

Aplicación de anticuerpos monoclonales en oncología

Use of monoclonal antibodies in oncology

Daniel Enriquez-Vera¹

Resumen

Los anticuerpos monoclonales representan una pieza fundamental en el arsenal terapéutico en oncología. Estos compuestos biológicos de alta complejidad han logrado mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer. Entre los clásicos se encuentran: rituximab, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab utilizados a diario en nuestro medio. En la última década, la inmunoterapia se ha posicionado como una terapia eficaz para neoplasias de pronóstico adverso como el melanoma, cáncer de pulmón y renal. En el futuro próximo, los nuevos conjugados de anticuerpos y la terapia con células T quiméricas se presentarán como paradigmas de terapias promisorias en el manejo del cáncer.

Palabras clave: *Anticuerpos monoclonales, cancer, oncología.*

Abstract

Monoclonal antibodies represent a fundamental cornerstone in the management of cancer. These advanced biological compounds have achieved a significant improvement of survival in patients. Among the most renowned antibodies: rituximab, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab are the most used in our local daily practice. In the last decade, immunotherapy has been positioned as an efficacious therapy for adverse diseases such as melanoma, lung, and renal neoplasms. In the nearest future, new conjugated antibodies, and CAR-T therapy will represent models of innovative strategies to cure cancer.

Keywords: *Monoclonal antibodies, cancer, oncology.*

Gracias al gran avance en conocimientos de mecanismos fisiopatológicos y moleculares del cáncer, los anticuerpos monoclonales se consideran hoy en día uno de los componentes principales del tratamiento contra el cáncer, junto a la quimioterapia, radiación y cirugía^(1,2). Durante los últimos treinta años, se han empleado diversas formas de anticuerpos, debido a que son moléculas muy versátiles y al día de hoy han demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes⁽³⁾.

Por ello, en la actualidad estas moléculas también han sido desarrolladas para su aplicación en procedimientos diagnósticos, clasificación tumoral, marcadores pronóstico y, por supuesto, como tratamiento⁽³⁾. Esto último dio lugar a que muchos la conozcan como terapia dirigida o inmunoterapia, ya que los anticuerpos monoclonales pueden identificar a ciertos antígenos específicos de células tumorales.

Los anticuerpos monoclonales pueden ser menos tóxicos y en algunos casos más eficaces que la quimioterapia.

Por ejemplo, el rituximab (anti-CD20) fue el primer anticuerpo monoclonal en ser aprobado contra el cáncer por la Administración de Medicamentos y Alimentos (por sus siglas en inglés FDA). Este se dirige directamente a la proteína CD20, la cual se expresa abundantemente en las células B cancerosas del linfoma no Hodgkin⁽³⁾.

Asimismo, los anticuerpos que van dirigidos contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) bloquean a este receptor que está sobrepresado en muchos cánceres y es mediador de la señalización que conduce a la proliferación, migración e invasión de células tumorales. El cetuximab bloquea el EGFR induciendo la apoptosis en las células tumorales porque bloquea la dimerización del receptor y, por lo tanto, su señal de proliferación en cáncer colorrectal y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (Figura 1)⁽³⁾.

Del mismo modo, el bevacizumab actúa contra el crecimiento tumoral, pero bloqueando el flujo sanguíneo del

¹Médico Oncólogo, AUNA - Clínica Delgado. Universidad Privada San Juan Bautista. ORCID ID: 000-0002-0855-8936.

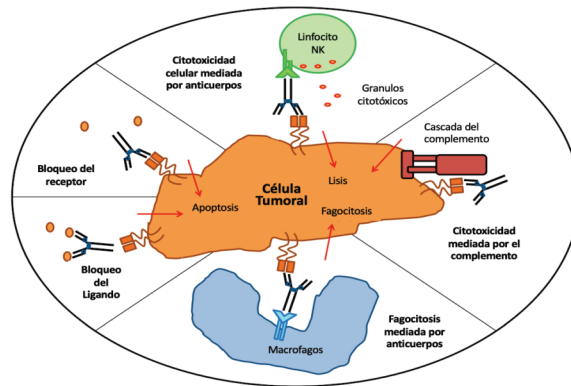


Figura 1: Mecanismos efectores de anticuerpos monoclonales.

*Extraído de: Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. Antibodies (Basel). 2020 Jul 20;9(3):34. (3)

tumor, debido a que inhibe la angiogénesis, el cual está bajo la acción del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). La combinación de estos dos inhibidores de crecimiento junto a la quimioterapia demostró la destrucción de células tumorales o disminución de la proliferación en el cáncer de pulmón avanzado⁽⁴⁾. El trastuzumab fue el primer anticuerpo monoclonal anti HER2+ que fue aprobado por la FDA y hasta la fecha es un componente vital dentro del tratamiento del cáncer de mama Her2+.

Existe otro grupo de anticuerpos que bloquean las señales de los puntos de control inmunitarios. La acción de este grupo es muy prometedor, ya que los puntos de control

inmunitarios se encargan de mantener y modular las respuestas inmunitarias con el fin de disminuir el daño colateral a los tejidos. El primer punto de control en identificarse fue CTLA-4, por ello se teorizó que al bloquearlas se podría amplificar la respuesta de las células T antitumorales.

En 2011, la FDA aprobó la primera terapia de bloqueo de puntos de control inmunológicos contra CTLA-4 llamado Ipilimumab para pacientes con melanoma. El PD-1 es otro punto de control inmunitario y dentro de ellos está el nivolumab y pembrolizumab (Figura 2), para los cuales se demostró su eficacia en el ensayo clínico CheckMate 037 en el 2015 donde también se estudió su aplicación en pacientes con melanoma⁽⁵⁾.

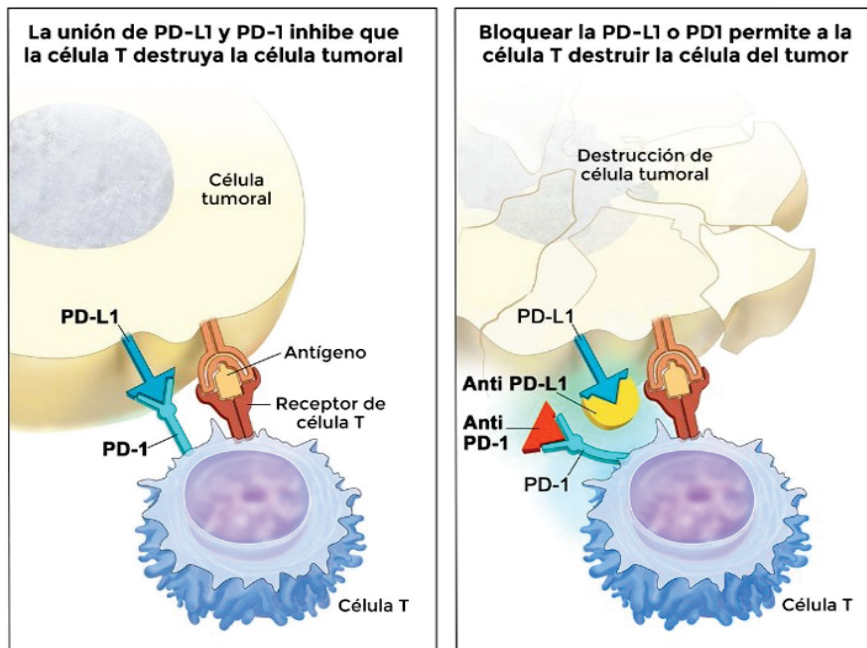


Figura 2: Acción de pembrolizumab sobre células inmunitarias con proteína PD-1.

Winslow T. (Extraído de: Instituto Nacional del Cáncer / Terese Winslow. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inhibidor-de-puntos-de-control-inmunitario>.) Fecha de acceso: 8/8/2021 (6)

Posteriormente, la inmunoterapia ha alcanzado diversas indicaciones en el tratamiento de primera línea y/o enfermedad en recaída/refractaria.

Cabe resaltar que, a pesar de la especificidad de los anticuerpos mononucleares, los anticuerpos, aparte de los que va dirigidos contra EGFR, HER2 y CD20, tienen baja acción antitumoral por sí solos. Por lo tanto, a este grupo se le debe adicionar un conjugado que ayuda a la muerte de las células neoplásicas. Por ejemplo, el brentuximab que fue el primer anticuerpo monoclonal conjugado en aprobarse por la FDA, el cual se emplea en pacientes linfoma de hodgkin o linfoma de células T con expresión de CD30. Adicionalmente, el T-DM1 es un compuesto primordial en el manejo del cáncer de mama Her2+ metastásico. Este contiene un derivado citotóxico de maitansina (DM1) y trastuzumab⁽³⁾.

Por lo tanto, hasta la actualidad, existen gran variedad de anticuerpos monoclonales conjugados y no conjugados que pueden ser utilizados (Tabla 1)⁽⁷⁾. Actualmente, la tendencia es emplear la terapia dirigida con combinaciones como agentes citotóxicos, radioterapia, anticuerpos biespecíficos activadores de células T (BiTE), fármacos dirigidos molecularmente que interfieren con la supervivencia o proliferación de células tumorales, otros anticuerpos contra la misma célula diana, vacunas o virus oncolíticos, etc.⁽⁴⁾.

Recientemente, se ha visto que la estrategia más exitosa en anticuerpos monoclonales es la que se centra en las células inmunes del paciente, ya que se mejoraría la capacidad de respuesta antitumoral. Unos de los primeros anticuerpos enfocados en estimular la inmunidad celular de células T son los anticuerpos Engager de células T biespecíficas (BiTE), los cuales van dirigidos a un antígeno tumoral como CD19 y al receptor activador (CD3) en la célula T.

Los BiTE actúan sobre las células neoplásicas y además generan el reclutamiento de las células T citotóxicas optimizando su acción antitumoral⁽³⁾. Por ejemplo, el blinatumomab CD19-CD3 BiTE, aprobada por la FDA en el 2017, demostró una eficacia significativa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda⁽⁸⁾. Actualmente se están realizando ensayos clínicos que emplean BiTE generados a partir de anticuerpos monoclonales anti-HER2 y anti-EGFR de amplio uso como trastuzumab y cetuximab.

A pesar de que el tratamiento con anticuerpos monoclonales haya demostrado buena eficacia contra el cáncer, existe una resistencia a estos tratamientos que hoy en día es un problema⁽⁴⁾. Esta resistencia se debe a las mutaciones ya presentes en la célula tumoral antes del tratamiento, pero también puede resultar secundariamente durante la exposición al anticuerpo monoclonal. Esto solo estará presente en una

Tabla 1			
Anticuerpos monoclonales contra el cáncer aprobados por la FDA			
Nombre	Antígeno	Formato	Indicaciones (año de la primera aprobación)
Anticuerpos no conjugados			
Atezolizumab	PD-L1	IgG1 humanizado	Cáncer de vejiga, pulmón de células no pequeñas (2016) y cáncer de mama triple negativo (2019) (2019)
Avelumab	PD-L1	IgG1 humana	Carcinoma urotelial (2017) y carcinoma de células de Merkel (2017)
Bevacizumab	VEGF	IgG1 humanizado	Cánceres colorrectal (2004), de pulmón de células no pequeñas (2006), renal (2009), glioblastoma (2009) y de ovario (2018)
Cemiplimab	PD-1	IgG4 humana	Carcinoma cutáneo de células escamosas (2018)
Cetuximab	EGFR	IgG1 quimérico	Cáncer colorrectal (2004) y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (2006)
Daratumumab	CD38	IgG1 humana	Mieloma múltiple (2015)
Dinutuximab	GD2	IgG1 quimérico	Neuroblastoma (2015)
Durvalumab	PD-L1	IgG1 humana	Cáncer de vejiga (2017)
Elotuzumab	SLAMF7	IgG1 humanizado	Mieloma múltiple (2015)

Tabla 1 (continuación)

Ipilimumab	CTLA-4	IgG1 humana	Melanoma (2011) y carcinoma de células renales (2018)
Isatuximab	CD38	IgG1 quimérico	Mieloma múltiple (2020)
Mogamulizumab	CCR4	IgG1 humanizado	Linfoma cutáneo de células T (2018)
Necitumumab	EGFR	IgG1 humana	Cáncer de pulmón de células no pequeñas (2015)
Nivolumab	PD-1	IgG4 humana	Cánceres de melanoma (2014), pulmón (2015) y renal (2018)
Obinutuzumab	CD20	IgG2 humanizado	Leucemia linfocítica crónica (2013)
Ofatumumab	CD20	IgG1 humana	Leucemia linfocítica crónica (2014)
Olaratumab	PDGFR α	IgG1 humana	Sarcoma (2016)
Panitumumab	EGFR	IgG2 humana	Cáncer colorrectal (2006)
Pembrolizumab	PD-1	IgG4 humanizado	Melanoma (2014), Varios (2015-)
Pertuzumab	HER2	IgG1 humanizado	Cáncer de mama (2012)
Ramucirumab	VEGFR2	IgG1 humana	Cáncer gástrico (2014)
Rituximab	CD20	IgG1 quimérico	Linfoma de células B (1997)
Trastuzumab	HER2	IgG1 humanizado	Cáncer de mama (1998)
Conjugados anticuerpo-fármaco (ADC)			
Gemtuzumab ozogamicina	CD33	ADC humanizado	Leucemia mieloide aguda (2000)
Brentuximab vedotin	CD30	ADC quimérico	Linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes (2011)
Trastuzumab emtansina	HER2	ADC humanizado	Cáncer de mama (2013)
Inotuzumab ozogamicina	CD22	ADC humanizado	Leucemia linfoblástica aguda (2017)
Polatuzumab vedotin	CD79B	ADC humanizado	Linfoma de células B (2019)

*Extraído de: FDA Drug Database. [(accessed on 21 May 2020)]; Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (6).

pequeña cantidad de pacientes, los cuales desarrollarán enfermedad refractaria quizá en un año o más. Por ello, continúan los estudios con ensayos clínicos y preclínicos para

desarrollar y potenciar la eficacia de los anticuerpos monoclonales en la oncología.

Referencias bibliográficas

1. Fuenmayor J, Hoyos RG, Montaña RF. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. Terapia dirigida para tumores sólidos. *Rev Venez Oncol*. 2013;25(4):236-254.
2. Creus N, Massó J, Codina C, Ribas J. Anticuerpos monoclonales en Oncología. *Farm Hosp*. 2002;26(1):28-43.
3. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies (Basel)*. 2020;9(3):34. Published 2020 Jul 20. doi:10.3390/antib9030034
4. Corraliza I, Somovilla B, Santamaria S, Garcia J, Kremer L. New Strategies Using Antibody Combinations to Increase Cancer Treatment Effectiveness. *Front Immunol*. 2017;8:1804. Published 2017 Dec 21. doi:10.3389/fimmu.2017.01804
5. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, Hodi F, et al. Pembrolizumab versus Investigator-Choice Chemotherapy for Ipilimumab-Refractory Melanoma (KEYNOTE-002): A Randomised, Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:908-918. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2
6. Instituto Nacional del Cáncer / Terese Winslow. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inhibidor-de-puntos-de-control-inmunitario>. Fecha de acceso: 8/8/2021
7. FDA Drug Database. [(accessed on 21 May 2020)]; Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
8. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847. doi:10.1056/NEJMoa1609783

Contribución de autoría: Daniel Enriquez Vera ha participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

Conflicto de interés: El autor no tiene conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Enriquez-Vera E. Aplicación de anticuerpos monoclonales en oncología. Diagnóstico(Lima). 2021;60(4):224-228.

DOI: 10.33734/diagnostico.v60i4.330

Correspondencia: Daniel Enriquez Vera.

Correo electrónico: Daniel.enriquez@upsjb.edu.pe



ALAFARPE

**ASOCIACIÓN NACIONAL DE
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS**

CORREO ELECTRÓNICO:

alafarpe@alafarpe.org.pe

WEB:

www.alafarpe.org.pe