

# Desarrollo y avances en inmunoterapia y en anticuerpos monoclonales (incluyendo condiciones aprobadas)

## Especial para Galenus

Adaptado de National Institutes of Health (NIH) y National Cancer Institute (NCI)

### Inmunoterapias y su desarrollo

La inmunoterapia o el tratamiento biológico es un tipo de tratamiento que se utiliza para el cáncer y otras condiciones. En él se emplean sustancias fabricadas en laboratorios o por el mismo cuerpo para poder combatir algunas enfermedades –como el cáncer– al lograr mejorar la función del sistema inmunitario. De esa manera, una inmunoterapia puede detener o retrasar el crecimiento de células de cáncer, impedir que el cáncer se extienda a otras partes o hacer que el sistema inmunológico actúe mejor para destruir células cancerosas.

La forma más conocida de inmunoterapias son los anticuerpos monoclonales, pero también hay inmunoterapias no específicas, tratamientos con virus oncolíticos y con células T, y vacunas contra el cáncer.

### El desarrollo de anticuerpos monoclonales

Desde que se hicieron las primeras publicaciones sobre anticuerpos monoclonales hace unas 5 décadas, han surgido una serie de opciones para el tratamiento de varias enfermedades con muchos compuestos farmacéuticos aprobados por la FDA y otro grupo aún mayor en estudio. Los anticuerpos monoclonales ya se usan rutinariamente para el tratamiento de distintos tumores malignos, así como de artritis reumatoide, de psoriasis y de enfermedad de Crohn, entre otras patologías.

En la actualidad, podemos apreciar que es cada vez más rápido el desarrollo que estos productos van teniendo. Se estima que más de un tercio de los fármacos en desarrollo tienen alguna indicación en oncología, campo en el que se reflejan la mayor tasa de crecimiento

de los nuevos productos y sus nuevas aplicaciones terapéuticas.

### 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.

Además de usarse en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, se utilizan en enfermedades autoinmunes, en algunas alergias, para el rechazo de trasplante de órganos, en distintos campos de investigación, en varias pruebas de diagnóstico de laboratorio clínico, entre otros.

### Forma de actuar en tratamientos médicos

Sobre todo, en pacientes con cáncer, el uso de los anticuerpos monoclonales se puede dividir en 3 categorías principales, de acuerdo a su forma de actuar:


1. Como inmunoterapia: identifican una proteína o antígeno en la superficie de la célula tumoral y, luego, el sistema inmune activado busca eliminarla;
2. Uniéndose a una molécula tóxica y dirigiéndose después al interior de la célula tumoral; y
3. Bloqueando los procesos normales, como los puntos de control (*checkpoints*) del sistema inmune. Estos *checkpoints* suelen evitar que el sistema inmune sea activado en contra de sí mismo. Algunos tumores

malignos logran utilizar este proceso de inactivación del sistema inmune para beneficio propio (al estar disminuida la capacidad del huésped de atacar el tumor). Estos nuevos fármacos se interponen entre dos moléculas del proceso de inhibición descrito y, al 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 lista que se adjunta se incluyen algunas de las principales aplicaciones para las que estos fármacos ya han sido aprobados por la FDA, destacando en especial las oncológicas e incluyéndose también en esta relación algunas enfermedades autoinmunes, como la artritis.

### Comentario

Los avances en las terapias biológicas o inmunoterapias han abierto las puertas para poder tratar algunas enfermedades para las que antes no había opciones terapéuticas viables o adecuadas. Las investigaciones y el desarrollo en este campo seguirán ofreciendo importantes novedades para poder tener cada vez mejores tratamientos. 

### Referencias

1. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of determined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-497.
2. Jerne NK. (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.
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.
9. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.*, 11(11), 3887-3895.
10. Leach DR, Krummel MF, Allison J. (1966) Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 271(5256), 1734-1736.
11. Kruger S, Ilmer M, Kobold S. et al. Advances in cancer immunotherapy 2019. *J Exp Clin Cancer Res* 38, 268.
12. Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Annals of Oncology* (2018) 29: 84-91.

Algunos tipos de cáncer y enfermedades en que las inmunoterapias tienen aprobación de FDA:

- Adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica;
- Cáncer cerebral;
- Cáncer colorrectal;
- Cáncer de esófago (de células escamosas);
- Cáncer de cuello uterino;
- Cáncer hepático;
- Cáncer pancreático;
- Cáncer prostático;
- Cáncer de la piel y melanoma (incluyendo carcinoma de células de Merkel);
- Cáncer pulmonar (tumor de células no pequeñas (NSCLC) y tumor de células pequeñas (previamente tratado);
- Cáncer renal; cáncer de vejiga;
- Cáncer de seno (HER 2 positivo; cáncer triple negativo);
- Cáncer de tiroides;
- 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 de Hodgkin;
- Mastocitosis sistémica;
- Mieloma múltiple;
- Neuroblastoma;
- Sarcoma de tejido blando;
- Trastornos mielodisplásicos y mieloproliferativos;
- Tumor óseo de células gigantes;
- Tumor del estroma gastrointestinal;
- Tumores endocrinos y neuroendocrinos;
- Tumores sólidos microsatélites con alta estabilidad o deficiencias en ser reparados por incompatibilidad;
- VIH (cuando otros tratamientos no funcionan);
- Enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn, entre otras.