



Inmunología

www.elsevier.es/inmunologia



Panorama

Dr. Gregory Winter y Dr. Richard A. Lerner, Premios Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2012

Dr. Gregory Winter and Dr. Richard A. Lerner, Prince of Asturias Award for Technical and Scientific Research 2012

África González-Fernández^{a,*} y Luis Álvarez-Vallina^b

^a Área de Inmunología, Centro de Investigaciones Biomédicas (CINBIO), Universidad de Vigo, Campus Lagoas Marcosende, Vigo, Pontevedra, España

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

Introducción y antecedentes históricos

El Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2012 fue concedido por decisión unánime del jurado al biólogo británico Gregory Winter y al patólogo estadounidense Richard A. Lerner por sus contribuciones decisivas al campo de la Inmunología y, más concretamente, por la obtención de anticuerpos de gran valor terapéutico'. El texto íntegro de la concesión puede consultarse en: <http://www.fpa.es/es/premios>

Desde el descubrimiento de los anticuerpos como anti-toxinas por von Behring y Kitasato en sus experimentos con toxinas diftérica y tetánica hace ya más de 100 años (1890)¹ hasta las terapias actuales con anticuerpos humanos, numerosos investigadores han trabajado en este campo de la Inmunología. La inmunogenicidad que inducían los antiseros de caballos empleados inicialmente para la terapia infecciosa llevaron a sustituirlos por sueros humanos procedentes de individuos vacunados o que habían superado una infección, y a restringir su uso a situaciones agudas (caso de utilización de gammaglobulinas antitetánicas o anti-Rh). Sin embargo, este tipo de terapias no eran aplicables en procesos autoinmunes o tumorales, ni tampoco se conocían las dianas terapéuticas.

Anticuerpos monoclonales: ¡el sueño de Ehrlich se hace realidad!

En 1897 Paul Ehrlich introduce la histórica teoría de la «cadena lateral» para explicar la formación de los anticuerpos². Poco después, Ehrlich escribió: «El objetivo es (...) encontrar sustancias químicas con una afinidad especial por los organismos patógenos que, como balas mágicas, vayan directas en pos de sus objetivos...»³. El sueño de la «bala mágica» cautivó la imaginación de generaciones de científicos, pero tardó casi un siglo en convertirse en realidad.

Hay contribuciones que ocurren en ambientes excepcionales, donde un grupo humano encuentra las condiciones adecuadas para desarrollar todo su talento. Una de estas situaciones aconteció en Cambridge (Reino Unido) durante la segunda mitad del siglo XX. Durante esos años, el Medical Research Council (MRC) consiguió reunir en el Laboratorio de Biología Molecular (LMB) un grupo singular de científicos (Sanger, Crick, Watson, Kendrew, Perutz, Klug, Milstein, Brenner), todos ellos ganadores del premio Nobel (tabla 1), que establecieron las bases de la Biología molecular, de la Ingeniería genética y de la moderna Inmunología. Una de las figuras más importantes de este grupo, promotor de una verdadera revolución en el campo de la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: afrika@uvigo.es (Á. González-Fernández).

Tabla 1 – Investigadores que trabajaron en Cambridge (Reino Unido) y que fueron galardonados con el premio Nobel

Investigador	Premio Nobel	Año
Frederick Sanger	Química: por sus estudios en la estructura de proteínas, especialmente de la insulina	1958
Francis Harry Compton Crick	Medicina o Fisiología: por sus descubrimientos sobre la estructura molecular de los ácidos nucleicos y su importancia como transferencia de información en material viviente	1962
James Dewey Watson	Medicina o Fisiología: por sus descubrimientos sobre la estructura molecular de los ácidos nucleicos y su importancia como transferencia de información en material viviente	1962
John Cowdery Kendrew	Química: Estudios en la estructura de proteínas globulares	1962
Max Ferdinand Perutz	Química: Estudios en la estructura de proteínas globulares	1962
Andrew Fielding Huxley	Medicina o Fisiología: descubrimientos sobre los mecanismos iónicos implicados en las membranas neuronales	1963
Alan Lloyd Hodgkin	Medicina o Fisiología: descubrimientos sobre los mecanismos iónicos implicados en las membranas neuronales	1963
Frederick Sanger	Química: Técnica de secuenciación de ácidos nucleicos	1980
Aaron Klug	Química: desarrollo de la microscopía óptica cristalográfica y su empleo para el estudio estructural de complejos proteicos-ácidos nucleicos	1982
César Milstein	Medicina o Fisiología: Técnica de generación de anticuerpos monoclonales	1984
John Walker	Química: Conocimiento del mecanismo enzimático de la síntesis de ATP	1997
John. E. Sulston	Medicina o Fisiología: estudios de regulación génica en el desarrollo de órganos y muerte programada	2002
Sydney Brenner	Medicina o Fisiología: estudios de regulación génica en el desarrollo de órganos y muerte programada	2002
H. Robert Horvitz	Medicina o Fisiología: estudios de regulación génica en el desarrollo de órganos y muerte programada	2002
Venki Ramakrishnan	Química: Estudios de la estructura y función del ribosoma	2009
John B. Gurdon	Medicina o Fisiología: Estudios de la reprogramación de células maduras para que se conviertan en células pluripotentes	2012

Inmunología fue la del científico argentino César Milstein, que en 1975 y en colaboración con George Köhler, desarrolló la tecnología que permitió inmortalizar las células productoras de anticuerpos (*hibridomas*)⁴. El hibridoma es el resultado de la fusión de un linfocito B de un animal inmunizado con una célula de mieloma, que aporta al hibridoma la capacidad de dividirse indefinidamente. De esta forma se pueden obtener anticuerpos producidos por un clon celular (*monoclonales*). Estos anticuerpos monoclonales son por tanto homogéneos, específicos de epítomos individuales y se pueden producir en grandes cantidades, lo que los convierte en reactivos perfectamente estandarizados.

El desarrollo de la tecnología del hibridoma supuso una verdadera revolución en todos los campos de la biomedicina y en muchas otras ciencias. Desde su descripción, los anticuerpos monoclonales generados en roedores han sido ampliamente utilizados en investigación así como soporte para el desarrollo de numerosos procedimientos diagnósticos y cromatográficos. Asimismo, han contribuido a la identificación de numerosas dianas terapéuticas (factores solubles, receptores de membrana, factores de transcripción, hormonas, etc.), abriendo nuevas perspectivas en clínica humana (tabla 2). Sin embargo su aplicación terapéutica se vio limitada debido a problemas inmunológicos derivados de su origen no humano. Una proporción importante de los pacientes tratados con anticuerpos de ratón desarrollan una respuesta de anticuerpos antiinmunoglobulinas murinas (HAMA, del inglés *Human Anti-Murine Antibodies*)⁵, provocando en unos casos la pérdida de eficacia, y en otros

una reacción inmune generalizada potencialmente grave. Con el objetivo de reducir las respuestas inmunológicas, se han desarrollado diversos métodos, los cuales permiten generar anticuerpos quiméricos, humanizados o completamente humanos.

Anticuerpos quiméricos y humanizados: la era de la nueva ingeniería

El desarrollo de las técnicas de ingeniería genética propició que los anticuerpos recombinantes se convirtieran, en el último cuarto del siglo pasado, en una sólida plataforma tecnológica para producir moléculas de interés terapéutico. En 1984 el grupo de Sherie L. Morrison desarrolló los anticuerpos quiméricos, unas moléculas artificiales en las que las regiones variables (V) provenían de una inmunoglobulina murina, mientras que las regiones constantes (C) eran de origen humano⁶. Otros pioneros en obtener anticuerpos quiméricos humano-ratón fueron los investigadores Michael Neuberger y Terrence Rabbits en el LMB de Cambridge, transfiriendo secuencias V murinas en anticuerpos humanos⁷.

Los objetivos fundamentales de la quimerización son reducir la inmunogenicidad y potenciar las funciones efectoras de la molécula murina, manteniendo la especificidad y la afinidad del anticuerpo monoclonal original. El primer anticuerpo de este tipo autorizado por las agencias reguladoras en 1994 fue el abcximab (ReoPro®). Se trata de un fragmento de anticuerpo o Fab (del inglés *fragment antigen binding*) que inhibe

Tabla 2 – Relación de anticuerpos monoclonales aprobados por las agencias reguladoras

Anticuerpo	Empresa ^a	Diana	Indicación	Tipo	Aprobación
<i>Anticuerpos de ratón</i>					
Altumomab pentetate (Hybri-CEAker™)	Hybritech incorporated	CEA	Diagnóstico de cáncercolorrectal	RATÓN-pentetate- ¹¹¹ In	FDA fármacohuérfano 1990
Arcitumomab (CEA-Scan®)	Immunomedics Inc.	CEA	Detección de tumores	RATÓN IgFragmento- ^{99m} Tc	FDA 1996 EMEA1996 Retirado 2005 EMEA 2009
Besileosomab (Scintimun®)	Bayer Schering Pharma A. / CIS bio international	CEA	Detección de metástasis y lesiones inflamatorias	RATÓN Ig- ^{99m} Tc	EMEA 2009
Blinatumomab	MicrometInc, MedImmune	CD19/CD3	Linfoma no-Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda	RATÓN	Fármacohuérfano EMEA/FDA
CapromabPendetide (¹¹¹ In) (ProstaScint®)	Cytogen Corp.	Antígeno prostático	Detección de tumor de próstata	RATÓN Ig-pentetide- ¹¹¹ In.	FDA 1996
Fanolesomab (Neutrospec®)	Palatin Technologies	CD15	Apendicitis	RATÓN IgM- ^{99m} Tc-	FDA 2004 Suspendido en 2005
Ibritumomabtiuxetan (Zevalin®)	Biogen IDEC Pharmaceuticals Corp.	CD20	Linfoma no-Hodgkin	RATÓN Ig- ⁹⁰ Y	FDA 2002 EMEA 2004
Igovomab (Indimacis-125®)	CIS Bio international	MUC16 CA-125	Cáncer de ovario	RATÓN Ig- ¹¹¹ In	FDA 1996, retirado en 1999
Imciromab-Pentetate (Myoscint®)	Centocor	Miosinacardiaca	Detección de patologíacardiaca	RATÓN Ig- ¹¹¹ In	FDA Fármaco huérfano 1989; retirado en 1993
Muromonab-CD3. (Orthoclone OKT3®)	Ortho Biotech, Inc. (subsidiary of J&J) Janssen-Cilag	CD3	Prevención de rechazo de trasplante de órganos	RATÓN	FDA 1986 EMEA 1987
Nofetumomab-merpentan (Verluma®)	Boehringer IngelheimPharma KG	Glicoproteína 40 kD	Detección de tumores	RATÓN Fab IgG _{2b} -merpentan- ^{99m} Tc	FDA 1996
Sulesomab-Technetium (Leukoscan®)	ImmunomedicsInc, Nycomed GmbH	NCA-90 antígeno celular granulocítico	Detección de inflamación, diagnóstico de osteomielitis	RATÓN Ig- ^{99m} Tc	Comercializado en la Unión Europea
Tositumomab (Bexxar®)	Corixa Corp and GlaxoSmithKline	CD20	Linfomafolicularno-Hodgkin	RATÓN Ig- ¹³¹ I	FDA 2003
<i>Anticuerpos quiméricos</i>					
Abciximab (ReoPro®)	Centocor B.V. Eli Lilly& Co.	Glicoproteína plaquetaria GPIIb/IIIa.	Angioplastia de alto riesgo	QUIMÉRICO Fab fragment	FDA 1994
Basiliximab (Simulect®)	Novartis Phamaceutical Corp.	CD25	Prevención de rechazo de trasplante de órganos	QUIMÉRICO	FDA 1998 EMEA 1998
Catumaxomab (Removab®)	TRION Pharma	EpCAM y linfocitos T	Ascitis maligna de carcinomas EpCAM-positivos	QUIMÉRICO anticuerpo bi-específico (ratón-rata)	EMEA 2009
Cetuximab, C-225 (Erbixim®)	Imclone Systems/ Bristol-Myers Squibb/ Merck KgaA	EGFR	Cáncer colorrectal y de cabeza y cuello	QUIMÉRICO	FDA 2004 EMEA 2004
ch-TNT	Shanghai Medipharm Biotech Imaging Sciences Llc	Antígenos asociados al DNA EpCAM (17-1A)	Cáncer avanzado de pulmón	QUIMÉRICO Ig- ¹³¹ I	China 2003
Edrecolomab (Panorex®)			Cáncercolorrectal	QUIMÉRICO	Alemania 1995
Infliximab (Remicade®)	Centocor (J&J)	TNFα	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, enf. de Crohn, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa	QUIMÉRICO	FDA 1998 EMEA 1999

Tabla 2 – (Continuación)

Anticuerpo	Empresa ^a	Diana	Indicación	Tipo	Aprobación
Pagibaximab	Biosynexus, Glaxo Smith Kline	Ácidolipoteicoico de estafilococo	Prevención de sepsis por estafilococo	QUIMÉRICO	Fármacohuérfano EMA 2010
Rituximab (Rituxan®) (MabThera®)	Roche / Biogen Idec	CD20	Linfoma no-Hodgkin, artritis reumatoide	QUIMÉRICO	FDA 1997 EMA 1998
<i>Anticuerpos humanizados</i>					
Alemtuzumab (Campath-1H®; MabCampath®)	Genzyme	CD52	Leucemialinfocíticacrónica, linfoma de célula T	HUMANIZADO	FDA 2001 EMA 2001
Atlizumab (Tocilizumab) (Actemra®, RoActemra®)	Hoffman-la Roche Chugai Pharmaceuticals	Receptorde IL-6	Artritis reumatoide	HUMANIZADO	EMA 2009 FDA 2010
Bevacizumab (Avastin®)	Genentech Inc./ Roche	VEGF-A	Cáncer, degeneración macular asociada a la edad	HUMANIZADO	FDA 2004 EMA 2005
Certolizumabpegol (Cimzia®)	UCB Pharma	TNF α	Artritis reumatoide, enf de Crohn	HUMANIZADO Fab-PEG	FDA 2008
Daclizumab (Zenapax®)	Hoffman-La Roche	CD25 (receptor de IL-2)	Angina inestable refractaria. Prevención de rechazo de transplantealógico	HUMANIZADO	FDA 1997 EMA 1999
Eculizumab (Soliris®)	Alexion Pharmaceuticals	C5 Factor del complemento	Hemoglobinuriapar- oxísticanocturna	HUMANIZADO	FDA 2007 EMA 2007
Efalizumab (Raptiva®)	Genentech Inc./ Roche	CD11a	Psoriasis	HUMANIZADO	FDA 2003 EMA 2004 Retirado en 2009
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®, CMA-676)	Wyeth - Pfizer	CD33	Recaída de leucemia mieloide aguda	HUMANIZADOIg- Calicheamicina	FDA 2000 Suspendido en 2010
Motavizumab (Numax)	MedImmune	Glicoproteína de RSV-F	Prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial	HUMANIZADO	FDA retiradoen 2010
Natalizumab (Tysabri®)	Biogen IDEC/ Elan Corp.	Integrin α 4 subunit of α 4 β 1	Esclerosis múltiple, enf. de Crohn	HUMANIZADO	FDA 2004/ retirado y reintroducido en 2006/ EMA solo para casos seleccionados
Nimotuzumab (BIOMab EGFR®) (TheraCIM) (TheraLoc) (CIMAher)	CIM, Cuba YM Biosciences, Out-licensed to other companies Daiichi Sankyo, Inc (ONLY JAPAN)	EGFR	Carcinoma de célula escamosa; gliomas	HUMANIZADO	Fármaco huérfano FDA, EMA 2004, Diversos países: 2005 China; 2006 India.
Omalizumab (Xolair®)	Genentech Inc./ Roche/ Tanox, Inc., Novartis Pharmaceuticals	IgE	Asmasevero	HUMANIZADO	FDA 2003 EMA 2005
Otelixizumab TRX4	Tolerx, Inc. AND GlaxoSmithKline. Manufact. by Abbott Laboratories	CD3 ϵ	Diabetes tipo 1 y otras enfermedades autoinmunes	HUMANIZADO	Ensayosclínicos. Fármacohuérfano FDA
Palivizumab (Synagis®)	Medimmune Inc.	Epítotope de la proteína RSV- F	Infección por el virus respiratorio sincitial	HUMANIZADO	FDA 1998 EMA 1999
Ranibizumab (Lucentis®)	Genentech Inc. (Roche) / Novartis	Factor de crecimiento vascular endothelial A (VEGF-A)	Degeneración macular húmeda	HUMANIZADO Fab	FDA 2006 EMA 2007

Tabla 2 – (Continuación)

Anticuerpo	Empresa ^a	Diana	Indicación	Tipo	Aprobación
Rovelizumab (LeukArrest, Hu23FG2)	Icos	CD11, CD18	Fármacoinmunosupresor	HUMANIZADO	FDA 1998, retirado 2000
Tocilizumab o atilizumab (Actemra [®])	Hoffman-la Roche; Chugai Pharmaceuticals,	Receptor de IL-6	Artritisreumatoide	HUMANIZADO	EMA 2009 FDA 2010
Trastuzumab (Herceptin [®])	Genentech Inc. (Roche)	ErbB2 (HER2/neu)	Cáncer de mama	HUMANIZADO	FDA 1998 EMA 2000
Anticuerpos humanos					
Adalimumab (Humira)	Abbot Laboratories Ltd.	TNF α	Artritis reumatoide artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enf. de Crohn, psoriasis	HUMANO	FDA 2002 EMA 2003
Belimumab (LymphoStat-B) (Benlysta [®])	Human Genome Sciences GSK	BAFF (factor de activación de células B)	Lupus eritematoso sistémico	HUMANO	FDA 2011
Canakinumab (Ilaris [®])	Novartis Pharmaceutical Corp.	IL-1 β	Síndromes periódicos asociados a Criopirina	HUMANO	FDA 2009 EMA 2009
Denosumab XGEVA (Prolia [®])	XGEVA, Amgen	RANKL	Osteoporosis postmenopáusica	HUMANO	FDA 2010 EMA 2010
Golimimumab (Simponi [®])	Centocor J&J	TNF α	Artritis reumatoide artritis psoriásica, espondilitis anquilosante	HUMANO	FDA 2009 EMA 2009
Ipilimumab (MDX-101) (Yervoy [®])	Bristol-Myers Squibb.	CD152 (CTLA-4)	Activador del sistema inmune. Melanoma avanzado y otros tumores	HUMANO	FDA 2011
Ofatumumab (Arzerra HuMax-CD20 [®])	Genmab	CD20	Leucemialinfocíticacrónica	HUMANO	FDA 2009 EMA 2010
Panitumumab (ABX-EGF) (Vectibix [®])	Amgen/Abgenix	Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	Carcinoma colorrectalmetastásico	HUMANO	FDA 2006 EMA 2007
Ustekinumab (Stelara [®])	J&J	P40 de IL-12 e IL-23	Psoriasis, esclerosismúltiple	HUMANO	FDA 2009 EMA 2008

^a La comercialización de los anticuerpos por parte de las empresas puede cambiar con el tiempo. Esta tabla tiene información parcial de una más amplia. Fuente: Arruebo M, Vilaboa N, Sáez-Gutiérrez B, Lambea J, Tres A, Valladares M, et al. Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies. *Cancers*. 2011;3:3279-330.

la agregación plaquetaria al bloquear el receptor GPIIb/IIIa, por lo que está indicado en la prevención de la isquemia cardiaca postangioplastia coronaria. Ejemplos de este y otros anticuerpos quiméricos en terapia humana se muestran en la tabla 2.

Sin embargo, los anticuerpos quiméricos son todavía capaces de inducir respuestas inmunes debido al reconocimiento de epítomos situados en los dominios V murinos. Para reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos se desarrollaron las moléculas «humanizadas» o *human-like*. Esta tecnología fue desarrollada en 1986 en el LMB por Sir Gregory Winter y sus colaboradores⁸ y consiste en el trasplante de las regiones hipervariables (HV) o determinantes de la complementariedad (CDR) de un anticuerpo

murino, entre regiones de entramado humanas. A este proceso se le conoce como CDR *grafting*. De este modo, se genera un dominio V híbrido ratón-humano y se transfiere una especificidad de reconocimiento determinada a una molécula que es completamente humana en el resto de su secuencia. Estos anticuerpos humanizados tienen casi el 95% de su secuencia humana, por lo que su capacidad inmunogénica es mucho más baja. En el trabajo original, el grupo de Winter utilizó el anticuerpo monoclonal de ratón B1.8 que reconoce una molécula de hapteno⁸. Poco tiempo después, una colaboración entre los equipos de Greg Winter y Herman Waldmann establece la universalidad del procedimiento, al humanizar un anticuerpo monoclonal de rata con potencial terapéutico⁹. El anticuerpo CAMPATH-1 reconoce al

antígeno CD52 y ha demostrado su utilidad en neoplasias hematológicas¹⁰.

Un número sustancial de regiones V procedentes de anticuerpos monoclonales murinos han sido ya humanizadas (ver tabla 2). El primer anticuerpo de este tipo autorizado por las agencias reguladoras en 1996 fue el daclizumab (Zenapax[®]), un anticuerpo anti-CD25 que inhibe la activación de linfocitos T y está indicado en trasplantes para la prevención del rechazo renal agudo.

Anticuerpos totalmente humanos: la revolución combinatoria

El siguiente paso para disminuir aún más la inmunogenicidad de los anticuerpos terapéuticos fue la obtención de anticuerpos completamente humanos. La imposibilidad de obtener anticuerpos humanos mediante la tecnología del hibridoma llevó a buscar alternativas empleando técnicas de biología molecular y fagos recombinantes. En este proceso, que fue una auténtica carrera entre los grupos de Greg Winter en Cambridge (Reino Unido) y Richard A. Lerner en Estados Unidos, 1989 fue un año decisivo. En marzo, el equipo de Winter publica un trabajo donde se describe la metodología para la amplificación de regiones V de los anticuerpos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *Polymerase Chain Reaction*) con oligonucleótidos cebadores que hibridan en los extremos relativamente conservados de las regiones de entramado¹¹. Este enfoque tremendamente exitoso ha sido la base para la construcción de repertorios (colecciones de genes) de regiones V de anticuerpos a partir de diversas fuentes: sangre, bazo, amígdalas, ganglios linfáticos, médula ósea, etc. En octubre, el grupo de Greg Winter demuestra que es posible aislar anticuerpos funcionales a partir de repertorios recombinantes de dominios V secretados empleando la bacteria *Escherichia coli*¹².

En diciembre de ese mismo año, el grupo del Lerner demuestra que es posible construir un repertorio de fragmentos Fab empleando un sistema de bacteriófagos lisogénicos (fagos lambda), permitiendo la selección de anticuerpos funcionales sin inmunización previa y en periodos de tiempo muy cortos¹³. Un año más tarde, el grupo de Cambridge demuestra por primera vez que es posible fusionar repertorios de genes V con genes que codifican proteínas de la envoltura de un bacteriófago filamentoso¹⁴. Como resultado de esta combinación se producen fagos recombinantes, exponiendo cada uno de ellos una región humana V diferente en su cápside. Esta combinación representa una asociación física entre fenotipo y genotipo, de relevante importancia práctica.

Esta tecnología (*phage display*) ha permitido la construcción de amplios repertorios de anticuerpos distintos¹⁵ y presenta numerosas ventajas, como son que no requiere el uso de animales, o que puede utilizarse para seleccionar anticuerpos frente a cualquier diana, incluyendo sustancias muy tóxicas o compuestos muy conservados evolutivamente, que no inducirían respuesta inmune *in vivo* en modelos murinos. A partir de las genotecas de anticuerpos se han generado una gran variedad de anticuerpos terapéuticos totalmente humanos (tabla 2). El primer anticuerpo totalmente humano aprobado

por las agencias reguladoras en el año 2002 fue el adalimumab (Humira[®]), dirigido frente al factor de necrosis tumoral (TNF α), indicado para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn.

Sir Gregory Winter y César Milstein

La figura de Greg Winter está íntimamente asociada a la de César Milstein, a quien le unía no solo el trabajar en el mismo centro, sino una afinidad temática (su trabajo en el campo de los anticuerpos), una visión enormemente práctica, y por encima de todo un enorme aprecio¹⁶. En el año 1991 ambos autores publicaron en *Nature* el artículo *Man-made antibodies*¹⁷, donde profecitaban el gran auge de las técnicas de ingeniería genética y su potencial para desarrollar anticuerpos terapéuticos sin necesidad de inmunizar animales. En el sumario (*abstract*) del trabajo escriben: «*How readily can this approach be extended to production of 'in vitro' repertoires of variable domain genes, and obviate the immunization of animals?*».

Empresas

Sir Gregory Winter ha sido, junto con César Milstein y Michael Neuberger, uno de los grandes impulsores del uso y desarrollo de anticuerpos terapéuticos. Se involucró inicialmente en la empresa *Celltech*, la primera empresa biotecnológica en el Reino Unido, pero su contribución principal fue la puesta en marcha en 1989 de la compañía *Cambridge Antibody Technology* (CAT) junto con David Chiswell y el MRC, contando con Michael Neuberger y César Milstein como asesores científicos. El espíritu emprendedor de Winter ha sido decisivo en la puesta en marcha de nuevas iniciativas, como las empresas *Domantis* en el año 2000, y *Bicycle Therapeutics* en el año 2009. Es también asesor científico de la empresa *Covagen*.

Conclusión

El legado de los 2 investigadores galardonados este año 2012 con el "Premio Príncipe de Asturias en Investigación Científica y Técnica" ha sido el contribuir de forma muy importante al uso de los anticuerpos como herramientas terapéuticas, siendo actualmente una realidad en el tratamiento de numerosas patologías como tumores, enfermedades autoinmunes, procesos degenerativos, y en la prevención del rechazo de trasplantes.

A continuación se muestran algunos de los datos biográficos más relevantes, así como sus declaraciones tras conocer la decisión del jurado.

DATOS BIOGRÁFICOS

Sir Gregory Winter (Reino Unido, 1951).

Estudió Ciencias Naturales en el Trinity College de Cambridge, Inglaterra.

Doctor en Ciencias Naturales en el Laboratorio de Biología Molecular (LMB) del Medical Research Council (MRC), Cambridge, Inglaterra.

Subdirector del LMB.

Máster del Trinity College de Cambridge (2011).

Principales logros científicos

Autor de numerosos artículos científicos y posee varias patentes.

- Técnicas para la generación de anticuerpos terapéuticos: humanización.
- Procedimientos para la construcción de genotecas de anticuerpos, su expresión en bacteria y en bacteriófagos.
- Impulsor de empresas tecnológicas para generar anticuerpos terapéuticos. Celltech, Cambridge Antibody Technology (1989), Domantis (2000) y Bicycle Therapeutics (2009).

Reconocimientos

Comandante del Imperio Británico.

Miembro de la Royal Society, de la Academia de Ciencias Médicas del Reino Unido, de la Australiana de Ciencias Tecnológicas e Ingeniería y de la Sueca de Ciencias de la Ingeniería.

Numerosos premios, entre ellos el Premio Louis Jeantet de Medicina (Suiza, 1989), el Emil von Behring (Alemania, 1990), el Premio Milán (Italia, 1990), el Premio Scheele de la Academia Sueca de Ciencias Farmacéuticas (1994), el Premio Internacional Rey Faisal de Medicina (Arabia Saudí, 1995), el Biochemical Society Award (Reino Unido, 2006) y el BioIndustry Award (Reino Unido, 2008).

Declaración de Sir Gregory Winter tras la concesión del Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2012:

«Los anticuerpos terapéuticos están revolucionando el tratamiento del cáncer y de las enfermedades autoinmunes. Los primeros pasos en esta revolución fueron dados con su trabajo en el Laboratorio de Biología Molecular del MRC de Cambridge por el gran científico argentino Dr. Cesar Milstein, que me enseñó mucho sobre los anticuerpos. Me siento honrado de haber sido elegido para este premio de entre el grupo de científicos que, como César, ayudaron a convertir los anticuerpos en fármacos de uso habitual». <http://www.fpa.es/es/premios-principe-de-asturias/premiados/2012-gregory-winter-y-richard-a-lerner.html?texto=declaracion>

DATOS BIOGRÁFICOS

Richard Alan Lerner (Chicago, EE. UU., 1938)

- Estudió Medicina en Northwestern University (1956-1959) y en la Stanford University Medical School.

- Doctor en Medicina por la Stanford University Medical School (1964).
- Interno en el Palo Alto Stanford Hospital (1964-1965).
- Comienza su trayectoria investigadora y docente en el Departamento de Patología Experimental del Research Scripps Institute de La Jolla (California).
- Diversos cargos en dicha institución incluso Presidente entre 1991 y 2012.
- Ocupa la cátedra Lita Annenberg Hazen de Inmunología del Departamento de Biología Molecular del Scripps y es miembro del Skaggs Institute de Biología Química.

Principales Logros científicos

Autor de más de 400 artículos científicos.

- Creación de genotecas de anticuerpos.
- Anticuerpos humanos sin inmunización.
- Anticuerpos catalíticos.

Reconocimientos

- Doctor honoris causa por 7 universidades de Europa y Estados Unidos.
- Numerosos premios, entre ellos el Premio Humboldt Research (Bonn, 1994), el Wolf de Química (Israel, 1995), el William B. Coley Award del Instituto de Investigación del Cáncer (EE.UU., 1999) y el Paul Ehrlich and Ludwig Darmstaedter Prize (Alemania, 2003).

Declaración de Richard A. Lerner tras la concesión del Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2012:

«Es un honor aceptar este prestigioso premio junto con Sir Greg. Es un reconocimiento estupendo para el campo de la inmunología y las bibliotecas combinatorias de anticuerpos y todo lo que han contribuido a la salud humana». <http://www.fpa.es/es/premios-principe-de-asturias/premiados/2012-gregory-winter-y-richard-a-lerner.html?texto=declaracion>

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Behring E, Kitasato S. Ueber das zustandekommen der diphtherie-immunitat and der tetanus-immunitat bei thieren. Dtsch Med Wochenschr. 1890;16:1113-4.
2. Ehrlich P. Die wertbemessung des diphterieheilsenums und deren theoretische grundlagen. Klin Jahrb. 1897;6:299-326.
3. Ehrlich P. Biologische therapie. Int Wschr Wiss Kunst Tech. 1907;1:125-32.
4. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 1975;256:495-7.
5. Tjandra JJ, Ramadi L, McKenzie IF. Development of human anti-murine antibody (HAMA) response in patients. Immunol Cell Biol. 1990;68:367-76.
6. Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains

- with human constant region domains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81:6851-5.
7. Neuberger MS, Williams GT, Mitchell EB, Jouhal SS, Flanagan JG, Rabbitts TH. A hapten-specific chimaeric IgE antibody with human physiological effector function. *Nature.* 1985;314:268-70.
 8. Jones PT, Dear PH, Foote J, Neuberger MS, Winter G. Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature.* 1986;321:522-5.
 9. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature.* 1988;332:323-7.
 10. Hale G, Dyer MJ, Clark MR, Phillips JM, Marcus R, Riechmann L, et al. Remission induction in non-Hodgkin lymphoma with reshaped human monoclonal antibody CAMPATH-1H. *Lancet.* 1988;2:1394-9.
 11. Orlandi R, Güssow DH, Jones PT, Winter G. Cloning immunoglobulin variable domains for expression by the polymerase chain reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:3833-7.
 12. Ward ES, Güssow D, Griffiths AD, Jones PT, Winter G. Binding activities of a repertoire of single immunoglobulin variable domains secreted from *Escherichia coli*. *Nature.* 1989;341:544-6.
 13. Huse WD, Sastry L, Iverson SA, Kang AS, Alting-Mees M, Burton DR, et al. Generation of a large combinatorial library of the immunoglobulin repertoire in phage lambda. *Science.* 1989;246:1275-81.
 14. McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature.* 1990;348:552-4.
 15. Persson MA, Caothien RH, Burton DR. Generation of diverse high-affinity human monoclonal antibodies by repertoire cloning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:2432-6.
 16. Neuberger MS, Askonas BA, Cesar Milstein CH. 8 october 1927-24 march 2002: Elected FRS 1974. *Biogr Mems Fell R Soc.* 2005;51:267-89.
 17. Winter G, Milstein C. Man-made antibodies. *Nature.* 1991;349:293-9.