Fármacos biológicos o terapias dirigidas



asociación española contra el cáncer

índice

1. ¿Qué son los fármacos biológicos o terapias dirigidas? 4
2. ¿Cuáles son sus dianas terapéuticas? 6
2.1. Anticuerpos Monoclonales 8
2.1.1. ¿Qué son los anticuerpos Monoclonales? 9
2.1.2. ¿Cuál es la función de los anticuerpos Monoclonales? 9
2.1.3. Tipos de anticuerpos Monoclonales 10
2.1.3.1. Trastuzumab 10
2.1.3.2. Pertuzumab 11
2.1.3.3 Trastuzumab Deruxtecán 11
2.1.3.4. Cetuximab 11
2.1.3.5. Panitumumab 11
2.1.3.6. Ramucirumab 11
2.2. Inhibidores de Tirosina Quinasa 12
2.2.1. ¿Qué son los inhibidores de Tirosina Quinasa? 13
2.2.2. Tipos de inhibidores de Tirosina Quinasa 13
2.2.2.1. Inhibidores de EGFR (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib) 13
2.2.2.2. Inhibidores de ALK 14
2.2.2.3. Inhibidores multiquinasas 14
2.3. Inhibidores de mTOR 16
2.4. Inhibidores de las ciclinas 17
2.5. Inhibidores del PARP 18
2.6. Fármacos antiangiogénicos 19
2.7. Nuevos agentes hormonales 20
2.7.1. Acetato de abiraterona 20
2.7.2. Enzalutamida 21
2.7.3. Apalutamida y darolutamida 21
2.8. Inmunoterapia 22
2.8.1. Tipos de Inmunoterapia 23
2.8.1.1. Agentes anti-CTLA4 23
2.8.1.2. Agentes anti-PD1 23
2.8.1.3. Agentes anti-PDL1 25

1

¿Qué son los fármacos biológicos o terapias dirigidas?



Se denominan fármacos biológicos o terapias dirigidas a un grupo de medicamentos que, dentro del tratamiento sistémico del cáncer, disponen de un mecanismo de acción con unas características comunes. Así, los tratamientos dirigidos están diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la biología celular o tumoral en lugar de destruir, de manera más indiscriminada, todas aquellas células que se reproducen rápidamente (como en el caso de la quimioterapia).

Los tratamientos biológicos atacan únicamente las células cancerosas, bloqueando los genes o las proteínas que se encuentran en ellas. Debido a que estos tratamientos actúan de una manera dirigida contra las células cancerosas, por lo general, dañan menos a las células sanas. Estos nuevos fármacos se pueden administrar solos, aunque casi siempre van acompañados durante un periodo de tiempo por quimioterapia estándar.

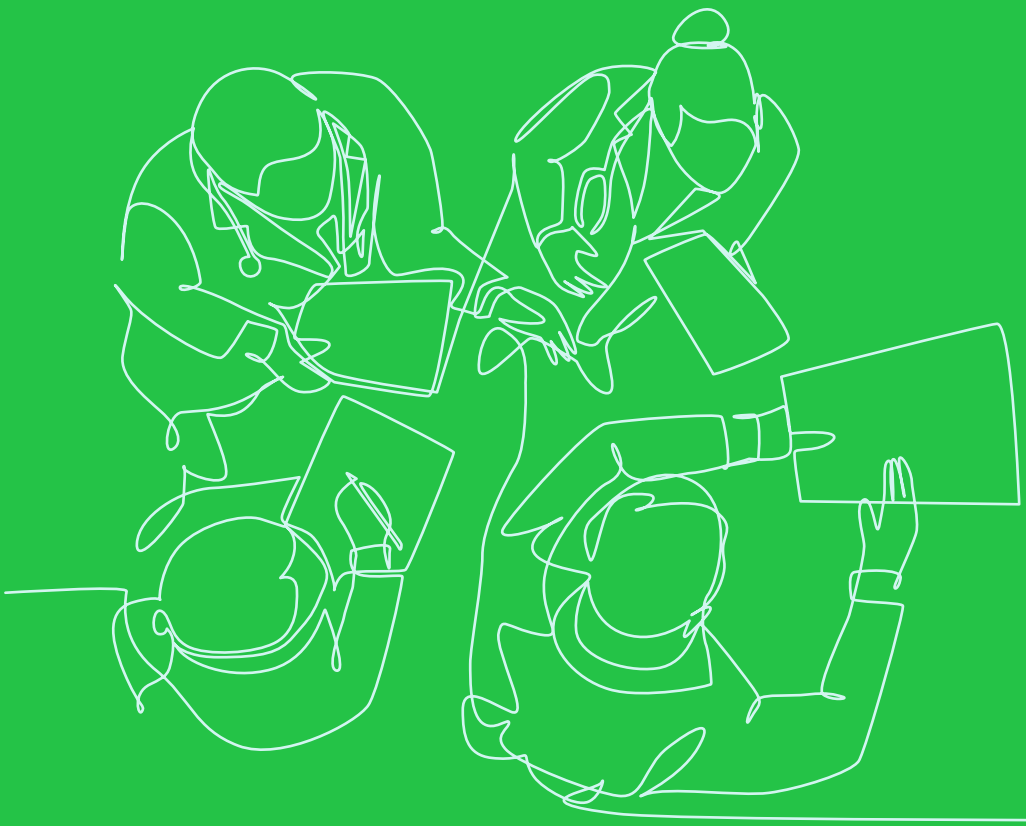
Por tanto, estos tratamientos biológicos impiden que se multipliquen las células, atacando selectivamente las del tumor sin tener efectos secundarios sobre las células sanas.

Por otro lado, encontramos los medicamentos biosimilares. Son una versión altamente similar de un medicamento biológico (también llamado original o de referencia) que se comercializa una vez finalizado el periodo de exclusividad en el mercado del fármaco original; y que ha demostrado biosimilitud, tanto en eficacia como en seguridad.

Si quieres saber más sobre medicamentos biosimilares, consulta la Guía de Medicamentos Biosimilares de la Asociación Española de Biosimilares.

2

¿Cuáles son sus dianas terapéuticas?



La terapia dirigida es un tratamiento que actúa de manera selectiva sobre los genes específicos del cáncer, las proteínas o el entorno del tejido que contribuyen al crecimiento del cáncer.

Los genes indican a las células cómo producir proteínas que mantienen la célula funcionando. Si los genes cambian, estas proteínas también cambian. Esto provoca que las células se dividan de forma anormal o vivan demasiado tiempo. Cuando esto sucede, las células crecen sin control y forman un tumor. En los últimos años, se está descubriendo que, en ciertos tipos de cáncer, se producen cambios específicos en los genes. Por eso, están desarrollando fármacos que se dirigen a los cambios.

Existen diferentes tipos de terapias dirigidas o fármacos biológicos, muchas de ellas desarrolladas en los últimos años:

2.1 Anticuerpos Monoclonales

2.2 Inhibidores de Tirosina Quinasa

2.3 Inhibidores de m-TOR

2.4 Inhibidores de las ciclinas

2.5 Inhibidores del PARP

2.6 Fármacos antiangiogénicos

2.7 Nuevos agentes hormonales

2.8 Inmunoterapia

2.1/Anticuerpos monoclonales

Los fármacos denominados anticuerpos monoclonales bloquean un blanco específico en la parte exterior de las células cancerosas.

En 1997 se lanzó el primer anticuerpo monoclonal con aplicación en oncología: rituximab, para el linfoma no Hodgkin (también usado en artritis reumatoide y leucemia, entre otras). Comenzaba así la era de las llamadas terapias dirigidas para el tratamiento del cáncer. En la actualidad, hay 27 anticuerpos monoclonales aprobados para su uso en diferentes tipos de cáncer; lo que ha significado un gran avance en el manejo de esta enfermedad.



2.1.1 ¿Qué son los anticuerpos monoclonales?

Los anticuerpos monoclonales son eficaces contra el cáncer porque actúan mediante alguno de los siguientes mecanismos de acción (o una combinación de ellos):

- Pueden unirse a algunas moléculas que liberan los tumores. Estas moléculas son una señal para que se activen algunos mecanismos biológicos que son necesarios para que el tumor siga creciendo y se extienda. El ejemplo más típico es el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al llamando Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés).
- Otros anticuerpos monoclonales se unen por un extremo a moléculas específicas de la superficie del tumor. Así funciona trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a una molécula que producen en gran cantidad algunos tumores de mama.

2.1.2 ¿Cuál es la función de los anticuerpos monoclonales?

Los anticuerpos monoclonales están diseñados para funcionar de diversas maneras. En general pueden hacer lo siguiente:

- Detectar células cancerosas. Las células cancerosas que están recubiertas con anticuerpos monoclonales pueden ser más fáciles de detectar y de atacar para destruirlas.
- Destruir las membranas de las células. Algunos anticuerpos monoclonales pueden ocasionar una respuesta del sistema inmunitario que puede destruir la pared externa (membrana) de una célula cancerosa.
- Bloquear el crecimiento celular. Algunos anticuerpos monoclonales bloquean las proteínas que fomentan el crecimiento celular.
- Prevenir el crecimiento de vasos sanguíneos. Algunos medicamentos con anticuerpos monoclonales bloquean las interacciones entre las proteínas y las células que son necesarias para la formación de nuevos vasos sanguíneos.

- Bloquear los inhibidores del sistema inmunitario. Determinadas proteínas que se unen a las células del sistema inmunitario regulan la actividad de este, estimulándolo o inhibiéndolo.
- Atacar directamente las células cancerosas. Cuando algunos de estos anticuerpos se unen a una célula, una serie de hechos que se producen dentro de la célula pueden hacer que se autodestruya.
- Vehiculizar otros tratamientos. Debido a la capacidad de un anticuerpo monoclonal de conectarse con una célula cancerosa, el anticuerpo puede estar diseñado como vehículo de entrega de otros tratamientos. Por ejemplo, una pequeña partícula radioactiva, o un quimioterapéutico.
- Unirse a las células cancerosas y del sistema inmunitario. Algunos medicamentos combinan dos anticuerpos monoclonales, uno que se une a una célula cancerosa y otro que se une a una célula específica del sistema inmunitario. Esta conexión puede fomentar los ataques del sistema inmunitario a las células cancerosas.

2.1.3 Tipos de anticuerpos monoclonales

2.1.3.1. Trastuzumab

Es un anticuerpo monoclonal que se ha generado contra el receptor de membrana denominado Her2 ó Her-2-neu. Este receptor está presente en células normales y en la mayoría de los tumores, pero, entre un 15 y un 20% de los cánceres de mama lo expresan en gran cantidad mostrando una gran dependencia de esta molécula para crecer y son, por tanto, susceptibles de ser tratados con trastuzumab. Para conocer qué tumores son dependientes o no de Her-2 para crecer y, por tanto, en el tratamiento de los cuales merece la pena o no utilizar trastuzumab, se debe medir su expresión mediante técnicas de laboratorio.

Así, si un tumor es +++ en inmunohistoquímica o es FISH positivo se dice que "el tumor es Her-2 positivo" y las posibilidades de respuesta a trastuzumab son altas; con lo que podrá ser utilizado ya sea en solitario o en combinación con quimioterapia. Sin embargo, si es + o, siendo ++, la determinación por FISH es negativa, las posibilidades de respuesta a trastuzumab son muy bajas y no valdrá la pena intentar este tratamiento (son los tumores Her-2 negativos).

2.1.3.2 Pertuzumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal muy parecido a trastuzumab. También está dirigido contra el receptor de Her-2, pero se une al mismo en un punto distinto de trastuzumab. Pertuzumab actúa impidiendo que el receptor Her-2 se active mediante su unión a otro receptor de la familia (Her-3), que es el medio preferido por Her-2 para activarse.

2.1.3.3 Trastuzumab Deruxtecán

Se trata de un anticuerpo monoclonal de nueva generación parecido al trastuzumab y pertuzumab, también está dirigido contra el receptor Her-2. Una vez unido al receptor Her-2, se somete a internalización y escisión del enlazador intracelular por medio de enzimas lisosomales que están presentes en la célula tumoral. Al liberarse, trastuzumab deruxtecan atraviesa la membrana, daña el ADN y origina la muerte de la célula tumoral por apoptosis.

2.1.3.4 Cetuximab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra otro miembro de la familia Her. En concreto contra Her-1, más frecuente conocido como receptor del factor de crecimiento epidérmico o EGFR.

El EGFR, al igual que el Her-2, está presente en muchas células, tanto normales como de tumores diversos. Sin embargo, es en dos tipos de tumores donde se ha demostrado mayor utilidad de cetuximab: los tumores de cabeza y cuello, y el cáncer de colon.

2.1.3.5 Panitumumab

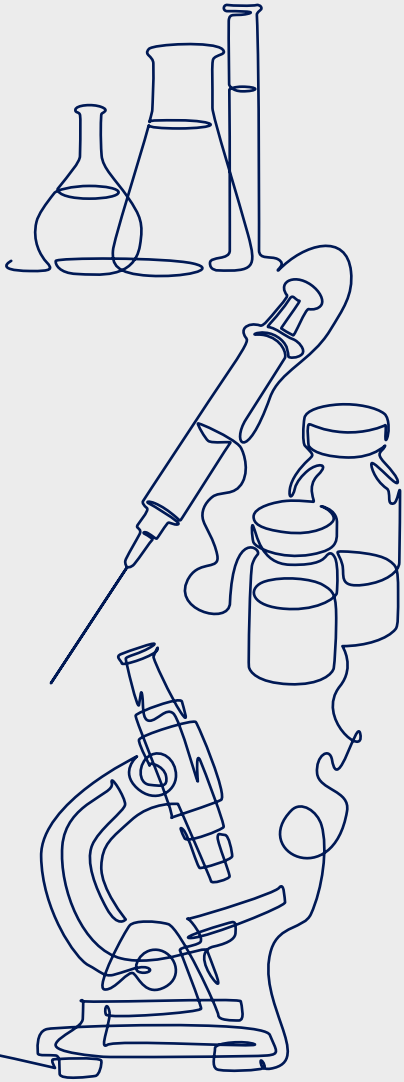
Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de EGFR, al igual que Cetuximab. La diferencia con este último es, simplemente, el tipo de inmunoglobulina que conforma el fármaco; sin embargo, la diana es la misma. Actualmente, panitumumab está aprobado para su uso en cáncer colorectal metastático, tras el fracaso de quimioterapia convencional (siempre que la vía de transmisión de la señal de EGFR no presente mutaciones, tal y como le ocurre al cetuximab).

2.1.3.6 Ramucirumab

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2). Está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico.

2.2/Inhibidores de tirosina quinasa

En condiciones normales, algunas proteínas funcionan como receptores de membrana, es decir, se sitúan en la superficie de las células para servir de interruptores que, al ser estimuladas, desencadenen diferentes reacciones en el interior de las células. Ese estímulo se produce mediante otra sustancia que se una a la proteína de la membrana celular como una llave a su cerradura. De tal manera que se provoca un cambio en la parte interna de esa proteína alojada en la membrana celular, que acaba desencadenando una cascada de transmisión de señales de crecimiento hacia el núcleo.



Es decir, cuando el receptor de membrana recibe la señal desde el exterior, experimenta un cambio en su parte o dominio intracelular, que activa una reacción enzimática. En muchos casos, la reacción enzimática asociada al dominio intracelular de los receptores de membrana es del tipo llamado tirosina quinasa.

2.2.1 ¿Qué son los inhibidores de tirosina quinasa?

Los fármacos dirigidos a impedir la reacción tirosina quinasa son los llamados inhibidores de la tirosina quinasa. Se trata de fármacos orales, habitualmente bien tolerados y que se pueden tomar de continuo, si el paciente no presenta mucha toxicidad, hasta que la enfermedad se haga resistente a ellos.

2.2.2 Tipos de inhibidores de tirosina quinasa

Los principales tipos de inhibidores de quirosina quinasa son:

2.2.2.1 Inhibidores de EGFR (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib)

Los inhibidores de EGFR, bloquean la actividad de una proteína que se llama receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El EGFR se encuentra en la superficie de algunas células normales y participa en la multiplicación de las células. A veces, también se encuentra en concentraciones altas en algunos tipos de células cancerosas.

Esto hace que estas células crezcan y se multipliquen. Estos fármacos bloquean el EGFR e impiden la multiplicación de las células cancerosas. En el cáncer de pulmón de célula no pequeña, las mutaciones del gen de EGFR identifican una subpoblación de pacientes con unas características clínicas y de respuesta al tratamiento diferente de aquellos que no presentan dichas mutaciones.

Gefitinib, erlotinib y afatinib son inhibidores tirosin-quinasa utilizados en el tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña que presentan mutaciones de EGFR, interrumpiendo la transducción de la señal de crecimiento y produciendo un efecto antitumoral. De forma global, la frecuencia de la mutación en los cánceres de pulmón es del 5–20%, dependiendo de la población estudiada, siendo más frecuentes en mujeres, no fumadores, histología de adenocarcinoma y raza asiática.

En nuestro medio, la mutación del gen del EGFR se observa en aproximadamente el 15% de los CPCNP. Alrededor de un 75% de los pacientes con mutación en el gen del EGFR responden inicialmente al tratamiento; pero, a pesar de la buena y prolongada respuesta inicial, en prácticamente todos los casos se observa una adquisición de resistencia a los inhibidores tirosin-quinasa de EGFR. Esta resistencia suele caracterizarse por la presencia de una nueva mutación en el gen de EGFR, denominada T790M, y es en estos pacientes donde otro inhibidor llamado osimertinib se ha mostrado eficaz.

Recientemente, este medicamente ha demostrado ser superior a erlotinib o gefitinib en pacientes con cáncer de pulmón metastásico o localmente avanzado con mutaciones activadoras del EGFR, y que no han recibido tratamiento previo con inhibidores tirosina-quinasa.

Estos medicamentos son de administración oral.

2.2.2.2 Inhibidores de ALK

Alrededor de 5% de los cánceres de pulmón no microcíticos tienen un reordenamiento en un gen llamado ALK. Este cambio se observa a menudo en las personas que no fuman o lo han hecho durante poco tiempo, más jóvenes y que tienen un subtipo de cáncer de pulmón no microcítico llamado adenocarcinoma. El reordenamiento en el gen ALK produce una proteína anormal ALK que causa que las células crezcan y se propaguen. En los últimos años se han desarrollado múltiples fármacos frente a esta proteína anormal ALK como crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib o lorlatinib. Estos medicamentos se toman en forma de pastillas.

2.2.2.3 Inhibidores multiquinasas

Existen numerosos fármacos en oncología que tienen la capacidad de inhibir múltiples proteínas con actividad tirosina-quinasa. No son específicos de una en concreto, sino que tienen la capacidad de inhibir varias y les hacen especialmente activas en múltiples tumores (cáncer de riñón, GIST, cáncer de tiroides, etcétera).

Pertenecen a esta familia:

- Sunitini. Fármaco de administración oral con una potente capacidad de inhibir la actividad tirosina quinasa de tres tipos de receptores de membrana: PDGFR, c-kit y VEGFR. Es útil en pacientes con cáncer renal y GIST.

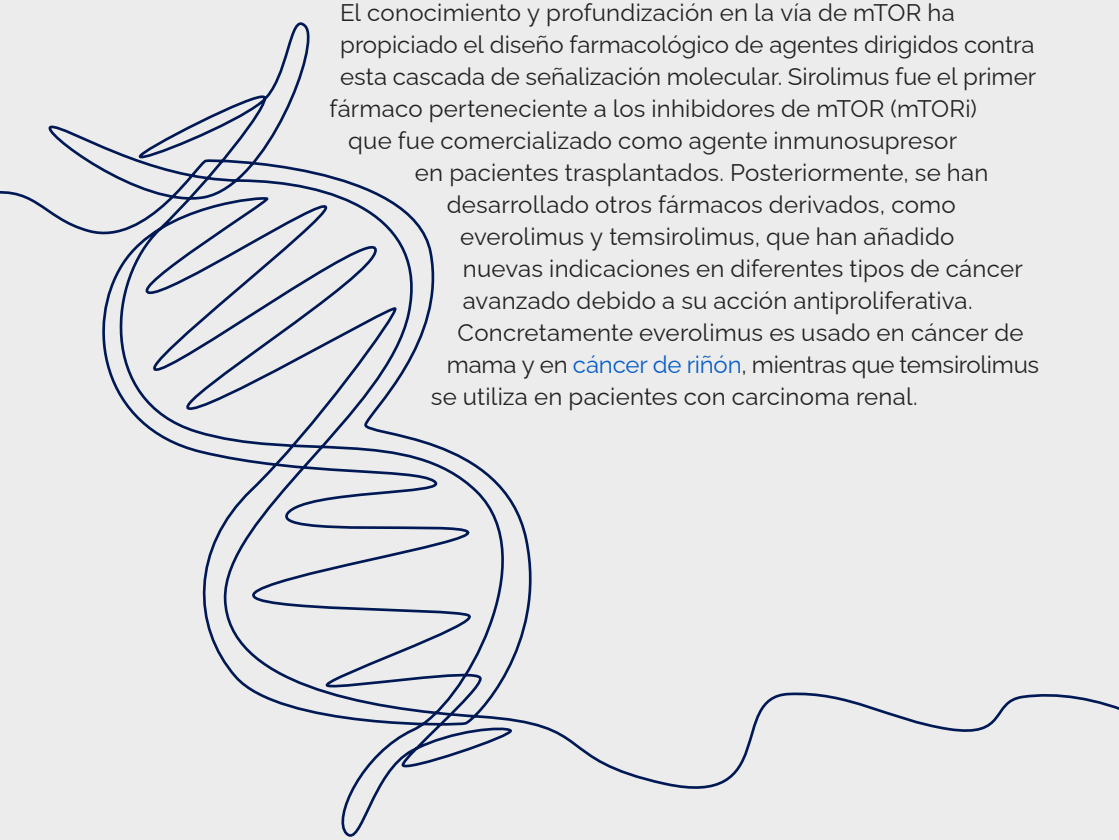
- Sorafenib. Fármaco oral con perfil de inhibición similar al sunitinib, activo en cáncer de riñón y en hepatocarcinoma. Imatinib. Actúa inhibiendo la actividad tirosina quinasa de tres tipos de proteínas: bcr-abl (que se produce en aquellos casos de leucemia mieloide crónica que se dice que tienen el cromosoma Filadelfia positivo), receptor c-kit y sobre el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (receptor PDGFR), siendo un fármaco muy útil en GIST.
- Pazopanib. Es un inhibidor de la actividad tirosina quinasa de los receptores de VEGFR, PDGFR y c-Kit, al igual que Sunitinib y Sorafenib. Es así mismo, un fármaco vía oral que está aprobado para el tratamiento del carcinoma renal y en el tratamiento de determinados tipos de sarcomas de partes blandas resistentes al tratamiento de quimioterapia.
- Axitinib. Es un inhibidor de la actividad tirosina quinasa de los receptores de VEGFR, PDGFR y c-Kit, al igual que Sunitinib, Sorafenib y Pazopanib. Se administra por vía oral y tiene un perfil de efectos adversos similar. Es usado en cáncer de riñón tanto en monoterapia como en combinación con inmunoterapia.
- Lenvatinib. Es un inhibidor de varias proteínas tirosina quinasa como VEGFR-1-3, FGFR-1-4, RET, c-KIT, PDGFR; teniendo actividad tanto en cáncer de tiroides como en cáncer renal.
- Cabozantinib. Fármaco oral con actividad en cáncer medular de tiroides y en cáncer renal, inhibiendo proteínas como VEGFR, MET o AXL.
- Vandetanib. Fármaco inhibidor de VEGFR y EGFR, con indicación en el tratamiento del carcinoma medular de tiroides.
- Vemurafenib. Molécula que impide la señalización celular dependiente de una proteína llamada BRAF. Está indicado en pacientes con melanoma metastático, pero sólo en aquellos pacientes que presentan una mutación determinada del gen BRAF (la mutación llamada V600). Esta mutación se encuentra aproximadamente en la mitad de los pacientes con esta enfermedad.
- Dabrafenib. Inhibidor de la quinasa BRAF, similar a vemurafenib.
- Trametinib. Es un inhibidor de las quinasas MEK1 y MEK2, usado en combinación con dabrafenib para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o irresecable portadores de la mutación de BRAF V600.
- Regorafenib. Se trata de un inhibidor de múltiples quinasas como (VEGFR1, -2, -3, KIT, RET, RAF-1), activo en cáncer de colon metastásico.

2.3/Inhibidores de M-TOR

La vía de mTOR es una vía de señalización molecular básica en la regulación del metabolismo, la proliferación y la diferenciación celular.

mTOR es una proteína formada por 2 complejos multiproteicos bien diferenciados tanto en su composición como en sus funciones de señalización molecular: los complejos de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos-1 (mTORC1) y 2 (mTORC2). mTOR responde a diferentes tipos de señales, entre las que se incluyen factores de crecimiento, insulina, aminoácidos y estrés celular.

La hiperactivación de esta vía de mTOR se ha relacionado con diferentes trastornos genéticos y enfermedades neurodegenerativas, metabólicas e inmunomediadas.



El conocimiento y profundización en la vía de mTOR ha propiciado el diseño farmacológico de agentes dirigidos contra esta cascada de señalización molecular. Sirolimus fue el primer fármaco perteneciente a los inhibidores de mTOR (mTORi) que fue comercializado como agente inmunosupresor en pacientes trasplantados. Posteriormente, se han desarrollado otros fármacos derivados, como everolimus y temsirolimus, que han añadido nuevas indicaciones en diferentes tipos de cáncer avanzado debido a su acción antiproliferativa. Concretamente everolimus es usado en cáncer de mama y en cáncer de riñón, mientras que temsirolimus se utiliza en pacientes con carcinoma renal.

2.4/Inhibidores de las ciclinas

Los inhibidores de ciclinas: palbociclib, ribociclib y el abemaciclib son medicamentos que bloquean las proteínas en la célula llamadas quinasa dependiente de ciclina (CDK), particularmente CDK4 y CDK6. El bloqueo de estas proteínas en las células del cáncer de mama con receptores de hormonas positivos ayuda a detener la división de las células.

Las CDK son una familia de proteínas que desempeñan labores fundamentales tanto en el desarrollo del ciclo celular, como en la regulación de la transcripción. La desregulación de la actividad CDK en cáncer ha hecho de ésta una de las principales dianas para el desarrollo de inhibidores tanto de CDKs, como de otras moléculas implicadas en el ciclo celular.

Estos medicamentos están aprobados para las mujeres con cáncer de mama metastásico avanzado con receptores de hormonas positivos, negativo para HER2. Se administran por vía oral (pastillas), por lo general, una o dos veces al día.



2.5/Inhibidores del parp

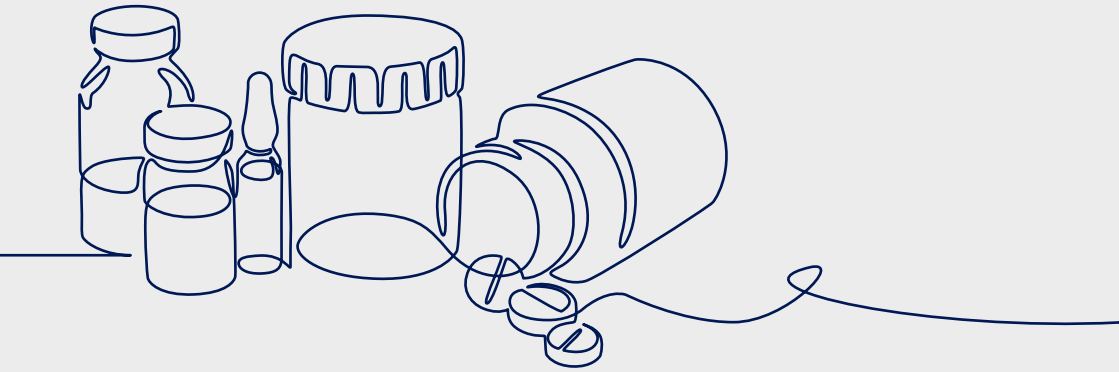
Los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) son un tipo nuevo de medicación que funciona al impedir que las células cancerosas reparen su ADN.

Estos fármacos se usan para tratar a algunas mujeres con cáncer avanzado de ovario.

Una de cada tres mujeres con cáncer de ovario tiene tumores que no pueden reparar un cierto tipo de daño del ADN. Por ejemplo, aquellas mujeres que presentan daño por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 conducen a una reparación defectuosa del ADN. Los tumores que carecen de esta capacidad para reparar el ADN se denominan tumores con alteración de la vía de recombinación homóloga o HRD. HRD se define como la presencia de una mutación BRCA dañina o una cierta puntuación en una prueba molecular.

En el 2018, un estudio clínico de referencia demostró que la terapia de mantenimiento con el inhibidor de PARP, llamado olaparib, benefició a mujeres con cáncer de ovario que tenían una mutación BRCA dañina. Desde entonces, se están ampliando las posibilidades terapéuticas de este tipo de fármacos a otros tumores, por ejemplo, en el cáncer de próstata; ya que, también un subgrupo de pacientes, presentan mutaciones en esos genes que reparan el ADN.

Desde entonces, los médicos se han cuestionado si los inhibidores de PARP también benefician al grupo más numeroso de mujeres con tumores HRD y mujeres con tumores ováricos que no son HRD. Los tres estudios clínicos nuevos comienzan a abordar estas preguntas.

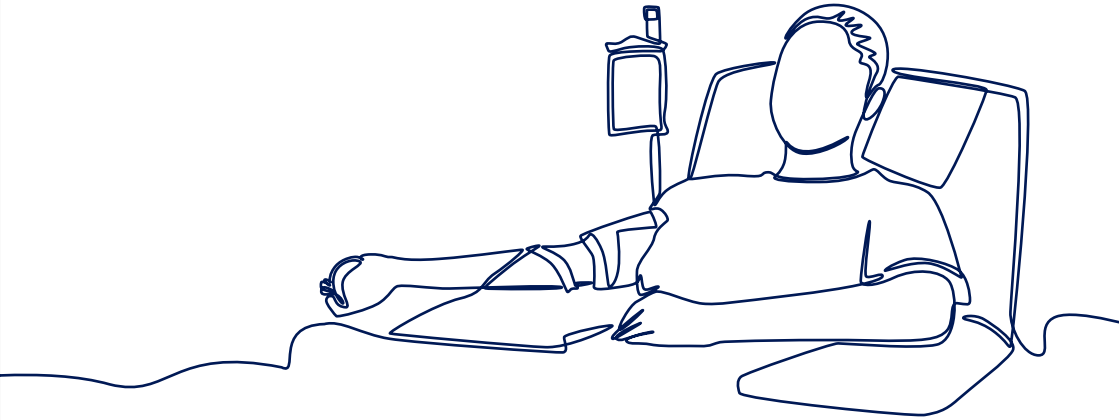


2.6/Fármacos antiangiogénicos

Los fármacos antiangiogénicos son aquellos fármacos que actúan inhibiendo la producción de nuevos vasos sanguíneos que el tumor requiere para seguir creciendo. Dentro de esta categoría pertenecen tanto anticuerpos monoclonales, como el bevacizumab o ramucirumab, como inhibidores multiquinasas, como sunitinib, sorafenib, cabozantinib, etcétera. Muchos de ellos los hemos visto en otros apartados de fármacos biológicos, por lo que nos centraremos en bevacizumab.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que, en este caso, no está dirigido contra el receptor de membrana sino contra un ligando (la sustancia que estimula al receptor). En concreto, bevacizumab se une al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) e impide que se una a su receptor. De este modo se detiene la activación de la vía que conduciría a estimular la formación de nuevos vasos.

Es un fármaco de administración endovenosa que se utiliza en cáncer de colon, cáncer de ovario y en cáncer de mama.



2.7/Nuevos agentes hormonales

2.7.1 Acetato de abiraterona

El acetato de abiraterona es una opción, junto con la terapia de deprivación androgénica, para aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas. Si bien los testículos son los principales productores de testosterona, otras células del cuerpo también pueden producir pequeñas cantidades de andrógenos que pueden propiciar el crecimiento del cáncer.

El acetato de abiraterona impide que ciertas células produzcan hormonas que, según se sabe, favorecen el crecimiento del cáncer de próstata. Se toman 4 comprimidos de acetato de abiraterona todos los días junto con una pequeña dosis de prednisona. La prednisona se usa para ayudar a prevenir algunos de los efectos secundarios de la abiraterona. También puede utilizarse en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis.



2.7.2 Enzalutamida

La enzalutamida es un antiandrógeno no esteroide usado en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, con o sin metástasis, y también tiene su desarrollo en pacientes con cáncer de próstata avanzado hormonosensible.

2.7.3 Apalutamida y darolutamida

Recientemente dos nuevos agentes hormonales, la apalutamida y la darolutamida, han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento del cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración, que permiten retrasar la aparición de metástasis en pacientes de alto riesgo.



2.8/Inmunoterapia

La inmunoterapia es un tipo de estrategia terapéutica dirigida a activar las defensas naturales intrínsecas del cuerpo para luchar contra las células cancerosas. Entre esas estrategias se incluyen los anticuerpos monoclonales, los antígenos quiméricos del receptor de las células T, las vacunas y, en especial, los agentes inhibidores del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) o su ligando 1 (PD-L1) (inhibidores de puntos de control inmunológico PD-1 y PD-L1, o immune checkpoints).

Esos centros o puntos inmunológicos están controlados por proteínas ubicadas en la superficie de los linfocitos y otras células inmunes (IC), predominantemente células citotóxicas.



2.8.1 Tipos de inmunoterapia

Como parte de su función normal, el sistema inmunitario detecta y destruye las células anormales y más probablemente impide o frena el crecimiento de muchos cánceres. Aun cuando el sistema inmunitario puede impedir, o hacer lento el crecimiento del cáncer, las células cancerosas tienen formas de evitar la destrucción por el sistema inmunitario.

Vamos a centrarnos en conocer algo más sobre los denominados "immune checkpoints":

2.8.1.1 Agentes anti-CTLA4

El primer regulador negativo de activación o desactivación que se identificó fue CTLA-4. Su función a través de mecanismos directos o indirectos es anular la capacidad de respuesta inmediata y de memoria de los linfocitos T. Se han desarrollado diversos anticuerpos monoclonales dirigidos contra esa diana molecular, como ipilimumab y tremelimumab; pero solo el primero de ellos cuenta con una indicación terapéutica como agente único y puede utilizarse en la práctica clínica estándar.

Ipilimumab fue el primer anticuerpo monoclonal totalmente humanizado anti-CTLA-4 desarrollado y aprobado por la FDA en el año 2011 con base en una mejoría en la supervivencia de los pacientes con melanoma en estadio III/IV previamente tratados. Desde entonces hasta ahora se ha investigado en una amplia variedad de tumores, siendo también útil en el tratamiento de carcinoma de riñón.

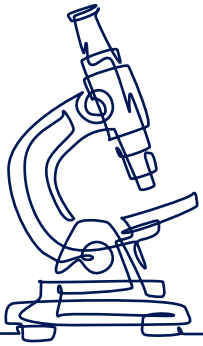
El Tremelimumab es otro fármaco anti-CTLA-4, diseñado como un anticuerpo monoclonal totalmente, siendo investigado en tumores como el melanoma y el mesotelioma.

2.8.1.2 Agentes anti-PD1

Hace tiempo se comenzó a evidenciar en el laboratorio. que bloqueando PD-1 se aumenta la actividad antitumoral de los linfocitos T, comenzando la base para diseñar anticuerpos monoclonales contra este inmunomodulador.

Entre los agentes desarrollados buscando ese bloqueo o inhibición destacan nivolumab y pembrolizumab, que tienen aprobaciones para su uso clínico.

- Nivolumab fue el primero de todos los anti-PD-1 desarrollados con indicación terapéutica. Es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que obtuvo su aprobación inicial por parte de la FDA en el año 2014 en pacientes con melanoma avanzado que habían progresado a ipilumumab ± inhibidores de BRAF. Desde entonces, nivolumab ha sido aprobado en primera línea para pacientes con melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, y cáncer de cabeza y cuello. Por otro lado, y con base en resultados que valoran solo respuestas objetivas en estudios no comparativos en fase II, nivolumab ha obtenido la aprobación acelerada para pacientes con carcinoma urotelial, hepatocarcinoma y carcinoma colorrectal -en este último caso para pacientes con inestabilidad de genes reparadores o de microsatélites (mismatch repair-deficient [MSI-H])-. En esa misma línea, valorando exclusivamente respuestas objetivas, los estudios llevados a cabo en pacientes con linfoma de Hodgkin previamente tratados fueron motivo suficiente para hacer que nivolumab fuera el primer inhibidor checkpoint aprobado para tratar la enfermedad tumoral.
- Pembrolizumab es otro anticuerpo monoclonal totalmente humanizado anti-PD-1 que ha demostrado eficacia y cuenta con indicaciones terapéuticas en distintos tumores como agente único o combinado con QT. La primera aprobación que recibió pembrolizumab fue en segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón avanzado con expresión PD-L1 > 1%, independientemente del tipo histológico. Desde en entonces, se han ampliado las indicaciones terapéuticas de la mano de múltiples ensayos clínicos, tanto en cáncer de pulmón, como en melanoma, cáncer de riñón, cáncer gástrico, cabeza y cuello y urotelioma.



2.8.1.3 Agentes anti-PDL1

De forma adicional a la disrupción de la vía PD-1 bloqueando el receptor PD-1, el bloqueo de PD-L1 con inhibidores checkpoints ha demostrado ser también útil para restaurar la actividad antitumoral de los linfocitos T. Entre estos agentes se encuentran

atezolizumab, avelumab y durvalumab. Todos ellos cuentan ya con alguna indicación terapéutica.

- Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 L1 IgG1k que ha sido investigado tanto en pacientes previamente tratados con QT, como en primera línea de tratamiento en el CPNM. Tiene también actividad en cáncer de vejiga y en hepatocarcinoma.
- Avelumab ha sido desarrollado para el tratamiento de los tumores de Merckel y vejiga; y durvalumab tiene aprobación en cáncer de pulmón tras tratamiento con quimio-radioterapia, desarrollándose también en cáncer de vejiga.



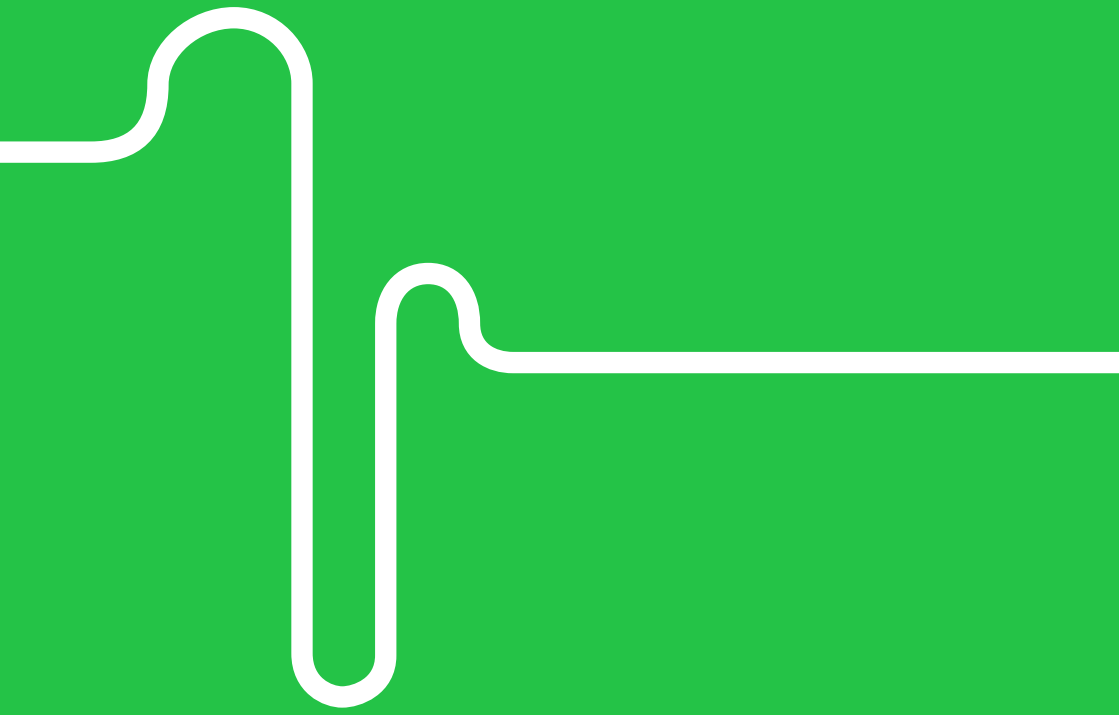
Conoce más sobre nuestros

SERVICIOS GRATUITOS

Y si quieres estar al día sobre toda la información relativa sobre el cáncer puedes visitar

NUESTRO BLOG





asociación
española
contra el cáncer

Tel. 900 100 036
asocioncontraelcancer.es