



Inmunología

www.elsevier.es/inmunologia



Panorama

Científicos españoles con los Dres. Greg Winter y Richard A. Lerner, premios Príncipe de Asturias en Investigación Científica y Técnica 2012

Spanish scientists with Dr. Sir Gregory Winter and Dr. Sir Richard A. Lerner, winners of the Prince of Asturias award for Scientific and Technical Research 2012

Ignacio Melero^a, África González-Fernández^b, Luis Álvarez-Vallina^c, Fernando Pedro Cossío Mora^d, Carlos López-Larrea^e, Raquel Largo^f, Eliecer Coto^g, Segundo González Rodríguez^h, Juan Ramón de los Toyos González^h, Sara Marsalⁱ, José Martínez Orgado^j y José Ramón Regueiro^{k,*}

^a Departamento de Oncología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^b Laboratorio de Inmunología, Centro de Investigaciones Biomédicas (CINBIO), Instituto de Investigación Biomédica de Vigo (IBIV), Universidad de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^c Unidad de Inmunología Molecular, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^d Departamento Química Orgánica, Universidad del País Vasco, País Vasco, España

^e Servicio Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^f Departamento de Investigación, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^g Departamento Genética Molecular, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^h Departamento Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

ⁱ Departamento de Reumatología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^j Departamento de Pediatría, Hospital Puerta del Hierro, Universidad Autónoma, Madrid, España

^k Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

Dentro de las actividades organizadas por la Fundación Príncipe de Asturias, diversos científicos españoles de los campos de la Inmunología, Reumatología, Química y Pediatría, entre otros, compartieron un desayuno de trabajo con los investigadores galardonados con el premio Príncipe de Asturias en Investigación Científica y Técnica 2012, Greg Winter y Richard A. Lerner, en el edificio histórico de la Universidad de Oviedo (fig. 1).

Ambos investigadores han recibido el premio por su contribución al desarrollo de anticuerpos terapéuticos con

una eficaz transferencia de los resultados obtenidos en los laboratorios a la práctica clínica donde los anticuerpos monoclonales son una realidad y están demostrando beneficio clínico de numerosas enfermedades (incluyendo el cáncer, algunas enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas graves o la degeneración macular asociada a la edad, por ejemplo). Las aportaciones principales de estos investigadores se han centrado en la ingeniería genética de anticuerpos para humanizar su secuencia y permitir el tratamiento de seres humanos sin que resulten

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: regueiro@med.ucm.es (J.R. Regueiro).



Figura 1 – Un momento del desayuno de trabajo. Al fondo los galardonados.

inmunogénicos y la generación de grandes colecciones combinatorias (genotecas o repertorios) de anticuerpos empleando sistemas de bacteriófagos para aislar variantes con la especificidad deseada. Las contribuciones de estos autores han sido objeto de una reciente revisión en esta revista (África González-Fernández, Luis Álvarez-Vallina. *Inmunología*. 2012;31:127-34).

Los investigadores intercambiaron impresiones con los científicos españoles sobre las aplicaciones presentes y futuras de los anticuerpos monoclonales (fig. 2).

Invitados

José Ramón Regueiro (JRR): Presidente de la SEI, Catedrático de Inmunología, Universidad Complutense (Madrid). Moderador del evento.

África González Fernández (AGF): Catedrática de Inmunología, Universidad de Vigo. Directora del Centro de Investigaciones Biomédicas (CINBIO) y promotora de la empresa biotecnológica NANOIMMUNOTECH.



Figura 2 – Los participantes en el patio del edificio histórico de la Universidad de Oviedo. Delante, de izquierda a derecha: Juan Ramón de los Toyos, Carlos López Larrea, Raquel Largo, Sara Marsal, Richard A. Lerner, Greg Winter, África González Fernández, José Martínez Orgado y Luis Álvarez Vallina. Detrás: Eliecer Coto, Fernando Pedro Cossío, Ignacio Melero, José Ramón Regueiro y Segundo González Rodríguez.

Carlos López Larrea (CLL): Jefe de Servicio y profesor titular de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.

Ignacio Melero (IM): Catedrático de Inmunología en la Universidad de Navarra, médico especialista, Departamento de Oncología, Clínica Universidad de Navarra (Pamplona).

Luis Álvarez Vallina (LAV): Jefe de la Unidad de Inmunología Molecular, Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid). Promotor de la empresa biotecnológica LEADARTIS.

Juan Ramón de los Toyos (JRT): Profesor titular de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo.

Segundo González Rodríguez (SGR): Profesor titular de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo.

Eliecer Coto (EC): Jefe del laboratorio de Genética Molecular, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Profesor asociado de la Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo.

Fernando Pedro Cossío (FPC): Catedrático de Química Orgánica, Universidad del País Vasco, Presidente del Comité Ejecutivo de la Fundación de Investigación Científica del País Vasco (Ikerbasque).

Sara Marsal (SM): Facultativo especialista en Reumatología, Director del Grupo de Investigación de Reumatología, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Profesor asociado de la Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

Raquel Largo (RL): Investigadora, Fundación Jiménez Díaz (Madrid).

José Martínez Orgado (JMR): Pediatra, Hospital Puerta de Hierro, Profesor asociado, Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma (Madrid).

Preguntas

AGF Dr. Winter, ¿qué representó la figura del Dr. César Milstein en su trabajo?

GW César fue mi mentor científico. Fue la persona que me insistió para dedicarme al campo de los anticuerpos en vez de a las enzimas y me dio libertad en cuanto a trabajo, al coste económico que tuviera la investigación a realizar («don't worry about money»), sin importar en principio si se obtenía o no algún resultado. Simplemente consideraba que la idea era suficientemente interesante y me dio total libertad para hacerlo.

Otra recomendación muy importante que me dio fue con respecto a las patentes. Me dijo que siguiera mi instinto y que si consideraba interesante patentar algo que lo hiciera y que no siguiera las recomendaciones de los «mal llamados expertos» que no saben nada de un campo emergente de descubrimientos. A César se le había recriminado que no patentara la técnica de obtención de los anticuerpos monoclonales cuando él había intentado hacerlo a través de su institución y no lo consideraron relevante («not worth patenting»). Esta recomendación de César con respecto a las patentes fue muy importante para el desarrollo posterior de mi carrera científica.

AGF ¿Qué futuro ven a las terapias biológicas dentro de la crisis económica? Su coste actual es muy elevado y será difícil emplearlo en la sanidad pública a todos los pacientes que lo necesiten o que lo requieran (los pacientes cada vez están más y mejor informados).

RAL Es cierto que los costes son muy elevados, el proceso de producción, las condiciones en las cuales hay que fabricarlos, etc. pero también lo es si no se trata a los pacientes. El problema con los

anticuerpos monoclonales es que son sustancias puras, posiblemente reproducibles mediante biosimilares ya que son potencialmente imitables e incluso copiables con la misma secuencia. Por tanto, las empresas intentan sacar el mayor beneficio posible del tiempo activo en la explotación de las patentes. A veces es preferible tener un fármaco biológico que cambia mucho dependiendo del procedimiento de producción de un lote a otro ya que es muy difícil de copiar y contiene mucha «basura» que un monoclonal que es siempre la misma molécula. La manera de disminuir el precio de los anticuerpos monoclonales pasa por extender la vida de las patentes y abaratar el proceso de fabricación y validación.

GW El problema del coste hay que asociarlo a la falta de competitividad actual. Hay monoclonales que son muy caros ya que solo hay una empresa que lo fabrica, mientras que hay otros con precios mucho más razonables. En el futuro, con mayor competitividad por mayor número de empresas invirtiendo en este tipo de fármacos, los precios deberían bajar drásticamente. Por otra parte, existirá competencia de países como India y China. No sabemos si el impacto será como en otros genéricos, una reducción de 10 veces el precio o una disminución de 30-50% del coste final. El precio de venta tiene muy poco que ver con el coste de fabricación (Avastin cuesta 400.000\$, mientras Humira cuesta 20.000\$).

Por otra parte, se están obteniendo anticuerpos con mayor vida media como, por ejemplo, el denosumab que con una inyección cada 6 meses es suficiente y, por tanto, si obtenemos una farmacocinética efectiva más larga sería casi como vacunarse cada año. Este fármaco tiene un precio razonable (unos 500 \$/año) puesto que compete con los bifosfonatos en el manejo clínico de las metástasis óseas.

LAV ¿Cuál es su opinión sobre el futuro de los nuevos formatos (scaffolds o andamiajes) de anticuerpos y de los anticuerpos miméticos?

RAL Los nuevos andamiajes de anticuerpos van a batallar mucho con problemas de inmunogenicidad. Creo que es una falacia que es mejor cuanto menor sea la molécula de anticuerpo. Yo suelo decir que se compare el tamaño de un vaso sanguíneo con el de un anticuerpo.

LAV ¿Para cuándo el acceso intracelular de los anticuerpos?

RAL Es un problema muy importante no resuelto. Hay experimentación muy interesante expresando librerías de anticuerpos en líneas celulares y buscando inhibición de rutas oncogénicas específicas. Es un camino interesante hacia nuevos descubrimientos.

GW Todavía no se ha dado con la clave para que los anticuerpos puedan penetrar al interior celular.

LAV ¿Cuál es su visión y perspectivas sobre los anticuerpos monoclonales catalíticos, especialmente en transformaciones químicas, que dan productos no fácilmente accesibles por vías químico-orgánicas estándar?

RAL Los anticuerpos catalíticos constituyen una herramienta con mucho potencial en la preparación de productos químicos de interés, como lo habían probado numerosos trabajos en este campo. De hecho, hay anticuerpos monoclonales catalíticos (para la reacción aldólica) que son accesibles comercialmente. Sin embargo, veo problemas para un mayor desarrollo en el campo, tales como la dificultad y el coste que supone la generación de nuevos anticuerpos diseñados específicamente para una transformación dada, así como el hecho de que los químicos orgánicos no están familiarizados con estas técnicas. Hablamos de un problema «cultural» entre ambas comunidades y de nuestra mutua convicción de que la interacción entre científicos trabajando en los campos de la inmunología y la química orgánica sería muy beneficiosa para ambas disciplinas. Problemas tales como

la modulación de efectos entrópicos e hidrofóbicos, glicosilación, etc. se beneficiarían de este tipo de colaboraciones.

JRR ¿Por qué usar siempre librerías de anticuerpos y no de receptores de las células T?

RAL (con ironía) ¿Qué es el receptor de la célula T?

GW El receptor de la célula T tiene la dificultad de que reconoce un péptido asociado a las moléculas de histocompatibilidad. La estructura que reconoce es un péptido sobre una hendidura con una superficie bastante plana y además la afinidad química entre las moléculas es muy baja. Por tanto, su potencial reconocimiento parece que estaría limitado por su propia conformación a diferencia de lo que ocurre con los anticuerpos.

LAV e IM Las genotecas de anticuerpos expresadas en bacteriófagos representan herramientas muy poderosas para la selección de anticuerpos *in vitro*. ¿Qué opinión les merece la selección de este tipo de genotecas *in vivo*?

GW No considero que puedan dar resultados relevantes. Las librerías de fagos han fracasado en intentar conseguir fagos específicos frente a marcadores de membrana de células. Se adhieren muy fuertemente y es muy difícil, incluso en las condiciones de lavado más estrictas, no tener inespecificidad de forma semejante a lo que le ocurre con los anticuerpos IgM que son más polirreactivos al tener varios sitios de reconocimiento, aunque lo hagan con baja afinidad. La selección sobre células también es difícil porque las biomoléculas que participan son demasiado pegajosas y hay un componente de inespecificidad que no permite hacer el trabajo.

RAL El problema son los números: lavar la inespecificidad de una genoteca de expresión de 1011 variantes clonales es realmente imposible mediante lavados mecánicos.

JRT Entonces, ¿cuál es su consejo para un buen proceso de selección de las genotecas de fagos?

GW Mi recomendación para una correcta selección de una genoteca de anticuerpos en formato fago es utilizar el antígeno en su forma nativa o bien el antígeno recombinante biotinilado sobre una superficie con estreptavidina y siempre bloquear con leche.

RAL La inespecificidad con células es tan alta que es frecuente encontrar publicado el mismo fago (con la misma secuencia) en varios artículos con distintas especificidades, lo que indica que realmente son uniones inespecíficas. No creo en la selección frente a células ni tampoco *in vivo* de fagos verdaderamente específicos o que se obtengan nuevos marcadores frente a tumores, por ejemplo. Lo importante sería conseguir anticuerpos que pudieran curar enfermedades intracelulares. Es un problema que no puedan penetrar al interior celular. Por tanto, queda pendiente para el futuro abordar este problema.

IM ¿Cuál es su opinión sobre los anticuerpos monoclonales inmunoestimulantes como ipilimumab o los anticuerpos anti PD-1/PD-L1 y sus resultados clínicos prometedores en oncología? ¿Cuál será el futuro del desarrollo de esta amplia familia de agentes que actúan sobre las células del sistema inmunitario bien liberando sus frenos o pisando sus aceleradores?

GW Los anticuerpos está claro que tienen la capacidad de actuar e interferir sobre procesos biológicos. En el desarrollo de estos agentes es muy importante validar experimentalmente las dianas y realizar los ensayos clínicos adecuados. Estos tienen que disponer de un programa de biomarcadores para identificar a los pacientes que realmente se benefician del tratamiento.

RAL Hay anticuerpos que son agonistas y actúan activando la función de un receptor y tienen mucho interés, aunque pueden dar efectos secundarios como los síndromes de tormenta de citoquinas por sobreactivación.

CLL Usted acaba de publicar un trabajo en PNAS indicando que el LPS puede ser una diana terapéutica en el trasplante renal.

RAL Una característica novedosa del rechazo crónico es la infiltración en el injerto de células B plasmáticas capaces de producir anticuerpos frente a LPS. Puesto que el LPS puede reaccionar tanto con el receptor para antígeno de las células B (BCR) como con el receptor tipo Toll TLR4, la exposición a determinadas infecciones podrían tener un papel en el rechazo crónico renal. Si estos resultados se confirman en estudios clínicos el tratamiento con antibióticos de pacientes con signos de rechazo crónico, puede mejorar la supervivencia del aloinjerto renal.

IM Anticuerpos monoclonales y azúcares, ¿se puede explotar la tecnología para entender el papel de la glicosilación de proteínas en la superficie celular y qué opinión les merece la modificación de glicosilación de la propia molécula de anticuerpo en los procesos de citotoxicidad dependiente de anticuerpos?

RAL Las interacciones no covalentes con librerías de fagos tienen problemas con las cadenas de hidratos de carbono, por lo que no tienen una aplicación ventajosa en este campo.

GW Es muy interesante la modificación de las propiedades biológicas por el cambio de fucosilación en los anticuerpos monoclonales y un área muy productiva que está permitiendo desarrollar variantes más eficaces. Otro problema son las glicosilaciones cercanas a los sitios de unión de anticuerpos que la industria tanto teme como fuente de no homogeneidad.

IM ¿Cómo es posible que se pueda generar una respuesta antitumoral con una única administración?

GW Es la primera noticia que tengo que con una administración única se pueda curar a un paciente. No creo que esto sea posible actualmente. Aquí lo importante es estudiar cómo está respondiendo el paciente, cómo es la respuesta real y conforme se tengan más datos ver qué es lo que está ocurriendo.

AFG ¿Qué opinan de la nanotecnología y de la combinación anticuerpos-nanoestructuras? Con el éxito que han tenido, ¿qué recomendación darían para aquellos emprendedores que se han lanzado a la aventura de generar una empresa?

GW La nanotecnología es un campo interesante donde se habla de poder utilizar elementos para imagen y terapia de forma conjunta, tratamientos para hipertermia dirigida, etc. Es un campo con un gran potencial. Con respecto a la empresa, es importante no querer llevar el control económico sino dejarse llevar por las personas expertas inversoras.

El tiempo se hizo corto y quedaban más preguntas. Terminamos la hora larga de coloquio cuyo resumen ofrecemos con la sensación de que había sido breve. En los corrillos posteriores con los premiados la preocupación por la financiación de la buena ciencia y sus aplicaciones fue una constante, en particular sobre el riesgo de malograr el talento de las nuevas generaciones. Agradecemos a la fundación Príncipe de Asturias la invitación a inmunólogos españoles para participar en este acto.

Páginas web

<http://www.europapress.es/salud/salud-bienestar-00667/noticia-winter-lerner-afirman-sistema-inmunitario-optimista-funciona-mejor-pesimista-20121024150405.html>

<http://www.europapress.es/asturias/noticia-lerner-valora-galardon-reconocimiento-campo-inmunoquimica-20120531133650.html>

<http://www.europapress.es/asturias/noticia-dolencias-reumaticas-afectan-200000-asturianos-beneficiado-investigaciones-lerner-20121023131903.html>

<http://www.europapress.es/asturias/noticia-richard-lerner-ya-oviedo-20121021194708.html>

<http://www.fpa.es/es/premios-principe-de-asturias/premiados/2012-gregory-winter-y-richard-a-lerner.html?anio=2012&especifica=0&idCategoria=0>

<http://www.fpa.es/multimedia-es/videos/rueda-de-prensa-de-gregory-winter-y-richard-lerner.html?idCategoria=7&idSubcategoria=0>

<http://www.fpa.es/multimedia-es/galerias-fotograficas/actos-de-la-semana-de-los-premios-2012.html?idCategoria=7&idSubcategoria=0>

http://cei.uniovi.es/cei/novedades/-/asset_publisher/7lTU/content/desayunos-con-lerner-y-winter;jsessionid=6F7927212DD6439812CD1D770E1699FB?p_r_p_564233524_tag=fecha_y2012%2Cfecha_m10fecha_y2012,fecha_m10#detalle

<http://fotos.lainformacion.com/politica/jefes-de-estado/oviedo-se-prepara-para-recibir-a-los-principes-en-la-semana-de-los-premios.VWLxquugrxhXpmmviiDUv6/>

<http://www.premiosprincipe.es/gregory-winter-richard-a-lerner-premio-principe-asturias.html>

Agradecimientos

A Marina Mazariegos por su ayuda con el manuscrito.