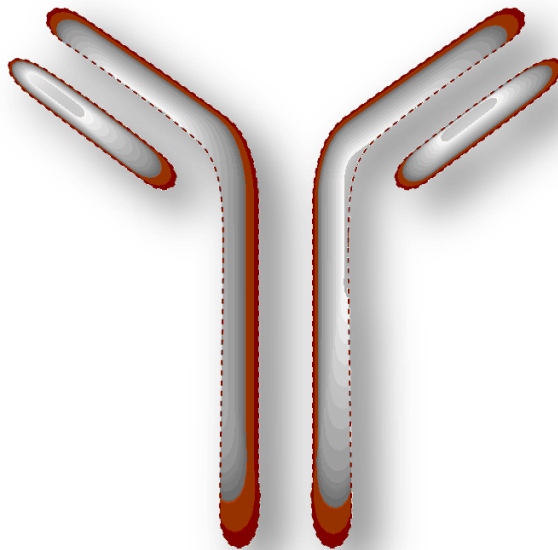


ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL CÁNCER



Una de las estrategias más sofisticadas del sistema inmune es la fabricación de una variedad casi infinita de anticuerpos: proteínas con especificidad para unirse a una determinada estructura molecular denominada antígeno. Cuando un antígeno (por ejemplo una toxina bacteriana o una proteína fabricada por una célula cancerosa) se acopla al anticuerpo modelado específicamente para contrarrestarla, la toxina (antígeno) queda inactivada. A continuación el propio organismo se encarga de degradar (metabolizar) el complejo «antígeno ↔ anticuerpo», eliminándose los fragmentos resultantes.

La tecnología químico-farmacéutica ha hecho posible el diseño de anticuerpos específicos contra determinados antígenos, tales como las moléculas que se expresan sobre la membrana de células cancerosas (marcadores tumorales).

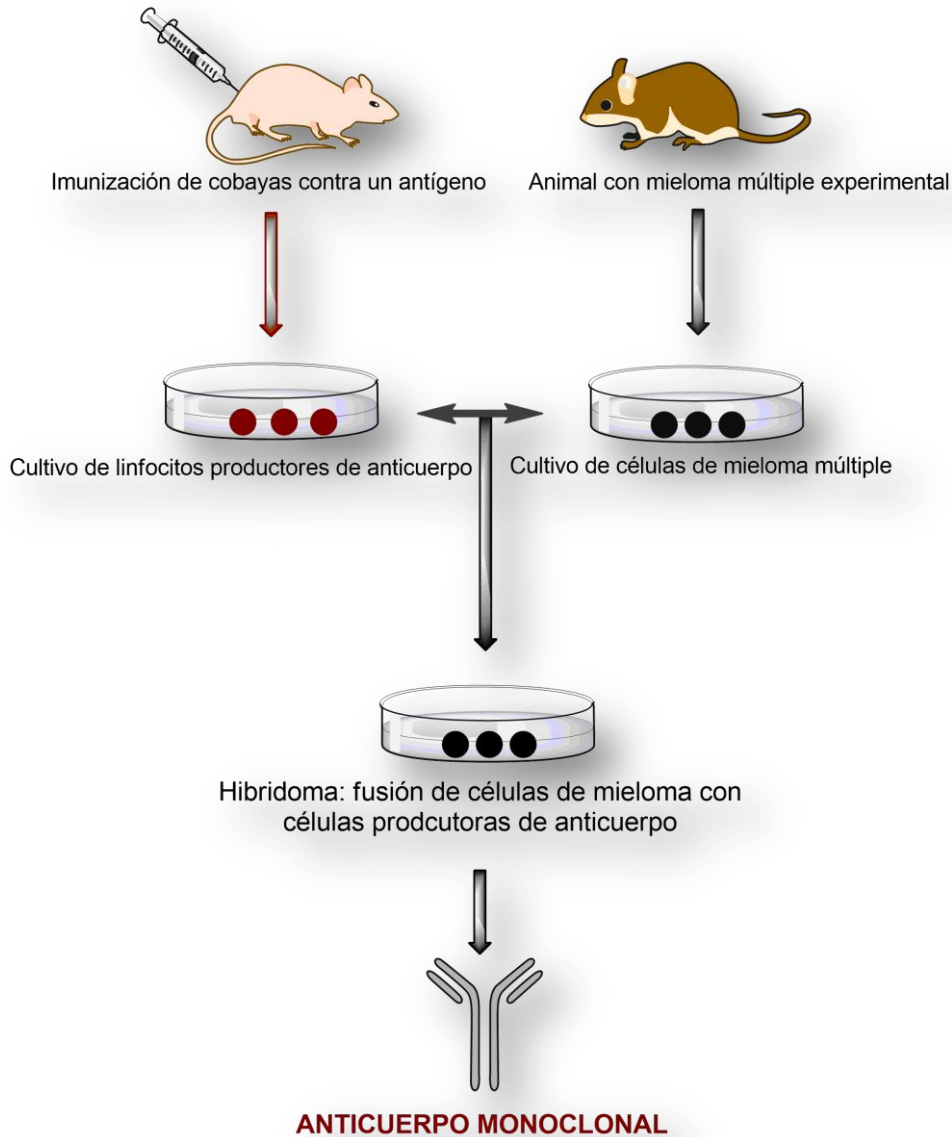
Las células resultantes de la fusión de los linfocitos B que fabrican un anticuerpo específico se fusionan con células de mieloma denominándose a las células resultantes

hibridomas. En las células del *hibridoma* coexisten características de las células originales antes de su fusión: se multiplican de modo masivo (característica de las células tumorales) y fabrican un anticuerpo específico (clon de linfocitos B), al que propiamente se denomina de manera genérica «[anticuerpo monoclonal](#)». Todos los medicamentos que son «anticuerpos monoclonales» tienen el sufijo **-mab** (del inglés: *monoclonal antibody*).

Los *hibridomas* fueron desarrollados por el argentino [César Milstein](#), a la sazón en el Laboratorio de Biología Molecular del Consejo de Investigaciones Médicas de *Cambridge*, Gran Bretaña. La estrategia consistía en fusionar linfocitos B que fabrican un determinado anticuerpo, con células de mieloma. Las células resultantes de la fusión (*hibridomas*) aúnan las ventajas de los linfocitos B de fabricar un determinado anticuerpo con las propiedades de las células malignas de mieloma de multiplicarse de manera rápida y disruptiva. [César Milstein *ex aequo* [Niels K. Jerne](#) y [Georges F. Köhler](#), fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1984 *por las teorías relacionadas con la especificidad en el desarrollo y control del sistema inmunitario, junto al descubrimiento de los principios que permitieron la producción de anticuerpos monoclonales*].

Hasta ahora (2016) se han aprobado alrededor de dos docenas de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de una variedad de procesos cancerosos. [Se han desarrollado otros anticuerpos monoclonales para tratamiento de otras patologías, tales como artritis reumatoide, degeneración macular y, más recientemente, hipercolesterolemia]. En verdad, las posibilidades son enormes. Una vez perfeccionada la tecnología de producción de anticuerpos monoclonales, se puede

fabricar casi cualquier anticuerpo monoclonal dirigido contra casi cualquier antígeno expresado por células tumorales.



TIPOS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

✿ ANTICUERPOS MONOCLONALES SIMPLES

- En éstos, el propio anticuerpo monoclonal constituye el verdadero principio activo. Es el tipo más común en oncología.
- La mayoría de los anticuerpos monoclonales simples se engarzan a antígenos expresados en la superficie de células cancerosas,

aunque en ocasiones se unen también a *epítapos*¹ en la membrana de células no-cancerosas o incluso a antígenos que circulan libremente en plasma o linfa.

- Un ejemplo: [Alemtuzumab](#) (*Campath*®) se prescribe a pacientes con [leucemia linfocítica crónica de células B](#). *Alemtuzumab* se fija al antígeno CD52² de la membrana de los linfocitos (tanto sanos como leucémicos). Una vez formado el complejo «Alemtuzumab↔CD52», los linfocitos sanos atacan y destruyen los linfocitos leucémicos.
- Otros **anticuerpos monoclonales simples** actúan mediante el bloqueo de células cancerosas o células sanas próximas a células cancerosas que contribuyen a la expansión del tejido tumoral. Un ejemplo: [Trastuzumab](#) (*Herceptin*®) es un anticuerpo monoclonal contra la proteína HER2 [**HER**, acrónimo de **H**uman **E**pithelial **R**eceptor tipo 2, que se expresa en muchas células de cánceres gástrico y de mama]. La proteína HER2 actúa como un receptor de membrana. Cuando se activa (por la unión de diversas sustancias endógenas) las células tumorales se dividen y el cáncer progresa. *Trastuzumab* se engarza con el receptor HER2,

¹ *Epítapo*: también denominado «determinante antigénico»: fragmento de una macromolécula con suficiente entidad para ser reconocido por el sistema inmunitario. La macromolécula completa se suele denominar antígeno; y el fragmento *immunogénico* se designa *epítapo*.

² **CD (Cluster Differentiation)**. La clasificación se estableció en el *Workshop International Conference on Human Leukocyte Differentiation Antigens* (París 1982).

bloqueando el receptor. Al no poder ser activado el receptor HER2, se frena la progresión del tejido neoplásico y el tumor termina por colapsar.

✿ ANTICUERPOS MONOCLONALES CONJUGADOS

- Son anticuerpos monoclonales asociados a un fármaco de quimioterapia o a un radiofármaco. En este caso el anticuerpo monoclonal actúa como “transportador” del verdadero medicamento, ayudando a situarlo en la inmediatez de las células cancerosas, su lugar a acción, soslayando parcialmente sus efectos sobre otras células, disminuyendo así la *yatrogenia* del tratamiento oncológico. En la jerga se usa a veces la terminología “tagged antibodies”, “labeled antibodies” o “loaded antibodies” (anticuerpos adscritos, etiquetados o cargados). 1^{er} ejemplo: [Brentuximab vedotin](#) (*Adcetris*®) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD30, que suele expresarse sobre la superficie de los linfocitos. *Brentuximab vedotin* se asocia con **Mono-Metil Auristatina E** (abreviadamente **MMAE**). El complejo “Brentuximab vedotin-MMAE” se prescribe en el linfoma de *Hodgkin* (un tipo de linfoma *anaplásico* de células grandes). 2^o ejemplo: [Ado-trastuzumab emtansina](#) (*Kadcyla*®, también denominado TDM-1 y *trastuzumab-emtansina*), es un anticuerpo monoclonal (*Trastuzumab*) dirigido contra la proteína HER2. El anticuerpo monoclonal se asocia a un medicamento denominado DM1 (*Emtansina*, un inhibidor de

los *microtúbulos* que conforman el andamiaje celular). “Ado-trastuzumab emtansina” se emplea para los tipos de cáncer de mama que expresan el marcador HER2 [**HER**, acrónimo de *Human Epithelial Receptor*]. ^{3^{er}} **ejemplo:** un fármaco denominado [Denikeukin diftitox](#) (*Ontak*®) es una proteína del sistema inmunitario conocida como interleucina-2 (de modo abreviado **IL-2**) asociada con la toxina diftérica. Aunque *Denikeukin diftitox* (*Ontak*®) no es un anticuerpo monoclonal *sensu stricto*, se une al antígeno CD25, liberando la toxina diftérica (el principio farmacológicamente activo) en las células cancerosas que expresan dicho marcador (CD25). *Denikeukin diftitox* se prescribe en el linfoma cutáneo de células T.

- Anticuerpos monoclonales *radioetiquetados* (*radio-inmunoterapia*): son una clase de medicamentos en los que los anticuerpos monoclonales actúan como transportadores de partículas radiactivas. **Ejemplo:** [Ibritumomab tiuxetan](#) (*Zevalin*®) es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20, que suele expresarse en la superficie de los linfocitos B. El anticuerpo [[Yttrium⁹⁰ Ibritumomab tiuxetan](#)] así diseñado libera radiactividad directamente en las células cancerosas, siendo actualmente prescrito para el tratamiento de algunos tipos de linfoma no-*Hodgkin*.

✿ ANTICUERPOS MONOCLONALES BIESPECÍFICOS

- Son la asociación de dos anticuerpos monoclonales diferentes. **Ejemplo:**

Blinatumomab (*Blinicyto*®) se prescribe para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda. Uno de los anticuerpos que conforman *Blinatumomab* se enlaza con el antígeno CD19, que se expresa sobre las células de algunos tipos de leucemias y linfomas. El otro anticuerpo monoclonal de *Blinatumomab* se fija sobre el antígeno CD3, un antígeno que suele expresarse en las células T. Mediante esta estrategia, *Blinatumomab* aproxima las células cancerosas a los linfocitos T encargados de su destrucción.

Zaragoza, a 11 de junio de 2016

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza