



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**ANTICUERPOS CONJUGADOS: LA NUEVA GENERACIÓN DE
TERAPIAS BIOLÓGICAS CONTRA EL CÁNCER**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

GUADALUPE MELGAREJO RUBIO



CDMX

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Enrique Ortega Soto**

VOCAL: **Profesor: Luis Ángel Flores Mejía**

SECRETARIO: **Profesor: Marco Antonio Velasco Velázquez**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Octavio Castro Escamilla**

2° SUPLENTE: **Profesor: Alberto Hernández León**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA MOLECULAR, FACULTAD DE MEDICINA.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Marco A. Velasco Velázquez

SUSTENTANTE:

Guadalupe Melgarejo Rubio

Agradecimientos

Proyecto Apoyado por el Fondo Sectorial de Investigación para la Educación con clave A1-S-18285

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	6
1. INTRODUCCIÓN	9
2. OBJETIVOS	9
3. MARCO TEÓRICO.....	10
3.1 Epidemiología del cáncer.....	10
3.1.1 Epidemiología global	10
3.1.2 Epidemiología en México.....	13
3.2 Clasificación Tisular	15
3.3 Biología celular del cáncer	18
3.3.1 Características distintivas de las neoplasias.....	20
3.3.1.1 Autoseñalización proliferativa	20
3.3.1.2 Evasión de señales antiproliferativas.....	21
3.3.1.3 Evasión a la muerte celular	22
3.3.1.4 Potencial replicativo ilimitado.....	23
3.3.1.5 Angiogénesis sostenida.....	24
3.3.1.6 Invasión y metástasis	25
3.3.1.7 Modificación en el metabolismo celular	26
3.3.1.8 Evasión de la destrucción por el sistema inmune.....	28
4. TERAPIAS ACTUALES PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER	29
4.1 Cirugía	30
4.2 Radioterapia.....	31
4.3 Quimioterapia.....	31
4.4 Inmunoterapia	33
5. ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER ...	34
5.1 Generalidades.....	34
5.2 Estructura de IgG	37
5.3 Mecanismo de acción de anticuerpos terapéuticos en cáncer	39
6. ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS PROTOTIPO.....	42
6.1 Rituximab (Rituxan/Mabthera)	43
6.2 Bevacizumab (Avastin)	49

6.3 Traztuzumab (Herceptin)	52
6.4 Nivolumab (Opdivo)	57
7. ANTICUERPOS CONJUGADOS A FÁRMACOS.....	63
7.1 Generalidades.....	63
7.2 Desarrollo de anticuerpos conjugados	65
7.2.1 Elección del antígeno/anticuerpo.....	65
7.2.2 Fármaco citotóxico.....	69
7.2.3 Enlazadores químicos.....	76
8. ANTICUERPOS CONJUGADOS CONTRA EL CÁNCER.....	78
8.1 Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg)	79
8.2 Brentuximab vedotina (Adcetris)	84
8.3 Trastuzumab emtansina (Kadcyla).....	91
8.4 Inotuzumab ozogamicina (Besponsa)	97
9. ANTICUERPOS CONJUGADOS CONTRA EL CÁNCER A FUTURO	102
10. DISCUSIÓN	106
11. CONCLUSIONES.....	113
12. REFERENCIAS.....	114
13. GLOSARIO.....	143

ABREVIATURAS

*por sus siglas en inglés

ADC	Anticuerpo conjugado a fármaco*
ADCC	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos*
ALT	Alanina aminotransferasa*
AraC	Citarabina
AST	Aspartato aminotransferasa*
CDC	Citotoxicidad dependiente de complemento*
CDR	Región determinante de complementariedad*
CI50	Concentración inhibitoria media
CPM	Cáncer de pulmón microcítico
CPNM	Cáncer de pulmón no microcítico
CTLA-4	Antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico
DM1	Emtansina
DNA	Ácido Desoxirribonucleico*
DNR	Daunorubicina
EMA	Agencia Europea de Medicamentos*
EphA2	Receptor de efrina de tipo A2
EVOH	Enfermedad veno-oclusiva hepática
Fab	Fragmento de unión al antígeno*
Fc	Fracción cristalizabile*
FcRn	Receptor Fc neonatal*
FcγR	Receptor Fc gamma*
FDA	Agencia de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos*
GCO	Observatorio Mundial del Cáncer*
GlcNAc	N-acetilglucosamina*
GPC	Guías de práctica clínica
GTP	Guanosín trifosfato*
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano*

HIF-1	Factor 1 inducible por hipoxia*
IARC	Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer*
IFN-γ	Interferón gamma*
Ig	Inmunoglobulina
IGF-1R	Receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1*
kDa	Kilodalton
LACG	Linfoma anaplásico de células grandes
LCCT	Linfoma cutáneo de células T
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia linfocítica aguda
LLC	Leucemia linfocítica crónica
LMA	Leucemia mieloide aguda
LNH	Linfoma no Hodgkin
mAb	Anticuerpo monoclonal*
MAC	Complejo de ataque a la membrana*
MAPK	Proteína cinasa activada por mitógeno*
MDR	Resistencia múltiple a fármacos*
MEK	Cinasa ERK activada por mitógenos*
MET	Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos*
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad*
MMAE	Monometil auristatina E
MMAF	Monometil auristatina F
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
PD1	Receptor de muerte programada 1*
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas*
PD-L1	Ligando 1 de muerte programada*
P-gp	Glicoproteína P*
PI3K	Vía de fosfatidilinositol 3 cinasa*
pRb	Proteína del retinoblastoma*
RC	Respuesta/remisión completa

RF	Receptor de folato
RNA	Ácido Ribonucleico*
ROS	Especies reactivas de oxígeno*
SG	Supervivencia global
Siglec	Lectinas de tipo inmunoglobulina de unión a ácido siálico*
SLE	Supervivencia libre eventos
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SLT	Síndrome de lisis tumoral
TERT	Transcriptasa inversa de telomerasa*
TGFα	Factor de crecimiento tumoral α *
THP	Tiempo hasta la progresión
TNF	Factor de necrosis tumoral*
TRG	Tasa de respuesta global
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular*
VEGF-A	Factor de crecimiento endotelial vascular A*
VPH	Virus del Papiloma Humano

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas el cáncer se ha convertido en un término común conocido por todos. Aunque pareciera que es una enfermedad que antiguamente no aquejaba a las poblaciones, hallazgos plasmados en papiros egipcios de 5000 años de antigüedad sugieren que el cáncer es tan antiguo como la humanidad misma. Fue Hipócrates que varios siglos después acuñó el término cáncer -que significa cangrejo- para referirse a tumores malignos que avanzaban en todas direcciones. Hasta mediados del siglo XIX el tratamiento de tumores en Europa se basó principalmente en la extirpación rudimentaria con un éxito que duraba muy poco debido a la remoción incompleta y la capacidad de recidiva intrínseca a los tumores. En el siglo XX se generaron tratamientos adicionales a la intervención quirúrgica, incluyendo los rayos X, la quimioterapia, terapia hormonal, terapia biológica, trasplantes, etc. (1). A la fecha el tratamiento del cáncer emplea combinaciones de esas terapias, lo que ha permitido incrementar la tasa de respuesta de los pacientes. Sin embargo, aún existe una fracción de pacientes que no responden a los tratamientos, por lo que aún se busca desarrollar nuevas alternativas terapéuticas.

2. OBJETIVOS

- Recopilar información epidemiológica actualizada de la incidencia y mortalidad del cáncer en México y el mundo.
- Describir las características generales de las bases biológicas del cáncer y de las terapias para su tratamiento.

- Brindar información detallada sobre el desarrollo de los anticuerpos conjugados a fármacos, a partir del progreso observado con los anticuerpos monoclonales previos.
- Resumir el panorama a futuro en el desarrollo de esta terapia biológica en el campo de la oncología médica.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Epidemiología del cáncer

3.1.1 Epidemiología global

El Observatorio Mundial de Cáncer (GCO, por sus siglas en inglés) a través del proyecto GLOBOCAN, proporciona estimaciones epidemiológicas para varios tipos de cáncer en 185 países del mundo. Estas estimaciones se basan en los datos más recientes disponibles por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés). Las estimaciones del registro para 2018 son que habrá más de 18 millones de nuevos casos de cáncer, 9.5 millones de muertes debidas a esta enfermedad y 43.8 millones de personas con vida a las que se les diagnosticó cáncer en un periodo de 5 años atrás (2).

Los mapas de las figuras 1 y 2 muestran la distribución del cáncer en el mundo en base a las tasas calculadas para el 2018 de incidencia y mortalidad respectivamente. Los valores obtenidos fueron estimados por cada 100,000 habitantes, los cuales además consideran ambos sexos y todos los grupos de edad.

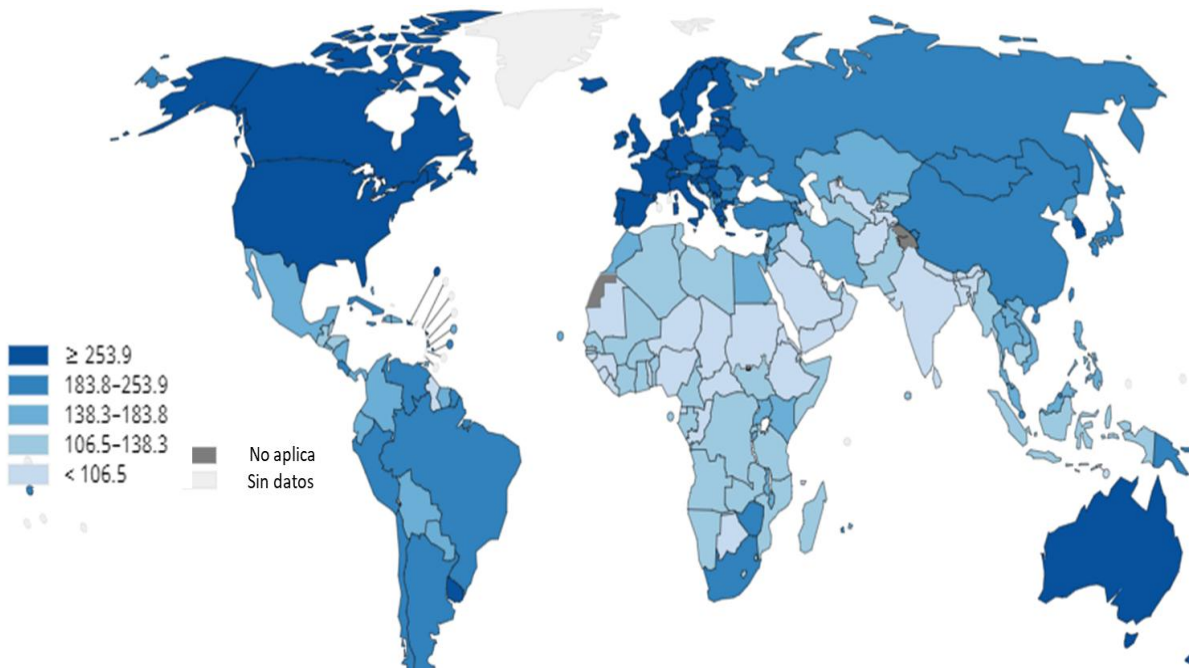


Figura 1. Mapa de la tasa estimada de casos incidentes de cáncer para ambos sexos en todo el mundo (por cada 100,000 habitantes).

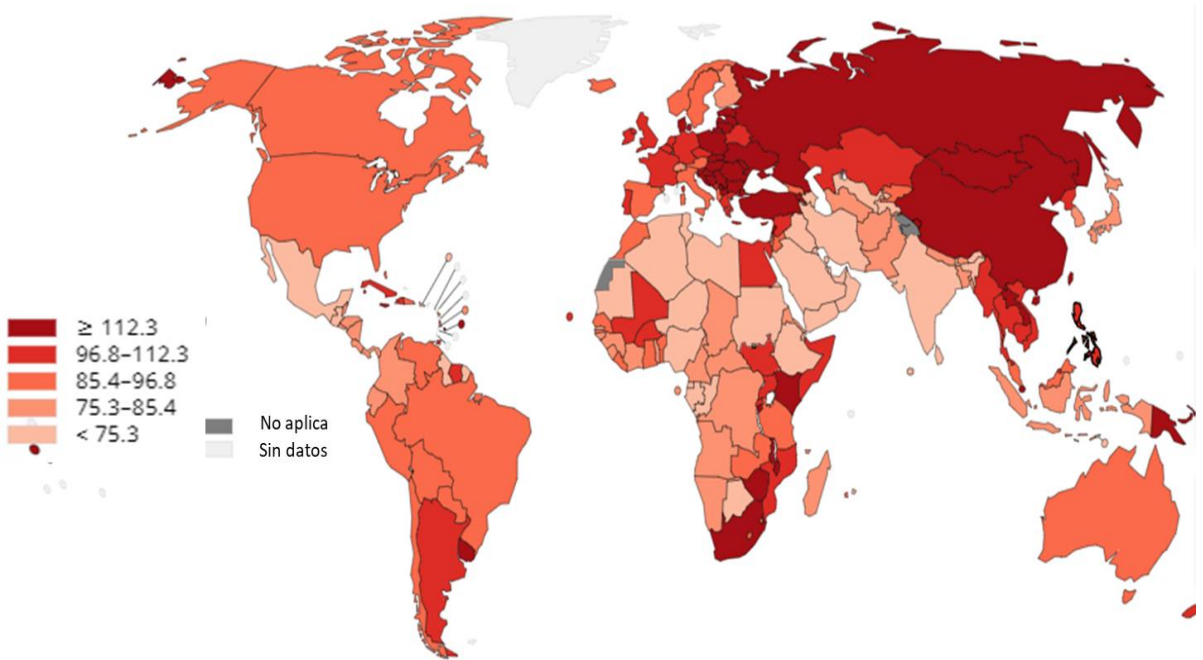


Figura 2. Mapa de la tasa estimada de muertes por cáncer para ambos sexos en todo el mundo (por cada 100,00 habitantes)

En hombres la mayor incidencia a nivel global es para los siguientes tipos de cáncer: pulmón, próstata, colorrectal, estómago e hígado. Además, los mismos abarcan cerca del 60% de fallecimientos para este género (Figura 3). En el caso de las mujeres, el cáncer de mama es el que abarca al menos la cuarta parte en la incidencia de nuevos casos, siguiéndole el colorrectal, de pulmón, el cervicouterino y el de tiroides. Para la mortalidad, los anteriormente mencionados (a excepción del último) y el cáncer de estómago son los que abarcan el 50% de los fallecimientos para este género (Figura 4).

De acuerdo con la OMS se espera que el número de nuevos casos aumente aproximadamente un 70% en los próximos 20 años, debido al envejecimiento de la población y a los estilos de vida poco saludables (3).

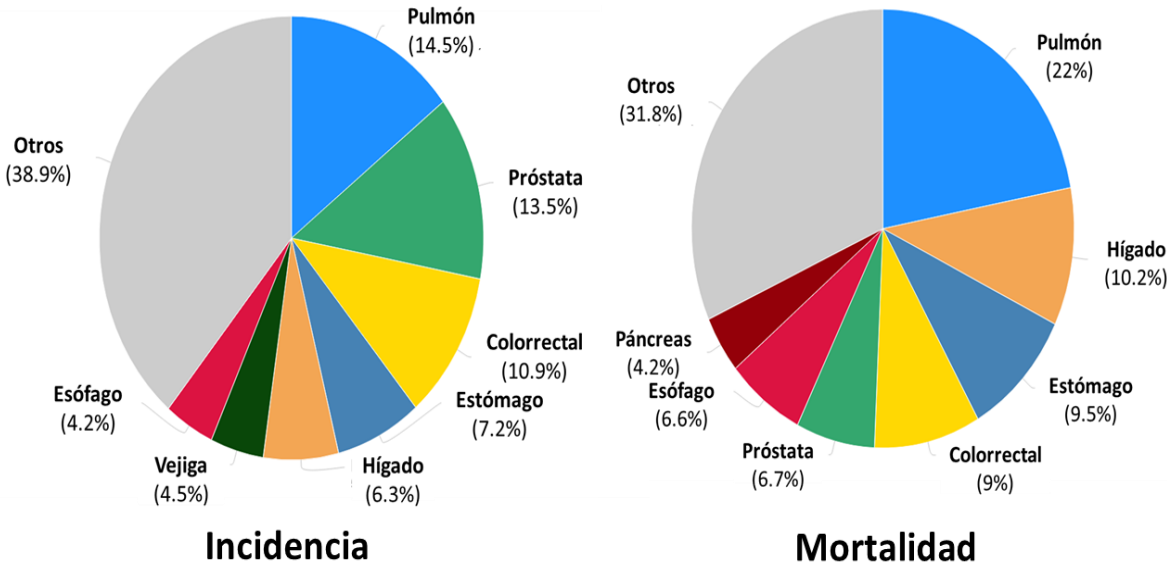


Figura 3. Gráficos que muestran la distribución en la incidencia y mortalidad por cáncer en el género masculino a nivel mundial.

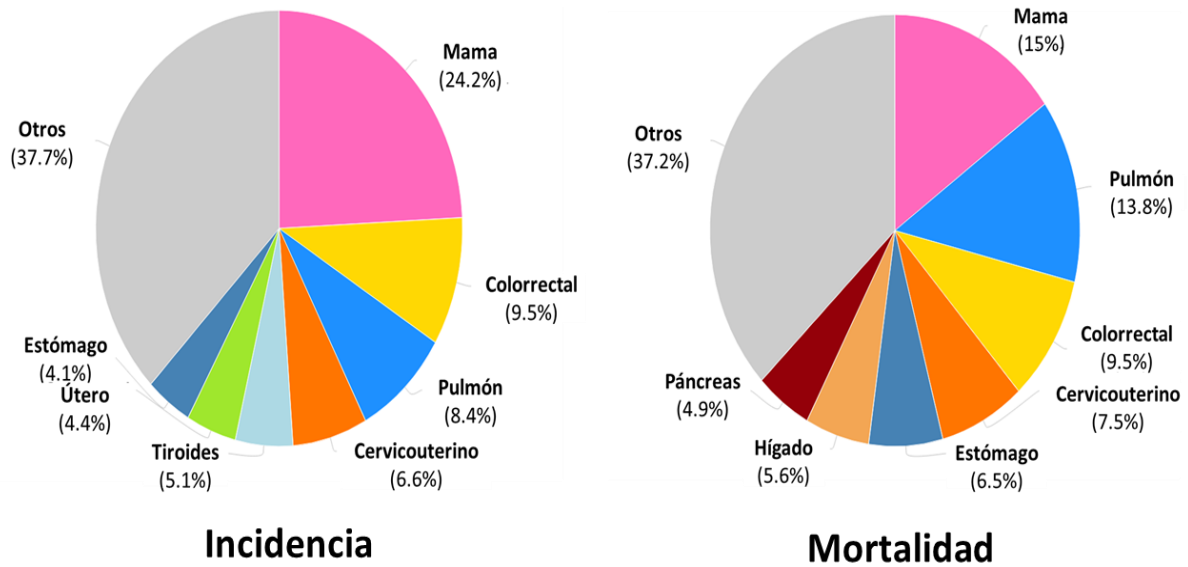


Figura 4. Gráficos que muestran la distribución en la incidencia y mortalidad por cáncer en el género femenino a nivel mundial.

3.1.2 Epidemiología en México

En México el cáncer representa la tercera causa de muerte a nivel nacional y cerca del 70% de los casos se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad, dificultando su tratamiento y disminuyendo la posibilidad de supervivencia (4). Se calcula que durante 2018 hubo aproximadamente 190,000 nuevos casos y alrededor de 80,000 muertes relacionadas con esta enfermedad para ambos sexos (2).

En el caso del género masculino casi la tercera parte de la incidencia estimada corresponde al cáncer de próstata. Aunado a éste, el cáncer colorrectal, el de testículo, de pulmón, de estómago, leucemias y el cáncer de hígado abarcan el 60% de la incidencia estimada para ese año. Los anteriormente mencionados (a

excepción del cáncer testicular), comprenden cerca del 60% de los fallecimientos para este género en México (Figura 5) (2).

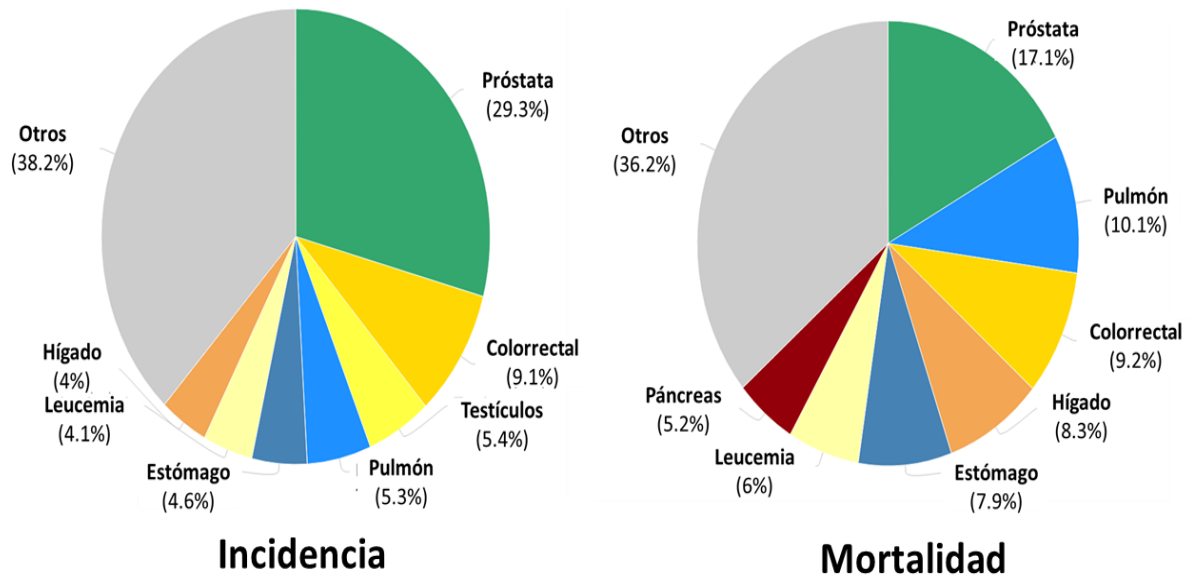


Figura 5. Gráficos que muestran la distribución en la incidencia y mortalidad por cáncer en el género masculino en México.

Para el género femenino en México la incidencia estimada del cáncer de mama muestra el mismo comportamiento que a nivel mundial, ya que abarca la cuarta parte de los nuevos casos previstos para ese año en nuestro país. Junto al cáncer de tiroides, el cervicouterino, de útero, colorrectal, de ovario e hígado, abarcan dos terceras partes de la incidencia estimada. Para la mortalidad se estima que el cáncer de mama, cervicouterino, de hígado, colorrectal y de útero abarcarán la mitad de los decesos a causa de esta enfermedad durante 2018 en nuestro país (Figura 6) (2).

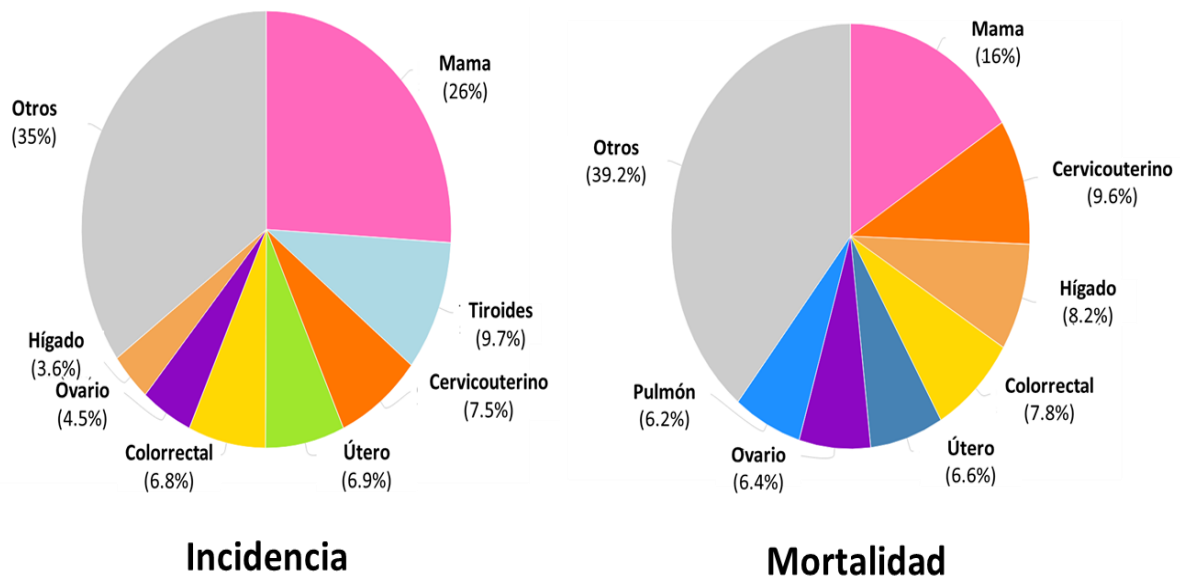


Figura 6. Gráficos que muestran la distribución en la incidencia y mortalidad por cáncer en el género femenino en México.

Dado el inminente avance en la incidencia de casos de cáncer se vuelve necesario buscar estrategias cada vez más eficaces que contribuyan en la lucha contra este padecimiento, para lo cual es necesario entender las bases biológicas que hacen tan compleja su erradicación y tan fácil su propagación en el individuo.

3.2 Clasificación Tisular

A pesar de que la mayoría de las células cancerosas comparten características biológicas como será descrito en la siguiente sección, el comportamiento clínico de tumores con diferente origen es distinto. La clasificación más general que se utiliza para identificar el tipo de cáncer que presenta un tejido se realiza tomando en cuenta el tipo de crecimiento que presenta. Aquellos que crecen localmente sin invadir tejidos adyacentes se catalogan como benignos, mientras que aquellos que invaden los tejidos cercanos y generan metástasis se denominan malignos. En la

mayoría de los casos los tumores que aparecen al inicio de la enfermedad son benignos y no representan un problema grave para el paciente. El panorama cambia cuando el tumor llega a ejercer presión sobre algún órgano o tejido y su funcionamiento se ve afectado o bien cuando liberan niveles altos de hormonas generando un desequilibrio fisiológico en el organismo. Al final, la mayoría de los pacientes que fallecen por esta enfermedad son a causa de la metástasis que se propaga en otros sitios del cuerpo. No obstante la principal forma de clasificar el cáncer es de acuerdo al tejido en el cual surge como se resume en la Tabla 1 (5).

Tabla 1. Clasificación del tumor de acuerdo al tipo de tejido

TIPO DE TEJIDO	CLASIFICACIÓN	EJEMPLOS
Tejido epitelial	Carcinoma de células escamosas (cuando la célula epitelial recubre una cavidad o canal)	Piel, cavidad nasal, orofaringe, laringe, pulmón, esófago, cérvix, etc.
	Adenocarcinoma (cuando la célula epitelial secreta sustancias)	Pulmón, colon, mama, páncreas, estómago, esófago, próstata, endometrio, ovario, etc.
Tejido conjuntivo	Sarcomas	Fibroblastos, adipocitos, osteoblastos, miocitos
Tejido hematopoyético	Leucemias (las células circulan libremente en plasma)	Leucemia linfocítica aguda Leucemia mieloide aguda
	Linfomas (se forman tumores sólidos)	Nódulos linfáticos
Tejido del sistema nervioso central y periférico	Tumores neuroectodérmicos	Gliomas, glioblastomas, neuroblastomas

El tipo de cáncer más común en el ser humano es el que se origina en las células epiteliales y se conoce como carcinoma. Como se mencionó anteriormente, los tumores con las más altas incidencias son los de mama, próstata, pulmón y

colorrectal cuyos tejidos entran en esta clasificación. Cuando el tejido sirve para sellar una cavidad o canal y de esa manera protege poblaciones celulares subyacentes se conoce como carcinoma de células escamosas (epidermoide) y cuando se origina en tejido epitelial que secreta sustancias en dichos conductos o cavidades se denomina adenocarcinoma.

Cuando el crecimiento anormal tiene origen en el tejido conectivo se le nombra sarcoma y su incidencia es relativamente baja a nivel mundial ya que representa sólo el 1% del total de tumores malignos (6). Si el tumor se origina en los diversos tipos de células que constituyen el tejido hematopoyético se emplea el término leucemia para referirse a las células malignas que se mueven a través de la circulación y el término linfoma cuando las células de las líneas linfoides se agregan para formar tumores sólidos que se localizan frecuentemente en los ganglios linfáticos. La leucemia tiene un papel relevante en México pues es uno de los tipos de cáncer más comunes en el género masculino en incidencia y mortalidad.

Finalmente en otra división quedan los tumores que surgen en el sistema nervioso central y periférico, como los glioblastomas y neuroblastomas, por mencionar algunos. La incidencia de tumores en este tipo de tejido también es muy baja ya que representa aproximadamente el 2% de todas las neoplasias. Aunque en los últimos años su frecuencia ha ido en aumento, esto es resultado del envejecimiento de la población y del avance tecnológico que permite un diagnóstico más oportuno.

Hay diferentes tipos de cáncer que no se ajustan a este esquema de clasificación o incluso en los cuales no es posible determinar su origen debido a que las células

del mismo se encuentran poco o nulamente diferenciadas, para lo cual es común emplear el término de anaplasia.

3.3 Biología celular del cáncer

En un organismo multicelular los tejidos están formados por células que reciben e interpretan a diario señales extracelulares que sirven como mecanismos de control en la proliferación celular (7). Sin embargo, dichos mecanismos de regulación pueden ser alterados por cambios en la secuencia del DNA (debido a mutaciones puntuales, deleciones, fusión de genes, amplificación de genes o reordenamientos cromosómicos), en la estructura genómica o en la regulación epigenética (8). En consecuencia estas células proliferan autónomamente y dan lugar a la formación de grandes poblaciones celulares con una estructura menos organizada que el tejido normal. Adicionalmente, esas células pueden invadir tejidos circundantes o generar metástasis en órganos distantes, con la particularidad de que conserva siempre las características del tumor primario (5).

A pesar de que los estímulos que promueven la transformación de una célula normal a una célula cancerosa son de naturaleza diversa (9), se han identificado varias características comunes entre las células cancerosas. Dichas características se cree surgieron de un proceso evolutivo Darwiniano que permite la formación de poblaciones heterogéneas de células mediante selección somática, las cuales dependen de las interacciones con el microambiente tumoral que facilitan su surgimiento y/o progresión y de los mecanismos de supresión que delimitan su crecimiento (10).

En el año 2000, Douglas Hanahan y Robert Weinberg (11) proponen 6 características distintivas que caracterizan a una neoplasia -independientemente

del tejido de origen- y que parecen ser vitales para su progresión: 1) la autoseñalización proliferativa; 2) la evasión de señales antiproliferativas; 3) la evasión a la muerte celular; 4) el potencial replicativo ilimitado; 5) la capacidad de inducir angiogénesis sostenida y 6) la invasión al tejido y metástasis. Once años más tarde, los mismos autores incluyen 2 nuevas características distintivas de este padecimiento: 7) la modificación en el metabolismo celular y 8) la evasión de la destrucción por el sistema inmune (9) (Figura 7). Por la importancia de estos procesos en la progresión del cáncer, independientemente de su origen, a continuación se explican brevemente.



Figura 7. Características distintivas del cáncer

3.3.1 Características distintivas de las neoplasias

3.3.1.1 Autoseñalización proliferativa

Durante el desarrollo normal de una célula se hace necesaria la recepción de señales extracelulares que estimulen su proliferación cuando así es requerido. En una célula tumoral, la dependencia a la estimulación exógena se ve reducida por diferentes mecanismos, principalmente debido a la prevalencia de oncogenes dominantes que modulan esta característica. Por ejemplo, la estimulación autocrina es mostrada a menudo en glioblastomas y sarcomas, donde las células cancerosas se encargan de producir PDGF y TGF α respectivamente (12), de manera que evaden la dependencia hacia otras células y rompen con la homeostasis del medio.

Otro mecanismo que conlleva a la célula a responder de forma exagerada a señales que en condiciones normales no desencadenan la proliferación es la sobreexpresión de receptores de los factores de crecimiento (12). Por ejemplo, el receptor HER2 se sobreexpresa en carcinomas mamarios y estomacales (13,14). Se estima que las células en estado normal pueden tener entre 20,000 y 50,000 receptores en su membrana, mientras que las células tumorales en cáncer de mama que lo sobreexpresan pueden llegar a tener hasta 2 millones de receptores en su superficie (15). Aunque HER2 no tiene algún ligando natural conocido, puede homo o heterodimerizarse con otros receptores de su misma familia (16) e iniciar cascadas de señalización que favorecen la proliferación y supervivencia celular (17).

Otra posibilidad es que las células tengan activaciones constitutivas de algún elemento de las diferentes vías de señalización que se desencadenan cuando el

receptor se une a su ligando, eliminando la necesidad de que sea estimulado constantemente. Esto sucede por ejemplo en el melanoma que muestra una alta prevalencia de mutaciones activadoras que afectan la estructura de la proteína BRAF, y cuya mutación genera activación constitutiva de MEK y de MAPK lo que favorece la proliferación celular de las células cancerosas (18).

3.3.1.2 Evasión de señales antiproliferativas

Existen señales que inhiben la proliferación celular y cooperan en el mantenimiento de la quiescencia y homeostasis principalmente a través de los genes supresores de tumores. Para que una célula se convierta en cancerosa es fundamental evadir estas señales. Las moléculas antiproliferativas pueden ser inhibidores solubles anclados a la matriz extracelular o estar en la superficie de células cercanas. Una vez que se unen a su receptor desencadenan señales que pueden bloquear la proliferación mediante dos mecanismos distintos: el primero consiste en que las células pueden ser forzadas a salir del ciclo proliferativo activo para entrar al estado quiescente (G_0). Alternativamente, las células pueden ser inducidas a renunciar permanentemente a su capacidad proliferativa (11).

Existen dos principales proteínas a través de las cuales se canalizan la mayoría de las señales antiproliferativas, la primera de ellas es la proteína del retinoblastoma (pRb), que en respuesta a señales extracelulares o intracelulares determina si progresa de la fase G_1 a la fase S. La pérdida de pRb se considera un evento causal en diferentes tipos de cáncer. Por ejemplo, su pérdida está relacionada con un aumento en el riesgo de desarrollo de osteosarcoma en niños y adolescentes, y se encuentra inactiva en más del 90% de los carcinomas de pulmón de células pequeñas (19).

La segunda proteína que juega un papel importante en el control de la proliferación celular es el factor de transcripción p53 que se encarga de determinar si hay un daño significativo en el material genético. Si las condiciones de glucosa u oxígeno son menores a las requeridas participa en detener la progresión del ciclo celular hasta que las condiciones regresen a su estado normal. Por otro lado, si el daño es irreparable, tiene la facultad de desencadenar la apoptosis. El gen p53 se encuentra mutado en más del 50% de los cánceres humanos. Además, se han detectado mutaciones en otros genes que puedan afectar la función de p53. Por ejemplo, en varios tipos de cáncer se ha detectado la amplificación del gen Hdm2, cuya proteína participa como un regulador negativo de la función de p53 ya que promueve su degradación (20).

3.3.1.3 Evasión a la muerte celular

La apoptosis es el resultado a una serie de señales fisiológicas que inducen la muerte celular programada, y su presencia funge como una barrera natural para el desarrollo del cáncer. Se puede desencadenar como respuesta a señales extracelulares (vía extrínseca) o de origen intracelular (vía intrínseca); ambos casos convergen en la activación de una cascada proteolítica que implica caspasas efectoras de la apoptosis.

Como se mencionó anteriormente, p53 es capaz de inducir apoptosis en respuesta a daños generados en el DNA. Las células tumorales han desarrollado diversas estrategias para limitar el efecto proapoptótico de p53. Por ejemplo, pueden aumentar la expresión de proteínas reguladoras antiapoptóticas (Bcl-2, BclXL) o regular negativamente los factores proapoptóticos (Bax, Bim, PUMA) (21).

Por otra parte se ha encontrado que la apoptosis parece estar relacionada con la autofagia, un proceso que opera a bajos niveles basales en las células pero que puede ser fuertemente inducida en estados de estrés celular como la deficiencia de nutrientes. La relación entre ambas vías se debe a que las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y BclXL, que a menudo se sobreexpresan en cánceres humanos, son capaces de inhibir la autofagia al unirse a la proteína Beclina-1 la cual es esencial para que se lleve a cabo dicho proceso. Además se ha reportado que hay una disminución en la expresión de Beclina-1 en pacientes con cáncer de mama, ovario y cerebro (22).

3.3.1.4 Potencial replicativo ilimitado

Las células en su contexto normal están programadas para tener un número limitado de replications a partir de dos barreras que controlan su duplicación. La primera consiste en la senescencia, un proceso que le permite entrar a la célula en un estado no proliferativo pero viable e irreversible; y la segunda se trata de la crisis, etapa en la que entra una célula que ha conseguido escapar a la senescencia y que se caracteriza por la muerte celular. Cuando las células logran emerger de una población en crisis y adquieren potencial replicativo ilimitado se le conoce como inmortalización.

Los telómeros son repeticiones en tándem de DNA que se encuentran en los extremos de los cromosomas para protegerlos de actividades de recombinación y degradación. Conforme se va llevando a cabo la división celular se van perdiendo repeticiones de DNA que componen el telómero, lo que resulta en un acortamiento progresivo que influye en la viabilidad celular. Sin embargo, se ha demostrado que en las células cancerosas los telómeros se encuentran conservados debido

principalmente a que expresan altos niveles de la enzima telomerasa, lo que previene el acortamiento del telómero y permite la viabilidad de la célula (23). Por ejemplo, TERT es una subunidad catalítica de la enzima telomerasa y mutaciones somáticas en la región del promotor de TERT se han descrito en cáncer del sistema nervioso central, vejiga, tiroides y piel, lo cual conduce a una mayor expresión y activación de la enzima (24,25).

3.3.1.5 Angiogénesis sostenida

La angiogénesis es un proceso fisiológico que consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes con el objetivo de proveer el oxígeno y los nutrientes necesarios, y remover el dióxido de carbono y los productos de desecho celular. En condiciones normales se activa durante la embriogénesis, la cicatrización de heridas y el ciclo menstrual. Dada su funcionalidad representa una característica de gran importancia durante el desarrollo del tumor, además del gran atractivo terapéutico que simboliza por su presencia necesaria en la mayor parte de las neoplasias (26). Las células que se encuentran en lesiones cancerosas inicialmente carecen de la capacidad angiogénica y para poder progresar a un tamaño mayor deben desarrollarla (27). Además, se sabe que forma parte fundamental del proceso de metástasis ya que la red vascular desarrollada va a proporcionar una ruta de escape para que las células tumorales entren a la circulación (28).

En el cuerpo humano la angiogénesis está dirigida por dos conjuntos de moléculas reguladoras con funciones opuestas: las moléculas inductoras (angiogenina, angiopoyetina-1, ciclooxigenasa, factores de crecimiento, etc.) y las moléculas inhibidoras (angiopoyetina-2, angiostatina, interferón α/β , endostatina, etc.).

Durante la progresión del cáncer existe un evento conocido como “cambio angiogénico” que se encarga de favorecer la formación de nueva vasculatura (27) a través de una regulación positiva de los factores pro-angiogénicos y de sus receptores por parte de las células tumorales. Por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) -considerada la molécula inductora angiogénica más potente y regulador clave en la angiogénesis tumoral- es inducido en condiciones hipóxicas o por señalización de oncogenes (29,30) y se encuentra sobreexpresado en cáncer de mama, gástrico, próstata, entre otros (31, 32, 33).

3.3.1.6 Invasión y metástasis

Las células cancerosas tienden a migrar a partir del tejido primario en el que se originaron y colonizar otros tejidos e incluso otros órganos. A este proceso se le conoce como metástasis. Los reordenamientos del citoesqueleto dentro de las células cancerosas, en conjunto con la acción de receptores de adhesión, las metaloproteínas de la matriz extracelular y las catepsinas secretadas conducen a la invasión y migración de las células cancerosas a través del estroma (34).

La metástasis es la principal causa por la que un paciente con cáncer fallece, pues en aproximadamente el 90% de los casos es que se debe a ella (35). A pesar de que es un proceso muy ineficiente en el que la mayoría de las células cancerosas mueren (34), algunas pocas células pueden sobrevivir y proliferar en microambientes diferentes al de origen, con la ventaja de que los nutrientes y el espacio no son limitantes. Aunque anteriormente se consideraba como un proceso tardío en la progresión tumoral, la evidencia clínica reciente sustenta que algunas células tumorales pueden adquirir esta capacidad en las etapas iniciales del desarrollo del tumor (36,37) y por lo tanto podría iniciarse antes de que se

manifiesten los primeros síntomas o incluso antes del diagnóstico. Por ejemplo, se ha demostrado que la metástasis podría iniciarse entre 5 a 7 años antes de que se diagnostique un tumor primario (35) e incluso en algunos pacientes es posible observar la metástasis en ausencia de tumores primarios detectables. En estos casos, el médico clasifica el cáncer de origen primario desconocido en categorías amplias (adenocarcinoma, carcinoma escasamente diferenciado, carcinoma de células escamosas, etc.), y mediante diversas pruebas determina su localización primaria. No obstante, en algunos casos no se logra conocer el origen de la neoplasia aun después de llevar a cabo la autopsia en aquellos pacientes que fallecen (38).

La secuencia de pasos que se ha propuesto como camino hacia la metástasis comienza con la invasión local, después la intravasación de las células cancerosas a los vasos sanguíneos y el sistema linfático, su traslado a través de ellos, el escape de las células cancerosas por extravasación, la formación de pequeños nódulos cancerosos (micrometástasis) y finalmente el crecimiento de esos pequeños nódulos a tumores macroscópicos (39,40).

3.3.1.7 Modificación en el metabolismo celular

Las células cancerosas son capaces de reprogramar las vías metabólicas convencionales para la adquisición de nutrientes y la consecuente obtención de energía, convirtiendo tal cambio en una característica distintiva del cáncer que favorece su desarrollo y propagación bajo condiciones generalmente de estrés.

El ejemplo mejor conocido de una vía metabólica reprogramada por las células cancerosas es el efecto Warburg o también conocida como glicolisis aeróbica. En este, las células se encargan de producir lactato a partir de la glucosa de forma

independiente a los niveles de oxígeno del ambiente tumoral, de manera que los intermediarios glucolíticos se incorporan a otras vías para la biosíntesis de macromoléculas en la formación de nuevas células tumorales (41).

Otras vías que comúnmente se encuentran modificadas en las células tumorales son las que se ven afectadas por la ganancia de función del oncogén MYC, ya que favorece el incremento en la expresión de genes implicados en la síntesis de ácidos grasos, de enzimas y transportadores implicados en la glucólisis, en el metabolismo de la serina, entre otros. Además, los supresores tumorales como el factor de transcripción p53 también participan en la reprogramación del metabolismo, ya que el flujo glucolítico aumenta cuando la expresión de este gen disminuye (41,42).

Como resultado de la vascularización defectuosa y por consiguiente de la reducción en la perfusión sanguínea, las regiones del microambiente tumoral son hipóxicas y ácidas, lo cual tiene diversos efectos sobre el metabolismo y la función de oncogenes y supresores de tumores. Las células logran adaptarse metabólicamente a la hipoxia a través de la expresión del factor de transcripción HIF-1 que se encarga de inducir genes implicados en mejorar el efecto Warburg mediante la regulación positiva de genes glucolíticos, como los de la hexoquinasa, de la lactato deshidrogenasa y de los transportadores GLUT (41,42).

La acidosis es otra característica del microambiente tumoral ya que en condiciones normales el pH de los tejidos se encuentra estrictamente regulado en 7.4, mientras que cuando se encuentra alterado puede variar desde 5.5 hasta 7.4. Bajo estas condiciones se ha demostrado que se suprime la glicólisis y que aumenta la respiración mitocondrial de las células cancerosas (42).

Aunque esta condición del medio ejerce un efecto antiapoptótico en los neutrófilos, las funciones efectoras propias de estas células inmunes se ven alteradas al presentar una pobre capacidad fagocítica, una producción muy baja de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y una alta capacidad para producir factores pro-angiogénicos tales como IL-8 y VEGF. Además, se ha demostrado que un pH bajo suprime la inmunidad mediada por células T. Asimismo en las células NK se inhibe la liberación de gránulos, la secreción de IFN- γ y la respuesta citotóxica contra las células tumorales (43).

3.3.1.8 Evasión de la destrucción por el sistema inmune

En los últimos años se ha logrado demostrar que los sistemas inmune innato y adaptativo son capaces de contribuir como barrera para la formación, progresión y erradicación de ciertos tipos de tumores. Por ejemplo, se ha encontrado que en pacientes con cáncer de colón u ovario que se encuentran altamente infiltrados con linfocitos T citotóxicos y con células NK tienen un mejor pronóstico que aquellos que carecen de estos linfocitos (44,45). Este es sólo un ejemplo de muchos que, en conjunto, han dado la pauta para concluir que la inmunidad antitumoral representa una barrera crucial para la progresión del cáncer; por lo tanto, la evasión del sistema inmune es una característica vital que el tejido maligno debe desarrollar.

Por ejemplo, la resistencia a la respuesta inmune adaptativa puede generarse por la expresión constitutiva de PD-L1 en las células cancerosas e incluso en las células estromales del microambiente tumoral. La unión de PD-L1 a su receptor PD1 expresado en células T, permite la evasión inmune al inhibir los efectos citotóxicos de las células T. Un claro ejemplo de la regulación positiva de PD-L1 es

en el linfoma de Hodgkin (LH) que muestra una amplificación génica para este ligando (46).

4. TERAPIAS ACTUALES PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Existen diferentes tipos de tratamientos en el mercado en la lucha contra ésta enfermedad cuyo objetivo común es curar al paciente, aumentar su supervivencia y aliviar los síntomas. A pesar de ello en la mayoría de los casos la calidad de vida de los pacientes se ve afectada por los efectos colaterales inherentes a cada terapia, cuya elección depende del tipo de cáncer que manifieste el paciente y del grado de avance que presente. En México existen guías de práctica clínica (GPC) generadas por la Secretaría de Salud como un referente nacional de carácter general a fin de orientar la toma de decisiones clínicas y contribuir a una mejor atención médica. Varias de ellas se encuentran enfocadas al tratamiento de los tipos de cáncer más frecuentes (47).

Por otra parte, existen dos Normas Oficiales Mexicanas (NOM) enfocadas en prevenir y tratar dos de los tipos de cáncer que más aquejan a la población femenina:

- La NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama (48).
- La NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino (49).

Las NOM, a diferencia de las GPC, son de observancia obligatoria para el sector salud público y privado.

De manera general los principales tipos de tratamiento contra el cáncer son:

- Cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Inmunoterapia

4.1 Cirugía

Este procedimiento consiste en extirpar el cáncer que se encuentra generalmente localizado o bien para reducir su tamaño, además de cualquier tejido en su alrededor que pudiera estar invadido por células cancerosas. Regularmente se utiliza en combinación con otros tratamientos como la radioterapia y la quimioterapia, ya sea antes o después del procedimiento quirúrgico. Los tipos de cirugía más comunes son los siguientes:

♦ **Criocirugía:** se emplea el frío extremo a través del nitrógeno líquido o gas argón para destruir el tejido anormal. Su uso a veces tiende a limitarse por la falta de conocimiento técnico, sin embargo ha demostrado ser de gran ayuda para tratar el cáncer de próstata y tumores renales pequeños (50,51)

♦ **Láser:** se emplean rayos potentes de luz para realizar cortes en los tejidos, se emplean para cirugías muy precisas en la superficie del cuerpo o en el revestimiento de órganos internos. Es utilizado con éxito en neurocirugías oncológicas y en el tratamiento de cáncer gastrointestinal (52).

♦ **Hipertermia:** consiste en aumentar la temperatura del tejido utilizando diferentes tipos de energía (microondas, ondas de radio o ultrasonido) de acuerdo al tipo de cáncer y el sitio en el que se encuentre. El objetivo es destruir tejido canceroso o hacerlo más sensible a la radiación o a ciertos fármacos, por lo que generalmente se emplea como un tratamiento adyuvante (53).

♦ **Terapia fotodinámica:** emplea fármacos que reaccionan a cierto tipo de luz de modo que cuando el tumor se expone de forma adecuada, los fármacos se activan generando especies reactivas de oxígeno que provocan la muerte celular. Aún no se aplica a pacientes ya que se siguen evaluando sus beneficios y toxicidad (54).

4.2 Radioterapia

La radioterapia es una de las principales opciones de tratamiento para un paciente con cáncer y su uso ha ido en aumento debido a que presenta una alta precisión para actuar sobre el tejido canceroso y así disminuir los efectos no deseados sobre el tejido sano. Se emplea como tratamiento primario en muchos casos o como terapia adyuvante con quimioterapia o cirugía para reducir el tamaño del tumor o para destruir las células que pudieran haber quedado después del procedimiento quirúrgico.

La manera más común es aquella que utiliza rayos de alta energía (fotones, protones o radiación de partículas) a través de un haz externo de radiación. El objetivo principal en este tratamiento es generar daño irreparable en el DNA para que la célula entre en un estado que se conoce como senescencia celular en el cual la célula ya no es capaz de dividirse y envía señales que la llevan a la muerte. A diferencia de las células neoplásicas, las células de tejido normal logran repararse a sí mismas después de la exposición a radiación, y la tecnología va avanzando para entregar dosis más altas y con mayor enfoque hacia el tejido maligno y disminuir así el daño sobre el tejido sano (55,56).

4.3 Quimioterapia

A principios del siglo XX se dio comienzo al estudio y desarrollo de modelos experimentales con fármacos que podían tener un efecto potencialmente

favorecedor en el tratamiento contra el cáncer. El camino fue difícil al inicio debido a que se debía elegir entre un amplio catálogo de sustancias químicas que podían tener actividad contra el cáncer en humanos y además porque se debía crear un modelo adecuado para su estudio. Esto derivó en la entrada de sólo dos fármacos (de miles) a pruebas clínicas siendo al final desechados por demostrar una alta toxicidad. A pesar de esto, diversas investigaciones demostraron la eficacia de la mostaza nitrogenada para tratar pacientes con linfomas, creando gran expectación pues los resultados sugerían que un fármaco podría curar el cáncer. El clorambucilo y la ciclofosfamida son ejemplos de compuestos que comparten la función de agentes alquilantes con la mostaza nitrogenada (57). Actualmente existen una gran cantidad de agentes quimioterapéuticos que pueden clasificarse por su mecanismo de acción como se describe en la siguiente tabla:

CLASIFICACIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN	SUBGRUPOS	EJEMPLOS
ANTIMETABOLITOS	Interfieren con la síntesis de ADN o ARN inhibiendo la división celular o la transcripción, es decir afecta la fase S del ciclo celular.	Análogos de folato	Metotrexato
		Análogos de purina	6-mercaptopurina
		Análogos de pirimidinas	5-fluorouracilo
FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN CON EL ADN	Interacciona con la cadena de ADN	Agentes alquilantes	Ciclofosfamida
			Cisplatino
			Mecloretamina
		Antibióticos antitumorales	Dacarbazina
			Etopósido
			Doxorrubicina
FÁRMACOS QUE SE UNEN A LOS MICROTÚBULOS	Se unen a la fracción soluble de la tubulina y/o a los microtúbulos, afectando la división celular.	Alcaloides de la vinca	Mitoxantrona
			Vinblastina
			Vincristina
		Taxanos	Vinorelbina
			Paclitaxel
AGENTES HORMONALES	Impiden que las células cancerosas respondan a señales hormonales que favorecen su proliferación.	Antagonistas de receptores de hormonas esteroides	Docetaxel
			Tamoxifeno
		Inhibidores de la aromatasa	Flutamida
			Exemestano
			Anastrozol

Tabla 2. Clasificación de agentes quimioterapéuticos por mecanismo de acción

[adaptada de (58)].

4.4 Inmunoterapia

Como se mencionó anteriormente la evasión de la respuesta inmune es una característica común y necesaria en el desarrollo del cáncer para evitar el efecto del sistema inmunológico funcional. Por esto, los mecanismos inmunosupresores que desarrollan las células cancerosas se convierten en blancos terapéuticos. A diferencia de las terapias anteriores que están dirigidas a las células malignas, en las terapias inmunológicas el principal objetivo es la estimulación del sistema inmune para inducir una respuesta antitumoral.

Algunos ejemplos de inmunoterapia son los siguientes (59,60):

- ♦ **Transferencia celular adoptiva:** consiste básicamente en aislar linfocitos citotóxicos de la sangre de los pacientes, expandirlos ex-vivo e infundirlos de nueva cuenta al paciente.
- ♦ **Vacunas:** el uso de vacunas es una estrategia profiláctica exitosa en enfermedades infecciosas que causan cáncer, tales como el virus de la hepatitis B y el VPH. También existe otro tipo de vacunas que se administran tras el desarrollo de la enfermedad. Las vacunas empleadas como tratamiento se clasifican de acuerdo a como presentan el antígeno. Las más usadas son: vacunas de células dendríticas, vacunas tumorales de células completas, vacunas basadas en DNA/RNA, vacunas de proteínas/péptidos, y vacunas basadas en virus.
- ♦ **Virus oncolíticos:** emplea virus nativos o modificados genéticamente que están diseñados para infectar de forma selectiva y matar a las células tumorales. Pueden diseñarse para expresar citocinas específicas que favorecen el

reclutamiento y activación de células del sistema inmune o para producir moléculas coestimuladoras de células T en células tumorales infectadas.

En la lista previa no se incluye el que podría considerarse el de mayor éxito en el área de la inmunoterapia, los anticuerpos monoclonales. El uso de estos biofármacos ha sido un éxito -no sólo por las ventas que registra anualmente- pues generan resultados favorecedores, demostrados tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica. Dado que el objetivo de este trabajo es revisar la información disponible al respecto, la sección siguiente explica de forma detallada las principales características, los mecanismos de acción y los productos de mayor impacto basados en la terapia con anticuerpos monoclonales.

5. ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

5.1 Generalidades

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) son glicoproteínas compuestas de dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas entre sí, cada una de las cuales está compuesta de regiones constantes y variables, que dan lugar a sus dos unidades funcionales, el fragmento de unión al antígeno (Fab) y la fracción cristalizable (Fc). Las regiones variables de la cadena pesada y ligera forman el sitio en el cual el anticuerpo se une al antígeno y la región Fc participa como efector de la inmunidad al unirse a receptores específicos expresados en células del sistema inmune o bien al activar el complemento.

De acuerdo a la secuencia de las regiones constantes de la cadena pesada los anticuerpos se clasifican en 5 grupos distintos (isotipos): IgM, IgD, IgE, IgA e IgG. Cada uno de estos isotipos varía entre sí en su composición proteica, la cual

oscila entre un 82-96% y entre un 4-18% en su parte glicosilada. La IgG es la de mayor importancia de los cinco tipos de Ig ya que participa como el principal efector de la respuesta inmune humoral. Además, es una de las proteínas más abundantes en el suero humano pues representa aproximadamente un 10-20% de las proteínas del plasma. Por su estabilidad en circulación, sus propiedades fisicoquímicas y su capacidad efectora, las IgG son el formato más empleado en el desarrollo de anticuerpos terapéuticos.

Dada la alta especificidad de los anticuerpos contra su antígeno, desde hace tiempo se ha pensado que los anticuerpos serían fármacos ideales para bloquear moléculas específicas en las células cancerosas o para dirigir otros agentes hacia los tumores. Los primeros resultados en la evaluación del uso clínico de los anticuerpos monoclonales (mAb) no fueron lo suficientemente gratificantes, pues se emplearon mAb murinos. Aunque si tenían eficacia, su empleo tuvo que limitarse por problemas asociados a su uso tales como el desarrollo de una respuesta inmune contra el mAb terapéutico, la eliminación rápida del mismo y una limitada capacidad del mAb murino de interactuar con el sistema inmune del paciente para la eliminación de las células cancerosas (61).

Debido a estos inconvenientes, el empleo de los anticuerpos como agentes terapéuticos fue limitado. Sin embargo, el uso de la tecnología de DNA recombinante dio lugar a la creación de anticuerpos quiméricos que permitió la generación de mAb más seguros y efectivos. Dichos anticuerpos se producen a partir de genes que codifican la región variable de las inmunoglobulinas de ratón y de genes que codifican la región constante humana. Aunque los anticuerpos

quiméricos son menos inmunogénicos que los murinos, aún existe una respuesta significativa de anticuerpos anti-quiméricos en los pacientes que los emplean (62). La siguiente generación de mAb terapéuticos incorporó la técnica de humanización con el objetivo de minimizar los componentes del anticuerpo de ratón. En la humanización se transfiere la región determinante de complementariedad (CDR) proveniente de las Ig de ratón a las regiones variables de las cadenas pesadas o ligeras de una Ig humana. Su uso ha permitido una menor incidencia de la respuesta anti-anticuerpo en comparación a los quiméricos. Un enfoque que ha permitido solucionar por completo la complejidad de la inmunogenicidad es la producción de anticuerpos totalmente humanos. Estos pueden producirse mediante técnicas tales como recombinación, expresión, y selección de fragmentos de Ig en bibliotecas de bacteriófagos y su posterior conversión a formato IgG. Otra alternativa para generar anticuerpos totalmente humanos es el uso de ratones transgénicos a los cuales se les han insertado genes humanos que codifican para anticuerpos (62) (Figura 8).

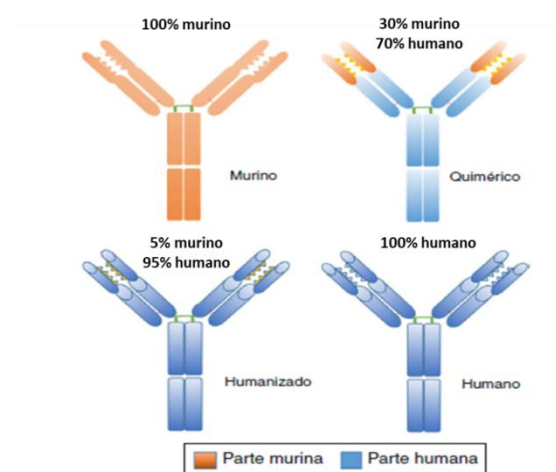


Figura 8. Esquema del componente murino y humano, según el tipo de anticuerpo (63).

5.2 Estructura de IgG

Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los anticuerpos terapéuticos son del isotipo IgG. Estas proteínas tienen un peso molecular promedio de 150 kDa de los cuales aproximadamente 50 kDa corresponden a cada cadena pesada y 25 kDa a cada cadena ligera. Cada cadena ligera se une a la cadena pesada por un enlace disulfuro y las cadenas pesadas se conectan entre sí mediante enlaces disulfuro formando la región bisagra. El resultado de esta unión da una estructura flexible en forma de Y con dos sitios idénticos de unión al antígeno lo cual brinda la oportunidad de que se enlace a dos antígenos idénticos al mismo tiempo (64).

La cadena ligera (κ o λ) está compuesta de un dominio variable N-terminal (V_L) y un dominio constante (C_L), mientras que la cadena pesada está compuesta de un dominio variable N-terminal (V_H) seguido de tres dominios constantes (C_H1 , C_H2 y C_H3) con un residuo C- terminal (Figura 9).

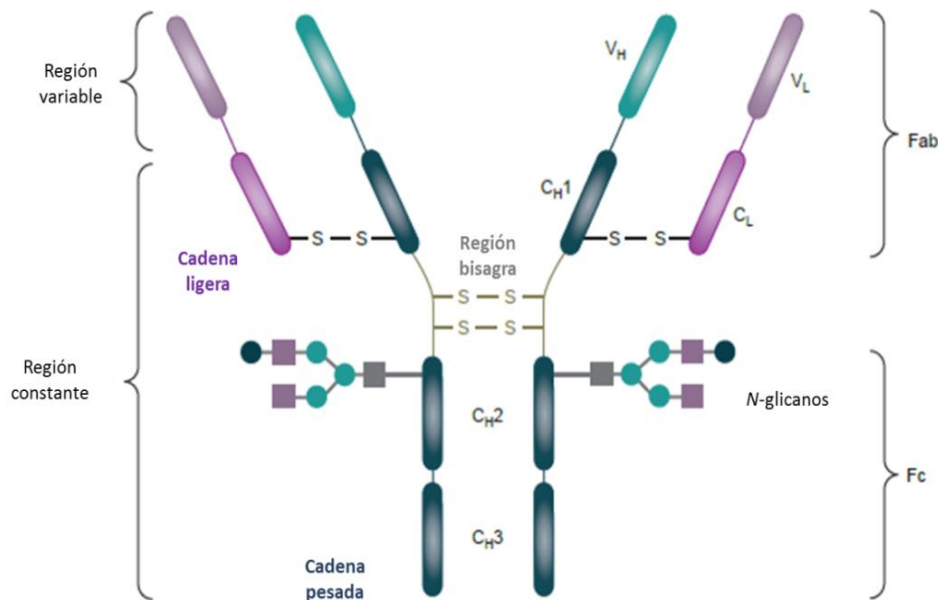


Figura 9. Estructura general de una IgG1, la de mayor uso en la clínica [adaptada de (65)]

La cadena pesada es la encargada de llevar a cabo la función efectora de un anticuerpo. En humanos, existen cuatro subtipos de cadenas pesadas en las IgG: $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$. En concordancia existen cuatro subclases de IgG, con diferente abundancia en suero: IgG1 (60%), IgG2 (32%), IgG3 (4%) e IgG4 (3-4%). Aunque poseen alrededor de 90% de semejanza entre sus aminoácidos, cada subclase tiene un perfil único en la capacidad de respuesta al antígeno, la activación de complemento, la activación de células efectoras, de vida media y de transporte a través de la placenta (Tabla 3) (66).

Tabla 3. Propiedades de las subclases de la IgG humana [adaptada de (66)]

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
General				
Masa molecular (kDa)	146	146	170	146
Enlaces disulfuro en región bisagra	2	2/4 ^a	11 ^b	2
Abundancia relativa (%)	60	32	4	3-4
Vida media (días)	21	21	7/21 ^b	21
Transferencia placentaria	****	**	**/****	***
Respuesta de anticuerpos a				
Proteínas	**	*	**	**
Polisacáridos	*	***	*	*
Activación del complemento				
Enlace C1q	**	*	***	/

^a depende el isómero / ^b depende el alotipo

La región variable contiene regiones hipervariables o CDR que forman el sitio de unión al antígeno, lo cual confiere al anticuerpo la especificidad para reconocer una diversidad casi infinita de moléculas de antígeno (67).

La IgG posee una N-glicosilación altamente conservada en la posición 297 localizada en el dominio C_{H2}, la cual es responsable de cambios sutiles pero de mucha importancia en la estructura cuaternaria de la porción Fc que afectan la unión con su receptor. Aunque se considera que este sitio es el único glicosilado en una IgG, entre el 10-15% de todos los anticuerpos también están glicosilados en la región variable, lo cual afecta la unión con el antígeno. La estructura principal de un glicano está compuesta por GlcNAc y residuos de manosa, sin embargo también se le pueden enlazar galactosa, ácido siálico, fucosa o más GlcNAc (66). Por otra parte, en la interfase entre los dominios C_{H2}-C_{H3} se encuentra ubicado el sitio de unión para el receptor Fc neonatal (FcRn), el cual contribuye a prolongar la vida media de la IgG y permite su transporte placentario.

5.3 Mecanismo de acción de anticuerpos terapéuticos en cáncer

En la actualidad los oncólogos ven en los anticuerpos monoclonales un componente esencial en la terapia contra el cáncer. Sin embargo, dilucidar la contribución de los mecanismos de acción conocidos a la respuesta clínica del tratamiento aún representa un desafío por la complejidad del ambiente tumoral. Por su mayor afinidad hacia células efectoras del sistema inmune que favorecen los mecanismos por los cuales un mAb puede ejercer su acción terapéutica en el cáncer, la mayoría de los anticuerpos aprobados para tratamiento oncológico son de la subclase IgG1 (Figura 10). Los mecanismos que participan en los efectos clínicos de los mAb empleados en el tratamiento del cáncer se resumen en la Tabla 4.

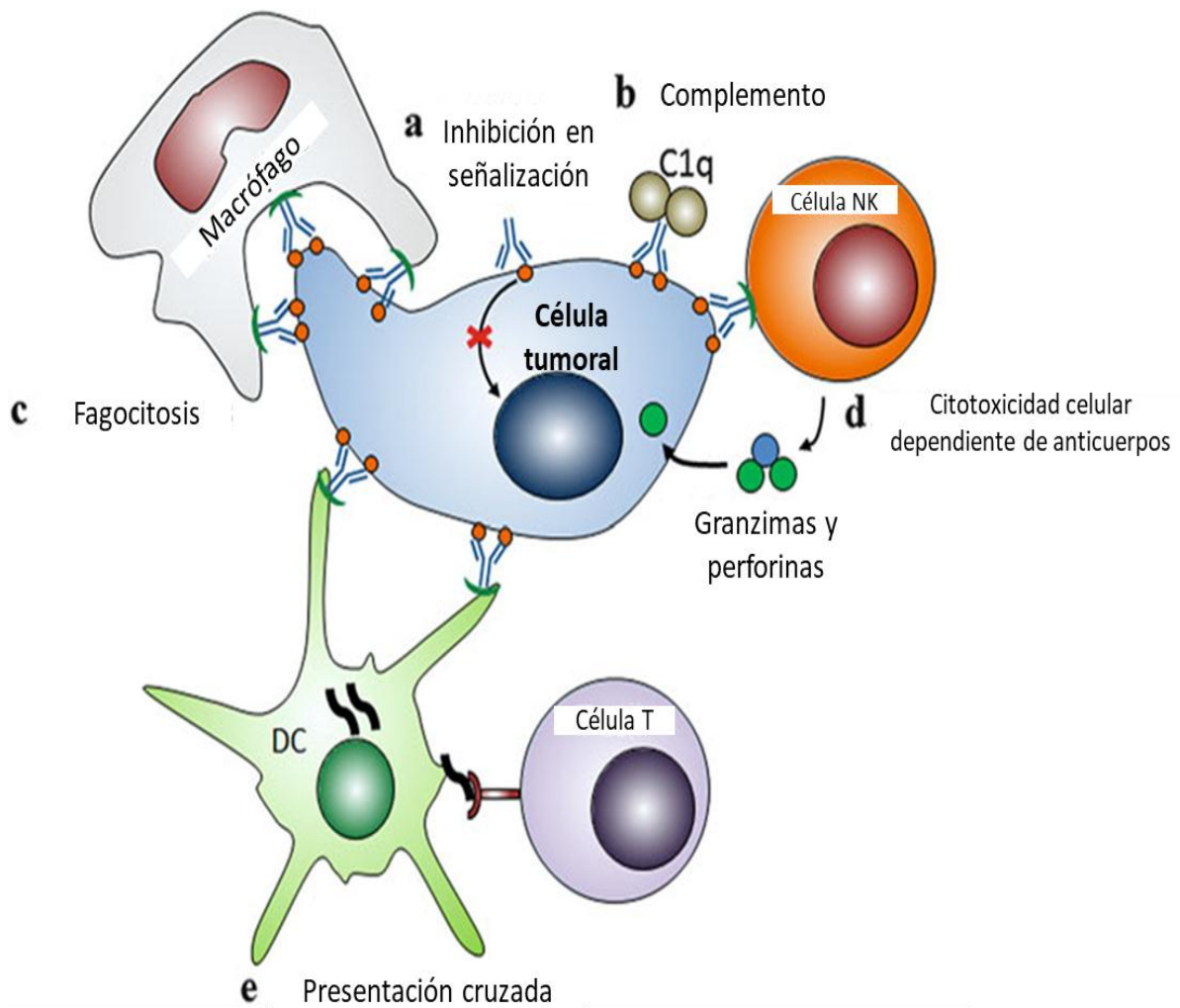


Figura 10. Mecanismos de acción de anticuerpos dirigidos contra el cáncer

[adaptada de (68)].

Tabla 4. Mecanismos de acción de anticuerpos monoclonales en la terapia contra el cáncer.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE ANTICUERPOS		
Descripción	Mecanismo efector	Características importantes
BLOQUEO DEL RECEPTOR/LIGANDO		
Bloqueo de la señalización por unión del anticuerpo a receptores y ligandos sobreexpresados en células tumorales (68)	<ul style="list-style-type: none"> - Regulación en el crecimiento celular - Inducción de apoptosis en las células tumorales - Sensibilización de células tumorales a agentes quimioterapéuticos (68) 	- Muchos objetivos para los anticuerpos terapéuticos son receptores de factores de crecimiento que tienden a sobreexpresarse en una célula tumoral.
CITOTOXICIDAD MEDIADA POR COMPLEMENTO		
El componente C1q se une a la porción Fc de la inmunoglobulina, lo que provoca la activación de las proteínas del complemento	<ul style="list-style-type: none"> - Lisis celular por el complejo de ataque a la membrana (MAC) - Reclutamiento de células efectoras inmunes por las moléculas quimiotácticas C3a y C5a 	- Generalmente se acepta que este mecanismo tiene un papel limitado en la eficacia terapéutica de anticuerpos dirigidos a tumores sólidos, pues en neoplasias hematológicas las células tumorales están más expuestas al complemento presente en la circulación (61)
FAGOCITOSIS		
Se inicia cuando la porción Fc se une al receptor FcγRI de macrófagos, neutrófilos y eosinófilos(68)	- Fagocitosis	- INF-γ favorece la expresión de FcγRI en células polimorfonucleares. (Células NK lo liberan) (69)
CITOTOXICIDAD CELULAR DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS		
El dominio Fc se une a su receptor expresado por células NK, macrófagos y granulocitos. (68)	- Liberación de proteínas líticas	<ul style="list-style-type: none"> - Se puede inducir una mayor unión de la región Fc a sus receptores a través de mutaciones en los aminoácidos o por alteraciones en el patrón de glicosilación de dicha región del mAb. -Anticuerpos libres en circulación no pueden activarlo (69)
INDUCCIÓN DE RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA		
Se ha demostrado que la terapia con anticuerpos estimula indirectamente la inmunidad adaptativa. (68)	<ul style="list-style-type: none"> - Péptidos derivados del tumor son presentados por células dendríticas en moléculas del MHC clase I a linfocitos T citotóxicos CD8+, proceso conocido como presentación cruzada. - También pueden presentarse de forma tradicional por medio del MHC clase II 	-Puede brindar beneficio a largo plazo.

6. ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS PROTOTIPO

Un objetivo claro en la búsqueda de un anticuerpo terapéutico es encontrar antígenos que sean exclusivos de células tumorales. Sin embargo, hasta el momento los antígenos reconocidos por anticuerpos terapéuticos generalmente forman parte de las células normales, aunque su expresión es más abundante y son relativamente más accesibles en las células cancerosas. Además, es importante que los niveles en circulación del antígeno sean mínimos a fin de evitar la unión del anticuerpo y favorecer su eficacia. Por otra parte, el complejo antígeno-mAb no debe internalizarse rápidamente para maximizar la disponibilidad de la región Fc para así poder efectuar el mecanismo de citotoxicidad por complemento o por células efectoras del sistema inmune (70).

Los antígenos asociados a tumores reconocidos por anticuerpos monoclonales terapéuticos se clasifican en diferentes categorías: antígenos de diferenciación (CD), glicoproteínas expresadas por tumores sólidos, glicolípidos, hidratos de carbono, factores pro-angiogénicos, factores de crecimiento y/o diferenciación, antígenos del estroma y la matriz extracelular, y aquellos que participan en la modulación del sistema inmune. Los esfuerzos siguen siendo constantes y continúa la búsqueda de antígenos idóneos para la producción de anticuerpos.

Actualmente hay más de 25 anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA (71) para el tratamiento de diferentes tipos de neoplasias. Por su efectividad, la incidencia de las enfermedades en las que se usan y su posicionamiento en el mercado, tan solo 4 anticuerpos contribuyeron con poco más del 25% de los 93,700 millones de dólares percibidos en ventas alrededor del mundo en el área oncológica durante 2016 (72) (Tabla 5).

Tabla 5. Anticuerpos que aportaron el 25% del ingreso en la terapia oncológica

Anticuerpo monoclonal	Ventas en millones de dólares en 2016
Rituximab	7,482
Bevacizumab	6,885
Trastuzumab	6,884
Nivolumab	4,735

En la siguiente sección describiremos las características generales de los cuatro anticuerpos más vendidos en el mundo: rituximab, bevacizumab, trastuzumab y nivolumab. Estos fármacos tienen blancos moleculares diferentes y se usan en tipos de tumores específicos, por lo que permiten presentar un panorama general del uso de anticuerpos terapéuticos en oncología.

6.1 Rituximab (Rituxan/Mabthera)

En 1997 la FDA aprobó rituximab (Rituxan) un anticuerpo IgG1 anti-CD20 para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin (LNH) de células B, convirtiéndose en el primer mAb en obtener el registro para tratar una patología oncológica. Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, indicado en pacientes adultos para el tratamiento de diversos tipos de hemopatías malignas, específicamente para ciertos tipos de LNH y de leucemia linfocítica crónica (LLC) (73, 74).

Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembranal no glucosilada expresada en los linfocitos pre-B y B maduros normales, y presente en más del 90% de neoplasias de células B (68). Se cree

que CD20 actúa como un canal de calcio asociado a la membrana plasmática de las células B (75), no circula como antígeno libre en el plasma y una vez que se une el mAb no se libera de la superficie celular ni se internaliza (73).

Los mecanismos de acción descritos para este anticuerpo son los siguientes (Figura 11) (76):

- I) mediante estudios *in vitro* se ha logrado demostrar la activación de la señalización conducente a la muerte celular en ausencia de mecanismos inmunes efectores (77) y estudios clínicos apoyan la hipótesis que este mecanismo podría estar además involucrado en la sinergia demostrada con la quimioterapia (78)
- II) la inducción de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) mediada principalmente por CD16 de las células NK (79). Estas a su vez producen IFN γ el cual que puede tener un efecto antitumoral directo o bien puede activar otras células efectoras inmunes que contribuyan a la ADCC (80)
- III) la inducción de citotoxicidad mediada por complemento (81) (CDC, por sus siglas en inglés), que aunque tiene su aporte al efecto antitumoral también puede incidir sobre el anterior mecanismo. Estudios demuestran que el componente C3b al unirse a la región Fc de la IgG impide la unión a CD16 y por consiguiente la activación de las células NK se ve comprometida (82). La interacción final en un escenario clínico entre estos mecanismos depende de diversos factores para que uno tenga mayor o menor protagonismo.

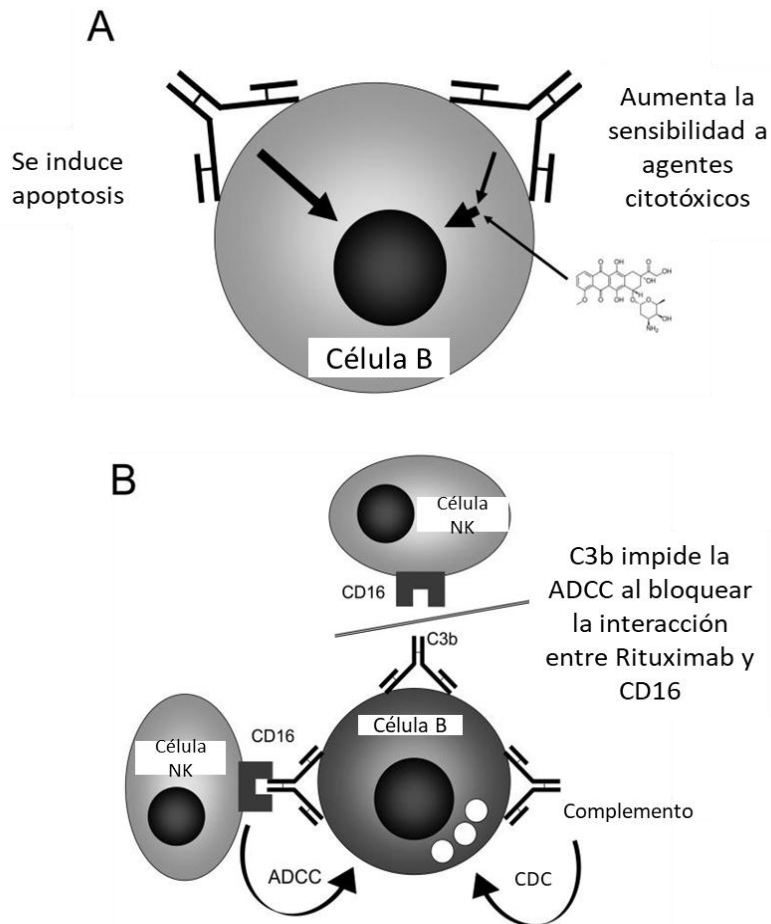


Figura 11. A) Mecanismos de acción relacionados a la señalización directa inducida por Rituximab. B) Mecanismos de acción relacionados a la activación del complemento y de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) [adaptada de (76)].

Experiencia Clínica

En el ensayo pivotal (es decir, aquel que ha conducido a la aprobación de un medicamento), que incluía pacientes con LNH de bajo grado o folicular de células B en recidiva o quimioresistente recibieron rituximab en monoterapia una vez por semana para un total de 4 aplicaciones. La tasa de respuesta global (TRG) (la cual incluye la respuesta parcial y completa) fue del 48%. Por otro lado, pacientes que

habían sido sometidos previamente a un trasplante autólogo de médula ósea obtuvieron una TRG del 78% contra el 43% en pacientes que no recibieron trasplante (83). En otro ensayo los pacientes recibieron rituximab vía IV semanal durante 8 semanas, con una TRG del 57% (84).

En otros estudios se ha evaluado rituximab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia, en los que se ha demostrado de manera general un beneficio significativo cuando se agrega el mAb al tratamiento quimioterapéutico en el linfoma folicular. En la siguiente tabla se muestran los resultados de algunos de los primeros estudios que demostraron dicho beneficio (Tabla 6).

Tabla 6. Primeros resultados que demuestran el beneficio terapéutico al agregar rituximab a regímenes de quimioterapia en linfoma folicular. CVP: ciclofosfamida, vincristina y prednisolona; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; MCP: mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona; R: rituximab.

Ensayo	Tratamiento	TRG (%)
M39021 (90)	CVP	57
	R-CVP	81
GLSG'00 (91)	CHOP	90
	R-CHOP	96
OSHO-39 (92)	MCP	75
	R-MCP	92

Para el LNH difuso de células B grandes se evaluaron pacientes no tratados previamente. Mientras que un grupo recibió quimioterapia CHOP cada 3 semanas durante 8 ciclos, el otro grupo de estudio recibió rituximab el primer día de cada ciclo de tratamiento más CHOP. El resultado final mostró que al emplear el

rituximab había una mejoría clínica estadísticamente significativa en el tiempo de supervivencia libre de eventos (un evento podría ser: fallecimiento, recidiva, progresión o cambio de tratamiento). A los dos años con el esquema simple el 61% de la población había presentado algún evento mientras que en el esquema combinado con rituximab sólo el 43% de los pacientes habían presentado algún tipo de evento (85).

Más adelante en un estudio se propuso intensificar la dosis, de modo que a un grupo de pacientes se les administró el esquema R-CHOP cada 21 días durante 8 ciclos y al grupo de estudio cada 14 días durante 6 ciclos más dos de rituximab. No obstante, los resultados no demostraron que el beneficio clínico fuera mayor. La supervivencia global (SG) a los 2 años fue del 82.7% en el grupo de estudio, mientras que en el grupo que empleó el esquema estándar fue del 80.8%. Además, no se observó una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) a los 2 años. Mientras que en el grupo que recibió el esquema cada 2 semanas fue del 75.4%, en el que lo recibió cada tres fue del 74.8% (86). Es por esta razón que el esquema terapéutico propuesto inicialmente no se ha modificado.

Rituximab también ha demostrado eficacia en leucemia linfocítica crónica. En un estudio que incluía pacientes que no habían sido tratados previamente y pacientes en recidiva o con enfermedad refractaria, se aleatorizaron para recibir quimioterapia FC (fludarabina + ciclofosfamida) cada 4 semanas durante 6 ciclos o rituximab administrada un día antes de la quimioterapia FC. El beneficio en términos de SLP se observó en ambos casos donde la adición de rituximab

disminuyó el riesgo de progresión en un 44% cuando se empleó como tratamiento de primera línea y un 24% en los pacientes en recidiva o refractarios (87).

A pesar de su éxito aproximadamente 30% de pacientes con LNH no responden a rituximab o recaen después de haber mostrado una respuesta inicial (88).

Seguridad y reacciones adversas

Durante los ensayos de toxicidad en animales no se observó ningún otro efecto además de la disminución de células B en sangre periférica y en el tejido linfático, efecto esperado debido a su mecanismo de acción. Tampoco se obtuvieron evidencias de toxicidad fetal debido a rituximab, pero si una disminución dosis-dependiente de células B de los órganos linfáticos de los fetos que persistió después del nacimiento, así como un descenso de los niveles de IgG de los animales recién nacidos. A pesar de esto el recuento de células B se normalizó en los primeros 6 meses de vida (73).

Durante ensayos clínicos en pacientes con LNH o LLC entre el 30-55% de ellos sufrieron alguna infección bacteriana o viral. Las reacciones adversas más comunes están relacionadas con la perfusión, pues alrededor del 77% de los pacientes han manifestado síntomas relacionados con la infusión en la primera dosis (tales como fiebre, escalofríos o rigidez) generalmente durante las primeras dos horas. El 80% de las reacciones letales han ocurrido de igual forma en la primera administración (89), sin embargo la incidencia de los síntomas relacionados a la perfusión disminuye con aplicaciones posteriores.

Aparte de las ya mencionadas, las reacciones adversas graves más comunes son reacciones mucocutáneas, reactivación de la hepatitis B, leucoencefalopatía

multifocal progresiva, arritmias cardiacas, toxicidad renal, obstrucción y perforación del intestino (73,74).

6.2 Bevacizumab (Avastin)

Como se mencionó en la primera parte de este trabajo una de las características comunes en el desarrollo de un tejido tumoral es la angiogénesis, que es esencial para que el tumor obtenga los nutrientes necesarios para su crecimiento y diseminación, convirtiéndose en un objetivo terapéutico de gran interés. Es precisamente el bevacizumab el que ha tenido mayor protagonismo durante estos años por la amplia gama de neoplasias en las cuales tiene aplicación. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer colorrectal, de mama, de pulmón, renal, de ovario y de cervix (93,94).

Su mecanismo se basa en la unión al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) incluyendo todas sus isoformas y fragmentos proteolíticos activos. Este factor es una pieza importante en la angiogénesis tumoral (Figura 12).

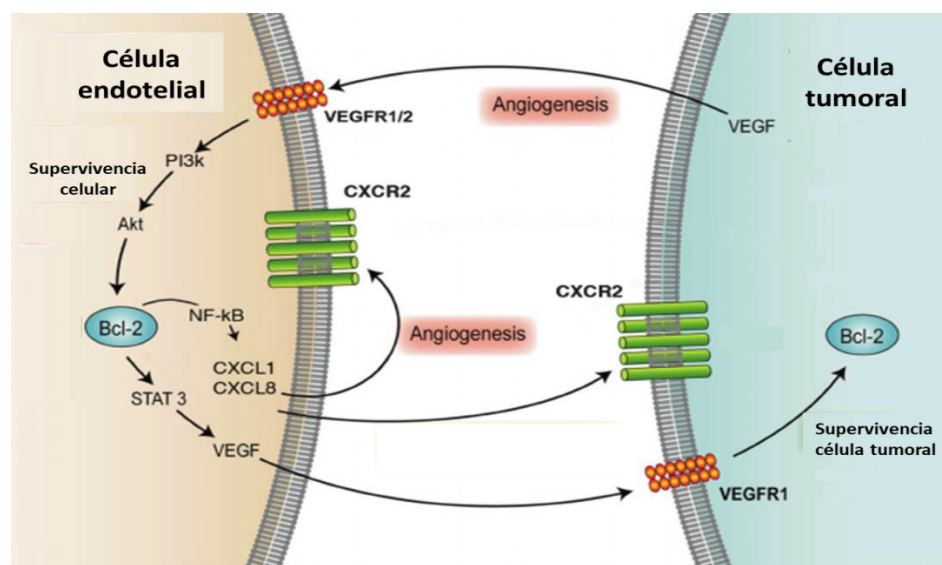


Figura 12. Angiogénesis tumoral mediada por VEGF [adaptada de (95)]

El anticuerpo inhibe la unión de esta proteína a los receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2) situados en la superficie de las células endoteliales. Al impedir la actividad biológica del factor de crecimiento, se impide la vascularización en los tumores y por consiguiente se priva del oxígeno y los nutrientes que necesita. Se ha propuesto además que la célula endotelial puede entrar en apoptosis cuando se bloquea la señalización de VEGF debido principalmente a que esta molécula participa además en la activación de Bcl-2 (96).

Experiencia Clínica

Bevacizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento del cáncer de colon metastásico. Se ha demostrado una mejora en la SLP y en la supervivencia global (SG) cuando se agrega bevacizumab a un esquema con irinotecan, 5-fluorouracilo y ácido folínico como tratamiento de primera línea (97) y con fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino (FOLFOX4) cuando se emplea como tratamiento de 2ª línea (98).

Para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso se emplea como tratamiento de primera línea en combinación con quimioterapia. En un estudio se demostró que aquellos pacientes que incluían en el esquema al anticuerpo obtenían un beneficio en la SG, aunque esto conlleva el riesgo de mayores muertes relacionadas con el tratamiento (99).

En el caso del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico se utiliza como tratamiento de primera línea en combinación con interferón ya que aunque en diferentes estudios se ha demostrado que la diferencia en la SG no es significativa, en la SLP si hay un beneficio considerable (100).

El uso de bevacizumab en combinación con paclitaxel como primera línea de tratamiento en cáncer de mama metastásico HER-2 positivo fue aprobado en 2008 por la FDA, sin embargo fue revocado en 2011 debido a que nuevos ensayos clínicos sólo demostraron una modesta mejora en la SLP, pero ninguna mejora en la SG. A pesar de dicha disposición, la EMA decidió mantener el registro de este anticuerpo monoclonal para ser empleado en combinación con paclitaxel o bien con capecitabina cuando no se considera apropiado el uso de otras quimioterapias con taxanos o antraciclinas (101).

Seguridad y reacciones adversas

En estudios preclínicos realizados en monos cinomolgos se observó displasia ósea a concentraciones séricas medias inferiores a las dosis recomendadas en humanos. En conejos se observó que se inhibe la cicatrización de igual forma a dosis inferiores a las clínicamente recomendadas pero puede ser reversible. También se ha demostrado su efecto embriotóxico y teratogénico. No se han realizado estudios para evaluar el efecto sobre la fertilidad, sin embargo en estudios de toxicidad en animales se ha observado una inhibición en la maduración de los folículos ováricos, disminución/ausencia de cuerpo lúteo y disminución en el número de ciclos menstruales, resultados que hacen esperar un efecto adverso sobre la fertilidad femenina (93,94).

Las reacciones adversas más graves encontradas en pacientes tratados con bevacizumab fueron perforaciones intestinales, complicaciones en cirugías y cicatrización de heridas, hemorragia y tromboembolismo venoso y arterial. Se ha demostrado incluso que hay un incremento significativo en el riesgo de mortalidad cardiovascular después de haber recibido tratamiento con bevacizumab. Las

reacciones que fueron observadas de manera global y con mayor frecuencia fueron hipertensión, proteinuria, fatiga o astenia, diarrea, dolor abdominal y las relacionadas con la perfusión. Algunas de las reacciones vistas con la quimioterapia llegan a exacerbarse en administración concomitante con bevacizumab (93, 94, 102).

6.3 Traztuzumab (Herceptin)

Se aprobó en 1998 y es descrito como un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une al dominio extracelular del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Está indicado en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo en monoterapia o en combinación con quimioterapia. También está aprobado su uso concomitante a quimioterapia para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2 positivo y metastásico (103,104).

HER2 forma parte de la familia de receptores ERBB conformada por cuatro proteínas homólogas: HER1, HER2, HER3 y HER4. Estos receptores cuentan con un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembranal y un dominio intracelular de tirosina cinasa. Participan en la activación de diversas vías de señalización que regulan la proliferación, apoptosis, metástasis y angiogénesis, características ya descritas que necesita una célula tumoral para su progresión (105,106).

HER1, HER3 y HER4 tienen afinidad por distintos ligandos y su unión induce cambios en la conformación del receptor que facilitan la homodimerización o heterodimerización con otro miembro de la familia HER. Esto permite la activación del receptor que inicia una cascada de fosforilación intracelular que converge en

vías de señalización como MAPK y PI3K/AKT. Eventualmente genera que diversos factores de transcripción alteren la expresión de genes que favorecen la proliferación celular. HER2 no cuenta con ligandos específicos pero tiene la conformación adecuada para su dimerización con otros miembros de la familia o incluso consigo mismo cuando hay una sobreexpresión del receptor (Figura 13) (105).

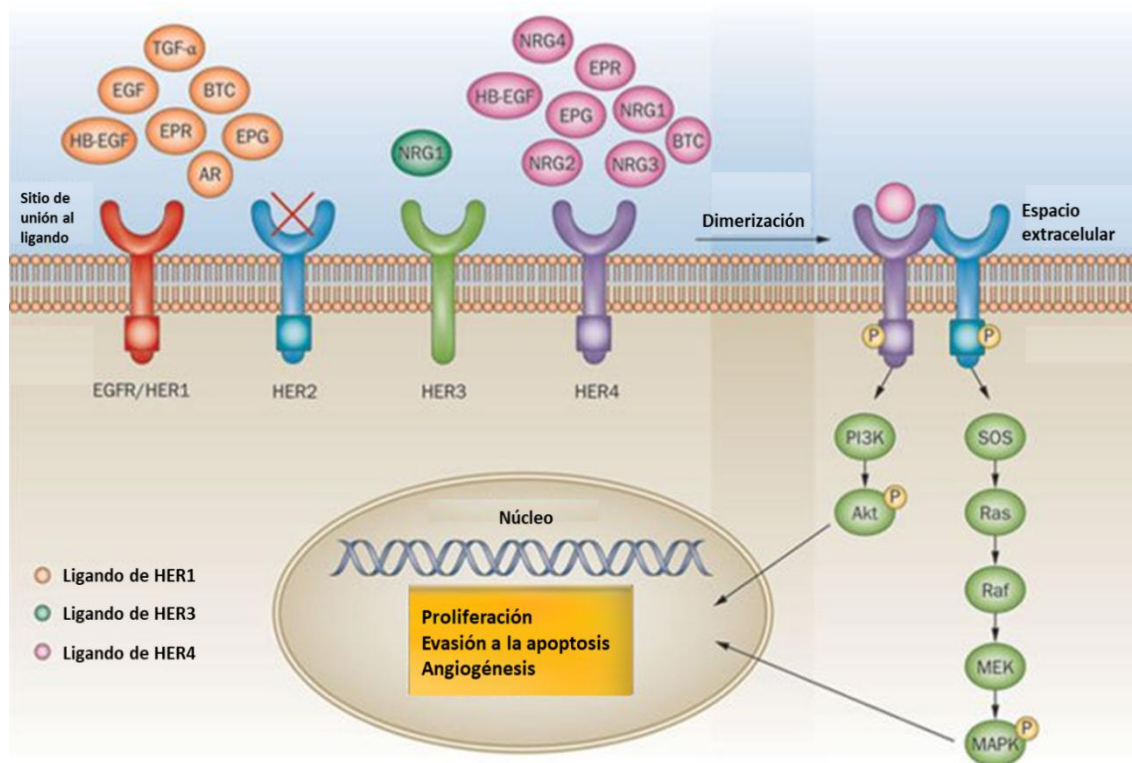


Figura 13. Activación de receptores de la familia HER [adaptado de (107)].

Se ha demostrado que el aumento en la expresión de HER2 en cáncer de mama está asociado con una enfermedad agresiva, un alto índice de recurrencia y una disminución en la supervivencia del paciente. En el cáncer de mama entre el 20 y 30% de pacientes tienen sobreexpresado el receptor, mientras que en el cáncer

gástrico la tasa de positividad de HER2 es muy variable lográndose encontrar hasta en un 42% de los casos (103).

El fármaco trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al dominio extracelular IV de HER2. Se ha sugerido que tras la unión con el anticuerpo, puede ser internalizado y degradado endocíticamente el receptor o bien, activar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (107). Además se ha observado que trastuzumab es más potente inhibiendo los homodímeros de HER2 que los heterodímeros HER3/HER2. Esto podría funcionar como un indicador predictivo en la respuesta a trastuzumab (108).

Experiencia clínica

El uso de trastuzumab en la clínica es principalmente para tratar el cáncer de mama HER2 positivo. Se emplea en monoterapia para el cáncer de mama metastásico cuando han recibido uno o más regímenes quimioterapéuticos y estos han fracasado. De acuerdo con diversos estudios la tasa de respuesta global (TRG) oscila entre el 12 y 24% (109, 110). Por otra parte, diversos estudios han demostrado que la adición de trastuzumab como terapia adyuvante a la quimioterapia convencional brinda un beneficio adicional al esquema, mejorando significativamente la SG y el tiempo hasta la progresión (THP) (111). En la siguiente tabla se resumen algunos ejemplos de ensayos clínicos que muestran el beneficio clínico de agregar trastuzumab a la quimioterapia (Tabla 7).

Además de la ya demostrada actividad antitumoral, la terapia con este anticuerpo en combinación con quimioterapia también brinda mejor calidad de vida a los pacientes ya que se ha logrado demostrar una mejora significativa en la fatiga y un mejor funcionamiento físico (112,113).

Tabla 7. Ensayos en cáncer de mama metastásico HER2+.

ENSAYO	TRATAMIENTOS	mediana THP (meses)	mediana SG (meses)
Slamon et al. (114)	Antraciclina + Ciclofosfamida	6.1	21.4
	Antraciclina + Ciclofosfamida + Trastuzumab	7.8	26.8
	Paclitaxel	3	18.4
	Paclitaxel + Trastuzumab	6.9	22.1
M77001 (115)	Docetaxel	6.1	22.7
	Docetaxel + Trastuzumab	11.7	31.2
TAnDEM (116)	Anastrozol	2.4	23.9
	Anastrozol + Trastuzumab	4.8	28.5
eLEcTRA (117)	Letrozol	3.3	No reportado
	Letrozol + Trastuzumab	14.1	

Adicionalmente a la aprobación para su uso en cáncer de mama, trastuzumab se usa clínicamente para el cáncer gástrico metastásico en combinación con una fluoropirimidina (capecitabina o 5-fluorouracilo) y cisplatino. Los tumores a tratar deben sobreexpresar el receptor HER2 (103,104). En el ensayo BO18255 (118) se demostró que al adicionar trastuzumab a la quimioterapia de base en el cáncer gástrico se obtenía una mejora significativa en la SG (13.8 vs 11.1 meses) y en la SLP (6.7 vs. 5.5 meses).

A pesar de estos resultados y del beneficio clínico que ha brindado a muchos pacientes, existe un problema que no ha permitido que la terapia con este anticuerpo brinde resultados con mayor éxito. Diversos estudios clínicos y preclínicos han propuesto posibles mecanismos de resistencia a trastuzumab que

están afectando su efecto terapéutico (105). Por un lado se sugiere que las células de cáncer de mama HER2+ reactivan la ruta de HER mediante alteraciones genéticas y epigénéticas en el receptor HER2 que favorecen la resistencia. Algunas de estas modificaciones son las siguientes: alteración en el epítopo de HER2 que en consecuencia impide la unión de trastuzumab (119), la activación constitutiva de los receptores por mutaciones (120), la pérdida o ganancia de receptores HER2 (121), el incremento en la expresión de HER1 y HER3 (122) o bien el exceso de ligandos para estos receptores (123).

Otra opción que se ha propuesto mediante la cual células HER2+ adquieren resistencia al fármaco es la activación de vías de supervivencia alternativas de modo que rompen la dependencia hacia una sola vía. Por ejemplo, diversos estudios preclínicos demuestran que HER2 u otros miembros de la familia HER pueden heterodimerizarse con otros receptores tirosina cinasa, como IGF-1R (124), MET (125) y el receptor EphA2 (123). Incluso estos receptores pueden activar directamente las vías de señalización que se inician con la activación de HER, de modo que la célula puede desarrollar mecanismos de supervivencia independientes a este receptor cuando el tratamiento logra inhibirlo (105).

Seguridad y reacciones adversas

En estudios de reproducción en animales no se encontró evidencia alguna de alteración en la fertilidad o de daño al feto. Sin embargo, se han obtenido datos del periodo de post-comercialización en donde se han notificado casos de retraso en el crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto, disminución del líquido amniótico, hipoplasia pulmonar, anomalías en el esqueleto e incluso la muerte del feto en mujeres en tratamiento con este anticuerpo (103,104).

La reacción adversa más grave y frecuente es la toxicidad cardíaca ya que los pacientes tratados con este anticuerpo tienen un riesgo mayor de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción cardíaca asintomática. A pesar de que los estudios clínicos han demostrado que este riesgo de toxicidad aumenta entre tres y cuatro veces cuando se utiliza trastuzumab, generalmente se vuelve reversible si el tratamiento se suspende una vez que se detecta la enfermedad cardíaca. La incidencia y severidad aumenta en los pacientes que tienen antraciclina en sus regímenes de tratamiento y generalmente se encuentra ligado a defunción. A pesar de esto en general es aceptado que el beneficio de supervivencia supera el riesgo de daño cardíaco (103, 104, 111).

Otras reacciones adversas frecuentes son las relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (específicamente neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares (103,104).

6.4 Nivolumab (Opdivo)

Como se mencionó anteriormente, en el año 2011 Hanahan y Weinberg (9) añadieron dos características distintivas a las que once años atrás habían descrito como esenciales para que una neoplasia progrese. Una de las características agregadas fue la evasión al sistema inmune cuyo estudio permitió dirigir los tratamientos hacia nuevos objetivos. Un ejemplo de terapia en este campo es Nivolumab, aprobado en 2014 y que actúa como inhibidor de un punto de control inmunitario. Es un mAb humano de tipo IgG4 que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. La interrupción de esta señalización permite restaurar la respuesta inmune contra el

cáncer y anular la inhibición de las células T mediada por esta vía (Figura 14) (126,127).

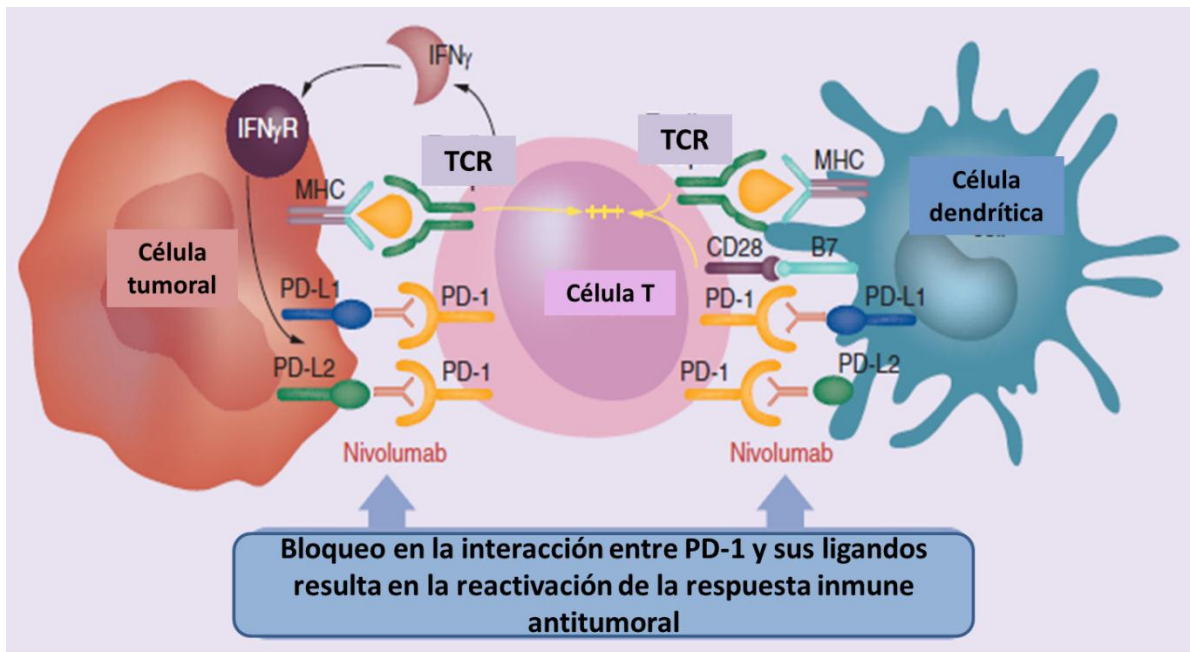


Figura 14. Mecanismo de acción de Nivolumab [adaptado de (132)].

El receptor PD-1 se expresa principalmente en células T activadas, células B y células mieloides. Las células T en reposo de individuos sanos expresan niveles apenas detectables de PD-1 en su superficie celular (128). Los ligandos clave para este receptor son PD-L1 y PD-L2, expresados principalmente por células presentadoras de antígeno. PD-L1 puede ser inducido en otros tejidos después de la exposición a citocinas inflamatorias como IFN- γ (129) lo cual es crucial para prevenir el daño autoinmune en los mismos (130). Este ligando también se expresa en diferentes tipos de cáncer y puede servir como un mecanismo que emplea la célula maligna para escapar de la respuesta inmune antitumoral del huésped (131). El resultado final de las cascadas de señalización iniciadas por la

unión de este ligando con PD-1 es el deterioro de la proliferación, de la producción de citocinas, de la función citolítica y de la supervivencia de las células T (128). Aunque también algunos tumores llegan a expresar PD-L2, su papel es menos claro hasta el momento (132).

Es importante señalar que el fármaco nivolumab tiene una sustitución de serina a prolina en la posición 228 de la cadena pesada, lo cual minimiza la actividad del complemento o la inducción de ADCC en contra de las células T (130).

Debido a que el blanco molecular para el que está dirigido este anticuerpo se encuentra en los linfocitos y no en células cancerosas, tiene aprobación para su uso en diversos tipos de cáncer. Está indicado para el tratamiento de melanoma irresecable (que no puede ser extirpado mediante cirugía) o metastásico, de cáncer pulmonar microcítico (CPM) y cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) metastásico, en carcinoma de células renales avanzado, en linfoma de Hodgkin (LH) clásico, en cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, en carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, en cáncer colorrectal metastásico y en carcinoma hepatocelular (126,127).

Experiencia Clínica

Como se mencionó anteriormente, el mecanismo de acción de nivolumab permite que sea factible su aprobación en distintos tipos de neoplasias. La aprobación inicial se dio para tratar el melanoma (metastásico o irresecable) en monoterapia gracias al estudio que comparó nivolumab frente al tratamiento de elección hasta entonces que era la dacarbazina. Los resultados al año mostraron una mejora significativa en la supervivencia global (SG), en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la tasa de respuesta global (TRG) (133). También se puede

emplear en combinación con el anticuerpo monoclonal ipilimumab, el cual bloquea la actividad del antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTL-4). Esta molécula está sobreexpresada en tumores y es un regulador clave de la actividad de los linfocitos T ya que cuando se une a su ligando inhibe la activación de los linfocitos T. En un estudio se evaluó la eficacia de nivolumab en combinación con ipilimumab y tras tres años de estudios los datos arrojaron un beneficio significativo en la SLP (134), en la SG y en la TRG comparado con ipilimumab solo (135) (Tabla 8).

En un estudio para evaluar la eficacia en CPNM se aleatorizaron pacientes para recibir nivolumab o docetaxel, fármaco de elección para aquellos pacientes que habían recibido previamente quimioterapia y aun así habían experimentado progresión de la enfermedad. Después de un año los resultados arrojaron un beneficio sobre la SG, la SLP y la TRG para los pacientes tratados con el anticuerpo (136) (Tabla 8).

Para el carcinoma de células renales en un estudio con pacientes que habían mostrado una progresión de la enfermedad después de tratamientos previos, se evaluó la eficacia de nivolumab frente a everolimus indicado como tratamiento de segunda línea. Aunque la SLP fue similar en los dos grupos, si hubo un beneficio sobre la SG y en la TRG con el anticuerpo (137) (Tabla 8).

En LH clásico, nivolumab se indica en monoterapia cuando los pacientes han recaído después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y del tratamiento con brentuximab vedotina, un anticuerpo conjugado que se describe más adelante en este trabajo. Se emplearon dos estudios (138,139) para su aprobación en los cuales se trataron pacientes con nivolumab que habían

fracasado tras haber recibido trasplante y el anticuerpo conjugado. La TRG fue del 66% y la mediana de la duración de la respuesta fue de 13.1 meses, brindando una terapia opcional para el LH.

En cáncer de células escamosas de cabeza y cuello se realizó un estudio clínico que comparó nivolumab frente al tratamiento estándar de elección del médico tratante (cetuximab, metotrexato o docetaxel). Los resultados arrojaron un beneficio significativo en la SG y un resultado similar en la SLP cuando se trataba a los pacientes con nivolumab (140) (Tabla 8). En el carcinoma urotelial avanzado o metastásico se evaluó nivolumab en pacientes que mostraban progresión de la enfermedad tras una quimioterapia previa. Los resultados arrojaron que el anticuerpo proporciona un beneficio clínico significativo, con una mediana de SG de 7 meses y una TRG del 19.6% (141).

Los resultados de los estudios anteriormente mencionados en donde se evaluó nivolumab frente a otras terapias se pueden ver resumidos en la Tabla 8.

Tabla 8. Resumen de ensayos clínicos para nivolumab. ND: No determinado

PADECIMIENTO	TRATAMIENTO	SG (%)	SLP (mediana)	TRG (%)	SG (mediana)
Melanoma	Nivolumab	72.9	5.1 meses	40	ND
	Dacarbacina	42.1	2.2 meses	13.9	
	Nivolumab	52	6.9 meses	44	ND
	Ipilimumab	34	2.9 meses	19	
	Nivolumab + Ipilimumab	58	11.5 meses	58	
Cáncer de pulmón	Nivolumab	42	3.5 meses	20	ND
	Docetaxel	24	2.8 meses	9	
Carcinoma renal	Nivolumab	ND	4.6 meses	25	25 meses
	Everolimus	ND	4.4 meses	5	19.6 meses
Cáncer de cabeza y cuello	Nivolumab	36	2 meses	13.3	7.5 meses
	Terapia estándar	16.6	2.3 meses	5.8	5.1 meses

En cáncer colorrectal se evaluaron pacientes en los que la enfermedad había progresado después de un tratamiento previo con fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecan. En una mediana de seguimiento de 12 meses, el 31% de los pacientes habían logrado una respuesta objetiva parcial o completa (142). En carcinoma hepatocelular se realizó un estudio en el que se analizó nivolumab en pacientes que progresaron en la enfermedad o fueron intolerantes al sorafenib, el único medicamento que estaba aprobado en todo el mundo para esta patología. Los resultados indicaron una TRG del 20% (143). El uso de nivolumab para estos dos últimos padecimientos sólo está aprobado por la FDA y aún se encuentra sujeto a la confirmación del beneficio clínico en más ensayos para mantener su aprobación.

Seguridad y reacciones adversas

No hay datos relativos al uso de nivolumab en mujeres embarazadas, no obstante estudios en animales han mostrado toxicidad embriofetal, es decir tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo. Se desconoce si nivolumab se excreta por la leche materna y no se puede excluir el riesgo para los lactantes. No se han realizado estudios que evalúen el efecto de nivolumab sobre la fertilidad por lo que se desconocen los posibles efectos (126,127).

Dado el mecanismo de acción de este anticuerpo el sistema inmune resulta estimulado y puede causar efectos adversos inmunorrelacionados, los cuales se presentan en aproximadamente el 70% de los pacientes que reciben terapia anti-PD-1 dentro de los primeros 4 meses (144). Estos efectos adversos generan inflamación, daño tisular y autoinmunidad, principalmente en intestino, piel,

glándulas endocrinas, hígado y pulmones. La frecuencia y severidad de estas reacciones aumenta cuando se combina con ipilimumab (102,145). Otras reacciones adversas frecuentes son fatiga, erupción cutánea, prurito, diarrea y náuseas.

7. ANTICUERPOS CONJUGADOS A FÁRMACOS

7.1 Generalidades

Los anticuerpos monoclonales son de especial utilidad en la terapia oncológica pues su uso ha permitido que los pacientes tengan una nueva oportunidad de supervivencia, calidad de vida y con efectos adversos menos agresivos (ver sección previa). Sin embargo la búsqueda de estrategias terapéuticas que tengan mayor eficacia y menor resistencia continúa. A partir de esta necesidad se planteó la opción de utilizar la especificidad de un mAb para entregar otro fármaco, evitando así dañar a células normales.

La ausencia de selectividad de los fármacos citotóxicos empleados en quimioterapia deriva en una inminente toxicidad sistémica y una posible resistencia a los fármacos (101). Esto ha motivado a investigar mecanismos de entrega que permitan que el fármaco actúe únicamente contra las células cancerosas y evite el daño a células normales. De esta forma surgen los anticuerpos conjugados a fármacos (ADC, por sus siglas en inglés). Hasta septiembre de 2018 son 4 los anticuerpos conjugados a fármacos aprobados para su comercialización por la FDA y EMA. En esta sección se explican las principales características de un ADC y la experiencia clínica de los que se encuentran aprobados.

Un anticuerpo conjugado a fármaco consiste en un anticuerpo monoclonal conjugado a un fármaco citotóxico por medio de un enlazador químico. Este mecanismo permite emplear la especificidad del anticuerpo para entregar un fármaco altamente tóxico a través de un enlazador cuya naturaleza permite su estabilidad en circulación y la liberación en el sitio adecuado (Figura 15) (101). Un anticuerpo conjugado puede definirse como un profármaco que en circulación no debe ser tóxico, hasta que reconoce su objetivo en la célula tumoral donde es internalizado y libera el fármaco en su forma activa (146).

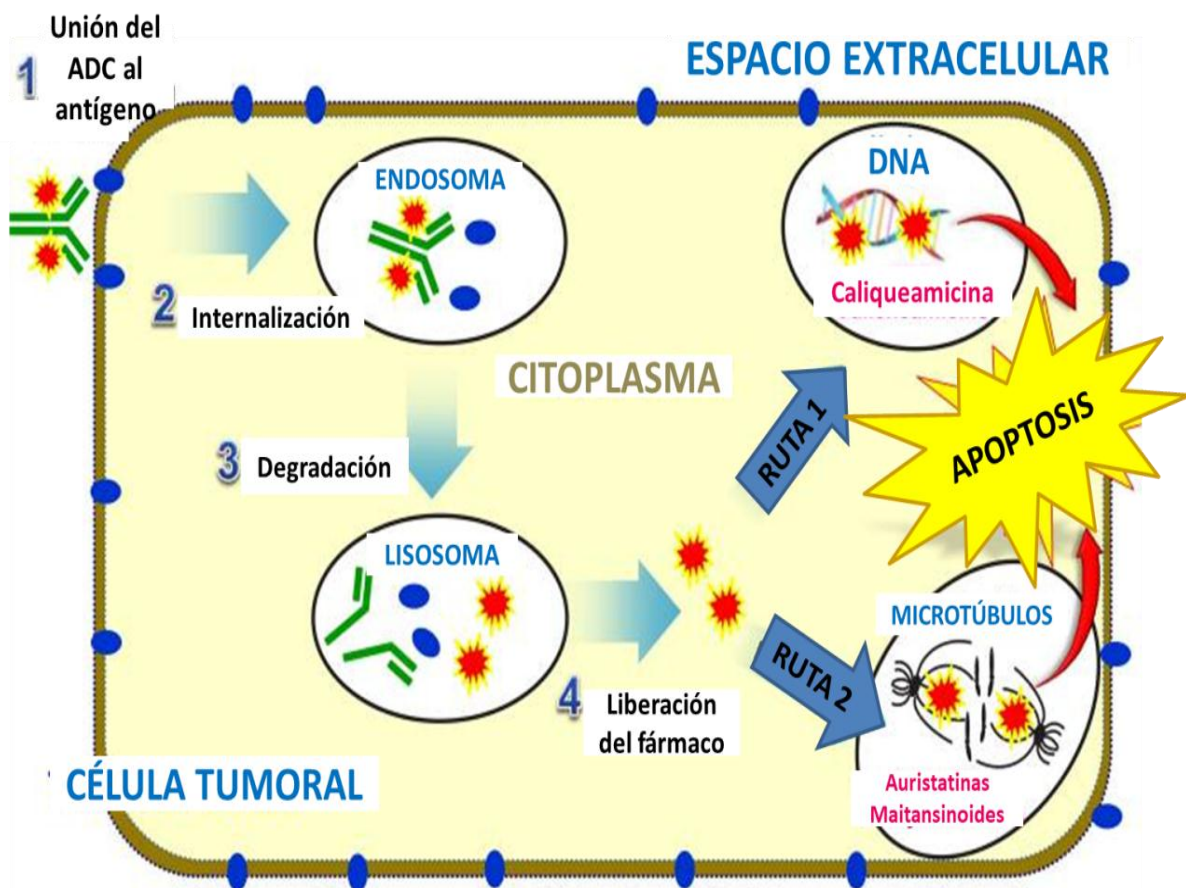


Figura 15. Mecanismo de acción de un ADC [adaptada de (147)].

7.2 Desarrollo de anticuerpos conjugados

Para el desarrollo de los anticuerpos conjugados deben analizarse la elección del fármaco citotóxico, del enlazador y del antígeno tumoral al que será dirigido el anticuerpo acarreador. Tener en cuenta estas características para su elaboración permite ampliar la posibilidad de que sea más estable y que por consiguiente se convierta en una terapia efectiva contra el cáncer.

7.2.1 Elección del antígeno/anticuerpo

Idealmente el antígeno tumoral que servirá de blanco para el anticuerpo debe sobreexpresarse en la célula maligna o en el microambiente tumoral y expresar niveles muy bajos o prácticamente nulos en tejidos sanos (148). Algunos antígenos son específicos de ciertos tumores y existen otros que se encuentran en diversos tipos. Por ejemplo, la glicoproteína trofoblástica 5T4 está presente en varios tumores sólidos (143), la mesotelina se relaciona con el cáncer pancreático y de ovario (149), el antígeno CD138 está presente en el mieloma múltiple y en ciertos tumores sólidos (150), entre otros. Se considera que el requerimiento mínimo debe ser de aproximadamente 10,000 moléculas de antígeno por célula para garantizar la entrega del citotóxico. Sin embargo el número definitivo siempre va a ser variable dependiendo del antígeno del que se trate (151). Por ejemplo, la eficacia de los anticuerpos anti-HER2 es en parte gracias a la alta expresión del receptor del que se han encontrado hasta 2 millones de moléculas en su superficie (15), mientras que en el linfoma de células B pueden limitarse a tan solo 30,000 moléculas de antígeno para que el anticuerpo lo reconozca y ejerza su efecto (152).

Las proteínas de superficie celular son los blancos que comúnmente se emplean para construir un ADC pues resultan de fácil acceso para el anticuerpo. Sin embargo también se pueden considerar glicoproteínas, proteínas de la matriz extracelular y gangliósidos asociados a la célula tumoral. Otra opción son los antígenos de la vasculatura tumoral para bloquear el suministro de nutrientes y oxígeno, o antígenos en las células del estroma con el fin de disminuir los factores de crecimiento. Algunos ejemplos de antígenos en células del estroma son la proteína de activación de fibroblastos (FAP) y la proteína tirosina cinasa 7 (Ptk 7), proteínas comúnmente encontradas en células del estroma tumoral (151).

Una vez que el anticuerpo reconoce al antígeno, el conjugado debe internalizarse por endocitosis para que el fármaco citotóxico pueda ejercer su efecto. Este proceso depende principalmente de la naturaleza del antígeno (153). No obstante se ha demostrado en algunos casos que las células que no tienen en su superficie el antígeno de interés pueden estar expuestas al fármaco si se encuentran cercanas a células que si son reconocidas por el ADC. Este mecanismo también conocido como “efecto del espectador inocente” resulta de interés cuando el anticuerpo se dirige a antígenos de la vasculatura o del estroma tumoral (154), o bien cuando la expresión del antígeno no es homogénea en tumores sólidos (155).

Por otra parte no es necesario optar por antígenos que ya cuenten con un anticuerpo que por sí solo tenga actividad terapéutica. Cuando se utilizan anticuerpos que demuestran ser activos por sí mismos, debe evaluarse si los

mecanismos extracelulares de acción propios de la IgG como lo son la ADCC, la CDC o la fagocitosis dependiente de anticuerpos deben mantenerse (148). La mayoría de los ADC son del isotipo IgG1 (quiméricos, humanizados o humanos) (148) que tiene la ventaja de iniciar funciones inmunes secundarias, como la inducción de ADCC. IgG2 e IgG4 generalmente son ineficientes para estimular estas respuestas inmunes (156), por lo que son los isotipos de elección para el desarrollo de conjugados que no desean iniciarlas (148). IgG2 ofrece la posibilidad teórica de conjugar más cargas citotóxicas (ligadas a cisteína) debido a que contiene cuatro puentes disulfuro en la región bisagra en comparación con IgG1 e IgG4 que sólo tienen dos (Figura 16) (157). Además un estudio comparativo entre ADC conformados por anticuerpos IgG1, IgG2 e IgG4 mostró perfiles de tolerabilidad y toxicidad similares entre aquellos formados por IgG1 e IgG2 (158).

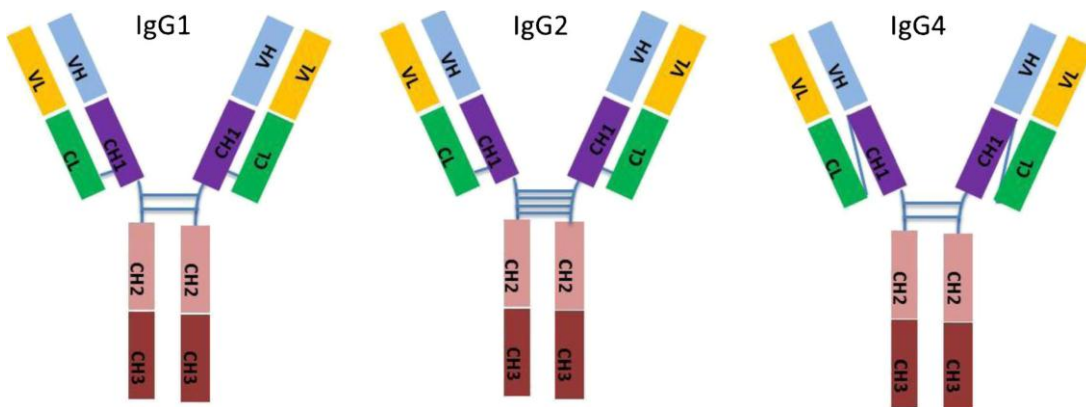


Figura 16. IgG empleadas en anticuerpos conjugados a fármacos (159)

Sin embargo, la región bisagra de IgG2 e IgG4 siguen siendo más difíciles de reducir que IgG1, por lo que se han diseñado IgG1 mutados en la región Fc

para atenuar su función efectora (158). Por otra parte se ha demostrado que la afinidad de los receptores Fc- γ (Fc γ R) hacia el dominio Fc del mAb es altamente dependiente del estado de N-glicosilación en el dominio C_{H2} de la cadena pesada. Esto permitió identificar que la ADCC aumentaba al disminuir la fucosilación en esa región (160,161). Además la cantidad de moléculas de antígeno necesarias para poder inducir una ADCC eficiente podría ser mucho menor si la IgG tenía un bajo contenido de fucosa (162). En la CDC la afinidad de unión de la proteína C1q del complemento a la región Fc de la IgG también se puede modificar mediante N-glicosilación al aumentar el contenido de la galactosa terminal, lo cual aumenta su actividad (163).

IgG3 no se utiliza para el desarrollo de anticuerpos conjugados debido a que tiene un tiempo de vida media muy corto, lo que resulta ineficiente para lograr una acumulación significativa en la célula tumoral. Además presenta un alto nivel de polimorfismo alotípico que puede afectar interacciones entre los dominios CH₃ y esto a su vez la unión a C1q y por consiguiente la activación del complemento (164,66).

Aunque es deseable que exista una alta afinidad entre el antígeno y el anticuerpo, la evidencia sugiere que puede ser contraproducente. Esto se debe a que el anticuerpo podría unirse rápidamente a la región peri-vascular tumoral, con la subsecuente internalización y catabolización del anticuerpo que limitaría su difusión dentro del tumor (165). Asimismo algunos estudios *in vivo* sugieren que los anticuerpos con afinidad de unión baja pueden ser capaces de penetrar los tumores sólidos en mayor medida (166). Los anticuerpos con un tiempo de vida media prolongada así como la recuperación lisosómica

mediada por el receptor FcRn pueden favorecer una acumulación significativa en la célula tumoral sin recurrir a afinidades de unión muy altas (165).

7.2.2 Fármaco citotóxico

Uno de los objetivos de un anticuerpo conjugado es disminuir la toxicidad sistémica a través de la entrega específica del agente citotóxico en las células tumorales. Por esta razón es importante que dicha carga cuente con las características adecuadas que le permitan ser estable bajo condiciones fisiológicas y actuar hasta el momento indicado. Dado que la preparación generalmente es en medio acuoso y su administración es intravenosa el fármaco debe ser relativamente hidrofílico. Cuando es hidrofóbico tiende a inducir la agregación de anticuerpos y podría favorecer su rápida eliminación, la presencia de inmunogenicidad y de complejos inmunes altamente dañinos para órganos como el riñón (148).

La molécula citotóxica se une al anticuerpo mediante un enlazador químico cuyas características serán descritas más adelante (sección 7.2.3). Una vez que se lleva a cabo esta conjugación es importante evaluar que la potencia siga siendo la misma ya que frecuentemente tiende a disminuir. Por ejemplo, el anticuerpo BR96 ligado a doxorubicina (BR96-DOX) mostró ser alrededor de ocho veces menos potente que la doxorubicina sola (167).

Se ha comprobado que aproximadamente entre el 1-2% de la dosis administrada del fármaco citotóxico alcanza su objetivo intracelular (que generalmente es el DNA o la tubulina). Esto se debe a los múltiples pasos en los que se ve involucrado un ADC antes de que llegue a su objetivo: primero debe llegar al tumor, después unirse a las células tumorales, posteriormente

internalizarse, liberar el fármaco y alcanzar su objetivo. Cada uno de esos pasos provoca la pérdida gradual del fármaco (168). Es por esta razón que el fármaco que se utilice para un ADC debe ser muy potente, esto significa que su concentración inhibitoria media (CI_{50}) debe estar debajo de la escala nanomolar (148).

Es importante que el fármaco que se elija para la conjugación sea poco sensible a la glicoproteína P (P-gp), la cual es un mecanismo de resistencia común para los anticuerpos conjugados a fármaco (169). La cantidad óptima de moléculas de fármaco que deben estar ligadas al anticuerpo no está determinada y depende de diversos factores propios de un ADC. Comúnmente se busca que se ligen 4 moléculas pues se ha demostrado que la potencia *in vivo* se ve afectada conforme aumenta la carga debido a un aumento en la eliminación del anticuerpo (Figura 17) (170). Además debe considerarse que la molécula se libera en el lisosoma donde el medio tiene un pH de 4.5-5, condiciones en las que debe ser estable para que posteriormente pueda llevar a cabo su efecto (164).

Debido a lo complicado que resulta encontrar moléculas citotóxicas que cumplan con estos requisitos, actualmente dos tercios de los ADC que se encuentran en ensayos clínicos utilizan solamente dos familias de agentes antimetabólicos: las auristatinas y los maitansinoides cuyo rango de CI_{50} está aproximadamente entre 10^{-10} y 10^{-12} M, lo que explica su alta potencia (148). El resto de moléculas que se emplean son pirrolobenzodiazepinas (171), indolinobenzodiazepinas (172), derivados de la camptotecina (173), duocarmicinas (174), tubulisinas (175) y doxorubicina (176).

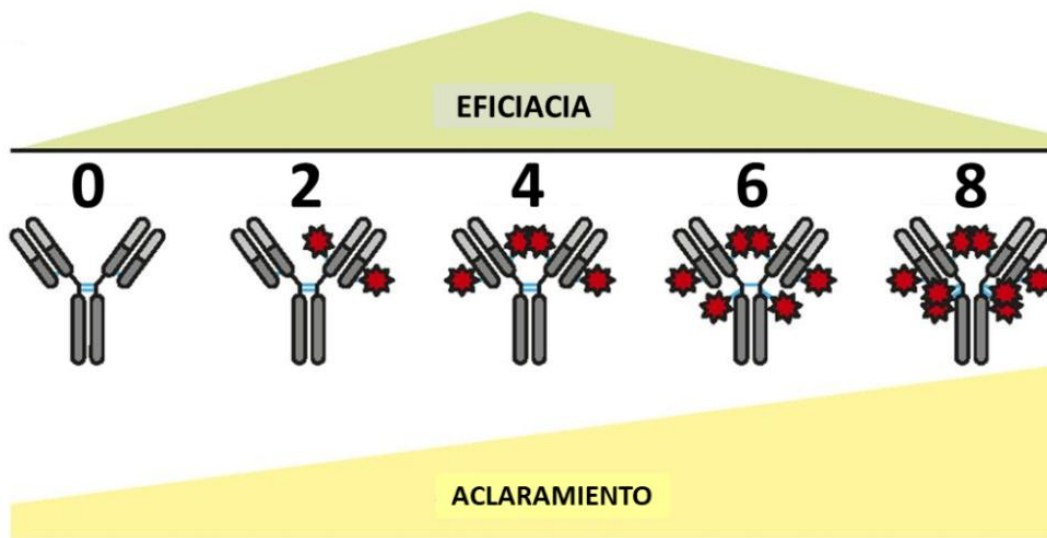


Figura 17. Relación entre el número de cargas citotóxicas con la eficacia y aclaramiento del ADC [adaptada de (177)].

A continuación se describen las principales características de las auristatinas y los maitansinoides por ser las familias de citotóxicos más usadas, y de las caliqueamicinas por ser empleadas en dos de los ADC que se encuentran aprobados.

Auristatinas

Es una familia de antimitóticos de la que forman parte la monometil auristatina E y F (MMAE y MMAF respectivamente), mismos que se utilizan en la mayoría de los ADC que se encuentran en pruebas clínicas (148). Ambos son análogos sintéticos de dolastatina 10, un antimitótico natural extraído originalmente de la liebre de mar *Dolabella auricularia* (178) y posteriormente aislado de cianobacterias (179). Es potentemente tóxica en su forma no conjugada ya que

su efectividad para causar muerte celular es de 20 a 50 veces mayor que la de la vinblastina (180).

Los compuestos análogos de la dolastatina 10 carecen del grupo tiazol en el residuo dolafenina del C- terminal. Cuando este residuo es sustituido por una fenilalanina se forma el compuesto monometil auristatina F (MMAF) y cuando el residuo es sustituido con norefedrina se nombra monometil auristatina E (MMAE) (Figura 18) (181). Estos compuestos interfieren con la formación de los microtúbulos a través de su unión a la subunidad β de los dímeros de tubulina, impidiendo la hidrólisis de moléculas de GTP en dicha subunidad. Esta inhibición genera un crecimiento continuo y excesivo de los microtúbulos perdiendo su capacidad de separar las cromátidas hermanas y de continuar con la mitosis (Figura 20) (151).

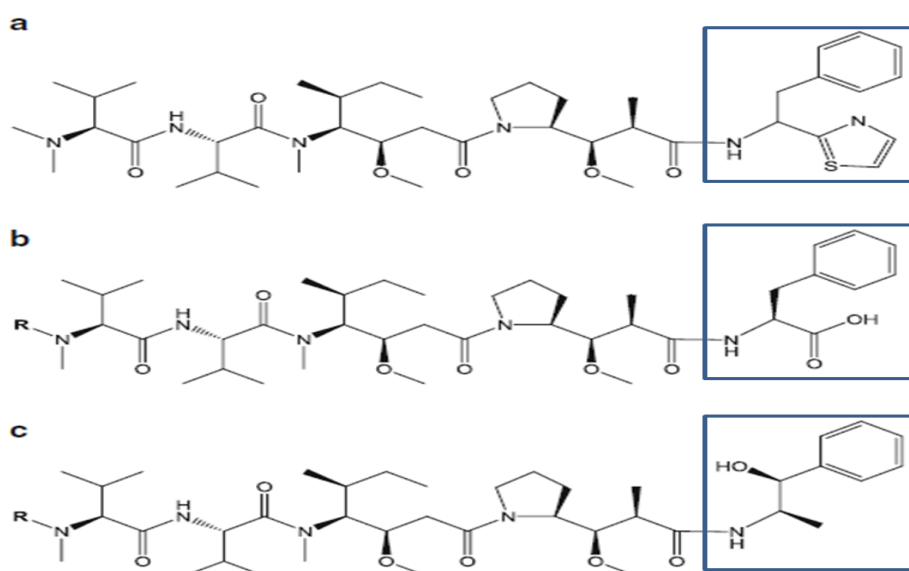


Figura 18. a) Dolastatina 10 con el residuo dolafenina, b) MMAF con el residuo fenilalanina y c) MMAE con el residuo norefedrina [adaptado de (165)].

MMAE es una molécula hidrofóbica que puede difundirse fuera de la célula objetivo y mediar la muerte en células vecinas por el efecto de espectador inocente, lo que potencia su efecto (182). En contraste, aunque MMAF es muy potente para ejercer su efecto una vez que se fija en su objetivo, su toxicidad *in vitro* llega a ser aproximadamente 100 veces menor a la que tiene MMAE. Esto se debe principalmente a que MMAF tiene un limitado acceso intracelular a causa del grupo carboxilo en el residuo fenilalanina (183), lo que explica su limitado alcance.

Maitansinoides

Los maitansinoides son fármacos citotóxicos derivados de la maitansina, un antibiótico bensoansamacrólido aislado de la corteza del arbusto africano *Maytenus ovatus* (184) y posteriormente encontrada en *Nocardia* sp (Figura 19) (185). Estos compuestos se unen al mismo sitio de la tubulina al cual se unen los alcaloides de la vinca, y han demostrado ser de 100 a 1000 veces más potentes que otras quimioterapias en ensayos *in vitro* (186,187). Los derivados de la maitansina tienen mayor afinidad por la tubulina situada en los extremos de los microtúbulos que por aquella distribuida a lo largo de ellos (188). Al llevarse a cabo la unión se bloquea la polimerización de los microtúbulos y los ya existentes hidrolizan GTP en la subunidad β llevando a la célula a la apoptosis (Figura 20) (189). Existen principalmente dos derivados que se utilizan en los estudios clínicos: la emtansina (DM1) y la mertansina (DM4). Estos dos compuestos difieren en el grado de metilación en el carbono adyacente al grupo tiol. Además tienen buena estabilidad y solubilidad en solución acuosa (148,177).

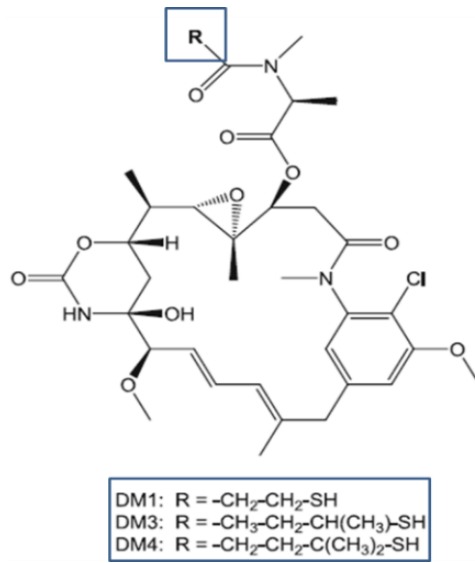


Figura 19. Derivados de la Maitansina [adaptado de (165)].

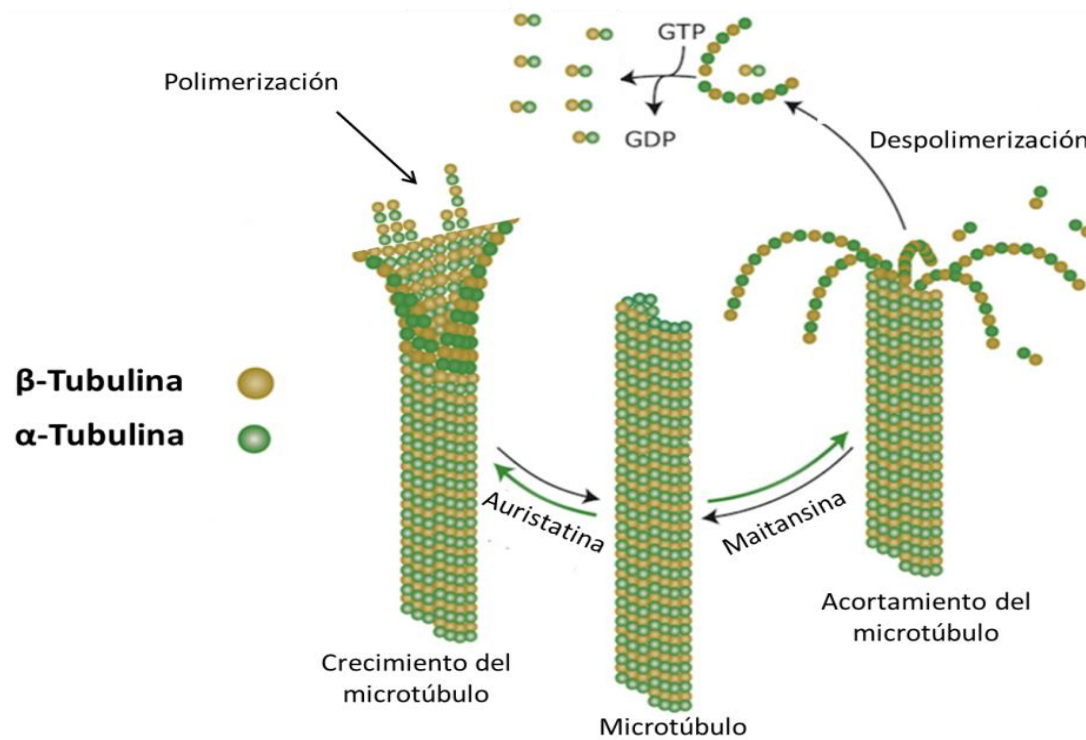
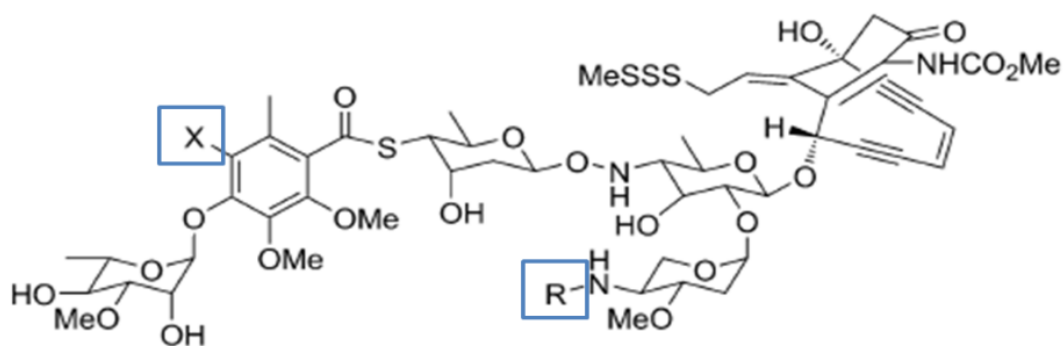


Figura 20. La familia de las auristatinas promueve la polimerización de los microtúbulos y la familia de la maitansina bloquea la formación de microtúbulos y permite la despolimerización [adaptado de (151)].

Caliqueamicinas

La caliqueamicina es un antibiótico antitumoral aislado del actinomiceto *Micromonospora echinospora* ssp. *calichensis*. En la Figura 21 se muestran las estructuras de algunos derivados de los cuales Caliqueamicina γ_1^I demostró ser alrededor de 1000 veces más potente que la doxorrubicina (190). A pesar de su alta potencia resultó ser demasiado tóxica para usarse en un ADC. Por esta razón se desarrolló el análogo *N*-acetil- γ -caliqueamicina que es aproximadamente 20 veces menos potente (191).



Caliqueamicina β_1^{Br} : X= Br; R= (CH₃)₂CH

Caliqueamicina γ_1^{Br} : X= Br; R= CH₃CH₂

Caliqueamicina γ_1^I : X=I; R= CH₃CH₂

Figura 21. Estructura de Caliqueamicinas aisladas de *Micromonospora echinospora* ssp. *calichensis* [adaptado de (153)].

A diferencia de las auristatinas y de los maitansinoides, los derivados de la caliqueamicina tienen como objetivo generar daño en el DNA. Las moléculas de este fármaco se unen al surco menor del DNA con preferencia por la secuencia TCCTAGGA (192) donde forma especies biradicales que provocan la escisión de las hebras y en consecuencia la muerte celular (193). Estos

compuestos son muy hidrofóbicos y pocas moléculas pueden ser conjugadas a la inmunoglobulina con el fin de evitar la agregación (148).

7.2.3 Enlazadores químicos

Los enlazadores pueden considerarse como la pieza más importante de un ADC ya que si liberan el fármaco en la circulación pueden disminuir su eficacia y ocasionar toxicidad sistémica. De igual forma la carga del subproducto fármaco-enlazador que es liberado del ADC puede determinar la potencia del efecto de espectador inocente (194). Por otra parte frecuentemente las células tumorales muestran resistencia a los fármacos debido a una alta expresión de P-gp la cual transporta de manera más eficiente compuestos hidrofóbicos que compuestos hidrofílicos. Esto impulsó el desarrollo de enlazadores hidrofílicos que generan metabolitos polares o cargados, lo cual mejora la potencia del fármaco en células con alta regulación de P-gp (148.)

La relevancia del enlazador se hizo evidente en el retiro comercial de Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg), el primer ADC en recibir aprobación para tratar una neoplasia y que mostró estar relacionado con efectos secundarios graves y muerte prematura. Una de las posibles causas que se relacionaron a este fracaso fue que el enlazador químico no era lo suficientemente estable y estaba liberando el fármaco antes de tiempo (195).

Los enlazadores se clasifican en dos categorías: escindibles y no escindibles.

Enlazadores escindibles

Su principal característica es que deben ser estables durante el tiempo que estén en circulación y liberar eficientemente el fármaco en su objetivo después de ser endocitado el ADC. Se clasifican de la siguiente forma (195,196):

- i) Enlazador ácido-lábil: este ligando se puede hidrolizar en el ambiente ácido de los endosomas (pH 5-6.5) o lisosomas (pH 4.5-5). Un ejemplo es la hidrazona.
- ii) Enlazador sensible a enzimas: este tipo de enlazador está conformado por péptidos sensibles a proteasas. Un ejemplo es el dipéptido valina-citrulina que puede escindirse por catepsina B.
- iii) Enlazador reducible: utilizan el poder reductor del glutatión. Un ejemplo son los enlaces disulfuro.

Enlazadores no escindibles

Este grupo tiene mayor estabilidad en circulación en comparación con los enlazadores escindibles y permanecen unidos a la carga citotóxica una vez que se degrada el ADC internalizado por la célula. Su uso puede incrementar la ventana terapéutica y reducir la toxicidad hacia células que no son objetivo (195). Posteriormente a la degradación del mAb por las proteasas en el lisosoma, solo un aminoácido –generalmente lisina o cisteína- queda unido al enlazador-citotóxico que es liberado en el citoplasma para llevar a cabo su efecto (151). Este tipo de enlazadores no son adecuados para potenciar el efecto del espectador inocente, ya que el complejo aminoácido-enlazador-citotóxico se encuentra cargado y por lo tanto no es capaz de cruzar la membrana lipídica de la célula tumoral (194). A la fecha el enlace tioéter es el más utilizado de este grupo (196).

Conjugación

El proceso convencional de conjugación entre enlazador y anticuerpo se basó inicialmente en la unión a través de lisinas o cisteínas que producen mezclas

heterogéneas de ADC cargados entre 0 y 8 moléculas de fármaco (197). En un anticuerpo existen aproximadamente 40 residuos de lisina en sitios accesibles -la mayoría en el dominio C_{H2}- lo que puede desestabilizar el anticuerpo y favorecer la agregación (199), además de obtener más de un millón de especies diferentes de posibles ADC (197). Por otro lado, la conjugación por cisteínas está limitada a los enlaces disulfuro que tras su reducción da un total de 8 grupos sulfhidrilo disponibles, generando más de cien especies diferentes de ADC (197).

Esta diversidad de especies no solo afecta las propiedades farmacocinéticas y la estabilidad del ADC (200), también pueden interferir con el reconocimiento entre el anticuerpo y su receptor (195). La forma en la que se están superando estas barreras es a través de la conjugación específica de sitio, la cual permite que un número conocido de enlazadores sean conjugados en sitios definidos del anticuerpo. Algunas de estas técnicas incluyen la conjugación a través de nuevos residuos de cisteína, conjugación a través de aminoácidos no naturales, conjugación a través de transglutaminasas, etc. (197).

8. ANTICUERPOS CONJUGADOS CONTRA EL CÁNCER

En la sección previa se describió como los tres componentes de un ADC contribuyen a formar el complejo que deberá superar el reto de disminuir la toxicidad y aumentar la eficacia en la terapia oncológica. Décadas de investigación han dado como resultado cuatro ADC aprobados para su comercialización por la FDA y la EMA para tratar el cáncer: gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg), brentuximab vedotin (Adcetris), trastuzumab

emtansina (Kadcyla) e inotuzumab ozogamicina (Besponsa). En la siguiente sección se describirán sus características generales, los resultados clínicos que se han obtenido hasta el momento y las reacciones adversas que han mostrado.

8.1 Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg)

Este ADC fue aprobado por primera vez en el año 2000, convirtiéndose en el primero de su clase en ser comercializado. Aunque sólo se mantuvo en el mercado durante diez años, en 2017 obtuvo de nueva cuenta la aprobación. Gemtuzumab ozogamicina está aprobado actualmente para el tratamiento en monoterapia o combinado con daunorubicina (DNR) y citarabina (AraC) en pacientes pediátricos (a partir de los 2 años en el caso de la FDA (201) y de los 15 años de edad por la EMA (202)) y adultos que padecen leucemia mieloide aguda (LMA) CD33 positiva. Gemtuzumab ozogamicina consiste en un mAb IgG4 humanizado anti-CD33 conjugado a *N*-acetil- γ -caliqueamicina a través de residuos de lisina del anticuerpo mediante un enlazador bifuncional. Esto significa que cuenta con dos sitios de escisión: el principal a partir de un enlace escindible de hidrazona y el segundo a través de un enlace disulfuro (146). En promedio cuenta de 2 a 3 moléculas de fármaco citotóxico por anticuerpo (Figura 22) (148).

Son diversas las hipótesis planteadas para explicar la poca eficacia y la alta toxicidad que llevaron al retiro durante la primera fase de su comercialización. Por un lado, se planteó que podría estar relacionada a la heterogeneidad en la cantidad de moléculas de fármacos unidas al anticuerpo, ya que el 50% del mismo tiene ligadas entre 1 y 8 moléculas del citotóxico mientras que el otro

50% contiene anticuerpo sin conjugar (148). Además, se ha demostrado que el citotóxico puede ser fácilmente transportado por bombas de eflujo (203). De hecho, la LMA está caracterizada por expresar comúnmente proteínas de resistencia múltiple a fármacos (MDR, por sus siglas en inglés), lo cual es un indicador predictivo de falla al tratamiento (204). Otra hipótesis es que la inestabilidad del enlace de hidrazona podría favorecer la liberación de la carga antes de llegar a su objetivo (205).

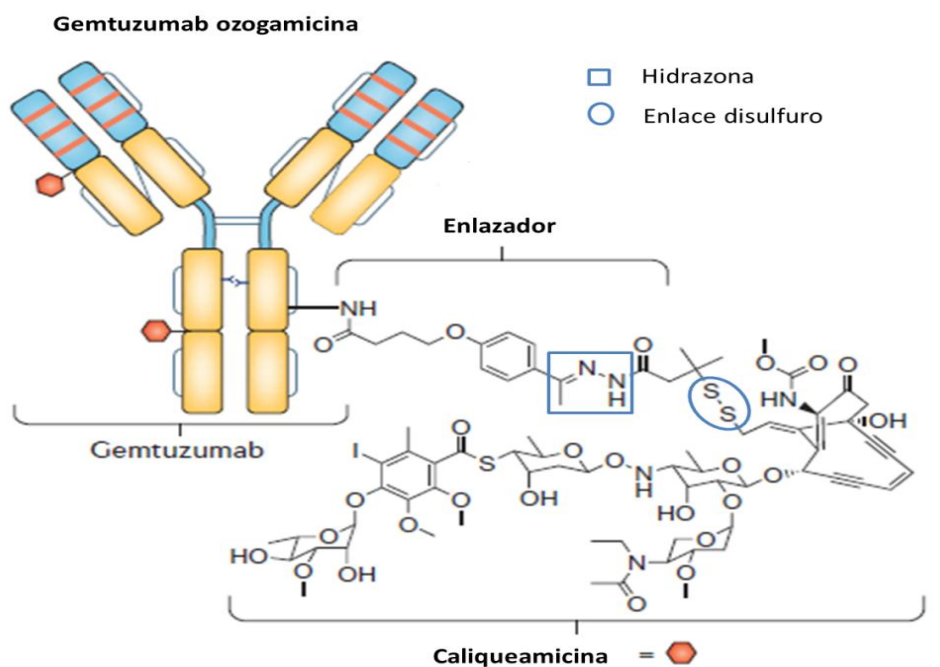


Figura 22. Estructura de Gemtuzumab ozogamicina [adaptado de (148)]

CD33 es una molécula de adhesión celular que pertenece a la superfamilia de lectinas de tipo Ig de unión a ácido siálico (Siglec, por sus siglas en inglés) (206). Es una glicoproteína transmembranal que se expresa en la superficie de células mieloides maduras e inmaduras normales y en aproximadamente el 85-90% de pacientes adultos y pediátricos con LMA. Se considera a un paciente

CD33 positivo cuando el antígeno se encuentra presente en al menos un 20-25% de las células neoplásicas (207). Estudios de citometría de flujo en células de LMA han mostrado una media de 10,380 moléculas de este antígeno por célula en la médula ósea y de 9,175 moléculas por célula en sangre periférica (208). Aunque su ligando natural y la función biológica adyacente a este receptor aún es desconocida, se ha validado como una molécula blanco efectiva en los ensayos clínicos.

Si bien es claro que un factor clave en el éxito de una terapia basada en ADC es la expresión aumentada del antígeno, diversos estudios han demostrado que no existe una correlación clara entre la expresión de CD33 y la respuesta a la terapia. Esto se debe a que existen dos mecanismos de internalización del anticuerpo: uno depende de la expresión de CD33 y ocurre a concentraciones bajas del ADC, mientras que el segundo es independiente de la expresión de CD33 ya que se lleva a cabo en células con capacidad endocítica. Este último mecanismo contribuye incluso a entender algunos de los efectos secundarios observados tras su administración (209).

Experiencia clínica

La LMA es la leucemia más común que afecta a la línea mieloide de las células hematopoyéticas. La mayoría de los pacientes con este padecimiento logran la remisión después de uno o dos ciclos de quimioterapia de inducción. No obstante, más de la mitad de los pacientes recae, razón por la cual se precisan nuevas estrategias de tratamiento (210). Debido a esto en el año 2000 Mylotarg recibió la aprobación acelerada de la FDA para el tratamiento de la LMA. Inicialmente fue indicado para pacientes CD33+ en recaída, con 60 años

o más y que no eran candidatos para otras quimioterapias. Sin embargo, debía demostrar en estudios posteriores su seguridad y eficacia para mantener la aprobación. Tras llevarse a cabo estos estudios confirmatorios, Mylotarg tuvo que ser retirado del mercado diez años después de su aprobación ya que los resultados obtenidos fueron poco satisfactorios y sobre todo perjudiciales para los pacientes, entre los que destacaba la muerte prematura.

El ensayo SWOG S0106 demostró la toxicidad de este ADC (211). En el estudio se evidenció que en el grupo tratado con quimioterapia estándar de inducción (DNR+AraC) y gemtuzumab ozogamicina la tasa de mortalidad era del 5.5% mientras que en el grupo tratado solo con quimioterapia de inducción era del 1.4%. Además del riesgo de mortalidad, el estudio demostró que no había una mejora significativa en la eficacia. Mientras que en el grupo tratado con DNR+AraC+ADC la respuesta completa (RC) fue del 69%, en el grupo tratado sólo con quimioterapia fue del 70%. En aquellos pacientes que habían alcanzado la RC se evaluó la supervivencia libre de recaída (SLR) a 5 años. El grupo que añadió el ADC al tratamiento tuvo una tasa de SLR del 43%, mientras que el grupo tratado con DNR+AraC la tasa fue del 42%. Aunque estos resultados llevaron a que fuera retirado del mercado en 2010 a petición de la FDA, Japón fue el único país que siguió comercializándolo (212).

A pesar de los resultados anteriormente obtenidos, se evaluó la posibilidad de que aún existiera un futuro en la clínica para este ADC. En consecuencia se planteó utilizar gemtuzumab ozogamicina en dosis fraccionadas más bajas y bajo un régimen distinto que permitiera la acumulación segura de una dosis mayor. El ensayo ALFA-0701 fue el encargado de llevar a cabo esta tarea:

utilizó una dosis de 3 mg/m² (la aprobación inicial sugería una dosis de 9 mg/m²) los días 1, 4 y 7 (en la aprobación inicial era cada 2 semanas) en combinación con DNR+AraC, lo cual dio resultados significativamente mejores. A los 2 años se evaluó la cantidad de pacientes que habían fracasado en la inducción, que habían tenido recaída o bien que habían fallecido. Cualquiera de estos eventos se consideró para calcular la supervivencia libre de eventos (SLE), misma que fue del 17.1% para el grupo tratado sólo con quimioterapia, mientras que en el grupo que adicionaba el ADC obtuvo una SLE del 40.8%. De igual forma la supervivencia global (SG) fue mejor en el grupo tratado con el ADC con un 53.2%, mientras que en el grupo control fue del 41.9% (213). Estos resultados contribuyeron a que en 2017 gemtuzumab ozogamicina recuperara la aprobación por la FDA y fuera aprobado por la EMA (214).

Por otra parte la seguridad y eficacia de Mylotarg empleado en monoterapia en pacientes pediátricos con LMA en recaída o refractario, está apoyado por un estudio realizado en 29 pacientes pediátricos donde se determinó que el perfil farmacocinético de gemtuzumab ozogamicina era similar al observado en adultos (201, 215). Más adelante, se confirmó en un estudio el beneficio de gemtuzumab ozogamicina en pacientes pediátricos al obtener una respuesta completa del 37% (216).

Seguridad y reacciones adversas

Entre las reacciones adversas más graves se incluyen la enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH), condición que se caracteriza por la obstrucción del flujo sanguíneo en los pequeños vasos del hígado y que puede llevar a la muerte (217). Cuando Mylotarg se aprobó por primera vez la FDA estimó que

la incidencia de EVOH era del 1%. Sin embargo, durante el periodo post-comercialización se observó que la incidencia es cercana al 10% (218). Por esta razón se deben vigilar estrechamente los valores de ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, así como síntomas de hepatomegalia y/o ascitis. Otras reacciones graves reportadas incluyen hemorragias, infecciones graves y síndrome de lisis tumoral (SLT). Los efectos secundarios comunes con Mylotarg incluyen fiebre, náuseas, infección, vómitos, hemorragia, mielosupresión, estreñimiento, erupción cutánea, dolor de cabeza y síntomas relacionados a la perfusión (201, 202, 213).

A mujeres en edad fértil se les recomienda evitar el embarazo, ya que los datos relativos al uso de gemtuzumab ozogamicina durante este periodo son escasos. En un estudio preclínico de toxicidad embriofetal se observó un menor peso corporal fetal, aumento de embriofetalidad, así como de anomalías morfológicas fetales. Por otra parte no se dispone de información relativa a la presencia del ADC o sus metabolitos en la leche materna, por lo que se sugiere suspender la lactancia a fin de evitar la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes (201, 202).

Finalmente, la tasa de incidencia de desarrollo de anticuerpos contra gemtuzumab ozogamicina tras su administración es muy baja (<1%), lo cual impide saber si hay una relación entre la presencia de estos anticuerpos y su eficacia y seguridad (202).

8.2 Brentuximab vedotina (Adcetris)

Este anticuerpo conjugado recibió la aprobación en 2011 y está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario

después de haber recibido un trasplante autólogo de células troncales o de haber recibido al menos dos tratamientos previos. También está indicado para tratar pacientes con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) en recaída o refractario, así como de linfoma cutáneo de células T (LCCT). En los tres casos es requisito que el paciente sea CD30 positivo (219, 220).

Brentuximab vedotina consiste en un mAb IgG1 quimérico anti-CD30 conjugado a MMAE a partir de los enlaces disulfuro de la región bisagra mediante un enlazador escindible de valina-citrulina que es sensible a la enzima Catepsina B (146, 203). En promedio tiene 4 moléculas de citotóxico ligado al anticuerpo y a diferencia del anterior ADC, en Adcetris alrededor del 5% del mAb no se encuentra conjugado (Figura 23) (148).

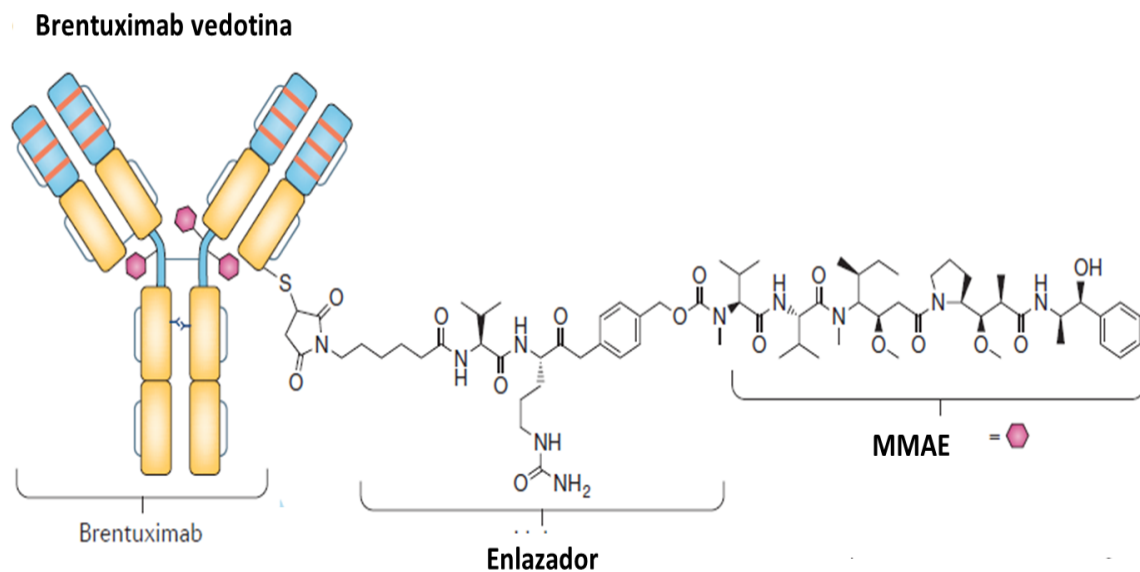


Figura 23. Estructura de Brentuximab vedotina [adaptado de (148)].

CD30 es una glicoproteína transmembranal que pertenece a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF). Su expresión está limitada

principalmente a linfocitos T y B activados, usualmente en tejidos linfoides pero no en sangre periférica. Sin embargo, es sobreexpresado en las células linfoides de la mayoría de pacientes con LH, LACG, entre otras enfermedades (221). CD30 además de ser un marcador de los linfocitos activados, tiene funciones pleiotrópicas y se ha relacionado con la regulación del ciclo celular y la apoptosis (222). En el LH la alteración en la actividad del factor de transcripción NF- κ B es una característica común en esta enfermedad y la señalización a través de CD30 contribuye como un mecanismo que conduce a la activación constitutiva de NF- κ B, lo cual favorece la proliferación de las células tumorales y evita su apoptosis (223). En los demás tipos de linfomas en los cuales está documentada la sobreexpresión de CD30, no ha podido establecerse la relevancia del antígeno en la patogénesis de los mismos (224).

La muerte celular causada por la entrega específica de MMAE en las células tumorales que expresan este receptor es el principal mecanismo de acción. Aunque *in vitro* se han descrito mecanismos adicionales como la fagocitosis (225), su papel parece no ser muy significativo debido a que CD30 es rápidamente internalizado después de la unión con el anticuerpo, razón por la cual no se alcanza a completar la activación de células efectoras (226). Además, como se mencionó en la sección de fármacos citotóxicos (ver sección 7.2.2), MMAE es capaz de producir el efecto de espectador inocente en células vecinas que no necesariamente expresan el antígeno en su superficie (227).

Experiencia clínica

La mayoría de pacientes con LH responden bien a la terapia convencional de primera línea; sin embargo, aproximadamente 10-15% de los pacientes en

estadio temprano y menos del 30% de pacientes con la enfermedad avanzada son refractarios o recidivantes. La terapia de segunda línea y el trasplante autólogo pueden curar alrededor del 40-50% de los pacientes que se encuentran en ese escenario (228). Adcetris representa la siguiente opción para casos en los que las estrategias terapéuticas de base no dan resultado.

La eficacia y seguridad de brentuximab vedotina en monoterapia se evaluó en un estudio pivotal en pacientes con LH en recaída o refractario, y que además habían recibido previamente un trasplante autólogo de células troncales. La tasa de respuesta global (TRG) al tratamiento con el ADC fue del 75% y la tasa de RC fue del 34%. La mediana de duración en aquellos pacientes que habían experimentado una RC fue de 20.5 meses (229). Los resultados de seguimiento a largo plazo del ensayo pivotal mostraron a los 5 años una supervivencia libre de progresión (SLP) del 22% y una SG del 41%. Además, en aquellos pacientes que habían alcanzado una RC, la SLP fue del 52% mientras que la SG del 64% (230).

Por otra parte en el estudio AETHERA se evaluó el papel de brentuximab vedotina frente a un placebo como opción terapéutica para evitar la recaída del paciente tras un trasplante autólogo de células troncales. Los resultados arrojaron una mediana de SLP de 42.9 meses para el grupo tratado con el ADC y de 24.1 meses para los pacientes que recibieron placebo (231).

Tomando en cuenta los resultados prometedores que los estudios estaban arrojando para el uso de brentuximab vedotina en monoterapia, un nuevo enfoque se centró en evaluar diversas combinaciones en pacientes recién diagnosticados con LH. Al inicio se investigó la posibilidad de emplear

brentuximab vedotina en combinación con el esquema ABVD (doxorrubicina + bleomicina + vinblastina + dacarbazina) o con el esquema AVD (el anterior sin bleomicina). Sin embargo, en el grupo tratado con el anticuerpo conjugado en combinación con el esquema ABVD el 44% de los pacientes experimentó toxicidad pulmonar, pero no así en el que se combinaba con AVD (232). Por esta razón los estudios posteriores siguieron utilizando el esquema AVD en combinación con brentuximab vedotina como posible estrategia para el LH.

El estudio ECHELON-1 comparó la eficacia de Adcetris administrado con el esquema AVD frente a un grupo que recibió el esquema ABVD. Los resultados a los dos años indicaron una SLP en el grupo tratado con el anticuerpo conjugado más AVD del 82.1% mientras que en el grupo tratado sólo con la quimioterapia ABVD fue del 77.2% (233). Estos resultados fueron suficientes para que en este año la FDA aprobara el uso de brentuximab vedotina en combinación con quimioterapia para tratar el LH. Sin embargo, la EMA todavía no autoriza su uso concomitante a quimioterapia.

Actualmente se evalúan diversos escenarios en los que brentuximab vedotina pueda involucrarse en otros esquemas (216). Un ejemplo es el estudio que se está llevando a cabo para comparar el uso de nivolumab en combinación con brentuximab vedotina. Como se mencionó en la sección 6.4, nivolumab está aprobado para emplearse en LH en recaída tras el uso de brentuximab vedotina y una combinación de los mismos podría convertirse en una alternativa a la terapia tradicional (234, 235).

En el caso del linfoma anaplásico de células grandes (LACG), aproximadamente la mitad de los pacientes recae después del tratamiento de primera línea (234).

La eficacia y seguridad de brentuximab vedotina como agente único en LACG se demostró en un estudio en pacientes con la enfermedad en recaída o refractarios. Los resultados arrojaron una TRG del 86%, con una tasa de RC del 57% (235). De los pacientes que alcanzaron una respuesta completa, la SLP a los 5 años fue del 57% (236).

El linfoma cutáneo de células T (LCCT) es raro, generalmente incurable y se asocia con una calidad de vida reducida en el paciente. La eficacia y seguridad de brentuximab vedotina en el LCCT se demostró en el ensayo ALCANZA, el cual comparó el ADC frente al tratamiento de elección del médico (metotrexato o bexaroteno) (237, 238). El ensayo evaluó la proporción de pacientes que logran una respuesta global que dura por lo menos 4 meses. La TRG en el grupo tratado con brentuximab vedotina fue del 56.3%, mientras que en el grupo tratado con quimioterapia fue del 12.5%. De igual forma se demostró un beneficio significativo en la SLP en el grupo tratado con brentuximab vedotina en comparación con el grupo tratado con la quimioterapia de elección del médico, dando una mediana de 16.7 meses frente a 3.5 meses respectivamente.

Seguridad y reacciones adversas

Está demostrado que la alteración de la función hepática y renal puede afectar significativamente la exposición tanto al ADC intacto como al fármaco liberado. Por esta razón es importante realizar un ajuste de dosis de acuerdo a lo recomendado por las fichas técnicas, ya que una mayor exposición al medicamento podría derivar en toxicidad no deseada (212, 219, 220).

MMAE es metabolizado a través de CYP3A4 y se ha demostrado que fuertes inhibidores de esta enzima (por ejemplo, ketoconazol) pueden aumentar la exposición de MMAE (239). Por esta razón es importante monitorear a los pacientes que reciben al mismo tiempo inhibidores de CYP3A4 y brentuximab vedotina, ya que puede aumentar la incidencia de algunos efectos adversos, como la neutropenia (219).

No se disponen de datos sobre el uso de brentuximab vedotina en mujeres embarazadas sin embargo, su administración en ratas gestantes causa toxicidad embriofetal, incluidas malformaciones congénitas. Por esta razón, no se recomienda su uso durante esta etapa debido al riesgo potencial para el feto. Tampoco se disponen de datos sobre si este ADC o sus metabolitos se excretan en la leche humana, por lo que no se puede excluir el riesgo para los lactantes. En el caso de los hombres se ha documentado toxicidad testicular y alteración en la fertilidad masculina (219, 220).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia son infecciones, neutropenia, neuropatía, náuseas, cansancio, diarrea, pirexia, tos, vómitos, reacciones relacionadas a la perfusión, prurito, disnea, y dolor abdominal. Por otra parte se ha documentado que hay una mayor incidencia de reacciones relacionadas a la perfusión en pacientes con anticuerpos anti-brentuximab vedotina. No obstante la presencia de estos anticuerpos contra el ADC no se encuentra relacionada con una reducción clínicamente significativa de las concentraciones séricas de Adcetris y tampoco afectó su eficacia (219, 220).

8.3 Trastuzumab emtansina (Kadcyla)

Este anticuerpo conjugado recibió la aprobación en 2013 y está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2+ localmente avanzado irreseccable o metastásico, que previamente han recibido ya sea por separado o en combinación el mAb trastuzumab y un taxano (240, 241). Trastuzumab emtansina consiste en un mAb IgG1 humanizado anti-HER2 conjugado a DM1 mediante un enlazador tioéter no escindible a partir de residuos de lisina. Generalmente tiene ligadas de 3 a 4 moléculas de citotóxico por anticuerpo y al igual que en brentuximab vedotina, alrededor del 5% del anticuerpo no se encuentra conjugado (Figura 24) (148).

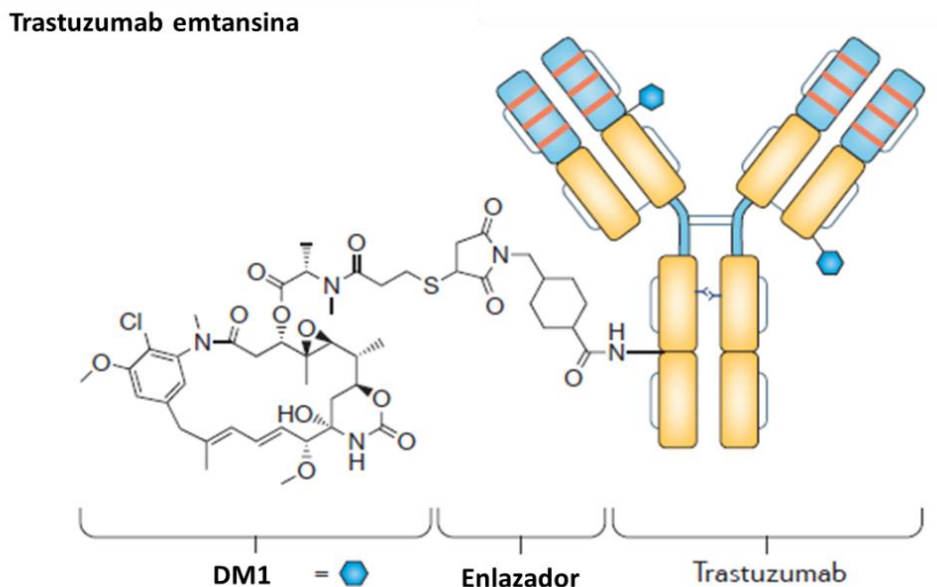


Figura 24. Estructura de trastuzumab emtansina [adaptado de (148)].

Como se mencionó anteriormente, para la elaboración de un ADC no es indispensable que el mAb tenga actividad por sí mismo, ya que su función es meramente acarreadora. Sin embargo, en el caso de trastuzumab había

detalles que resultaban de interés para ser tomado en cuenta. Por ejemplo, la sobreexpresión de HER2 en células tumorales (15) y su capacidad para internalizarse tras la unión del anticuerpo. Además ya era ampliamente conocida la farmacocinética del anticuerpo y las reacciones adversas que se podrían esperar (196).

Luego de llevarse a cabo varios estudios se demostró que tras la conjugación los mecanismos de acción propios del mAb sin conjugar -como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y el bloqueo en la señalización proliferativa- se mantenían en trastuzumab emtansina (242). Adicionalmente a estos mecanismos, el agente citotóxico DM1 lleva a cabo su efecto antitumoral en la célula a través de la despolimerización de los microtúbulos, mismo que corresponde al principal objetivo de este ADC. No obstante, recientemente se propuso que el efecto citotóxico de trastuzumab emtansina se ve afectado dependiendo de la concentración intracelular de DM1 que se acumula en las células cancerosas y del tiempo de exposición (243). Una concentración intracelular alta da como resultado una apoptosis relativamente rápida. Un nivel intracelular más bajo pero prolongado provocaría un deterioro en el tráfico intracelular mediado por microtúbulos y daría lugar a la catástrofe mitótica (proceso que resulta de una mitosis aberrante y generalmente precede a la muerte celular) (244, 245). Finalmente los niveles más bajos de DM1 intracelular conducen a una respuesta deficiente.

Por otra parte se ha descrito que trastuzumab emtansina tiene un limitado efecto del espectador inocente, debido a que la forma activa liberada es el subproducto lisina-enlazador-emtansina que a causa de la carga del

aminoácido no atraviesa la membrana celular y es menos susceptible al eflujo por P-gp (203, 246).

Experiencia clínica

La eficacia y seguridad de Kadcyła se evaluó en el estudio pivotal EMILIA en pacientes con cáncer de mama HER2+ localmente avanzado irreseccable o metastásico y que habían recibido previamente tratamiento con un taxano y Herceptin. El grupo con el cual se comparó la eficacia recibió capecitabina en combinación con lapatinib (247). Los resultados arrojaron una mediana en la SLP de 9.6 meses en el grupo tratado con trastuzumab emtansina mientras que en el grupo comparativo fue de 6.4 meses. Por otra parte la TRG fue del 43.6% con el ADC frente al 30.8% con el grupo comparativo y la mediana en la SG fue de 30.6 y 25.1 meses respectivamente. Además, las reacciones adversas fueron mejor toleradas en el grupo tratado con el ADC. Los resultados de este estudio resultaron suficientes para que recibiera la aprobación de la FDA y EMA.

No obstante, los estudios continúan en búsqueda de mejores esquemas que favorezcan una mejor respuesta en el paciente. Un ejemplo corresponde al estudio TH3RESA que evaluó a pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico y previamente tratados con 2 o más terapias anti-HER2 (248). En el estudio fueron asignados aleatoriamente a recibir trastuzumab emtansina o un tratamiento de tercera línea a elección del médico tratante. La SLP fue significativamente mejor en el grupo tratado con el ADC ya que se obtuvo una mediana de 6.2 meses mientras que en el grupo control fue de 3.3 meses (248). El beneficio se observó de igual forma en la SG para el grupo tratado

con trastuzumab emtansina ya que la mediana fue de 22.7 meses mientras que en el grupo comparativo fue de 15.8 meses (249). Además, de igual forma las reacciones adversas fueron mejor toleradas en el grupo tratado con el ADC.

Este estudio revela además un dato de interés relacionado con la resistencia al anticuerpo trastuzumab. Como se mencionó anteriormente una de las principales preocupaciones en torno a la resistencia de trastuzumab se basaba en que los resultados de algunos estudios indicaban que posterior al tratamiento con Herceptin, las células cancerígenas podrían perder la expresión de HER2. Esto en consecuencia haría al paciente resistente a otras terapias dirigidas contra este antígeno. Sin embargo, los resultados favorecedores del estudio TH3RESA indican que en al menos una parte considerable de pacientes parece no está sucediendo esto (250).

A pesar de que se ha demostrado el beneficio clínico de trastuzumab emtansina, recientemente se publicaron los resultados del estudio MARIANNE llevado a cabo en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+ que no habían recibido tratamiento previo (251). En el estudio se evaluaría si trastuzumab emtansina podría utilizarse como tratamiento de primera línea. Se formaron tres grupos de estudio: el primero recibió trastuzumab en combinación con algún taxano, el segundo empleó trastuzumab emtansina en combinación con un placebo y el último empleó trastuzumab emtansina en combinación con pertuzumab (un mAb anti-HER2 que reconoce un epítipo distinto al de trastuzumab). Los resultados obtenidos en los grupos que emplearon trastuzumab emtansina no demostraron una eficacia superior o

inferior al grupo control. A pesar de estos resultados, la calidad de vida se mantuvo durante más tiempo y las interrupciones del tratamiento como resultado de la toxicidad se produjeron con menor frecuencia en los grupos que emplearon el ADC.

A pesar de los resultados favorables observados en estudios como EMILIA y TH3RESA, la mayoría de los pacientes tratados con trastuzumab emtansina avanzan en la enfermedad y algunos pacientes HER2+ tienen incluso una respuesta mínima o nula (243). Los mecanismos de resistencia aún no se comprenden por completo, pero pueden estar involucrados los mecanismos inherentes a trastuzumab que fueron descritos en la sección 6.3. Además, en modelos preclínicos *in vivo* la eficacia ha mostrado dependencia de la masa tumoral (los de mayor masa mostraban mayor resistencia) (245). Incluso, el efecto de Kadcylla puede verse afectado por una internalización ineficiente, una degradación lisosomal reducida o por la acción de endosomas de reciclaje que regresan a la membrana celular el complejo HER2-ADC en las células cancerosas (243).

No obstante, es continuo el desarrollo de ensayos clínicos para evaluar el uso de trastuzumab emtansina en combinación con otros regímenes para mejorar la terapia contra el cáncer de mama. Incluso existen estudios dirigidos a evaluar el uso de este ADC en cáncer gástrico o en cáncer de pulmón no microcítico (252).

Seguridad y reacciones adversas

Estudios *in vitro* indican que DM1 es metabolizado principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP3A5. Aunque no se han realizado estudios

específicos de interacciones, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 durante el tratamiento con trastuzumab emtansina a fin de evitar un incremento en la exposición y toxicidad de DM1 (240, 241).

Aunque no existen datos relativos al uso de trastuzumab emtansina en mujeres embarazadas, se recomienda no utilizarlo durante esta etapa. Esto debido a que como se describió en la sección de *Seguridad y reacciones adversas* del mAb (ver sección 6.3), puede causar daño o muerte fetal cuando se administra a mujeres gestantes. Por otra parte, estudios realizados en animales con maitansina sugieren que es previsible que DM1 sea teratogénico y potencialmente embriotóxico. De igual forma se desconoce si trastuzumab emtansina se excreta en la leche materna, por lo que se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento y hasta 7 meses después de haberlo terminado, a fin de evitar reacciones adversas graves en los niños lactantes (240, 241).

Los efectos adversos más comunes son fatiga, elevación de transaminasas, náuseas, dolor musculoesquelético, trombocitopenia, hemorragia, vómitos, anemia y constipación, que en su mayoría pueden ser fácilmente controladas (253). Aunque es relativamente raro puede presentarse falla hepática. La trombocitopenia suele ser la reacción adversa más grave y la que limita generalmente la dosis (246). Ambas situaciones pueden monitorearse mediante pruebas de función hepática y cuantificación de plaquetas respectivamente (252).

Como se mencionó anteriormente la reacción adversa más grave y frecuente es la toxicidad cardíaca en pacientes que emplean Herceptin, razón por la cual

se esperaba un escenario similar en los pacientes que emplearan Kadcyła. Aunque los ensayos clínicos sugerían un riesgo más bajo de cardiotoxicidad (246), los datos recabados post-comercialización han mostrado que los pacientes tratados con trastuzumab emtansina tienen mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda. Por esta razón se recomienda valorar la función cardíaca antes y durante el tratamiento (253).

Una reacción adversa frecuentemente observada en la quimioterapia con un mecanismo de acción dirigido a microtúbulos es la alopecia. Esta reacción ha sido reportada muy raramente en pacientes que reciben Kadcyła, lo cual refleja la especificidad de la terapia con el ADC que minimiza la toxicidad sistémica (254).

Por su naturaleza proteica existe el potencial de que se produzca una respuesta inmune contra trastuzumab emtansina. Si bien alrededor del 5% de los pacientes tienden a producir anticuerpos anti-ADC, el impacto clínico parece ser insignificante y no afectar la eficacia (252).

8.4 Inotuzumab ozogamicina (Besponsa)

Este anticuerpo conjugado recibió la aprobación en 2017 y está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B. Los pacientes deben ser recidivantes o refractarios y ser positivos para el antígeno CD22 (255, 256).

Inotuzumab ozogamicina consiste en un mAb IgG4 humanizado anti-CD22 conjugado a *N*-acetil- γ -caliqueamicina a través de residuos de lisina del anticuerpo mediante un enlazador bifuncional igual al que se emplea en Mylotarg (Figura 22) (257). Aunque en gemtuzumab ozogamicina la

inestabilidad del enlazador es una de las causas que se atribuyen a la toxicidad del ADC, en Bespona parece ser más estable en la circulación sistémica (195). La mayoría de los anticuerpos en Bespona poseen entre 5 y 7 moléculas del citotóxico y menos del 10% del mAb se encuentra en su forma no conjugada, el cual cabe mencionar no tiene actividad antitumoral por sí solo (165). Asimismo, al igual que en gemtuzumab ozogamicina el efecto citotóxico es inversamente proporcional a la presencia de P-gp en la célula (258).

CD22 es una glicoproteína transmembranal de los linfocitos B que pertenece a la superfamilia de lectinas de tipo Ig de unión a ácido siálico (Siglec, por sus siglas en inglés) (259). Si bien la función de este receptor no es aún del todo clara, se cree que se encarga de mediar interacciones con otras células y que participa en la activación y regulación de linfocitos B normales. Cuenta con la ventaja de internalizarse rápidamente tras la unión del anticuerpo, de ser degradado en los lisosomas y además de no ser reciclado a la superficie celular (260). CD22 se sobreexpresa en la mayoría de neoplasias malignas de células B, en el caso de la LLA es detectada en más del 90% de los pacientes con esta enfermedad (261). Se considera a un paciente con LLA CD22+ cuando el antígeno es sobreexpresado en al menos el 20% de las células malignas (262).

Experiencia clínica

La leucemia linfocítica aguda es un tipo de cáncer que generalmente afecta a la población pediátrica. En adultos representa alrededor del 20% de las leucemias y de esas aproximadamente el 75% afecta a los linfocitos B (263). El tratamiento estándar actual para pacientes con LLA es la quimioterapia

múltiple seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos o bien de quimioterapia de consolidación. La mayoría de los pacientes adultos tienden a alcanzar la remisión completa. Sin embargo, la quimioterapia múltiple está asociada con una toxicidad significativa y se ha documentado que a largo plazo los pacientes tienden a recaer (261, 263). El pronóstico para pacientes con LLA en recidiva o que son resistentes a la quimioterapia es poco alentador, ya que la tasa de SG a los 5 años a partir de la recaída es apenas del 7% (264). Debido a estos resultados los esfuerzos se han dirigido al desarrollo de inmunoterapias que aprovechen la expresión de antígenos específicos de las células malignas en la LLA.

La seguridad y eficacia de Besponsa se evaluó en el ensayo INO-VATE ALL que incluyó a pacientes con LLA CD22+ recidivante o refractaria, que habían recibido 1 o 2 regímenes previos de tratamiento. Se formaron dos grupos de estudio: uno recibió inotuzumab ozogamicina y el segundo recibió quimioterapia de elección por el médico tratante (265). Los resultados obtenidos mostraron un beneficio clínico significativamente más alto en la supervivencia del grupo tratado con el ADC. Por ejemplo, en el grupo que recibió Besponsa se obtuvo una remisión completa del 80.7%, mientras que el grupo que recibió el tratamiento estándar fue del 29.4%. La duración de la remisión fue igualmente más larga con una mediana de 4.6 meses frente a 3.1 meses, respectivamente. Además, se evaluó la SG a los 2 años y se obtuvo una tasa del 23% en el grupo que recibió inotuzumab ozogamicina frente al 10% del grupo control. Incluso más pacientes en el grupo tratado con el ADC pudieron ser sometidos posteriormente a un trasplante de progenitores

hematopoyéticos en comparación con el grupo evaluado con el tratamiento estándar (41% vs. 11%, respectivamente).

Además, también se han aplicado cuestionarios a los pacientes para medir el impacto en su calidad de vida. Los resultados han demostrado que aquellos pacientes que reciben inotuzumab ozogamicina tienen una mejor calidad de vida e incluso una estadía menor en el hospital en comparación con los que reciben el tratamiento estándar (266, 267).

Debido a estos resultados satisfactorios, actualmente están en marcha ensayos clínicos destinados a evaluar el posible beneficio clínico de utilizar Besponsa en la población pediátrica con LLA o bien en combinación con quimioterapia para pacientes adultos. Un ejemplo es un estudio que administró a pacientes con LLA CD22+ quimioterapia múltiple (ciclofosfamida + metotrexato + citarabina) en combinación con inotuzumab ozogamicina (268). Aunque los resultados mostraron que esta combinación parece ser segura y efectiva, se necesitan más estudios que confirmen y/o mejoren el esquema propuesto. No obstante, cabe señalar que el 44% de los pacientes lograron ser sometidos posteriormente a un trasplante de médula ósea, lo cual demuestra lo significativo que puede ser Besponsa como terapia previa al trasplante.

A pesar de lo prometedor que ha resultado este anticuerpo conjugado para la LLA, un estudio encaminado a demostrar la eficacia en el tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH) CD22+ tuvo que finalizar antes de tiempo. Previo a la realización de este estudio, ensayos clínicos habían demostrado una seguridad manejable y una eficacia prometedora de Besposa en monoterapia (269) o bien, en combinación con rituximab (cuando el LNH también era

CD20+) (270). Dada la evidencia, se propuso el estudio comparativo entre rituximab + inotuzumab ozogamicina, frente a rituximab + bendamustina o rituximab + gemcitabina (271). Sin embargo, el estudio tuvo que finalizarse antes de tiempo, ya que una evaluación intermedia determinó que no se cumpliría el objetivo de demostrar una SG mejorada con el anticuerpo conjugado. No obstante, la propuesta de combinar inotuzumab ozogamicina con diferentes tipos de quimioterapia para el tratamiento de LNH se mantiene vigente y a la fecha hay varios estudios clínicos que evalúan diversas combinaciones (272).

Seguridad y reacciones adversas

Se ha notificado que los ADC que contienen caliqueamicina se han asociado con una mayor incidencia de enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH) e inotuzumab ozogamicina no es la excepción. La enfermedad es potencialmente mortal y se presenta con mayor frecuencia en los pacientes que se someten a un trasplante. Por lo tanto, se sugiere una cuidadosa evaluación a los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y al igual que con Mylotarg, mantener un constante monitoreo de los signos y síntomas que puedan indicar un posible daño hepático (273).

Aunque no se han realizado estudios clínicos formales de interacción farmacológica, los datos recabados *in vitro* muestran que es poco probable que la administración concomitante de Besponsa con inhibidores o inductores del citocromo P450 afecte la actividad de *N*-acetil- γ -caliqueamicina (255, 256). Por otra parte, alrededor del 3% de los pacientes dan positivo para anticuerpos

contra Bespona pero aún se desconoce si éstos tienen algún impacto sobre la eficacia y seguridad de inotuzumab ozogamicina (263).

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas mientras reciben Bespona. Aunque no hay datos relativos al uso del ADC en mujeres gestantes, los hallazgos preclínicos indican que puede producir daño embriofetal. Tampoco se disponen de datos relativos a la presencia del anticuerpo o de metabolitos en la leche materna y sus posibles efectos sobre el lactante. Sin embargo, se sugiere interrumpir la lactancia durante al menos 2 meses después de la última dosis a fin de evitar reacciones adversas en los lactantes (255, 256).

Otras reacciones adversas comunes son trombocitopenia, neutropenia, infecciones, anemia, fatiga, hemorragia, pirexia, náusea, dolor de cabeza, neutropenia febril, incremento de las transaminasas, dolor abdominal, reacciones relacionadas con la perfusión y síndrome de lisis tumoral (SLT). En general, la gravedad de los efectos adversos se puede mitigar con medidas preventivas y un diagnóstico oportuno (263, 273).

9. ANTICUERPOS CONJUGADOS CONTRA EL CÁNCER A FUTURO

Los anticuerpos conjugados están destinados a seguir desarrollándose científica y tecnológicamente, por lo vanguardista en su propuesta y la importancia clínica que representa cuando alcanzan su objetivo. Aproximadamente 200 anticuerpos conjugados a fármacos han sido desarrollados en el área oncológica y de ellos más de 65 se encuentran actualmente en etapas de evaluación clínica. Si bien algunos están cercanos a

recibir en los próximos meses la aprobación, existen otros cuyo estudio está pausado por no demostrar resultados favorecedores (274, 275).

Algunos de los anticuerpos que se encuentran en ensayos clínicos avanzados son los siguientes:

I) Vadastuximab talirina. Es un anticuerpo anti-CD33 que emplea la conjugación específica de sitio para unir sólo dos moléculas de pirrolobenzodiazepina. La mielosupresión es la principal toxicidad que limita la dosis (276). Aunque en estudios previos se había obtenido una tasa de remisión completa del 70% en pacientes con LMA, tuvo que suspenderse el ensayo que estaba dirigido para obtener la aprobación debido a problemas de toxicidad (277). Se están analizando los datos con la FDA para evaluar el destino de este ADC.

II) Anetumab ravtansina. Es un anticuerpo anti-mesotelina conjugado al maitansinoide DM4 a través de un enlazador escindible (278). El estudio destinado a su aprobación para tratar el mesotelioma no cumplió con el objetivo primario de demostrar una mejora en la SLP. No obstante, la evaluación continúa para estudiar el ADC en monoterapia o en combinación para diferentes tumores sólidos avanzados (279).

III) Mirvetuximab soravtansina. Es un anticuerpo anti-receptor de folato (RF) que utiliza un enlazador escindible para conjugar DM4. El RF se sobreexpresa en el cáncer de ovario, de endometrio y en adenocarcinoma de pulmón. Actualmente está en marcha el estudio pivotal que evaluará su seguridad y eficacia en pacientes con cáncer de ovario en comparación con la quimioterapia estándar (280).

IV) Rovalpituzumab tesirina. Es un anticuerpo anti-DLL3 conjugado a un dímero de pirrolobenzodiazepina. DLL3 es una proteína que se expresa en la superficie de algunas células tumorales, como lo es el cáncer de pulmón microcítico (CPM) y el cáncer neuroendocrino de células grandes. Actualmente se encuentra en marcha el estudio clínico pivotal que evalúa pacientes con CPM (281).

V) Sacituzumab govitecan. Es un anticuerpo anti-Trop2 que se encuentra conjugado al metabolito SN38, el cual es un inhibidor de la topoisomerasa. El antígeno Trop2 es expresado en muchos tipos de cáncer como el de mama, pulmón, páncreas, colorrectal y cervical. La actividad antitumoral que muestra es prometedora y los efectos secundarios han demostrado ser manejables (282).

Si bien la mayoría de los estudios clínicos actuales buscan generar respaldo en el uso de los ADC como agentes únicos, los efectos adversos en su mayoría manejables para varios ADC sugieren que pueden emplearse en combinación con otros agentes con el objetivo de mejorar los resultados en el tratamiento contra el cáncer (272).

Por otra parte están en marcha diferentes propuestas en el diseño de ADC que rompen con el esquema tradicional. Por ejemplo, se están explorando propuestas en las que se utilizan anticuerpos que reconocen dos antígenos diferentes al mismo tiempo (bienespecíficos). Este modelo se está estudiando para aumentar la eficacia de anticuerpos conjugados que ya se encuentran aprobados. Como se mencionó en este trabajo, trastuzumab emtansina debe

unirse a HER2 para poder entregar el agente citotóxico en la célula tumoral. Sin embargo, el reciclaje significativo de HER2 a la superficie celular impide que el ADC pueda liberarse eficientemente en los lisosomas. En estudios recientes, se han elaborado anticuerpos biespecíficos en los que un brazo de la región Fab se une a HER2 y el otro brazo se une a APLP2, una proteína de la superficie celular que viaja directamente a los lisosomas después de la endocitosis. Los ensayos con este anticuerpo biespecífico han mostrado que la internalización de HER2 aumenta significativamente y los niveles de muerte celular también se ven favorecidos, lo cual podría traducirse en un aumento en la eficacia. No obstante los estudios continúan, ya que la proteína empleada se encuentra en varios tejidos no tumorales y sin duda la toxicidad en un modelo clínico sería muy elevada (283).

Otras propuestas emplean como acarreador sólo la región Fab del anticuerpo o incluso los anticuerpos de cadena sencilla (scFv) que tienen mejor accesibilidad del objetivo (284). Otro cambio en el esquema tradicional es la elaboración de ADC que eluden el “requisito” de internalización para la entrega del citotóxico y en su lugar aprovechan el microambiente tumoral para poder liberar el fármaco. Un ejemplo es un ADC anti-fibronectina que utiliza un enlazador susceptible al entorno reductor del intersticio tumoral y libera el citotóxico DM1 sin necesidad de internalización (285).

Si bien actualmente dos tercios de los ADC que se encuentran en ensayos clínicos utilizan agentes antimetabólicos como carga citotóxica, se ha observado una tendencia a la baja en el uso de estas moléculas. Una de las razones que se atribuyen es que alrededor del 40% de los ADC que han ingresado a

estudios clínicos con algún antimitótico como carga citotóxica han tenido que ser descontinuados y la falta de eficacia se relaciona como posible causa. (286). En consecuencia, los ADC futuros están en búsqueda de cargas útiles de mayor potencia y/o con mecanismos de acción distintos, como la α -amanitina que inhibe a la RNA polimerasa II (284) o la criptoficina que inhibe la formación de microtúbulos pero con mayor potencia que MMAE y que DM1 (287).

De igual forma la investigación en la conjugación específica de sitio y en el perfeccionamiento de los enlazadores se mantiene vigente. Una de las propuestas que se están explorando es la integración de enlazadores ramificados que permiten cargar múltiples moléculas citotóxicas. Esta técnica aumentaría la cantidad de fármaco conjugado al anticuerpo y reduciría las modificaciones químicas o enzimáticas al mismo (288).

10. DISCUSIÓN

Sin duda los anticuerpos monoclonales y recientemente los anticuerpos conjugados a fármacos se han convertido en una terapia biológica revolucionaria en el campo de la oncología médica. Sin embargo, desde el año 2000 que se aprobó el primer anticuerpo conjugado a fármaco hasta septiembre de 2018, sólo cuatro terapias en total han sido aprobadas por las dos principales agencias reguladoras de medicamentos en el mundo. Son casi 20 años los que han transcurrido durante este tiempo. Las lecciones que se han aprendido y el conocimiento que se ha generado desde entonces han resultado esenciales para el perfeccionamiento en cada uno de los

componentes y en el desarrollo de nuevos ADC. No obstante, algunos especialistas consideran que todavía no alcanzan su máximo potencial (286).

Evidentemente, los hechos que más se relacionan con este limitado éxito son la ausencia de beneficio clínico como resultado de una incapacidad para indicar dosis más altas y la presencia de toxicidades fuera del objetivo. Aunque están diseñados para dirigirse específicamente a las células cancerosas, de acuerdo con la información recopilada es posible encontrar con frecuencia toxicidades sistémicas inespecíficas tales como trombocitopenia, neutropenia, hepatotoxicidad, neuropatía, etc. Este tipo de toxicidades con frecuencia limitan la dosis máxima tolerada. Por ejemplo, en la mayoría de los estudios preclínicos se observa una respuesta terapéutica óptima en un rango entre los 10-15 mg/kg y que concuerda con las dosis clínicas típicas para mAbs no conjugados. Sin embargo, en pruebas clínicas el rango disminuye drásticamente a un aproximado entre los 0.05-3.5 mg/kg a causa de las toxicidades (289). Si se logra controlarlas es probable que la dosis máxima tolerada aumente y tal vez ese aumento podría contribuir a mejorar la eficacia.

Existen diversas teorías que buscan explicar los mecanismos que llevan a que un ADC se vea restringido en su dosis por la presencia de estas toxicidades limitantes. Por una parte existe el riesgo de que las células normales expresen el antígeno objetivo e internalicen el ADC. Por otro lado, las células normales también podrían tener el potencial de captar el ADC de forma independiente al antígeno. Además, el citotóxico también puede difundirse en células sanas cuando es liberado del ADC en circulación o de aquellas células que internalizaron el ADC y lo procesaron (Figura 25).

Sin duda, para minimizar los mecanismos previamente descritos se consideran como puntos clave en el diseño de un ADC la naturaleza del antígeno, las propiedades del anticuerpo, la potencia del citotóxico y la estabilidad del enlazador. Este último se considera por muchos como el componente crítico que puede marcar la diferencia entre una eficacia óptima o una toxicidad limitante (195). Su importancia ha crecido al grado que de él dependen características como aumentar la solubilidad, mantener la potencia del citotóxico o aumentar la relación de moléculas unidas al anticuerpo. Además en base a su diseño se pueden planear estrategias que permitan superar la resistencia dependiente de la P-gp, disminuir la toxicidad, aumentar el efecto de espectador inocente o bien limitarlo (148).

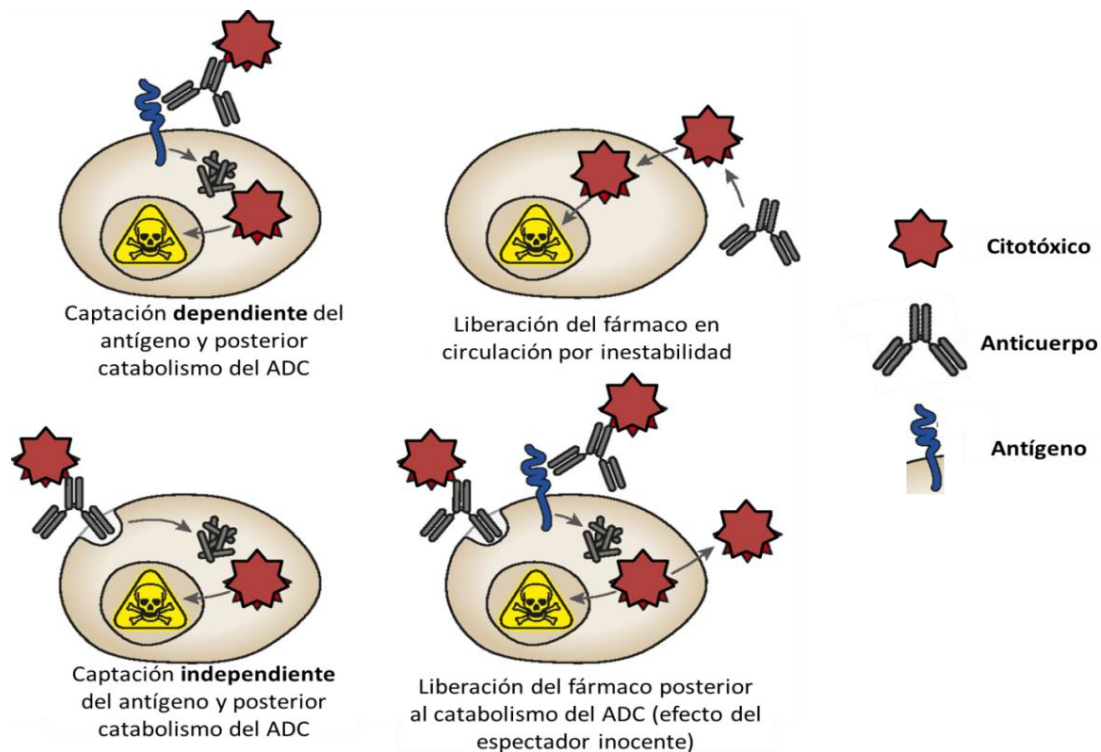


Figura 25. Posibles mecanismos de toxicidad de un ADC [adaptado de (177)]

Como se mencionó durante el desarrollo de este trabajo, la elección del anticuerpo para usar como ADC no incluye que tenga actividad por sí mismo y/o que haya sido aprobado previamente como anticuerpo monoclonal. El caso de trastuzumab que había demostrado éxito clínico resultó ser una opción de interés para el desarrollo de trastuzumab emtansina cuya eficacia ha sido demostrada. No obstante, existen otros que también están resultando de interés para ser tomados en cuenta en la elaboración de un ADC.

De los anticuerpos monoclonales descritos, rituximab es el que actualmente se está empleando como acarreador de MMAE a través de un enlazador valina-citrulina. Hasta el momento, estudios *in vitro* han demostrado el potencial del conjugado para inhibir la proliferación de células CD20+ (290). El empleo de anticuerpos monoclonales ya conocidos puede ayudar a mejorar su actividad terapéutica. Además se cuenta con la ventaja de conocer mejor su comportamiento por la experiencia clínica previa, se pueden pronosticar las posibles reacciones adversas y los posibles mecanismos de resistencia que pueden afectar.

A pesar de que como se ha mencionado persisten efectos adversos que afectan tejidos que no forman parte del objetivo, la incidencia y gravedad de los mismos son menores en comparación con la quimioterapia (291). Además, como se ha logrado demostrar en diversos estudios, la calidad de vida de los pacientes tiende a ser mejor e incluso su estadía en los hospitales disminuye. Sin duda, estos resultados demuestran que se va por el camino correcto hacia el objetivo para cual han sido diseñados. Adicionalmente dichos resultados están contribuyendo a la aprobación de regímenes para usar ADC en combinación con quimioterapia y

existen múltiples estudios clínicos en marcha que evalúan esta posibilidad. Por ejemplo, tenemos a brentuximab vedotina que recibió la aprobación de la FDA para ser utilizado en combinación con quimioterapia para tratar el LH.

No obstante, estos regímenes terapéuticos son dualistas en su propuesta ya que se está agregando la toxicidad de la quimioterapia a una terapia diseñada para minimizar esa toxicidad. Sin embargo, el éxito en algunas combinaciones demuestra que a pesar de lo contradictorio que puede resultar dicha combinación, al final el paciente puede obtener un resultado a su favor que le brinde mayor tiempo de supervivencia. Cabe mencionar que la combinación de anticuerpos conjugados con otros tipos de inmunoterapia, en especial con inhibidores en puntos de control inmunitario (por ej., nivolumab) es una de las que mayor interés está generando por el efecto antitumoral mejorado y sostenido que se ha obtenido en estudios preclínicos (235, 292).

Por otra parte, un problema que parece tener cada vez mayor relevancia clínica es la resistencia a la terapia basada en ADC. Los mecanismos que pueden llevar a este escenario son múltiples y varían de acuerdo con el antígeno y el tipo de cáncer que se presente. Sin embargo, la presencia de proteínas de resistencia múltiple a fármacos y en especial la P-gp es el fenotipo que se detecta con mayor frecuencia en la práctica clínica y desde hace ya varios años la relación entre la expresión del transportador con la deficiencia en la eficacia ha sido reconocida en varios tipos de cáncer (293). Aunque en algunos tipos de cáncer existe una modulación al alza de esta proteína, nuevos estudios se están enfocando en esta problemática. Por ejemplo, sacituzumab govitecan es un ADC que tras combinarse con inhibidores de proteínas MDR logró restablecer la toxicidad del citotóxico. De

lograrse estandarizar la administración de estos inhibidores en combinación con ADC susceptibles a transportadores de eflujo, podría regularse una parte importante de la resistencia a los ADC y contribuir al aumento de la eficacia (294). Otra estrategia se basa en el desarrollo de nuevos fármacos que sean sustratos deficientes para los transportadores de eflujo, o bien a través de enlazadores que pueden hacer a la molécula citotóxica más hidrofílica y por ende menos susceptible al flujo de salida. Este tipo de resistencia en particular resulta en uno de los puntos clave que diferencia a la terapia con anticuerpos monoclonales de la basada en anticuerpos conjugados a fármacos, ya que la complejidad y naturaleza de los componentes de un ADC aumenta la probabilidad de que el paciente se vuelva resistente.

Es importante recalcar que los requisitos y las consideraciones para elegir a los pacientes que se consideren como candidatos óptimos para recibir tratamiento con anticuerpos conjugados son mayores a los que se necesitan en la terapia con anticuerpos monoclonales. Entre los que destacan están la función hepática y renal dependiendo del citotóxico que se emplea, ya que puede verse afectada significativamente la actividad del anticuerpo conjugado cuando la función en alguno de estos órganos se encuentra deteriorada o bien cuando existe predisposición a desarrollar algún tipo de toxicidad. De acuerdo con lo recapitulado, la concentración del citotóxico de brentuximab vedotina se ha encontrado en pacientes con insuficiencia renal grave hasta 2 veces más alta que en pacientes con función renal normal (212). Otro ejemplo es el caso observado con gemtuzumab e inotuzumab ozogamicina cuya molécula citotóxica parece ser el común denominador en los casos de toxicidad hepática que se han presentado,

razón por la cual se recomienda evaluar la función hepática antes de recibir alguno de ellos.

Si bien la terapia con anticuerpos conjugados representa un gran avance en la oncología médica, su limitado éxito impide por el momento que se convierta en una terapia que reemplace por completo a las anteriores. Tan solo el caso de brentuximab vedotina muestra el potencial que podría tener a futuro este tipo de terapia biológica. Esto debido a que tras los resultados favorables obtenidos en combinación con el esquema quimioterapéutico AVD, se ha propuesto que podría omitirse la radioterapia cuya administración resulta indispensable en el esquema tradicional. Esto resulta alentador, ya que el uso de la radioterapia ha sido cuestionado debido a la presencia de toxicidades tardías tales como neoplasias de origen distinto y eventos cardiovasculares que pueden derivar en la muerte del paciente (228).

Resta seguir evaluando cada aspecto de la enfermedad neoplásica que pueda contribuir a la elaboración de un ADC que lleve a cabo su efecto con la mayor potencia y especificidad posibles.

11. CONCLUSIONES

Los anticuerpos monoclonales marcaron el inicio de una nueva etapa en la lucha contra el cáncer y brindaron la pauta para la elaboración de anticuerpos conjugados a fármacos, una nueva terapia biológica destinada a mejorar las oportunidades de supervivencia y la calidad de vida.

El éxito terapéutico de los próximos anticuerpos conjugados a fármacos que se desarrollen contra el cáncer dependerá principalmente de los siguientes factores:

- de la elección adecuada del antígeno objetivo
- de un aumento en la potencia de la carga citotóxica
- de una mejora en las propiedades del enlazador
- de una reducción en la resistencia al citotóxico

Desarrollar soluciones oportunas que aborden estos problemas permitirá que los ADC desempeñen un papel más significativo como terapias biológicas contra el cáncer y que se aprovechen las lecciones aprendidas durante las casi dos décadas que llevan en uso.

12. REFERENCIAS

- (1) Graña, A. (Julio de 2015). Breve evolución histórica del cáncer. *Carcinos*, 5(1), 26-31.
- (2) Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>, Consultado [01 Oct 2018].
- (3) Organización Mundial de la Salud. Cáncer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> Consultado: 22 Nov 2018
- (4) Secretaría de Salud. 160 mil nuevos casos de cáncer al año en México. 4 feb 2016. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/prensa/160-mil-nuevos-casos-de-cancer-al-ano-en-mexico> . Consultado: 30 Nov 2017.
- (5) Weinberg, R. A. (2014). The nature of cancer. En R. A. Weinberg, *The biology of cancer* (págs. 25-56). New York, USA: Garland Science.
- (6) Sociedad Española de Oncología Médica. (2015). Los sarcomas han experimentado importantes avances en su diagnóstico y tratamiento en los últimos años. [archivo PDF]. Madrid, España. Recuperado de: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/NdP_Avances_en_Sarcomas_y_GIST_2015.pdf
- (7) Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Chapter 23, Cancer (págs 1091-1143).
- (8) Podlaha, O., Riester, M., De, S., & Michor, F. (2012). Evolution of the cancer genome. *Trends in Genetics : TIG*, 28(4), 155–163.
- (9) Hanahan, D. and Weinberg, R. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), pp.646-674.
- (10) Aktipis, C. and Nesse, R. (2013). Evolutionary foundations for cancer biology. *Evolutionary Applications*, 6(1), pp.144-159.
- (11) Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000;100:57-70
- (12) Fedi, P, Tronick, S.R, and Aaronson, S.A. Growth factors. J.F Holland, R.C Bast, D.L Morton, E Frei, D.W Kufe, R.R Weichselbaum (Eds.) *Cancer Medicine*. Williams and Wilkins, Baltimore, MD; 1997

- (13) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/*neu* oncogene. Slamon, D.J, Clark, G.M, Wong, S.G, Levin, W.J, Ullrich, A, and McGuire, W.L. *Science*. 1987; 235: 177–182
- (14) Yarden, Y. and Ullrich, A. (1988). Growth Factor Receptor Tyrosine Kinases. *Annual Review of Biochemistry*, 57(1), pp.443-478.
- (15) Horton J. Her2 and trastuzumab in breast cancer. *Cancer Control* 2001 Jan-Feb;8(1):103-10.
- (16) Maruyama IN. Mechanisms of activation of receptor tyrosine kinases: monomers or dimers. *Cells* 2014;3(2):304–30.
- (17) Wolf-Yadlin A, Kumar N, Zhang Y, Hautaniemi S, Zaman M, Kim HD, et al. Effects of HER2 overexpression on cell signaling networks governing proliferation and migration. *Mol Syst Biol* 2006;2(1)
- (18) Davies, M., & Samuels, Y. (2010). Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. *Oncogene*, 29(41), 5545–5555.
- (19) Burkhart, D. and Sage, J. (2008). Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nature Reviews Cancer*, 8(9), pp.671-682.
- (20) Sherr, C. and McCormick, F. (2002). The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell*, 2(2), pp.103-112.
- (21) Junttila, M. and Evan, G. (2009). p53 — a Jack of all trades but master of none. *Nature Reviews Cancer*, 9(11), pp.821-829.
- (22) Levine, B., & Kroemer, G. (2008). Autophagy in the Pathogenesis of Disease. *Cell*, 132(1), 27–42.
- (23) Blasco, M. (2005). Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 6(8), pp.611-622.
- (24) Schwaederle, M., Krishnamurthy, N., Daniels, G. A., Piccioni, D. E., Kesari, S., Fanta, P. T., ... Kurzrock, R. (2018). Telomerase Reverse Transcriptase Promoter Alterations Across Cancer Types as Detected by Next-Generation Sequencing: A Clinical and Molecular Analysis of 423 Patients. *Cancer*, 124(6), 1288–1296.
- (25) Vinagre J, Almeida A, Pópulo H, Batista R, Lyra J, Pinto V, Coelho R, Celestino R, Prazeres H, Lima L, Melo M, da Rocha AG, Preto A, et al. Frequency of TERT promoter mutations in human cancers. *Nat Commun*. 2013; 4:2185.

- (26) Kong, D.-H., Kim, M. R., Jang, J. H., Na, H.-J., & Lee, S. (2017). A Review of Anti-Angiogenic Targets for Monoclonal Antibody Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1786.
- (27) Hanahan, D. and Folkman, J. (1996). Patterns and Emerging Mechanisms of the Angiogenic Switch during Tumorigenesis. *Cell*, 86(3), pp.353-364.
- (28) Bielenberg, D. R., & Zetter, B. R. (2015). The Contribution of Angiogenesis to the Process of Metastasis. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 21(4), 267–273.
- (29) Ferrara, N. (2009). Vascular Endothelial Growth Factor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(6), pp.789-791.
- (30) Carmeliet, P. (2005). VEGF as a Key Mediator of Angiogenesis in Cancer. *Oncology*, 69(3), pp.4-10.
- (31) Liang, Y. (2006). Vascular endothelial growth factor induces proliferation of breast cancer cells and inhibits the anti-proliferative activity of anti-hormones. *Endocrine Related Cancer*, 13(3), pp.905-919.
- (32) Wang, X., Chen, X., Fang, J., & Yang, C. (2013). Overexpression of both VEGF-A and VEGF-C in gastric cancer correlates with prognosis, and silencing of both is effective to inhibit cancer growth. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 6(4), 586–597.
- (33) de Brot, S., Ntekim, A., Cardenas, R., James, V., Allegrucci, C., Heery, D., Bates, D., Odum, N., Persson, J. and Mongan, N. (2015). Regulation of vascular endothelial growth factor in prostate cancer. *Endocrine Related Cancer*, 22(3), pp.R107-R123.
- (34) Massagué, J., & Obenauf, A. C. (2016). Metastatic Colonization. *Nature*, 529(7586), 298–306
- (35) Hu, Y., Yu, X., Xu, G. and Liu, S. (2016). Metastasis: an early event in cancer progression. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143(5), pp.745-757.
- (36) Bernards R. & Weinberg R. A. Metastasis genes: A progression puzzle. *Nature* 418, 823–823 (2002).
- (37) Husemann Y, Geigl JB, Schubert F, Musiani P, Meyer M, Burghart E et al (2008) Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell* 13(1):58–68
- (38) Pavlidis N, Khaled H, Gaafar R (2015) A mini review on cancer of unknown primary site: a clinical puzzle for the oncologists. *J Adv Res* 6(3):375–382

- (39) Review The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. Fidler IJ Nat Rev Cancer. 2003 Jun; 3(6):453-8
- (40) Valastyan, S., & Weinberg, R. A. (2011). Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. Cell, 147(2), 275–292
- (41) DeBerardinis, R. J., & Chandel, N. S. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. Science Advances, 2(5)
- (42) Justus, C. R., Sanderlin, E. J., & Yang, L. V. (2015). Molecular Connections between Cancer Cell Metabolism and the Tumor Microenvironment. International Journal of Molecular Sciences, 16(5), 11055–11086anz3vbg
- (43) Erra Díaz, F., Dantas, E., & Geffner, J. (2018). Unravelling the Interplay between Extracellular Acidosis and Immune Cells. Mediators of inflammation, 2018, 1218297.
- (44) Pagès, F., Galon, J., Dieu-Nosjean, M., Tartour, E., Sautès-Fridman, C. and Fridman, W. (2009). Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. Oncogene, 29(8), pp.1093-1102.
- (45) Nelson, B. (2008). The impact of T-cell immunity on ovarian cancer outcomes. Immunological Reviews, 222(1), pp.101-116.
- (46) Ribas, A. (2015). Adaptive immune resistance: How cancer protects from immune attack. Cancer Discovery, 5(9), 915–919.
- (47) CENETEC. (2018). Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica. Disponible en: <http://www.cenetec.gob.mx/spry/v2/catalogoMaestroGPCgobmx.html> Consultado: 07 Abril 2018
- (48) NOM-041-SSA2-2002 Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/041ssa202.html> Consultado: 07 Abril 2018
- (49) NOM-014-SSA2-1994 Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m014ssa24.html> Consultado: 07 Abril 2018
- (50) Kongnyuy, M., Halpern, D., Kosinski, K. and Katz, A. (2016). Cryosurgery, an alternative treatment option for organ-confined prostate cancer: current beliefs and

practice patterns of urologists. *International Urology and Nephrology*, 49(1), pp.43-48.

(51) Kavoussi, N., Canvasser, N. and Cadeddu, J. (2016). Ablative Therapies for the Treatment of Small Renal Masses: a Review of Different Modalities and Outcomes. *Current Urology Reports*, 17(8).

(52) Azadgoli, B., & Baker, R. Y. (2016). Laser applications in surgery. *Annals of Translational Medicine*, 4(23), 452.

(53) Behrouzkia, Z., Joveini, Z., Keshavarzi, B., Eyvazzadeh, N., & Aghdam, R. Z. (2016). Hyperthermia: How Can It Be Used? *Oman Medical Journal*, 31(2), 89–97.

(54) Hong, E. J., Choi, D. G., & Shim, M. S. (2016). Targeted and effective photodynamic therapy for cancer using functionalized nanomaterials. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, 6(4), 297–307.

(55) Baskar, R., & Itahana, K. (2017). Radiation therapy and cancer control in developing countries: Can we save more lives? *International Journal of Medical Sciences*, 14(1), 13–17.

(56) Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K.-W. (2012). Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *International Journal of Medical Sciences*, 9(3), 193–199.

(57) DeVita, V. and Chu, E. (2008). A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Research*, 68(21), pp.8643-8653.

(58) Fármacos para el tratamiento del cáncer. Dr. Marco A. Velasco Velázquez. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina UNAM.

(59) Kamta, J., Chaar, M., Ande, A., Altomare, D. and Ait-Oudhia, S. (2017). Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. *Frontiers in Oncology*, 7.

(60) Farkona, S., Diamandis, E. and Blasutig, I. (2016). Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?. *BMC Medicine*, 14(1).

(61) Weiner, G. (2015). Building better monoclonal antibody-based therapeutics. *Nature Reviews Cancer*, 15(6), pp.361-370.

(62) Machado, P., Téllez, G., Castaño, J. (2006). Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infectio*, 10(3): 186-197

- (63) Adams-Sánchez, C. and Tobón-García, G. (2016). Terapia con anticuerpos monoclonales en Cardiología y Medicina Interna. *Revista Colombiana de Cardiología*, 23(4), pp.293-300.
- (64) Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. The structure of a typical antibody molecule. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27144/>
- (65) Chudasama, V., Maruani, A. and Caddick, S. (2016). Recent advances in the construction of antibody–drug conjugates. *Nature Chemistry*, 8(2), pp.114-119.
- (66) Vidarsson, G., Dekkers, G., & Rispens, T. (2014). IgG Subclasses and Allotypes: From Structure to Effector Functions. *Frontiers in Immunology*, 5, 520.
- (67) Weiner, L., Surana, R. and Wang, S. (2010). Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 10(5), pp.317-327.
- (68) *Progress in Cancer Immunotherapy*. (2016). *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 909.
- (69) Redman, J., Hill, E., AlDeghather, D. and Weiner, L. (2015). Mechanisms of action of therapeutic antibodies for cancer. *Molecular Immunology*, 67(2), pp.28-45.
- (70) Scott, A., Wolchok, J. and Old, L. (2012). Antibody therapy of cancer. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), pp.278-287.
- (71) Fda.gov. (2018). *Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations*. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM560162.pdf> [Consultado 01 Nov 2018].
- (72) Evaluategroup.com. (2017). World preview 2017 outlook to 2022. 10th Edition. Junio 2017. Disponible en: <http://www.evaluategroup.com/public/Reports/EvaluatePharma-World-Preview-2017.aspx> [Consultado 21 Jul 2017].
- (73) Ema.europa.eu. (2018). Ficha técnica MabThera (Rituximab) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-

[Product Information/human/000165/WC500025821.pdf](#) [Consultado 7 May 2018].

(74) FDA. (2018). Highlights of prescribing information Rituxan (Rituximab). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103705s5453lbl.pdf [Consultado 7 May 2018]

(75) Tedder, T., & Engel, P. (1994). CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunology Today*, 15(9), 450-454.

(76) Weiner, G. (2010). Rituximab: Mechanism of Action. *Seminars In Hematology*, 47(2), 115-123.

(77) Shan, D., Ledbetter, J., & Press, O. (2000). Signaling events involved in anti-CD20-induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 48(12), 673-683.

(78) Carlotti, E., Palumbo, G., Oldani, E., Tibullo, D., Salmoiraghi, S., & Rossi, A. et al. (2007). Fc RIIIA and Fc RIIA polymorphisms do not predict clinical outcome of follicular non-Hodgkin's lymphoma patients treated with sequential CHOP and rituximab. *Haematologica*, 92(8), 1127-1130.

(79) Bowles, J. A., Wang, S.-Y., Link, B. K., Allan, B., Beuerlein, G., Campbell, M.-A., ... Weiner, G. J. (2006). Anti-CD20 monoclonal antibody with enhanced affinity for CD16 activates NK cells at lower concentrations and more effectively than rituximab. *Blood*, 108(8), 2648–2654.

(80) Bowles, J., & Weiner, G. (2005). CD16 polymorphisms and NK activation induced by monoclonal antibody-coated target cells. *Journal Of Immunological Methods*, 304(1-2), 88-99.

(81) Zhou, X., Hu, W., & Qin, X. (2008). The Role of Complement in the Mechanism of Action of Rituximab for B-Cell Lymphoma: Implications for Therapy. *The Oncologist*, 13(9), 954-966.

(82) Wang, S.-Y., Racila, E., Taylor, R. P., & Weiner, G. J. (2008). NK-cell activation and antibody-dependent cellular cytotoxicity induced by rituximab-coated target cells is inhibited by the C3b component of complement. *Blood*, 111(3), 1456–1463.

(83) McLaughlin, P., Grillo-López, A., Link, B., Levy, R., Czuczman, M., & Williams, M. et al. (1998). Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for

relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *Journal Of Clinical Oncology*, 16(8), 2825-2833.

(84) Piro, L., White, C., Grillo-López, A., Janakiraman, N., Saven, A., & Beck, T. et al. (1999). Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Annals Of Oncology*, 10(6), 655-661.

(85) Coiffier, B., Lepage, E., Brière, J., Herbrecht, R., Tilly, H., & Bouabdallah, R. et al. (2002). CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *New England Journal Of Medicine*, 346(4), 235-242.

(86) Cunningham, D., Hawkes, E., Jack, A., Qian, W., Smith, P., & Mouncey, P. et al. (2013). Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *The Lancet*, 381(9880), 1817-1826.

(87) Casak, S. J., Lemery, S. J., Shen, Y. L., Rothmann, M. D., Khandelwal, A., Zhao, H., ... Pazdur, R. (2011). U.S. Food and Drug Administration Approval: Rituximab in Combination with Fludarabine and Cyclophosphamide for the Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *The Oncologist*, 16(1), 97-104.

(88) Stolz, C., & Schuler, M. (2009). Molecular mechanisms of resistance to Rituximab and pharmacologic strategies for its circumvention. *Leukemia & Lymphoma*, 50(6), 873-885.

(89) Patel, S., & Khan, D. (2017). Adverse Reactions to Biologic Therapy. *Immunology And Allergy Clinics Of North America*, 37(2), 397-412.

(90) Marcus, R. (2005). CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*, 105(4), 1417-1423.

(91) Hiddemann, W. (2005). Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, 106(12), 3725-3732.

(92) Herold, M., Haas, A., Srock, S., Nesper, S., Al-Ali, K., & Neubauer, A. et al. (2007). Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil, and

Prednisolone Chemotherapy Followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients With Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *Journal Of Clinical Oncology*, 25(15), 1986-1992.

(93) Ema.europa.eu. (2018). Ficha técnica Avastin (Bevacizumab) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf [Consultado 27 May 2018].

(94) FDA. (2018). Highlights of prescribing information Avastin (Bevacizumab). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125085s324lbl.pdf [Consultado 22 May 2018]

(95) Zeitlin, B., & Nör, J. (2010). Small-Molecule Inhibitors Reveal a New Function for Bcl-2 as a Proangiogenic Signaling Molecule. *Current Topics In Microbiology And Immunology*, 115-137.

(96) Ellis, L., & Hicklin, D. (2008). VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nature Reviews Cancer*, 8(8), 579-591.

(97) Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., & Heim, W. et al. (2004). Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal Of Medicine*, 350(23), 2335-2342.

(98) Giantonio, B., Catalano, P., Meropol, N., O'Dwyer, P., Mitchell, E., & Alberts, S. et al. (2007). Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Journal Of Clinical Oncology*, 25(12), 1539-1544.

(99) Sandler, A., Gray, R., Perry, M., Brahmer, J., Schiller, J., Dowlati, A., Lilenbaum, R. and Johnson, D. (2006). Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 355(24), pp.2542-2550.

(100) Escudier, B., Bellmunt, J., Négrier, S., Bajetta, E., Melichar, B., Bracarda, S., Ravaud, A., Golding, S., Jethwa, S. and Sneller, V. (2010). Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): Final Analysis of Overall Survival. *Journal of Clinical Oncology*, 28(13), pp.2144-2150.

- (101) Chiavenna, S., Jaworski, J., & Vendrell, A. (2017). State of the art in anti-cancer mAbs. *Journal Of Biomedical Science*, 24(1).
- (102) Kroschinsky, F., Stölzel, F., von Bonin, S., Beutel, G., Kochanek, M., Kiehl, M., & Schellongowski, P. (2017). New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Critical Care*, 21(1).
- (103) Ema.europa.eu. (2018). Ficha técnica Herceptin (Trastuzumab) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf [Consultado 10 Ago 2018].
- (104) FDA. (2018). Highlights of prescribing information Herceptin (Trastuzumab). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103792s5337lbl.pdf [Consultado 10 Ago 2018]
- (105) Rimawi, M., Schiff, R., & Osborne, C. (2015). Targeting HER2 for the Treatment of Breast Cancer. *Annual Review Of Medicine*, 66(1), 111-128.
- (106) Olayioye, M. A., Neve, R. M., Lane, H. A., & Hynes, N. E. (2000). NEW EMBO MEMBERS' REVIEW: The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *The EMBO Journal*, 19(13), 3159–3167.
- (107) Parakh, S., Gan, H., Parslow, A., Burvenich, I., Burgess, A., & Scott, A. (2017). Evolution of anti-HER2 therapies for cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews*, 59, 1-21.
- (108) Ghosh, R., Narasanna, A., Wang, S. E., Liu, S., Chakrabarty, A., Balko, J. M., ... Arteaga, C. L. (2011). Trastuzumab has preferential activity against breast cancers driven by HER2 homodimers. *Cancer Research*, 71(5), 1871–1882.
- (109) Lewis, R., Bagnall, A., Forbes, C., Shirran, E., Duffy, S., & Kleijnen, J. et al. (2002). The clinical effectiveness of trastuzumab for breast cancer: a systematic review. *Health Technology Assessment*, 6(13).
- (110) Cobleigh, M., Vogel, C., Tripathy, D., Robert, N., Scholl, S., & Fehrenbacher, L. et al. (1999). Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *Journal Of Clinical Oncology*, 17(9), 2639-2639.

(111) Balduzzi, S., Mantarro, S., Guarneri, V., Tagliabue, L., Pistotti, V., Moja, L., & D'Amico, R. (2014). Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*.

(112) Osoba, D., Slamon, D., Burchmore, M., & Murphy, M. (2002). Effects on Quality of Life of Combined Trastuzumab and Chemotherapy in Women With Metastatic Breast Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, 20(14), 3106-3113.

(113) Rugo, H., Brammer, M., Zhang, F., & Lalla, D. (2010). Effect of Trastuzumab on Health-Related Quality of Life in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Data From Three Clinical Trials. *Clinical Breast Cancer*, 10(4), 288-293.

(114) Slamon, D., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., & Bajamonde, A. et al. (2001). Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal Of Medicine*, 344(11), 783-792.

(115) Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L., & Tubiana-Hulin, M. et al. (2005). Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal Of Clinical Oncology*, 23(19), 4265-4274.

(116) Kaufman, B., Mackey, J., Clemens, M., Bapsy, P., Vaid, A., & Wardley, A. et al. (2009). Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study. *Journal Of Clinical Oncology*, 27(33), 5529-5537.

(117) Huober, J., Fasching, P., Barsoum, M., Petruzelka, L., Wallwiener, D., & Thomssen, C. et al. (2012). Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – Results of the eLEcTRA trial. *The Breast*, 21(1), 27-33.

(118) Bang, Y., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H., Shen, L., & Sawaki, A. et al. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 376(9742), 687-697.

- (119) Arribas, J., Baselga, J., Pedersen, K., & Parra-Palau, J. (2011). p95HER2 and Breast Cancer. *Cancer Research*, 71(5), 1515-1519.
- (120) Herter-Sprie, G., Greulich, H., & Wong, K. (2013). Activating Mutations in ERBB2 and Their Impact on Diagnostics and Treatment. *Frontiers In Oncology*, 3.
- (121) Arteaga, C., Sliwkowski, M., Osborne, C., Perez, E., Puglisi, F., & Gianni, L. (2011). Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(1), 16-32.
- (122) Nahta, R., Shabaya, S., Ozbay, T., & Rowe, D. L. (2009). Personalizing HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer beyond HER2 status: what we have learned from clinical specimens. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 7(4), 263–274.
- (123) Rexer, B. N., & Arteaga, C. L. (2012). Intrinsic and Acquired Resistance to HER2-Targeted Therapies in HER2 Gene-Amplified Breast Cancer: Mechanisms and Clinical Implications. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 17(1), 1–16.
- (124) Nahta, R., Yuan, L., Zhang, B., Kobayashi, R., & Esteva, F. (2005). Insulin-like Growth Factor-I Receptor/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Heterodimerization Contributes to Trastuzumab Resistance of Breast Cancer Cells. *Cancer Research*, 65(23), 11118-11128.
- (125) Maroun, C., & Rowlands, T. (2014). The Met receptor tyrosine kinase: A key player in oncogenesis and drug resistance. *Pharmacology & Therapeutics*, 142(3), 316-338.
- (126) Ema.europa.eu. (2018). Ficha técnica Opdivo (Nivolumab) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf [Consultado 17 Ago 2018].
- (127) FDA. (2018). Highlights of prescribing information Opdivo (Nivolumab). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s067lbl.pdf [Consultado 17 Ago 2018]
- (128) Riley, J. L. (2009). PD-1 signaling in primary T cells. *Immunological Reviews*, 229(1), 114–125.
- (129) Dong, H., Strome, S., Salomao, D., Tamura, H., Hirano, F., & Flies, D. et al. (2002). Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. *Nature Medicine*, 8(8), 793-800.

- (130) Iwai, Y., Hamanishi, J., Chamoto, K., & Honjo, T. (2017). Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *Journal of Biomedical Science*, 24, 26.
- (131) Iwai, Y., Ishida, M., Tanaka, Y., Okazaki, T., Honjo, T., & Minato, N. (2002). Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(19), 12293–12297.
- (132) Brahmer, J., Hammers, H., & Lipson, E. (2015). Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncology*, 11(9), 1307-1326.
- (133) Robert, C., Long, G., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., & Mortier, L. et al. (2015). Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal Of Medicine*, 372(4), 320-330.
- (134) Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Cowey, C. L., Lao, C. D., ... Wolchok, J. D. (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 373(1), 23–34.
- (135) Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., Grob, J.-J., Cowey, C. L., ... Larkin, J. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 377(14), 1345–1356.
- (136) Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E. E., Poddubskaya, E., ... Spigel, D. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(2), 123–135.
- (137) Motzer, R. J., Escudier, B., McDermott, D. F., George, S., Hammers, H. J., Srinivas, S., ... on behalf of the CheckMate 025 investigators. (2015). Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 373(19), 1803–1813.
- (138) Younes, A., Santoro, A., Shipp, M., Zinzani, P. L., Timmerman, J. M., Ansell, S., ... Engert, A. (2016). Nivolumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin failure: a prospective phase 2 multi-cohort study. *The Lancet. Oncology*, 17(9), 1283–1294.
- (139) Ansell, S. M., Lesokhin, A. M., Borrello, I., Halwani, A., Scott, E. C., Gutierrez, M., ... Armand, P. (2015). PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or

Refractory Hodgkin's Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 372(4), 311–319.

(140) Ferris, R. L., Blumenschein, G., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A. D., Licitra, L., ... Gillison, M. L. (2016). Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine*, 375(19), 1856–1867.

(141) Sharma, P., Retz, M., Siefker-Radtke, A., Baron, A., Necchi, A., & Bedke, J. et al. (2017). Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 18(3), 312-322.

(142) Overman, M., McDermott, R., Leach, J., Lonardi, S., Lenz, H., & Morse, M. et al. (2017). Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 18(9), 1182-1191.

(143) Shor, B., Kahler, J., Dougher, M., Xu, J., Mack, M., & Rosfjord, E. et al. (2015). Enhanced Antitumor Activity of an Anti-5T4 Antibody-Drug Conjugate in Combination with PI3K/mTOR inhibitors or Taxanes. *Clinical Cancer Research*, 22(2), 383-394.

(144) Champiat, S., Lambotte, O., Barreau, E., Belkhir, R., Berdelou, A., & Carbonnel, F. et al. (2015). Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Annals Of Oncology*, 27(4), 559-574.

(145) Michot, J., Bigenwald, C., Champiat, S., Collins, M., Carbonnel, F., & Postel-Vinay, S. et al. (2016). Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European Journal Of Cancer*, 54, 139-148.

(146) Ducry, L. (2013). *Antibody-drug conjugates*. New York: Humana Press.

(147) Kim, E. G., & Kim, K. M. (2015). Strategies and Advancement in Antibody-Drug Conjugate Optimization for Targeted Cancer Therapeutics. *Biomolecules & Therapeutics*, 23(6), 493–509.

(148) Beck, A., Goetsch, L., Dumontet, C., & Corvaia, N. (2017). Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(5), 315-337.

(149) Ter Weele, E. J., van Scheltinga, A. G. T. T., Kosterink, J. G. W., Pot, L., Vedelaar, S. R., Lamberts, L. E., ... de Vries, E. G. E. (2015). Imaging the

distribution of an antibody-drug conjugate constituent targeting mesothelin with 89Zr and IRDye 800CW in mice bearing human pancreatic tumor xenografts. *Oncotarget*, 6(39), 42081–42090.

(150) Sondergeld P, van de Donk NW, Richardson PG, Plesner T. (2015) Monoclonal antibodies in myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*;13(9):599-609.

(151) Peters, C., & Brown, S. (2015). Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. *Bioscience Reports*, 35(4), e00225-e00225.

(152) Blanc, V., Bousseau, A., Caron, A., Carrez, C., Lutz, R., & Lambert, J. (2011). SAR3419: An Anti-CD19-Maytansinoid Immunoconjugate for the Treatment of B-Cell Malignancies. *Clinical Cancer Research*, 17(20), 6448-6458.

(153) Chari, R., Miller, M., & Widdison, W. (2014). Antibody-Drug Conjugates: An Emerging Concept in Cancer Therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(15), 3796-3827.

(154) Damelin, M., Zhong, W., Myers, J., & Sapra, P. (2015). Evolving Strategies for Target Selection for Antibody-Drug Conjugates. *Pharmaceutical Research*, 32(11), 3494-3507.

(155) Diamantis, N., & Banerji, U. (2016). Antibody-drug conjugates—an emerging class of cancer treatment. *British Journal Of Cancer*, 114(4), 362-367.

(156) Presta, L. (2002). Engineering Antibodies for Therapy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 3(3), 237-256.

(157) Wiggins, B., Liu-Shin, L., Yamaguchi, H., & Ratnaswamy, G. (2015). Characterization of Cysteine-Linked Conjugation Profiles of Immunoglobulin G1 and Immunoglobulin G2 Antibody–Drug Conjugates. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 104(4), 1362-1372.

(158) McDonagh, C., Kim, K., Turcott, E., Brown, L., Westendorf, L., & Feist, T. et al. (2008). Engineered anti-CD70 antibody-drug conjugate with increased therapeutic index. *Molecular Cancer Therapeutics*, 7(9), 2913-2923.

(159) Jackson, D., & Stover, D. (2014). Using the Lessons Learned From the Clinic to Improve the Preclinical Development of Antibody Drug Conjugates. *Pharmaceutical Research*, 32(11), 3458-3469.

(160) Higel, F., Seidl, A., Sörgel, F., & Friess, W. (2016). N-glycosylation heterogeneity and the influence on structure, function and pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc fusion proteins. *European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics*, 100, 94-100.

- (161) Abès, R., & Teillaud, J.-L. (2010). Impact of Glycosylation on Effector Functions of Therapeutic IgG. *Pharmaceuticals*, 3(1), 146–157.
- (162) Niwa R., Sakurada M., Kobayashi Y., Uehara A., Matsushima K., Ueda R., Nakamura K., Shitara K. (2005) Enhanced natural killer cell binding and activation by low-fucose IgG1 antibody results in potent antibody-dependent cellular cytotoxicity induction at lower antigen density. *Clin. Cancer Res.* ;11:2327–2336
- (163) Raju, T. (2008). Terminal sugars of Fc glycans influence antibody effector functions of IgGs. *Current Opinion In Immunology*, 20(4), 471-478.
- (164) Bakhtiar, R. (2016). Antibody drug conjugates. *Biotechnology Letters*, 38(10), 1655-1664.
- (165) Singh, S., Luisi, D., & Pak, R. (2015). Antibody-Drug Conjugates: Design, Formulation and Physicochemical Stability. *Pharmaceutical Research*, 32(11), 3541-3571.
- (166) Rudnick, S., Lou, J., Shaller, C., Tang, Y., Klein-Szanto, A., & Weiner, L. et al. (2011). Influence of Affinity and Antigen Internalization on the Uptake and Penetration of Anti-HER2 Antibodies in Solid Tumors. *Cancer Research*, 71(6), 2250-2259.
- (167) Trail, P., Willner, D., Lasch, S., Henderson, A., Hofstead, S., & Casazza, A. et al. (1993). Cure of xenografted human carcinomas by BR96-doxorubicin immunoconjugates. *Science*, 261(5118), 212-215.
- (168) Teicher, B., & Chari, R. (2011). Antibody Conjugate Therapeutics: Challenges and Potential. *Clinical Cancer Research*, 17(20), 6389-6397.
- (169) Salomon, P., & Singh, R. (2015). Sensitive ELISA Method for the Measurement of Catabolites of Antibody–Drug Conjugates (ADCs) in Target Cancer Cells. *Molecular Pharmaceutics*, 12(6), 1752-1761.
- (170) Hamblett, K. (2004). Effects of Drug Loading on the Antitumor Activity of a Monoclonal Antibody Drug Conjugate. *Clinical Cancer Research*, 10(20), 7063-7070.
- (171) Mantaj, J., Jackson, P. J. M., Rahman, K. M., & Thurston, D. E. (2017). From Anthramycin to Pyrrolobenzodiazepine (PBD)-Containing Antibody–Drug Conjugates (ADCs). *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 56(2), 462–488.

- (172) Miller, M., Fishkin, N., Li, W., Whiteman, K., Kovtun, Y., & Reid, E. et al. (2016). A New Class of Antibody-Drug Conjugates with Potent DNA Alkylating Activity. *Molecular Cancer Therapeutics*, 15(8), 1870-1878.
- (173) Nakada, T., Masuda, T., Naito, H., Yoshida, M., Ashida, S., & Morita, K. et al. (2016). Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(6), 1542-1545.
- (174) Elgersma, R., Coumans, R., Huijbregts, T., Menge, W., Joosten, J., & Spijker, H. et al. (2015). Design, Synthesis, and Evaluation of Linker-Duocarmycin Payloads: Toward Selection of HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate SYD985. *Molecular Pharmaceutics*, 12(6), 1813-1835.
- (175) Li, J., Perry, S., Muniz-Medina, V., Wang, X., Wetzel, L., & Rebelatto, M. et al. (2016). A Biparatopic HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate Induces Tumor Regression in Primary Models Refractory to or Ineligible for HER2-Targeted Therapy. *Cancer Cell*, 29(1), 117-129.
- (176) Govindan, S., Cardillo, T., Sharkey, R., Tat, F., Gold, D., & Goldenberg, D. (2013). Milatuzumab-SN-38 Conjugates for the Treatment of CD74+ Cancers. *Molecular Cancer Therapeutics*, 12(6), 968-978.
- (177) Polakis, P. (2015). Antibody Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Pharmacological Reviews*, 68(1), 3-19.
- (178) Pettit, G., Kamano, Y., Herald, C., Tuinman, A., Boettner, F., & Kizu, H. et al. (1987). The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin 10. *Journal Of The American Chemical Society*, 109(22), 6883-6885.
- (179) Luesch, H., Harrigan, G., Goetz, G., & Horgen, F. (2002). The Cyanobacterial Origin of Potent Anticancer Agents Originally Isolated from Sea Hares. *Current Medicinal Chemistry*, 9(20), 1791-1806.
- (180) Bai R, Pettit GR, and Hamel E (1990) Dolastatin 10, a powerful cytostatic peptide derived from a marine animal. Inhibition of tubulin polymerization mediated through the vinca alkaloid binding domain. *Biochem Pharmacol* 39:1941–1949.
- (181) Maderna, A., Doroski, M., Subramanyam, C., Porte, A., Leverett, C., & Vetelino, B. et al. (2014). Discovery of Cytotoxic Dolastatin 10 Analogues with N-Terminal Modifications. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 57(24), 10527-10543.

- (182) Okeley, N., Miyamoto, J., Zhang, X., Sanderson, R., Benjamin, D., & Sievers, E. et al. (2010). Intracellular Activation of SGN-35, a Potent Anti-CD30 Antibody-Drug Conjugate. *Clinical Cancer Research*, 16(3), 888-897.
- (183) Doronina, S., Mendelsohn, B., Bovee, T., Cerveny, C., Alley, S., & Meyer, D. et al. (2006). Enhanced Activity of Monomethylauristatin F through Monoclonal Antibody Delivery: Effects of Linker Technology on Efficacy and Toxicity. *Bioconjugate Chemistry*, 17(1), 114-124.
- (184) Kupchan SM, Komoda Y, Court WA, Thomas GJ, Smith RM, Karim A, et al. (1972) Maytansine, a novel antileukemic ansa macrolide from *Maytenus ovatus*. *J Am Chem Soc.*;94(4):1354–6.
- (185) Higashide E, Asai M, Ootsu K, Tanida S, Kozai Y, Hasegawa T, et al. (1977) Ansamitocin, a group of novel maytansinoid antibiotics with antitumour properties from *Nocardia*. *Nature.*;270(5639):721–2.
- (186) Remillard, S., Rebhun, L., Howie, G., & Kupchan, S. (1975). Antimitotic activity of the potent tumor inhibitor maytansine. *Science*, 189(4207), 1002-1005.
- (187) Widdison, W., Wilhelm, S., Cavanagh, E., Whiteman, K., Leece, B., & Kovtun, Y. et al. (2006). Semisynthetic Maytansine Analogues for the Targeted Treatment of Cancer. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 49(14), 4392-4408.
- (188) Lopus, M., Oroudjev, E., Wilson, L., Wilhelm, S., Widdison, W., Chari, R., & Jordan, M. A. (2010). Maytansine and Cellular Metabolites of Antibody-Maytansinoid Conjugates Strongly Suppress Microtubule Dynamics by Binding to Microtubules. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9(10), 2689–2699.
- (189) Oroudjev, E., Lopus, M., Wilson, L., Audette, C., Provenzano, C., Erickson, H., ... Jordan, M. A. (2010). Maytansinoid-Antibody Conjugates Induce Mitotic Arrest by Suppressing Microtubule Dynamic Instability. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9(10), 2700–2713.
- (190) Lee, M., Ellestad, G., & Borders, D. (1991). Calicheamicins: discovery, structure, chemistry, and interaction with DNA. *Accounts Of Chemical Research*, 24(8), 235-243.
- (191) L. M. Hinman, P. R. Hamann, R. Wallace, A. T. Menendez, F. E. Durr, J. Upešlaciš. (1993). Preparation and characterization of monoclonal antibody conjugates of the calicheamicins: a novel and potent family of antitumor antibiotics *Cancer Res.* 53, 3336 – 3342.

- (192) Ellestad, G. (2011). Structural and conformational features relevant to the anti-tumor activity of calicheamicin γ 1I. *Chirality*, 23(8), 660-671.
- (193) Zein, N., Sinha, A., McGahren, W., & Ellestad, G. (1988). Calicheamicin gamma 1I: an antitumor antibiotic that cleaves double-stranded DNA site specifically. *Science*, 240(4856), 1198-1201.
- (194) Kovtun, Y., & Goldmacher, V. (2007). Cell killing by antibody–drug conjugates. *Cancer Letters*, 255(2), 232-240.
- (195) Lu, J., Jiang, F., Lu, A., & Zhang, G. (2016). Linkers Having a Crucial Role in Antibody–Drug Conjugates. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(4), 561.
- (196) Hamilton, G. (2015). Antibody-drug conjugates for cancer therapy: The technological and regulatory challenges of developing drug-biologic hybrids. *Biologicals*, 43(5), 318-332.
- (197) Panowski, S., Bhakta, S., Raab, H., Polakis, P., & Junutula, J. R. (2014). Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy. *mAbs*, 6(1), 34–45.
- (198) Boylan, N. J., Zhou, W., Proos, R. J., Tolbert, T. J., Wolfe, J. L., & Laurence, J. S. (2013). Conjugation site heterogeneity causes variable electrostatic properties in Fc conjugates. *Bioconjugate Chemistry*, 24(6), 1008–1016.
- (199) Wakankar, A., Feeney, M., Rivera, J., Chen, Y., Kim, M., Sharma, V., & Wang, Y. (2010). Physicochemical Stability of the Antibody–Drug Conjugate Trastuzumab-DM1: Changes due to Modification and Conjugation Processes. *Bioconjugate Chemistry*, 21(9), 1588-1595.
- (200) Boylan, N. J., Zhou, W., Proos, R. J., Tolbert, T. J., Wolfe, J. L., & Laurence, J. S. (2013). Conjugation site heterogeneity causes variable electrostatic properties in Fc conjugates. *Bioconjugate Chemistry*, 24(6), 1008–1016.
- (201) FDA. (2018). Highlights of prescribing information Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761060s001lbl.pdf [Consultado 04 Sep 2018]
- (202) Ema.europa.eu. (2018). Ficha técnica Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004204/WC500248702.pdf [Consultado 04 Sep 2018].

- (203) Chalouni, C., & Doll, S. (2018). Fate of Antibody-Drug Conjugates in Cancer Cells. *Journal Of Experimental & Clinical Cancer Research*, 37(1).
- (204) Leith CP, et al. (1997). Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study *Blood*; 89(9):3323–9.
- (205) Ducry, L., & Stump, B. (2010). Antibody–Drug Conjugates: Linking Cytotoxic Payloads to Monoclonal Antibodies. *Bioconjugate Chemistry*, 21(1), 5-13.
- (206) Freeman, S.D., Kelm, S., Barber, E.K. & Crocker, P.R. (1995) Characterization of CD33 as a new member of the sialo adhesin family of cellular interaction molecules. *Blood*, 85, 2005–2012.
- (207) Tsimberidou, A., Giles, F., Estey, E., O'Brien, S., Keating, M., & Kantarjian, H. (2005). The role of gemtuzumab ozogamicin in acute leukaemia therapy. *British Journal Of Haematology*, 132, 398-409.
- (208) Jilani, I., Estey, E., Huh, Y., Joe, Y., Manshour, T., & Yared, M. et al. (2002). Differences in CD33 Intensity Between Various Myeloid Neoplasms. *American Journal Of Clinical Pathology*, 118(4), 560-566.
- (209) Jedema, I., Barge, R., van der Velden, V., Nijmeijer, B., van Dongen, J., Willemze, R., & Falkenburg, J. (2003). Internalization and cell cycle-dependent killing of leukemic cells by Gemtuzumab Ozogamicin: rationale for efficacy in CD33-negative malignancies with endocytic capacity. *Leukemia*, 18(2), 316-325.
- (210) Dohner, H., Estey, E., Amadori, S., Appelbaum, F., Buchner, T., & Burnett, A. et al. (2009). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 115(3), 453-474.
- (211) Petersdorf, S., Kopecky, K., Slovak, M., Willman, C., Nevill, T., & Brandwein, J. et al. (2013). A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 121(24), 4854-4860.
- (212) Hedrich, W., Fandy, T., Ashour, H., Wang, H., & Hassan, H. (2017). Antibody–Drug Conjugates: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling, Preclinical Characterization, Clinical Studies, and Lessons Learned. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(6), 687-703.

(213) Castaigne, S., Pautas, C., Terré, C., Raffoux, E., Bordessoule, D., & Bastie, J. et al. (2012). Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 379(9825), 1508-1516.

(214) Fda.gov. (2018). FDA approves Mylotarg for treatment of acute myeloid leukemia. Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574507.htm> [Consultado 11 Jul. 2018].

(215) Buckwalter, M., Dowell, J., Korth-Bradley, J., Gorovits, B., & Mayer, P. (2004). Pharmacokinetics of Gemtuzumab Ozogamicin as a Single-Agent Treatment of Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *The Journal Of Clinical Pharmacology*, 44(8), 873-880.

(216) Zwaan, C., Reinhardt, D., Zimmerman, M., Hasle, H., Stary, J., & Stark, B. et al. (2010). Salvage treatment for children with refractory first or second relapse of acute myeloid leukaemia with gemtuzumab ozogamicin: results of a phase II study. *British Journal Of Haematology*, 148(5), 768-776.

(217) Tack, D., Letendre, L., Kamath, P., & Tefferi, A. (2001). Development of hepatic veno-occlusive disease after Mylotarg infusion for relapsed acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 28(9), 895-897.

(218) Jerjian, T., Glode, A., Thompson, L., & O'Bryant, C. (2016). Antibody-Drug Conjugates: A Clinical Pharmacy Perspective on an Emerging Cancer Therapy. *Pharmacotherapy: The Journal Of Human Pharmacology And Drug Therapy*, 36(1), 99-116.

(219) Ema.europa.eu. (2018). Ficha técnica Brentuximab vedotina (Adcetris) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf [Consultado 09 Sep 2018].

(220) FDA. (2018). Highlights of prescribing information Brentuximab vedotina (Adcetris). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125388s097lbl.pdf [Consultado 09 Sep 2018]

(221) Chiarle, R., Podda, A., Prolla, G., Gong, J., Thorbecke, G., & Inghirami, G. (1999). CD30 in Normal and Neoplastic Cells. *Clinical Immunology*, 90(2), 157-164.

- (222) Kasamon, Y. L., & Ambinder, R. F. (2008). Immunotherapies for Hodgkin's lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 66(2), 135–144.
- (223) Horie, R., Higashihara, M., & Watanabe, T. (2003). Hodgkin's Lymphoma and CD30 Signal Transduction. *International Journal Of Hematology*, 77(1), 37-47.
- (224) Yi, J. H., Kim, S. J., & Kim, W. S. (2017). Brentuximab vedotin: clinical updates and practical guidance. *Blood Research*, 52(4), 243–253.
- (225) Oflazoglu, E., Stone, I., Gordon, K., Grewal, I., van Rooijen, N., Law, C., & Gerber, H. (2007). Macrophages contribute to the antitumor activity of the anti-CD30 antibody SGN-30. *Blood*, 110(13), 4370-4372.
- (226) Yi, J. H., Kim, S. J., & Kim, W. S. (2017). Brentuximab vedotin: clinical updates and practical guidance. *Blood Research*, 52(4), 243–253.
- (227) Okeley, N., Miyamoto, J., Zhang, X., Sanderson, R., Benjamin, D., & Sievers, E. et al. (2010). Intracellular Activation of SGN-35, a Potent Anti-CD30 Antibody-Drug Conjugate. *Clinical Cancer Research*, 16(3), 888-897.
- (228) Carella, A., Corradini, P., Mussetti, A., Ricardi, U., Vitolo, U., & Viviani, S. (2018). Treatment of classical Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin and immune checkpoint inhibitors. *Annals Of Hematology*, 97(8), 1301-1315.
- (229) Younes, A., Gopal, A. K., Smith, S. E., Ansell, S. M., Rosenblatt, J. D., Savage, K. J., ... Chen, R. (2012). Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 30(18), 2183–2189.
- (230) Chen, R., Gopal, A. K., Smith, S. E., Ansell, S. M., Rosenblatt, J. D., Savage, K. J., ... Younes, A. (2016). Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 128(12), 1562–1566.
- (231) Moskowitz, C., Nademanee, A., Masszi, T., Agura, E., Holowiecki, J., & Abidi, M. et al. (2015). Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 385(9980), 1853-1862.
- (232) Younes, A., Connors, J., Park, S., Fanale, M., O'Meara, M., & Hunder, N. et al. (2013). Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with

newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *The Lancet Oncology*, 14(13), 1348-1356.

(233) Connors, J. M., Jurczak, W., Straus, D. J., Ansell, S. M., Kim, W. S., Gallamini, A., ... for the ECHELON-1 Study Group. (2018). Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 378(4), 331–344.

(234) Donato, E. M., Fernández-Zarzoso, M., Hueso, J. A., & de la Rubia, J. (2018). Brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: an evidence-based review. *OncoTargets and Therapy*, 11, 4583–4590.

(235) Pro, B., Advani, R., Brice, P., Bartlett, N., Rosenblatt, J., & Illidge, T. et al. (2012). Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *Journal Of Clinical Oncology*, 30(18), 2190-2196.

(236) Pro, B., Advani, R., Brice, P., Bartlett, N. L., Rosenblatt, J. D., Illidge, T., ... Shustov, A. (2017). Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*, 130(25), 2709–2717.

(237) Prince, H. M., Gautam, A., & Kim, Y. H. (2018). Brentuximab vedotin: targeting CD30 as standard in CTCL. *Oncotarget*, 9(15), 11887–11888.

(238) Prince, H., Kim, Y., Horwitz, S., Dummer, R., Scarisbrick, J., & Quaglino, P. et al. (2017). Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *The Lancet*, 390(10094), 555-566.

(239) Han, T. H., Gopal, A. K., Ramchandren, R., Goy, A., Chen, R., Matous, J. V., O'Connor, O. A. (2013). CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *Journal of Clinical Pharmacology*, 53(8), 866–877.

(240) Ema.europa.eu. (2018). Ficha técnica Trastuzumab emtansina (Kadcyla) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf [Consultado 17 Sep 2018].

(241) FDA. (2018). Highlights of prescribing information Trastuzumab emtansina (Kadcyla). Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125427s096lbl.pdf

[Consultado 17 Sep 2018]

(242) Junttila, T., Li, G., Parsons, K., Phillips, G., & Sliwkowski, M. (2010). Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Research And Treatment*, 128(2), 347-356.

(243) Barok, M., Joensuu, H., & Isola, J. (2014). Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Research*, 16(2).

(244) Vakifahmetoglu, H., Olsson, M., & Zhivotovsky, B. (2008). Death through a tragedy: mitotic catastrophe. *Cell Death & Differentiation*, 15(7), 1153-1162.

(245) Barok, M., Tanner, M., Köninki, K., & Isola, J. (2011). Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Research*, 13(2).

(246) Lambert, J., & Chari, R. (2014). Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1): An Antibody–Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive Breast Cancer. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 57(16), 6949-6964.

(247) Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., ... for the EMILIA Study Group. (2012). Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 367(19), 1783–1791.

(248) Krop, I., Kim, S., González-Martín, A., LoRusso, P., Ferrero, J., & Smitt, M. et al. (2014). Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 15(7), 689-699.

(249) Krop, I., Kim, S., Martin, A., LoRusso, P., Ferrero, J., & Badovinac-Crnjevic, T. et al. (2017). Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(6), 743-754.

(250) Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Breast Cancer. (2018). Disponible en <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/trastuzumab-emtansine-breast-cancer> Consultado 24 Oct 2018

(251) Perez, E. A., Barrios, C., Eiermann, W., Toi, M., Im, Y.-H., Conte, P., ... Ellis, P. (2017). Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus

Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *Journal of Clinical Oncology*, 35(2), 141–148.

(252) Jerjian, T., Glode, A., Thompson, L., & O'Bryant, C. (2016). Antibody-Drug Conjugates: A Clinical Pharmacy Perspective on an Emerging Cancer Therapy. *Pharmacotherapy: The Journal Of Human Pharmacology And Drug Therapy*, 36(1), 99-116.

(253) Kowalczyk, L., Bartsch, R., Singer, C., & Farr, A. (2017). Adverse Events of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Breast Care*, 12(6), 401-408.

(254) Diéras, V., & Bachelot, T. (2013). The success story of trastuzumab emtansine, a targeted therapy in HER2-positive breast cancer. *Targeted Oncology*, 9(2), 111-122.

(255) Ema.europa.eu. (2018). Ficha técnica Inotuzumab ozogamicina (Bespona) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bespona-epar-product-information_es.pdf [Consultado 05 Oct 2018].

(256) FDA. (2018). Highlights of prescribing information Inotuzumab ozogamicina (Bespona). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761040s000lbl.pdf [Consultado 05 Oct 2018]

(257) Uy, N., Nadeau, M., Stahl, M., & Zeidan, A. M. (2018). Inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute B cell lymphoblastic leukemia. *Journal of Blood Medicine*, 9, 67–74.

(258) Takeshita, A., Shinjo, K., Yamakage, N., Ono, T., Hirano, I., & Matsui, H. et al. (2009). CMC-544 shows less effect on multidrug resistant cells: analyses in cell lines and cells from patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia and lymphoma. *British Journal Of Haematology*, 146(1), 34-43.

(259) Tedder, T., Tuscano, J., Sato, S., & Kehrl, J. (1997). CD22, a B lymphocyte-specific adhesion molecule that regulates antigen receptor signaling. *Annual Review Of Immunology*, 15(1), 481-504.

(260) Shan D, Press OW. (1995) Constitutive endocytosis and degradation of CD22 by human B cells. *J Immunol.* ;154:4466–4475.

- (261) Yurkiewicz, I. R., Muffly, L., & Liedtke, M. (2018). Inotuzumab ozogamicin: a CD22 mAb–drug conjugate for adult relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 2293–2300.
- (262) Thota, S., & Advani, A. (2017). Inotuzumab ozogamicin in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *European Journal Of Haematology*, 98(5), 425-434.
- (263) Al-Salama, Z. (2018). Inotuzumab Ozogamicin: A Review in Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Targeted Oncology*, 13(4), 525-532.
- (264) Fielding, A., Richards, S., Chopra, R., Lazarus, H., Litzow, M., & Buck, G. et al. (2006). Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*, 109(3), 944-950.
- (265) Kantarjian, H. M., DeAngelo, D. J., Stelljes, M., Martinelli, G., Liedtke, M., Stock, W., ... Advani, A. S. (2016). Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard Care for Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 375(8), 740–753.
- (266) Kantarjian, H., Su, Y., Jabbour, E., Bhattacharyya, H., Yan, E., Cappelleri, J., & Marks, D. (2018). Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 124(10), 2151-2160.
- (267) Su, Y., van Oostrum, I., Vandendries, E., Welch, V., & Loberiza, F. (2017). Hospitalization for patients in the United States (US) and European Union (EU) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) vs standard of care (SOC) for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) in a global phase 3 trial. *Journal Of Clinical Oncology*, 35(15_suppl), e18500-e18500.
- (268) Jabbour, E., Ravandi, F., Kebriaei, P., Huang, X., Short, N. J., Thomas, D., ... Kantarjian, H. (2018). Salvage Chemoimmunotherapy With Inotuzumab Ozogamicin Combined With Mini–Hyper-CVD for Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 4(2), 230–234.
- (269) Advani, A., Coiffier, B., Czuczman, M., Dreyling, M., Foran, J., & Gine, E. et al. (2010). Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of Inotuzumab Ozogamicin, a Novel Immunoconjugate for the Treatment of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of a Phase I Study. *Journal Of Clinical Oncology*, 28(12), 2085-2093.

(270) Fayad, L., Offner, F., Smith, M. R., Verhoef, G., Johnson, P., Kaufman, J. L., ... Dang, N. H. (2013). Safety and Clinical Activity of a Combination Therapy Comprising Two Antibody-Based Targeting Agents for the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma: Results of a Phase I/II Study Evaluating the Immunoconjugate Inotuzumab Ozogamicin With Rituximab. *Journal of Clinical Oncology*, 31(5), 573–583.

(271) Dang, N., Ogura, M., Castaigne, S., Fayad, L., Jerkeman, M., & Radford, J. et al. (2017). Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab versus chemotherapy plus rituximab for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *British Journal Of Haematology*, 182(4), 583-586.

(272) HomeClinicalTrials.gov. (2018). <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

(273) Kebriaei, P., Cutler, C., de Lima, M., Giralt, S., Lee, S. J., Marks, D., ... Stelljes, M. (2018). Management of important adverse events associated with inotuzumab ozogamicin: expert panel review. *Bone Marrow Transplantation*, 53(4), 449–456.

(274) Interactive Overview of Antibody Drug Conjugates |. (2018). Disponible en <https://adcreview.com/adc-university/adc-drugmap/> Consultado 13 Oct 2018

(275) Lambert, J., & Berkenblit, A. (2018). Antibody–Drug Conjugates for Cancer Treatment. *Annual Review Of Medicine*, 69(1), 191-207.

(276) Kung Sutherland, M., Walter, R., Jeffrey, S., Burke, P., Yu, C., & Kostner, H. et al. (2013). SGN-CD33A: a novel CD33-targeting antibody-drug conjugate using a pyrrolobenzodiazepine dimer is active in models of drug-resistant AML. *Blood*, 122(8), 1455-1463.

(277) Taylor, P. (2018). *Seattle Genetics stops all trials of '33A blood cancer drug after patient deaths* | FierceBiotech. Disponible en <https://www.fiercebiotech.com/biotech/seattle-genetics-stops-all-trials-33a-blood-cancer-drug-after-patient-deaths> Consultado 13 Oct 2018

(278) Golfier, S., Kopitz, C., Kahnert, A., Heisler, I., Schatz, C., & Stelte-Ludwig, B. et al. (2014). Anetumab Ravtansine: A Novel Mesothelin-Targeting Antibody-Drug Conjugate Cures Tumors with Heterogeneous Target Expression Favored by Bystander Effect. *Molecular Cancer Therapeutics*, 13(6), 1537-1548.

(279) *Anetumab Ravtansine does not meet Primary Endpoint in Second-Line Mesothelioma* – ADC Review. (2018). Disponible en <https://adcreview.com/news/anetumab-ravtansine-not-meet-primary-endpoint-second-line-mesothelioma/> Consultado 13 Oct 2018

- (280) Moore, K., Vergote, I., Oaknin, A., Colombo, N., Banerjee, S., & Oza, A. et al. (2018). FORWARD I: a Phase III study of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer. *Future Oncology*, 14(17), 1669-1678.
- (281) Lashari, B., Vallatharasu, Y., Kolandra, L., Hamid, M., & Uprety, D. (2018). Rovalpituzumab Tesirine: A Novel DLL3-Targeting Antibody–Drug Conjugate. *Drugs In R&D*.
- (282) Goldenberg, D. M., Cardillo, T. M., Govindan, S. V., Rossi, E. A., & Sharkey, R. M. (2015). Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget*, 6(26), 22496–22512.
- (283) DeVay, R., Delaria, K., Zhu, G., Holz, C., Foletti, D., & Sutton, J. et al. (2017). Improved Lysosomal Trafficking Can Modulate the Potency of Antibody Drug Conjugates. *Bioconjugate Chemistry*, 28(4), 1102-1114.
- (284) Khera, E., & Thurber, G. (2018). Pharmacokinetic and Immunological Considerations for Expanding the Therapeutic Window of Next-Generation Antibody–Drug Conjugates. *Biodrugs*, 32(5), 465-480.
- (285) Perrino, E., Steiner, M., Krall, N., Bernardes, G., Pretto, F., Casi, G., & Neri, D. (2014). Curative Properties of Noninternalizing Antibody-Drug Conjugates Based on Maytansinoids. *Cancer Research*, 74(9), 2569-2578.
- (286) Drake, P., & Rabuka, D. (2018). ADCs – The Dawn of a New Era? – ADC Review. Disponible en <https://adcreview.com/articles/adcs-the-dawn-of-a-new-era/> Consultado 11 Oct 2018
- (287) Verma, V., Pillow, T., DePalatis, L., Li, G., Phillips, G., & Polson, A. et al. (2015). The cryptophycins as potent payloads for antibody drug conjugates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(4), 864-868.
- (288) Anami, Y., Xiong, W., Gui, X., Deng, M., Zhang, C., & Zhang, N. et al. (2017). Enzymatic conjugation using branched linkers for constructing homogeneous antibody–drug conjugates with high potency. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15(26), 5635-5642.
- (289) Deslandes, A. (2014). Comparative clinical pharmacokinetics of antibody-drug conjugates in first-in-human Phase 1 studies. *mAbs*, 6(4), 859–870.
- (290) Abdollahpour-Alitappeh, M., Hashemi Karouei, S., Lotfinia, M., Amanzadeh, A., & Habibi-Anbouhi, M. (2018). A developed antibody–drug conjugate rituximab-

vcMMAE shows a potent cytotoxic activity against CD20-positive cell line. *Artificial Cells, Nanomedicine, And Biotechnology*, 1-8.

(291) Donaghy, H. (2016). Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates. *Mabs*, 8(4), 659-671.

(292) Müller, P., Kreuzaler, M., Khan, T., Thommen, D., Martin, K., & Glatz, K. et al. (2015). Trastuzumab emtansine (T-DM1) renders HER2 + breast cancer highly susceptible to CTLA-4/PD-1 blockade. *Science Translational Medicine*, 7(315), 315ra188-315ra188.

(293) Takara, K., Sakaeda, T., & Okumura, K. (2006). An Update on Overcoming MDR1-Mediated Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Current Pharmaceutical Design*, 12(3), 273-286.

(294) Chang, C., Wang, Y., Zalath, M., Liu, D., Cardillo, T., & Goldenberg, D. (2016). Combining ABCG2 Inhibitors with IMMU-132, an Anti-Trop-2 Antibody Conjugate of SN-38, Overcomes Resistance to SN-38 in Breast and Gastric Cancers. *Molecular Cancer Therapeutics*, 15(8), 1910-1919.

13. GLOSARIO

Ensayo pivotal	Ensayo clínico conducido a la aprobación de un medicamento por la agencia reguladora y es la base de la ficha técnica.
Paciente refractario	Paciente que no responde al tratamiento
Recidiva	Cuando el cáncer puede volver al mismo lugar del tumor original o a otra parte del cuerpo
Remisión	Disminución o desaparición de los signos y síntomas de cáncer
Respuesta Completa	Desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento. No siempre significa que el paciente se haya curado. También se llama remisión completa.
Supervivencia global	Periodo de tiempo a partir de la fecha de inicio del tratamiento contra el cáncer en el que los pacientes diagnosticados todavía están vivos.
Supervivencia libre de eventos	Tiempo que se mide después del tratamiento en el que el paciente permanece libre de ciertas complicaciones o eventos que el tratamiento pretendía prevenir o retrasar.
Supervivencia libre de progresión	Tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que el cáncer no crece ni se disemina aún más.
Supervivencia libre de recaída	Periodo de tiempo después del tratamiento primario en el que el paciente sobrevive sin ningún signo o síntoma de cáncer.

Tasa de mortalidad	Proporción de personas que mueren a causa de una enfermedad en una población.
Tasa de respuesta global	Porcentaje de pacientes cuyo cáncer disminuye de tamaño o desaparece después del tratamiento. Es decir, la suma de la respuesta parcial y completa.
Terapia de inducción	Primer tratamiento que se administra para una enfermedad. Con frecuencia, implica varios tratamientos.
Tiempo hasta la progresión	Tiempo que transcurre desde la fecha de diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad hasta que esta empieza a empeorar o diseminarse a otras partes del cuerpo.
Trasplante autólogo	Las células provienen del mismo paciente
Trasplante alogénico	Las células provienen de un donante compatible con o sin parentesco con el paciente
Tumor irreseccable	Que no se puede extirpar mediante cirugía