

Protocolo para la evaluación del efecto genotóxico y citotóxico del anticuerpo monoclonal Nivolumab mediante el modelo *Allium cepa*

Protocol for the Evaluation of the Genotoxic and Cytotoxic Effects of the Monoclonal Antibody Nivolumab Using the *Allium cepa* Model

Valverde Salazar Fernanda^a, Valencia Chávez Paulina Renata^a, Martínez Ruiz María Isabel^a, Morales Krasowsky Gerardo^a, Orozco Jiménez Karina Iveth^a, Arellano García María Evarista^a, Torres Bugarín Olivia^{a*}

^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; fer.valsal@outlook.com; gerardo.morales@yahoo.com.mx; isa.martinez01@hotmail.com; paulina.renata10@gmail.com

* autor por correspondencia

oliviatorres@hotmail.com. Av. Patria No. 1201, Jardines Universidad Zapopan, Jal. México

RESUMEN

Introducción: Los anticuerpos monoclonales como Nivolumab han revolucionado el tratamiento del cáncer al potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral. Sin embargo, sus posibles efectos citotóxicos y genotóxicos fuera del organismo no se comprenden completamente, lo que genera dudas sobre su perfil de seguridad integral. En este contexto, el modelo vegetal *Allium cepa* representa una herramienta ética, sensible y accesible para evaluar daños celulares a nivel citogenético, permitiendo un análisis más completo del impacto de estas terapias biológicas.

Objetivo: Evaluar la genotoxicidad y citotoxicidad de Nivolumab usando el modelo vegetal *Allium cepa*, a través del análisis de alteraciones mitóticas y cromosómicas inducidas por diferentes concentraciones del fármaco, comparadas con un control negativo basado en cloruro de sodio (NaCl).

Metodología: Se diseñó un estudio experimental empleando *Allium cepa* para evaluar la citotoxicidad y genotoxicidad de Nivolumab a concentraciones de 2.5, 5 y 7.5 mg/L en solución fisiológica (NaCl 0.9%). Los bulbos serán incubados a 19 °C por 72 y 120 horas, con renovación diaria de soluciones. Se analizarán parámetros citogenéticos como índice mitótico, frecuencia de células micronucleadas, aberraciones cromosómicas y mitóticas, como buds nucleares, puentes cromosómicos, cromosomas pegajosos, núcleos polares, c-mitosis, y asincronía del ciclo celular mediante microscopía y tinción específica.

Resultados: Este artículo presenta únicamente el protocolo; se espera que los resultados sean publicados en el próximo número.

Palabras clave: Nivolumab, anticuerpo monoclonal, *Allium cepa*, genotoxicidad y citotoxicidad.

ABSTRACT

Background: Monoclonal antibodies such as Nivolumab have revolutionized cancer treatment by enhancing

2. Marco Teórico

2.1 Anticuerpos monoclonales y su uso en el cáncer

Los anticuerpos monoclonales (AcMs), también conocidos como “inhibidores de puntos de control inmunológico”, son proteínas diseñadas para reconocer antígenos específicos en bacterias, virus o células tumorales. Si bien estos inhibidores no destruyen directamente las células cancerosas, ayudan al sistema inmunitario a localizar y atacar mejor las células malignas, sin importar su ubicación en el cuerpo (American Cancer Society, 2025). Desde su aprobación clínica en 1986, se han convertido en herramientas clave en oncología, con más de 30 AcMs aprobados por la FDA, reflejando su valor terapéutico (Bermúdez et al., 2019; Carlos et al., 2021; Gutiérrez-Chávez et al., 2024). Entre ellos, Nivolumab es uno de los más empleados para tratar linfomas, melanoma y otros tipos de cáncer (Gunturim & McDermott, 2015). A pesar de su eficacia, se desconocen con precisión sus efectos citotóxicos y genotóxicos, lo que plantea riesgos potenciales para la bioseguridad.

Como inmunoterapia dirigida, ofrecen ventajas como mayor especificidad y menor toxicidad, y pueden emplearse solos o en combinación con tratamientos convencionales. Se clasifican según su origen en murinos, quiméricos, humanizados y humanos. Sin embargo, presentan desafíos como costos elevados, limitada penetración en tumores sólidos y riesgo de inmunogenicidad (Damián-Blanco et al., 2023).

2.2 Nivolumab y su uso en el cáncer

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG4 que bloquea el receptor PD-1 (programmed death-1) presente en los linfocitos T, impidiendo su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. Estos ligandos, frecuentemente expresados en células tumorales y algunas células normales, envían señales inhibitorias que reducen la actividad inmunitaria, permitiendo que el tumor evada la respuesta del sistema inmune y favoreciendo la metástasis. Al bloquear esta unión, Nivolumab elimina la señal inhibitoria y restablece la función antitumoral de los linfocitos T, potenciando así la respuesta inmunitaria contra células cancerosas y limitando su crecimiento. Debido a este mecanismo, se clasifica como un inhibidor de puntos de control inmunitario (immune checkpoint inhibitor) y ha mostrado eficacia frente a diversos tumores, como linfomas, melanoma y carcinoma escamoso de cabeza y cuello (American Cancer Society, 2025; Ferris et al., 2016; Gunturi & McDermott, 2015; Paik, 2022; Carlos et al., 2021).

Es de destacar que, en pacientes con cáncer avanzado, la administración de Nivolumab a dosis baja ha mostrado tasas comparables de supervivencia libre de progresión, respuesta objetiva y eficacia antitumoral en relación con la dosis estándar (3 mg/kg), a pesar de una menor exposición sistémica. Además, se ha descrito una menor incidencia de toxicidad de grado ≥ 3 , así como mejor calidad de vida y menos efectos adversos, lo que respalda su uso como una alternativa terapéutica eficaz, segura y más accesible (Gandhi et al., 2024).

Estos hallazgos se suman a la evidencia previamente documentada sobre los efectos terapéuticos positivos de Nivolumab en distintos tipos de cáncer, entre ellos:

Cáncer de pulmón resecable de células no pequeñas: mejora significativamente la supervivencia libre de eventos en comparación con la quimioterapia convencional, además de incrementar la tasa de respuesta patológica completa, lo que sugiere mayor eficacia en la erradicación tumoral antes de la cirugía (Cascone et al., 2024).

Carcinoma renal avanzado previamente tratado: muestra mayor supervivencia global, mayor tasa de respuesta objetiva y menor incidencia de efectos adversos graves en comparación con everolimus (Motzer et al., 2015).

Melanoma metastásico o irreseccable en adultos y adolescentes: La combinación de Nivolumab y Relatlimab potencia la respuesta inmunitaria al bloquear puntos de control inmunológico, logrando una mayor supervivencia libre de progresión en comparación con Nivolumab en monoterapia (Paik, 2022).

Cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR: la combinación de Nivolumab e Ipilimumab mejora

significativamente la supervivencia libre de progresión frente a Nivolumab solo (razón de riesgo: 0.62; $p = 0.0003$). Sin embargo, se está escrito que a mayor frecuencia de efectos adversos con la combinación (81 % vs. 71 %), incluyendo eventos adversos graves (22 % vs. 14 %) y muertes relacionadas con el tratamiento: dos por miocarditis y neumonitis en el grupo combinado, y una por neumonitis en el grupo de Nivolumab solo (André et al., 2025).

2.3 *Allium cepa* como modelo de prueba

La fitoevaluación se basa en la sensibilidad de las plantas a compuestos químicos, que pueden provocar alteraciones fenotípicas y genéticas. Uno de los métodos más utilizados es el test de *Allium cepa*, un sistema sencillo, económico y sensible para detectar efectos mutagénicos, citotóxicos o modificadores de la mitosis causados por agentes químicos o físicos (Tkachuk & Zelena, 2022).

La raíz, primera estructura en contacto con el entorno, contiene enzimas capaces de activar promutágenos, lo que hace innecesarios sistemas de activación externos. Esta característica confiere alta sensibilidad a las células meristemáticas frente a compuestos mutagénicos (Tkachuk & Zelena, 2022).

El test de *Allium cepa* es altamente eficaz para evaluar citotoxicidad y genotoxicidad, mostrando resultados comparables a modelos animales, pero con menor costo. Sus ventajas incluyen cromosomas grandes y fácilmente visibles al microscopio óptico, lo que facilita el análisis citogenético de las alteraciones en la mitosis (Leme & Marin-Morales, 2009).

Cabe destacar que las alteraciones en el ciclo celular, mitosis o citocinesis reflejan efectos citotóxicos o genotóxicos, y se evalúan mediante el índice mitótico, la distribución celular por fase mitótica y la presencia de aberraciones cromosómicas, clasificadas como:

- Clastogénicas: daño estructural del ADN (puentes cromosómicos, fragmentos).
- Aneugénicas: errores en la segregación (c-mitosis, cromosomas pegajosos, yemas nucleares).

Por su parte cambios en el índice mitótico también indican interferencias mitóticas inducidas por agentes tóxicos (Leme & Marin-Morales, 2009). Entre las alteraciones genotóxicas más comunes están los micronúcleos, cromosomas dicéntricos o en anillo, bimitosis y desincronización del ciclo celular. La c-mitosis, inducida por agentes como la colchicina o el anticuerpo monoclonal Nivolumab, interfiere con el huso mitótico, causando errores en la división celular y aneuploidías observables (Leme & Marin-Morales, 2009).

Allium cepa ha demostrado ser un modelo útil para estudiar la organización de factores nucleares, como el espliceosoma, cuya redistribución responde a cambios fisiológicos, lo que refuerza la sensibilidad del sistema para evaluar efectos genotóxicos y citotóxicos de agentes como Nivolumab (Cui & Moreno Díaz de la Espina, 2003).

Aunque Nivolumab está diseñado para bloquear el receptor PD-1 en linfocitos T humanos, las células vegetales de *Allium cepa* carecen de este receptor y su rígida pared celular limita la entrada de macromoléculas como los anticuerpos monoclonales, por lo que no se espera una acción directa del fármaco en este modelo (Rattanapisit et al., 2019). Sin embargo, la exposición a Nivolumab puede inducir efectos indirectos (como estrés celular o alteraciones mitóticas) posiblemente atribuibles a excipientes de la formulación farmacéutica o a interacciones inespecíficas con componentes celulares y estructurales. Por ello, la evaluación citogenética en *Allium cepa* representa un enfoque pertinente para detectar posibles efectos adversos independientes de los mecanismos inmunitarios específicos del fármaco.

2.4 Anticuerpos monoclonales probados mediante el modelo en *Allium cepa*

En estudios previos, *Allium cepa* ha sido utilizado para investigar la metilación del ADN en cromosomas en metafase, utilizando anticuerpos monoclonales contra la 5-metilcitosina. Los resultados mostraron una distribución preferencial de la 5-metilcitosina en las regiones heterocromáticas de los cromosomas, particularmente en las regiones teloméricas. Este hallazgo

subraya la utilidad de *Allium cepa* para estudiar modificaciones en el ADN y su organización cromosómica. De manera similar, el modelo *Allium cepa* es adecuado para investigar los efectos genotóxicos del Nivolumab, ya que permite observar cómo las alteraciones en la estructura genética y la metilación del ADN pueden ser inducidas por agentes externos como el Nivolumab, proporcionando una visión detallada de los posibles cambios genéticos inducidos por este tratamiento (Ruffini Castiglione et al., 1995).

3. Pregunta de investigación

¿El Nivolumab induce daño genotóxico y citotóxico en *Allium cepa*?

4. Hipótesis

Nivolumab induce efectos citotóxicos y genotóxicos de manera dosis-dependiente en *Allium cepa*.

5. Objetivo

5.1 Objetivo general

Evaluar la genotoxicidad y citotoxicidad del AMNCs Nivolumab mediante el uso del modelo *Allium cepa*.

5.2 Objetivos específicos

- Evaluar genotoxicidad y citotoxicidad en *Allium cepa* expuesta a cloruro de sodio (control negativo).
- Evaluar genotoxicidad y citotoxicidad en *Allium cepa* expuesta a 2.5 mg de Nivolumab disuelto en 1.0 L de cloruro de sodio
- Evaluar genotoxicidad y citotoxicidad en *Allium cepa* expuesta a 5 mg de Nivolumab disuelto en 1.0 L de cloruro de sodio
- Evaluar la genotoxicidad y la citotoxicidad en *Allium cepa* expuesta a 7.5 mg de Nivolumab disuelto en 1.0 L de cloruro de sodio
- Comparar los resultados del efecto genotóxico y citotóxico de las diferentes dosis (2.5, 5 y 7.5 mg) de Nivolumab con el grupo expuesto únicamente a cloruro de sodio (Control negativo).

6. Materiales y Métodos

6.1 Diseño del estudio

Estudio experimental.

6.2 Selección y preparación de organismos

Se trabajará con cebollas de rabo (*Allium cepa*); se seleccionarán aquellas que se observen sanas y de follaje verde intenso, cada organismo se lavará, se le retirarán las escamas exteriores de los bulbos y se cortarán las raíces, cuidando de no dañar el disco germinativo, Figura 1 (Paik, 2022).

6.3 Soluciones de trabajo

Cloruro de Sodio (NaCl): suero de 1000 ml: componentes: 50 mg de glucosa en 1000 ml, 90 gramos de cloruro de sodio en 1000 ml, agua para preparaciones inyectables.

Nivolumab. Ámpula con 10 ml 100 mg/10 ml; solución inyectable, Megabase (MB).

6.4 Grupos de trabajo

Cada grupo estará conformado por 8 organismos, los cuales serán asignados al azar.

1. Control negativo: Cloruro de sodio (NaCl) (0.9% de 1000 ml).
2. Nivolumab 2.5 mg/L de NaCl
3. Nivolumab 5.0 mg/L de NaCl
4. Nivolumab 7.5 mg/L de NaCl

6.5 Procedimientos

De cada grupo se tomarán 4 ejemplares, los que se trabajarán hasta las 72 h y los 4 restantes hasta haber transcurrido 120 h. Todos los organismos se colocarán en una incubadora para mantenerlos a temperatura constante de 19 C°, esto durante el tiempo que dure el experimento.

Cada ejemplar de *Allium cepa* se colocará en un tubo Falcon de 50 ml el cual contendrá 35 ml de la solución correspondiente al grupo de trabajo, cuidando que el bulbo de la cebolla quede completamente cubierto. En todos los organismos el contenido será cambiado cada 24 h hasta las 72 h. Y 4 ejemplares por grupo serán colocados en 35 mL de NaCl hasta completar las 120 h, reemplazando el NaCl cada 24 h.

La cuantificación y medición de la longitud de las raíces de todos los ejemplares se realizará cada 24 h hasta las 72 h, y de la mitad de ellos hasta las 120 h. La evaluación del índice mitótico, el análisis de la frecuencia de anomalías de la mitosis y de las células micronucleadas se llevará a cabo a las 72 h en 4 de los ejemplares de cada grupo y a las 120 h en el resto de las cebollas. Una vez teniendo los resultados se llevarán a cabo las pruebas estadísticas para determinar el efecto citotóxico y genotóxico de Nivolumab en *Allium cepa* (Figura 1).

6.6 Evaluación de citotoxicidad

Este efecto se determinará mediante los siguientes parámetros:

- Cuantificación del número de raíces nuevas
- Longitud de las raíces nuevas; el cual se llevará a cabo con la ayuda de un vernier digital.
- Índice mitótico (%): se calculará mediante la siguiente fórmula (1):

$$\left(\frac{\text{Número de células en mitosis (profase + metafase + anafase + telofase)}}{\text{Número de células contadas}} \right) \times 100. \quad (1)$$

6.7 Evaluación de genotoxicidad

Este efecto se determinará mediante los siguientes parámetros:

- Alteraciones (buds, puentes, cromosomas pegajosos- adherencia cromosómica, retraso cromosómico, núcleos polares) en las diferentes fases de la mitosis.
- Frecuencia de células micronucleadas.

6.8 Fijación de raíces

A las 72 y 120 horas de exposición al NaCl y a las diferentes concentraciones de Nivolumab, se seleccionarán 4 ejemplares por grupo en cada punto de tiempo. Las raíces se cortarán cuidadosamente con un bisturí, después de haber sido contadas y medidas. Cada muestra será colocada en un tubo de microcentrífuga de 2 mL (uno por organismo) y conservada en fijador Carnoy hasta su análisis.

6.9 Tinción de raíces

Por organismo se recuperarán dos raíces, las cuales se lavarán suavemente con agua destilada por 30 segundos. Luego se colocarán en un vidrio de reloj para posteriormente añadir unas gotas de ácido clorhídrico dejando reposar por 10 minutos. Posteriormente, se lavarán suavemente para añadir unas gotas de aceto-orceína y se dejarán durante 40 minutos y nuevamente se lavarán suavemente. Después se pondrán en un portaobjetos y se les colocará un cubreobjetos; de esta manera mediante un squash se hará un extendido con la ayuda de un borrador de lápiz. Se conservarán en una cámara húmeda hasta su observación, procurando no dejar pasar más de 3 días para su análisis.

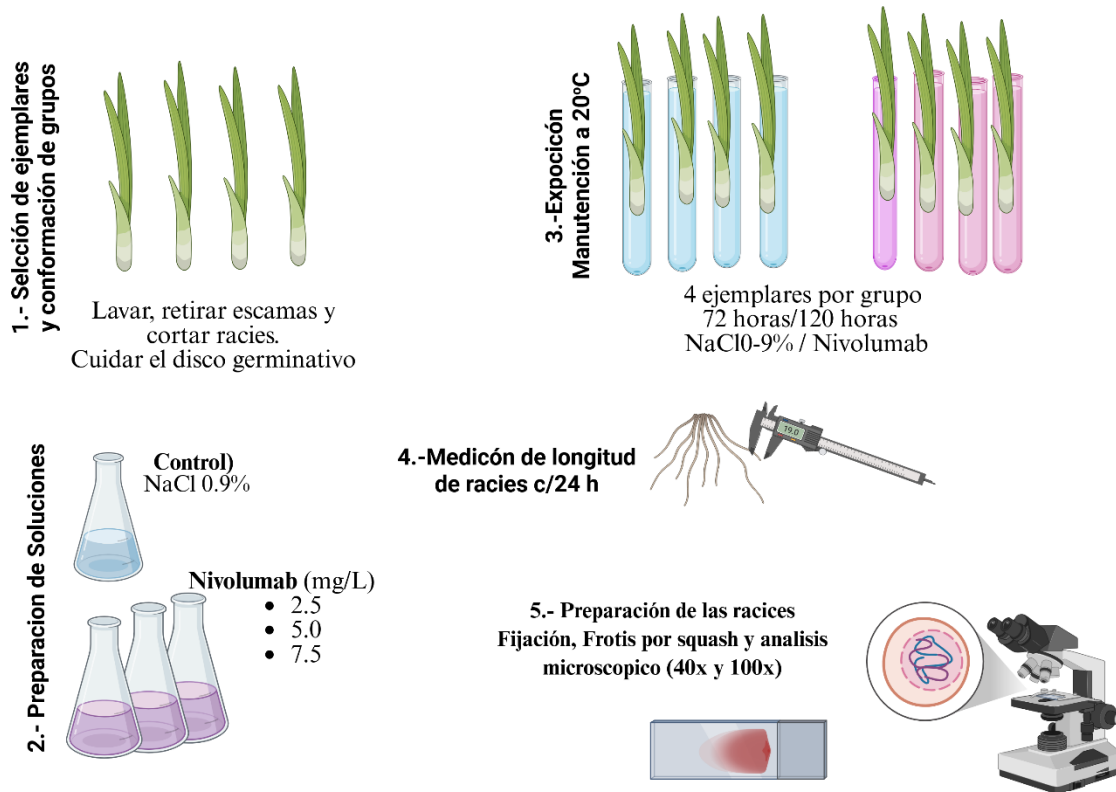


Figura 1. Diagrama de la Metodología- 1. Selección de organismos: Se eligen ejemplares sanos y de tamaño similar. Se realiza un lavado suave y se cortan cuidadosamente las raíces, procurando no dañar el disco germinativo. 2) Preparación de soluciones: Se preparan las soluciones correspondientes a cada grupo experimental, incluyendo controles. 3) Exposición al tratamiento: Los organismos se exponen a una de las dosis seleccionadas o, en su caso, a NaCl al 0.9 % (control negativo), durante 72 o 120 horas, con recambio diario de solución cada 24 horas. Mantenerlos a 19 o 200 C. 4) Medición de raíces: Se mide la longitud de las raíces cada 24 horas hasta el momento del procesamiento. 5) Procesamiento citogenético: Se cortan las raíces, se fijan en solución Carnoy, se prepara un frotis mediante la técnica de aplastado (squash), y se analiza al microscopio. Se contabilizan 2,000 células por ejemplar y por dosis, registrando la frecuencia de alteraciones citogenéticas, como células micronucleadas, puentes cromosómicos, c-mitosis, entre otras.

6.10 Análisis de las mitosis

Bajo el microscopio con objetivo 40x y 100x se observarán los frotis. Por organismo se cuantificarán 2000 células, y para calcular el índice mitótico se registrarán el número de células en cualquiera de las fases de división celular (profase, metafase, anafase y telofase), así mismo se contabilizarán las alteraciones cromosómicas y la frecuencia de células micronucleadas, como se muestra en la Figura 2.

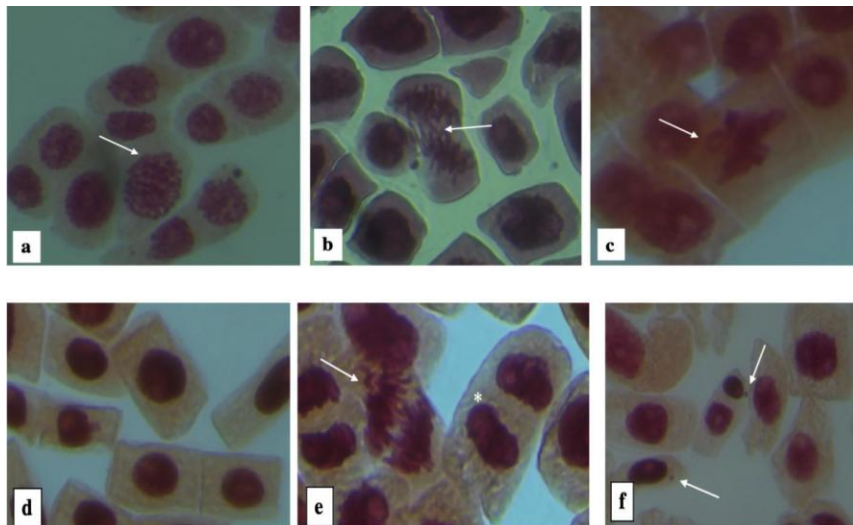


Figura 2. Células de raíz de cebolla (*Allium cepa*). a) Profase, b) Puentes anafásicos, c) C-mitosis, d) Núcleo lobulado, e) Telofase (*) y cromosoma vagabundo, f) Célula micronucleada. Tinción Aceto-orceína solución “B” para cromosomas (Hycel®). Microscopio ZEISS. Imágenes donadas por Dra. Olivia Torres Bugarín (Unidad Académica de Medicina, UAG).

7. Análisis estadístico

Los datos serán analizados utilizando el software GraphPad Prism versión 8.4 y se expresarán como medias \pm error estándar. Se aplicará un análisis estadístico mediante ANOVA de una vía, seguido de la prueba post hoc de Tukey para identificar diferencias significativas entre grupos. Se considerará como estadísticamente significativa una $p < 0.05$ (Casillas-Figueroa, 2020).

8. Discusión

Al concluir este experimento, se espera observar efectos citotóxicos y genotóxicos inducidos por el Nivolumab, tanto a nivel macroscópico como microscópico. En la medición de raíces cada 24 horas, se anticipa encontrar diferencias en la longitud del crecimiento de raíces entre los grupos tratados y el grupo control, lo cual sería indicativo de posible efecto fitotóxico. Tras la fijación, tinción con aceto-orceína y observación al microscopio, se espera identificar alteraciones citogenéticas como puentes cromosómicos, adherencias, retrasos en la anafase, buds nucleares o células micronucleadas, que son biomarcadores de daño genético y permitirán evaluar el efecto genotóxico del anticuerpo monoclonal. Estos resultados contribuirán a determinar si Nivolumab provoca alteraciones citogenéticas en un modelo vegetal, aportando información útil para futuras evaluaciones de seguridad de este biofármaco.

Aunque Nivolumab fue diseñado específicamente para bloquear el receptor humano PD-1, su exposición en células vegetales, las cuales carecen por completo de dicho receptor, y la posible detección de alteraciones citogenéticas podrían sugerir que los efectos observados no se derivan de su mecanismo inmunológico original. Por el contrario, es probable que estos efectos se deban a interacciones inespecíficas con procesos celulares esenciales, como la mitosis, ya sea a través de mecanismos mecánicos relacionados con el gran tamaño de la molécula, o bien por la generación de radicales libres capaces de inducir estrés celular.

En este sentido, el uso de modelos vegetales como *Allium cepa* adquiere particular relevancia para la evaluación de bioseguridad. A pesar de que el blanco terapéutico de Nivolumab no está presente en organismos vegetales, su análisis en este sistema permite detectar efectos colaterales no previstos, que podrían tener implicaciones importantes en su producción, manejo o eliminación. Esta vigilancia cobra aún más importancia si se considera la posibilidad de que anticuerpos monoclonales como Nivolumab puedan liberarse al ambiente y acumularse en el ecosistema tras su uso clínico. En tal caso, *Allium cepa* actuaría como una herramienta bioindicadora eficaz para anticipar riesgos

potenciales para la salud ambiental y aportar información valiosa para una evaluación toxicológica más completa.

Además, cabe señalar que los mecanismos de división celular y la organización del citoesqueleto están altamente conservados entre organismos eucariotas. En consecuencia, cualquier interferencia con estructuras clave como el huso mitótico, los microtúbulos o el sistema de segregación cromosómica podría provocar efectos genotóxicos similares en otros tipos celulares, aun en ausencia del receptor diana. Esta hipótesis se ve reforzada por la experiencia previa con otros fármacos diseñados para humanos (como la colchicina, el cisplatino o ciertos antibióticos) que, aunque no están dirigidos a estructuras vegetales específicas, han demostrado causar alteraciones mitóticas, aberraciones cromosómicas y otros daños celulares en modelos vegetales.

Dichos efectos suelen estar mediados por mecanismos alternativos, como la desestabilización del citoesqueleto, la interferencia con proteínas esenciales o la inducción de estrés oxidativo. En este contexto, la observación de micronúcleos, c-mitosis, puentes cromosómicos u otras anomalías en *Allium cepa* tras la exposición a Nivolumab no solo podría constituir una señal de alerta sobre su posible efecto inespecífico, sino que también plantearía la hipótesis de que otras líneas celulares eucariotas podrían verse afectadas de forma similar. Por tanto, estos hallazgos no solo resultan relevantes para comprender los posibles efectos colaterales de Nivolumab, sino que también refuerzan la necesidad de evaluarlo bajo un enfoque más amplio de bioseguridad y seguridad ambiental.

9. Conclusiones

El presente estudio permitirá la evaluación del potencial genotóxico y citotóxico del Nivolumab en células meristemáticas de *Allium cepa*, evidenciando alteraciones celulares estadísticamente significativas, con una respuesta dependiente tanto de la concentración como del tiempo de exposición. Se enfatiza la necesidad de investigaciones adicionales orientadas a la caracterización de su perfil de seguridad, particularmente en tejidos no diana. Aunque *Allium cepa* constituye un bioensayo vegetal ampliamente validado por su bajo costo, simplicidad metodológica y sensibilidad, la principal limitación del presente trabajo es el elevado costo del fármaco inmunoterapéutico, lo que restringe el número de réplicas experimentales y concentraciones evaluadas.

Agradecimientos

Se agradece a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por el apoyo otorgado a través del Programa Estancias Posdoctorales por México 2023, Modalidad Académica (Registro: 19104). Asimismo, a la Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG) y a la Universidad Autónoma de Baja California (UABC) por las facilidades institucionales brindadas durante el desarrollo de esta estancia.

De manera especial, agradecemos a la UAG por el respaldo y la disposición de sus instalaciones, así como por el valioso acompañamiento que permitió la elaboración de este protocolo y que será clave para la futura realización de la fase experimental.

Conflictos de interés

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses con el manuscrito.

Contribución de autores

FVS, PRVC, MIMR, GMK: concepción, redacción del manuscrito

KIOJ: redacción y revisión del manuscrito

MEAG: concepción, definición del objetivo, revisión del manuscrito

OTB: concepción, definición del objetivo, redacción y revisión del manuscrito

Referencias

- Alias, C., Zerbini, I., Zani, C., & Feretti, D. (2024). The *Allium cepa* comet assay for environmental sample assessment: A scoping review. *Mutagenesis*, 39(4–5), 219–237. <https://doi.org/10.1093/mutage/geae0202>
- American Cancer Society. (2025). *How Immunotherapy Is Used to Treat Cancer*. <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/immunotherapy/immune-checkpoint-inhibitors.html>.
- André, T., Elez, E., Lenz, H., Jensen, L. H., Touchefeu, Y., Van Cutsem, E., Garcia-Carbonero, R., Tougeron, D., Mendez, G. A., Schenker, M., De La Fouchardiere, C., Limon, M. L., Yoshino, T., Li, J., Mozo, J. L. M., Dahan, L., Tortora, G., Chalabi, M., Goekkurt, E., . . . Lonardi, S. (2025). Nivolumab plus ipilimumab versus Nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02848-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02848-4)
- Bermudez-Carvajal, K., Hidalgo-Carrillo, G., Mora-Mata, R., Rodríguez-Mora, K., Ysmael-Acle-Sánchez, B., & Mora-Román, J.J. (2019). Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia a anticancerígena. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 13(1), 19-19.
- Carlos, W. G., Gross, J. E., Cruz, C. D., & Jamil, S. (2021). Monoclonal Antibodies: Medical uses for the prevention and treatment of disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(11), 26–27. <https://doi.org/10.1164/rccm.2021c3>
- Cascone, T., Awad, M. M., Spicer, J. D., He, J., Lu, S., Sepesi, B., Tanaka, F., Taube, J. M., Cornelissen, R., Havel, L., Karaseva, N., Kuzdzal, J., Petruzella, L. B., Wu, L., Pujol, J., Ito, H., & Ciuleanu, T., De Oliveira Muniz Koch, L., Janssens, A., Pulla, M. P. (2024). Perioperative Nivolumab in resectable lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 390(19), 1756–1769. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2311926>
- Casillas-Figueroa, F., Arellano-García, M. E., Leyva-Aguilera, C., Ruíz-Ruíz, B., Luna Vázquez-Gómez, R., Radilla-Chávez, P., ... Bogdanchikova, N. (2020). Argovit™ silver nanoparticles effects on allium cepa: Plant growth promotion without cyto genotoxic damage. *Nanomaterials*, 10(7), 1386.
- Cui, P., & Moreno Díaz de la Espina, S. (2003). Sm and U2B" proteins redistribute to different nuclear domains in dormant and proliferating onion cells. *Planta*, 218(5), 813–822. <https://doi.org/10.1007/s00425-003-1035-0>
- Damián-Blanco, P., Ahuexoteco-Sánchez, S., Carbajal-Gallardo, A. A., Coctecon-Chávelas, F. C., Rodríguez-Nava, C., Vences-Velázquez, A., Medina-Flores, Y., Mata-Ruiz, O., Lloret-Sánchez, L., & Cortés-Sarabia, K. (2023). Use of monoclonal antibodies in cancer immunotherapy: types and mechanisms of action. *Boletín Médico Del Hospital Infantil De México*, 80(3). <https://doi.org/10.24875/bmhim.22000123>
- Ferris, R. L., Blumenschein, G., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A. D., Licitra, L., Harrington, K., Kasper, S., Vokes, E. E., Even, C., Worden, F., Saba, N. F., Docampo, L. C. I., Haddad, R., Rordorf, T., Kiyota, N., Tahara, M., Monga, M., Lynch, M. & Gillison, M. L. (2016). Nivolumab for recurrent Squamous-Cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1856–1867. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1602252>
- Gandhi, K. A., Shirsat, A., Hj, S. K., Chavan, A., Dicholkar, P., Shah, S., Menon, N., Noronha, V., Joshi, A., Prabhash, K., Patil, V., & Gota, V. (2024). Pharmacokinetics and clinical outcomes of low-dose Nivolumab relative to conventional dose in patients with advanced cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 94(5), 659–668. <https://doi.org/10.1007/s00280-024-04697-x>
- Gunturi, A., & McDermott, D. F. (2015). Nivolumab for the treatment of cancer. *Expert opinion on investigational drugs*, 24(2), 253-260.
- Gutiérrez-Chávez, D., Gómez-Valencia, M. F., Reyes-Pérez, I. V., Arellano-García, M. E., & Torres-Bugarín, 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/icycuaa2024924653>

- Leme, D. M., & Marin-Morales, M. A. (2009). Allium cepa test in environmental monitoring: A review on its application. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 682(1), 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2009.06.002>
- Motzer, R. J., Escudier, B., McDermott, D. F., George, S., Hammers, H. J., Srinivas, S., Tykodi, S. S., Sosman, J. A., Procopio, G., Plimack, E. R., Castellano, D., Choueiri, T. K., Gurney, H., Donskov, F., Bono, P., Wagstaff, J., Gauler, T. C., Ueda, T., Tomita, Y., ... Sharma, P. (2015). Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 373(19), 1803–1813. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1510665>
- Paik, J. (2022). Nivolumab plus relatlimab: first approval. *Drugs*, 82(8), 925–931. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01723-1>
- Ruffini Castiglione, M., Giraldi, E., & Frediani, M. (1995). The DNA methylation pattern of Allium cepa metaphase chromosomes. *Biologisches Zentralblatt*, 114(1), 57–66.
- Tkachuk, N., & Zelena, L. (2023). Onion (Allium cepa l.) As a test plant. *Biota Human Technology*, 3, 50–59. <https://doi.org/10.58407/bht.3.22.5>