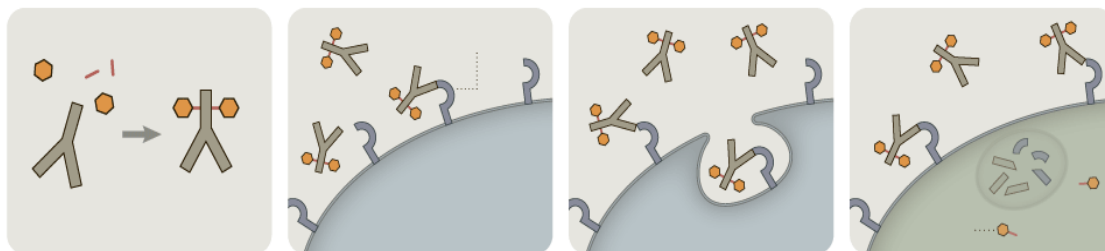


TRANSPORTE DE FÁRMACOS A CÉLULAS CANCEROSAS



El fármaco (representado como hexágonos) se une al anticuerpo mediante ligandos (representado como líneas rectas de color rojo). La molécula resultante (T-DM1) se inyecta al paciente

Algunos tumores expresan el receptor (marcador) HER-2 (representado como una hoz). T-DM1 se enlaza a este receptor HER-2, formando el complejo HER-2 \leftrightarrow T-DM1.

El complejo HER-2 \leftrightarrow T-DM1 se introduce por mecanismos fisiológicos en el interior celular. Una vez en el citosol, el complejo es escindido; y el fármaco liberado.

El fármaco liberado ejerce su acción farmacológica matando la célula cancerosa.

El sábado, 2 de junio (2012) se presentó durante el [Congreso de la Sociedad Americana de Oncología](#) que se desarrolla en *Chicago, Illinois*, Estados Unidos, un trabajo en el que un potente tóxico para los tumores ([maytansina](#)) puede administrarse sin los clásicos efectos adversos asociados a las últimas opciones farmacológicas en el tratamiento del [cáncer de mama](#). Los resultados del estudio presentado dan cuenta de una mayor supervivencia de las pacientes afectadas.

Además de representar un importante avance en el tratamiento del cáncer de mama, el ensayo clínico otorga validez a una idea largamente perseguida por la industria farmacéutica para tratar distintos tipos de cáncer: conseguir direccionar los fármacos a las células tumorales, soslayando las células sanas, evitando así el penoso peaje de efectos adversos asociados a la quimioterapia que, no pocas veces limitan las posibilidades de los quimioterápicos.

En declaraciones de [Kimberly L. Blackwell](#), profesora en [Duke Cancer Institute](#), y director del ensayo clínico, una de las quimeras del tratamiento del cáncer es destruir las células tumorales de modo específico, sin afectar a las células sanas. Y el ensayo ha dado los resultados esperados.

El fármaco, denominado [T-DM1](#), ha sido desarrollado por [Genentech](#), una división de [Roche Ltd.](#), que financió el estudio. *Genentech* prevé solicitar la autorización de comercialización durante el presente año (2012); y, si no surgen contratiempos, se confía que su comercialización tenga lugar año próximo (2013).

T-DM1, así como otros preparados farmacéuticos similares actualmente en desarrollo, consiste en una potente toxina unida mediante un engarce con estructura de tioéter (*linker*) a proteínas denominadas anticuerpos. Los anticuerpos se fijan a las células tumorales, liberando el tóxico directamente en ellas. De esta guisa, la toxina es inocua para otras células distintas de las tumorales, limitando los efectos tóxicos del fármaco; e incrementando la disponibilidad del mismo en el tejido tumoral.

Durante décadas se ha perseguido este tipo de tratamientos, denominados “conjugados anticuerpo-fármaco”. Pero solo ahora se han logrado los primeros resultados.

[Adcetris®](#), uno de tales fármacos, se aprobó el año 2010 para el tratamiento de dos tipos de [linfomas](#) muy poco comunes.

T-DM1 podría ser el primer medicamento (conjugado “anticuerpo-fármaco”) autorizado para un tipo de cáncer de amplia prevalencia.

Globalmente, existen en la actualidad 25 fármacos de este tipo en distintos estadios de ensayo clínico.

El [estudio clínico](#) presentado involucró a 991 mujeres con cáncer de mama con metástasis, cuya situación clínica se estaba agravando a pesar del tratamiento con Herceptin® y taxanos. Las pacientes se distribuyeron de manera aleatoria en dos grupos: uno fue tratado con T-DM1; mientras el otro recibió dos medicamentos usados habitualmente en tales situaciones: Tykerb® ([lapatinib](#)) y Xeloda® ([capecitabina](#)).

T-DM1 consiguió retrasar el agravamiento de la enfermedad durante unos tres meses (como promedio). En el grupo tratado con T-DM1, el tiempo medio antes de que la enfermedad progresase fue de 9,6 meses; y en el grupo que recibió con lapatinib + capecitabina, fue de 6,4 meses.

Con estos resultados es muy difícil afirmar que T-DM1 prolonga la vida de las mujeres con cáncer de mama metastásico progresivo, debido sobre todo a que no ha transcurrido tiempo suficiente desde que comenzó el estudio clínico. De los datos preliminares no se puede inferir, *sensu stricto*, un beneficio estadísticamente significativo. Pero los investigadores confían que conforme transcurra más tiempo, los resultados de supervivencia global pueden ser mucho más alentadores.

El 84,7% de las pacientes que fueron tratadas con T-DM1 continuaban vivas un año después de iniciar el ensayo, en relación con el 77% de las pacientes tratadas con lapatinib+capecitabina (grupo control).

Usando otro parámetro estadístico ([hazard ratio](#)), T-DM1 redujo el riesgo de muerte un 38%. O, dicho de otra forma, la supervivencia del grupo tratado con T-DM1 podría ser un año más que el grupo control. Se trata del mayor beneficio obtenido de los cánceres de mama HER-2 positivos (que expresan el marcador HER-2 en sus células

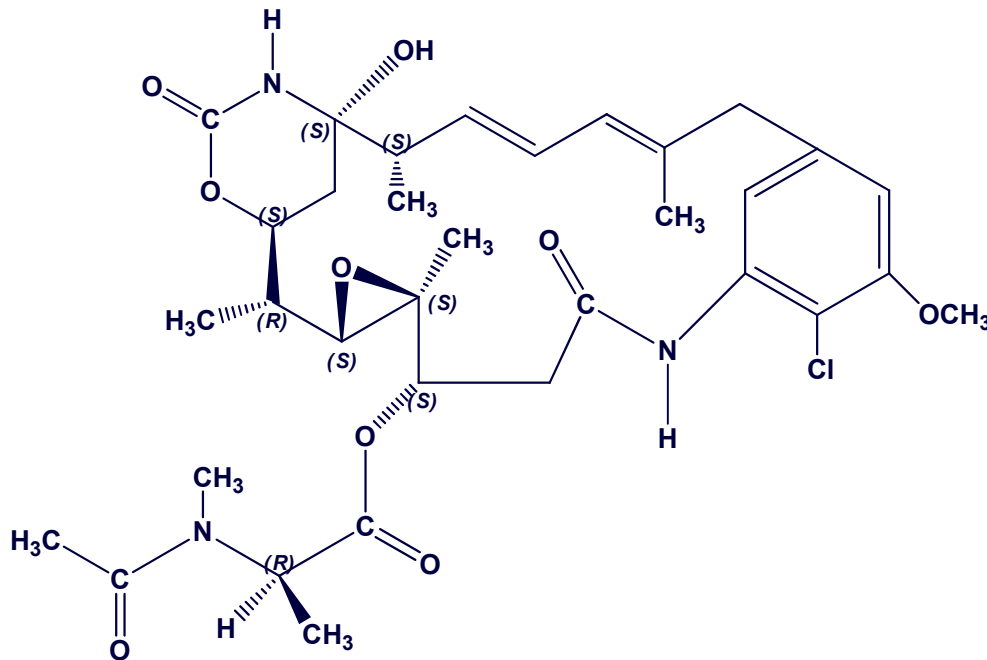
tumorales), situación que se presenta en 1 de cada 5 cánceres de mama, aproximadamente. **HER** es el acrónimo de [Human Epidermal growth factor Receptor](#).

T-DM1 está diseñado para tratar solamente los cánceres de mama con el marcador HER-2. Ello es así porque el anticuerpo en T-DM1 es [trastuzumab](#) (Herceptin®), un fármaco de *Genentech*.

T-DM1, une trastuzumab (la T del nombre) a DM1 (Maytansina), una toxina mucho más potente que los fármacos habituales.

Maytansina se une a los microtúbulos que constituyen el andamiaje del citoesqueleto celular. Durante la [mitosis](#), los microtúbulos se retraen arrastrando con ellos los cromosomas, proceso imprescindible para que tenga lugar la división celular completa.

Maytansina es químicamente un macrólido:



Trastuzumab (anticuerpo monoclonal, como se infiere del sufijo **-mab**, [monoclonal antibody](#)) se pega sobre las células que expresan sobre su superficie la proteína HER-2. El complejo formado (ver imagen al comienzo del artículo) se introduce en el interior de la célula tumoral, donde tiene lugar la fragmentación de los compuestos que lo constituyen, dejando libre la toxina. Aun cuando la toxina liberada continúe unida al ligando, sigue siendo poderosamente citotóxica.

Tanto DM1 como el método de unión al anticuerpo han sido desarrollados por [InmunoGen](#), de *Waltham, Massachusetts*. *InmunoGen* se fundó en el año 1981; y T-DM1 puede ser el primer fármaco de esta empresa farmacéutica que llegue a comercializarse.

En opinión de numerosos expertos, una ventaja fundamental de T-DM1 (denominada también Trastuzumab-emptasina), es su relativa seguridad. En el estudio clínico comentado antes, los efectos adversos importantes se manifestaron en el 40,8% de las mujeres tratadas con Trastuzumab-emptasina (T-DM1) *versus* 57,0% del grupo control (aquellas que fueron tratadas con Lapatinib y Capecitabina).

El efecto adverso que se comunicó con más frecuencia durante el ensayo clínico fue una disminución del recuento plaquetario con el consiguiente riesgo de hemorragia. La trombocitopenia se manifestó en el 12,7% de las mujeres tratadas con Trastuzumab-emptasina (T-DM1).

Genentech ya había intentado conseguir la aprobación del medicamento en el año 2010 como tratamiento para mujeres que habían probado sin éxito con todas las alternativas terapéuticas disponibles. La solicitud se basó en un ensayo clínico sin grupo control, en el cual una tercera parte de las mujeres experimentaban un colapso del tumor.

La *Food and Drug Administration* (acrónimo *FDA*) rechazó la solicitud arguyendo que no se habían valorado de manera exhaustiva todas las opciones terapéuticas, como afirmaba el laboratorio. Esta decisión fue muy criticada por Asociaciones de Pacientes. Veremos cuál será ahora la decisión de la *FDA* cuando *Genentech* presente una nueva solicitud de autorización a la luz de los nuevos datos disponibles.

Zaragoza, 14 de junio de 2012

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza