

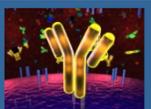
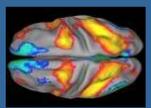
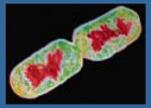
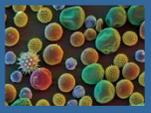
¿Sabías que...?

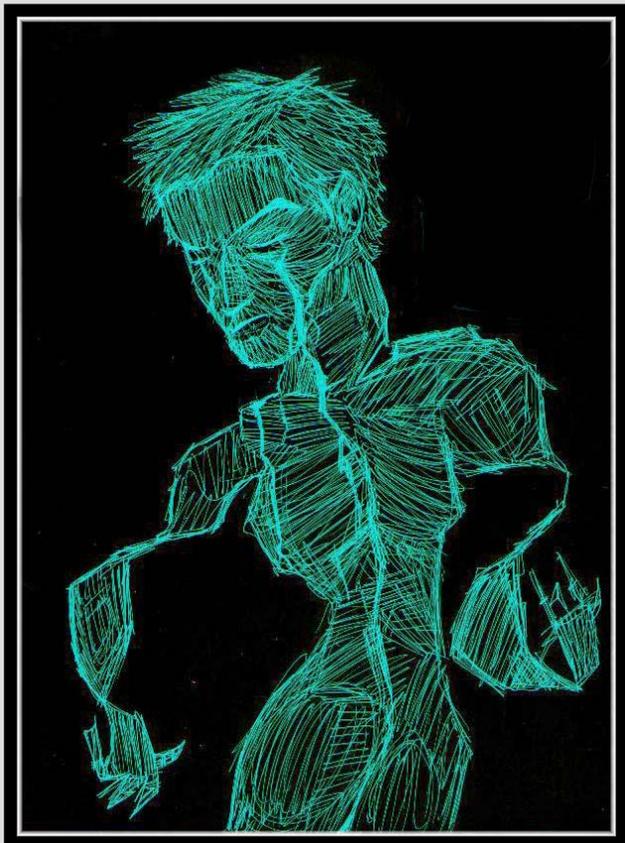
Una aproximación a la
utilidad de la Ciencia

● *¿Sabías que el descubrimiento de los Anticuerpos Monoclonales ha contribuido al Diagnóstico y Tratamiento de un gran número de Enfermedades?*

M^a José Feito Castellano

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I
Universidad Complutense de Madrid

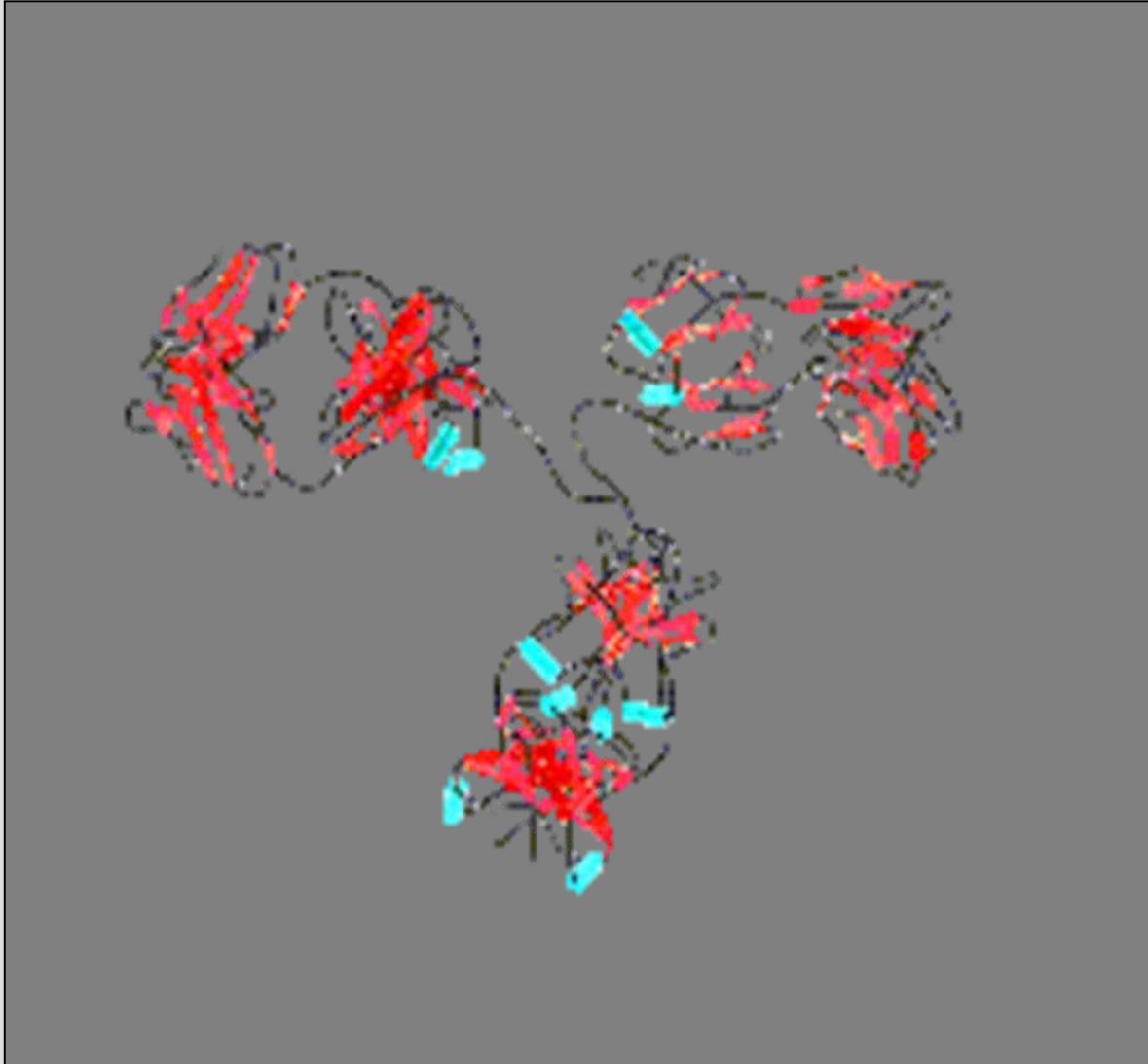




¿QUÉ SON LOS ANTICUERPOS?



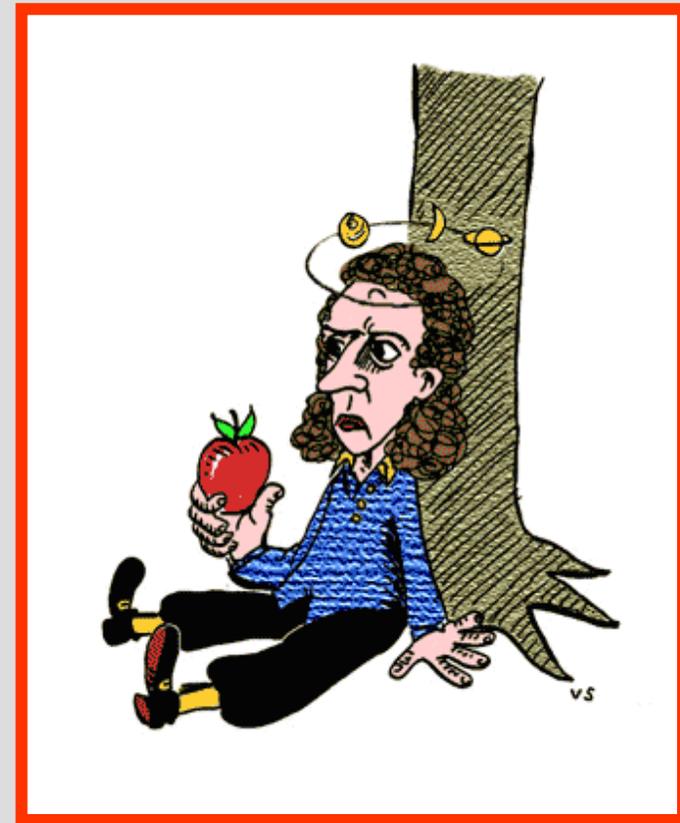
Anticuerpos: Inmunoglobulinas producidas por Linfocitos B





NEWTON Y LA LEY DE GRAVEDAD

¿ ?



"PENSAR"

"DISCURRIR"



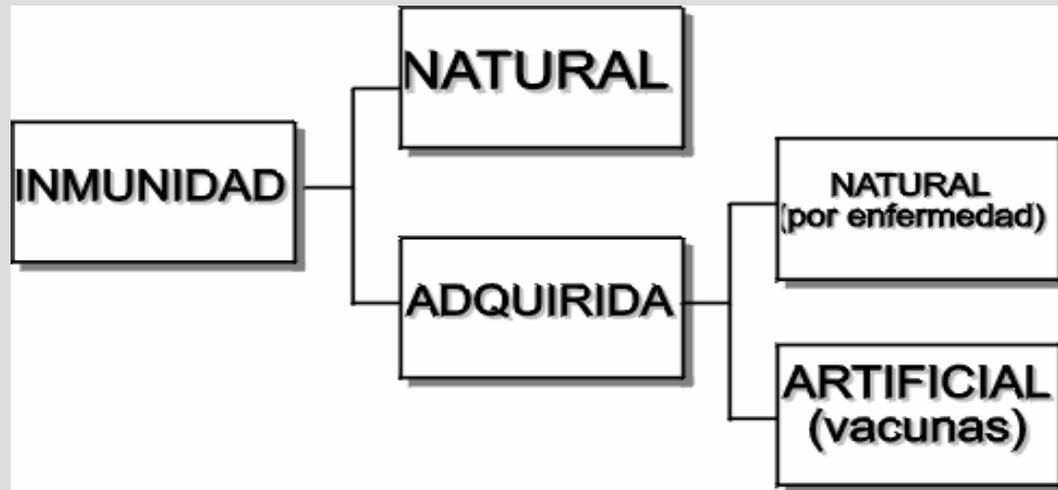
"CURIOSIDAD"

"OBSERVACIÓN"

¿Qué es y Cómo funciona el Sistema Inmune?

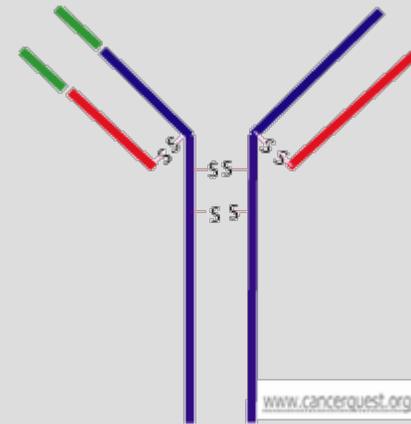
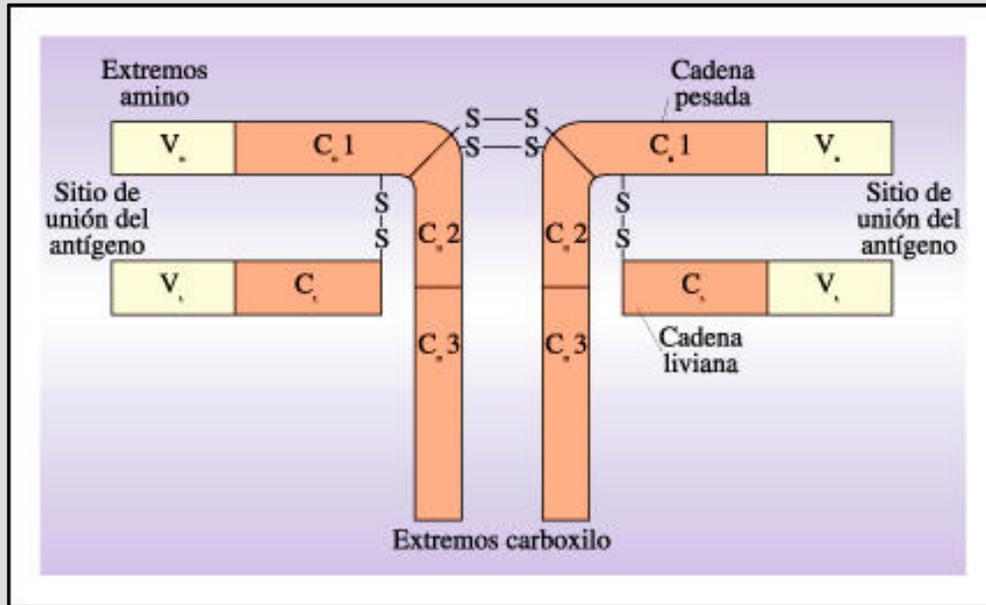
El sistema inmunitario (SI) protege al organismo de una amplia variedad de agentes infecciosos (bacterias, hongos, parásitos y virus)

**Especificidad
y
Memoria**



Privilegio: "estar libre"

¿Qué es un Anticuerpo?



Son moléculas que produce nuestro organismo (proteínas), para defenderse frente a otras substancias, organismos, o células ajenas a él que puedan resultar nocivas.

TIPOS DE RESPUESTA INMUNOLOGICA

INMUNIDAD HUMORAL: ANTICUERPOS
INMUNIDAD CELULAR: CÉLULAS

TIPOS DE CÉLULAS

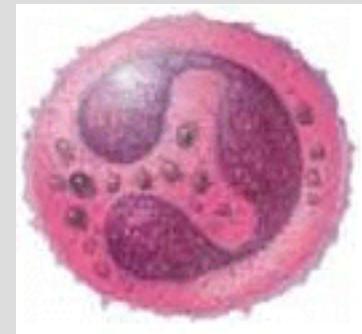
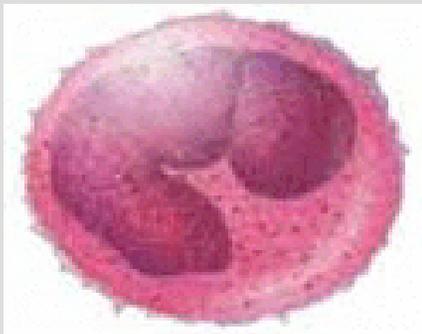
LEUCOCITOS: {
LIFOCITOS B Y T
FAGOCITOS:



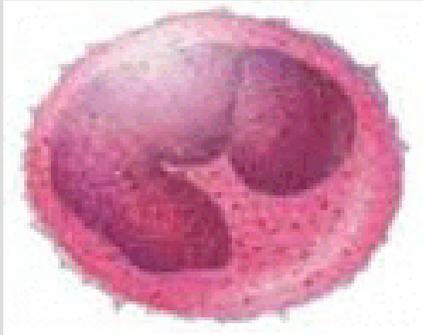
MONOCITOS

MACRÓFAGOS

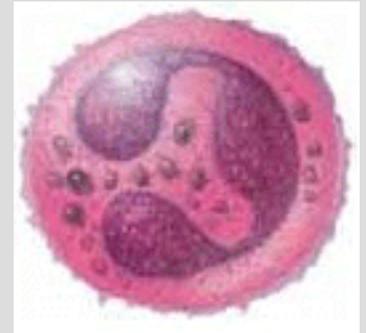
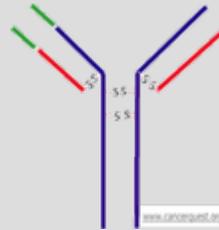
NEUTROFILOS



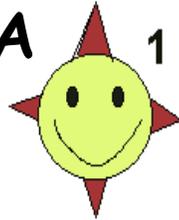
¿CÓMO FUNCIONA EL SISTEMA INMUNE?



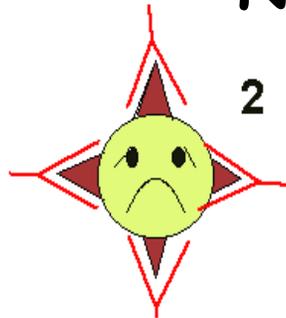
FAGOCITOS



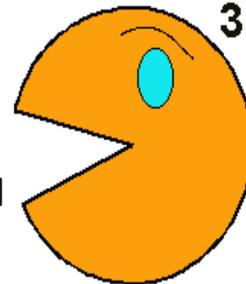
BACTERIA



NEUTRALIZACIÓN



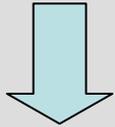
OPSONIZACIÓN



**REACCIONES CITOTÓXICAS
APOPTOSIS CELULAR**



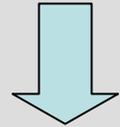
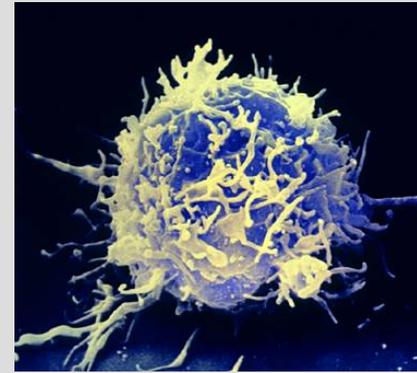
Célula B



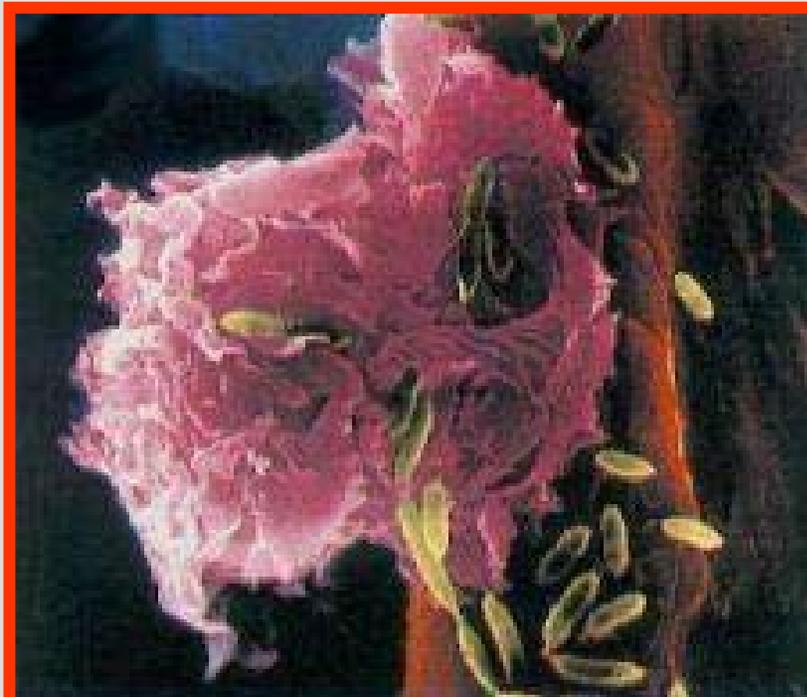
ANTICUERPOS

Los linfocitos B y T están programados genéticamente para ser capaces de reconocer específicamente a un determinado Ag.

Célula T



CD4 **CD8**



MACRÓFAGO FAGOCITANDO BACTERIAS

*Ayudar a cél B (Ab)

*Reconocer y destruir patógenos

*Calidad de la respuesta Inmune

SISTEMA INMUNE FUERTE

SALUD



SISTEMA INMUNE DÉBIL

ENFERMEDAD

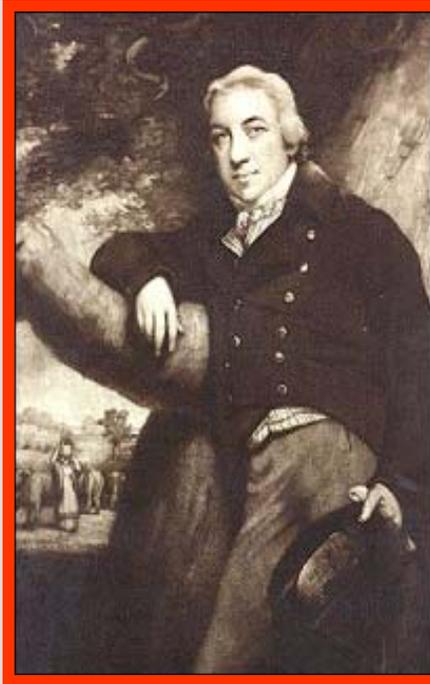


ANTIBIOTICOS Y/O VACUNAS

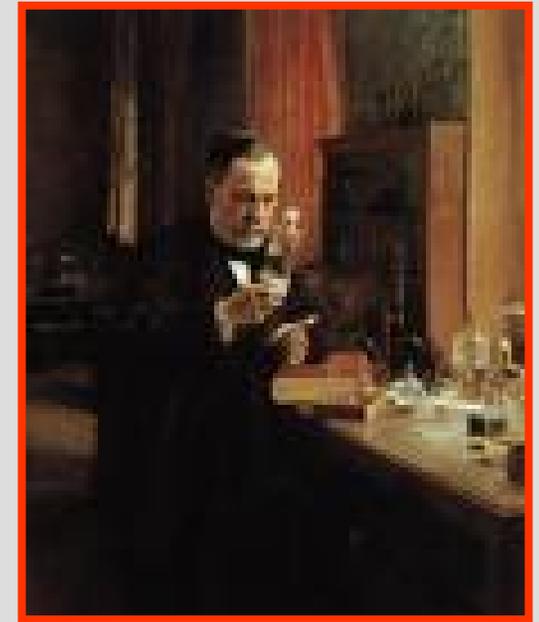
HISTORIA DE LA INMUNOLOGÍA: DESCUBRIMIENTO DE ANTICUERPOS



CHINA



1796-EDWARD JENNER

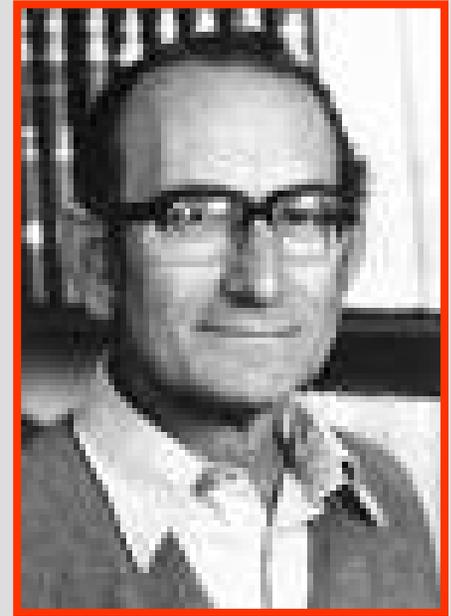


1880-LOUIS PASTEUR



Introduce la Inmunización, comenzando la etapa experimental y científica.

Estudio de Antígenos y Anticuerpos Principio del s. XX



1954: Salk y Sabin: Vacuna inactivada y atenuada de la Polio

1975: Köhler y Milstein: Anticuerpos Monoclonales

"PACIENCIA"

1977: OMS último caso viruela
1982: 1ª Vacuna Ingeniería Genética (Hepatitis B)

PREMIOS NOBEL “INMUNOLOGÍA”

Año	Investigador (es)	Trabajo
1901	Emil Adolf von Behring (1854-1917)	Terapia sérica de la difteria
1908	Elie Metchnikoff (1845-1916) Paul Ehrlich ((1854-1915)	Teoría celular de la inmunidad Teoría general de la inmunidad y de la tolerancia natural a lo propio
1913	Charles Richet (1850-1935)	Anafilaxia
1919	Jules Bordet (1870-1961)	Bacteriolisis por el complemento
1930	Karl Landsteiner (1868-1943)	Grupos sanguíneos humanos
1951	Max Theiler (1899-1972)	Vacuna contra la fiebre amarilla
1957	Daniel Bovet (1907-1992)	Antihistamínicos para el tratamiento de la alergia
1960	F. Macfarlane Burnet (1899-1985) Peter B. Medawar (1915-1987)	Tolerancia inmunológica adquirida Teoría de la selección clonal
1972	Rodney R. Porter (1917-1985) Gerald M. Edelman (1929-)	Estructura de los anticuerpos
1977	Rosalyn Yalow (1921-)	Técnicas de radioinmunoensayo
1980	Baruj Benacerraf (1920-) Jean Dasuet (1916-) George Snell (1903- 1996)	Complejos principales de histocompatibilidad y su papel en la regulación de la respuesta inmune
1984	Cesar Milstein (1927-2002) Georges F. Köhler (1946-1995) Niels Kaj Jerne (1911-1994)	Anticuerpos monoclonales Teoría de la selección natural de la formación de anticuerpos y Teoría de la red idiotípica
1987	Susumu Tonegawa (1939-)	Generación de la diversidad de las inmunoglobulinas
1996	Rolf Martin Zinkernagel (1944-) Peter C. Doherty (1940-)	Restricción de la respuesta inmunitaria por los genes del complejo principal de histocompatibilidad

"TRABAJO EN GRUPO"

¿QUÉ DIFERENCIAS HAY ENTRE ANTICUERPOS MONOCLONALES Y POLICLONALES?



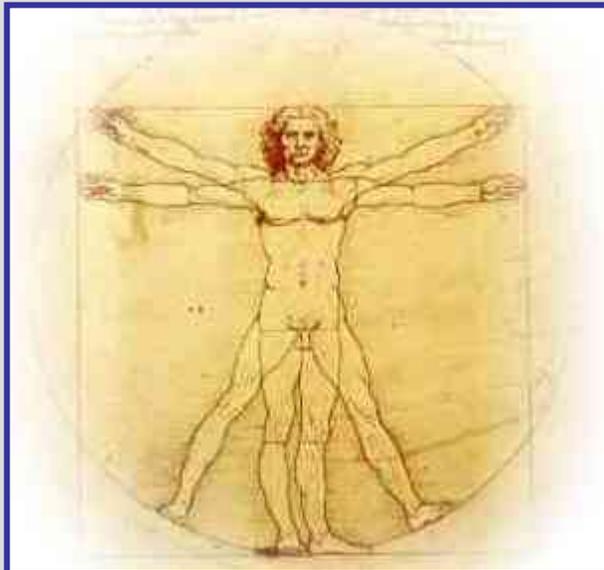
1975: Descubren los Anticuerpos Monoclonales



1984 PREMIO NOBEL EN MEDICINA

Anticuerpos Policlonales

"CREATIVIDAD"



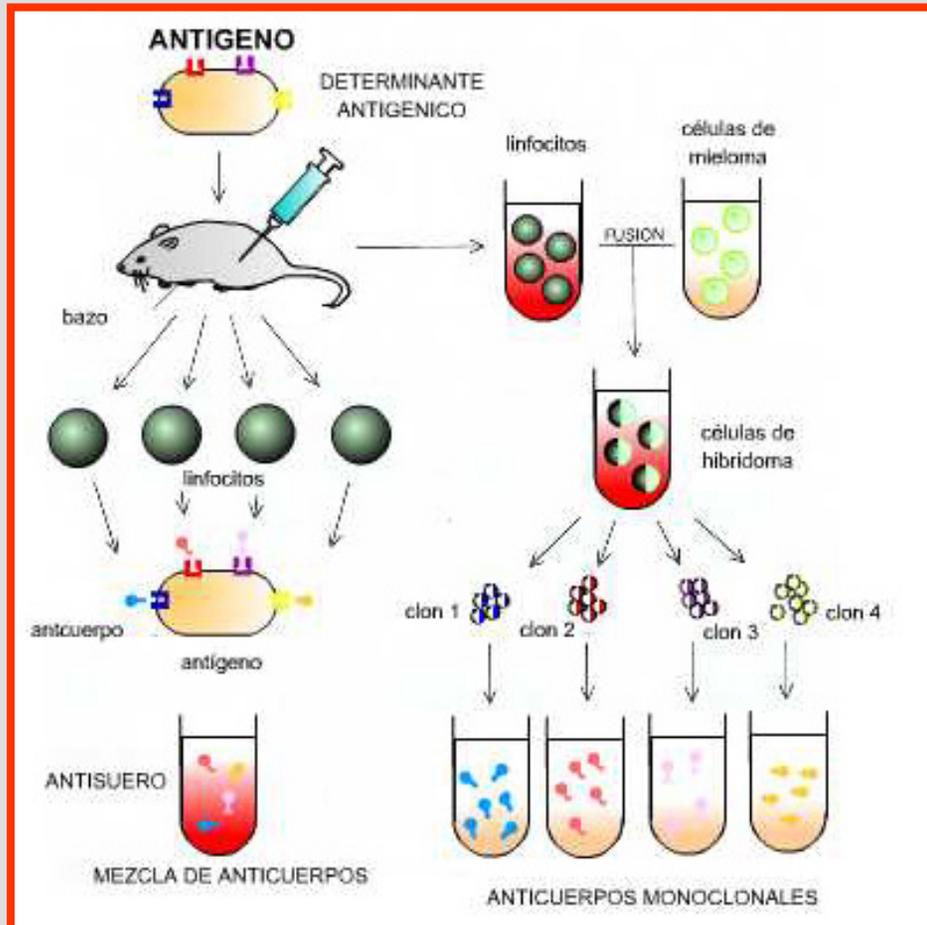
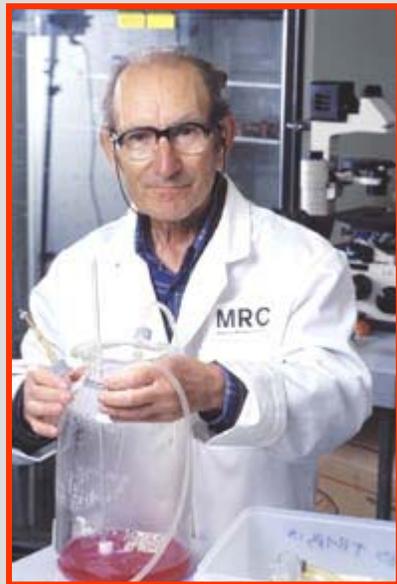
Anticuerpo



"CASUALIDAD"

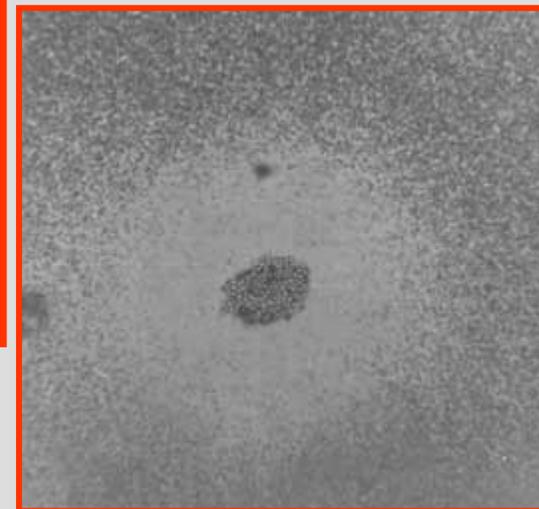


¿QUÉ DIFERENCIAS HAY ENTRE ANTICUERPOS MONOCLONALES Y POLICLONALES?



"TRABAJADOR"

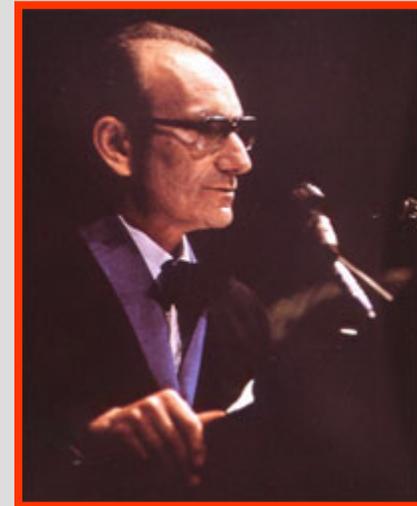
**PRIMER
HIBRIDOMA**



"CONSTANCIA"



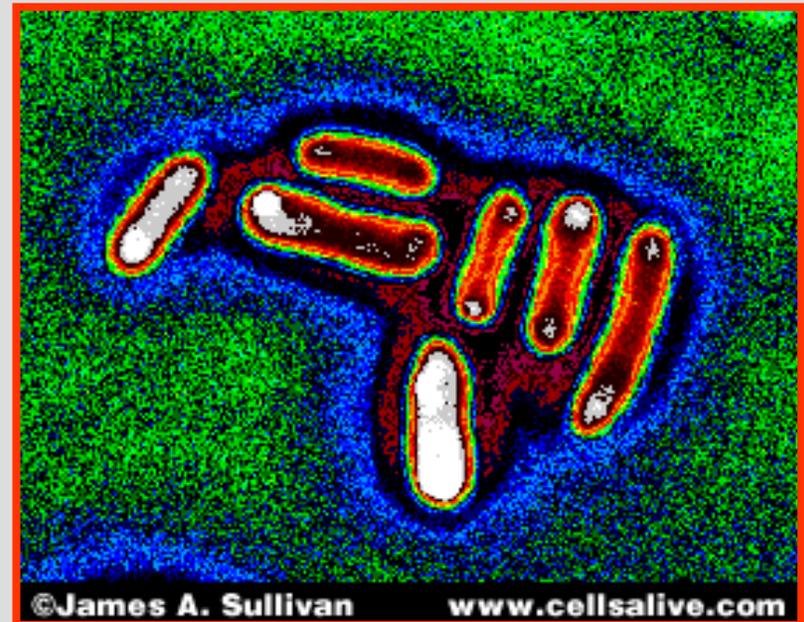
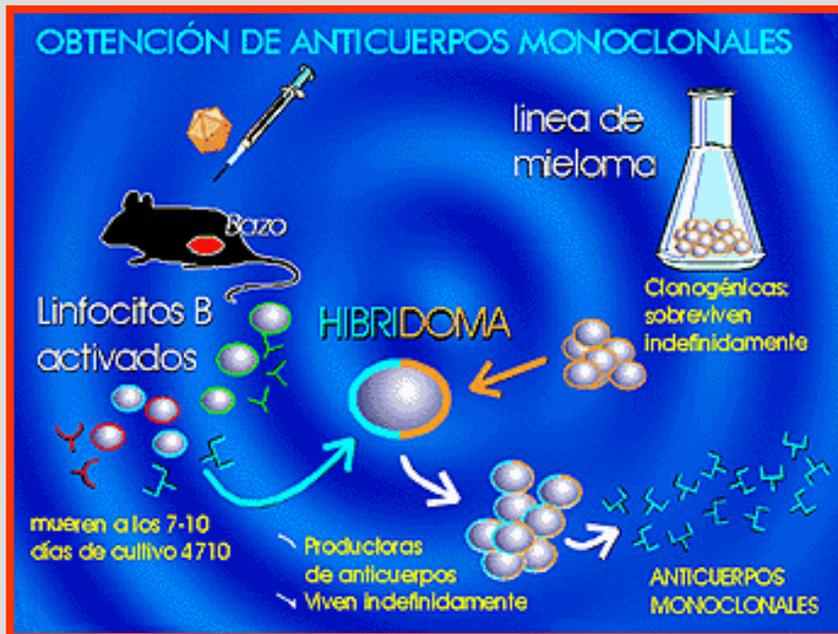
ANTICUERPO MONOCLONAL:
Producido por el cultivo de los descendientes de una única célula inicial.



"ALTRUISMO"

"SENCILLEZ"

HIBRIDOMA



DOCTOR "HONORIS CAUSA" POR LA UNIVERSIDAD DE VIGO. MARZO 1999



***Dr. Milstein con Dr. Díaz de Espada
Jefe Servicio de Inmunología de la
Clínica Puerta de Hierro de Madrid***

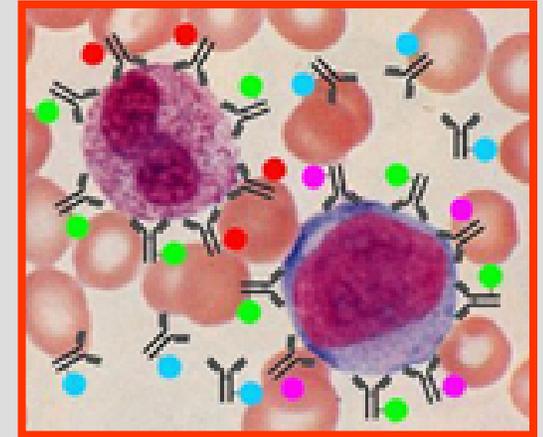


***Dr. Milstein y su
mujer Celia
Prilleltensky.***

APLICACIONES DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

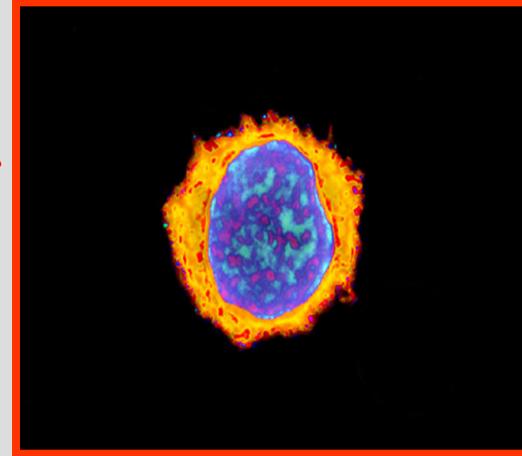
1.- Investigación biomédica

- * Identificación y clonaje de genes
- * Identificación y aislamiento de proteínas
- * Activación de enzimas
- * Arquitectura molecular, morfogénesis



2.- Diagnóstico

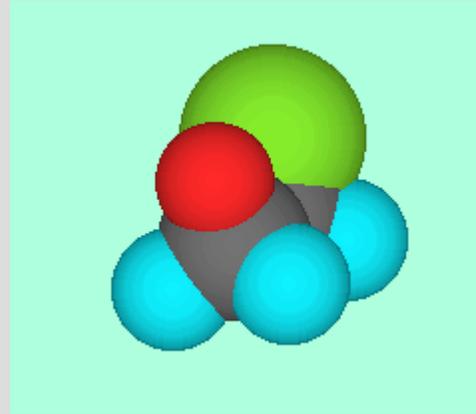
- * Hormonas, vitaminas, citocinas, factores tisulares, etc.
- * Monitorización de drogas
- * Enfermedades infecciosas, microbiología
- * Alergia
- * Hematología
- * Trazadores de tumores e infartos de miocardio
- * Aplicaciones forenses
- * Técnicas (ELISA, EIA, citometría, inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, etc.)



3.- Catálisis

4.- Biosensores

5.- Terapia

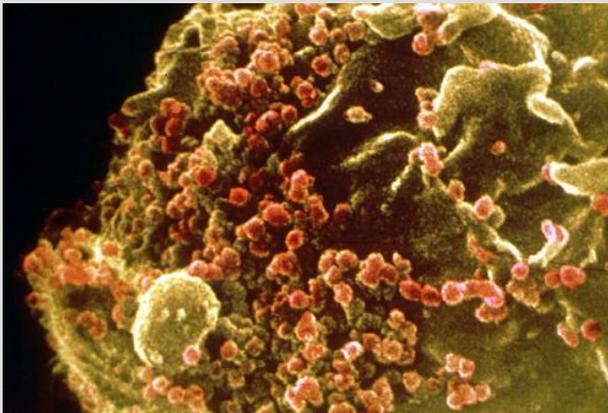


* Enfermedades autoinmunes:
Esclerosis Múltiple

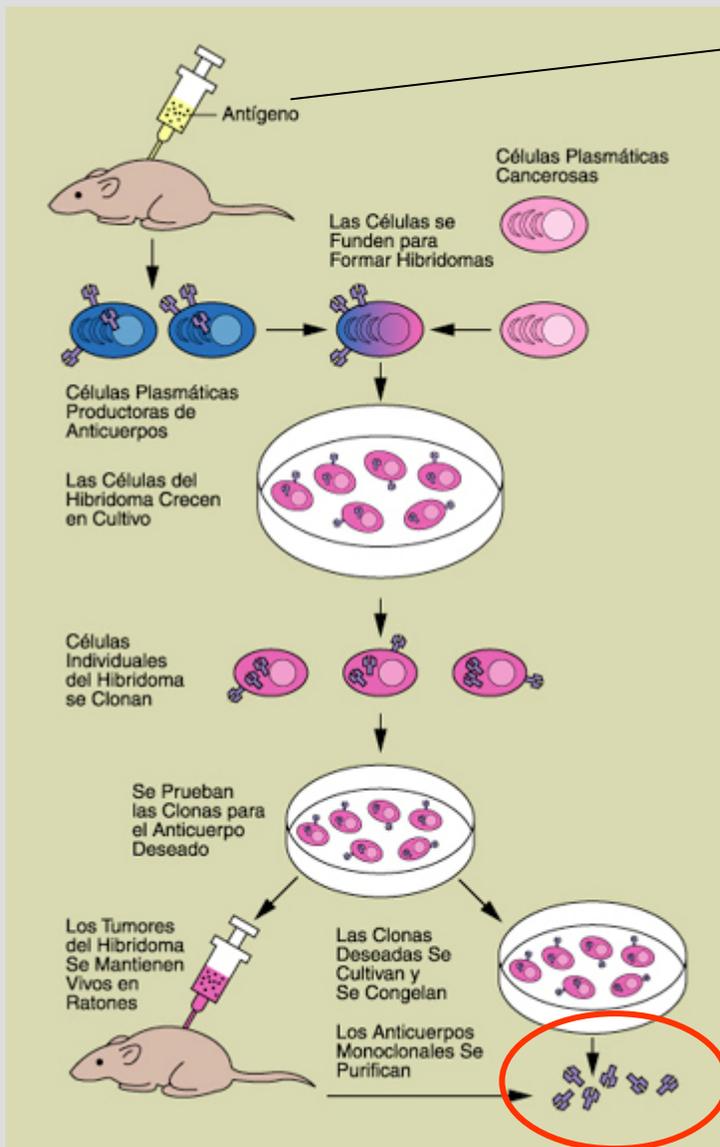
* Trasplantes (órganos, médula ósea)

* Enfermedades infecciosas
(virales, bacterianas y
parasitarias)

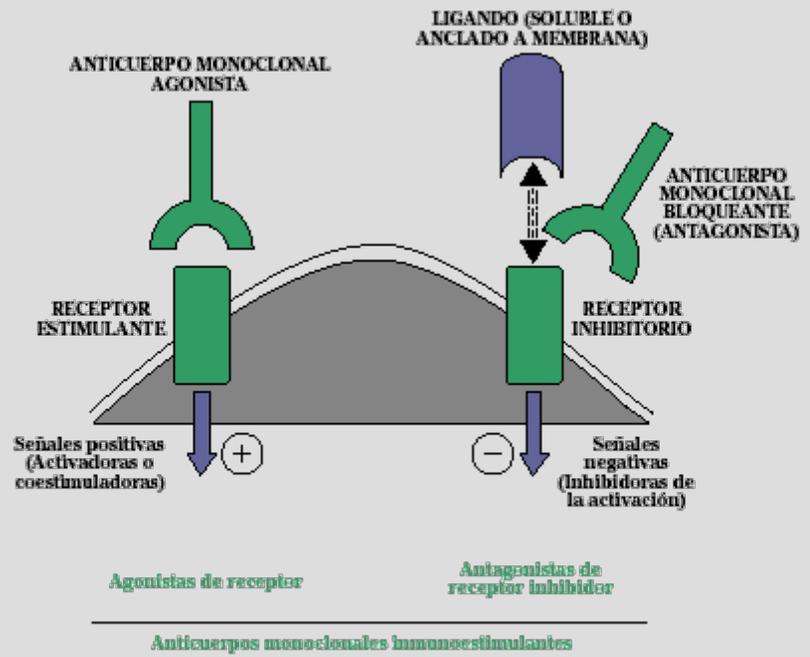
* Cáncer



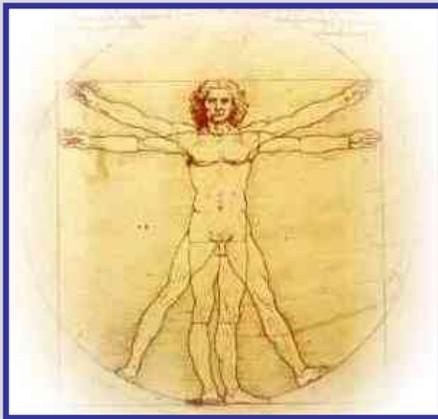
¿Cómo funciona un Anticuerpo Monoclonal en Terapia?



Antígeno

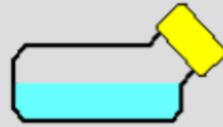


¿Podemos obtener Anticuerpos Monoclonales en humanos?

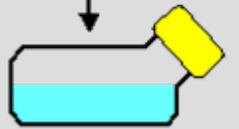


Células del bazo

PEG
↓
FUSIÓN



Células de mieloma



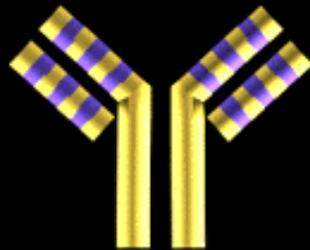
Selección de clones
productores de
anticuerpos

PROBLEMAS:

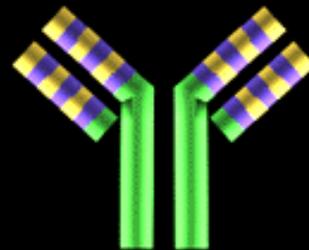
A. ÉTICO
B. TÉCNICO

¿Qué Podemos Hacer?

ANTICUERPOS HUMANIZADOS Y ANTICUERPOS QUIMERICOS



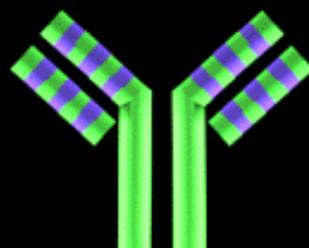
Mouse Antibody



Chimaeric Antibody



Human Antibody



Humanised Antibody



SingleChain Antibody



Immunotoxin

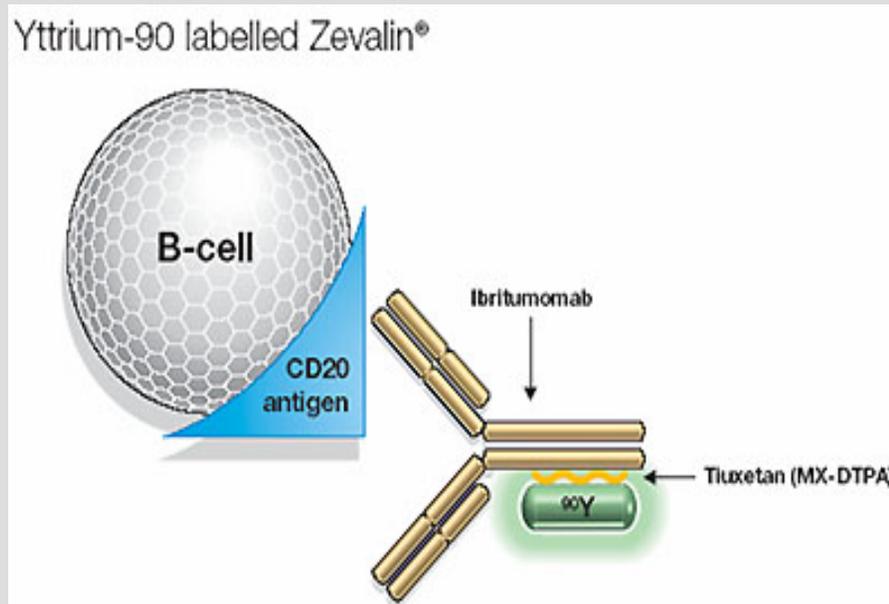
QUIMERICOS:
70% HUMANOS
30% RATON

HUMANIZADOS:
90% HUMANOS
10% RATON

"IMAGINACIÓN"

EJEMPLO DE UN ANTICUERPO MONOCLONAL UTILIZADO EN LA TERAPIA DEL CÁNCER. MECANISMO DE ACCIÓN

1997 la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprueba el primer anticuerpo monoclonal, el rituximab (Mabthera® , Rituxan®). Éste es un anticuerpo quimérico dirigido al antígeno CD20 presente en el 95% de células B.



ANTICUERPOS MONOCLONALES APROBADOS PARA USO TERAPÉUTICO

OKT3-Muromomab 1986

Prevención del rechazo en los trasplantes de riñón.

Abciximab (*Reopro*) 1994

Inhibe la agregación plaquetaria . Antitrombótico en Intervenciones Coronarias

Rituximab (*Mathera*) 1997

Específico para los receptores de superficie CD20 de los linfocitos B humanos. Linfoma no Hodgkin

Trastuzumab (*Herceptin*) 1998

Cáncer de mama metastático.

Infliximab (*Remicade*) 1998, 2005

Inhibe el efecto proinflamatorio del $TNF\alpha$, inhibiendo sus efectos biológicos. Enfermedad de Crohn y Artritis reumatoide, artritis psoriásica.

Palivizumab (*Synagis*) 2004

Es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humanizado, se emplea en la profilaxis de la infección por virus respiratorios sincitiales.

Basiliximab (*Simulect*) 1998

Es un anticuerpo monoclonal de tipo quimérico anti CD-25 Tratamiento preventivo del rechazo agudo en pacientes sometidos a trasplante de riñón.

Omalizumab (*Xolair*) 2003

Disminuye los niveles de IgE. Asma de origen alérgico

Sufijos: “omab”: murinos, “ximab”: quiméricos, “zumab”: humanizados, “umab”: totalmente humanos.

SITUACION ACTUAL



-2002 EL MERCADO TOTAL DE AcMo
terápeuticos fue : 4.150 M Euros
-2008: Aumentará hasta: 13.400 M Euros

- AGOSTO 2005: 19 Fármacos (AcMo)
-130 AcMo EN DESARROLLO
-2008: 30 Fármacos (AcMo)

2008

PRINCIPALES APLICACIONES:

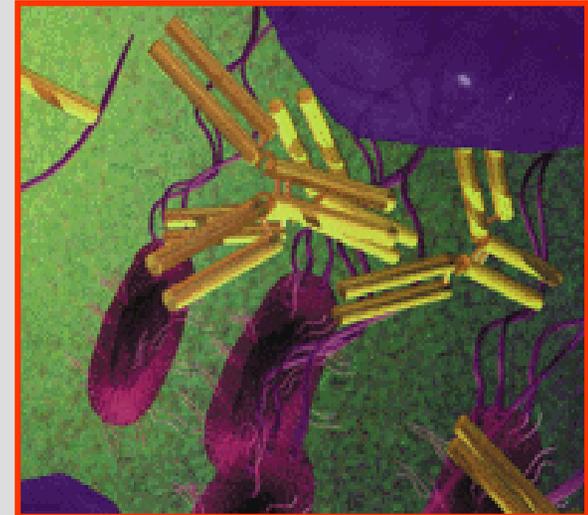
ONCOLOGÍA

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

ARTRITIS

INFLAMACIÓN

TRANSPLANTES



¿Sabías que...?

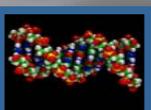
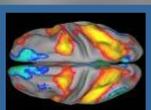
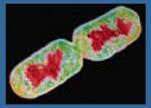
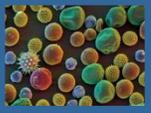
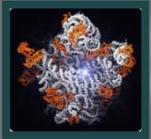
**Una aproximación a la
utilidad de la Ciencia**

“Ninguna Ciencia en cuanto a Ciencia engaña, el engaño está en quien no sabe”.

Miguel de Cervantes Saavedra

“Ciencia es aquello sobre lo cual cabe siempre discusión”.

José Ortega y Gasset



MINISTERIO
DE EDUCACION
Y CIENCIA



¿Qué esperáis de la Ciencia ?

