

USO INMUNBIOTECNOLÓGICO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER

IMMUNE BIOTECHNOLOGICAL USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES FOR CANCER THERAPY

Mariana Cristina Leal-Alcázar e Isaac Zahuantitla-Razo

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Biológicas

Licenciatura en Biotecnología

marilea2703@gmail.com

isaac_zr@outlook.com

Resumen

La amplia investigación en cáncer ha ocasionado el desarrollo de terapias más específicas contra las células tumorales. Los anticuerpos monoclonales son proteínas recombinantes altamente específicas producidas por la fusión de linfocitos B y mielomas. Reconocen y se unen a antígenos, por lo cual se han aplicado al área de biología, biotecnología, inmunoterapia y ciencias de la salud. Se han utilizado anticuerpos monoclonales para desarrollar terapias contra el cáncer debido a su capacidad de inhibir señales que conducen a vías para el crecimiento de un tumor o la inducción de respuestas hacia la destrucción de células tumorales. Esta aplicación se conoce como inmunobiotecnología. La aplicación potencial de los anticuerpos monoclonales ha producido tres generaciones que han evolucionado continuamente para mejorar su efectividad, propiciando que la tecnología de los anticuerpos monoclonales sea una de las mayores áreas de crecimiento en la farmacéutica y la biotecnología. Recientemente,

el desarrollo de anticuerpos monoclonales se ha enfocado en los tipos de cáncer más comunes en la población.

Palabras clave: Inmunobiología, Anticuerpos Monoclonales, Tratamiento, Cáncer

Abstract

Extensive research in cancer has led to the development of more specific therapies against tumor cells. Monoclonal antibodies are highly specific recombinant proteins, produced by the fusion of B lymphocytes and myelomas. They can recognize and bind to antigens, so they have been applied to the areas of biology, biotechnology, immunotherapy, and health sciences. Monoclonal antibodies have been used to develop cancer therapies because they can inhibit signals for tumor growth and induce responses towards the destruction of tumor cells. This application is known as immunobiotechnology. The potential application of monoclonal antibodies has produced three generations of these proteins, which have continuously evolved to improve their effectiveness, making this type of technology one of the greatest areas of development in pharmacy and biotechnology. Recently, the development of monoclonal antibodies has been focused on the most common types of cancer in people.

Keywords: Immunobiotechnology, Monoclonal Antibodies, Treatment, Cancer

Introducción

La búsqueda de tratamientos contra el cáncer ha ocasionado el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales desde 1983, cuando se predijo que un mayor avance para el tratamiento de esta enfermedad daría como resultado el desarrollo de agentes con alta especificidad contra las células tumorales (Oldham, Dillman, Cancer y Beach, 2017).

En primer lugar, se conoce a los anticuerpos monoclonales (mAbs, por su abreviatura en inglés) como un grupo de proteínas recombinantes altamente específicas que se producen por células idénticas del hibridoma (Immunology, 2016), las cuales se han utilizado en diferentes áreas como la biología celular, la biotecnología, la inmunología y las ciencias de la salud. Los anticuerpos por sí mismos funcionan como agentes

vitales para la inmunidad contra numerosos microorganismos u otros agentes de enfermedades. Los mAbs pueden clasificarse dependiendo de sus diferentes “objetivos” entre los cuales están aquellos que son células asesinas de tumores, inhibidores de puntos de control inmunitario, modificadores del entorno del tumor o inductores de autoinmunidad (Geskin, 2015).

El papel que han tomado en el campo de la oncología se refiere a la capacidad de inhibir señales que conducen a vías para el crecimiento de un tumor y de inducir respuestas hacia la destrucción de las células tumorales. Actualmente, se ha alcanzado un alto desarrollo en el campo al contar con 21 anticuerpos monoclonales registrados, donde 6 de ellos han sido aprobados para el tratamiento del cáncer (Liu, 2014).

Los anticuerpos monoclonales han sido desarrollados para aplicaciones terapéuticas bajo la técnica del hibridoma, la cual utiliza la fusión de linfocitos B y mieloma por medio de la presencia de glicol polietileno como agente de fusión, produciendo anticuerpos específicos para un antígeno

único (Immunology, 2016). En 1975, se consiguió esta fusión por vez primera y se le llamó hibridoma, el cual representa una fuente continua de anticuerpos (Guerra y Guerra, 2008). Este mismo en conjunto con una toxina ha dado la pauta también para la investigación de antígenos tumorales.

Estos fármacos brindan grandes perspectivas basadas en la especificidad, sensibilidad y reproducibilidad a diferencia de otros anticuerpos llamados policlonales (Guerra y Guerra, 2008); por lo tanto, su uso se ha dirigido a las áreas de la salud y el diagnóstico clínico, además de tener gran repercusión en la biotecnología, generando junto con otras técnicas, la biotecnología aplicada a la inmunología, llamada Inmunobiotecnología.

A lo largo de este artículo, se discutirá la importancia de la técnica de los anticuerpos monoclonales como parte de la inmunobiotecnología, con especial hincapié en su uso de tratamientos contra el cáncer, su descubrimiento y su inclusión en la biotecnología.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos desempeñan un papel importante para los mecanismos de defensa contra numerosas enfermedades por diversos agentes. Estos mecanismos existen en diferentes

isoformas dependiendo de la región de unión, entre los cuales están IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Los anticuerpos cuentan con dos sitios de unión al antígeno, fragmentos Fabs y fragmentos Fc.

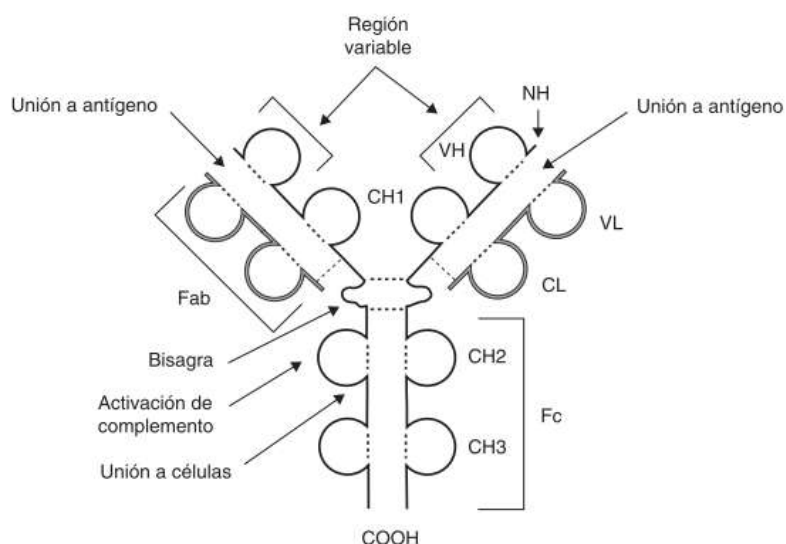


Figura 1. La estructura de un anticuerpo monoclonal tiene cuatro cadenas idénticas, dos ligeras y dos pesadas, unidas por puentes de disulfuro y forman una estructura similar a una Y. Imagen tomada de Merino, 2011.

Sus funciones son de reconocimiento y unión a antígenos, gracias a los extremos amino-terminales de sus cadenas, y una función efectora, gracias al extremo C-terminal de las cadenas pesadas (Merino, 2011).

Son reconocidos por las células del sistema inmunológico a través de su parte Fc (Fragmento cristizable), específicamente de su receptor FcR. Esta interacción FcR con un anticuerpo lleva señales para inducir distintos mecanismos de defensa como la

citotoxicidad dependiente de anticuerpos, fagocitosis y degranulación, entre otros (Mora y Rosales, 2009).

La importancia del fragmento Fc radica en la conexión de anticuerpos a mecanismos inmunes para la unión de los receptores Fcy en las células asesinas naturales. Estas células actúan por un mecanismo conocido como citotoxicidad dependiente de anticuerpos a través de la estimulación de las regiones conocidas como ITAM

(Mora y Rosales, 2009). Éstas se expresan por un receptor FcγRIIIA, el cual reconoce las moléculas IgG unidas a una célula infectada y esta interacción causa la lisis celular a través de la liberación de enzimas como las granzimas y la perforina, que entran a la célula infectada y producen su apoptosis (muerte programada) (Shuptrine, Surana y Weiner, 2012).

La técnica del hibridoma ha sido desarrollada en los últimos años utilizando tecnologías de hibridoma de ratón. Esta técnica, descrita por Saeed *et al.* (2016), explica el uso de la fusión de linfocitos B y mieloma para la producción de células del hibridoma, las cuales secretan mAbs específicos para un antígeno (Immunology, 2016). Las células B se fusionan con el mieloma en presencia de un agente de fusión, glicol polietileno, dando como resultado anticuerpos altamente específicos para usarse en vastas aplicaciones terapéuticas.

A partir de aquí, surge la idea en el campo oncológico de la administración de anticuerpos monoclonales específicos en diferentes células tumorales para inducir la citotoxicidad

dependiente de anticuerpos, además de otras técnicas de inhibición de proliferación y metástasis (Mora y Rosales, 2009). La propia unión del anticuerpo monoclonal al antígeno puede bloquear los receptores de la membrana celular, unirse a factores presentes en el suero y evitar su unión a los receptores, o inducir señales intracelulares. Las consecuencias finales de estas interacciones son variadas y han encontrado aplicación en diferentes áreas (Merino, 2011). Aparte de los tratamientos contra el cáncer, el gran uso potencial que presentan los anticuerpos monoclonales ha permitido su aplicación en otras áreas de la medicina como la cardiología, cirugía cardiotorácica, cirugía de trasplantes, dermatología, gastroenterología, hematología, neurología, oncología, oftalmología y reumatología. La aplicación potencial de las terapias con anticuerpos monoclonales sólo tiene como límite nuestra comprensión de las patologías (Rodgers y Chou, 2016).

Historia de los anticuerpos monoclonales

El descubrimiento del uso de esta técnica llevado a cabo por Cesar Milstein

y Georges Kohler en 1975 abrió una nueva brecha para la oncología. Con la investigación de la fusión de mielomas, se decidió fusionar estos con células B, creando anticuerpos con un simple agente determinante. La clave de aquel trabajo se fundamentó en tres principios: la producción nata de anticuerpos por parte de las células B, los linfocitos específicos a los inmunógenos y las células B convertidas en líneas celulares que secreten inmunoglobulinas (Ribatti, 2014).

En 1980, se desarrolló el primer anticuerpo de murina de primera generación utilizado para el tratamiento de rechazo de órganos. Sin embargo, surgieron problemas al asociar la murina con reacciones alérgicas y de rechazo por parte de anticuerpos natos, siendo este problema uno de los principales en esta técnica.

Con la búsqueda para contrarrestar los efectos, se desarrollaron anticuerpos monoclonales

de segunda generación conocidos como “quimera” (ratón-humano) y otros siendo humanizados (Rodgers y Chou, 2016). De este avance, surge el primer anticuerpo monoclonal aceptado en 1997 para el tratamiento terapéutico conocido como Rituximab. Resultado de la combinación de ingeniería genética e hibridoma, este fármaco se ha convertido en el más vendido en el área oncológica para el tratamiento de linfomas y leucemia (Scott, Allison y Wolchok, 2012).

El gran avance en la técnica derivó en la tercera generación de anticuerpos totalmente humanizados mediante técnicas de ingeniería genética para, así, obtener el primer mAb humanizado: Adalimumab, que actúa como factor de necrosis antitumoral y fue aprobado en 2002 para diferentes tratamientos como la artritis y la enfermedad de Crohn (Rodgers y Chou, 2016).

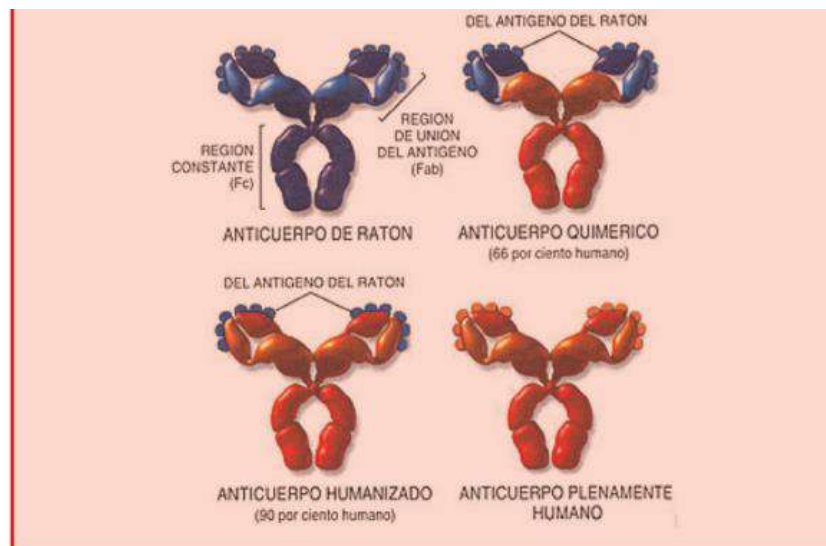


Figura 2. Evolución estructural de los anticuerpos monoclonales. Imagen tomada de (Ramos y Poza, 2011).

Para el año 2007, se reportaron seis anticuerpos monoclonales realizados por las técnicas de conjugación, humanización o quimera, cambiando la manera en que se trataba al cáncer y brindando terapias biológicas más específicas y efectivas, lo cual contrarrestó el tratamiento tradicional de químicos aplicados no específicos (Scott *et al.*, 2012).

Inmunobiología y cáncer

La generación de vacunas, fármacos, tratamientos y pruebas diagnósticas han sido resultado de la ciencia multidisciplinaria llamada biotecnología, la cual ha tenido un efecto directo en el desarrollo de la inmunología. A la fusión de estas áreas se

le conoce como inmunobiología (Guerra y Guerra, 2008).

La biotecnología ha representado una fuente de tratamientos contra el cáncer cada vez más utilizada, ya que hasta 2011 estaban reportados 16 productos terapéuticos contra el cáncer, entre los que están el interferón, la interleucina-2, la eritropoyetina, el factor estimulador de colonias, la vacuna de virus de papiloma, la vacuna celular contra el cáncer de próstata y otros 10 anticuerpos monoclonales (Dávila, 2011).

Por sí sola, la generación de la inmunoterapia marcó una nueva forma de tratar el cáncer, que es una de las principales causas de muerte alrededor del mundo, para potenciar el sistema

inmunológico. La inmunoterapia se originó del descubrimiento de un receptor proteico en las células T por James Allison, quien mostró cómo los anticuerpos contra el receptor lograban eliminar tumores en ratones (Cousin-Frankel, 2013).

La inmunoterapia del cáncer se ha enfocado en la creación de diferentes tratamientos con la finalidad de potenciar la especificidad del sistema inmunológico, así como aprovechar las herramientas citotóxicas naturales del organismo. A lo largo de los años, se han desarrollado la técnica de anticuerpos monoclonales, vacunas contra el cáncer y la transferencia de células asesinas naturales (*Natural Killer*) y de proteínas recombinantes (Topalian, Weiner y Pardoll, 2011).

Desde la creación de la empresa biotecnológica Medarex en 1999, el

desarrollo entre las dos disciplinas, inmunología y biotecnología, tuvo como consecuencia una tasa alta de sobrevivientes de cáncer avanzado y, actualmente, se busca la creación de anticuerpos monoclonales con menos efectos adversos y el diseño de nuevos fármacos y vacunas.

La biotecnología ha desarrollado procesos para la creación de anticuerpos a gran escala, por ejemplo, la principal forma de producción es por medio de líneas celulares hospederas de mamíferos, entre las que están las células de mieloma murino NS0, células humanas PER.C[®] y células de ovario de hámster chino (CHO) (Li *et al.*, 2017). Sin embargo, la principal línea celular para la producción de anticuerpos monoclonales es por medio de células de ovario de hámster chino (CHO).

Tabla 1. Lista selecta de anticuerpos aprobados y producidos en células CHO (Li *et al.*, 2017).

Producto	Indicación	Compañía productora	Primera aprobación en EUA
Rituximab (Rituxan TM)	Leucemia Linfocítica Crónica	Genentech (Roche), Biogen Idec	1997
Trastuzumab (Herceptin TM)	Cáncer de mama	Genentech (Roche)	1998
Alemtuzumab (Campath TM)	Leucemia Linfocítica Crónica	Genzyme	2001
Omalizumab (Xolair TM)	Asma alérgica	Genentech (Roche)	2003
Bevacizumab (Avastin TM)	Cáncer colorrectal	Genentech (Roche)	2004
Panitumumab (Vectibix TM)	Cáncer colorrectal	Amgen	2006
Tocilizumab (Actemra TM)	Artritis Reumatoide	Chugai/Roche	2010

El rituximab, primer anticuerpo monoclonal, produce una mejor interacción y destrucción de los tumores por parte de las células asesinas naturales (Teo, Chew y Phipps, 2016).

El alemtuzumab es capaz de destruir células T y su antígeno diana es el CD52, que causa la lisis de los linfocitos, primeros anticuerpos sometidos a humanización (Teo *et al.*, 2016).

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular, neutralizándolo y provocando una regresión de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo el crecimiento del tumor (Montes-Vera, Garrido-Acosta, Anguiano-Robledo, Sánchez-Navarrete y Pérez-Cruz, 2013).

Tratamientos oncológicos desarrollados con anticuerpos monoclonales

Se han desarrollado diversos anticuerpos con fines terapéuticos para estimular la respuesta autoinmune antitumoral, entre los cuales existen varios usados en oncología. Los anticuerpos pueden eliminar un tumor a través de diversos mecanismos tales como perturbación de la señalización del tumor, activación de citotoxicidad dependiente de anticuerpos, citotoxicidad dependiente de complemento e inducción de la inmunidad adaptativa (Shuptrine *et al.*, 2012).

Según Eisenbeis y Grau (2012), se puede explicar el mecanismo de acción de forma general como una inducción y concentración de los mecanismos de defensa propios del huésped, la neutralización de sustancias biológicamente activas y el deterioro de las vías intracelulares específicas, lo cual da como resultado una respuesta inmune orientada o dirigida hacia el objetivo, una proliferación tumoral reducida y una mayor eficacia de radio o quimioterapia.

Uno de los principales mAbs utilizados es el rituximab, una de las terapias contra el cáncer con mayor tasa

de éxito dirigida al tratamiento del antígeno de células B CD20 expresado en linfomas. Este anticuerpo quimera se une al antígeno en la superficie de ambos tipos de células B con una respuesta altamente rápida de lisis tumoral (Neves y Kwok, 2015). Actualmente, sin embargo, se cuenta con otras alternativas como el trastuzumab, utilizado para el tratamiento de cáncer de seno y dirigido al dominio extracelular de la proteína HER-2 sumamente expresada en este padecimiento.

La citotoxicidad es una de las propiedades más utilizadas en el campo de la oncología, derivándose en dos tipos. El primer tipo es la citotoxicidad dependiente de complemento, donde una cascada proteica actúa para lisar proteínas foráneas a través de la formación de un complejo de ataque de membrana, al llevarse a cabo la unión de anticuerpos, tal como con el rituximab, que se dirige a CD20 e inhibe su internalización, potenciando al mismo tiempo el ensamblaje de sus receptores. Otro fármaco desarrollado con la misma técnica y que ha presentado resultados favorables es el ofatumumab, el cual induce de manera considerable la

citotoxicidad dependiente de complemento, matando las células B del linfoma (Shuptrine *et al.*, 2012). El segundo tipo de citotoxicidad es la activación del mecanismo de citotoxicidad dependiente de anticuerpos, donde los anticuerpos, trastuzumab y rituximab, inducen lisis directa a la célula tumoral.

Por otro lado, en los últimos años también se ha prestado atención al desarrollo de combinaciones de anticuerpos monoclonales como terapia, basándose en que distintos tumores tienen más de una vía de señalización trabajando de manera no regulada. Al combinarlos es posible bloquear dos vías, lo cual resulta en un efecto sinérgico contra el crecimiento tumoral, considerando que no presentan una toxicidad significativa y no existen interacciones entre los fármacos. Con esta técnica, se han investigado aproximadamente 25 combinaciones diferentes, de las cuales 20 se han enfocado en tumores sólidos y enfermedades hematológicas (Henricks, Schellens, Huitema y Beijnen, 2015).

A lo largo del desarrollo de estudios a nivel molecular, se han

iniciado tratamientos a nivel de anticuerpos monoclonales inmunomoduladores, a nivel de señales de control, conocidas como “controles inmunitarios”, hasta llegar a la regulación a nivel de señalización (Berman *et al.*, 2015).

El uso combinado de tratamientos con anticuerpos monoclonales junto con terapias tumorales existentes puede generar un efecto duradero y eficaz contra el cáncer; sin embargo, para que haya un óptimo funcionamiento de los tratamientos inmunoterapéuticos, el sistema inmunitario del individuo no debe estar muy débil. También se recomienda que la aplicación de estos tratamientos se realice antes de que el cáncer se haya vuelto resistente al sistema inmunitario (Panda *et al.*, 2017).

A pesar de los beneficios que aportan los anticuerpos monoclonales, también se han registrado algunos efectos secundarios que producen sus tratamientos, entre los cuales están fiebre, malestar general y cefaleas debido a la respuesta inmune deseada que produce una secreción de citocinas proinflamatorias. Además, el anticuerpo

que se une al tejido no neoplásico puede interferir con los procesos fisiológicos y la inducción de respuestas autoinmunes (Eisenbeis y Grau, 2012).

Perspectivas oncológicas de la inmunobiotecnología

El desarrollo de anticuerpos monoclonales es una de las áreas de mayor crecimiento en las industrias biotecnológica y farmacéutica, siendo el periodo 2003-2004 cuando alcanzaron 48% de incremento y su mercado un valor de 10,300 millones de dólares (Machado y Téllez, 2006). Según Dávila (2011), en el mundo hay aproximadamente 600 productos biotecnológicos en desarrollo para el tratamiento contra el cáncer.

El desarrollo de esta tecnología en conjunto con técnicas de ingeniería genética y recombinación ha abierto una brecha muy grande a una nueva perspectiva para tratamientos contra el cáncer más allá de lo tradicional y ha demostrado resultados alentadores. Aún queda mucho trabajo por hacer sobre el desarrollo de estos tratamientos ya que, según Dávila (2011), los productos de la biotecnología para el tratamiento del cáncer todavía están lejos de lograr el

impacto que logró la insulina en el tratamiento de la diabetes, pero las evidencias científicas de que eso es posible comienzan a aparecer.

La aplicación de inmunoterapia para el cáncer también ha generado nuevos desafíos e ideas en el área de la biotecnología, ha buscado expandirse y especializarse en técnicas como la personalización de la inmunoterapia ya que, para 2017, los estudios se habían enfocado en objetivos públicos de tipos de cáncer común entre la población, sin llevar a cabo mayores investigaciones en la alternativa de personalizar los anticuerpos a un paciente específico (Bethune y Joglekar, 2017).

Conclusiones

Los anticuerpos monoclonales como parte del desarrollo de la inmunoterapia contra el cáncer han ofrecido a la comunidad oncológica una nueva alternativa para resolver el problema de la baja especificidad de los tratamientos tradicionales contra la enfermedad, brindando como solución la potenciación del propio sistema inmunológico del paciente para la respuesta contra la formación de células tumorales.

Amplias investigaciones condujeron al descubrimiento de los mAbs en los años 70 hasta llegar a modificaciones, con ayuda de la ingeniería genética, que han derivado en anticuerpos “humanizados” y “quimera”, buscando contrarrestar los efectos adversos de auto-inmunidad que ataquen al fármaco.

En años recientes, la perspectiva ha cambiado no sólo a limitar su uso individual, sino también su uso en conjunto con técnicas tradicionales como la quimioterapia o la radioterapia, o incluso su uso entre los mismos fármacos. Estudios sobre la reacción en pacientes con diferentes tipos de cáncer han brindado resultados alentadores para la medicina y la inmunobiotecnología en la actualidad.

La investigación relacionada con estos fármacos es ampliamente conocida entre la comunidad científica y se sabe que es un tema que implica mucha investigación futura para revelar nuevas incógnitas que brinden nuevos panoramas a dicha comunidad científica.

Agradecimientos

Deseamos agradecer a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por permitirnos estudiar la licenciatura multidisciplinaria en biotecnología, lo cual hace posible que llevemos a cabo este tipo de trabajos de investigación. Asimismo, expresamos nuestro agradecimiento al Doctor Enrique González Vergara por brindarnos las herramientas y el apoyo necesarios en la redacción del presente trabajo.

Referencias

Berman, D., Korman, A., Peck, R., Feltquate, D., Lonberg, N. y Canetta, R. (2015). The

- development of immunomodulatory monoclonal antibodies as a new therapeutic modality for cancer: The Bristol-Myers Squibb experience. *Pharmacology and Therapeutics*, 148, 132-153. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.11.017>
- Bethune, M. T. y Joglekar, A. V. (2017). Personalized T cell-mediated cancer immunotherapy: progress and challenges. *Current Opinion in Biotechnology*, 48, 142-152. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.03.024>
- Couzin-Frankel, J. (2013). Cancer Immunotherapy. *Science*, 342(6165), 1432-1433. <https://doi.org/10.1126/science.342.6165.1432>
- Dávila, A. L. (2011). El espacio de la biotecnología en el control del cáncer: oportunidades y desafíos en Cuba The place of biotechnology in the control of cancer: opportunities and challenges in Cuba, 37, 661-674.
- Eisenbeis, A. M. y Grau, S. J. (2012). Monoclonal antibodies and Fc fragments for treating solid tumors. *Biologics: Targets and Therapy*, 6, 13-20. <https://doi.org/10.2147/BTT.S19955>
- Et, A. (2006). Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas Monoclonal antibodies: physical development and therapeutic perspectives, 186-197.
- Geskin, L. J. (2015). Monoclonal Antibodies. Cutaneous lymphoma. Antibody therapy. Antibody conjugates. Clinical trials. *Dermatologic Clinics*, 33(4), 777-786. <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.05.015>
- Guerra, R. S. T. y Guerra, P. T. (2008). Artículo de revisión. Impacto de la biotecnología en la inmunología, 10(39), 92-101.
- Henricks, L. M., Schellens, J. H. M., Huitema, A. D. R. y Beijnen, J. H. (2015). The use of combinations of monoclonal antibodies in clinical oncology. *Cancer Treatment Reviews*, 41(10), 859-867. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.10.008>
- Immunology, M. O. J. (2016). Advances in Monoclonal Antibodies Production and Cancer Therapy, 3(4), 4-8. <https://doi.org/10.15406/moji.2016.03.00099>
- Li, F., Vijayasankaran, N., Shen, A. Y., Kiss, R., Li, F., Vijayasankaran, N., ... Amanullah, A.

- (2017). Cell culture processes for monoclonal antibody production Cell culture processes for monoclonal antibody production, 862(Noviembre).
<https://doi.org/10.4161/mabs.2.5.12720>
- Liu, J. K. H. (2014). The history of monoclonal antibody development—Progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of Medicine and Surgery*, 3(4), 113-116. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2014.09.001>
- Merino, A. G. (2011). Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos, 26(5).
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.005>
- Montes-Vera, M. R., Garrido-Acosta, O., Anguiano-Robledo, L., Sánchez-Navarrete, J. y Pérez-Cruz, E. (2013). Aspectos farmacocinéticos del bevacizumab, 80(1), 73-78.
- Mora, N. y Rosales, C. (2009). Funciones de receptores Fc en mecanismos de defensa y regulación inmunológica. *Revista de Investigacion Clinica*, 61(4), 313-326.
- Neves, H. y Kwok, H. F. (2015). Recent advances in the field of anti-cancer immunotherapy. *BBACLI*, 3, 280-288. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.04.001>
- Oldham, R. K., Dillman, R. O., Cancer, H. y Beach, N. (2017). Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy: 25 Years of Progress, 26(11), 1774-1777.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.7438>
- Panda, A. K., Bose, S., Sarkar, T., Roy, D., Chakraborty, D., Chakraborty, S., ... Sa, G. (2017). Cancer-immune therapy: restoration of immune response in cancer by immune cell modulation. *Nucleus (India)*, 60(2), 93-109.
<https://doi.org/10.1007/s13237-017-0194-7>
- Ribatti, D. (2014). From the discovery of monoclonal antibodies to their therapeutic application: An historical reappraisal. *Immunology Letters*, 161(1), 96-99.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.05.010>
- Rodgers, K. R. y Chou, R. C. (2016). Therapeutic monoclonal antibodies and derivatives: Historical perspectives and future directions. *Biotechnology Advances*, 34(6), 1149-1158. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.07.004>
- Scott, A. M., Allison, J. P. y Wolchok, J. D. (2012). Monoclonal antibodies in cancer

therapy. *Cancer Immunity*, 12(Mayo), 14. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70006-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70006-2)

Shuptrine, C. W., Surana, R. y Weiner, L. M. (2012). Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 22(1), 3-13.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.12.009>

Teo, E. C. Yuan, Chew, Y. y Phipps, C. (2016). A review of monoclonal antibody therapies in lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 97(Agosto de 2015), 72-84.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.08.014>

Topalian, S. L., Weiner, G. J. y Pardoll, D. M. (2011). Cancer immunotherapy comes of age. *Journal of Clinical Oncology*, 29(36), 4828-4836.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0899>