

# FABOTERÁPICOS ANTI-CITOCINAS PARA EL TRATAMIENTO DE CHOQUE SÉPTICO EN UN MODELO DE RATÓN

Alberto Díaz-Quiñonez<sup>1,2</sup>, Ricardo Márquez-Velasco<sup>3</sup>, Alma Buelna-Romero<sup>1</sup>, Rita Mancilla-Nava<sup>2</sup>, Rafael Bojalil-Parra<sup>3</sup> y Jorge Paniagua-Solís<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Laboratorios Silanes SA de CV, Amores #1304 Col. del Valle, (555) 488-3700; <sup>2</sup>Instituto BIOCLON, Calzada de Tlalpan #4687 Col. Toriello Guerra; <sup>3</sup>Depto. de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI. México DF, México. adiaz@silanes.com.mx

Palabras clave: *F(ab)<sub>2</sub> anti-TNF?*, *Faboterápico*, *Choque séptico*.

**Introducción.** Instituto BIOCLON - Laboratorios Silanes SA de CV poseen la tecnología para producir, a escala industrial y bajo condiciones GMP, fragmentos  $F(ab)_2$  a partir de anticuerpos generados en mamíferos (1). Esta tecnología ha permitido producir una variedad de productos para terapia (designados "faboterápicos") que se utilizan en diversos procesos de envenenamiento. Ejemplos de éstos son los productos Alacramyn® y Aracmyn® que tienen designación de *Orphan Drugs* ante FDA (2, 3). Nosotros hemos extendido el uso de esta tecnología contra un grupo de citocinas pro-inflamatorias, entre las que se incluye el TNF-?. En el presente trabajo presentamos los resultados de algunos ensayos preclínicos utilizando faboterápico anti-TNF? en un modelo de choque séptico en ratón.

**Metodología.** Los anticuerpos fueron producidos en caballos inmunizados con TNF? recombinante humano. Estos anticuerpos fueron purificados y digeridos para producir faboterápicos. El análisis de la pureza se realizó mediante HPLC y SDS-PAGE. Se estandarizó una curva típica, y se desarrolló un sistema de inhibición *in vitro* para desplazar el reconocimiento de anticuerpos monoclonales y policlonales comerciales. Un ensayo de ligadura y punción de ciego (LyPC) nos permitió evaluar la actividad biológica específica de los faboterápicos anti-TNF? *in vivo*.

**Resultados y discusión.** La pureza de los faboterápicos fue mayor al 85%, e inhibieron por competencia el reconocimiento de un anticuerpo comercial anti-TNF? en un ensayo de ELISA. Al intervenir el modelo de LyPC se pudo rescatar de la muerte a un significativo número de animales, con respecto al grupo control no tratado.

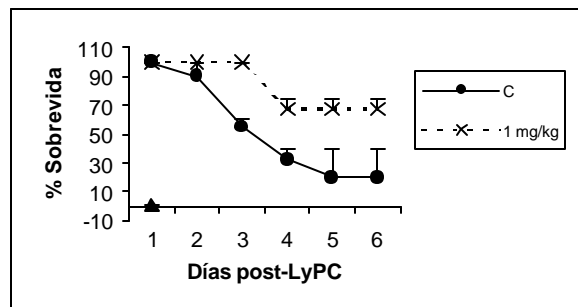


Fig. 2. Supervivencia de ratones en choque séptico. A los ratones tratados con LyPC se les administró faboterápico anti-TNF? (1mg/kg de peso).

**Conclusiones.** En el presente trabajo describimos el desarrollo de una metodología para determinar la actividad inhibitoria de productos faboterápicos específicos contra citocinas humanas. El propósito de nuestro trabajo es generar opciones de diagnóstico y tratamiento para diversos padecimientos donde las citocinas pro-inflamatorias (como TNF?) son las responsables del daño al organismo. Los resultados descritos sugieren que los faboterápicos anti-TNF? pueden ser una opción de terapia para la sepsis en humanos. Estos productos también podrían utilizarse en otros procesos infecciosos, algunas enfermedades autoinmunes y para manejar el rechazo agudo de trasplantes. Además podrían tener una aplicación en el desarrollo de sistemas de diagnóstico rápido.

**Agradecimiento.** Este trabajo fue financiado por Laboratorios Silanes SA de CV.

## Bibliografía.

1. Laboratorios-Silanes. (2002). Pharmaceutical composition of  $F(ab)_2$  fragments of antibodies and method for the preparation thereof. *PCT patent* WO 02/068475 A2.
2. FDA. (2001). Latrodectus immune  $F(ab)_2$  (Aracmyn). Treatment of black widow spider envenomations. *Rare Disease Therapeutics, Inc.*
3. FDA. (2000). Centruroides immune  $F(ab)_2$  (Alacramyn). Treatment of scorpion envenomations requiring medical attention. *Silanes Laboratories S.A. de C.V.*

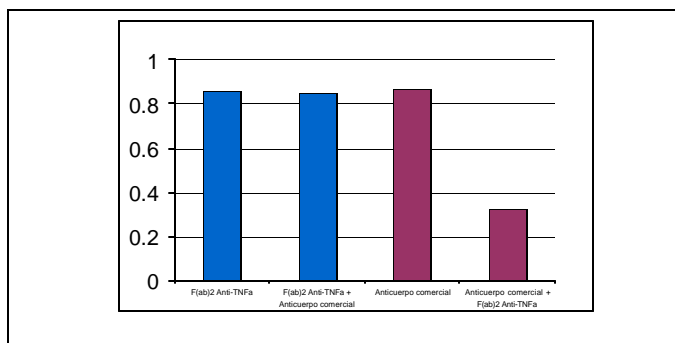


Fig. 1. El faboterápico anti-TNF? compite con anticuerpos comerciales. Barras azules: reconocimiento del fármaco. Barras rojas: reconocimiento del Ab comercial.