

# SIN LENTES

## EL SURGIMIENTO DE LOS MISILES TELEDIRIGIDOS

¿Cómo crear un anticuerpo altamente específico que sea dirigido como un misil al enemigo, una molécula de una célula cancerosa o bloquear un patógeno? En 1975, sale un artículo en *Nature* que iba a revolucionar al mundo de la biología, la inmunología y la medicina, cuyos autores, los inmunólogos **Georges Köhler y César Milstein** describieron la producción de anticuerpos monoclonales de especificidad predeterminada, cada uno elaborado por una línea celular en continuo crecimiento que había sido generada por la fusión de una célula productora de anticuerpos de un ratón inmunizado con una célula cancerosa inmortal especializada en la secreción de anticuerpos (*Köhler, G and Milstein, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature volume 256, pages495-497. 1975*).

Köhler se había unido al grupo de Milstein en el Laboratorio de Biología Molecular MRC en Cambridge, Reino Unido, como postdoctorado, para estudiar el mecanismo de mutación somática que opera en la diversificación de anticuerpos. El plan era utilizar células de mieloma de ratón para este propósito. Estas son células tumorales que se originan a partir de células inmunitarias secretoras de anticuerpos. El inmunólogo del cáncer Michael Potter del Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda, Maryland, había demostrado años antes que los mielomas se podían inducir en una cepa de ratón en particular mediante la inyección de aceite mineral (*Potter, M. & Boyce, C. R. Nature 193, 1086-1087 (1962)*).

El equipo de Milstein se estaba propagando y fusionando entre sí células obtenidas de líneas celulares derivadas de varios de estos tumores. Sin embargo, los anticuerpos contra el

mieloma estaban mal definidos en términos de especificidad. ¿Se podrían quizás fusionar células productoras de anticuerpos de ratones inmunizados con células de mieloma, para producir células en división continua que producen anticuerpos específicos para el antígeno inmunizante? Para detectar estas células fusionadas, se ofreció un enfoque que Köhler conoció durante su doctorado en el Instituto de Inmunología de Basilea en Suiza y que había sido desarrollado por el director del instituto, Niels Jerne (*Jerne, N. K. & Nordin, A. A. Science 140, 405.1963*). Esta fue una técnica simple en la que las células que secretan anticuerpos en respuesta y específicos para los glóbulos rojos de oveja (SRBC) pueden identificarse mediante la formación de un aclaramiento (llamado placa) en placas de agar que contienen SRBC.

Con esto, se preparó el escenario para el experimento de Köhler-Milstein. Un gran número de células híbridas formadoras

de placa que secretan anticuerpos anti-SRBC aparecieron cuando se fusionaron células de bazo de ratones inmunizados con SRBC con células de mieloma. Las células fusionadas habían adquirido la expresión de un solo tipo de anticuerpo anti-SRBC de una célula del bazo y preservaron la inmortalidad y la alta tasa de secreción de anticuerpos de la pareja de fusión del mieloma. El mieloma y las células del bazo no pudieron multiplicarse en las condiciones experimentales elegidas, y las células de mieloma aparentemente prefirieron las células del bazo activadas por antígeno sobre otras para la fusión, un requisito previo para el éxito sorprendente del experimento.

Las células fusionadas podrían clonarse y propagarse indefinidamente como lo que luego se denominaron hibridomas, produciendo cantidades ilimitadas de anticuerpos

monoclonales. Los hibridomas de primera generación secretaron dos tipos de anticuerpos: el deseado, más un anticuerpo de especificidad desconocida que se originó en el compañero de fusión del mieloma. Pero este problema de dos anticuerpos se resolvió pronto mediante el aislamiento de líneas de mieloma que habían perdido la expresión de anticuerpos (*Kearney, J. F., Radbruch, A., Liesegang, B. & Rajewsky, K. J. Immunol. 123, 1548-1550. 1979*); *Galfrè, G. & Milstein, C. Methods Enzymol. 73, 3-46.1981*).

Ahora se podrían generar, investigar y usar anticuerpos contra cualquier antígeno deseado como entidades moleculares homogéneas. En 1984, Köhler y Milstein ganaron el Premio Lasker junto con Potter, y ese mismo año Köhler, Milstein y Jerne recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina.

El impacto del artículo de Köhler-Milstein en la investigación biomédica y, específicamente, inmunológica fue dramático, impulsado por los desarrollos científicos que ocurrieron en la época en que apareció el artículo. Por tanto, poco después quedó claro que las regiones variables y constantes de los anticuerpos están codificadas por segmentos de genes separados. La diversidad de anticuerpos surge cuando la recombinación somática une segmentos de genes y cuando opera un proceso posterior llamado hipermutación somática, durante el curso de la respuesta de anticuerpos, en los segmentos de genes recombinados que codifican regiones variables de anticuerpos. Juntos, estos mecanismos generan un vasto repertorio de especificidades de anticuerpos, así como distintas clases de anticuerpos, que median sus diversas funciones (funciones efectoras) a través de sus diferentes regiones constantes.

En Venezuela, se comenzó a usar esta novedosa técnica en 1985, en el Instituto de Biomedicina, dirigido por el Dr Jacinto Convit, cuando el equipo del Dr Lynch, Dr Benito Infante y la Lic. Caridad Malavé produjeron anticuerpos monoclonales contra el parásito de Leishmania, buscando identificar antígenos específicos para el diagnóstico y posibles anticuerpos bloqueadores de la entrada del parásito a las células de macrófagos en ratones.