

## **Método para evitar la interferencia terapéutica del anticuerpo monoclonal Daratumumab que ayuda a una mejor interpretación de la inmunofijación.**

El Mieloma Múltiple (MM) es la segunda neoplasia sanguínea más común y representa el 1% de todos los tipos de cáncer en todo el mundo. El manejo del MM refractario o reincidente es complejo, y tiene un peor pronóstico. En los últimos años se han aprobado nuevos fármacos en el tratamiento de esta patología entre los que se encuentran los anticuerpos monoclonales, como fármacos de primera línea, en monoterapia o combinados con otros.

A pesar de los avances en el tratamiento, se continúan buscando herramientas terapéuticas para hacer un abordaje eficaz de la enfermedad, y en esta línea se ha instaurado el uso de los ya citados anticuerpos en el tratamiento de esta enfermedad, lo que ha supuesto un importante avance y una mejora en las perspectivas que se tienen a la hora de manejar de manera óptima a estos pacientes.

Desde la aparición de las terapias con estos fármacos biológicos, entre ellos el Daratumumab como primera línea de actuación, en el laboratorio nos hemos encontrado con interferencias causadas por el uso de estos anticuerpos monoclonales que dificultan la interpretación de las electroforesis con la aparición de una banda monoclonal que corresponde a la presencia de Daratumumab y que se puede visualizar, tanto en la electroforesis capilar de zona, ampliamente extendida en los laboratorios clínicos, como en la electroforesis en gel de agarosa. En consecuencia, podemos observar una pequeña banda que nos puede confundir entre la posibilidad de encontrarnos ante una persistencia del componente monoclonal del diagnóstico, una banda adicional a una paraproteína monoclonal ya existente, o tratarse de una banda que corresponda al daratumumab cuando este anticuerpo supera una concentración determinada en sangre (Figura 1). Por tanto, el clínico puede valorar con esta información si el paciente está en fase de buena respuesta parcial (VGPR) si la Inmunofijación todavía es positiva, o ha alcanzado remisión completa (CR) si la Inmunofijación es negativa, además de otros criterios hematológicos necesarios.

# Catlab Informa



## Daratumumab level

Representative PK profile of DARA for the recommended dose and schedule

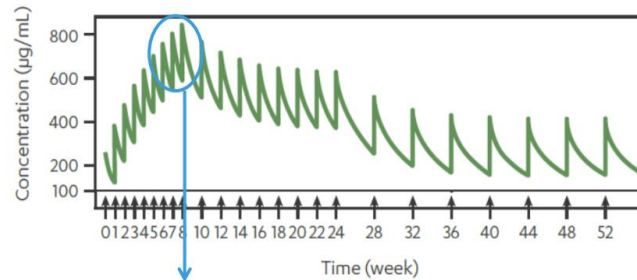


Figura 1. Concentración del fármaco que puede alcanzar concentraciones de 1g/L. La sensibilidad de esta técnica es de 0.3 g/L. Imagen extraída de Sebia.

En el área de Inmunoquímica de nuestro laboratorio hemos implementado recientemente esta técnica que nos permite evaluar la respuesta al tratamiento del MM en pacientes tratados con Daratumumab, mediante la aplicación en el gel de la electroforesis de un antisuero anti-Daratumumab modificado que induce la migración del Daratumumab formando un complejo con el antisuero hacia la zona de las alfa-globulinas para evitar que interfiera su visualización con otro componente monoclonal.

El anticuerpo monoclonal Daratumumab, en combinación con pomalidomida y dexametasona, ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con MM que han recibido al menos un tratamiento previo conteniendo un inhibidor proteosómico y lenalidomida y fuesen refractarios a lenalidomida, o que han recibido al menos dos tratamientos previos que incluyan lenalidomida y un inhibidor de proteosoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento.

A nivel molecular, el anticuerpo monoclonal va dirigido contra una glicoproteína transmembrana implicada en procesos de migración y adhesión celular que se expresa de forma normal en células mieloides, pero que en las células en un MM proliferan y su expresión, por tanto, se da de forma significativamente mayor. El Daratumumab que bloquea esta proteína CD38 fue el primer anticuerpo monoclonal anti-CD38 utilizado como monoterapia o en combinación con otros fármacos (Figura 2). Estos anticuerpos (isotipo IgG asociado a cadena ligera kappa) inducen la apoptosis celular y tienen efectos inmunomoduladores sobre las células que expresan el CD38. Se cree que funciona, tanto al destruir las células tumorales directamente, como al estimular una respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. Además, existen estudios que sugieren que Daratumumab puede inducir lisis de células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis

# Catlab Informa

celular dependiente de anticuerpos en neoplasias malignas que expresan la proteína CD38.

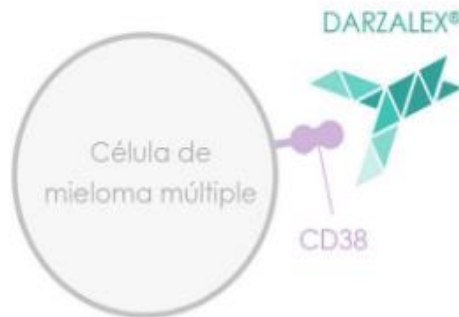


Figura 2. Anticuerpo monoclonal IgG Kappa (Daratumumab) dirigido contra la proteína de membrana CD38, sobreexpresada en células de mieloma. Imagen extraída de Sebia.

A continuación, representamos situaciones que podemos encontrarnos en el laboratorio y de qué manera nos puede ayudar en la interpretación de la electroforesis el empleo de la técnica implementada (Figuras 3 y 4).

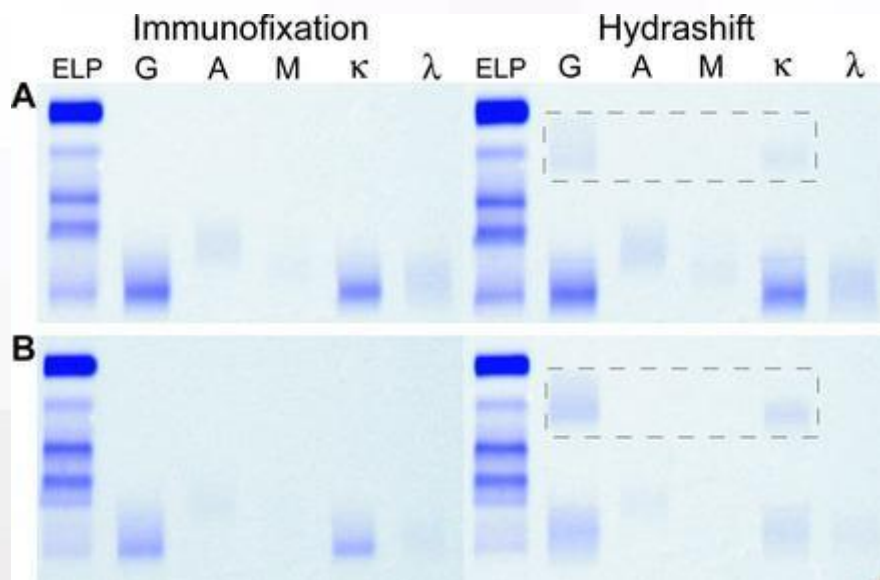


Figura 3. Ejemplo en el que se visualiza una sola banda monoclonal. En la electroforesis A se observa proteína M monoclonal que se mantiene una vez el complejo Daratumumab-antiDaratumumab (en recuadro) ha migrado a la región alfa. Por tanto nos encontramos con una proteína M monoclonal que no corresponde al Daratumumab. Al contrario que en la imagen B, donde la proteína M desaparece y migra a la zona alfa. J Appl Lab Med. 2019 Mar;3(5):857-863.

# Catlab Informa

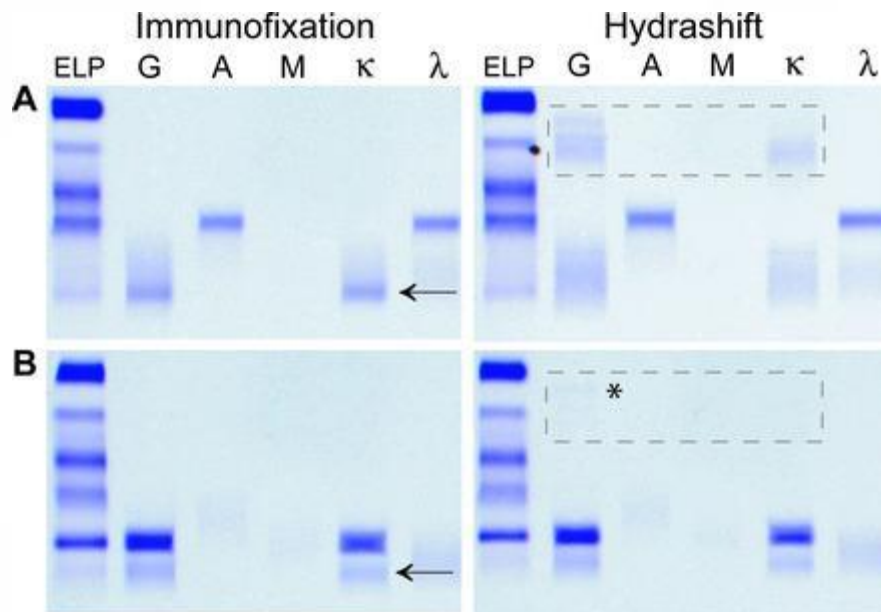


Figura 4. En la electroforesis A se visualiza proteína M del paciente IgA lambda e IgG Kappa. Cuando se realiza la inmunofijación, la banda IgG kappa desaparece. El complejo Daratumumab-antiDaratumumab migra a la región de las alfa-globulinas. Por tanto, la banda monoclonal corresponde al anticuerpo monoclonal Daratumumab. En la electroforesis B observamos una proteína M IgG Kappa con patrón de migración diferente al del Daratumumab. Adicionalmente, se observa otra banda IgG kappa. Cuando se realiza la electroforesis, se observa el componente monoclonal IgG kappa, un débil complejo Daratumumab-antiDaratumumab remarcado con un recuadro, y una banda oligoclonal IgG Kappa que migra junto al Daratumumab. J Appl Lab Med. 2019 Mar;3(5):857-863.

**Paco Pujalte**  
Inmunología  
CATLAB  
Tel. 93.748.56.00 - ext. 5035  
[fpujalte@catlab.cat](mailto:fpujalte@catlab.cat)  
[www.catlab.cat](http://www.catlab.cat)

**Mireia Fonolleda**  
Inmunología  
CATLAB  
Tel. 93.748.56.00 - ext. 5035  
[mfonolleda@catlab.cat](mailto:mfonolleda@catlab.cat)  
[www.catlab.cat](http://www.catlab.cat)

# Catlab Informa

## Bibliografia

1. Katie L Thoren, Matthew J Pianko, Youssef Maakaroun, C Ola Landgren, Lakshmi V Ramanathan. Distinguishing Drug from Disease by Use of the Hydrashift 2/4 Daratumumab Assay Hydrashift 2/4 DaratumumabJ . J Appl Lab Med. 2019 Mar;3(5):857-863.
  2. Daniel C Kirchhoff, Kazunori Murata, Katie L Thoren: Use of a Daratumumab-Specific Immunofixation Assay to Assess Possible Immunotherapy Interference at a Major Cancer Center: Our Experience and Recommendations. J Appl Lab Med. 2021 Nov 1;6(6):1476-1483.
  3. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2020;396:186-97.
-