

Nuevos fármacos para el tratamiento de Linfoma: Nuevos anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los linfomas

Raúl Gabús

Uruguay



RESUMEN

HEMATOLOGIA, Vol. 12 N° 2: 60-61
Mayo-Agosto, 2008

La incorporación de nuevos agentes en la terapéutica contra el linfoma tiene como objetivo primario mejorar los resultados de tratamiento de inducción en términos de remisión completa, aumentar los índices de sobrevida global y libre de enfermedad así como disminuir la resistencia primaria a la quimioterapia.

De la misma forma, intenta incorporar nuevas opciones activas en las enfermedades refractarias así como rescatar pacientes en recaída preparándolos para terapias de intensificación como el trasplante de progenitores hemopoyéticos.

En los últimos 10 años, la incorporación de los **Anticuerpos Monoclonales** (mAbs) al arsenal terapéutico de los linfomas, ha aportado logros impactantes fundamentalmente asociados a la quimioterapia.

Desde los trabajos de Kohler y col. en 1975¹ que permitieron el desarrollo de Híbridos capaces de producir grandes cantidades de anticuerpos hasta la incorporación del 1er. Ac Monoclonal (Rituximab) de uso terapéutico en el tratamiento del cáncer aprobado por la FDA, pasaron casi 25 años.

La identificación de Antígenos en la superficie de la célula tumoral como "blancos" terapéuticos se inicia a partir de 1981 con los trabajos de Nadler y col.² Desde allí se han ido identificando nuevos antígenos de membrana que han proporcionado un significativo espectro para terapias con anticuerpos monoclonales.

Los mecanismos antitumorales específicos principales por los cuales actúan los mAbs son fundamentalmente dos:^{3,4}

Citotoxicidad mediada por células dependientes de Anticuerpos (ADCC) y Citotoxicidad dependiente de Complemento (CDC)

Pueden además tener un efecto citotóxico directo y se le atribuyen también efecto tipo vacunas.

Según la posibilidad de coadministrar una toxina o radionucleido los Ac monoclonales se clasifican en desnudos o conjugados. Los anticuerpos radioin-

munconjugados serán considerados en capítulo aparte y no se mencionan en este reporte.

Los Ac. Monoclonales difieren en sus características biológicas en términos de:

Especificidad por el epítipo antigénico. La variación en su capacidad para fijar complemento o la mayor actividad directa los diferencia en tipo I o tipo II. Los Ac tipo I (como el Rituximab y la mayoría de los mAbs) tienen mayor actividad del complemento, y menor acción directa.

Según el porcentaje de estructura murina/humana que posean pueden ser Quiméricos, Humanizados o Humanos y se reconocen por la terminología del sufijo.

Es así que los Ac quiméricos poseen un 34% de estructura murina (...**ximab**), los humanizados sólo un 10% (...**zumab**), mientras que los humanos contienen un 100% de estructura humana (...**mumab**)

Esta evolución biotecnológica le confiere menor **antigenicidad**, mejor **farmacocinética** y mejor reclutamiento celular o **afinidad** por el blanco terapéutico.

En los últimos 10 años los tratamientos clínicos con **Rituximab** (Ac anti CD20 quimérico) han confirmado su eficacia en Linfoma Folicular y Linfoma Difuso a grandes células B (DGCB). Pero su efecto terapéutico ha sido evaluado en todos los linfomas a células B en sus diferentes histologías. La combinación con Poliquimioterapia prolongó significativamente la sobrevida en linfomas B.

De la misma forma el **Alemtuzumab** (Ac anti CD52 humanizado) ha sido aprobado por la FDA para LLC refractaria a la fludarabina y ha sido demostrada su acción en algunos tipos de Linfomas T.

Actualmente se encuentran numerosos Anticuerpos monoclonales en vías de investigación en fase I-II y otros en fase III, que intentan mejorar la performance biológica del Rituximab contra el Antígeno CD20. Otros están dirigidos a nuevos antígenos de superficie de la célula linfomatosa.

*Segunda generación Anti CD20:***Ofatumumab:** Humax-CD20**Veltuzumab:** Ac antiCD20 hA20 Mab**GA 101:** Ac humanizado tipo II*Ac contra otros Ag de membrana:***Galiximab:** Ac anti CD80**Lumiliximab:** Ac anti CD23**Epratuzumab:** IgG1 Ac anti CD22 MAB**SGN-40:** Ac anti huCD40 mAb:receptor de TNF

Apolizumab: Ac. Anti HLA.DR

Milatuzumab: Ac. Anti CD74

Dentro de los Ac anti CD20, el **Ofatumumab** es un IgG1 que se une a otro epitopo CD20 y tiene una secuencia humana completa con un marcado aumento de la actividad de complemento. Posee la misma toxicidad que rituximab y se encuentra en ensayos clínicos en Linfoma folicular en recaída-refractaria. Fase I/II en 4 dosis semanales escalantes de 300 a 1000 mg. Mostró un rango de respuesta en 15/36 p. (8/14 recibieron previamente Rituximab)⁵.

También se ensaya en Leucemia linfocítica crónica a altas dosis mostrando una respuesta objetiva de >50% en pacientes en recaída a F-ara/Alemtuzumab⁶.

El **Veltuzumab** es un Ac AntiCD20 IgG1 humanizado que se une al mismo epitopo que rituximab y posee una intensidad de acción similar a rituximab, pero a dosis menores.

El **Ga101** es el primer AntiCD20 humanizado de tipo II por lo que le confiere una mayor actividad ADCC y tumoral directa, reducida acción CDC, pero superior depleción de células B en bazo y ganglios linfáticos⁷.

Ha mostrado una eficacia superior con dosis-respuesta, en comparación a Rituximab en modelos de LDGCB.

Dentro de los Ac monoclonales no CD20:

El **Galiximab** es un Ac quimérico monoclonal anti CD80 con mínimos efectos adversos y un 15% de Respuestas objetivas en Linfoma folicular recurrente. Se plantea un sinergismo con Rituximab y trabajos en fase I-II muestran mejores resultados a favor de la combinación. Un reporte preliminar con la combinación de Galiximab + Rituximab en primera línea en linfoma Folicular muestra un 69% de respuesta global con un 41% de RC⁸. Se ha iniciado un estudio clínico randomizado fase III que compararán la combinación de Galiximab-Rituximab con Rituximab-placebo en el tratamiento de pacientes con Linfoma folicular en recaída o refractario.

El **Epratuzumab**, es un Ac anti CD22 humanizado que se investiga en combinación con Rituximab en linfomas foliculares y DGCB mostrando una respuesta global de 64 a 67% en L.Folicular y 47 a 50% en DGCB con alta tasa de remisión completa^{9, 10}.

El grupo CALGB inició un estudio de asociación de Rituximab + epratuzumab en linfoma folicular en primera línea.

El **Lumiliximab** es un Ac anti CD23 que se viene investigando en LLC en recaída a FCR, en fase I-II en combinación con L-FCR a dosis de 500 mg/m² de Lumiliximab. Resultados preliminares muestra un 65% de respuestas globales con un 52% de RC incluidos 5 de 8 pacientes con del 11q.22.3, sin toxicidad adicional.

Se encuentra en curso protocolo que compara L.FCR vs FCR¹¹.

El **SGN-40** es un anticuerpo IgG1 humanizado contra el CD40 miembro de la familia de receptor de TNF. Se testa fundamentalmente en LDGCB en fase I-II solo o asociado a QT¹².

En conclusión: las mejoras biotecnológicas de los anticuerpos monoclonales han arrojado moléculas de mayor calidad biológica antitumoral. Si estos avances aportarán beneficios terapéuticos o superarán a los obtenidos con rituximab en el tratamiento de los linfomas, es un hecho que se deberá comprobar en los estudios en curso.

Es muy probable que parte de estos logros se vean apoyados por las diferentes combinaciones de monoclonales entre sí, solos o asociados a planes de quimioterapia.

Si a esto le sumamos los aportes de otras drogas antitumorales en el tratamiento de los linfomas por vía de diferentes mecanismos como los inhibidores de la histona deacetylasa, inhibidores de proteosoma, reguladores de la apoptosis antiBCL2, drogas antiangiogénicas, fármacos que interactúan con el receptor del linfocito B de superficie, o el desarrollo de medicamentos anti idiopático o vacunas antitumorales; veremos que el horizonte se presenta muy promisorio en términos de mejorar los resultados en el tratamiento de los linfomas. Se mantiene y se fomenta así el desafío de lograr nuevos tratamientos que apunten a obtener mayores curas terapéuticas

BIBLIOGRAFÍA

1. Kholer G et al. *Nature* 1975; 256: 495-7.
2. Nadler et al. *J Clin Invest* 1981; 67: 34-40.
3. Leonard JP, et al. 10 th International Conference on Malignant Lymphoma. Lugano 2008. *Annals of Oncology* Vol 19, suppl 4: 60-62.
4. Martin P. et al. *Semin in Hematol* 2008; 45: 126, 132.
5. Hagenbeek et al. *ASH Abstract* 2005; 106: 4760.
6. Coiffier B. et al. *Blood* 2008; 111: 1094-100.
7. Umaña P, et al. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 4): Abstract 098
8. Czuczman M et al. CALGB. Study 50402 Initial report. En prensa.
9. Leonard et al. *JCO* 2003; 21: 3051-3059.
10. Leonard et al. *JCO* 2005; 23: 5044-5055.
11. Byrd J. et al. *Lugano* 2008
12. Advani R, Forero-Torres et al. *Blood* 2006; 108: 209^a.