



III Taller nacional científico metodológico de profesores de la educación médica. Del 1 al 30 de septiembre 2025. EDUCIENCIA PDCL 2025

CENCOMED (Actas del Congreso), educienciapdcl2025, (septiembre 2025) ISSN 2415-0282

Evolución, aplicaciones y perspectivas de los anticuerpos monoclonales

Evolution, applications and perspectives of Monoclonal Antibodies

Est. Yazmín Elena Hernández Díaz¹ <https://orcid.org/0009-0001-9057-7182>

MSc. Rafael Ibargollín Ulloa² <https://orcid.org/0000-0003-0643-8567>

¹Estudiante de tercer año de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Faustino Pérez Hernández”. Sancti Spíritus, Cuba. Correo: yazminelenahernandezdiaz@gmail.com

²Dr en Medicina. MSc. Enfermedades Infecciosas. Especialista Primer Grado Genética Clínica y Especialista Segundo Grado Bioquímica Clínica. Profesor Auxiliar. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Sancti Spíritus, Cuba. Correo: rafael.ibargollin@cigb.edu.cu

I RESUMEN

Introducción: los anticuerpos monoclonales (AcMo) se han convertido en pilares fundamentales de la medicina moderna, con aplicaciones que abarcan desde el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades. **Objetivo:** caracterizar la evolución y aplicaciones de los anticuerpos monoclonales, sus avances, limitaciones y perspectivas futuras en el contexto biotecnológico cubano y a nivel global. **Métodos:** se realizó una revisión descriptiva de la literatura científica mediante búsquedas en PubMed, SciELO y Google Scholar. Se seleccionaron 38 fuentes nacionales e internacionales. **Resultados:** los AcMo han demostrado eficacia en oncología, enfermedades infecciosas, autoinmunes y neurológicas. Su desarrollo ha transitado desde formas murinas hasta completamente humanas, reduciendo inmunogenicidad y aumentando la eficacia terapéutica. Innovaciones como los conjugados a fármacos, anticuerpos biespecíficos, nanoanticuerpos, biosimilares, miméticos y modificaciones en la región Fc han ampliado sus aplicaciones. En Cuba, se han desarrollado productos relevantes como Nimotuzumab, Itolizumab, CIMABior® y diversos diagnosticadores (HeberFast Line® Rotavirus, HeberFast Line® anti-transglutaminasa y HeberFast Line® Maternitest II), lo que demuestra la capacidad del modelo biotecnológico cubano. **Conclusiones:** los AcMo constituyen herramientas esenciales en la medicina contemporánea. Las perspectivas futuras apuntan hacia terapias más personalizadas y eficientes, impulsadas por la inteligencia artificial y el aprendizaje profundo.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales; terapias; diagnóstico; biotecnología cubana.

I ABSTRACT

Introduction: monoclonal antibodies (mAbs) have become fundamental pillars of modern medicine, with applications ranging from the diagnosis to the treatment of various diseases. **Objective:** to characterize the evolution and applications of monoclonal antibodies, their advances, limitations, and future perspectives in the Cuban biotechnological context and at the global level. **Methods:** a descriptive review of the scientific literature was conducted through searches in PubMed, SciELO, and Google Scholar. Forty national and international sources were selected, prioritizing publications from the last five years. **Results:** mAbs have demonstrated efficacy in oncology, infectious, autoimmune, and neurological diseases. Their development has progressed from murine forms to fully human ones, reducing immunogenicity and increasing therapeutic efficacy. Innovations such as drug conjugates, bispecific antibodies, nanobodies, biosimilars, mimetics, and Fc region modifications have expanded their applications. In Cuba, relevant products have been developed such as Nimotuzumab, Itolizumab, CIMABior®, and various diagnostic tools (HeberFast Line® Rotavirus, HeberFast Line® anti-transglutaminase, HeberFast Line® Maternitest II, and UMELISA® TIR NEONATAL), demonstrating the strength of the Cuban biotechnological model. **Conclusions:** mAbs constitute essential tools in contemporary medicine. Future perspectives point toward more personalized and efficient therapies, driven by artificial intelligence and deep learning.

Keywords: monoclonal antibodies; therapies; diagnosis; Cuban biotechnology.

II INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos monoclonales (AcMo) constituyen instrumentos inmunológicos que se utilizan ampliamente en un gran número de disciplinas científicas, incluyendo la inmunología, biotecnología, bioquímica y la biología aplicada. Son proteínas altamente específicas, diseñadas a partir de copias idénticas de un único tipo de célula inmune, con el propósito de dirigirse con precisión a antígenos (Ags) específicos.^(1,2)

Un hito fundamental en el desarrollo de los AcMo fue la publicación, en 1975, por Köhler y Milstein en la revista Nature, de la técnica para su obtención. Esta estrategia se basa en la fusión de linfocitos B esplénicos de ratones inmunizados, productores de anticuerpos, con células de mieloma múltiple, las cuales poseen características de inmortalidad y una elevada capacidad secretora. Este proceso dio origen al concepto de "hibridoma", un avance que revolucionó el campo de la inmunología.⁽³⁾

Desde 2015, el 23% de los medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) han sido Acs y en promedio, cuatro AcMo ingresan al mercado farmacéutico humano cada año. Los terapéuticos ocuparon el cuarto lugar entre los 10 principales medicamentos por ventas en 2021. En 2023, los AcMo representaron la mayor proporción de terapéuticos en las ventas del mercado biofarmacéutico, con un 35%.⁽⁴⁻⁶⁾

La rápida autorización de terapias para la pandemia, combinada con el hecho de que más de 200 terapias han sido aprobadas, reconoce que, representan un riesgo bajo para los pacientes y esto augura un buen futuro para el desarrollo de productos de esta clase.⁽⁷⁾

Han demostrado una notable eficacia no solo para el Sars-Cov-2, sino en el uso de la inmunoterapia para tratar una amplia gama de cánceres (de mama, cuello uterino, gástrico). Se han empleado en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas como las causadas por el Virus Sincitial Respiratorio, Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (HIV-1), Virus del Ébola, entre otros.⁽⁷⁻⁹⁾ El número creciente y la diversificación de las aprobaciones más allá de la oncología indican un panorama en maduración y expansión.

La biotecnología cubana se caracteriza por rápidos avances y un fuerte compromiso con el desarrollo de terapias asequibles e innovadoras. Ejemplo de ello es el desarrollo de AcMo con impacto global como Nimotuzumab⁽¹⁰⁻¹²⁾ (para cáncer de cabeza, cuello, esófago, páncreas y COVID-19) y Itolizumab⁽¹³⁾ (para enfermedades autoinmunes como Psoriasis).

A pesar de sus ventajas inherentes, como la alta especificidad y la capacidad de terapia dirigida, estos biofármacos enfrentan desafíos como el desarrollo de resistencia y los elevados costos de producción.⁽⁷⁻⁹⁾ Sin embargo, la innovación continua y la integración de tecnologías emergentes prometen superar estas limitaciones.

Esta revisión se centra en caracterizar la evolución de los anticuerpos monoclonales, las aplicaciones, avances y perspectivas futuras en el contexto biotecnológico cubano y a nivel global.

III MÉTODOS

El presente estudio se llevó a cabo mediante una revisión descriptiva de la literatura científica, sobre la evolución, aplicaciones, limitaciones y perspectivas de los anticuerpos monoclonales (AcMo). La búsqueda se llevó a cabo en PubMed, SciELO y Google Scholar. Se emplearon combinaciones de términos de búsqueda en español e inglés, incluyendo: "anticuerpos monoclonales", "monoclonal antibodies", "biotecnología cubana", "drug conjugates", "biosimilars", "nanobodies", "Fc engineering", "artificial intelligence" y "deep learning".

Se identificaron 54 artículos relevantes. La selección final de los documentos se realizó tras un proceso de cribado que incluyó la revisión de títulos, resúmenes y, en los casos necesarios, el texto completo de los artículos. De este conjunto, se seleccionaron 38 publicaciones que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos.

Criterios de inclusión: publicaciones entre 1975 y 2025 con enfoque en la evolución y aplicaciones de los AcMo, así como en los cambios y desafíos inherentes a su desarrollo, tanto en el contexto cubano como a nivel global.

Criterios de exclusión: artículos que no abordaran directamente la temática de la investigación o cuya información se considerara irrelevante para el objetivo del estudio. Opiniones, editoriales, cartas al editor o resúmenes de congresos que no contaran con una publicación completa y revisada por pares. Estudios duplicados o aquellos que presentaran datos redundantes.

Los hallazgos derivados de los estudios seleccionados fueron sistematizados y analizados mediante un enfoque cualitativo. La información se organizó para presentar los principales descubrimientos relacionados con la evolución, aplicaciones y perspectivas futuras de los anticuerpos monoclonales.

IV RESULTADOS

Los AcMo constituyen una innovación médica trascendental en la medicina contemporánea,⁽⁴⁾ al proporcionar herramientas diagnósticas y terapéuticas dirigidas que han optimizado significativamente los resultados para los pacientes en un amplio espectro de enfermedades.

Los primeros fueron los murinos, el 100% del Ac procede del ratón u otra especie. Una de sus limitaciones es ser reclutadores relativamente pobres de función efectora; la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), funciones esenciales necesarias para la destrucción del tumor. El primer terapéutico de esta clase aprobado por la FDA fue el muromonab CD3 en 1986 y se aplicó en el tratamiento al rechazo agudo en trasplante, funcionando como un inmunosupresor.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Aunque eficaces, eran reconocidos como extraños por el sistema inmunitario humano.

Posteriormente surgieron los quiméricos, que combinan las regiones variables específicas del Ac de ratón con las regiones constantes de inmunoglobulinas humanas (aproximadamente 65–90 % de secuencias humanas). Esta modificación prolongó su vida media y redujo la inmunogenicidad respecto a los murinos. Entre sus usos clínicos destaca el tratamiento del cáncer colorrectal, representando un avance decisivo hacia la progresiva humanización de los anticuerpos monoclonales.^(14,15) Estos representaron el primer paso de avance hacia la humanización.

Los humanizados no contienen secuencias murinas. La región determinante de la complementariedad (CDR) de regiones variables son de animal y el resto humano (90-95%). Se han empleado para terapia dirigida contra el cáncer de estómago y mama metastásico HER2 positivo. Son ampliamente empleados en las enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple (Alemtuzumab, Inebilizumab, Daclizumab). Pueden inducir reacciones cruzadas o sensibilización a otros fármacos, lo que constituye una limitación.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

Los completamente humanos se generan en animales modificados genéticamente para portar únicamente genes humanos de inmunoglobulinas, con los genes propios inactivados. Este enfoque permite obtener moléculas 100 % humanas, con mínima antigenicidad y mejor tolerancia. No obstante, las líneas celulares productoras pueden ser inestables y, en ocasiones, pierden la capacidad de sintetizar inmunoglobulinas. Entre los ejemplos terapéuticos destacan adalimumab y nivolumab, empleados en melanoma metastásico y carcinoma de células escamosas, así como aducanumab, utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

La evolución continua de las generaciones desde murinos hasta completamente humanos, refleja directamente un imperativo científico persistente para mejorar la seguridad y la eficacia, minimizando progresivamente la inmunogenicidad y mejorando la tolerancia del paciente.

Los anticuerpos conjugados a fármacos consisten en complejos formados por tres componentes: un AcMo, un agente citotóxico de alta potencia y un enlazador químico que los mantiene unidos. El AcMo actúa

como vehículo selectivo, reconociendo antígenos expresados en células tumorales y transportando la molécula activa hasta su destino, donde es liberada para destruir las células malignas.⁽¹⁵⁾

Aunque su eficacia ha sido probada, pueden aparecer efectos adversos debido a la eliminación accidental de células sanas, y su indicación suele limitarse a subgrupos específicos de pacientes.^(4,18) Aun con estas restricciones, han mejorado de forma considerable la supervivencia y la calidad de vida en distintas neoplasias.

Por su parte, los biespecíficos combinan en una sola molécula la capacidad de unirse a dos Ags diferentes de manera simultánea: uno presente en las células tumorales y otro en células del sistema inmune. Esta dualidad potencia la respuesta antitumoral al acercar y activar los mecanismos inmunológicos contra el blanco maligno.⁽¹⁶⁾ Han mejorado significativamente el potencial terapéutico incitando una respuesta inmune creciente para potenciar la actividad antitumoral.

La llegada de la nanotecnología ha abierto nuevas perspectivas, especialmente con el desarrollo de nanoanticuerpos. Su reducido tamaño facilita el acceso a dianas intracelulares y a estructuras difíciles de alcanzar para los Acs tradicionales. Se han investigado como herramientas diagnósticas en oncología y como agentes terapéuticos, además de aplicarse en la detección de microorganismos transmitidos por alimentos y en el reconocimiento de alérgenos presentes en cereales.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Por lo que han demostrado su versatilidad y potencial en distintos campos biomédicos.

Un avance relevante ha sido el desarrollo de biosimilares, diseñados para reproducir de forma cercana las propiedades de los AcMo originales. Aunque su fabricación parte de clones y procesos distintos, cumplen estándares de calidad, seguridad y eficacia establecidos por agencias regulatorias. Entre los aprobados se encuentran infliximab y rituximab, empleados en enfermedades autoinmunes, así como trastuzumab para cáncer de mama.^(22,23) Estas versiones ofrecen opciones más accesibles, aunque su producción requiere un conocimiento de los biofármacos.

Otro grupo lo constituyen los miméticos, o Acs sintéticos, que reproducen únicamente los dominios responsables de la unión al Ag, prescindiendo de la región Fc. Entre sus ventajas destacan su mayor estabilidad, la posibilidad de fabricarlos de forma estandarizada y a bajo costo, su uso potencial dentro de las células, y una inmunogenicidad y toxicidad reducidas. Estas propiedades los convierten en candidatos prometedores para el diagnóstico y la inmunoterapia de tumores malignos.⁽²⁴⁾

Finalmente, la ingeniería de la región Fc, ha permitido optimizar sus funciones biológicas. Las modificaciones dirigidas a este segmento facilitan ajustar de manera precisa las respuestas efectoras, prolongar la vida media del Ac en la circulación y disminuir aún más el riesgo de reacciones inmunológicas adversas, consolidando su papel en el perfeccionamiento de las terapias basadas en AcMo.⁽²⁵⁾

Las limitaciones identificadas no son barreras, sino catalizadores para la innovación. Por ejemplo, el problema de la inmunogenicidad llevó a la humanización. Esta relación causal demuestra un campo donde los desafíos se abordan a través de la investigación, lo que ha llevado a la aplicación de terapias y diagnósticos mejores.

El modelo biotecnológico cubano ha demostrado una notable capacidad de investigación, desarrollo y producción de AcMo. El enfoque de Cuba en la salud pública y la creación de terapias asequibles, han permitido maximizar el impacto de sus logros científicos a pesar de las limitaciones de recursos.

Una investigación realizada por Bencomo obtuvo el primer AcMo murino anti-A (clon IHI-15), útil como reactivo hemoclasificador por su capacidad de reconocer los subgrupos A1 y A2, así como variantes débiles como A3 y Ax. Posteriormente, se produjeron los AcMo anti-B en el Laboratorio de Antígenos Sintéticos de la Universidad de La Habana.⁽²⁶⁾

La biotecnología cubana se propuso la creación de un biosimilar de Rituximab, dirigido contra el Ag de superficie CD20 de las células B, en un ensayo clínico liderado por el Centro de Inmunología Molecular (CIM). Este culminó con la evaluación del efecto y seguridad del CIMABior® en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B indolentes, refractarios o en recaída.⁽²⁷⁾ Lo que evidencia el compromiso cubano con el desarrollo de terapias asequibles e innovadoras.

Para el desarrollo de vacunas antimeningocócicas polisacáridicas contra los serogrupos A, C, W, Y y X de *Neisseria meningitidis* era necesario hacer un ensayo de identificación requería la utilización Acs comerciales. Es por ello que el Instituto Finlay desarrolló AcMo murinos que pudieran ser usados para los ensayos de identidad de las vacunas.⁽²⁸⁾

Dentro de los principales productos del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Sancti Spíritus (CIGB-SS) se encuentra el diagnosticador HeberFast Line® Maternitest II, que permite la detección de la hormona Gonadotropina Coriónica en orina.⁽²⁹⁾

Las pruebas HeberFast Line® Rotavirus y HeberFast Line® anti-transglutaminasas son productos diagnósticos notables desarrollados y fabricados en Cuba por el CIGB-SS. La primera se utiliza para el diagnóstico de la enfermedad diarreica aguda causada por rotavirus del Grupo A y HeberFast Line® anti-transglutaminasa está diseñada para la pesquisa de la enfermedad celíaca.^(30,31)

Durante la pandemia de COVID-19, Cuba movilizó sus capacidades biotecnológicas para abordar la crisis de salud pública, y AcMo como CBSSRBD-S.6, S.8 y S.11 desempeñaron un papel importante. Estos bloquearon la interacción del dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-Cov-2 con el receptor humano (ACE2). Además, se identificaron mutaciones que afectan esta interacción. Esta plataforma basada en fagos permitió evaluar vacunas, vigilar variantes y optimizar pruebas diagnósticas.⁽³²⁾

La inteligencia artificial (IA) está transformando el panorama del descubrimiento y desarrollo de biofármacos, incluyendo a los anticuerpos monoclonales. El uso de herramientas de aprendizaje automático y aprendizaje profundo ha demostrado ser especialmente eficaz para identificar nuevos blancos terapéuticos, diseñar moléculas candidatas y anticipar perfiles de toxicidad, lo que contribuye a acortar de manera notable los tiempos y a reducir los costos en las etapas iniciales del desarrollo de medicamentos.⁽³³⁾

De acuerdo con lo señalado por Nikolados y Oyarzún los modelos de aprendizaje automático aplicados a la expresión de proteínas muestran un gran potencial, abriendo oportunidades para optimizar los procesos de producción de AcMo.^(34,35)

Por otro lado, los modelos de aprendizaje profundo permiten predecir con alta precisión los niveles de expresión proteica a partir de la secuencia de nucleótidos, lo que facilita ajustar secuencias para mejorar su rendimiento y afinar, en tiempo real, parámetros críticos de los cultivos celulares implicados en la síntesis de AcMo.^(36,37)

Otro avance notable proviene de AlphaFold3, presentado por DeepMind en mayo de 2024. Esta herramienta ha revolucionado la predicción de estructuras proteicas al ofrecer modelos tridimensionales de alta fidelidad, acelerando la comprensión de interacciones moleculares clave. Su aplicación permite reducir

procesos que antes requerían semanas o meses a apenas horas o minutos, impulsando de manera significativa el diseño de AcMo.⁽³⁸⁾

La integración de la IA en el descubrimiento y desarrollo acelera drásticamente la identificación de nuevos objetivos y el diseño de estructuras de AcMo óptimas, eliminando algunas de las limitaciones existentes. Estos avances son un gran paso para la tecnología.

V CONCLUSIONES

La revisión de la literatura científica demostró que los anticuerpos monoclonales han evolucionado a través del tiempo, logrando aplicaciones como una alternativa clave para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades. Cuba, a través de su modelo biotecnológico único, ha realizado contribuciones notables en este ámbito, desarrollando y aplicando sus propios anticuerpos monoclonales. Los modelos de aprendizaje profundo y la inteligencia artificial ofrecen una perspectiva prometedora para el desarrollo de estos productos.

VI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abba Moussa D, Vazquez M, Chable-Bessia C, Roux-Portalez V, Tamagnini E, Pedotti M, et al. Discovery of a pan anti SARS-CoV-2 monoclonal antibody with highly efficient infected cell killing capacity for novel immunotherapeutic approaches. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2024[cited 2025 Aug 24]; 14(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2432345>
2. Kokojka F, Marks RS. Rapid and specific screening of monoclonal antibodies in hybridoma supernatants by an enzyme-based dipstick immunoassay. *Talanta* [Internet]. 2025[cited 2025 Aug 24]; 284:127240. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914024016199>
3. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* [Internet]. 1975[cited 2025 Aug 24]; 256:495-7. Available from: <https://www.nature.com/articles/256495a0>
4. Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci* [Internet]. 2020[cited 2025 Aug 24]; 27(1):1. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z>
5. Urquhart L. Top companies and drugs by sales in 2022. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2023[cited 2025 Aug 24]; 22:260. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41573-022-00047-9>
6. Precedence Research. Biopharmaceutical Market Size, 2023–2032 [Internet]. 2023[cited 2025 Aug 24]. Available from: <https://www.precedenceresearch.com/biopharmaceutical-market>
7. Kelley B. The history and potential future of monoclonal antibody therapeutics development and manufacturing in four eras. *mAbs* [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 24]; 16(1):2373330. Available from: <https://doi.org/10.1080/19420862.2024.2373330>

8. Casadevall A, Pirofski LA, Joyner MJ. The principles of antibody therapy for infectious diseases with relevance for COVID-19. *mBio* [Internet]. 2021 [cited 2025 Aug 24]; 12(2):e03372-20. Available from: <https://doi.org/10.1128/mBio.03372-20>
9. Chandley P, Ranjan R, Kumar S, Rohatgi S. Host-parasite interactions during Plasmodium infection: implications for immunotherapies. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 24]; 13:1091961. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1091961/full>
10. Pérez-Ruiz LL, Rodríguez-Mendoza MM, Soto-Molina H, Galán-Álvarez Y, Viada González CE, Collazo-Herrera MM. Nimotuzumab (CIMAher®) en pacientes cubanos con cáncer de cabeza y cuello estadios III/IV: análisis de impacto presupuestario. *Vaccinmonitor* [Internet]. 2020 [cited 2025 Aug 24]; 29(1):14-21. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025028X2020000100014&lang=es
11. Gonzales-Zamora JA, Quiroz T, Vega AD. Tratamiento exitoso con Remdesivir y corticoides en un paciente con neumonía asociada a COVID-19: reporte de un caso. *Medwave* [Internet]. 2020 [cited 2025 Aug 24]; 20(7):e7998. Available from: <https://www.medwave.cl/medios/medwave/Agosto2020/PDF/medwave-2020-07-7998.pdf>
12. Dopico-Ravelo D, Cuello-Carballo MB, Valdés-Duarte L, Correa-López R, Sánchez-Yrure JL. Nimotuzumab en pacientes con COVID-19 en Pinar del Río. *Rev Cienc Médicas* [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 24]; 26(4):e5361. Available from: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5361>
13. Lincheta LF, Nápoles YS, Lovio OR, Fuentesfria AM, Alonso TP, Romagoza MB, et al. Long-term therapy with itolizumab is safe and effective for patients with moderate to severe psoriasis: results from an expanded access program. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 24]; 134:112225. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576924007446>
14. Si Y, Melkonian AL, Curry KC, Xu Y, Tidwell M, Liu X. Monoclonal antibody-based cancer therapies. *Chin J Chem Eng* [Internet]. 2021 [cited 2025 Aug 24]; 30:301-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjche.2020.11.009>
15. Bermúdez Carvajal K, Hidalgo Carrillo G, Mora Mata R, Rodríguez Mora K, Acle Sánchez Y, Mora Román JJ, et al. Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Rev Méd Univ Costa Rica* [Internet]. 2019 [cited 2025 Aug 24]; 13(1):11-29. Available from: <https://doi.org/10.15517/rmucr.v13i1.37573>
16. Bayer V. An overview of monoclonal antibodies. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 2019 [cited 2025 Aug 24]; 35(5):150927. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.006>
17. Gklinos P, Papadopoulou M, Stanulovic V, Mitsikostas DD, Papadopoulos D. Monoclonal antibodies as neurological therapeutics. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021 [cited 2025 Aug 24]; 14(2):92. Available from: <https://doi.org/10.3390/ph14020092>
18. Melgarejo-Rubio G, Pérez-Tapia SM, Medina-Rivero E, Velasco-Velázquez MA. Anticuerpos conjugados a fármaco: la nueva generación de terapias biotecnológicas contra el cáncer. *Gac Med Mex*

[Internet]. 2020 [cited 2025 Aug 24]; 156:229-36. Available from: <http://www.gacetamedicademexico.com>

19. Deken MM, Kijanka MM, Beltrán Hernández I, Slooter MD, de Bruijn HS, van Diest PJ, et al. Nanobody-targeted photodynamic therapy induces significant tumor regression of trastuzumab-resistant HER2-positive breast cancer, after a single treatment session. *J Control Release* [Internet]. 2020 [cited 2025 Aug 24]; 323:269-81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.04.030>
20. Lin W, Yan M, Budachetri Q, Hou L, Sahni A, Rikihisa Y. An intracellular nanobody targeting T4SS effector inhibits Ehrlichia infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2021 [cited 2025 Aug 24]; 118(18):e2024102118. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.2024102118>
21. Hu Y, Sun Y, Gu J, Yang F, Wu S, Zhang C, et al. Selection of specific nanobodies to develop an immunoassay detecting Staphylococcus aureus in milk. *Food Chem* [Internet]. 2021 [cited 2025 Aug 24]; 353:129481. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129481>
22. Kurki P, Barry S, Bourges I, Tsantili P, Wolff-Holz E. Safety, immunogenicity and interchangeability of biosimilar monoclonal antibodies and fusion proteins: a regulatory perspective. *Drugs* [Internet]. 2021 [cited 2025 Aug 24]; 81:1881-96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01588-0>
23. Goli VAR, Butreddy A. Biosimilar monoclonal antibodies: challenges and approaches towards formulation. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 24]; 366:110116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110116>
24. Haußner C, Lach J, Eichler J. Synthetic antibody mimics for the inhibition of protein-ligand interactions. *Curr Opin Chem Biol* [Internet]. 2017 [cited 2025 Aug 24]; 40:72-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2017.06.008>
25. Abdeldaim DT, Schindowski K. Fc-engineered therapeutic antibodies: recent advances and future directions. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 24]; 15(9):2402. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092402>
26. Bencomo-Hernández AA, Alfonso-Valdés ME, Rivero-Jiménez RA, Sosa González LC. Desarrollo de la inmunohematología en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2011 [cited 2025 Aug 24]; 27(1):109-18. Available from: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php>
27. Bermúdez Carvajal K, Hidalgo Carrillo G, Mora Mata R, Rodríguez Mora K, Acle Sánchez Y, Mora Román JJ, et al. Anticuerpos monoclonales bioespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica* [Internet]. 2019 [citado 24 Ago 2025]; 13(1):11-29. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6950193>
28. González-Aznar E, Otero-Alfaro O, Cabrera-Blanco O, Ramírez-Bencomo F, Fajardo-Sánchez A, Mandariote-Llanes A, et al. Evaluación de los anticuerpos monoclonales anti polisacáridos capsular de Neisseria meningitidis serogrupos A, C, Y, W, X para su uso en los ensayos de identidad. *Vaccimonitor* [Internet]. 2015 [cited 2025 Aug 24]; 24(2):64-70. Available from: <http://www.vaccimonitor.finlay.edu.cu>

29. González AC, Coba IV, Cruz JDCD. Estudio de métodos y tiempo en la producción del diagnosticador HeberFast Line Maternitest II. Infociencia [Internet]. 2021 [cited 2025 Aug 24]; 25(3):73-84. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/370492272>
30. Gázquez Altura I, García Fariñas A, Marrero Araújo MC, Reyes Sebasco A, Linares Pérez N, Luis González IP. Gastos de bolsillo por gastroenteritis a causa de rotavirus en el Hospital Pediátrico de Cienfuegos, 2019-2020. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 24]; 48(1). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662022000100006
31. Andrade Ruseico ML, García Pérez WF, Rodríguez Anisimenko R, Davas Andrade Y. Uso de HeberFast Line® anti-transglutaminasa para la pesquisa de la enfermedad celíaca en pacientes pediátricos. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2017 [cited 2025 Aug 24]; 89(4):1-6. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000400015
32. Pérez-Massón B, Quintana-Pérez Y, Tundidor Y, Pérez-Martínez D, Castro-Martínez C, Pupo-Merino M, Orosa I, Relova-Hernández E, Villegas R, Guirola O, Rojas G. Studying SARS-CoV-2 interactions using phage-displayed receptor binding domain as a model protein. Sci Rep [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 24]; 14:712 Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50450-4>
33. Petroche Torres DJ, Camino Valdez JA, Ramírez Reyes RA, Lema Choéz EA. Impacto de la inteligencia artificial en el descubrimiento de nuevos fármacos: una revisión sistemática. RECIMUNDO [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 24]; 9(2):201-13. Available from: [https://doi.org/10.26820/recimundo/9.\(2\).abril.2025.201-213](https://doi.org/10.26820/recimundo/9.(2).abril.2025.201-213)
34. Nikolados EM, Oyarzun DA. Deep learning for optimization of protein expression. Curr Opin Biotechnol [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 24]; 81:102941. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2023.102941>
35. Worth RM, Espina L. ScanGrow: deep learning-based live tracking of bacterial growth in broth. Front Microbiol [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 24]; 13:900596. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.900596>
36. Lu T, Jin M, Yang M, Huang D. Deep learning-based prediction of critical parameters in CHO cell culture process and its application in monoclonal antibody production. Int J Adv Appl Sci Res [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 24]; 3:108-23. Available from: <https://doi.org/10.47890/ijasr.2024.3.108>
37. Lakshmanan M, Chia S, Pang KT, et al. Antibody glycan quality predicted from CHO cell culture media markers and machine learning. Comput Struct Biotechnol J [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 24]; 23:2497-506. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.05.046>
38. Genotipia. AlphaFold 3: la revolución en genética y desarrollo de fármacos. Genética Médica News [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 24]. Available from: https://genotipia.com/genetica_medica_news/alphafold-3genetica-farmacos