetes, infección, enfermedades autoinmunes y cáncer, principalmente.
SERVICIOS	Desarrollo de diferentes agentes terapéuticos incluidos anticuerpos y fragmentos de anticuerpos monoclonales y tecnología de PEGilación de moléculas.
COLABORACIONES	Acuerdos de colaboración con diversas empresas del sector, entre ellas UCB, Enzon pharmaceuticals, Pfizer, Roche, Schering-Plough, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Novartis y Amgen.
CONTACTO	150 Industrial Road San Carlos, CA 94070 USA Tel.: 650.631.3100 Fax: 650.631.3150 Email: NektarSC@nektar.com http://www.nektar.com

XOMA	
DESCRIPCIÓN	Compañía biofarmacéutica para el desarrollo e investigación de anticuerpos y otras moléculas, como agentes terapéuticos.
SERVICIOS	Investigación y desarrollo de anticuerpos monoclonales terapéuticos y licencia de los mismos.
COLABORACIONES	Acuerdos de colaboración para el desarrollo y comercialización de sus productos con diversas empresas del sector como Novartis, Genetech, Aphton, Lexicon.
CONTACTO	XOMA 2910 Seventh Street Berkeley, CA 94710 Phone: (510) 204-7200 Fax: (510) 644-2011 http://www.xoma.com

ARACLON BIOTECH	
DESCRIPCIÓN	Empresa "Spin off" de la Universidad de Zaragoza cuyo objeto es la investigación científica, creación, explotación y comercialización de productos farmacológicos, biotecnológicos y similares, así como la elaboración de modelos de diagnóstico y tratamiento farmacológico.
SERVICIOS	Anticuerpos de gran afinidad y especificidad por la proteína amiloide beta, característica de la enfermedad de Alzheimer.
CONTACTO	Araclon Biotech C/ Baltasar Gracián 10 50005 Zaragoza Tel.: +34 675 82 09 80 Fax: +34 976 56 74 21 e-mail: info@araclonbiotech.com http://www.araclonbiotech.com

ABLXNX	
DESCRIPCIÓN	Compañía biofarmacéutica para la investigación y desarrollo de Nanobodies® como novedosas proteínas terapéuticas derivadas de anticuerpos.
SERVICIOS	Investigación y desarrollo de Nanobodies® para otras empresas del sector mediante su "Nanobody® Platform".
CONTACTO	Ablynx nv Technologiepark 4 9052 Ghent/Zwijnaarde, Belgium VAT BE 0475 295 446 - RPR Gent E-mail: info@ablynx.com Tel.: +32 (0)9 262 00 00 Fax: +32 (0)9 262 00 01 http://www.ablynx.com

Anexo IV. Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos en desarrollo por parte de las principales empresas del sector

Empresa	Anticuerpo	Tratamiento	Fase
Biogen Idec	Anti-CD80	Linfoma de células B no-Hodgking	II
	Anti-CD23	Leucemia linfocítica crónica	II
	Anti-Cripto mAb (Conjugado)	Tumores sólidos	P
Biogen Idec/ PDL BioPharma	M 200 anti VLA5	Tumores sólidos	II
Biogen Idec/ Genentech	Anti-BR3mAb	Leucemia linfocítica crónica	P
	Humanizado Anti-CD20	Artritis reumatoide	II
MedImmune	hMPV MAb	Infección respiratoria por metapneumovirus (hMPV)	P
	Anti-staph HP Mab	Enfermedades infecciosas	P
	Siplizumab	Linfomas de células T	I
	Anti-EphA2 Mab (Conjugado)	Oncología	P
	Anti-EphA4 MAb	Oncología	P
	Anti-EphB4 & EphrinB2 Mabs	Oncología	P
	Anti-CD19/20/22 Mabs	Oncología	P
	Anti-ALK Mab	Oncología	P
	Anti-IL-9 Mab	Asma y enfermedades respiratorias	I
	Anti-IFNa Mab	Enfermedades autoinmunes	I
	Anti-IFNaR MAb	Enfermedades autoinmunes	P
	Anti-HMGB-1 MAb	Artritis reumatoide	P
	Anti-CD19-CD20-CD22 MAb	Enfermedades autoinmunes	P
Anti-Chitinase Mab	Enfermedades autoinmunes	P	
Serono	Adecatumumab	Cáncer de próstata y de mama metastático	I/II
	NI-0401 anti-CD3	Enfermedad de Crohn	I

**ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS EN DESARROLLO
POR PARTE DE LAS PRINCIPALES EMPRESAS DEL SECTOR
(continuación)**

Empresa	Anticuerpo	Tratamiento	Fase
Serono/Genmab	HuMax-TAC	Enfermedades autoinmunes Rechazo en trasplantes	P
Serono/ Genmab/ Medarex	Zanolimumab anti CD-4E	Linfoma de células T	II/III
ImClone Systems Inc	Flt-3 MAb	Leucemia	P
	VEGFR-3 MAb	Oncología	P
	VE-cadherin MAb	Oncología	P
	FGFR MAb	Oncología	P
	Ron MAb	Oncología	P
	TRP-1 MAb	Oncología	P
	PDGFRβ MAb	Oncología	P
	Neuropilin MAb	Oncología	P
Merck	Matuzumab	Oncología	I
Wyeth Farma S.A.	Bapineuzumab	Alzheimer	II
UCB/ ImClone Systems Inc/NEKTAR®	CDP-791 Anti GFR (fragmento PEGilado)	Cáncer de pulmón	II
UCB/Wyeth	CMC-544 anti CD22 (Conjugado con CalichDMH)	Linfoma no-Hodgkin	P
UCB	Certolizumab anti TNF- alfa (fragmento PEGilado)	Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y psoriasis	II/III
UCB/ Immunomedics	Epratuzumab	Lupus eritematoso sistémico	III
Elan Corporation	Tysabri® (natalizumab)	Enfermedad de Crohn	II/III
	AAB-002	Alzheimer	P
Elan Corporation/ Wyeth	ACC-001 (Inmunoconjugado)	Enfermedades neurodegenerativas	I
	AAB-001	Alzheimer	Ii

**ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS EN DESARROLLO
POR PARTE DE LAS PRINCIPALES EMPRESAS DEL SECTOR
(continuación)**

Empresa	Anticuerpo	Tratamiento	Fase
CAT	CAT- 3888 anti CD22 (Fragmento conjugado con PE38)	Leucemias	II
	CAT-354 anti IL13	Asma severa	I
	CAT-8015 anti CD22 (Fragmento conjugado con PE38)	Leucemias	P
	CAT-5001 anti CD22 (Fragmento conjugado con PE38)	Tumor de ovario y mesotelioma	P
CAT/Genzyme	GC-1008 anti TGF beta	Fibrosis pulmonar idiopática	I
CAT/Abbott	ABT- 874 anti IL12	Psoriasis, enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple	I/II
CAT/HGS/ GlaxoSmithKline	LymphoStat-B™ anti BLyS	Artritis reumatoide y lupus eritematoso	II
CAT/HGS	HGS-ETR1 anti TRAIL-R1	Linfomas, mielomas, cáncer de pulmón, colorrectal y tumor sólido avanzado	I/II
	HGS-ETR2 anti TRAIL-R2	Tumor sólido avanzado	I
	ABthrax™	Infección por <i>Bacillus anthracis</i>	I
CAT/Wyeth	MYO-029 anti GDF-8	Distrofia muscular	I/II
CAT/Dyax/ ImClone	IMC-11F8 anti EGFR	Tumor sólido	I
	IMC-1121B anti VEGFR-2	Tumor sólido	I
CAT/Micromet/ Serono	MT201 anti Ep-CAM	Cáncer de próstata y de mama metastático	II
AMGEN	AMG 102 anti HGF	Oncología	I

**ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS EN DESARROLLO
POR PARTE DE LAS PRINCIPALES EMPRESAS DEL SECTOR
(continuación)**

Empresa	Anticuerpo	Tratamiento	Fase
AMGEN	AMG 108 anti IL1	Artritis reumatoide	II
	AMG 317 anti IL4	Asma	I
	AMG 479 anti receptor factor crecimiento similar insulina I	Oncología	I
	AMG 655 anti TR2	Oncología	I
	Denosumab anti RANKL	Oncología, artritis reumatoide y pérdida de hueso	II/III
	Panitumumab anti EGFR	Cáncer de cabeza y cuello	III
AMGEN/ UCB-Celltech	Sclerostin Ab anti esclerostina	Oncología	P
AMGEN/Genmab	AMG 714 anti IL15	Enfermedades inflamatorias	I
Seattle Genetics	SGN-40 anti CD40	Diversos tumores hematológicos, cáncer renal y de mama	I/II
	SGN-33 antiCD33	Leucemia mieloide aguda Diversos síndromes mielodisplásicos	I
	SGN-30 anti CD30	Diversos tumores hematológicos	II
	SGN-35 anti CD30 (Conjugado con Auristatina)	Diversos tumores hematológicos	I
	SGN-70 anti CD70	Diversos tumores hematológicos	P
	SGN-75 anti CD70 (Conjugado con Auristatina)	Diversos tumores hematológicos	P
Genmab/ Medarex	HuMax-CD20™ (ofatumumab)	Linfoma no-Hodgkin Artritis reumatoide Leucemia linfocítica crónica	II/III
	HuMax-EGFr™ (zalutumumab)	Tumor de cabeza y cuello	II/III

**ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS EN DESARROLLO
POR PARTE DE LAS PRINCIPALES EMPRESAS DEL SECTOR
(continuación)**

Empresa	Anticuerpo	Tratamiento	Fase
Genmab	HuMax-CD38™	Mieloma múltiple	P
	HuMax-ZP3™	Oncología	P
	HuMax-HepC™	Hepatitis C	P
Genmab/Roche	Roche 1 anti IGF-1R (R1507)	Oncología	P
Genmab/Medarex	HuMax-Inflam™	Enfermedades autoinmunes	I/II
Medarex	MDX-60 anti CD30	Linfoma Hodgkin	II
	MDX-70 anti PSMA	Cáncer de próstata	II
	MDX-214 anti-EGFR/CD89	Oncología	I/II
	MDX-1100 anti IP10	Colitis ulcerosa	I
	MDX-1401 anti CD30	Lupus	P
Medarex/Bristol-Meyers Squibb	BMS-66513	Oncología	I
	MDX-010 (ipilimumab) anti-CTLA4	Melanoma y otros tumores	III
Medarex/Centocor	CNTO 148 (golimumab) anti-TNF α	Inflamación	III
	CNTO 1275 anti-IL12/IL23	Inflamación	III
	CNTO 95 anti-receptor de integrina	Oncología	I/II
Medarex/Celldex	MDX-1307 anti- receptor de manosa/hCG β	Oncología	I
Medarex/PharmAthene	MDX-1303 (Valortim™) anti- <i>B. anthracis</i>	Infección por ántrax	I
Medarex/MedImmune	MEDI-545 (MDX-1103) anti-IFN α	Lupus	I
	MDX-1333 anti-IFNAR	Lupus	P
Medarex/Ono Pharmaceutical	MDX-1106 (ONO-4538) anti-PD1	Oncología	I

**ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS EN DESARROLLO
POR PARTE DE LAS PRINCIPALES EMPRESAS DEL SECTOR
(continuación)**

Empresa	Anticuerpo	Tratamiento	Fase
Medarex/ ImClone Systems	IMC-3G3 anti-PDGFRalfa	Oncología	I
Medarex/ NovImmune	NI-0401 anti-CD3	Enfermedades autoinmunes	I
Medarex/ FibroGen	FG-3019 anti-CTGF	Fibrosis pulmonar idiopática	I
Celldex	CDX-110 anti EGFRvIII	Oncología	I/II
	CDX-1401	Tumores sólidos	P
	CDX-2410	Infecciones virus papiloma humano (HPV)	P
	CDX-2101	Infección virus hepatitis B	P
	CDX-2401	Infección virus VIH	P
	CDX-S03	Diabetes	P
NovImmune	NI-0501 anti-interferon gamma	Enfermedades autoinmunes	P
Scancell	SC100 anti EGFr	Oncología	P
	SC101 anti Lewisy/b	Oncología	P
	SC104	Oncología	P
	SC103 anti PALP	Oncología	P
CuraGen	CR002 anti PDGF-D	Enfermedades inflamatorias del riñón	I
CuraGen/Amgen	CR012 anti SLPI	Oncología	P
CuraGen/ Amgen/Seattle Genetics	CR014-vcMMAE anti TIM-1 (Conjugado con toxina vcMMAE)	Oncología	P
	CR011-vcMMAE anti GPMNB (Conjugado con toxina vcMMAE)	Melanoma metastático	I

**ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS EN DESARROLLO
POR PARTE DE LAS PRINCIPALES EMPRESAS DEL SECTOR
(continuación)**

Empresa	Anticuerpo	Tratamiento	Fase
Alexion pharmaceuticals Enzon pharmaceuticals	Pexelizumab Anti complemento C5 (Fragmento humanizado)	Infarto de miocardio	III
Alexion pharmaceuticals	Eculizumab Anti complemento C5 (Anticuerpo humanizado)	PNH	III
	Eculizumab	Transplante, enfermedades autoinmunes, asma y cáncer	P
	Anti-CD200	Cáncer	P
Elusys Therapeutics Inc.	Anthim™ DeImmunized™	Antrax	II
	Staph A HP - ETI-211 Anti CR1	Infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	P
	ETI-210	Linfoma no-Hodgkin	P
Enzon pharmaceuticals/ NEKTAR@/UCB	CIMZIA™ Anti TNF alfa (fragmento PEGilado)	Artritis reumatoide Enfermedad de Crohn	III
XOMA/Novartis	HCD122 Anti CD40 (Humano)	Mieloma múltiple Leucemia crónica linfocítica	I
XOMA/ Aphton Corporation	Anti-Gastrina Mab	Cáncer gastrointestinal	P
XOMA	XOMA 052	Enfermedades inflamatorias	P
Ablynx	ALX-0081 (nanobody) Anti Factor von Willebrand (vWF)	Trombosis aguda	I
Ablynx/Wyeth	- (nanobody)	Artritis reumatoide	P

Tabla 17. Anticuerpos monoclonales terapéuticos en desarrollo por parte de las principales empresas del sector.
Fuente: elaboración propia.

CAT: Cambridge Antibody Technology; P: fase preclínica; PE38: exotoxina 38 de bacterias del género *Pseudomonas*; CalichDMH: N-acetil gamma1calicheamicina dimetil hidracida; HGS: Human Genome, Sciences.

Anexo V. Patentes y solicitudes de patente¹¹⁸ recientes en Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos

Nº Patente	Título	Solicitante	Fecha de publicación
WO 2006119449	A new modified adenovirus comprising a composite fiber and a stabilized single-chain antibody; useful for preparing a transformed host cell and for inhibiting tumor cell growth in a subject.	VectorLogics (Birmingham, AL, USA)	11/9/2006
WO 2006116246	A method for treating a CD30 positive lymphoma comprising administering to a patient a monoclonal antibody that binds CD30, and a synergistic amount of a glucocorticosteroid.	Medarex (Princeton, NJ, USA)	11/2/2006
WO 2006116053	A pharmaceutical combination for enhancing a vaccine's effectiveness in animals, comprising an immune response-triggering vaccine that stimulates the production of antibodies to a disease-causing agent, and an immunomodulator compound.	SciClone Pharmaceuticals (San Mateo, CA, USA)	11/2/2006
WO 2006114284	The use of lymphotoxin beta receptor activating agent, preferably a lymphotoxin beta receptor antibody (anti LT-beta-R-AB), for preparing a pharmaceutical composition for the prevention and/or treatment of obesity, obesity-associated diabetes (type II), metabolic syndrome and/or other obesity-related disorders.	Pluta Rechtsanwalts (Munich)	11/2/2006
WO 2006109045	A new specific binding member, e.g., antibody, which binds cathepsin S and inhibits its proteolytic activity; useful for treating, e.g., neurodegenerative disorder, autoimmune disease, inflammatory condition, angiogenesis or cancer.	Queen's University Belfast (Belfast)	10/19/2006
US 7122374	A new hybridoma cell line producing amyloid-beta N3pE-42 antibody; useful for producing monoclonal antibodies for treating human neurodegenerative diseases, e.g., Alzheimer disease.	Kuda T, Saido T	10/17/2006
US 7122188	A new purified antibody that specifically binds HIV-1 antigen having a molecular weight of 12,000 (p12) or 18,000 (p18); useful for the detection of HIV virus infection in humans.	Pasteur Institute (Paris)	10/17/2006
WO 2006103116	A novel isolated specific binding member that recognizes an epitope on amyloid beta 1-42; useful for diagnosing or treating Alzheimer disease.	Biotherapix Molecular Medicines (Madrid)	10/5/2006

¹¹⁸ Las entradas de la forma WO 2006119449 corresponden al número de publicación de solicitudes de patente presentadas en las diferentes oficinas de patentes a nivel mundial.

**PATENTES Y SOLICITUDES DE PATENTE RECIENTES EN ANTICUERPOS
MONOCLONALES TERAPÉUTICOS
(continuación)**

Nº Patente	Título	Solicitante	Fecha de publicación
WO 2006074076, US 20060172357	A method for detecting human, human-chimeric, humanized antibody or its fragment in a nonhuman, by applying or preabsorbing a capture reagent, blocking the nonspecific binding sites of the reagent, reacting the blocked reagent with a sample and detecting captured antibody.	Genentech (S. San Francisco, CA, USA)	7/13/2006, 8/3/2006
CN 1760207	A method for obtaining the antibody of immunoglobulin M for an animal, and a method for detecting early infection by using the antibody.	Chen F	4/19/2006
WO 2006073941	A new antibody or polypeptide that binds to human BR3 extracellular domain and methods relating to its purification and used in diagnosis and treating cancer and autoimmune disease.	Biogen Idec (Cambridge, MA, USA), Genentech (S. San Francisco, CA, USA)	7/13/2006
US 20050271667	An antibody that specifically binds to an endothelial-derived gene (EG-1) encoded peptide; useful for inhibiting angiogenesis and tumorigenesis.	Regents of the University of California (Oakland, CA, USA)	12/8/2005
WO 200563817	Enriching for nucleic acids encoding multimeric antibodies having a biological function; comprises transfecting mammalian cells with polynucleotides containing a library of nucleic acids encoding multimeric antibodies and a vector.	Amgen (Thousand Oaks, CA, USA)	7/14/2005
WO 200563335	An antibody directed specifically against des-Lys58-beta2-microglobulin or its fragment, and capable of forming a complex with des-Lys58-beta2-microglobulin present in a nonimmobilized form, or present in solution.	Statens Serum Institute (Copenhagen)	7/14/2005
WO 200563292	Treating or preventing a bone-related or cartilage-related disease, condition or disorder, or modulating bone mineral density or bone strength in an individual, comprising administering an amount of an antibody or its fragment that specifically binds a polypeptide comprising fully defined 442-amino acid sequences.	Amgen (Thousand Oaks, CA, USA)	7/14/2005
WO 200562955	An agonist anti-trkC antibody comprising a heavy-chain complementarity determining region (CDR), and/or a light-chain CDR; useful for treating and/or preventing neuropathies including Taxol-induced, cisplatin-induced and pyridoxine-induced sensory neuropathy.	Rinat Neuroscience (S. San Francisco, CA, USA)	7/14/2005
WO 200562893	Preventing and/or treating Type 1 diabetes mellitus in a prediabetic human subject or in a human subject suffering from the disease, comprising administering an amount of an anti-CD52 antibody, that is, Campath-1H.	ILEX Products (San Antonio, TX, USA)	7/14/2005

PATENTES Y SOLICITUDES DE PATENTE RECIENTES EN ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS
(*continuación*)

Nº Patente	Título	Solicitante	Fecha de publicación
US 20050152902	Treating diabetic retinopathy in a patient by administering an amount of an antibody to gamma interferon and/or an amount of an antibody to CD20; antibodies are also useful for treating hyperimmune reactions, including transplant rejection, autoimmune diseases of the eye and ocular disorders incidental or connected with autoimmune diseases.	Advanced Biotherapy (Woodland Hills, CA, USA)	7/14/2005
WO 200560999	Treating autoimmune disease such as rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease, Crohn disease, ulcerative colitis, eczema, asthma, lupus, atherosclerosis and diabetes, comprising detecting CD20 or CD20-positive B cells in a sample from the patient, and where CD20 or CD20-positive B cells is detected in the sample, administering a CD20 antagonist or antibody to treat the autoimmune disease.	Genentech (S. San Francisco, CA, USA)	7/7/2005
WO 200560641	Amplifying nucleic acid encoding a portion of an antibody; useful for producing an antibody library and for identifying an antibody having a desired binding specificity. The method enables improved nucleic acid amplification with decreased mispriming and amplification of sequences other than the target sequence.	Alexion Pharmaceuticals (Cheshire, CT, USA)	7/7/2005
US 20050142620	Detecting the presence or absence of or determining whether a patient is at risk for developing a cervical cancer, comprising contacting a test cervical tissue sample with an antibody that binds to a polypeptide and detecting the amount of the antibody that binds to the polypeptide.	Corixa (Seattle, WA, USA)	6/30/2005
JP 2005172546	An immunoassay method useful for detecting antigens such as hepatitis B virus surface antigen. The method enables easy, convenient and simultaneous detection of the antigen and the antibody of the same pathogen.	Toa Iyo Denshi (Kobe, Japan)	6/30/2005
US 20050118176	A novel antibody that is immunoreactive with a mammalian interleukin-4 receptor (IL-4R), chosen from murine IL-4R and human IL-4R; useful for inhibiting binding of IL-4 to IL-4R.	Immunex (Seattle, WA, USA)	6/2/2005

Tabla 18. Patentes y solicitudes de patente recientes en anticuerpos monoclonales terapéuticos.

Fuente: Recent patent applications in antibodies (2007). Nature Biotechnology 25 (1):58; Recent patent application in protein purification (2006). Nature Biotechnology 24 (10):1222; Recent patent application in angiogenesis research (2006). Nature Biotechnology 24 (2):155; Recent patent application related to antibodies (2005). Nature Biotechnology 23 (9): 1081.

Anexo VI. Proyectos de investigación españoles relacionados con Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos

Centro y Departamento	Título	Fecha	Financiación
Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC)	Uso de anticuerpos en terapia celular y medicina regenerativa.	—	—
	Marcaje de los MoAbs reconociendo células progenitoras neurales con nanopartículas.	—	CSIC
	Estudios sobre endoglina, un co-receptor de TGF-beta implicado en la patología humana.	2004-2007	MEC
	Generación de anticuerpos monoclonales frente a moléculas de interés inmunológico, y especialmente frente a potenciales receptores de patógenos y lectinas implicadas en captación de antígeno por células presentadoras de antígeno.	—	—
Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC)	Molecular farming: producción de proteínas terapéuticas en plantas.	2004	CYCIT
	Producción de proteínas de interés terapéutico en plantas de arroz y tabaco.	2004-2006	ERA PLANTECH S.L.
Centro Nacional de Biotecnología (CNB). Departamento Biotecnología Microbiana	Angiobodies: selección y optimización de anticuerpos recombinantes con utilidad diagnóstica y terapéutica en patología dependientes de angiogénesis.	2007-2011	CAM
Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Departamento de Inmunología y Oncología	Papel de la diacilglicerol quinasa en la regulación de las rutas de Ras y mTOR.	2004-2007	MEC
Universidad Autónoma de Barcelona. Servicio de Producción de Anticuerpos Monoclonales (SPA-UAB)	Detección de antibióticos en producción animal.	2007	MEC
	Desarrollo de biosensores para la detección de patógenos basados en técnicas moleculares e inmunoquímicas.	—	—
Universidad del País Vasco. Inmunología, Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina y Odontología	Utilización terapéutica de un anticuerpo monoclonal con actividad antifúngica.	2000-2003	MEC
	Grupo de estudio de la infección fúngica invasora.	2007-2009	Universidad del País Vasco

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS
(continuación)**

Centro y Departamento	Título	Fecha	Financiación
Universidad de Vigo. Departamento Inmunología	Mieloma múltiple y otras gammopatías: de la génesis a la terapéutica.	2003-2006	ISCIII
	Validación del potencial terapéutico de anticuerpos monoclonales humanos dirigidos frente a leucemias y/o linfomas humanos.	2003-2006	Xunta de Galicia
	Coordinación de la línea de funcionalización de nanopartículas con anticuerpos monoclonales.	2006-2010	Programa CONSOLIDER
	Red de animales transgénicos de Galicia.	2006-2007	Xunta de Galicia
Universidad de Alcalá de Henares (UAH). Microbiología y parasitología	Estudio de la esencialidad de los genes de <i>Aspergillus fumigatus</i> responsables del ciclo del glioxílico y transporte de acetil-CoA en el establecimiento de la aspergilosis invasora.	2005-2007	FIS
	Estudio de la deficiencia del transportador de carnitina/acil-carnitina (TCAC) humano empleando como modelo el hongo <i>Aspergillus nidulans</i> .	2004	UAH
Universidad de Alcalá de Henares (UAH). Facultad Medicina	Obtención de anticuerpos monoclonales para la inmunodetección de AM3 en muestras biológicas, para su aplicación en estudios de farmacocinética.	2005	—
Universidad de Alcalá de Henares (UAH). Especialidades médicas	Inhibición inmuoquímica de la trombosis aguda e hiperplasia arteriales mediante anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor de fibrinógeno (GPIIb/III o integrina AIIbB3) humano: análisis molecular morfológico funcional.	1998-2000	—
Universidad de Valladolid. Facultad Ciencias, Bioquímica y Biología Molecular	Líneas de investigación: construcción y caracterización de inmunotoxinas químicas con proteínas tóxicas y anticuerpos. Aislamiento, purificación y caracterización de anticuerpos monoclonales y policlonales.	—	—
Universidad de Oviedo. Grupo de Marcadores y Modelos Experimentales de Infección Neumocócica	Desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-neumolisina para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones neumocócicas.	1992-1995	CICYT

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS
(continuación)**

Centro y Departamento	Título	Fecha	Financiación
Universidad de Oviedo Grupo de Marcadores y Modelos Experimentales de Infección Neumocócica	Detección de neumolisina en sangre y productos biológicos de pacientes con sospecha de infección neumocócica: implicaciones en el diagnóstico precoz y la evolución clínica.	1997-2000	FIS
	Exploración de las propiedades inmunogénicas y protectoras de neumolisina (Ply) y de la proteína A (PpmA) de la superficie del neumococo en la infección humana.	2000-2003	FICYT
	Generación y ensayo de distintas formas de anticuerpos en el desarrollo de inmunosensores voltamperimétricos uni y bianalíticos.	2003-2006	MCyT
	Desarrollo de reactivos y tests genómicos e inmunoanalíticos de alta sensibilidad inmovilizados sobre superficies nanoestructuradas para el diagnóstico rápido de la neumonía adquirida en la comunidad.	—	MCyT
Universidad de Córdoba. Departamento de Biología Celular, Fisiología de Inmunología	Producción de anticuerpos monoclonales frente a receptores de la membrana celular de células del sistema inmune, específicamente células CD8, CD4 y NK.	2001	Plan Regional de Andalucía. Acciones coordinadas
Universidad de Salamanca	Anticuerpos contra los nucleosomas: valor diagnóstico y pronóstico en el Lupus eritematoso sistémico.	2001	Plan de Castilla y León
Universidad Pompeu Fabra	Caracterización del repertorio de receptores de células NK (NKR) implicados en la respuesta al citomegalovirus humano (HCMV).	2005-2007	PN
	Natural Killer cell-mediated anti-viral and anti tumour defence and therapy.	2006-2008	UE
	Análisis de la participación de los receptores de células NK en la respuesta inmunitaria al citomegalovirus humano.	2008-2010	PN
Hospital Regional Universitario Carlos Haya-Málaga. Servicio Neurología	Ensayo clínico con natalizumab.	—	—
	Ensayo clínico con daclizumab.	—	—
	Ensayo clínico con alemtuzumab.	—	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS
(continuación)**

Centro y Departamento	Título	Fecha	Financiación
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Servicio Inmunología	El rastreo automatizado a gran escala (High-Throughput Screening) de anticuerpos monoclonales recombinantes humanos con actividad antiangiogénica.	2002-2004	MCyT
	Células madre terapéuticas: vehículos y factorías de nuevos agentes antiangiogénicos.	2005-2007	MCyT
	Terapia génica antiangiogénica. Generación de anticuerpos monoclonales recombinantes con actividad antiangiogénica para su aplicación en protocolos de terapia génica del cáncer.	2002-2004	FIS
	Diseño y caracterización de una nueva generación de agentes inhibidores de angiogénesis multivalentes y multiespecíficos constituidos por anticuerpo recombinante y oligómeros de colágeno XVIII (Angiobodies).	2005-2007	Fundación De Investigación Médica Mutua Madrileña
	Selección y optimización de anticuerpos recombinantes con utilidad diagnóstica y terapéutica en patologías dependientes de angiogénesis.	—	CAM
Hospital Universitario de la Princesa	Identificación de dianas terapéuticas en síndromes linfoproliferativos crónicos.	—	—
	Desarrollo de anticuerpos monoclonales para terapia de síndromes linfoproliferativos crónicos.	—	—
Hospital Gregorio Marañón	Evaluación de los anticuerpos ANTI-SA-68 y ANTI-SA-50 detectados por ELISA como marcadores de diagnóstico y pronóstico en la artritis reumatoide.	2002	FIS
	Los anticuerpos ANTI-SA, un nuevo marcador diagnóstico y pronóstico de artritis reumatoide: secuenciación, identificación y clonaje de los antígenos SA-68 Y SA-50.	2002	FIS
Hospital Ramón y Cajal	Desarrollo de anticuerpos monoclonales frente a antígenos de diferenciación de leucocitos porcinos.	—	PN
Hospital Clínico San Carlos	Estudio de la reactividad del anticuerpos monoclonal A10 frente a adenocarcinomas de próstata: caracterización del epítipo reconocido y valoración como marcador de factor pronóstico.	—	—
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	Generación de anticuerpos monoclonales humanos frente a antígenos de adhesión leucocitaria para su uso terapéutico en transplante de órganos.	2000	
Hospital de Torrecárdenas	Desarrollo de un proceso de producción de anticuerpos monoclonales basado en la activación del receptor de membrana CD40L.	—	ISCIH

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS
(continuación)**

Centro y Departamento	Título	Fecha	Financiación
Hospital Clínico San Carlos	Efecto del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF-alpha sobre la activación linfocitaria en artritis reumatoide.	—	FIS
Araclon Biotech	Terapia anti-amiloide beta, proteína característica de la enfermedad de Alzheimer.	—	—
Biotherapix SLU	Desarrollo de nuevas tecnologías para terapia celular y molecular. Anticuerpos humanos monoclonales contra HIV-1 y Péptidos Beta amiloide.	2002-2003	PROFIT
	Desarrollo de anticuerpos humanos monoclonales como agentes de terapia y/o diagnóstico contra infecciones virales y enfermedades neurodegenerativas.	2006	CAM
	Producción y caracterización de anticuerpos humanos con potencial terapéutico para el tratamiento de infecciones virales y procesos inflamatorios.	2006	PROFIT
	Desarrollo, producción y caracterización de anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión de origen humano para el tratamiento de la infección del VIH-1	—	—
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CINC). Metaloproteínas de Matriz en Angiogénesis e Inflamación	Caracterización de nuevas funciones de la metaloproteínasa de matriz MT1-MMP en inflamación.	2005-2008	MEC
	Nuevos marcadores moleculares de formación y evolución de placa aterosclerótica: Metaloproteasas de matriz (MT1-MMP y MT4-MMP) y moléculas reguladoras (EMMPRIN).	2007-2010	Fundación Ramón Areces
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CINC). Biología del Óxido Nítrico	Direccionamiento de fibrinolíticos para la profilaxis de enfermedades oclusivas de los vasos sanguíneos.	2005-2007	FIS
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Unidad Anticuerpos Monoclonales	Inmunización genética: producción de anticuerpos monoclonales frente a las proteínas quiméricas PAX3-FKHR, PAX7-FKHR y API2-MALT1.	2005-2008	Fundación Investigación Médica. Mutua Madrileña Automovilística

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS
(continuación)**

Centro y Departamento	Título	Fecha	Financiación
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Unidad Tecnología de Proteínas	Producción de anticuerpos humanos monoclonales para el diagnóstico y/o tratamiento de cáncer de páncreas.	2005-2007	CICYT-PTR1995-0849-OP
	Consorcio para el desarrollo de Tecnologías Avanzadas de Medicina (CDTEAM).	2006-2010	CDTI
	Angiobodies	—	CAM
	Therapeutic synthetic antibodies -binding bodies- against gastrin to treat pancreatic cancer.	—	VI Programa Marco de la UE
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Unidad de inmunopatología del SIDA	Generación de anticuerpos monoclonales humanos neutralizantes de la infección por VIH-1 a partir de pacientes infectados de forma crónica por el VIH-1 que han realizado terapia antiretroviral intermitente.	2001-2004	Fundación FIPSE
	Estudio de inmunogenicidad desarrollo y puesta en marcha de las condiciones de fabricación de un inmunógeno constituido por un virus VIH recombinante para el pulsado de una vacuna terapéutica contra el VIH-1 preparada con células dendríticas.	2005	MEC
	Estudio fase II de utilización de células dendríticas mieloides autólogas como adyuvante celular para una vacuna terapéutica contra el virus de la inmunodeficiencia tipo 1 en pacientes en estadios tempranos de la infección por VIH-1.	2005-2007	Fundación FIPSE
	Desarrollo de nuevas vacunas y viricidas frente al VIH.	2006-2010	VI Programa Marco de la UE
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Servicio Inmunología	Desarrollo de inmunoensayos basados en anticuerpos monoclonales para detectar y cuantificar contaminantes biológicos en el medio ambiente.	2006-2009	CAM
	Mecanismos de opsonización e inmunoadherencia de promastigotes durante las etapas tempranas de la infección por Leishmania.	—	FIS
	Desarrollo de anticuerpos monoclonales frente a <i>Burkholderia mallei</i> y <i>Burkholderia pseudomallei</i> .	2007	Ministerio de Defensa
	Desarrollo de anticuerpos monoclonales frente al lipopolisacárido de <i>Francisella tularensis</i> .	2005-2006	Ministerio de Defensa

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS
(continuación)**

Centro y Departamento	Título	Fecha	Financiación
Centro de Investigación Príncipe Felipe. Biomedicina	GPBP en la organización molecular y supramolecular del antígeno Goodpasture y en la patogenia de glomerulopatías autoinmunes.	2007-2010	MCyT
	GPBP en la patogénesis de la fibrosis tisular asociada a procesos autoinmunes: ensayos terapéuticos en modelos murinos.	2004-2007	MCyT
Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Línea de Hepatología Hepatitis	Utilización de adenovirus recombinantes que expresen ScFv frente a la proteína del core del virus de la hepatitis C como una alternativa terapéutica para combatir la infección causada por el virus de la hepatitis C.	—	ISCIII
Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Línea de terapia Génica desarrollo	Anticuerpos monoclonales agonistas anti-CD137.	—	—
	Búsqueda de nuevos anticuerpos monoclonales estimulantes de la respuesta inmunitaria.	—	—

Tabla 19. Proyectos de investigación españoles relacionados con anticuerpos monoclonales terapéuticos.

Fuente: elaboración propia.

FIS: Fondo de Investigaciones Sanitarias; MEC: Ministerio de Educación y Ciencia; CICYT: Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología; CDTI: Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial; CAM: Comunidad Autónoma de Madrid; MCyT: Ministerio de Ciencia y Tecnología; CNIO: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas; CSIC: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; UE: Unión Europea; PROFIT: Programa de Fomento de la Investigación Tecnológica; FICYT: Fundación para el Fomento en Asturias de la Investigación Científica Aplicada y la Tecnología; UAH: Universidad Alcalá de Henares; CIMA: Centro de Investigación Médica Aplicada; ISCIII: Instituto de Salud Carlos III; CNIO: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas; CNIC: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares; CIB: Centro de Investigaciones Biológicas; IBMB: Instituto de Biología Molecular de Barcelona; CNB: Centro Nacional de Biotecnología; UAB: Universidad Autónoma de Barcelona; PN: Plan Nacional.

Anexo VII. Fichas técnicas correspondientes a grupos de investigación españoles relacionados con Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos

A continuación les presentamos un conjunto de fichas de varios grupos de investigación que en la actualidad trabajan en temas relacionados con Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos. Se trata de unas fichas de carácter general en las que se pretende reflejar los principales retos a los que se enfrentan los investigadores de esta disciplina.

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN Nombre de la institución: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) Investigador: Ignacio Casal</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN Nombre de la institución: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) Investigador: Giovanna Roncador</p>	
Perfil del grupo de investigación		
<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> Química. Biocímica. Biología molecular. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Generación de anticuerpos recombinantes mediante tecnología Phage Display. Producción de anticuerpos en cultivos celulares. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 Doctor. 3 Técnicos.
Proyectos en Mabs		
<ul style="list-style-type: none"> Producción de anticuerpos humanos monoclonales para el diagnóstico y/o tratamiento de cáncer de páncreas". CICYT- PTRL1995-0849-OP. Proyecto CENIT "Consortio para el desarrollo de Tecnologías Avanzadas de Medicina (CDTEAM)". CDTI (CDTI01-05). "Angiobodies". Entidad financiadora CAM, proyectos 2+2 en Biociencias "Therapeutic synthetic antibodies- binding bodies- against gastrin to treat pancreatic cancer". Entidad financiadora: UE- VI Framework Programme- CRAFT. 		<p>Proyectos en Mabs</p> <ul style="list-style-type: none"> "Inmunización genética: producción de anticuerpos monoclonales frente a las proteínas quiméricas PAX3-FKHR, PAX7-FKHR y AP12-WALT1". Fundación Investigación Médica. Mutua Madrileña Automovilística 2005-2008.
Técnicas disponibles		
<ul style="list-style-type: none"> Generación de Bibliotecas de anticuerpos. Tecnología Phage Display. Generación de Mabs en cultivos bacterianos. Generación de Mabs en células animales. Mabs conjugados. Mejora de afinidad de Mabs. Identificación de dianas terapéuticas. Humanización de Mabs. 	<p>Tipos de Mabs generados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Murinos. Quiméricos. Humanizados. Humanos. Fragmentos de anticuerpos. 	<p>Áreas de interés</p> <p>Terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Identificación y validación de dianas terapéuticas. Tratamiento del cáncer. <p>Diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Marcadores tumorales.
Aplicaciones futuras		
<ul style="list-style-type: none"> Continuar desarrollando las líneas actualmente en marcha. 		<p>Tipos de Mabs generados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Murinos. Conejo.
Áreas de interés		
<p>Terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Identificación y validación de dianas terapéuticas. Tratamiento del cáncer. <p>Diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Distintos tipos de cáncer, más concretamente linfomas. 		<p>Aplicaciones futuras</p> <ul style="list-style-type: none"> Mediante el empleo de nuevas tecnologías como la inmunización genética mediante Gene Gun y mediante cDNA desnudo se pretende obtener Mabs más específicos y de una forma más rápida con respecto al método tradicional de inmunización. Obtención de Mabs de conejo que permitirá la detección de epítomos proteicos que hasta ahora han sido históricamente difíciles. Mediante la combinación de estas nuevas tecnologías se podrá conseguir un mejor y más eficiente diagnóstico del cáncer gracias a la mejor detección de dianas.
Perspectivas de las aplicaciones		
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> Identificación y validación de dianas terapéuticas. Diagnóstico temprano del cáncer por técnicas de imagen in vivo. Tratamiento del cáncer. Generación de Mabs conjugados. 	<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> Mejora tecnologías de producción de Mabs. Mejora de la efectividad de los Mabs. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> Identificación y validación de dianas terapéuticas. Tratamiento del cáncer. Mejora de la afinidad de los Mabs. Generación de fragmentos recombinantes. Generación de Mabs conjugados.
Principales retos y necesidades		
<ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de anticuerpos humanos con mayor afinidad. Desarrollo de grandes colecciones de Mabs. Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. Creación de redes y consorcios de colaboración. Mayor cooperación entre grupos de investigación. Tiempo de aprobación del medicamento por parte de las agencias reguladoras. 	<ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de Mabs con mayor afinidad. Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. Mayor cooperación entre grupos de investigación. Tiempo de generación de Mabs. 	<ul style="list-style-type: none"> Colaboración y comunicación entre laboratorios de producción de Mabs (nacionales e internacionales). Creación de redes y consorcios de colaboración. Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa.

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN Nombre de la institución: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Investigador: Alicia García Arroyo</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN Nombre de la institución: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Investigador: Juan Carlos Murciano Fernández</p>		
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. 	<p>Perfil del grupo de investigación</p>		
<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación de dianas terapéuticas. • Direccionamiento de fármacos mediante Mabs. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Química. • Medicina. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs mediante hibridomas. • Identificación de dianas terapéuticas. 	<p>Proyectos en Mabs</p>
<p>Proyectos en Mabs</p>	<p>Patentes (2000-2007)</p> <ul style="list-style-type: none"> • V.R. Muzykantov, J.-C. Murciano, D.B. Cines. "Compositions and Methods for Selective Dissolution of Nascent, Intravascular Blood Clots". US Patent number: 7041,287 B2. May 9, 2006. • V.R. Muzykantov, A.A. Higazi, J.-C. Murciano & D.B. Cines. "Compositions and Methods for Prevention and Treatment of Uncontrolled Formation of Intravascular Fibrin Clots". US Patent number: 6,488,927 B2. December 3, 2002. • V.R. Muzykantov, J.-C. Murciano & D.N. Granger. "Targeting of drugs to the luminal surface of the pulmonary endothelial cells". Australia Patent number: 754,117. February 27, 2003. 		
<p>Técnicas disponibles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mabs conjugados. • Identificación de dianas terapéuticas. • Humanización de Mabs. • Control para su internalización o restricción superficial. • Modificación química de Mabs mismos para conjugar. 	<p>Áreas de interés</p> <p>Terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento enfermedades cardiovasculares. • Tratamiento enfermedades pulmonares. 	<p>Tipos de Mabs generados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Murinos. 	<p>Aplicaciones futuras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares entre ellas la conjugación de drogas con Mabs que necesitan mantenerse en contacto con la circulación sanguínea durante tiempos prolongados, o bien direccionarlas al endotelio afectado. Distinguiamos entre el uso de anticuerpos que reconocen el endotelio pero no son internalizados o los internalizados. • Mabs marcados con agentes de contraste para poder visualizar el endotelio afectado.
<p>Técnicas disponibles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generación de hibridomas. • Identificación de dianas terapéuticas. • Uso de Mabs en modelos de experimentación animal. 	<p>Áreas de interés</p> <p>Terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento artritis reumatoide. • Tratamiento enfermedades cardiovasculares. • Enfermedades inflamatorias en general y enfermedades con componente angiogénico. <p>Diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Búsqueda de biomarcadores solubles de actividad inflamatoria. 	<p>Tipos de Mabs generados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Murinos. 	<p>Aplicaciones futuras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nuestra investigación podría aportar información sobre la función de diversas metaloproteinasas en patología inflamatoria. • El uso de Mabs generados en nuestro grupo puede dar lugar: 1) al desarrollo de ELSAs que puedan detectar formas solubles de dichas proteasas en fluidos que puedan servir como biomarcadores diagnósticos y/o pronósticos de enfermedad y 2) a la identificación de nuevas dianas terapéuticas. • Si los datos obtenidos fueran prometedores, se podría pensar en una fase posterior en la humanización de dichos anticuerpos.
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento enfermedades cardiovasculares. • Humanización de los Mabs. • Generación de Mabs conjugados. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora tecnologías de producción de Mabs. • Generación de fragmentos recombinantes. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento del cáncer. • Tratamiento esclerosis múltiple. • Tratamiento enfermedades pulmonares. • Tratamiento rechazo de trasplantes. • Mejora de la afinidad de los Mabs. • Humanización de los Mabs. • Generación de Mabs conjugados. 	<p>Aplicaciones futuras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento enfermedades cardiovasculares. • Tratamiento enfermedades degenerativas. • Tratamiento enfermedades infecciosas. • Tratamiento VIH. • Tratamiento hepatitis. • Tratamiento enfermedades neurodegenerativas.
<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento enfermedades cardiovasculares. • Tratamiento enfermedades degenerativas. • Tratamiento enfermedades infecciosas. • Tratamiento VIH. • Tratamiento hepatitis. • Tratamiento enfermedades neurodegenerativas. 	<p>Perspectivas de las aplicaciones</p> <p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento enfermedades inflamatorias. <p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento enfermedades neurodegenerativas. <p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora tecnologías de producción de Mabs. 		
<p>Principales retos y necesidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de Mabs humanos. • Combinación de Mabs y otros fármacos. • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. • Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. 			
<p>Principales retos y necesidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creación de redes y consorcios de colaboración. • Mayor cooperación entre grupos de investigación. 			
<p>Principales retos y necesidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de Mabs con mayor afinidad. • Combinación de Mabs y otros fármacos. • Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. 			
<p>Principales retos y necesidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creación de redes y consorcios de colaboración. • Costes de producción asociados a las tecnologías. • Tiempo de aprobación del medicamento por parte de las agencias reguladoras. • Ensayos clínicos costosos. 			

<p align="center"> GRUPO DE INVESTIGACIÓN Nombre de la institución: Instituto de Salud Carlos III, ISCIII Investigador: José Alcami </p>	<p align="center"> GRUPO DE INVESTIGACIÓN Nombre de la institución: Centro Nacional de Microbiología, ISCIII Investigador: Alfredo Toriño García </p>	
<p align="center">Perfil del grupo de investigación</p>	<p align="center">Perfil del grupo de investigación</p>	
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 2 FP II. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 2 Becarios. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación de dianas terapéuticas.
<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bioquímica. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs mediante Hibridomas. • Leishmaniosis. Inmunidad innata. 	
<p align="center">Proyectos en Mabs</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Generación de anticuerpos monoclonales neutralizantes de la infección por VIH-1 a partir de pacientes infectados de forma crónica por el VIH-1 que han realizado terapia antiretroviral intermitente." Fundación FIPSE. 2001-2004. • "Estudio de inmunogenicidad, desarrollo y puesta en marcha de las condiciones de fabricación de un inmunógeno constituido por un virus VIH recombinante para el pulso de una vacuna terapéutica contra el VIH-1 preparada con células dendríticas". MEC. Programa PROFIT. 2005. • "Estudio fase II de utilización de células dendríticas mieloides autólogas como adyuvante celular para una vacuna terapéutica contra el virus de la inmunodeficiencia tipo 1 en pacientes en estadios tempranos de la infección por VIH-1". Fundación FIPSE. 2005-2007. • "Desarrollo de nuevas vacunas y virucidas frente al VIH". Unión Europea. 2006-2010. • Desarrollo, producción y caracterización de anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión de origen humano inhibidoras de la entrada viral, con potencial terapéutico para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1. PROFIT 2007-2008 (colaboración con Biotherapix). 	<p align="center">Proyectos en Mabs</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Desarrollo de inmunosayos basados en anticuerpos monoclonales para detectar y cuantificar contaminantes biológicos en el medio ambiente". Programa MED-VET-NET financiado por la Comunidad de Madrid (2006-2009). • "Mecanismos de opsonización e inmunoadherencia de promastigotes durante las etapas tempranas de la infección por Leishmania". Fondo de Investigaciones Sanitarias. • "Desarrollo de anticuerpos monoclonales frente a <i>Burkholderia mallei</i> y <i>Burkholderia pseudomallei</i>". Programa LADIBIO, Fábrica Nacional La Marañosa (Ministerio de Defensa). • "Desarrollo de anticuerpos monoclonales frente al lipopolisacárido de <i>Francisella tularensis</i>". Programa LADIBIO, Fábrica Nacional La Marañosa (Ministerio de Defensa). 	<p align="center">Patentes (2000-2007)</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Utilización de virus recombinantes en tests de detección de anticuerpos neutralizantes y cribado y caracterización de compuestos con actividad antiviral". No solicitud 200400116. Fecha de prioridad: 10-05-04. Inventores: Alcami, J, Sánchez-Palomino S, García J, González.
<p align="center">Técnicas disponibles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de la capacidad inmunogénica de vacunas frente al VIH. • Titulación de la capacidad neutralizante frente al VIH frente a virus autólogos y heterólogos • Determinación de la actividad antiviral frente al VIH de anticuerpos monoclonales. 	<p align="center">Técnicas disponibles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs mediante tecnología hibridoma. • Mejora de afinidad de Mabs • Mabs conjugados. • Desarrollo de inmunosayos basados en Mabs. 	<p align="center">Patentes (2000-2007)</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Desarrollo de anticuerpos monoclonales frente a <i>Burkholderia mallei</i> y <i>Burkholderia pseudomallei</i>". Programa LADIBIO, Fábrica Nacional La Marañosa (Ministerio de Defensa). • "Desarrollo de anticuerpos monoclonales frente al lipopolisacárido de <i>Francisella tularensis</i>". Programa LADIBIO, Fábrica Nacional La Marañosa (Ministerio de Defensa).
<p align="center">Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patogenia de la infección VIH, mecanismos de latencia, reactivación y entrada viral. • Diseño de vectores vacunales. • Definición de nuevas dianas terapéuticas frente al VIH y linfomas causados por virus linfotropos. 	<p align="center">Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de enfermedades infecciosas • El anticuerpo frente a la histidina decarboxilasa humana se ha comercializado para diagnóstico de mastocitosis. 	<p align="center">Aplicaciones futuras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algunos de nuestros anticuerpos monoclonales pudieran tener interés en el diagnóstico y la terapéutica.
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. 	<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento VIH. 	<p>Medio plazo (10 años)</p>
<p>Principales retos y necesidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. • Mayor cooperación entre grupos de investigación. • Escasez de financiación de proyectos. • Tiempo de generación de Mabs. 	<p>Principales retos y necesidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apoyar la existencia de los pequeños grupos de investigación, ya que generan la "biodiversidad" de temas e ideas en la ciencia. Las grandes redes, hoy de moda, potencian la ciencia de relleno que estudia conceptos científicos dominantes, y son favorecidas, porque facilitan la supervivencia de los laboratorios integrados en las mismas. • Potenciar la cooperación entre grupos de investigación, sin que para ello sea prerequisite pertenecer a una red o capilla. • Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. 	<p>Largo plazo (15 años)</p>

GRUPO DE INVESTIGACIÓN		GRUPO DE INVESTIGACIÓN	
Nombre de la institución: H. U. de la Princesa. Universidad Autónoma de Madrid Investigador: Francisco Sánchez-Madrid		Nombre de la institución: H. U. de la Princesa. Universidad Autónoma de Madrid Investigador: Cecilia Muñoz Calleja	
Perfil del grupo de investigación			
Personal: <ul style="list-style-type: none"> • 5 becarios. • 4 doctores. • 2 FP II. 	Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Bioquímica. • Medicina. 	Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs mediante hibridomas. • Identificación de dianas terapéuticas. 	Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Identificación de dianas terapéuticas. • Investigación de enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs.
Patentes (2000-2007)			
Proyectos en Mabs <ul style="list-style-type: none"> • "Identificación de dianas terapéuticas en síndromes linfoproliferativos crónicos". • "Desarrollo de anticuerpos monoclonales para terapia de síndromes linfoproliferativos crónicos". 	Proyectos en Mabs <ul style="list-style-type: none"> • "Mecanismos reguladores y función polarizada de receptores de adhesión y quimioatracción". PNBFL2005-08435. • "Targeting cell migration in chronic inflammation": 2004-2008. Red de excelencia VI PM MAIN LSHG-CP2003502935. 	Patentes (2000-2007) <ul style="list-style-type: none"> • Solicitud de patente PCT de desarrollo de anticuerpos terapéuticos contra un receptor sobreexpresado en síndromes linfoproliferativos crónicos. 2005. 	Patentes (2000-2007) <ul style="list-style-type: none"> • Patente española 200300252 "Una nueva estrategia de regulación inmune fundamentada en la molécula inducible durante la activación leucocitaria CD69". Licenciada. Solicitud 200302587 por mejora introducida en la patente de invención 200300252. Licenciada. Solicitud PCT/US2004/002864. Licenciada. • Patente española 200400107 "Procedimiento de identificación de los compuestos reguladores de la actividad tubulina desacetilasa de HDAC6 y sus aplicaciones". PCT/ES05/000019. Licenciada. • Patente española 200500953 "Uso de los compuestos agonistas de la actividad tubulina desacetilasa de la proteína HDAC6 en la elaboración de composiciones farmacéuticas, dichas composiciones farmacéuticas y sus aplicaciones en el tratamiento de infecciones virales". PCT/ES2006/000192. • Patente española 200501151 "Una nueva estrategia para la identificación de nuevos compuestos fotoprotectores basada en la prevención de las alteraciones en la activación y migración de células dendríticas tras la exposición solar". PCT/ES2006/000245.
Técnicas disponibles			
Generación de hibridomas. <ul style="list-style-type: none"> • Identificación de dianas terapéuticas. • Humanización de Mabs. 	Tipos de Mabs generados: <ul style="list-style-type: none"> • Murinos. • Humanizados. 	Áreas de interés <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento del cáncer. • Tratamiento artritis reumatoide. • Tratamiento artritis psoriásica. 	Áreas de interés <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento esclerosis múltiple. • Tratamiento artritis reumatoide. • Tratamiento enfermedad de Crohn. • Tratamiento enfermedad pulmonares.
Aplicaciones futuras			
<ul style="list-style-type: none"> • Inmunoterapia de cánceres hematológicos y enfermedades autoinmunes. 	Aplicaciones futuras <ul style="list-style-type: none"> • Identificación de nuevas moléculas como dianas terapéuticas implicadas en enfermedades inflamatorias crónicas. 		
Perspectivas de las aplicaciones			
Corto plazo (5 años): <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. 	Medio plazo (10 años): <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Humanización de los Mabs. 	Largo plazo (15 años): <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento artritis psoriásica. • Humanización de los Mabs. • Generación de fragmentos recombinantes. • Generación de Mabs conjugados. 	Corto plazo (5 años): <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento artritis reumatoide.
Desarrollo de Mabs humanos. <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de Mabs con mayor afinidad. • Desarrollo de grandes colecciones de Mabs. • Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. • Mayor cooperación entre grupos de investigación. 	Costes de producción asociados a las tecnologías. <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de generación de Mabs. • Tiempo de aprobación del medicamento por parte de las agencias reguladoras. • Ensayos clínicos costosos. • Escasez de financiación de proyectos. • Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. 	Desarrollo de Mabs humanos. <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de Mabs con mayor afinidad. • Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. • Escasez de financiación de proyectos. • Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. 	Desarrollo de Mabs humanos. <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de Mabs con mayor afinidad. • Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. • Escasez de financiación de proyectos. • Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa.
Principales retos y necesidades			
<ul style="list-style-type: none"> • Escasez de financiación de proyectos. • Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. • Mayor cooperación entre grupos de investigación. • Tiempo de aprobación del medicamento por parte de las agencias reguladoras. • Ensayos clínicos costosos. • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. 			

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN Nombre de la institución: Ud. Inmunología Molecular, H.U. Puerta de Hierro Investigador: Luis Álvarez-Vallina</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN Nombre de la institución: Aracón Biotech Investigador: Manuel Sarasa</p>		
Perfil del grupo de investigación			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Doctores • 6 Becarios Predoctorales. • 1 Técnico. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Química. • Bioquímica. • Medicina. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs mediante tecnología Display. • Identificación de dianas terapéuticas. 	
Patentes (2000-2007)			
<p>• "Terapia anti-amiloide beta, proteína característica de la enfermedad de Alzheimer".</p>	<p>Proyectos en Mabs</p>	<p>Proyectos en Mabs</p>	<p>Patentes (2000-2007)</p> <ul style="list-style-type: none"> • N. de solicitud: 200202094. Concesión: 26-04-2005. • N. de solicitud: 200301054. Concesión: 06-02-2007. • N. de solicitud: 200403158. Concesión: 06-02-2007. • N. de solicitud: 200403159. Concesión: 06-02-2007.
<p>• "Células madre terapéuticas: vehículos y fábricas de nuevos agentes antiangiogénicos", MEC. Plan Nacional de Biotecnología. BIO2005-04974.</p> <p>• Terapia génica antiangiogénica. Generación y caracterización de anticuerpos monoclonales recombinantes con actividad antiangiogénica para su aplicación en protocolos de terapia génica del cáncer". Fondo de Investigación Sanitaria.</p> <p>• "Diseño y caracterización de una nueva generación de agentes inhibidores de angiogénesis multivalentes y multispecíficos constituidos por anticuerpo recombinante y oligómeros de colágeno XVIII (Angiobodies)". Fundación Mutua Madrileña.</p> <p>• "Selección y optimización de anticuerpos recombinantes con utilidad diagnóstica y terapéutica en patologías dependientes de angiogénesis". Comunidad de Madrid.</p> <p>• Financiación Pública para el desarrollo de Spin-offs.</p>	<p>Técnicas disponibles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generación de bibliotecas de Mabs. • Generación de Mabs en cultivos bacterianos. • Generación de Mabs en células animales. • Mabs conjugados. • Identificación de dianas terapéuticas. • Anticuerpos intracelulares. 	<p>Técnicas disponibles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora de la afinidad de los Mabs. • Mejora de la efectividad de los Mabs. • Humanización. • Generación de fragmentos recombinantes. • Generación de Mabs conjugados. 	<p>Patentes (2000-2007)</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Improvements in or relating to expression of immunogenic substances" (WO 99/12574). • Alvarez-Vallina. L. & Russell, S.J. "Improvements in or relating to regulation of T cell activation" (WO 99/12573). • Alvarez-Vallina, L., Sanz-Alcober, L., Pascual Carrasco, M., Muñoz Carreo, A., González de Mingo, M. & Hernández Salvador, C. "Method for in vitro evaluation of a large scale of biological activity of compounds under relevant physiological or pathological conditions". (PCT/ES02/00327). • Alvarez-Vallina, L., Sánchez-Arévalo Lobo V.J., Cuesta A.M., Sanz L., Compte M. "Multivalent and multispecific angiogenesis inhibitors consisting of antibody fragments and oligomeric forms of collagen XVIII" (PCT/EP2005/011714).
Áreas de interés			
<p>Técnicas disponibles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generación de hibridomas. • Generación de Bibliotecas de Mabs. • Generación de Mabs en células animales. • Generación animal transgénicos. • Modificaciones moleculares. 	<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento de enfermedades degenerativas y neurodegenerativas. • Diagnóstico enfermedad de Alzheimer. 	<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento del cáncer. • Diagnóstico: • Técnicas de Imagen Molecular con fragmentos de Mabs Recombinantes. 	<p>Aplicaciones futuras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico y tratamiento de enfermedades actualmente incurables.
Perspectivas de las aplicaciones			
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento del cáncer, infecciones, hepatitis. • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Humanización de los Mabs. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento enfermedades autoinmunes. • Tratamiento enfermedades degenerativas. 	<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento del cáncer. • Tratamiento enfermedades autoinmunes. • Tratamiento rechazo de trasplantes. • Mejora tecnologías de producción de Mabs. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora de la afinidad de los Mabs. • Mejora de la efectividad de los Mabs. • Humanización. • Generación de fragmentos recombinantes. • Generación de Mabs conjugados.
Principales retos y necesidades			
<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de Mabs con mayor afinidad. • Desarrollo de grandes colecciones de Mabs. • Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor cooperación entre grupos de investigación. • Costes de producción asociados a las tecnologías. • Tiempo de generación de Mabs. • Tiempo de aprobación del medicamento por parte de las agencias reguladoras. • Escasez de financiación de proyectos. • Ensayos clínicos costosos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de Mabs con mayor afinidad. • Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. • Creación de redes y consorcios de colaboración. • Mayor cooperación entre grupos de investigación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de nuevas plataformas de Selección/Optimización del formato (Contextualización). • Desarrollo de técnicas de expresión in situ de Mabs.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN		GRUPO DE INVESTIGACIÓN	
<p>Nombre de la institución: Universidad de Vigo Investigador: África González Fernández</p>		<p>Nombre de la institución: Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) Investigador: I. Melero</p>	
Perfil del grupo de investigación			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Becarios. • 2 Doctores. • 1 Técnico. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs mediante hibridomas. • Generación de Mabs mediante tecnología Display. • Identificación de dianas terapéuticas. 	<p>Formación:</p>	<p>Áreas de experiencia:</p>
Proyectos en Mabs			
<p>• "Generación de anticuerpos monoclonales humanos en animales transgénicos" U.E. (1997-2001).</p> <p>• "Uso de panel de anticuerpos monoclonales humanos para el tratamiento de leucemias y linfomas humanos" MEC (2000-2001).</p> <p>• "Caracterización bioquímica y funcional de anticuerpos monoclonales humanos dirigidos frente a leucocitos humanos" MCT (2001-2002).</p> <p>• "Mieloma múltiple y otras gammopatías: de la génesis a la terapéutica" ISCIII (2003-2006).</p> <p>• "Inmunoterapia: validación del potencial terapéutico de anticuerpos monoclonales humanos dirigidos frente a leucemias y/o linfomas humanos" XUNTA DE GALICIA (2003-2006).</p> <p>• Coordinación de la línea de funcionalización de nanopartículas con anticuerpos monoclonales (Biomedicina) 2006-2010.</p> <p>• Red Ratga: Red de animales transgénicos de Galicia (2006-2007).</p> <p>• Anticuerpos monoclonales frente a dinoflagelados tóxicos marinos.</p> <p>• Anticuerpos monoclonales frente a larvas de mejillón.</p>	<p>Patentes (2000-2007)</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Anticuerpo monoclonal humano SM50/20 que reconoce leucocitos humanos, y su uso en terapia". Nº solicitud: P200001194. Fecha de prioridad: 11-5-2000. • "Anticuerpo monoclonal humano que reconoce específicamente la molécula humana CD69, y su uso en terapia". Nº solicitud: P200100997. Fecha de prioridad: 27-abril-2001. • "Anticuerpos monoclonales de ratón y su aplicación en la identificación específica de larvas en D del mejillón <i>Mytilus galloprovincialis</i>". Nº solicitud: P200300629. Fecha de prioridad: 15-03-2003. 		
Proyectos en Mabs			
<p>• "Generación de hibridomas.</p> <p>• Tecnología Fago Display.</p> <p>• Generación de animales transgénicos.</p> <p>• Mabs conjugados.</p> <p>• Identificación de dianas terapéuticas.</p> <p>• Unión a nanopartículas.</p>	<p>Áreas de interés</p> <p>Terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento del cáncer. • Tratamiento artritis reumatoide. • Tratamiento del rechazo de transplantantes. 		
Aplicaciones futuras			
<p>• Mabs acoplados a fármacos y nanopartículas con finalidad terapéutica.</p> <p>• Caracterización de las dianas reconocidas por muchos de los anticuerpos humanos que hemos generado y que desconocemos.</p> <p>• Comparación de nuestros anticuerpos con otros que se utilizan en terapia actualmente.</p> <p>• Probable cambio de isotipo de IgM a IgG de los anticuerpos anti-CD69 y anti-DR siempre que haya una empresa interesada en los mismos.</p>	<p>Áreas de interés</p> <p>Terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento del cáncer. • Tratamiento hepatitis. 		
Perspectivas de las aplicaciones			
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humanización de los Mabs. • Mejora tecnologías de producción de Mabs. 	<p>Medio plazo (10 años)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento de cáncer. • Tratamiento de artritis reumatoide. 	<p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento rechazo de transplantantes. • Mejora afinidad de los Mabs. 	<p>Largo plazo (15 años)</p>
Principales retos y necesidades			
<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de Mabs humanos. • Combinación de Mabs y otros fármacos. • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. • Mayor cooperación entre grupos de investigación. • Costes de producción asociados a las tecnologías. • Financiación de proyectos mixtos OPS-empresa. • Elevado coste/poca ayuda empresarial y universitaria. • Los Mabs actualmente en el mercado son de grandes farmacéuticas que son las que pueden ostentar el elevado precio de la producción de los mismos. Si las empresas no apuestan por el producto, jamás se sabrá si tiene o no efecto terapéutico. 			

GRUPO DE INVESTIGACIÓN		GRUPO DE INVESTIGACIÓN	
Nombre de la institución: Centro de Investigación Príncipe Felipe Investigador: Juan Saus		Nombre de la institución: Servicio de Producción de Anticuerpos de la Universidad Autónoma de Barcelona (SPA-UAB) Investigador: Paz Martínez Ramírez	
Perfil del grupo de investigación			
Personal: <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 1 Técnico. 	Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs mediante hibridomas. 	Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Bioquímica. 	Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Farmacia. • Biología. • Medicina.
Proyectos en Mabs			
<ul style="list-style-type: none"> • "Detección de antibióticos en producción animal". Ministerio de Educación y Ciencia, convocatoria PETRI2. • "Desarrollo de biosensores para la detección de patógenos basados en técnicas moleculares e inmunoquímicas". Convocatoria proyectos científico-tecnológico singular y de carácter estratégico solicitado en marzo 2007. 	<ul style="list-style-type: none"> • "GGBP en la organización molecular y supramolecular del antígeno Goodpasture y en la patogénesis de glomerulopatas autoinmunes". 	Patentes (2000-2007)	Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs mediante hibridomas. • Identificación de dianas terapéuticas.
Técnicas disponibles			
<ul style="list-style-type: none"> • Generación de hibridomas. 	Tipos de Mabs generados: <ul style="list-style-type: none"> • Murinos. 	Tipos de Mabs generados: <ul style="list-style-type: none"> • Murinos. 	Tipos de Mabs generados: <ul style="list-style-type: none"> • Murinos.
Aplicaciones futuras			
<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos monoclonales murinos para diagnóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunes y degenerativas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunes y degenerativas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunes y degenerativas.
Perspectivas de las aplicaciones			
Corto plazo (5 años): <ul style="list-style-type: none"> • Mejora tecnologías de producción de Mabs. 	Medio plazo (10 años): <ul style="list-style-type: none"> • Inmunización genética. • Mejora de la afinidad de los Mabs. • Mejora de la efectividad de los Mabs. 	Corto plazo (5 años): <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • G-Neftitis mediada por inmunocomplejos. • Mejora tecnologías de producción de Mabs. • Mejora de la afinidad de los Mabs. • Mejora de la efectividad de los Mabs. • Humanización de los Mabs. • Generación de Mabs conjugados. 	Medio plazo (10 años): <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento artritis reumatoide. • Tratamiento artritis psoriásica. • Tratamiento enfermedad de Crohn. • Tratamiento enfermedades neurodegenerativas. • Tratamiento enfermedades neurodegenerativas.
Largo plazo (15 años)	Largo plazo (15 años)	Largo plazo (15 años): <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento esclerosis múltiple. • Tratamiento artritis psoriásica. • Tratamiento enfermedad de Crohn. • Tratamiento enfermedades degenerativas. • Tratamiento enfermedades neurodegenerativas. 	Largo plazo (15 años): <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento esclerosis múltiple.
Principales retos y necesidades			
<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de Mabs humanos. • Desarrollo de grandes colecciones de Mabs. • Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Creación de redes y consorcios de colaboración. • Mayor cooperación entre grupos de investigación. • Costes de producción asociados a las tecnologías. • Tiempo de generación de Mabs. • Escasez de financiación de proyectos. • Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de Mabs humanos. • Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de aprobación del medicamento por parte de las agencias reguladoras. • Ensayos clínicos costosos. • Escasez de financiación de proyectos. • Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN		GRUPO DE INVESTIGACIÓN	
<p>Nombre de la institución: Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco</p> <p>Investigador: José Pontón San Emeterio</p>		<p>Nombre de la institución: Hospital Regional Universitario Carlos Haya - Málaga</p> <p>Investigador: Oscar Fernández y Fernández</p>	
Perfil del grupo de investigación			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Becarios. • 4 Doctores. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Farmacia. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs mediante hibridomas. • Generación de Mabs mediante tecnología Display • Generación de Mabs mediante cultivos celulares. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ensayos clínicos. • Investigación de enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs.
Proyectos en Mabs			
<ul style="list-style-type: none"> • PW99-0033." Utilización terapéutica de un anticuerpo monoclonal con actividad antifúngica. Dirección General de Enseñanza Superior e Investigación Científica". MEC. (1-7-00-1-7-03). • GIU06/56. "Grupo de estudio de la infección fúngica invasora". Universidad de País Vasco. (2007-2009). 			
Técnicas disponibles	Área de interés	Aplicaciones futuras	Áreas de interés
<ul style="list-style-type: none"> • Generación de hibridomas. • Generación de Mabs en células animales. • Mejora de afinidad de Mabs. 	<p>Terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento enfermedades infecciosas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Los ensayos de protección realizados con nuestro anticuerpo monoclonal en ratones con infección sistémica por <i>Candida albicans</i> demuestran que el anticuerpo es protector. En estos momentos estamos intentando conocer las dosis más apropiadas para el tratamiento y su utilidad en otras infecciones por hongos ya sea utilizando el anticuerpo monoclonal solo o en combinación con antifúngicos. 	<p>Técnicas disponibles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia: tratamiento de esclerosis múltiple.
Perspectivas de las aplicaciones	Principales retos y necesidades		
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento rechazo de transplantados. • Mejora tecnologías de producción de Mabs. • Mejora de la afinidad de los Mabs. <p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora de la efectividad de los Mabs. • Humanización de los Mabs. • Generación de fragmentos recombinantes. • Generación de Mabs conjugados. <p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento del cáncer múltiple. • Tratamiento artritis reumatoide. • Tratamiento artritis psoriásica. • Tratamiento enfermedades infecciosas. 	<p>Combinación de Mabs y otros fármacos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. • Ensayos clínicos costosos. • Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. <p>Tiempo de generación de Mabs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de aprobación del medicamento por parte de las agencias reguladoras. • Ensayos clínicos costosos. • Escasez de financiación de proyectos. • Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. <p>Costes de producción asociados a las tecnologías.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escasez de financiación de proyectos. • Creación de redes y consorcios de colaboración. • Mayor cooperación entre grupos de investigación. <p>Creación de redes y consorcios de colaboración.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escasez de financiación de proyectos. • Ensayos clínicos costosos. 		
Aplicaciones futuras	Principales retos y necesidades		
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento esclerosis múltiple. 	<p>Medio plazo (10 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento esclerosis múltiple. <p>Largo plazo (15 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento esclerosis múltiple. 		

GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Nombre de la institución: Universidad de Oviedo
Investigador: Francisco J. Méndez García

GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Nombre de la institución: Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)
Investigador: Leonor Kremer Barón

Perfil del grupo de investigación

Personal:	Formación:	Áreas de experiencia:
<ul style="list-style-type: none"> • 1 Becario. • 2 Doctores. 	<ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Medicina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación de dianas terapéuticas. • Generación de Mabs mediante tecnología Display.

Personal:	Formación:	Áreas de experiencia:
<ul style="list-style-type: none"> • 3 Doctores. • 1 Técnico. • 2 FP II. 	<ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Bioquímica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs mediante hibridomas. • Generación de Mabs mediante tecnología Display. • Interacciones moleculares, biosensores.

Proyectos en Mabs

- "Desarrollo de reactivos y tests genómicos e inmunanalíticos de alta sensibilidad inmovilizados sobre superficies nanoestructuradas para el diagnóstico rápido de la neumonía adquirida en la comunidad". MCYT.

Patentes (2000-2007)

- Actualmente el grupo no tiene patentes, pero ha tenido ya patentados en cesión de productos a diversas marcas europeas. GSK (Bélgica) y en la actualidad en negociaciones, bajo confidencialidad, para cesión de Mabs a empresas europeas y una española.

Proyectos en Mabs

- CIB-CSIC. Mabs frente a proteínas cromosómicas. Caracterización citológica y molecular de regiones heterocromáticas. División celular, desarrollo y diferenciación.
- Hospital de La Princesa. Mabs neutralizantes de receptores de membrana presentes en linfocitos humanos. Caracterización molecular, ensayos de neutralización y diagnóstico. Utilización en terapia anti-tumoral.
- CNB-CSIC. Mabs neutralizantes frente a receptores humanos de quimiocinas. Utilización en enfermedades inflamatorias y terapia anti-tumoral.
- CNB-CSIC. Mabs frente a epítopos fosforilados. Estudios de proliferación celular, señalización por quinasas.
- CBMSO-CSIC. Mabs frente a proteínas del citoesqueleto y proteínas integrales de membrana. Transporte intracelular y secreción. Caracterización de marcadores tumorales.

Patentes (2000-2007)

- "Monoclonal antibodies binding human growth hormone (hGH)" Inventores: Yngve Elof Hansson; Leonor Kremer Barón; Jose Mario Mellado (+2). Solicitante: PHARMACIA SPAIN SA; CSIC. Publicación: US6716594 - 2004-04-06.
- "Method for determining cytokine receptor activation by the use of an antibody" Inventores: Carlos Martínez Alonso; José Mario Mellado; Leonor Kremer Barón; José Miguel Rodríguez-Frade. Solicitante: PHARMACIA SPAIN SA; CSIC. Publicación: US2003077663 - 2003-04-24.

Técnicas disponibles

- Generación de Mabs en cultivos bacterianos.
- Generación de derivados de Mabs orientados para su inmovilización.
- Mejora de afinidad de Mabs.
- Identificación de dianas terapéuticas.

Áreas de interés

- Terapia:**
- Identificación y validación de dianas terapéuticas.
 - Tratamiento enfermedades infecciosas.
- Diagnóstico:**
- Infecciones respiratorias por antígenos bacterianos en orina.

Aplicaciones futuras

- Inmunización pasiva en pacientes graves no susceptibles de generar anticuerpos, mejora del diagnóstico rápido mediante la generación de genes e inmunosensores, especialmente en enfermedades graves causadas por bacterias comunes, a través de elementos proteicos y genómicos que se eliminan por la orina.

Técnicas disponibles

- Generación de hibridomas.
- Tecnología Fago-Display.
- Generación de Mabs en células animales.
- Mabs conjugados.
- Mejora de afinidad de Mabs.
- Producción Mabs bivalentes.

Áreas de interés

- Terapia:**
- Identificación y validación de dianas terapéuticas.
 - Tratamiento del cáncer.
 - Tratamiento enfermedad de Crohn.
- Diagnóstico:**
- Enfermedades inflamatorias.
 - Tumores.
 - Infecciones por virus, hongos y nemátodos.

Aplicaciones futuras

- Mabs frente a diferentes antígenos: azúcares, péptidos, proteínas, células y organismos.
- Aplicación amplia: investigación básica, preclínica y ensayos de diagnóstico.
- Evaluación de la capacidad de determinados Mabs de inhibir el desarrollo de tumores humanos, utilizando modelos animales.

Perspectivas de las aplicaciones

Corto plazo (5 años):	Medio plazo (10 años):	Largo plazo (15 años):
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento enfermedades infecciosas. • Generación de fragmentos recombinantes. • Fragmentos de Mabs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Mejora de la afinidad de los Mabs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Humanización de los Mabs.

Corto plazo (5 años):	Medio plazo (10 años):	Largo plazo (15 años):
<ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento del cáncer. • Mejora tecnologías de producción de Mabs. • Mejora de la afinidad de los Mabs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de la efectividad de los Mabs. • Humanización de los Mabs. • Generación de fragmentos recombinantes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de tumores.

Corto plazo (5 años):	Medio plazo (10 años):	Largo plazo (15 años):
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento enfermedades infecciosas. • Generación de fragmentos recombinantes. • Fragmentos de Mabs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento enfermedad de Crohn. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de tumores.

Principales retos y necesidades

- Desarrollo de Mabs humanos.
- Desarrollo de Mabs con mayor afinidad.
- Combinación de Mabs y otros fármacos.
- Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs.
- Creación de redes y consorcios de colaboración.
- Mayor cooperación entre grupos de investigación.

- Costes de producción asociados a las tecnologías.
- Tiempo de generación de Mabs.
- Ensayos clínicos costosos.
- Escasez de financiación de proyectos.
- Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa.
- Consideración de que la generación de Mabs y su aplicación a la terapia y diagnóstico son elementos muy a tener en cuenta como temas prioritarios en política científica.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN		GRUPO DE INVESTIGACIÓN	
Nombre de la institución: Centro Nacional de Biotecnología CNB-CSIC Investigador: Luis Angel Fernández Herrero		Nombre de la institución: Centro de Investigaciones Biológicas, CIB-CSIC Investigador: Angel Luis Corbi López	
Perfil del grupo de investigación			
Personal:	Formación:	Áreas de experiencia:	Formación:
Proyectos en Mabs			
<ul style="list-style-type: none"> "Angiobodies: selección y optimización de anticuerpos recombinantes con utilidad diagnóstica y terapéutica en patología dependientes de angiogénesis". CAM. 	<ul style="list-style-type: none"> "Microorganismo productor de anticuerpos, elementos necesarios para su obtención, anticuerpos así producidos, composiciones terapéuticas y sus aplicaciones". Nº de solicitud: 200700644. País de prioridad: España. Fecha de prioridad: 12 marzo 2007. Titular: C.S.I.C. "Microorganismo productor de proteínas S-S funcionalmente activasen su citoplasma, su procedimiento de obtención, elementos necesarios para dicho procedimiento y sus aplicaciones". Nº de solicitud: 200402690. País de prioridad: España. Fecha de prioridad: noviembre 2004. Titular: C.S.I.C. Empresa que la está explotando: Microbionta SL. "Generación de adhesión específica en bacterias gramnegativas mediante el anclaje de monodominios de inmunoglobulinas en su superficie con autotransportadores". Nº de solicitud: 200400073. País de prioridad: España. Fecha de prioridad: enero 2004. Titular: C.S.I.C. Extensiones: UE, EE.UU., Canadá y Japón. Empresa que la está explotando: Microbionta SL. "Sistema para la producción de proteínas dimericas basado en el sistema de transporte de hemolisina de <i>Escherichia coli</i>". Nº de solicitud: 200301830. País de prioridad: España. Fecha de prioridad: Julio 2003. Titular: C.S.I.C. Extensiones: UE, EE.UU., Canadá y Japón. Empresa que la está explotando: Microbionta SL. 	<ul style="list-style-type: none"> Generación de anticuerpos monoclonales frente a moléculas de interés inmunológico, y especialmente frente a potenciales receptores de patógenos y lectinas implicadas en captación de antígeno por células presentadoras de antígeno. 	Proyectos en Mabs
Técnicas disponibles			
<ul style="list-style-type: none"> Generación de Bibliotecas de Mabs. Tecnología Fago Display. Generación de Mabs en cultivos bacterianos. Mejora de afinidad de Mabs. Desarrollo de nuevos sistemas de expresión en <i>E. coli</i>. 	Técnicas disponibles	Áreas de interés	Aplicaciones futuras
<ul style="list-style-type: none"> Tipos de Mabs generados: <ul style="list-style-type: none"> Anticuerpos recombinantes de camello VHH. Murinos. Fragmentos de anticuerpos. 	<ul style="list-style-type: none"> Adhesión bacteriana específica a líneas celulares tumorales mediada por adhesinas recombinantes basadas en anticuerpos VHH. Inyección de anticuerpos recombinantes VHH a células humanas empleando bacterias. 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia: <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento del cáncer. Tratamiento enfermedades infecciosas. 	<ul style="list-style-type: none"> Empieo de los anticuerpos generados en la caracterización funcional de células presentadoras de antígeno en el sistema inmunitario. Empieo de los anticuerpos generados para vehiculización de antígenos en protocolos de vacunación.
<ul style="list-style-type: none"> Corto plazo (5 años): <ul style="list-style-type: none"> Mejora tecnologías de producción de Mabs. Mejora de la afinidad de los Mabs. Generación de fragmentos recombinantes. 	<ul style="list-style-type: none"> Medio plazo (10 años): <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento enfermedades infecciosas. 	<ul style="list-style-type: none"> Largo plazo (15 años): <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento del cáncer. 	<ul style="list-style-type: none"> Caracterización fenotípica de células del sistema inmune y potencial aplicabilidad en protocolos de vacunación.
<ul style="list-style-type: none"> Corto plazo (5 años): <ul style="list-style-type: none"> Mejora tecnologías de producción de Mabs. Mejora de la afinidad de los Mabs. Generación de fragmentos recombinantes. 	<ul style="list-style-type: none"> Medio plazo (10 años): <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento enfermedades infecciosas. Tratamiento hepatitis. 	<ul style="list-style-type: none"> Corto plazo (5 años): <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento enfermedades infecciosas. Tratamiento hepatitis. 	<ul style="list-style-type: none"> Caracterización fenotípica de células del sistema inmune y potencial aplicabilidad en protocolos de vacunación.
Perspectivas de las aplicaciones			
<ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de Mabs conjugados. Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. Mayor cooperación entre grupos de investigación. 	<ul style="list-style-type: none"> Ensayos clínicos costosos. Escasez de financiación de proyectos. Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. 	<ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de Mabs humanos. Desarrollo de grandes colecciones de Mabs. Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. Creación de redes y consorcios de colaboración. 	<ul style="list-style-type: none"> Empieo de los anticuerpos generados en la caracterización funcional de células presentadoras de antígeno en el sistema inmunitario. Empieo de los anticuerpos generados para vehiculización de antígenos en protocolos de vacunación.
Principales retos y necesidades			
<ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de Mabs conjugados. Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. Mayor cooperación entre grupos de investigación. 	<ul style="list-style-type: none"> Ensayos clínicos costosos. Escasez de financiación de proyectos. Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. 	<ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de Mabs humanos. Desarrollo de grandes colecciones de Mabs. Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. Creación de redes y consorcios de colaboración. 	<ul style="list-style-type: none"> Empieo de los anticuerpos generados en la caracterización funcional de células presentadoras de antígeno en el sistema inmunitario. Empieo de los anticuerpos generados para vehiculización de antígenos en protocolos de vacunación.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN		GRUPO DE INVESTIGACIÓN	
Nombre de la institución: Centro de Investigaciones Biológicas CIB, CSIC Investigador: Carmelo Bernabeu Quirante		Nombre de la institución: Centro de Investigaciones Biológicas CIB, CSIC Investigador: Augusto Silva	
Perfil del grupo de investigación			
Personal: <ul style="list-style-type: none"> • 1. Becario. • 1. Doctor. • 1. Técnico. 	Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Farmacia. • Biología. 	Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. 	Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs mediante hibridomas. • Generación de Mabs mediante cultivos celulares. • Identificación de dianas terapéuticas.
Proyectos en Mabs <ul style="list-style-type: none"> • "Estudios sobre endogлина, un co-receptor de TGF-beta implicado en la patología humana": 2004-2007. Ministerio de Educación y Ciencia. 		Proyectos en Mabs <ul style="list-style-type: none"> • Proyecto Plan Nacional SA F06-48262 • Proyecto FRONTERA CSIC. Marcaje de los MoAbs reconociendo células progenitoras neurales con nanopartículas. • RETICS: Red de Terapia Celular. Nodo Alicante-Murcia-Madrid. Uso de anticuerpos en terapia celular y medicina regenerativa. 	
Patentes (2000-2007) <ul style="list-style-type: none"> • Tres contratos de licencia de tres hibridomas con: Chemicon, Intern., USA; Santa Cruz, CA, USA; e Immunostep, Salamanca. 		Patentes (2000-2007) <ul style="list-style-type: none"> • En generación. 	
Técnicas disponibles			
Tipos de Mabs generados: <ul style="list-style-type: none"> • Murinos. • Proteínas de fusión con fragmentos Fc de IgG humana. • Identificación de dianas terapéuticas. 	Tipos de Mabs generados: <ul style="list-style-type: none"> • Murinos. • Hámster. 	Tipos de Mabs generados: <ul style="list-style-type: none"> • Murinos. • Hámster. 	
Áreas de interés <p>Terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento del cáncer. • Tratamiento artritis reumatoide. <p>Diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. 		Áreas de interés <p>Terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento del cáncer. • Tratamiento de esclerosis múltiple. • Tratamiento de enfermedades degenerativas. • Tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. <p>Diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad residual del cáncer. 	
Aplicaciones futuras <ul style="list-style-type: none"> • Existen evidencias de que los anticuerpos reconocidos por varios nuestro laboratorio y actualmente con contrato de licencia en varias empresas, tienen potencial terapéutico. • Utilización de anticuerpos monoclonales para poner a punto la detección en plasma/suero de biomarcadores de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. 		Aplicaciones futuras <ul style="list-style-type: none"> • Mabs frente a células madre específicas de tejido y frente a células madre del cáncer. Utilidad: selección de células progenitoras utilizables en terapia regenerativa, detección de nichos de células progenitoras en tejidos, detección de células madre del cáncer en tumores sólidos, eliminación de estas células mediante anticuerpos, identificación del antígeno, para ser usado como diana terapéutica. • Empresas interesadas o la posibilidad de participar en Planes con empresas del tipo PROFIT y similares. Participaría en una empresa (spin-off), para la generación de nuevos Mabs, a un determinado nivel, a negociar. 	
Perspectivas de las aplicaciones			
Corto plazo (5 años): <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento del cáncer. 	Medio plazo (10 años): <ul style="list-style-type: none"> • Generación de fragmentos recombinantes. • Generación de Mabs conjugados. 	Corto plazo (5 años): <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento del cáncer. 	Medio plazo (10 años): <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento del cáncer. • Tratamiento de enfermedades degenerativas. • Mejora afinidad de los Mabs. • Mejora de la efectividad de los Mabs. • Humanización de Mabs.
Largo plazo (15 años): <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento enfermedades cardiovasculares. 	Largo plazo (15 años) <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de dianas terapéuticas. • Tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. • Mejora afinidad de los Mabs. • Mejora de la efectividad de los Mabs. • Humanización de Mabs. 		
Principales retos y necesidades			
<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de fragmentos recombinantes. • Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. • Escasez de financiación de proyectos. 		<ul style="list-style-type: none"> • Mayor cooperación entre grupos de investigación. • Costes de producción asociados a las tecnologías. • Tiempo de generación de Mabs. • Escasez de financiación de proyectos. • Financiación de proyectos mixtos OPI-S-empresa. • Creación de redes y consorcios de colaboración. 	

GRUPO DE INVESTIGACIÓN		GRUPO DE INVESTIGACIÓN	
Nombre de la institución: Instituto de Química Física, CSIC		Nombre de la institución: Biotherapix SLU	
Investigador: José González Rodríguez		Investigador: José Luis Torán	
Perfil del grupo de investigación			
Personal:	Formación:	Áreas de experiencia:	Formación:
	<ul style="list-style-type: none"> • Bioquímica. • Medicina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs en cultivos celulares. • Identificación de dianas terapéuticas. • Investigación de enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Química. • Bioquímica.
Proyectos en Mabs			
<ul style="list-style-type: none"> • SAF, MEC. • Frontera, CSIC. 		<ul style="list-style-type: none"> • Vacine. Europe (EP1371660); US (20040106105); Japan (P2004248664); Israel (IL156434); Canada CA2430259; Brasil (BR0302029). • Vaccine comprising an antibody capable of binding to gp120 protein from HIV; New Zealand: (NZ526512). • Antibodies, peptides and vaccines against HIV-1 virus: (Australia)AU2003240866; PCT W003106496. • Anticuerpos humanos con capacidad de unión al péptido beta-amiloide y sus aplicaciones (ES) P200500733. • Human antibodies with beta-amyloid peptide-binding capacity and their applications: A novel isolated specific binding member that recognizes an epitope on amyloid 1-42; useful for diagnosing or treating Alzheimer disease. (WO) WO103116. • Moléculas mono o bifuncionales con capacidad de unión a receptores acoplados a proteínas G (P2.006000834). 	
Proyectos en Mabs			
<ul style="list-style-type: none"> • "Desarrollo de nuevas tecnologías para terapia celular y molecular. Anticuerpos humanos monoclonales contra HIV-1 y Péptido Beta amiloide". • "Desarrollo de anticuerpos humanos monoclonales como agentes de terapia y/o diagnóstico contra infecciones virales y enfermedades neurodegenerativas". • "Producción y caracterización de anticuerpos humanos con potencial terapéutico para el tratamiento de infecciones virales y procesos inflamatorios". • "Desarrollo, producción y caracterización de anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión de origen humano para el tratamiento de la infección del VIH-1". 			
Proyectos en Mabs			
Técnicas disponibles		Áreas de interés	
<ul style="list-style-type: none"> • Generación de hibridomas. • Generación de Bibliotecas de Mabs. • Tecnología Fago Display. • Tecnología bacterial Display. • Generación de Mabs en cultivos bacterianos. • Generación de Mabs en células animales. • Mejora de afinidad de Mabs. • Identificación de dianas terapéuticas. • Humanización de Mabs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento del cáncer, artritis reumatoide, enfermedades degenerativas, pulmonares, infecciosas, VIH y enfermedades neurodegenerativas. • Diagnóstico: VIH y enfermedad de Alzheimer. 		
Técnicas disponibles		Aplicaciones futuras	
<ul style="list-style-type: none"> • Generación de hibridomas. • Tecnología Fago Display. • Generación de Mabs en cultivos bacterianos. • Generación de Mabs en células animales. • Identificación de epítopos; anticuerpos como portadores de sondas espectroscópicas de alta afinidad y especificidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento terapéutico mediante inmunización pasiva para el HIV. • Tratamiento profiláctico de la infección por HIV. • Tratamiento terapéutico para enfermedades inflamatorias y de enfermedad de Alzheimer. • Diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer mediante Mabs e imagen. 		
Perspectivas de las aplicaciones			
Corto plazo (5 años):	Medio plazo (10 años):	Largo plazo (15 años):	Largo plazo (15 años):
<ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Tratamiento de: cáncer, enfermedades pulmonares, infecciosas, hepatitis, VIH y neurodegenerativas. • Mejora de la afinidad de los Mabs. • Mejora de la efectividad de los Mabs. • Humanización de los Mabs. • Generación de fragmentos de Mabs recombinantes. • Generación de Mabs conjugados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Mejora de la afinidad de los Mabs. • Generación de Mabs conjugados. • Mejora tecnologías de producción de Mabs. • Generación de fragmentos recombinantes. • Minifragmentos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento artritis psoriásica y enfermedad de Crohn. 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Mejora tecnologías de producción de Mabs. • Mejora de la afinidad de los Mabs. • Generación de fragmentos recombinantes. • Minifragmentos.
Principales retos y necesidades			
<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de grandes colecciones de Mabs. • Combinación de Mabs y otros fármacos. • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. • Creación de redes y consorcios de colaboración. 		<ul style="list-style-type: none"> • Mayor cooperación entre grupos de investigación. • Costes de producción asociados a las tecnologías. • Ensayos clínicos costosos. • Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. 	
Técnicas disponibles		Áreas de interés	
<ul style="list-style-type: none"> • Generación de hibridomas. • Tecnología Fago Display. • Diagnóstico: a distintos niveles de organización biológica <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (desde moléculas en disolución y célula viva hasta animal completo) mediante múltiples tecnologías (inmunoquímicas, inmunocitoquímicas, espectroscópicas, microespectroscópicas, OCT, técnicas endoscópicas, etc) para obtener información sobre concentración, distribución, estructura, interacciones y dinámica molecular del componente molecular de interés, base de su función y regulación funcional en los fenómenos fisiológicos y patológicos de interés. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipos de Mabs generados: <ul style="list-style-type: none"> • Murinos. • Fragmentos de anticuerpos. • Vih de camelidos. • Química de proteínas, bioquímica física de interacciones y dinámica de membrana. • Identificación de epítopos; anticuerpos como portadores de sondas espectroscópicas de alta afinidad y especificidad. 		
Técnicas disponibles		Aplic. futuras	
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de enfermedades cardiovasculares: trombosis. • Diagnóstico: a distintos niveles de organización biológica <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (desde moléculas en disolución y célula viva hasta animal completo) mediante múltiples tecnologías (inmunoquímicas, inmunocitoquímicas, espectroscópicas, microespectroscópicas, OCT, técnicas endoscópicas, etc) para obtener información sobre concentración, distribución, estructura, interacciones y dinámica molecular del componente molecular de interés, base de su función y regulación funcional en los fenómenos fisiológicos y patológicos de interés. 	<ul style="list-style-type: none"> • Florecimiento de la biofísica clínica. • Utilización de minifragmentos de anticuerpos. • Se requiere más investigación básica a distintos niveles de organización biológica sobre componentes moleculares responsables de los fenómenos fisiológicos y patológicos de interés para saber de qué modo actuar. 		
Principales retos y necesidades			
<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de grandes colecciones de Mabs. • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. • Creación de redes y consorcios de colaboración. 		<ul style="list-style-type: none"> • Mayor cooperación entre grupos de investigación. • Costes de producción asociados a las tecnologías. • Tiempo de generación de Mabs. • Escasez de financiación de proyectos. • Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa. • Necesidad del estudio complementario de estructura de proteínas. 	



GRUPO DE INVESTIGACIÓN	
Nombre de la institución: Universidad Pompeu Fabra (DCEXS) Investigador: Miguel López-Botet	
Perfil del grupo de investigación	
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 Becarios • 2 Doctores • 1 Técnico. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generación de Mabs mediante hibridomas. • Identificación de dianas terapéuticas.
Proyectos en Mabs	
<ul style="list-style-type: none"> • Caracterización del repertorio de receptores de células NK (NKR) implicados en la respuesta al citomegalovirus humano (HCMV). (Plan Nacional I+D 2005-2007). • Natural Killer cell mediated anti viral and anti tumour defence and therapy. Marie Curie Research Training Network, 2006-2008. • Análisis de la participación de los receptores de células NK en la respuesta inmunitaria al citomegalovirus humano (Plan Nacional I+D 2008-2010). 	
Técnicas disponibles	
<p>Tipos de Mabs generados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Murinos. 	<p>Terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. <p>Diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmuno/ fenotipo.
Áreas de interés	
<p>Aplicaciones futuras</p> <ul style="list-style-type: none"> • A lo largo de los últimos 15 años el grupo ha desarrollado anticuerpos monoclonales específicos para diferentes receptores leucocitarios que han permitido en algunos casos su caracterización molecular y funcional. Los reactivos se distribuyen libremente a otros laboratorios para investigación. Por otra parte se han establecido convenios de licencia para la comercialización de anticuerpos monoclonales con importantes empresas gestionados por la Fundación General de la UAM y el Servicio de Investigación de la UPF. 	
Perspectivas de las aplicaciones	
<p>Corto plazo (5 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación y validación de dianas terapéuticas. • Aplicaciones diagnósticas. 	<p>Medio plazo (10 años)</p>
<p>Largo plazo (15 años)</p>	
Principales retos y necesidades	
<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de grandes colecciones de Mabs. • Mayor investigación en dianas específicas de las enfermedades. • Necesidad de investigación básica en las enfermedades susceptibles de ser tratadas con Mabs. • Creación de redes y consorcios de colaboración. • Costes de producción asociados a las tecnologías. • Tiempo de aprobación del medicamento por parte de las agencias reguladoras. • Financiación de proyectos mixtos OPS-empresa. • Dificultades en la validación de ensayos preclínicos. 	



Genoma España



Orense, 69, planta 2ª
28020 Madrid
Teléfono: 91 449 12 50
Fax: 91 571 54 89
www.gen-es.org



ESTEVE

