

Balas mágicas contra el cáncer

**Nohemí Salinas Jazmín
Sofía Álvarez Lorenzo**

El cáncer es un grave problema de salud pública y está entre las primeras causas de mortalidad a nivel mundial. En México, ocupa el tercer lugar en mortalidad. Las células cancerosas tienen su origen en la transformación maligna de las células sanas; estas células transformadas se caracterizan por una proliferación descontrolada y tienen la capacidad de invadir y diseminarse a cualquier parte del cuerpo.

Al paso de los años se ha logrado un gran progreso en la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer. En particular, en las estrategias terapéuticas tradicionales como la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, que han evolucionado con el desarrollo de agentes dirigidos, como los anticuerpos terapéuticos. Estos agentes se han posicionado como una de las opciones más relevantes y eficaces en el tratamiento del cáncer al dirigirse a antígenos específicos de las células tumorales. Describimos aquí, de manera general, la historia de los anticuerpos monoclonales, sus mecanismos de acción y los efectos adversos que tienen, así como una perspectiva de su uso en México y el mundo.

BREVE HISTORIA DE LOS ANTICUERPOS

El origen de este tipo de terapia se remonta al siglo XIX, con los hallazgos de Emil Adolf von Behring y Shibasaburo Kitasato, quienes sentaron las bases de la inmunidad humoral al descubrir sustancias en el suero que podían inhibir la actividad de toxinas (García, 2011). A finales del

siglo XIX, Paul Ehrlich propuso que las células tienen “cadenas laterales” que pueden unirse con ciertas toxinas, y que tras verse amenazadas por la presencia de patógenos o agentes extraños, producen más cadenas laterales que posteriormente se liberan para “atraparlos”; estas moléculas podrían funcionar de manera específica, tal como una llave con su cerradura, sin afectar a células sanas. Posteriormente, Paul Ehrlich acuñó el término *Immunkörper* (anticuerpo) en la primera descripción de lo que hoy conocemos como anticuerpos (Creus *et al.*, 2002; García, 2011). Además, fue el primero en proponer el uso de moléculas específicas con la capacidad de unirse a agentes patógenos o extraños para la destrucción de estos; las denominó “balas mágicas” (Zipfel y Skerka, 2022).

Hoy sabemos que se trata de proteínas producidas por las células B, mejor conocidas como anticuerpos. Gracias a la información que contienen las células B en su genoma, pueden producir anticuerpos con la capacidad de reconocer de manera específica regiones de moléculas extrañas o de agentes patógenos, con la finalidad de neutralizarlos o marcarlos para su posterior eliminación (Creus *et al.*, 2002).

En 1975, Köhler y Milstein descubrieron y produjeron por primera vez anticuerpos monoclonales a partir de una clona (grupo de células que provienen de una única célula) de células B proveniente de un mieloma. Los anticuerpos monoclonales son glicoproteínas que pueden unirse con alta especificidad a un antígeno y son producidas por una clona de células B. En 1982 se evaluó por primera vez la eficacia y seguridad de un anticuerpo monoclonal en el tratamiento de un tipo de linfoma. A partir de entonces se han desarrollado distintas tecnologías para mejorar tanto la producción, como la tolerancia y la eficacia de los anticuerpos monoclonales (Creus *et al.*, 2002).

Durante el desarrollo de anticuerpos terapéuticos se ha buscado que los antígenos a los que irán dirigidos sean específicos de células tumorales, se encuentren en muy baja expresión en las células normales, o bien, que no sean expresados y, además, que sean accesibles para su reconocimiento.

Por otro lado, el antígeno tumoral debe tener un papel importante en la progresión del tumor y contribuir a las señales de proliferación y a la supresión del sistema inmunitario, entre otras características (Modjtahedi *et al.*, 2012). La idea es que la actividad del anticuerpo repercuta en dichas funciones y afecte a las células tumorales.

En general, los anticuerpos terapéuticos se caracterizan por ser menos tóxicos y por provocar menos efectos adversos que la quimio y la radioterapia, que pueden afectar tanto a las células tumorales como a las células sanas. A pesar de que los pacientes toleran bien los esquemas con anticuerpos monoclonales, algunos pueden experimentar eventos adversos (Figura 1), como reacciones anafilácticas, erupciones cutáneas, cardiotoxicidad, trombosis venosa profunda, enfermedades autoinmunes como el síndrome similar al lupus, o afectaciones a la tiroides, entre otros. Algunos eventos adversos se han asociado a la vía de administración (Hansel *et al.*, 2010).

¿CÓMO TRABAJAN LOS ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS ANTITUMORALES?

El mecanismo de acción de los anticuerpos se basa en el reconocimiento de los antígenos tumorales, lo cual resulta en la eliminación directa o indirecta de las células tumorales (Figura 1):

I) Los mecanismos de acción directa de los anticuerpos están relacionados con la función de los receptores de membrana de las células tumorales, los cuales suelen activar señales de crecimiento celular cuando se unen a sus ligandos (lo que favorece el crecimiento tumoral o el de los vasos sanguíneos, por ejemplo). Para eliminar células tumorales, los anticuerpos terapéuticos pueden unirse directamente al receptor e interrumpir sus funciones de señalización, modificar la interacción entre dos receptores e inducir la internalización o la degradación de dicho receptor, evitando así su activación. Adicionalmente, la señalización del receptor se puede inhibir cuando el anticuerpo se une al ligando para evitar que este se una a su receptor. Es decir, los anticuerpos tienen la capacidad de unirse tanto al receptor como al ligando, lo que les permite interrumpir la

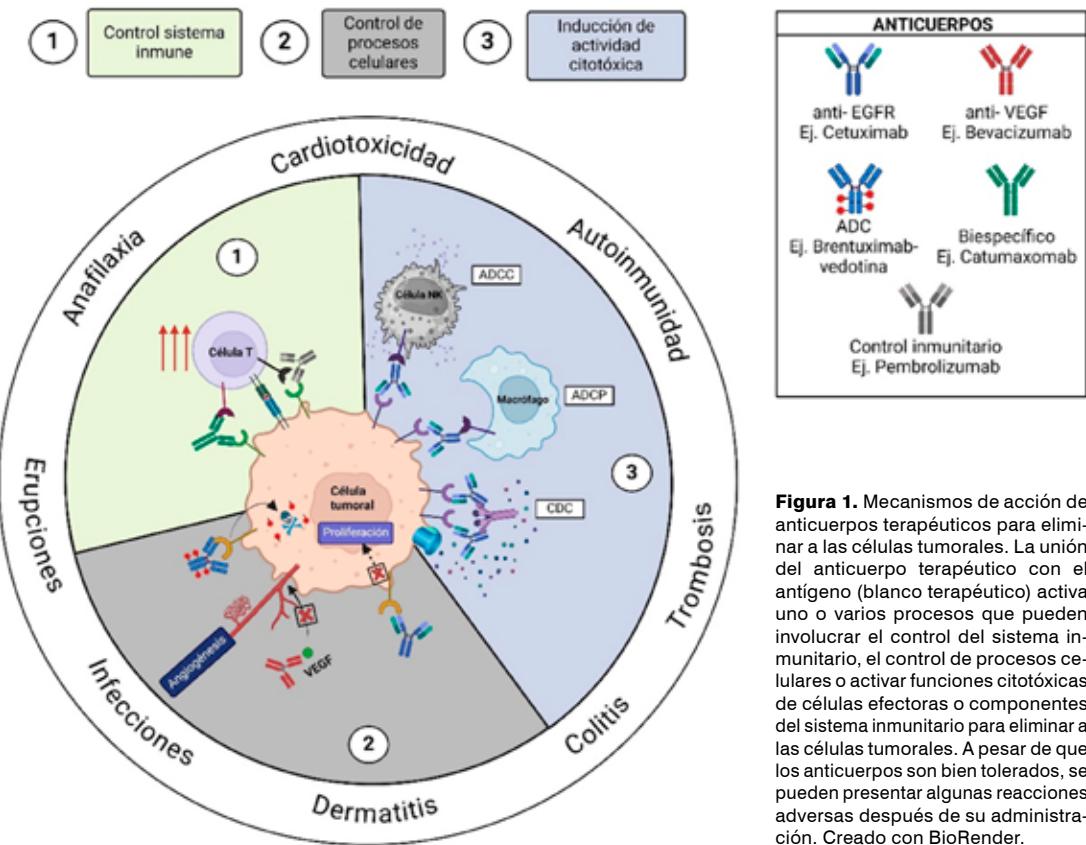


Figura 1. Mecanismos de acción de anticuerpos terapéuticos para eliminar a las células tumorales. La unión del anticuerpo terapéutico con el antígeno (blanco terapéutico) activa uno o varios procesos que pueden involucrar el control del sistema inmunitario, el control de procesos celulares o activar funciones citotóxicas de células efectoras o componentes del sistema inmunitario para eliminar a las células tumorales. A pesar de que los anticuerpos son bien tolerados, se pueden presentar algunas reacciones adversas después de su administración. Creado con BioRender.

señalización que promueve la progresión tumoral (Zahavi y Weiner, 2020).

II) Los mecanismos de acción indirecta requieren que el anticuerpo interactúe primero con el antígeno tumoral y después con otras células o componentes del sistema inmunitario que eliminarán a las células tumorales. Tales mecanismos incluyen: a) la ingestión de las células tumorales por células del sistema inmunitario (como los macrófagos), fenómeno conocido como fagocitosis (fagocitosis dependiente de anticuerpo: ADCP); b) la inducción de la actividad citotóxica de células inmunitarias para liberar moléculas que provocan la muerte de la célula tumoral (citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo: ADCC); c) la activación de sistemas de la respuesta inmunitaria, como el del complemento, para inducir la formación de poros que provocan la muerte de las células (citotoxicidad dependiente de complemento: CDC); d) la liberación de compuestos citotóxicos transportados al interior de las células tumorales (anticuerpo que tiene unido un fármaco: ADC); e) la

restauración de la actividad antitumoral del sistema inmunitario al bloquear el efecto inmunosupresor de las células tumorales sobre las células del sistema inmunitario, para lo cual se han diseñado anticuerpos que pueden reconocer tanto a receptores de la célula tumoral como a receptores en las células T. Este tipo de anticuerpos tiene como objetivo permitir la activación de las células T e inducir la muerte de la célula tumoral (Zahavi y Weiner, 2020).

Hoy en día se cuenta con más de 50 anticuerpos terapéuticos de uso oncológico aprobados para tratar diferentes tipos de cáncer. A continuación mencionamos algunos ejemplos. Cetuximab es un anticuerpo antitumoral dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con el objetivo de bloquear su señalización, lo que conduce a la inhibición de la proliferación de células tumorales.

Además, este anticuerpo puede activar CDC, ADCC y ADCP para la eliminación de las mismas. Su



© Enrique Soto. *Reflejos*, Puebla, Puebla, 2024.



© Enrique Soto. *Reflejos*, Puebla, Puebla, 2024.

uso está recomendado para pacientes con cáncer colorrectal metastásico, de pulmón y el cáncer de cabeza y cuello (Modjtahedi *et al.*, 2012).

Catumaxomab es un anticuerpo biespecífico dirigido a EpCAM (molécula presente en células tumorales) y CD3 (molécula presente en células T). Es un anticuerpo multifuncional capaz de: 1) inhibir la señalización de EpCAM asociada con la proliferación y migración de células cancerosas, 2) activar la función antitumoral de las células T, y 3) activar ADCC y la fagocitosis.

Su uso está recomendado para pacientes con ascitis maligna en cáncer gástrico, pancreático y de ovario (Modjtahedi *et al.*, 2012).

Pembrolizumab es un anticuerpo dirigido a una proteína de control inmunológico, PD-1, un receptor que se encuentra en células T que permite su reactivación para eliminar a las células tumorales. Su uso está recomendado en diversos tipos de cáncer como melanoma, de pulmón, de vejiga, colorrectal, entre otros (Modjtahedi *et al.*, 2012).

Brentuximab-vedotina es un ejemplo de un ADC dirigido hacia CD30 (una molécula expresada en las células tumorales) que tiene unida a vedotina, un agente citotóxico que es capaz de inducir la muerte de células tumorales que sobreexpresan CD30 en su superficie.

Su uso está recomendado para pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma de no Hodgkin (Modjtahedi *et al.*, 2012).

PERSPECTIVAS

El uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de cáncer ha mejorado el pronóstico y la tolerancia clínica de los pacientes. Gracias a su especificidad poseen menos efectos secundarios que las terapias tradicionales. Sin embargo, estos agentes cuentan con limitantes, como su elevado costo y el desarrollo de resistencia terapéutica. Por ello, es necesario estudiar los mecanismos de resistencia terapéutica para identificar e implementar estrategias que eleven la eficacia de esta terapia y, por tanto, mejoren la sobrevida y calidad de vida de los pacientes.

En general, a nivel mundial se ha reportado un aumento en la supervivencia de los pacientes con cáncer tratados con anticuerpos monoclonales, en comparación con los que no reciben este tratamiento. Antes del uso de anticuerpos monoclonales para tratar el melanoma, la supervivencia para pacientes con enfermedad diseminada (metastásica) era de 6 a 7 meses; con el uso de anticuerpos monoclonales se ha incrementado a casi 6 años (Knight, 2023).

Sin embargo, en México hay pocos datos reportados al respecto. Recientemente, algunos investigadores recopilaron datos disponibles de incidencia y mortalidad por cáncer de 1990 a 2019 para hacer un análisis de las necesidades de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer en México (Beltran-Ontiveros, 2024). Un análisis realizado por estudiantes y académicos de la BUAP determinó que el 40 % de las pacientes con cáncer de mama que usan anticuerpos monoclonales responden completamente a la terapia,



© Enrique Soto. Bellas Artes, México SF, ca. 1974.

mejorando la calidad de vida y disminuyendo el número de muertes (BUAP, 2022); el uso de este mismo anticuerpo a nivel mundial ha reducido en un 50 % la mortalidad (Delgado M, 2023). Por tanto, es indispensable incluir el uso de estos agentes en las estrategias de tratamiento, así como difundir la información sobre la respuesta a la terapia en la población mexicana. En el año 2017, el Congreso de la Unión aprobó la creación de un registro nacional de cáncer que permitirá tener un panorama del cáncer en México, tipos de tratamientos, asignación de recursos y programas.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica de la UNAM (Clave IA204323) y a CONAHCyT (CF-2023-I-92). S. A. L es estudiante de maestría del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas, de la UNAM, y es apoyada por CONAHCyT (CVU 1271130).

R E F E R E N C I A S

Beltran-Ontiveros SA et al. (2024). National Burden and Trends for 29 Groups of Cancer in Mexico from 1990 to 2019: A Secondary Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancers* 16:149.

BUAP (2022). El uso de anticuerpos monoclonales disminuye la mortalidad por cáncer de mama. Recuperado de: <https://boletin.buap.mx/node/2250>.

Creus N et al. (2002). Anticuerpos monoclonales en oncología. *Farmacia Hospitalaria* 26(1):28-43.

Delgado M and García-Sainz J (2023). Therapeutic Monoclonal Antibodies against Cancer: Present and Future. *Cells* 12(24):2837.

Hansel T, Kropshofer H, Singer T, Mitchell J and George A (2010). The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nature Reviews Drug Discovery* 9:325-338.

Knight A, Karapetyan L and Kirkwood J (2023). Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. *Cancers* 15(4):1106.

Modjtahedi H, Ali S and Essapen S (2012). Therapeutic application of monoclonal antibodies in cancer: advances and challenges. *British Medical Bulletin* 104(1):41-59.

Zahavi D and Weiner L (2020). Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies* 9(3):34.

Zipfel P and Skerka C (2022). From magic bullets to modern therapeutics: Paul Ehrlich, the German immunobiologist and physician coined the term 'complement.' *Molecular Immunology* 150:90-98.

**Nohemí Salinas Jazmín
Sofía Álvarez Lorenzo**
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología
nohemysj@unam.mx



© Enrique Soto. *Sin título*, Veracruz, ca. 1978.