

Tecnología de hibridomas: guía formativa para estudiantes de medicina sobre la producción de anticuerpos monoclonales

Hybridoma Technology: An Educational Guide for Medical Students on Monoclonal Antibody Production

Olivia Torres-Bugarín^{a,b,*}, Karina Iveth Orozco-Jiménez^a, Luz Berenice López Hernández^a, Emiliano Villarreal Ibarrarán^a, Ismael Bracho-Valdés^a, Clara Ibet Juárez-Vázquez^a, Maricela Casas Castañeda^a, Evarista Arellano-García^{b*}

^a Unidad Académica de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara. Av. Patria No. 1201, Lomas del Valle, C. P. 45129 Zapopan, Jalisco, México. oliviatorres@hotmail.com; iveth.orozco@edu.uag.mx, ismael.bracho@edu.uag.mx, luzb.lopez@edu.uag.mx.

^b Laboratorio de Genotoxicología Ambiental, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Baja California. Carretera Transpeninsular Ensenada-Tijuana No. 3917, Colonia Playitas, C. P. 22860, Ensenada, Baja California, México. evarista.arellano@uabc.edu.mx

* autor por correspondencia

RESUMEN

La tecnología de hibridomas, desarrollada por Köhler y Milstein en 1975, se mantiene como el estándar de oro para la producción sostenida de anticuerpos monoclonales (AMc) con alta especificidad, pureza y afinidad. Más allá de su relevancia técnica, esta biotecnología ejemplifica cómo los avances en ciencia básica pueden traducirse en soluciones clínicas de alto impacto. Su aplicación ha transformado la biomedicina, la investigación traslacional, el diagnóstico, la inmunoterapia y la medicina personalizada, al permitir terapias más selectivas, eficaces y seguras.

Este documento ofrece una visión formativa sobre los fundamentos celulares y moleculares que sustentan la generación de AMc, y promueve una reflexión sobre los desafíos asociados a su accesibilidad, inmunogenicidad y sostenibilidad. La propuesta subraya la importancia de integrar estos conocimientos en la formación médica, para preparar profesionales capaces de aplicar criterios biotecnológicos en la toma de decisiones clínicas. También se describe la metodología de fusión entre linfocitos B y células mielomatosas, así como los principales tipos de AMc según su grado de humanización, destacando el impacto de estas variantes en su eficacia, compatibilidad inmunológica, aplicación terapéutica y costos. El texto contribuye a la comprensión integral de esta tecnología, articulando ciencia, formación clínica y compromiso con la equidad en salud.

Palabras clave: tecnología del hibridoma, anticuerpos monoclonales, biotecnología médica, educación biomédica, medicina personalizada.

ABSTRACT

Hybridoma technology, developed by Köhler and Milstein in 1975, remains the gold standard for the sustained production of monoclonal antibodies (MAbs) with high specificity, purity, and affinity. Beyond its technical relevance, this biotechnology exemplifies how advances in basic science can be translated into high-impact clinical solutions. Its application has transformed biomedicine, translational research, diagnostics, immunotherapy, and personalized medicine by enabling more selective, effective, and safer therapies.

inmunidad humoral mediada por anticuerpos (Bayer, 2019).

Durante las décadas de 1930 y 1940, diversos avances impulsaron la comprensión de la estructura y función de los anticuerpos, entre ellos el aislamiento de aglutininas a partir de ganglios linfáticos y la identificación de los linfocitos como las células responsables de su producción. En aquella época, los anticuerpos se obtenían mediante la inmunización de animales y la posterior purificación del suero. Aunque estas preparaciones eran útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas, presentaban una composición heterogénea y alta variabilidad en su especificidad (Bayer, 2019).

En 1959, Rodney Porter y Gerald Edelman —quienes recibirían el Premio Nobel de Medicina en 1972— describieron de forma independiente la estructura molecular de los anticuerpos, identificándolos como moléculas compuestas por dos tipos de cadenas: una ligera y una pesada, unidas mediante enlaces disulfuro. Este hallazgo fue fundamental para comprender el mecanismo de reconocimiento antigénico. Ese mismo año, se logró por primera vez la producción en laboratorio de un anticuerpo monoclonal, mediante el aislamiento de un clon de célula plasmática productora de un anticuerpo único y homogéneo (Gutiérrez-Chávez *et al.*, 2024).

En 1975, los anticuerpos fueron reconocidos como componentes esenciales de la inmunidad humoral, fundamentales en la defensa frente a patógenos y con un amplio potencial diagnóstico y terapéutico (Parray *et al.*, 2020). Ese mismo año, César Milstein y Georges Köhler, en el Laboratorio de Biología Molecular de Cambridge, desarrollaron la innovadora técnica del hibridoma, que revolucionó la producción de AMc. Esta técnica consiste en fusionar linfocitos B activados con células de mieloma, dando lugar a células híbridas denominadas 'hibridomas'. Estas células híbridas son capaces de secretar de forma continua y estable anticuerpos de una sola especificidad. Este avance marcó el inicio formal de la era de los AMc, desarrollo por el cual sus creadores fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1984 (Bayer, 2019).

El siguiente hito se alcanzó en 1986 con la aprobación del primer AMc para uso clínico en humanos: Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3), indicado para la prevención del rechazo en trasplantes de órganos sólidos. Durante la década de 1990 y los primeros años de 2000, los AMc se consolidaron como herramientas terapéuticas clave, con la aprobación de fármacos como Rituximab (para linfoma no Hodgkin), Trastuzumab (para cáncer de mama HER2 positivo) y Adalimumab (para enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide) (Gutiérrez-Chávez *et al.*, 2024).

En años recientes, el campo ha evolucionado hacia el diseño de anticuerpos biespecíficos, capaces de reconocer simultáneamente dos antígenos distintos, y de anticuerpos conjugados a fármacos, que permiten dirigir agentes citotóxicos directamente a las células blanco. Asimismo, los AMc son la base para el desarrollo de terapias celulares avanzadas, como las células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell), empleadas con éxito en ciertos cánceres hematológicos. CAR-T es una terapia avanzada de inmunoterapia celular que consiste en modificar genéticamente las células T del propio paciente para que puedan reconocer y atacar específicamente células cancerosas.

En conjunto, el desarrollo de los AMc son un ejemplo paradigmático de cómo la investigación básica en inmunología y biología molecular puede traducirse en herramientas clínicas de alto impacto, transformando el diagnóstico y tratamiento de múltiples enfermedades.

Y aunque ya se cuenta con metodologías alternativas para la generación de anticuerpos, la tecnología de hibridomas es la más utilizada, con ella se obtienen más del 80 % de los AMc aprobados por la FDA (Food and Drug Administration). Cabe señalar que la aplicación de los hibridomas se ha extendido a diversas disciplinas como la medicina, farmacología, toxicología, biotecnología y biología molecular (Liu, 2014; Mitra & Tomar, 2021; Muhsin *et al.*, 2022) y los AMc tienen extraordinario potencial en investigación biomédica, diagnóstico y tratamiento de patologías como cáncer, enfermedades autoinmunes, hemofilia A, hipercolesterolemia familiar e infecciones virales, entre otras (Muhsin *et al.*, 2022; Parray *et al.*, 2020).

3. Fundamento de la tecnología de hibridoma

La tecnología del hibridoma es el estándar de oro para generar células híbridas capaces de multiplicarse indefinidamente en cultivo y producir grandes cantidades de AMc con alta pureza, estabilidad, capacidad efectora y propiedades fisicoquímicas adecuadas para uso terapéutico.

Los hibridomas se obtienen mediante la fusión de linfocitos B —aislados del bazo de un ratón inmunizado— con células de mieloma, que son células plasmáticas malignas inmortales derivadas de linfocitos B. De esta manera, el modelo de hibridoma combina la capacidad de las células B para producir anticuerpos con la proliferación indefinida de las células mielomatosas. Cada tipo de hibridoma expresa de forma constitutiva un único AMc y puede conservarse mediante criopreservación para su producción prolongada. Por tanto, el término hibridoma hace referencia a estas células híbridas que heredan funciones clave de sus progenitoras (Mitra & Tomar, 2021; Moraes *et al.*, 2021; Zaroff & Tan, 2019).

El primer AMc para uso terapéutico en humanos que aprobó la FDA fue el Orthoclone OKT3 mejor conocido como Muromonab-CD3; este AMc murino —de ahí su nombre— está dirigido contra el complejo CD3 del receptor de las células T periféricas maduras, con el objetivo de prevenir el rechazo de aloinjertos. Si bien este AMc representó un gran avance, pronto se evidenció la necesidad de desarrollar nuevas metodologías, ya que induce intensa respuesta inmunitaria humana contra proteínas de ratón denominada HAMA (Human Anti-Mouse Antibodies" anticuerpos humanos anti-ratón), lo que limitó significativamente su aplicabilidad clínica (Moraes *et al.*, 2021).

Afortunadamente, los avances en ingeniería genética han permitido modificar la estructura de los AMc para reducir su inmunogenicidad y el riesgo de transmisión viral (Moraes *et al.*, 2021; Parray *et al.*, 2020). En la actualidad, se desarrollan métodos innovadores para generar anticuerpos con composición similar a la humana, mejorando así su compatibilidad y seguridad clínica. Entre estos avances destacan la humanización de anticuerpos murinos mediante técnicas de ingeniería genética, la creación de anticuerpos quiméricos que combinan regiones variables murinas con regiones constantes humanas, y la selección de fragmentos totalmente humanos a partir de bibliotecas de fagos. Asimismo, el uso de ratones transgénicos portadores de genes humanos permite producir directamente anticuerpos con secuencias completamente humanas, representando un avance clave en la biotecnología de los AMc (Mitra & Tomar, 2021; Safdari *et al.*, 2013).

4. Características de los AMc

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) son glicoproteínas de vida corta producidas por los linfocitos B como parte de la respuesta inmune adaptativa. Su función principal es reconocer y neutralizar antígenos específicos. Su estructura, altamente conservada, está optimizada para el reconocimiento antigénico y la activación de mecanismos efectores del sistema inmunitario. Un anticuerpo típico tiene forma de “Y” y está compuesto por cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas (H, heavy) y dos cadenas ligeras (L, light), idénticas entre sí y unidas mediante enlaces disulfuro. La región variable de cada cadena es responsable del reconocimiento del antígeno, mientras que la región constante determina la actividad efectora del anticuerpo. Las cadenas pesadas incluyen una región variable y tres regiones constantes, mientras que las cadenas ligeras poseen una región variable y una constante (Figura 1)(Parray *et al.*, 2020; Vaghela & Ganatra, 2024).

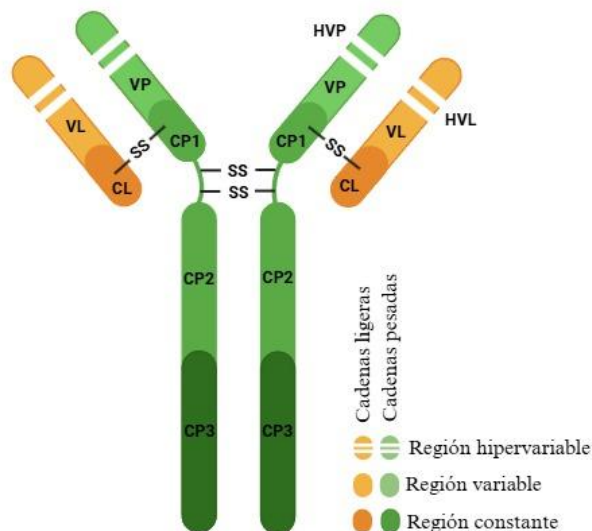


Figura 1. Estructura típica de un anticuerpo (inmunoglobulina —Ig—). Cada anticuerpo está compuesto por cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas (CP, en inglés heavy o H) y dos cadenas ligeras (CL, en inglés light o L), unidas entre sí por puentes disulfuro (SS). Cada cadena presenta una región variable (V), responsable del reconocimiento antigénico, y una región constante (C), que define la clase del anticuerpo (IgA, IgD, IgE, IgG, y IgM). Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera se combinan para formar el sitio de unión al antígeno, dentro del cual se encuentran las regiones hipervariables, también conocidas como regiones determinantes de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés). Estas CDR (CDR1, CDR2 y CDR3) son las responsables de la especificidad en la interacción con el antígeno. Las cadenas pesadas poseen tres regiones constantes (CP1, CP2 y CP3), mientras que las cadenas ligeras contienen una sola región constante (CL). Esta organización estructural permite tanto la unión específica al antígeno como la activación de mecanismos efectorios del sistema inmunitario. Imagen creada por Dra. Karina Orozco, generada con Biorender.

4.1 Anticuerpos según su célula de origen: clasificación funcional

Según su origen en los linfocitos B, los anticuerpos se clasifican en dos tipos principales: policlonales y monoclonales. Los primeros se distinguen por su capacidad para reconocer múltiples epítopos, brindando una respuesta inmunitaria diversa. En cambio, los monoclonales presentan elevada especificidad y se unen de forma homogénea a un único epítipo, lo que permite protección más precisa y dirigida (Parray *et al.*, 2020).

- Anticuerpos policlonales: son generados por distintos linajes de linfocitos B en respuesta a un mismo antígeno, lo que les permite reconocer múltiples epítopos. Su producción se basa en la inmunización de un animal inmunocompetente, seguida de la recolección del suero o plasma. Entre sus principales ventajas destacan el bajo costo, la rapidez en su obtención, la menor complejidad técnica requerida y su estabilidad frente a variaciones de pH y concentración salina. Han sido ampliamente empleados en el tratamiento de enfermedades bacterianas y virales mediadas por toxinas (Parray *et al.*, 2020; Saeed *et al.*, 2017; Safdari *et al.*, 2013; Vaghela & Ganatra, 2024).
- Anticuerpos monoclonales (AMC): se caracterizan por reconocer un único epítipo específico de un antígeno, lo que les confiere alta especificidad y afinidad. Su producción se realiza principalmente mediante la tecnología de hibridomas, los cuales son líneas celulares híbridas capaces de secretar anticuerpos idénticos de forma continua. Esta tecnología puede desarrollarse tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*, incluyendo sistemas recombinantes. Los AMC han revolucionado la biomedicina y la industria farmacéutica por su versatilidad en aplicaciones diagnósticas, terapéuticas y de investigación, siendo fundamentales en el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciones, y en el desarrollo de terapias dirigidas (Vaghela & Ganatra, 2024).

4.2 Anticuerpos según su célula de origen: clasificación funcional

En los AMc generados mediante la tecnología de hibridomas, el tipo de linfocito B, el origen de la línea mielomatosa y el uso de ingeniería genética determinan las propiedades del anticuerpo producido (Gutiérrez-Chávez, 2024). De esta forma, los AMc se clasifican en murinos, quiméricos, humanizados y completamente humanos (Figura 2 y Tabla 1). A la fecha, se han aprobado más de 80 AMc para uso clínico, la mayoría de ellos desarrollados mediante la tecnología de hibridomas (Gutiérrez-Chávez *et al.*, 2024; Parray *et al.*, 2020).

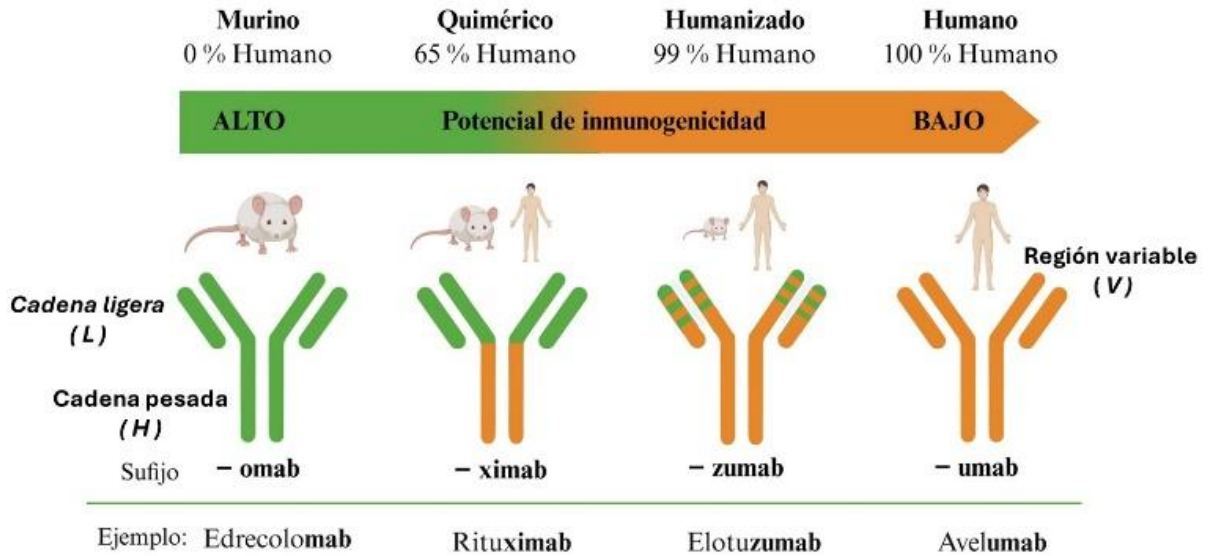


Figura 2. Estructura de los anticuerpos. Clasificación de los anticuerpos monoclonales (AMc) según su grado de humanización y su potencial inmunogénico. Los AMc se clasifican de acuerdo con la proporción de secuencias derivadas del genoma humano en sus regiones variables y constantes. Los anticuerpos murinos (-omab) son completamente de origen murino y presentan alta inmunogenicidad (completamente verde). Los quiméricos (-ximab) combinan regiones variables murinas con regiones constantes humanas (~65 % humano). Los humanizados (-zumab) contienen principalmente secuencias humanas, conservando únicamente los CDRs (región determinante de la complementariedad o región CDR) murinos (~99 % humano). Finalmente, los anticuerpos completamente humanos (-umab) son generados por técnicas recombinantes o mediante bibliotecas de origen humano, con inmunogenicidad mínima (completamente naranja). La figura muestra ejemplos representativos de cada tipo. Imagen modificada de Foltz, *et al.*, 2013. Imagen creada por Dra. Karina Orozco, generada con Biorender.

Tabla 1. Algunos anticuerpos monoclonales de uso clínico

AMC	Antígeno blanco Aplicación clínica	Dosis y vías	Observaciones Costo estimado (USD)	Referencia
Murino (0 % humano) / Sufijo (omab) / Inmunogenicidad (alta)				
Muromonab ◇◆	CD3 Rechazo en trasplante	5-9 mg/día por 2 semanas IV (10 mg/mL)	Potente inmunosupresor. Induce apoptosis en linfocitos T CD3 ⁺ y suprime la inmunidad celular. \$1,500.	(Todd & Brogden, 1989)

Edrecolomab♦	EpCAM (17-1A) Ca. colorrectal	inicial 500 mg, luego 4 dosis de 100 mg cada 4 semanas IV	EpCAM (17-1A), es una glicoproteína de superficie celular. Reconoce EpCAM, activa mecanismos citotóxicos mediados por anticuerpos y complemento. Uso limitado a investigación. \$8,200.	(Adkins <i>et al.</i> , 1998; Punt <i>et al.</i> , 2002)
Quimérico (65% humano) / Sufijo (ximab)/ Inmunogenicidad (moderada)				
Dinutuximab ♦	GD2 Neuroblastoma (Nb) Pediátrico	100 mg por ciclo (5 ciclos de 35 días) IV (10 mg/mL)	GD2, fosfoproteína transmembrana no glucosilada, se expresa en linfocitos pre-B y maduros. En recaídas de Nb. El uso temprano reduce la expresión de GD2, lo que limita otras terapias. \$1,250.	(Keyel & Reynolds, 2019)
Rituximab	GD2 Neuroblastoma Linfomas no Hodgkin	17.5 mg/m ² /día/ 4 días consecutivos, IV	Reconoce GD2 en superficie de células malignas y activa ADCC y complemento, destruyendo así células tumorales. \$240-800.	(Pierpont <i>et al.</i> , 2018)
Cetuximab	EGFR Ca. colorrectal metastásico + EGFR y sin mutaciones en KRAS	400 mg/m ² IV (100 mg/20 mL)	Bloquea EGFR Interfiere con señalización proliferativa. Requiere pruebas de KRAS \$300-500.	(Saoudi González <i>et al.</i> , 2024)
Vilobelimab	IgG4 kappa SDRA por SARS-CoV-2	10 mg/mL, IV (80 mL)	Inhibe C5a del complemento; reduce inflamación en SDRA (Síndrome de dificultad respiratoria) aguda por COVID-19 en pacientes críticos. \$7,000.	(McCarthy, 2023)
Humanizado (99% humano) /Sufijo (zumab)/ Inmunogenicidad (baja)				
Elotuzumab ♦	SLAMF7 (CS1) Mieloma múltiple	10 mg/kg cada 2 semanas IV (300-400 mg)	Reconoce SLAMF7(CS1), (Signaling lymphocytic activation molecule family member 7), activa células NK, y destruye células tumorales mediante citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). \$1,430-1,900.	(Bruzzese <i>et al.</i> , 2023)
Reslizumab ♦	IL-5 Asma eosinofílica Grave	3 mg/kg cada 4 semanas IV (100 mg/mL)	Bloquea IL-5 (Interleucina-5); reduce eosinófilos, inflamación y síntomas de asma eosinofílica grave. \$1,050 Anual aprox. \$25,000-35,000.	(Murphy <i>et al.</i> , 2017)
Emicizumab	Hemofilia tipo A	3 mg/kg Sub/ 4 semanas (150 mg/mL)	Biespecífico (diseñado para reconocer dos antígenos diferentes o dos epítopos distintos); mimetiza factor VIII. Activo en hemofilia A con inhibidores, no es reconocido	(Mahlangu <i>et al.</i> , 2022)

por anticuerpos anti-FVIII.
\$ 6,200

Humano 100 % (humano)/Sufijo umab/ Inmunogenicidad (muy baja)				
Alirocumab	PCSK9 (HFHe)	75-150 mg/ 2 semanas/ Sub o 300 mg/ 4 semanas Pluma: 75-150 mg/mL	En HFHe (Hipercolesterolemia familiar heterocigota). Inhibe PCSK9 (inhibidor de la convertasa subtilisina/kexina tipo 9); aumenta receptores LDL y reduce aprox. el 60 % colesterol (LDL-C). \$335.	(Tomlinson <i>et al.</i> , 2015)
Adalimumab	TNF- α Artritis, Crohn y psoriasis	Inicial 40-160 mg, luego 40-80 mg, Sub (40 mg/ 0.4 mL)	El primer anticuerpo monoclonal completamente humano. Anticuerpo humano anti-TNF- α ; suprime cascada inflamatoria. Eficaz en patologías autoinmunes. \$300-480 Anual aprox. \$20,000-30,000	(Atakan, 2022; Lapadula <i>et al.</i> , 2014)
Conjugados				
Tositumomab \diamond	CD20/ IgG2a/ Yodo ¹³¹ , linfoma no Hodgkin	450 mg total IV (14 mg/mL)	Radio-inmuno-conjugado anti-CD20; útil en linfoma y en riesgo de reactivación de hepatitis B. \$25,000	(National Institutes of Health (NIH), 2012)
Trastuzumab	IgG1/Yodo ¹³¹ Ca. mama HER2 ⁺	Inicial 4-8 mg, luego 2-6 mg/kg, IV o Sub (440-600 mg)	Se une a HER2; bloquea dimerización y señalización proliferativa. Efectivo solo si HER2 es positivo. Riesgo de toxicidad cardíaca. \$1,500- 2,900 Anual aprox. \$30,000-40,000	(Maadi <i>et al.</i> , 2021)

\$ - Costo aproximado en dls americano (Mx 21=1 dls); \blacklozenge No disponible en México, \diamond Descontinuado, AMc-Anticuerpo monoclonal; IV-Intravenoso; Sub-Vía subcutánea.

- Anticuerpos murinos (100 % de ratón) (Bayer, 2019)
Sufijo: —momab. Ejemplos: Muromonab-CD3, Blinatumomab, Capromab.
Origen celular: linfocito B de ratón + mieloma murino.
Características: Los anticuerpos monoclonales completamente murinos se obtienen al fusionar linfocitos B extraídos del bazo de ratón con células de mieloma inmortalizadas. Por su origen no humano, presentan alta inmunogenicidad, lo que favorece la generación de anticuerpos anti-fármaco y aumenta el riesgo de reacciones alérgicas. Además, su vida media en humanos es corta. En oncología, su eficacia es limitada debido a su baja capacidad para activar mecanismos efectores clave, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En la ADCC, células inmunitarias como los linfocitos natural killer (NK) reconocen y destruyen células diana recubiertas por anticuerpos. En la CDC, los anticuerpos activan la cascada del complemento, lo que culmina en la lisis celular mediada por el complejo de ataque a membrana (MAc).
Aplicaciones: diagnóstico y terapias en modelos animales; uso limitado en humanos.
- Anticuerpos quiméricos (~65-70 % humanos) (Bayer, 2019)
Sufijo: —ximab, ejemplo: Rituximab (anti-CD20), infliximab, cetuximab.
Origen celular: región variable murina + región constante humana (DNA recombinante).

Características: se diseñan mediante técnicas de ingeniería genética que combinan la región variable murina —encargada del reconocimiento específico del antígeno— con regiones constantes humanas en las cadenas pesada y ligera. Como resultado, estos anticuerpos presentan su composición aproximada de 65 % de secuencia humana y 35 % murina. Esta modificación estructural reduce significativamente su inmunogenicidad en comparación con los anticuerpos completamente murinos y prolonga su vida media en el organismo humano, mejorando así su perfil farmacocinético. No obstante, debido a la persistencia de componentes murinos en su estructura, existe aún riesgo considerable de generar anticuerpos anti-fármaco, lo que puede afectar su eficacia clínica y seguridad a largo plazo.

Aplicaciones: inflamación crónica y enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, vasculitis), cáncer (linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, Ca. colorrectal metastásico) y otras enfermedades como la esclerosis múltiple, pénfigo vulgar y lupus eritematoso sistémico).

- Anticuerpos humanizados (~90–95 % humanos) (Bayer, 2019)

Sufijo: —zumab, ejemplo: Emicizumab, trastuzumab, alemtuzumab y bevacizumab

Origen celular: CDRs murinos en estructura humana recombinante

Características: solo los fragmentos hipervariables son murinos, alta compatibilidad. Los anticuerpos monoclonales humanizados (AMc humanizados) se obtienen al injertar las regiones hipervariables murinas (también llamadas regiones determinantes de la complementariedad, CDR) de las cadenas ligera y pesada sobre un esqueleto de anticuerpo completamente humano. El resultado son moléculas con composición de aproximadamente 95 % de origen humano, lo que conlleva menor inmunogenicidad y reducción en la producción de anticuerpos anti-fármaco (ADA). No obstante, el proceso de generación de estos AMc es técnicamente exigente y presenta limitaciones en cuanto a rendimiento y especificidad.

Aplicaciones: Hemifilia tipo A

- Anticuerpos completamente humanos (100 % humanos) (Bayer, 2019)

Sufijo: —umab, ejemplo: Adalimumab (anti-TNF- α) ofatumumab, daratumumab o denosumab

Origen celular: fagotecas, ratones transgénicos o plataformas recombinantes (XenoMouse, HuMAb)

Características: mínima inmunogenicidad; óptima biocompatibilidad. Con el avance de nuevas tecnologías, fue posible desarrollar AMC completamente humanos (AMc totalmente humanos). Estos se generan utilizando animales transgénicos (principalmente ratones) que portan genes humanos de inmunoglobulinas (Ig). Dichos transgenes incluyen las regiones variables necesarias para la recombinación y generación de anticuerpos humanos funcionales. Para lograrlo, los genes endógenos de Ig del animal son inactivados, lo que garantiza que los anticuerpos producidos sean exclusivamente de origen humano. Los AMc totalmente humanos presentan menor antigenicidad y son mejor tolerados en pacientes, en comparación con los anticuerpos murinos, quiméricos o humanizados. Además, muestran mayor persistencia en la circulación sanguínea, lo que puede traducirse en mejor eficacia clínica y menor frecuencia de administración. En cuanto a su uso clínico, los AMC pueden clasificarse en tres grandes tipos, según su estructura funcional o forma de administración:

- No conjugados o “desnudos” (naked): actúan directamente sobre su antígeno blanco sin portar moléculas adicionales.
- Conjugados: están unidos a agentes citotóxicos, radionúclidos o toxinas, permitiendo la destrucción selectiva de células diana.
- Biespecíficos: diseñados para reconocer simultáneamente dos antígenos diferentes, lo que amplía su versatilidad terapéutica.

Aplicaciones: inmunoterapia, enfermedades autoinmunes y cáncer.

5. Metodología del hibridoma

La generación de hibridomas aprovecha la capacidad natural del huésped para producir anticuerpos

con alta pureza, especificidad y sensibilidad. Este proceso, complejo y especializado, combina inmunización, biotecnología celular y selección clonal. Cada fase —desde la activación de los linfocitos B hasta la expansión de los hibridomas productores— es crucial para garantizar la especificidad, viabilidad y pureza de los anticuerpos obtenidos (Figura 3) (Mitra & Tomar, 2021; Zaroff & Tan, 2019).

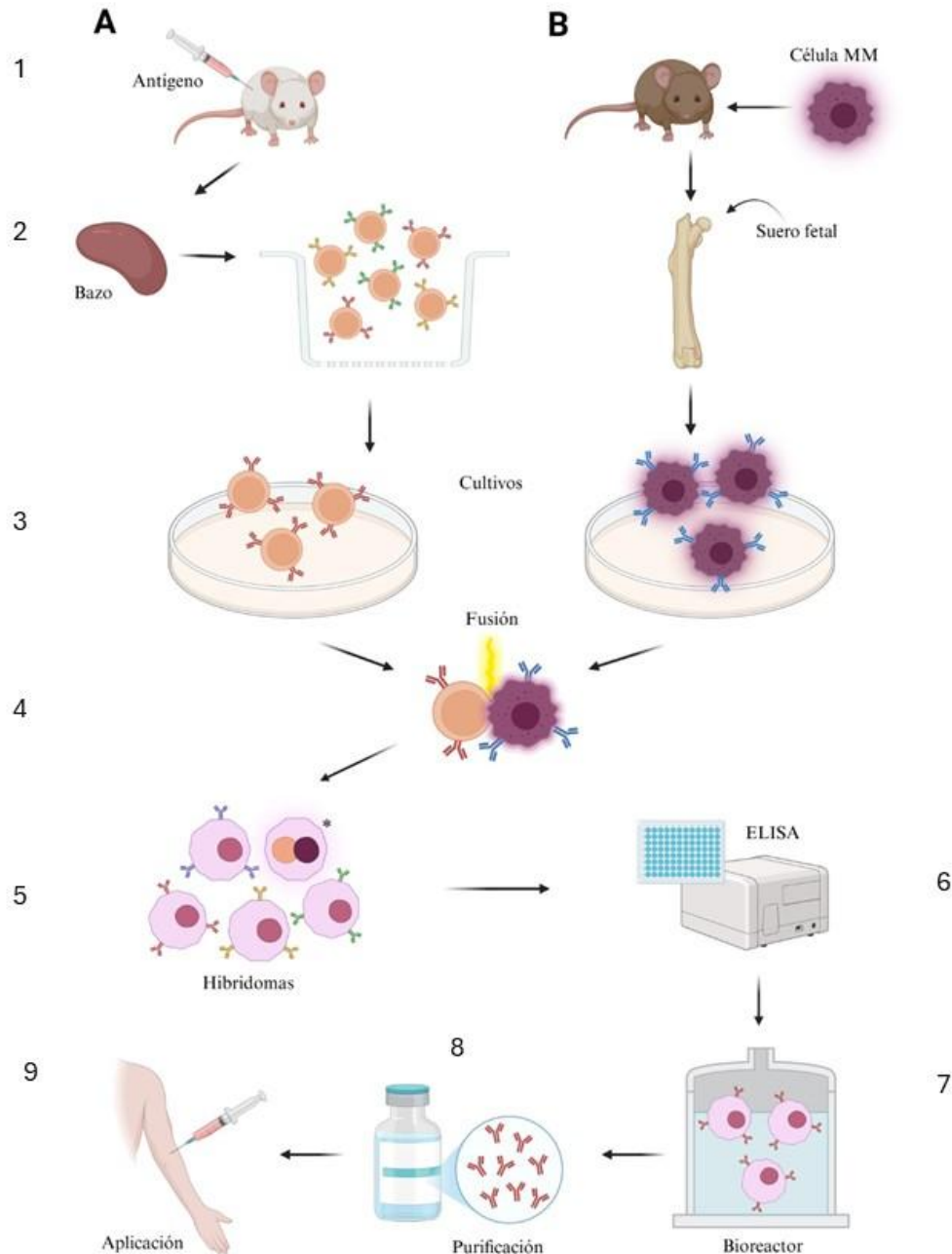


Figura 3. Tecnología del hibridoma: 1) Inmunización, 2) Asilamiento de linfocitos b de esplenocitos, 3) Preparación de línea celular linfocitaria, 4) Fusión celular, linfocitos B con células mielomatosas (MM), 5) Selección de hibridomas, de las *células que no lograron fusionarse para dar origen a un hibridoma, 6) Selección de hibridomas productores de anticuerpos específicos, es un cribado inmunológico, mediante ensayo ELISA, 7) conocación de hibridomas, 8) purificación de anticuerpos, y 9) aplicación. Imagen creada por Dra. Karina Orozco, generada con Biorender.

5.1 Etapas de la tecnología del hibridoma

- Primera etapa. Inmunización: la producción de AMc comienza con la inmunización de animales de laboratorio (ratones, ratas, conejos, pollos, etc.) mediante la administración repetida de un antígeno específico (proteínas, péptidos sintéticos o células completas) junto con adyuvantes. Este procedimiento activa los linfocitos B, que se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos y en células de memoria. Tras varias semanas y una vez alcanzados niveles adecuados de anticuerpos, el animal es sacrificado (Mitra & Tomar, 2021; Zaroff & Tan, 2019).
- Segunda etapa. Aislamiento de linfocitos B: tras el sacrificio del animal, se aíslan los esplenocitos mediante centrifugación en un gradiente de densidad, con el fin de obtener linfocitos B activados (Mitra & Tomar, 2021; Zaroff & Tan, 2019).
- Tercera etapa. Preparación de líneas celulares de mieloma: semanas antes de la fusión, las células mielomatosas se tratan con 8-azaguanina para inactivar la enzima HGPRT (hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa) y bloquear la vía de síntesis de nucleótidos de rescate. Como resultado, estas células se vuelven sensibles al medio HAT (hipoxantina, aminopterina y timidina), condición clave para la selección de hibridomas (Mitra & Tomar, 2021; Zaroff & Tan, 2019).
- Cuarta etapa. Fusión celular: los linfocitos B activados se fusionan con células de mieloma sensibles al medio HAT. La fusión se realiza mediante centrifugación en presencia de polietilenglicol, el cual facilita la unión de sus membranas y la formación de células heterocariónicas (con más de un núcleo). Alternativamente, puede emplearse la electrofusión, un método basado en la aplicación de pulsos eléctricos para inducir la fusión celular (Mitra & Tomar, 2021; Zaroff & Tan, 2019).
- Quinta etapa. Selección de hibridomas (Figura 4): tras la fusión, la mezcla celular se cultiva durante 10 a 14 días en medio HAT. Este medio contiene aminopterina, que inhibe la síntesis de nucleótidos de novo, obligando a las células a depender de la denominada vía de “rescate”, la cual requiere la enzima HGPRT (Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase). Aunque los linfocitos B poseen HGPRT, mueren rápidamente debido a su vida media corta; por su parte, las células de mieloma, al carecer de esta enzima, también mueren. En consecuencia, solo los hibridomas —que combinan la inmortalidad de las células de mieloma con la capacidad enzimática de los linfocitos B— sobreviven y proliferan. Posteriormente, se realiza un cribado para identificar y seleccionar aquellos clones que producen los AMc deseados. Cabe destacar que solo entre el 1 % y el 2 % de las células logran fusionarse, y de estas, apenas un 1 % genera un hibridoma viable y productor de anticuerpos (Mitra & Tomar, 2021; Zaroff & Tan, 2019).

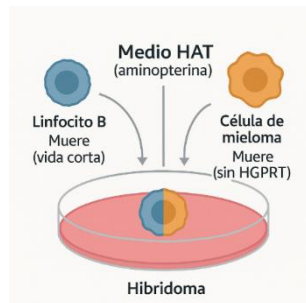


Figura 4. Proceso de selección de hibridomas. La mezcla celular se incuba en medio HAT (hipoxantina, aminopterina y timidina), donde solo los hibridomas que combinan la inmortalidad del mieloma y la enzima HGPRT del linfocito B logran sobrevivir. Los linfocitos B mueren por su vida corta y las células de mieloma por carecer de HGPRT. Imagen creada con ChatGTP.

- Sexta etapa. Selección de hibridomas productores de anticuerpos específicos: una vez completada la selección en medio HAT, los hibridomas viables se someten a clonación por

dilución limitante. Este procedimiento consiste en diluir la suspensión celular hasta alcanzar una concentración en la que, estadísticamente, cada pocillo de una placa de cultivo (generalmente de 96 pozos) contenga una sola célula. De este modo, se asegura que cada colonia provenga de un único hibridoma, lo que permite obtener clones monoclonales. Con frecuencia, se emplean células alimentadoras para favorecer la supervivencia y expansión de los clones. Cada hibridoma secretará un tipo de anticuerpo dirigido contra un epítipo específico, determinado por los genes del linfocito B original. Algunos clones pueden reconocer epítipos distintos dentro del mismo antígeno. Posteriormente, se realiza un cribado inmunológico —típicamente mediante ensayo ELISA— para analizar los anticuerpos presentes en el sobrenadante de cada pocillo. Esto permite identificar y seleccionar los clones que producen anticuerpos con la mayor afinidad y especificidad hacia el epítipo de interés. Los clones seleccionados se expanden para su conservación y producción a gran escala (Mitra & Tomar, 2021; Zaroff & Tan, 2019).

- Séptima etapa. Clonación y propagación de células de hibridoma: los hibridomas seleccionados se transfieren a contenedores de cultivo para su expansión, mediante métodos *in vivo* o *in vitro*. Estas líneas celulares pueden mantenerse en cultivo para la producción continua de AMc (Mitra & Tomar, 2021; Zaroff & Tan, 2019).
 - Método *in vivo*: consiste en inyectar entre 10^5 y 10^{10} hibridomas viables en ratones. Semanas después, se extrae el líquido ascítico, que contiene AMc, aunque estos deben ser posteriormente purificados (Zaroff & Tan, 2019).
 - Método *in vitro*: los hibridomas se cultivan en condiciones controladas, y una vez alcanzada la densidad celular adecuada, los AMc se recolectan del sobrenadante. Este método minimiza la presencia de contaminantes y permite obtener anticuerpos de alta pureza (Zaroff & Tan, 2019).

5.2 Ventajas y limitaciones de la tecnología del hibridoma

La tecnología de hibridomas ofrece múltiples ventajas (Moraes *et al.*, 2021; Sakaguchi *et al.*, 2023):

- Produce un único tipo de anticuerpo monoclonal dirigido a un epítipo específico, lo que garantiza alta especificidad y reproducibilidad.
- Las células fusionadas heredan la capacidad de proliferación ilimitada del mieloma, lo que permite una producción sostenida y a gran escala.
- Los anticuerpos obtenidos presentan alta afinidad y especificidad, cualidades esenciales para aplicaciones terapéuticas y diagnósticas.
- La recombinación genética y la hipermutación somática *in vivo* generan una amplia diversidad de anticuerpos.
- A diferencia de los anticuerpos policlonales, los AMc son homogéneos, lo que reduce la variabilidad experimental y terapéutica.
- Tienen múltiples aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico, tratamiento e investigación básica.
- Una vez establecidos los clones, la producción es reproducible y conserva la asociación natural entre las regiones variables y constantes, así como la afinidad optimizada *in vivo*.
- Las líneas de hibridoma pueden conservarse por criopreservación y reactivarse sin pérdida de viabilidad ni capacidad productiva.
- Es una tecnología accesible, viable incluso en laboratorios con equipamiento básico en biología molecular.
- Maduración natural de la afinidad: la tecnología de hibridomas emplea células B maduras de órganos linfoides secundarios como el bazo, que ya han pasado por procesos de modificación genética en el huésped. Uno de ellos es la maduración por afinidad, que ocurre en los centros germinales, donde el DNA que codifica las regiones variables de los anticuerpos sufre hipermutación somática en las regiones CDR. Este mecanismo permite seleccionar

clonalmente las variantes con mayor afinidad al antígeno, generando anticuerpos altamente específicos (Zaroff & Tan, 2019).

- *Bajo nivel de inmunogenicidad:* en la tecnología de hibridomas, los anticuerpos de alta afinidad generados tras la inmunización del animal huésped presentan combinaciones naturales de regiones variables ligeras y pesadas, junto con dominios constantes de clase mixta. Durante la humanización, las regiones que flanquean las CDR se modifican para reducir el riesgo de provocar una respuesta inmunitaria en el paciente (Zaroff & Tan, 2019).

Aun cuando ofrece numerosos beneficios, la tecnología de hibridomas no está exenta de limitaciones (Mitra & Tomar, 2021; Sakaguchi *et al.*, 2023):

- Requiere animales, lo que plantea cuestiones éticas y restricciones regulatorias.
- Los anticuerpos iniciales son murinos, lo que genera inmunogenicidad en humanos.
- Existe riesgo de transmisión viral debido al uso de modelos animales.
- La fusión celular es poco eficiente y la selección de clones viables, prolongada y laboriosa.
- No todos los antígenos inducen respuesta inmunitaria adecuada, esto limita la diversidad de epítomos.
- Algunas líneas de hibridomas se vuelven genéticamente inestables o pierden productividad.
- Su cultivo exige condiciones específicas y monitoreo constante.
- La producción a gran escala es costosa y técnicamente exigente, con limitaciones de escalabilidad en sistemas tradicionales. Esto restringe su accesibilidad en algunos entornos de aplicación clínica, investigación y desarrollo.

6. AMc y diagnóstico

Los AMc permiten monitorear la progresión de enfermedades mediante la detección de biomarcadores, sin requerir muestras biológicas invasivas ni alterar el sistema inmunológico del paciente. Se emplean en inmunoensayos para identificar productos hormonales, tisulares y celulares, así como en modalidades de imagen de alta especificidad, como la tomografía por emisión de positrones, la resonancia magnética, la tomografía molecular fluorescente y el ultrasonido dirigido. A diferencia de las técnicas de imagen convencionales, la imagen inmunológica utiliza anticuerpos marcados con radioisótopos, fluoróforos o emisores de positrones, lo que permite una localización precisa de estructuras específicas. Además, los AMc facilitan la detección de antígenos exógenos — como toxinas, fármacos, hormonas y proteínas microbianas — con alta especificidad, lo que los convierte en herramientas clave para el diagnóstico temprano de múltiples patologías (Mitra & Tomar, 2021; Saeed *et al.*, 2017; Zaroff & Tan, 2019).

7. AMC y otras aplicaciones en la clínica

Los AMc permiten tipificar grupos sanguíneos, identificar biomarcadores tumorales y detectar infecciones virales o bacterianas. En el tratamiento, se utilizan para neutralizar toxinas, dirigir fármacos o radionúclidos hacia células específicas y modular respuestas inmunitarias en enfermedades autoinmunes o trasplantes. Su versatilidad y precisión los convierten en herramientas clave de la medicina moderna, como se muestra en seguida (Mitra & Tomar, 2021).

- **Prevención del rechazo en trasplantes:** especialmente en trasplantes de órganos sólidos como el riñón, corazón e hígado; Muromonab-CD3 (OKT3) se dirige específicamente al complejo CD3 del receptor de células T; suprimiendo la respuesta contra el injerto y mejorando la supervivencia del órgano. Su uso clínico disminuyó con el tiempo debido a las reacciones inmunológicas adversas (síndrome de liberación de citocinas), así como al desarrollo de anticuerpos anti-murinos humanos (HAMA), que reducen su eficacia y a la aparición de

AMc humanizados o totalmente humanos con mejor perfil de seguridad (Todd & Brogden, 1989).

- Diagnóstico de paludismo y herpesvirus: se aplican en la detección precisa de patógenos como *Plasmodium* (paludismo), herpesvirus o *Neisseria gonorrhoeae*.
- Oncología molecular: en la radioinmunodetección, los AMc marcados con radionúclidos localizan tumores específicos; en la radioinmunoterapia, transportan radiación directamente a las células cancerosas, minimizando el daño al tejido sano.
- Quimioterapia dirigida: AMc como rituximab (anti-CD20) facilitan la eliminación selectiva de linfocitos B malignos en linfomas.
- Inmunofenotipificación celular: se emplean en técnicas como citometría de flujo e inmunohistoquímica para caracterizar subpoblaciones celulares y moléculas de superficie.

8. AMc y aplicaciones en investigación

Los AMc son herramientas esenciales en la investigación biomédica por su alta especificidad y afinidad hacia antígenos definidos. Facilitan el estudio de funciones moleculares en estados normales y patológicos, la clasificación celular y la localización de proteínas en diversos contextos experimentales. Potencian resultados en bioquímica, citometría de flujo, expresión génica, cristalografía, biología molecular, inmunoensayos e inmunofluorescencia. Son fundamentales en ensayos diagnósticos como ELISA y Western blot, al detectar cambios moleculares asociados a enfermedades. En biología celular y molecular, permiten identificar rutas de señalización, marcadores y mecanismos patológicos. En oncología experimental, se usan para caracterizar perfiles tumorales, evaluar dianas terapéuticas y estudiar la heterogeneidad celular. Además, contribuyen al desarrollo y validación de fármacos, y en modelos animales se emplean para rastrear biomoléculas, evaluar toxicidad o validar blancos terapéuticos. Su versatilidad los convierte en herramientas indispensables para el avance en el conocimiento de enfermedades y la innovación terapéutica (Muhsin *et al.*, 2022; Vaghela & Ganatra, 2024).

8.1 AMc completamente humanos y anticuerpos de nueva generación

La tecnología de hibridomas, aunque constituye un hito en la obtención de AMc con aplicaciones terapéuticas y con fines de investigación, presenta limitaciones significativas cuando se emplean anticuerpos de origen murino, quiméricos o humanizados. Estos biológicos pueden inducir respuesta inmunitaria en el hospedero, caracterizada por la producción de anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA), lo que conlleva depuración acelerada del fármaco, la formación de inmunocomplejos a nivel renal y mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad en tratamientos repetidos (Basu *et al.*, 2019; Berger *et al.*, 2002; Legouffe *et al.*, 1994; Ober *et al.*, 2001). En respuesta a estas limitaciones, el desarrollo de plataformas tecnológicas alternativas a la tecnología de hibridomas tradicional ha permitido la generación de anticuerpos completamente humanizados, lo cual ha reducido significativamente su inmunogenicidad y mejorado su perfil de eficacia clínica (Lonberg, 2008; Yamashita *et al.*, 2007).

Las estrategias más avanzadas para la generación de AMc completamente humanos comprenden diversas aproximaciones biotecnológicas, entre las que se incluyen: la inmortalización de linfocitos B humanos; plataformas de presentación basadas en fagos, levaduras, bacterias, ribosomas y células de mamífero; tecnologías de codificación de anticuerpos mediante ácidos nucleicos (ADN/ARN); el aislamiento y análisis de linfocitos B individuales; el uso de modelos animales transgénicos humanizados; así como la implementación de modelos predictivos y algoritmos de redes neuronales fundamentados en inteligencia artificial y aprendizaje automático (Aboul-Ella *et al.*, 2024; Singh *et al.*, 2023; Wang, 2011).

De manera paralela al avance de las metodologías emergentes para la generación de anticuerpos, se han desarrollado tecnologías de anticuerpos de última generación, que incluyen fragmentos variables de cadena única (scFv), nanocuerpos, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos con modificaciones en la región Fc, biosimilares, miméticos de anticuerpos y conjugados anticuerpo-fármaco. Estas innovaciones han posibilitado el diseño de terapias basadas en anticuerpos con una mayor especificidad, potencia y eficacia, así como una menor incidencia de resistencia farmacológica en el

tratamiento de diversas patologías, incluidas enfermedades neoplásicas, autoinmunes e infecciones (Aboul-Ella *et al.*, 2024; Singh *et al.*, 2023). Estas metodologías representan una alternativa terapéutica con un perfil de seguridad y eficacia mejorado, así como propiedades farmacocinéticas favorables que permiten su aplicación de manera prolongada y sostenida en entornos clínicos. No obstante, su implementación enfrenta desafíos significativos, entre los que se incluyen los elevados costos de producción, la complejidad de los procesos biotecnológicos involucrados y los tiempos prolongados requeridos para su desarrollo (Aboul-Ella *et al.*, 2024; Singh *et al.*, 2023; Wang, 2011; Yamashita *et al.*, 2007).

8.2 AMc conjugados

Los AMc conjugados son una clase avanzada de inmunoterapia que dirige agentes terapéuticos hacia células específicas, principalmente tumorales. Consisten en un AMc unido covalentemente a un agente activo, como una toxina, un fármaco citotóxico, un radionúclido o una molécula fluorescente. Su acción comienza con la unión específica al antígeno celular (ej. CD3, HER2, EGFR), seguida de la internalización del complejo. Una vez dentro, el enlace se escinde (por pH, enzimas o reducción), liberando el agente activo, que actúa localmente y destruye la célula diana sin dañar las sanas. Los principales tipos son los anticuerpos conjugados a fármacos (AMC-F), que transportan agentes citotóxicos, y los AMc biológicos dirigidos (AMC-B), que llevan moléculas biológicas activas como radionúclidos o toxinas (Melgarejo-Rubio *et al.*, 2020).

- AMC-F: Son AMc dirigidos contra antígenos específicos, como los de células tumorales (Melgarejo-Rubio *et al.*, 2020), y funcionan como vehículos para llevar agentes citotóxicos al tejido diana. Constan de tres componentes: un anticuerpo acarreador, un fármaco citotóxico y un enlazador químico que los une hasta alcanzar la célula blanco. El anticuerpo reconoce el antígeno, y tras unirse, el complejo se internaliza por endocitosis, se degrada en los lisosomas y libera el fármaco, que actúa sobre su blanco intracelular, induciendo muerte celular. Su alta especificidad concentra el efecto en células tumorales, reduciendo toxicidad sistémica y resistencia. Representan un avance en terapias dirigidas, al mejorar eficacia y minimizar efectos adversos. Sin embargo, enfrentan desafíos como la heterogeneidad tumoral, variabilidad en la expresión antigénica y mecanismos de resistencia, lo que impulsa el desarrollo de nuevos blancos, enlaces más eficientes y estrategias para mejorar la liberación intracelular (Melgarejo-Rubio *et al.*, 2020).
- AMC-B: una de las formas más destacadas de AMC-B es la terapia con células CAR-T. A diferencia de los AMC-F, que actúan como vehículos para fármacos, la terapia CAR-T es una forma de inmunoterapia celular personalizada. Consiste en modificar genéticamente linfocitos T autólogos (del propio paciente) o alogénicos (de un donante) para que expresen un receptor quimérico capaz de reconocer antígenos específicos en células tumorales (como CD19) y activa su función citotóxica. Las células se expanden *in vitro* y se reinfunden al paciente para destruir células cancerosas de forma específica. Ha mostrado gran eficacia en cánceres hematológicos, aunque puede generar efectos adversos como el síndrome de liberación de citoquinas y toxicidad neurológica asociada a la activación excesiva del sistema inmune. Actualmente, están aprobados por la FDA y European Medicines Agency (EMA) dos CAR-T anti-CD19: Tisagenlecleucel y Axicabtagén ciloleucel, usados en leucemia y linfomas B. También se investigan nuevas variantes como CAR-T biespecíficos y receptores TCR (Sánchez-González & Egea-Jiménez, 2011).

9. Anticuerpos monoclonales: innovación costosa, acceso limitado

Los AMc transformaron el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades, especialmente cáncer, patologías autoinmunes e infecciones virales, gracias a su alta especificidad y eficacia. Sin embargo, su desarrollo y producción continúan siendo complejos y costosos, lo que limita su

accesibilidad, particularmente en países de ingresos medios y bajos, como México.

El costo estimado de desarrollo de un AMc puede superar los mil millones de dólares estadounidenses, incluyendo investigación, ensayos clínicos y cumplimiento regulatorio. Además, los costos de adquisición por paciente pueden oscilar entre 20,000 y 150,000 USD anuales, dependiendo del tipo de anticuerpo, la indicación terapéutica y la duración del tratamiento. En el caso del sistema de salud mexicano, la adquisición de AMc representa un reto financiero significativo, especialmente en instituciones públicas, donde el presupuesto debe distribuirse entre múltiples necesidades.

Desde la generación de hibridomas o líneas recombinantes, hasta su cultivo en biorreactores, procesos de purificación y control de calidad, cada fase requiere infraestructura altamente especializada, personal capacitado y el cumplimiento de estrictas normativas internacionales (FDA, EMA), lo que eleva considerablemente los costos. A esto se suman las patentes, que prolongan la exclusividad comercial y restringen la competencia, manteniendo precios elevados incluso tras años de uso clínico. Frente a este panorama, se han propuesto estrategias para reducir los costos de producción sin comprometer la calidad. Entre ellas destacan:

- El uso de plataformas celulares recombinantes más eficientes (como células CHO)
- El desarrollo y aprobación de biosimilares
- Y la adopción de biorreactores de un solo uso o de alto rendimiento

Aunque estas innovaciones han comenzado a disminuir los costos de fabricación, su impacto en el precio final al paciente o al sistema de salud aún es limitado.

Por ello, es indispensable un enfoque integral, que combine:

- Avances tecnológicos en bioproducción,
- Regulación adaptativa que facilite el ingreso de biosimilares,
- Y políticas públicas orientadas a la producción local, regulación de precios y esquemas de compra que garanticen el acceso equitativo a estas terapias en el contexto mexicano y latinoamericano.

10. Conclusiones

La tecnología de hibridomas continúa siendo un pilar fundamental en la producción de AMc, al combinar la especificidad inmunológica de los linfocitos B con la capacidad proliferativa de las células mielomatosas. Su implementación ha permitido el desarrollo de AMc con alta pureza y afinidad, que hoy son esenciales en el diagnóstico, tratamiento e investigación de múltiples enfermedades. Para los estudiantes de medicina, comprender esta tecnología no solo amplía su conocimiento en inmunología y biotecnología, sino que también los prepara para enfrentar los desafíos clínicos actuales asociados a la medicina personalizada y las terapias dirigidas. Asimismo, una visión crítica sobre los costos, limitaciones y posibilidades de innovación es indispensable para participar activamente en la toma de decisiones clínicas y en el desarrollo de soluciones biotecnológicas accesibles y eficaces. Formar profesionales con bases sólidas en estas herramientas es clave para una práctica médica moderna, ética y basada en evidencia, capaz de integrar ciencia y tecnología al servicio de la salud global.

Siglas y abreviaturas

Palabra	Sigla /Abreviatura
- Antibody-dependent cellular cytotoxicity	- ADCC
- Anticuerpos biológicos dirigidos	- AMC-B
- Anticuerpos conjugados a fármacos	- AMC-F
- Anticuerpos humanos anti-ratón	- HAMA
- Anticuerpos monoclonales	- AMc
- Células mielomatosas	- MM
- <i>Chimeric Antigen Receptor T-cell</i>	- Células CAR-T

- <i>Chinese hamster ovary</i>	- CHO
- Citotoxicidad dependiente del complemento	- CDC
- Disialoganglioside 2	- GD2
- Epithelial cell adhesion molecule	- EpCAM
- <i>European Medicines Agency</i>	- EMA
- Factor de crecimiento epidérmico	- EGFR
- <i>Food and Drug Administration</i>	- FDA
- Fragmentos variables de cadena única	- scFv
- Hipercolesterolemia familiar heterocigota	- HFHe
- Hipoxantina, aminopterina y timidina	- HAT
- Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	- HGPRT
- Inhibidor de la convertasa subtilisina/kexina tipo 9	- PCSK9
- Kristen rat sarcoma gene	- KRAS
- Monoclonal antibodies	- MAbs
- Natural killer	- NK
- Neuroblastoma	- Nb
- Receptor tirosina-proteína quinasa erbB-2	- HER2/neu
- Región determinante de la complementariedad	- CDR
- Signaling lymphocytic activation molecule family member 7	- SLAMF7
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda	- SDRA

Financiamiento

Este trabajo no recibió financiamiento para su elaboración

Agradecimientos

Agradecemos al Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), por el apoyo otorgado a través del Programa Becas de Consolidación por México 2025, Modalidad Académica (Registro: 19104). Expresamos también nuestro reconocimiento a la Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG) y a la Universidad Autónoma de Baja California (UABC) por las facilidades brindadas y el respaldo institucional durante el desarrollo del posdoctorado.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés con la elaboración del presente trabajo.

Consideraciones éticas

El trabajo no requiere autorización del comité de ética institucional para su elaboración.

Contribución de autores

OJKI, definición del objetivo, redacción del manuscrito y diseño de imágenes

LHLB, JVCI, CCM, revisión crítica del manuscrito

VIE; búsqueda y análisis de referencias, redacción del manuscrito

AGME BVI; redacción del manuscrito y revisión crítica del manuscrito.

TBO; concepción, definición del objetivo, análisis de referencias, redacción y revisión del manuscrito.

Referencias

- Aboul-Ella, H., Gohar, A., Ali, A. A., Ismail, L. M., Mahmoud, A. E. E.-R., Elkhatib, W. F., & Aboul-Ella, H. (2024). Monoclonal antibodies: From magic bullet to precision weapon. *Molecular Biomedicine*, 5(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00210-1>
- Adkins, J. C., Spencer, C. M., Bleiberg, H., & Zalberg, J. (1998). Edrecolomab (Monoclonal antibody 17-1A). *Drugs*, 56(4), 619–626. <https://doi.org/10.2165/00003495-199856040-00011>
- Atakan, N. (2022). Adalimumab. *Turkderm Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 56, 41–44. <https://doi.org/10.4274/turkderm.galenos.2022.59487>

- Basu, K., Green, E. M., Cheng, Y., & Craik, C. S. (2019). Why recombinant antibodies — benefits and applications. In *Current Opinion in Biotechnology* (Vol. 60). <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.01.012>
- Bayer, V. (2019). An Overview of Monoclonal Antibodies. *Seminars in Oncology Nursing*, 35(5). <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.006>
- Berger, M., Shankar, V., & Vafai, A. (2002). Therapeutic applications of monoclonal antibodies. In *American Journal of the Medical Sciences* (Vol. 324, Issue 1, pp. 14–30). <https://doi.org/10.1097/00000441-200207000-00004>
- Bruzzese, A., Martino, E. A., Vigna, E., Iaccino, E., Mendicino, F., Lucia, E., Olivito, V., Filippelli, G., Neri, A., Morabito, F., & Gentile, M. (2023). Elotuzumab in multiple myeloma. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 23(1), 7–10. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2145882>
- Foltz, I. N., Karow, M., & Wasserman, S. M. (2013). Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. *Circulation*, 127(22), 2222–2230
- Gutiérrez-Chávez, D., Gómez-Valencia, M. F., Reyes-Pérez, I. V., Arellano-García, M. E., & Torres-Bugarin, O. (2024). Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de cáncer: Breve revisión panorámica. *Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes*, (92). <https://doi.org/10.33064/iycuaa2024924653>
- Keyel, M. E., & Reynolds, C. P. (2019). Spotlight on dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma: Development and place in therapy. In *Biologics: Targets and Therapy*, 13, 1–12. <https://doi.org/10.2147/BTT.S114530>
- Lapadula, G., Marchesoni, A., Armuzzi, A., Blandizzi, C., Caporali, R., Chimenti, S., Cimaz, R., Cimino, L., Gionchetti, P., Girolomoni, G., Lionetti, P., Marcellusi, A., Mennini, F. S., & Salvarani, C. (2014). Adalimumab in the Treatment of Immune-Mediated Diseases. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 27, 33–48. <https://doi.org/10.1177/03946320140270S103>
- Legouffe, E., Liautard, J., Gaillard, J. P., Rossi, J. F., Wijdenes, J., Bataille, R., Klein, B., & Brochier, J. (1994). Human anti-mouse antibody responses to the injection of murine monoclonal antibodies against IL-6. *Clinical and Experimental Immunology*, 98(2). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1994.tb06145.x>
- Lonberg, N. (2008). Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms. *Current Opinion in Immunology*, 20(4). <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.06.004>
- Maadi, H., Soheilifar, M. H., Choi, W. S., Moshtaghian, A., & Wang, Z. (2021). Trastuzumab mechanism of action; 20 years of research to unravel a dilemma. *Cancers*, 13(14). <https://doi.org/10.3390/cancers13143540>
- Mahlangu, J., Iorio, A., & Kenet, G. (2022). Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia*, 28(S4), 103–110. <https://doi.org/10.1111/hae.14524>
- McCarthy, M. W. (2023). Optimizing the use of vilobelimab for the treatment of COVID-19. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 23(9), 877–881. <https://doi.org/10.1080/14712598.2023.2235269>
- Melgarejo-Rubio, G., Pérez-Tapia, S. M., Medina-Rivero, E., & Velasco-Velázquez, M. A. (2020). Anticuerpos conjugados a fármaco: la nueva generación de terapias biotecnológicas contra el cáncer. *Gaceta Médica de México*, 156(3). <https://doi.org/10.24875/gmm.20005572>
- Mitra, S., & Tomar, P. C. (2021). Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00264-6>
- Moraes, J. Z., Hamaguchi, B., Braggion, C., Speciale, E. R., Cesar, F. B. V., Soares, G. de F. da S., Osaki, J. H., Pereira, T. M., & Aguiar, R. B. (2021). Hybridoma technology: is it still useful?. *Current Research in Immunology*, 2. <https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2021.03.002>
- Muhsin, A., Rangel, R., Vien, L., & Bover, L. (2022). Monoclonal Antibodies Generation: Updates and Protocols on Hybridoma Technology. *Methods in Molecular Biology*, 2435. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2014-4_6
- Murphy, K., Jacobs, J., Bjermer, L., Fahrenholz, J. M., Shalit, Y., Garin, M., Zangrilli, J., & Castro, M. (2017). Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Practice*, 5(6). <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.024>

- National Institutes of Health (NIH). (2012). *Pyrazinamide*. En LiverTox: Clinical and Research Information on Drug Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Ober, R. J., Radu, C. G., Ghetie, V., & Ward, E. S. (2001). Differences in promiscuity for antibody-FcRn interactions across species: Implications for therapeutic antibodies. *International Immunology*, 13(12), 1551–1559. <https://doi.org/10.1093/intimm/13.12.1551>
- Parray, H. A., Shukla, S., Samal, S., Shrivastava, T., Ahmed, S., Sharma, C., & Kumar, R. (2020). Hybridoma technology a versatile method for isolation of monoclonal antibodies, its applicability across species, limitations, advancement and future perspectives. *International Immunopharmacology*, 85. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106639>
- Pierpont, T. M., Limper, C. B., & Richards, K. L. (2018). Past, present, and future of Rituximab-The world's first oncology monoclonal antibody therapy. *Frontiers in Oncology*, 8(JUN). <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00163>
- Punt, C. J. A., Nagy, A., Douillard, J. Y., Figer, A., Skovsgaard, T., Monson, J., Barone, C., Fountzilas, G., Riess, H., Moylan, E., Jones, D., Dethling, J., Colman, J., Coward, L., & MacGregor, S. (2002). Edrecolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: A randomised study. *Lancet*, 360(9334), 671–677. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09836-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09836-7)
- Saeed, A. F. U. H., Wang, R., Ling, S., & Wang, S. (2017). Antibody engineering for pursuing a healthier future. *Frontiers in Microbiology*, 8(MAR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00495>
- Safdari, Y., Farajnia, S., Asgharzadeh, M., & Khalili, M. (2013). Antibody humanization methods - A review and update. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 29(2), 175–186. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/02648725.2013.801235>
- Sakaguchi, A., Tanaka, Y., Shoji, E., Takeshima, T., Sakamaki, R., Matsuba, T., & Kurihara, Y. (2023). Rapid, simple, and effective strategy to produce monoclonal antibodies targeting protein structures using hybridoma technology. *Journal of Biological Engineering*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13036-023-00345-9>
- Sánchez-González, D., & Egea-Jiménez, C. (2011). Enfoque de vulnerabilidad social para investigar las desventajas socioambientales. Su aplicación en el estudio de los adultos mayores. *Papeles de Poblacion*, 17(69), 151–185.
- Saoudi González, N., Ros, J., Baraibar, I., Salvà, F., Rodríguez-Castells, M., Alcaraz, A., García, A., Tabernero, J., & Élez, E. (2024). Cetuximab as a Key Partner in Personalized Targeted Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers*, 16(2). <https://doi.org/10.3390/cancers16020412>
- Singh, R., Chandley, P., & Rohatgi, S. (2023). Recent Advances in the Development of Monoclonal Antibodies and Next-Generation Antibodies. *ImmunoHorizons*, 7(12). <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2300102>
- Todd, P. A., & Brogden, R. N. (1989). Muromonab CD3: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential. *Drugs*, 37(6), 871–899. <https://doi.org/10.2165/00003495-198937060-00004>
- Tomlinson, M., Walker, A., & Foster, L. (2015). Social Quality and Work: What Impact Does Low Pay Have on Social Quality? *Journal of Social Policy*, 45(02), 345–371. <https://doi.org/10.1017/s0047279415000732>
- Vaghela, A. R., & Ganatra, T. H. (2024). A detailed review of immunotherapeutics with a special emphasis on hybridoma technology. *American Journal of Biopharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4. https://doi.org/10.25259/ajbps_13_2023
- Wang, S. (2011). Advances in the production of human monoclonal antibodies. *Antibody Technology Journal*. <https://doi.org/10.2147/anti.s20195>
- Yamashita, M., Katakura, Y., & Shirahata, S. (2007). Recent advances in the generation of human monoclonal antibody. *Cytotechnology*, 55(2–3). <https://doi.org/10.1007/s10616-007-9072-5>
- Zaroff, S., & Tan, G. (2019). Hybridoma technology: The preferred method for monoclonal antibody generation for *vivo* applications. *BioTechniques*, 67(3). <https://doi.org/10.2144/btn-2019-0054>