

Inmunoterapias y anticuerpos monoclonales:

Algunos conceptos básicos y su desarrollo hasta los nuevos compuestos contra el cáncer

Especial para Galenus

Adaptado de NIH y
NCI (*National Cancer Institute*)

El desarrollo de anticuerpos monoclonales

Ya en 1984 los investigadores Jerne, Köhler y Milstein (danés, alemán y argentino respectivamente) obtuvieron el Premio Nobel de Medicina por su aporte a la ciencia en el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, publicado nueve años antes (1974 y 1975).

Hoy en día, y habiendo cumplido los anticuerpos monoclonales más de 30 años, estos han dado paso a opciones de tratamiento muy importante en varias enfermedades. Así, basándose en anticuerpos monoclonales, ya se han desarrollado muchos compuestos farmacéuticos aprobados por la FDA y existe una cantidad aún mucho mayor que está en estudio, teniendo estos ya un sitio ganado en el tratamiento de distintos tumores malignos, de artritis reumatoidea y de enfermedad de Crohn, entre otras enfermedades.

Algunas ventajas básicas

En comparación con los anticuerpos policlonales, los anticuerpos monoclonales muestran una serie de ventajas, entre las que destacan las siguientes:

1. Tienen una mayor homogeneidad;
2. Sus efectos son reproducibles (debido a su homogeneidad); y
3. Tienen una mayor capacidad potencial para seleccionar los mejores anticuerpos en afinidad y tipo de reconocimiento.

Los anticuerpos monoclonales se vienen utilizando en distintos campos de investigación, en varias pruebas de diagnóstico de laboratorio clínico y en el tratamiento

de distintas enfermedades como el cáncer, el rechazo de trasplantes de órganos, las enfermedades autoinmunes y algunas alergias, entre otras.

Forma de actuar en tratamientos médicos

Respecto a su forma de actuar, en especial en pacientes con neoplasias, los anticuerpos monoclonales se pueden dividir en las siguientes tres categorías principales:

1. Los que actúan con inmunoterapia: primero identifican una proteína o antígeno en la superficie de la célula tumoral y luego el sistema inmune activado busca eliminarla;
2. Los que se combinan primero con una molécula tóxica y que luego el anticuerpo dirige al interior de la célula tumoral; y
3. Los descubiertos más recientemente, que pueden bloquear los procesos normales, como los puntos de control (*checkpoints*) del sistema inmune. Estos puntos de control, por lo general, evitan que el sistema inmune sea activado en contra de sí mismo. En el caso de los tumores malignos, estos pueden haber logrado utilizar este proceso de inactivación del sistema inmune para su beneficio propio (al encontrarse disminuida la capacidad del huésped de atacar el tumor). En relación con la forma de actuar de los nuevos fármacos de esta categoría, estos se logran interponer entre dos moléculas involucradas en el proceso de inhibición arriba descrito, y al llegar a bloquearlo logran actuar contra las células tumorales.

A este último grupo pertenecen varios de los nuevos fármacos desarrollados últimamente para tratamientos dirigidos contra el cáncer.

En la siguiente lista detallamos algunas de las principales aplicaciones oncológicas para las que estos fármacos ya han sido aprobados por la FDA.

Algunos tipos de cáncer con terapias dirigidas que cuentan con aprobación de la FDA:

- Adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica;
- Cáncer cerebral;
- Cáncer colorrectal;
- Cáncer de cuello uterino;
- Cáncer hepático;
- Cáncer pancreático;
- Cáncer prostático;
- Cáncer de la piel y melanoma;
- Cáncer pulmonar;
- Cáncer renal;
- Cáncer de seno;
- Cáncer de tiroides;
- Cáncer de vejiga;
- Cáncer de cabeza y cuello;
- Carcinoma de células basales;
- Cáncer epitelial de ovarios;
- Cáncer de trompa de Falopio;
- Cáncer del peritoneo primario;
- Dermatofibroma protuberans;
- Leucemia;
- Linfoma;
- Mastocitosis sistémica;
- Mieloma múltiple;
- Neuroblastoma;
- Sarcoma de tejido blando;
- Trastornos mielodisplásicos y mieloproliferativos;
- Tumor de células gigantes de hueso;
- Tumor del estroma gastrointestinal;
- Tumores endocrinos y neuroendocrinos; y
- Tumores sólidos microsatélites con alta estabilidad o deficiencias en ser reparados por incompatibilidad.

Referencias

1. Köhler, G., y C. Milstein. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of determined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-7.
2. Jerne, N. K. (1974). Towards a network theory of the immune system. *Annales d'immunologie*. 125C (1-2): 373-389.
3. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *New England Journal of Medicine* 2012; 367(18):1694-1703.
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012....
5. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2015; 373:123-135.
6. Gadaleta-Caldarola G, Divella R, Mazzocca S, et al. Sorafenib: the gold standard therapy in advanced hepatocellular carcinoma and beyond, Published Online:11 Aug, 2015 <https://doi.org/10.2217/fo.15.161>.
7. National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>. Agosto 2017.
8. Sawada Y, Ofuji K, Sakai M, Nakatsura T. Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Perspectives. DOI: 10.5772/54594.

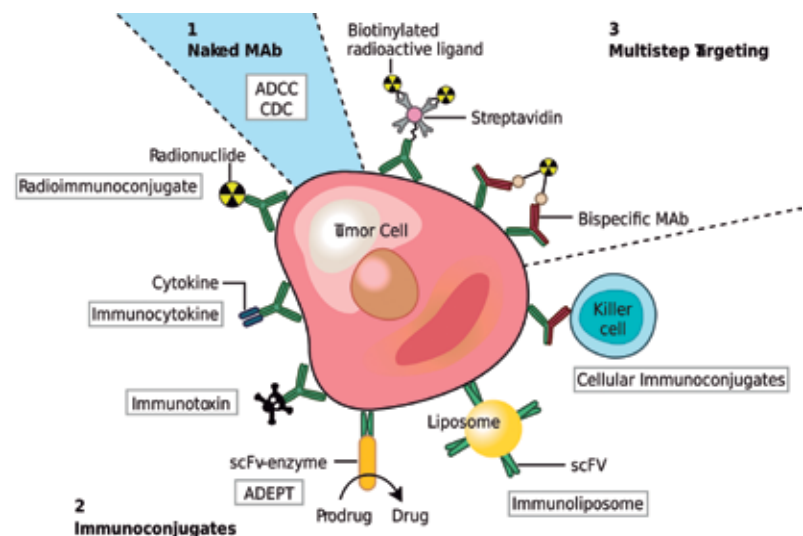


Fig.: Anticuerpos monoclonales en cáncer

(esquema de algunas formas de actuar). ADEPT, antibody directed enzyme prodrug therapy; ADCC, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity; CDC, complement dependent cytotoxicity; MAb, monoclonal antibody; scFv, single-chain Fv fragment.