



Anticuerpos humanizados para la producción de antivenenos

Aplicaciones, beneficios y uso de la tecnología

La presente invención se refiere a una nueva familia de variantes de fragmentos de anticuerpos humanos recombinantes de cadena sencilla (scFv, por sus siglas en inglés). En particular se divulga una familia de scFv, derivada de procesos independientes de evolución dirigida para mejorar notoriamente su afinidad de unión por las toxinas *Centruroides noxius Hoffman* (Cn2) y *Centruroides suffusus suffusus* (Css2), comparada con la afinidad de unión del anticuerpo parental, por dichas toxinas. Esta familia presentó una reactividad cruzada mejorada contra varias toxinas, particularmente fueron capaces de neutralizar las toxinas Cn2 y Css2. Adicionalmente, cada variante neutralizó los venenos totales de ambas especies, siendo los primeros anticuerpos reportados con dichas características. Mediante procesos de maduración se revelaron cambios en los residuos clave para lograr niveles de expresión, estabilidad y una afinidad mejorada comparada con las que presentó la variante del fragmento del anticuerpo scFv parental. Así que estos cambios fueron introducidos en la variante de fragmento de anticuerpo scFv 9004G y la scFv obtenido fue nombrado en la presente invención como LR, esta nueva variante fue capaz de rescatar a ratones de un envenenamiento severo provocado por 3 LD50 de una preparación fresca de veneno total de *C. noxius* (7.5 μ g/ 20 g de ratón) y *C. suffusus* (26.25 μ g/ 20 g de ratón), con tasas de sobrevivencia entre 90 y 100%. Por último la variante LER producto de la incorporación del cambio en la posición 43 en la variante LR. Esta variante es capaz de neutralizar a la toxina Cn2 hasta en una relación molecular de 1:1. La invención también se relaciona con los ADN que codifican para los miembros de la nueva familia de los scFv, con los vectores moleculares que contienen estos ADN, con las células que contienen estos vectores y los métodos para producir las variantes de fragmentos de anticuerpos, además de composiciones farmacéuticas, el uso de los fragmentos de anticuerpos para la fabricación de las composiciones, matrices que comprenden los fragmentos de anticuerpos y métodos de diagnóstico basados en los mismos.

Descripción de la tecnología

Se trata de anticuerpos humanos que reconocen epítopes (macromoléculas reconocidas por el sistema inmunitario) de algunas toxinas y son capaces de neutralizarlas. Actualmente se están preparando mezclas de anticuerpos que constituirán el primer anti-veneno recombinante de origen humano contra la picadura de alacrán en México.



Grado de desarrollo

Se registran actualmente 1.2 millones de picaduras de alacrán, de las que se originan 3,250 muertes anuales. La mayor incidencia es en países tropicales en vías de desarrollo, principalmente en África, Sur de la India, Medio Oriente, Sur de América Latina y México.

En México, se reportan en promedio 240,000 picaduras de alacrán. La Intoxicación por picadura de alacrán, es uno de los accidentes más frecuentes en varias regiones del país principalmente en zonas tropicales costeras del Océano Pacífico. Los estados con mayor incidencia son Jalisco, Guanajuato, Michoacán, Guerrero y Puebla.

Los antídotos tienen un valor de mercado potencial de aprox. 1.75 billones de dólares anuales considerando tanto las picaduras de serpientes, arácnidos e insectos. La OMS considera a este tipo de productos como parte del “botiquín básico” Aunque no existen estadísticas integrales sobre producción, se estima que México es líder en la producción de antivenenos, ocupando el primer lugar en cobertura de tipos de envenenamiento (serpientes, arácnidos, alacranes) para especies de diferentes países en el mundo, y entre el segundo y el tercer lugar en volumen de producción comercial después de los Estados Unidos, dependiendo del tipo de antídoto (P. ej. Es el primer lugar en producción de antídoto para picaduras de alacrán y segundo en antídotos para picadura de serpientes).

Información de mercado

Se comprobó su eficacia en ensayos a nivel de laboratorio; hay que realizar las pruebas clínicas necesarias para verificar las pruebas de concepto encaminadas a la validación del primer antiveneno recombinante de origen humano contra picadura de alacrán.

Estatus de la propiedad intelectual

Solicitud de patente
MX/a/ 2011/009885

Inventor

Baltazar Becerril
(Instituto de Biotecnología de la UNAM)

CONTACTO

Mtra. Cristina Flores Ortiz
crisflor@unam.mx
Tel. +52 (55) 56 58 56 50 ext. 209