



Mª del Carmen Avendaño López

Académica de Número
e-mail: edicion@ranf.com

Fármacos inmunoconjugados en la terapia del cáncer

En la reunión anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) celebrada en Chicago del 1-5 de Junio se ha producido una gran excitación que ha trascendido a toda la prensa alrededor de los primeros datos de un ensayo en Fase III con Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1), un tratamiento para el cáncer de mama desarrollado por Genentech (hoy asociado a Roche). Dicho tratamiento, que a finales de año solicitará su aprobación a la FDA, utiliza la tecnología de conjugación ImmunoGen para conectar una citotoxina al anticuerpo de la misma empresa Herceptin®, dirigido específicamente al receptor HER2 (1) (Figura 1). El agente citotóxico es DM1, un antimetabólico muy potente derivado del producto natural maitansina 1 que inhibe la polimerización de tubulina con una potencia 1000 veces mayor que la vincristina(2). La porción conectora es [N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato (MCC), que se enlaza a residuos de lisina al anticuerpo y al agente citotóxico a través de un enlace tioéter, siendo la relación fármaco/anticuerpo 3,5:1 aproximadamente.

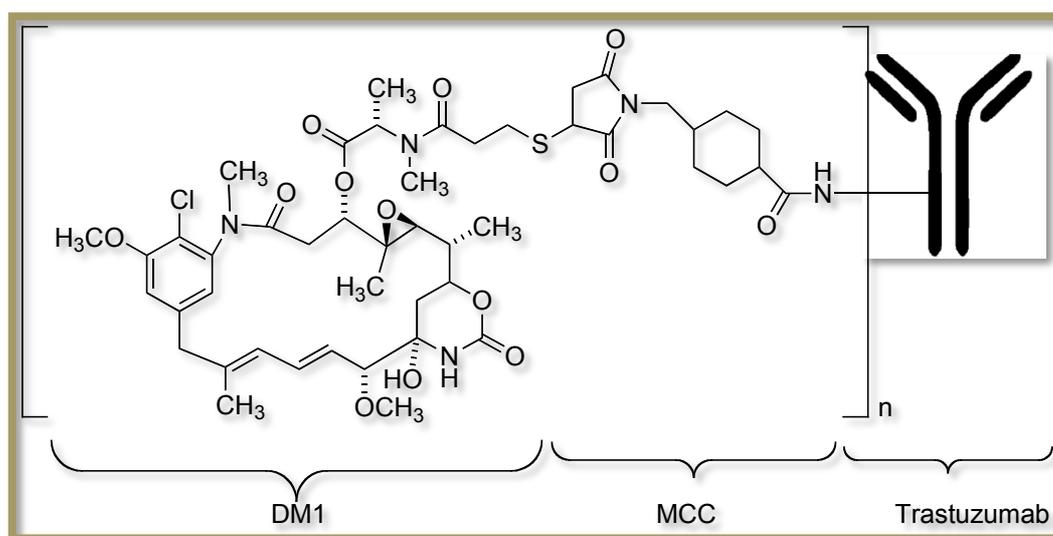


Figura 1.- Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1), n = 3-4.

embargo, los dos acontecimientos mencionados anteriormente han cambiado la perspectiva de las compañías farmacéuticas enfocadas a la oncología, centrando su atención en la tecnología ADC (4). Los fracasos que se han encontrado a lo largo de estos años, se atribuyen a que se utilizaban toxinas de estructura proteica cuyo enlace a un anticuerpo resulta difícil, siendo además altamente inmunogénicas. Además, los anticuerpos se dirigían a dianas proteicas que se expresaban en células tumorales y en células sanas, con lo que se perdía su especificidad. Finalmente, se subestimaba la dificultad que supone diseñar una porción conectora adecuada entre el anticuerpo y la toxina.

El único conjugado ADC comercializado antes que Adcetris® fue gentuzumab ozogamicina (Mylotarg®, Figura 3) (5), desarrollado por Wyeth y adquirido en 2009 por Pfizer. Éste se aprobó en el año 2000 para el tratamiento de leucemia mieloide aguda CD-33 positiva, pero fue retirado en el año 2010 porque no pudo demostrar que era suficientemente eficaz y seguro. Las causas a las que puede atribuirse este fracaso son varias. Por una parte, el anticuerpo humanizado que se seleccionó (mAb hP67.6) estaba dirigido a la proteína de adhesión CD-33, que se encuentra en la superficie de las células mieloides normales y leucémicas aunque no en las células hematopoyéticas de la médula ósea. Por otra, el grupo conector es muy inestable, por lo que parte del agente citotóxico se liberaba antes de que el anticuerpo alcanzara su diana. La toxina ozogamicina (calicheamicina) inhibe la síntesis de ADN e induce apoptosis.

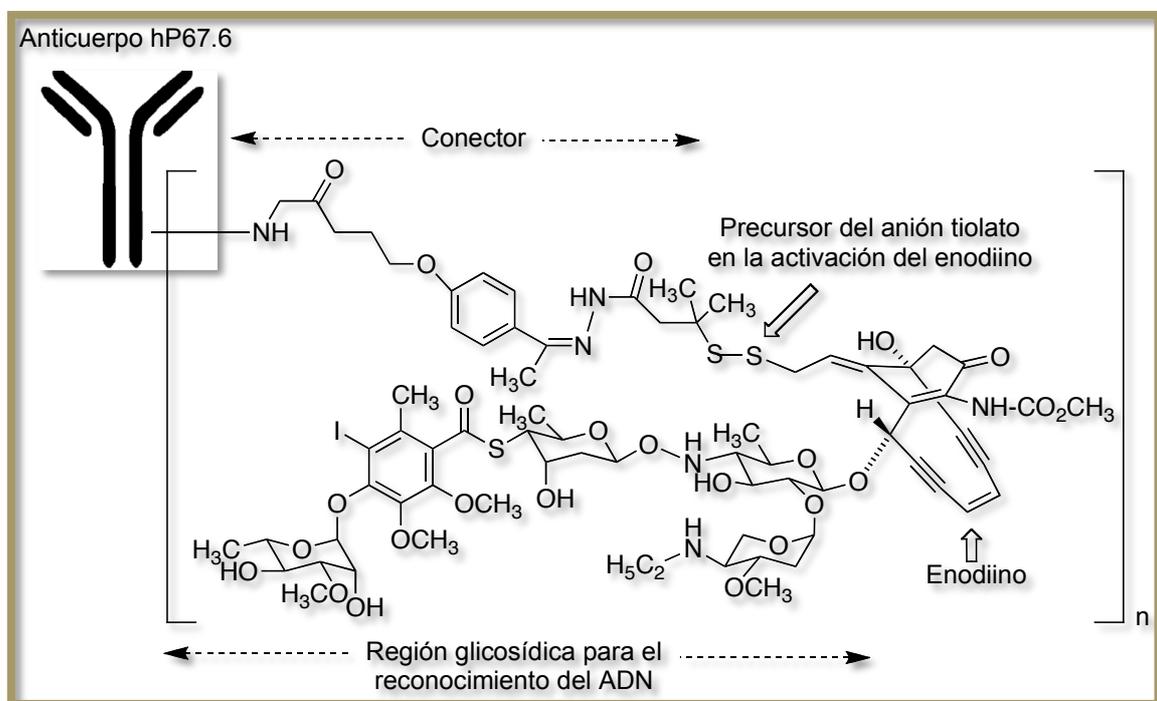


Figura 3.- Gentuzumab ozogamicina (Mylotarg®, n = 2-3).

Aunque los efectos secundarios eran semejantes a los que produce la quimioterapia convencional, Mylotarg® se aceptó rápidamente, produciendo unas ganancias de 7,6 millones de dólares en el cuarto trimestre del año 2000. La vida de este conjugado parece que no ha acabado, ya que este año se ha publicado un estudio clínico en Fase 3 concluyendo que el uso de dosis más bajas y fraccionadas permite la liberación acumulativa de la citotoxina y aumenta la supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide aguda (6).

Actualmente, se quieren encontrar nuevas moléculas para enlazarlas a anticuerpos y nuevas formas de conexión, así como manipular los anticuerpos de forma que pueda controlarse el lugar de unión y el número de moléculas que se desee enlazar. De los 20 fármacos antitumorales que Genentech tiene actualmente en estudios clínicos, 8 son ADCs. Lo mismo ocurre en la unidad de oncología de Pfizer o en la firma Celtic Therapeutics.

Las citotoxinas que se enlacen al anticuerpo han de ser extremadamente potentes. Seattle Genetics ha utilizado auristatinas e ImmunoGen maitansina, antimetabólicos inhibidores de la polimerización de tubulina. En la búsqueda de diversos mecanismos de citotoxicidad, se estudian en la actualidad agentes bisalquilantes con estructura de pirrolo[1,4]benzodiazepinas, y se trata de evitar que los costes de las citotoxinas seleccionadas eleven todavía más el coste total del tratamiento. Pfizer explora con preferencia citotoxinas de origen natural sintetizadas por ingeniería microbiana, y utiliza métodos semisintéticos para obtener análogos que puedan acoplarse a un grupo conector. Tanto en Adcetris® como en T-DM1 este grupo conector es estable, por lo que el conjugado se internaliza en las células antes de que la citotoxina se libere por la acción de enzimas en el primer caso, o por digestión en el lisosoma en el segundo.

Respecto a los grupos conectores se trabaja para que sean poco estables (a veces puede ser ventajoso), o muy estables para que se libere la toxina tras la internalización o para que la toxina emigre a través de la membrana celular a las células vecinas. Al mismo tiempo, la citotoxina tiene que conjugarse de forma apropiada, sin desactivarse al unirse a través del grupo conector. Pfizer está utilizando el mismo conector y la misma citotoxina de Mylotarg® en inotuzumab ozogamicina, otro ADC que se encuentra en fase clínica II para el tratamiento de linfomas no Hodgkin, pero aquí el anticuerpo [(HzIgG4SerPro)-Lys-NH₂] se dirige a CD22, un receptor mucho más específico que CD33 al que se dirigía Mylotarg®.

Finalmente, ImmunoGen acaba de recibir la aprobación de la FDA para comenzar los ensayos clínicos con IMG853 (M9346A-sulfo-SPDB-DM4), un producto para el tratamiento de cánceres de ovario y otros tipos de tumores sólidos que sobreexpresan el receptor 1 del ácido fólico (FOLR1) que está formado por el anticuerpo monoclonal M9346A, que se une selectivamente a dicho

receptor, conjugado con emtansina, un citotóxico muy potente a través de nuevos grupos conectores diseñados en dicha firma (7).

Conclusión

Hace 35 años, aproximadamente, los anticuerpos monoclonales se definieron como “magic bullets” siendo los medicamentos que más se han expandido para tratar varias enfermedades, incluido el cáncer (8). Los conjugados con una citotoxina se ha denominado “atomic missils”, por lo que habrá que pensar que son el arma más potente que existe en la lucha contra el cáncer. El tiempo nos lo dirá.

Referencias

1. Lewis Phillips, G. D.; Li, G.; Dugger, D. L.; (2008) “Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate”, *Cancer Res.*, 68, 9280-9290.
2. Remillard, S.; Rebhun, L. I.; Howie, G. S.; et al.; (1975) “Antimitotic activity of the potent tumor inhibitor maytansine”, *Science*, 189, 1002-1005.
3. Minich, S. S.; (2012) “Brentuximab Vedotin: A New Age in the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma”, *Ann. Pharmacother.*, 46, 377-383.
4. L. M. Jarvis; (2012) “Rethinking Antibody-Drug Conjugates”, *Chem. Eng. News*, 90, 12-18.
5. Takeshita, A.; Shinjo, K.; Naito, K.; Matsui, H.; Sahara, N.; Shigeno, K.; Horii, T.; Shirai, N.; Maekawa, M.; Ohnishi, K.; Naoe, T.; Ohno, R.; (2005) “Efficacy of gemtuzumab ozogamicin on ATRA- and arsenic-resistant acute promyelocytic leukemia (APL) cells”, *Leukemia*, 19, 1306-1311.
6. Castaigne, S.; Pautas, C.; Terré, Ch.; Raffoux, E.; Bordessoule, D.; 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, 1508-1516.
7. Whiteman, K. R.; Johnson, H. A.; Sun, X.; Mastico, R.; et al.; (2012) “Abstract 4628: Anti-tumor activity and pharmacokinetics of the anti-FOLR1-maytansinoid conjugate IMG853 is maintained over a wide range of maytansinoid-to-antibody ratios”, *Proceedings: AACR 103rd Annual Meeting 2012*, 31-Apr 4, 2012; Chicago, *Cancer Res.*, 72, doi: 10.1158/1538-7445.AM2012-4628.
8. Segota, E.; Bukowski, R. M.; (2004) “The promise of targeted therapy: cancer drugs become more specific”, *Cleve. Clin. J. Med.*, 71, 551-560.