

Nuevos Tratamientos Oncológicos Genética y Cáncer Los Anticuerpos Monoclonales. El futuro

Prof. Dr. Mario F. Bruno

Presidente Sociedad Argentina de Cancerología (2018/19)

Presidente del Comité de Cuidados Paliativos AMA

Nuevos Tratamientos

Blancos Terapéuticos

- Proteínas que están presentes en las células cancerosas pero no en las células normales o que son más abundantes en las células cancerosas serían blancos posibles, especialmente si se sabe que participan en el crecimiento o en la supervivencia de las células.
- Ej: la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), que se expresa en altas concentraciones en la superficie de algunas células cancerosas. Varias terapias dirigidas se dirigen contra la HER-2, incluso el trastuzumab el cual fue aprobado para tratar ciertos cánceres de mama y de estómago que sobre-expresan HER-2.

Blancos Terapéuticos

- Otro método para identificar blancos posibles, es determinar si las células cancerosas producen proteínas con mutaciones que conducen al avance del cáncer.
- Ej. la proteína BRAF que señala el crecimiento celular está presente en una forma alterada (conocida como BRAF V600E) en muchos melanomas. El vemurafenib se dirige a esta forma en mutación de la proteína BRAF

Inhibidores de BRAF

- Vemurafenib: es un fármaco micromolecular de uso oral que causa inhibición selectiva de la cinasa BRAF, que se indica solo para los pacientes con melanoma inoperable o metastásico con la mutación V600E en BRAF
- Dabrafenib: es un fármaco micromolecular de uso oral que causa inhibición selectiva de BRAF que fue aprobado por la FDA en 2013

Blancos Terapéuticos

- Los investigadores buscan también anomalías en los cromosomas que están presentes en las células cancerosas pero no en las células normales. Algunas veces estas anomalías de los cromosomas resultan por la fusión de un gen (un gen que contiene partes de dos genes diferentes) cuyo producto, llamado proteína de fusión, puede impulsar la formación del cáncer. Tales proteínas de fusión son blancos posibles de terapias dirigidas contra el cáncer.
- Ej: el imatinib se enfoca en la proteína de fusión BCR-ABL, la cual está formada de piezas de dos genes que se unen en algunas células de leucemia y promueve el crecimiento de células leucémicas.

EGFR

(Receptor del factor de Crecimiento Epidérmico)

- La sobre-expresión de EGFR, observada hasta en un 80 % de diferentes tumores humanos (cáncer de colon y recto, gástrico, esofágico, de próstata, pulmonar, etc.), y su capacidad de inducir proliferación celular, lo convierten en un excelente blanco para la terapia del cáncer, porque ambas propiedades han sido asociadas con un mal pronóstico y con el desarrollo de malignidad

HER 2

- HER2, el receptor tipo 2 para el factor de desarrollo epidérmico, constituye otro blanco terapéutico importante.
- HER2 es una proteína de membrana que se sobre expresa en el tejido tumoral de aproximadamente 25 % de los pacientes con cáncer de mama.

HER 2

- Esta sobre-expresión viene dada por
 1. la amplificación del número de copias del gen que lo codifica, y/o
 2. por el aumento de la cantidad de receptor producido por la célula tumoral
- En cualquiera de los dos casos, este evento está asociado a un pronóstico adverso y a tiempos más cortos de supervivencia del paciente y de desarrollo de la enfermedad

VEGF

(acrónimo del inglés Vascular Endothelial Growth Factor)

- Es un potente factor de estimulación angiogénica que se enlaza a su receptor, la molécula VEGFR, sobre la superficie de las células endoteliales.
- Tanto su producción, como la expresión de su receptor, se estimulan por mecanismos de hipoxia celular, muy comunes en los tumores en desarrollo.

Terapias Dirigidas

- Las células cancerosas suelen tener cambios en sus genes que las hacen diferentes de las células normales. Los genes son las proteínas en el ADN de una célula que le indican a la célula que lleve a cabo ciertas funciones.
- Cuando una célula tiene ciertos cambios genéticos, no se comporta como una célula normal.
- Los cambios genéticos en las células cancerosas podrían permitir que la célula crezca y se divida muy rápidamente. Estos tipos de cambios son lo que la convierten en una célula cancerosa.

Terapias Dirigidas

- Pero hay muchos tipos diferentes de cáncer, y no todas las células cancerosas son iguales. Por ejemplo, el cáncer de colon y las células de cáncer de mama tienen diferentes cambios genéticos que les ayudan a crecer y/o propagarse.
- Incluso entre diferentes personas con el mismo tipo general de cáncer (como el cáncer de colon), las células cancerosas pueden tener diferentes cambios genéticos, provocando que el tipo específico de cáncer de colon de una persona sea diferente al de otra persona.

Terapias Dirigidas

- Conocer estos detalles ha llevado al desarrollo de medicamentos que pueden "tener como blanco" a estas proteínas o enzimas y bloquear los mensajes que se envían.
- Los medicamentos de terapia dirigida pueden bloquear o desactivar las señales que provocan que las células cancerosas crezcan, o pueden indicar a las células cancerosas que se destruyan a sí mismas.

Terapias Dirigidas

- Los medicamentos de terapia dirigida se centran en algunos de los cambios que provocan que las células cancerosas sean diferentes a las células normales.
- Debido a su acción dirigida, estos medicamentos tienen un efecto en las células cancerosas y generalmente no afectan a las células normales y saludables

Terapias Dirigidas

- Los medicamentos de terapia dirigida a menudo actúan evitando que las células cancerosas se copien a sí mismas.
- Esto significa que pueden ayudar a evitar que una célula cancerosa se divida y forme nuevas células cancerosas.

Terapias Dirigidas

- Las terapias dirigidas contra el cáncer son fármacos u otras sustancias que bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer al interferir en moléculas específicas ("blancos moleculares") que participan en el crecimiento, el avance y la diseminación del cáncer.

Terapias Dirigidas

- Las terapias dirigidas se diseñan para encontrar y atacar áreas o sustancias específicas en las células cancerosas, o
- Pueden detectar y bloquear ciertos tipos de mensajes enviados dentro de una célula cancerosa que le indica que crezca.
- Algunas de las sustancias en las células cancerosas que se convierten en "blancos u objetivos" de las terapias dirigidas

Blancos u Objetivos

- Proteínas normales que se producen en exceso dentro de las células cancerosas
- Una proteína en una célula cancerosa que no está en las células normales
- Una proteína que está mutada (cambiada) de alguna manera en una célula cancerosa
- Cambios genéticos (ADN) que no están en una célula normal

La acción de los medicamentos de terapia dirigida puede:

- Bloquear o desactivar las señales químicas que le indican a la célula cancerosa que crezca y se divida
- Cambiar las proteínas dentro de las células cancerosas para que las células mueran
- Dejar de crear nuevos vasos sanguíneos que alimenten a las células cancerosas
- Activar su sistema inmunitario para eliminar las células cancerosas
- Llevar toxinas a las células cancerosas para eliminarlas, pero no a las células normales

Tipos de Terapia Dirigida

- 1) Inhibidores de la Angiogénesis
- 2) Anticuerpos Monoclonales
- 3) Inhibidores de proteosomas
- 4) Inhibidores de la transducción de señales

Terapias Dirigidas

1) Inhibidores de la Angiogénesis

- Inhibidores de la angiogénesis: bloquean la formación de nuevos vasos sanguíneos que alimentan y nutren las células cancerosas. Por ejemplo: bevacizumab (en muchos tipos de cáncer diferentes).

Terapias Dirigidas

2) Anticuerpos Monoclonales

- Anticuerpos monoclonales: pueden suministrar moléculas por sí mismas o moléculas con medicamentos dentro de una célula cancerosa o en su superficie para matarla. Ejemplos: alemtuzumab (para ciertas leucemias crónicas), trastuzumab (para ciertos cánceres de seno), cetuximab (para ciertos cánceres colorrectales, pulmonares y de cabeza y de cuello).

Aclaración

- Algunos anticuerpos monoclonales se conocen como terapia dirigida porque se dirigen contra un objetivo específico localizado en una célula cancerosa al que encuentran, se unen a él y lo atacan.
- Pero otros anticuerpos monoclonales actúan como inmunoterapia porque provocan que el sistema inmunitario responda mejor para permitir que el cuerpo encuentre y ataque las células cancerosas de manera más eficaz.

Terapias Dirigidas

3) Inhibidores de proteosomas

- Inhibidores de proteosomas: interrumpen las funciones celulares normales para que las células cancerosas mueran. Ejemplo: bortezomib (mieloma múltiple).

Terapias Dirigidas

4) Inhibidores de la transducción de señales

- Inhibidores de la transducción de señales: sustancia que bloquea las señales que pasan de una molécula a otra en el interior de la célula. Al impedir que se transmitan estas señales se afectan muchas funciones de las células, como la multiplicación y la muerte celular, y es posible que se destruyan las células cancerosas. Ejemplo: imatinib (ciertas leucemias crónicas).

Anticuerpos Monoclonales

Anticuerpos monoclonales

- Son proteínas del sistema inmunitario creadas en el laboratorio con el propósito de unirse a blancos específicos en las células cancerosas.
- Algunos anticuerpos monoclonales marcan las células cancerosas para que puedan ser vistas mejor y destruidas por el sistema inmunitario. En este caso, constituyen un tipo de inmunoterapia.

Los anticuerpos monoclonales

- Según su origen y estructura, pueden clasificarse en:
 1. Murinos (provenientes de ratón)
 2. Quiméricos (en los que una porción de la proteína es humana y la otra de una especie diferente),
 3. Humanizados (en los que casi toda la molécula es humana y solo pequeños fragmentos de la secuencia de aminoácidos proviene de otra especie)
 4. Enteramente humanos.

Anticuerpos monoclonales

- Según su procedencia y el uso para el cual fueron diseñados, los anticuerpos terapéuticos siguen una nomenclatura particular establecida por la USAN (United States adopted name).
- Así, el nombre de todos ellos termina con el sufijo "mab", para referirse a que se trata de un "anticuerpo monoclonal" (del inglés monoclonal antibody).

Nomenclatura por Origen

- Si el origen del anticuerpo es el ratón (la vasta mayoría de los anticuerpos monoclonales de primera generación son hechos en esta especie), se le antepone la letra "o" (por ejemplo, tositumomab).
- Si es quimérico, se le antepone la sílaba "xi" (por ejemplo, rituximab).

Nomenclatura por Origen

- Si es humanizado, se le antepone la sílaba "zu" (por ejemplo, alemtuzumab).
- Si proviene de secuencias de ADN enteramente humanas se le antepone la letra "u" (por ejemplo, ipilimumab).
- Si fue diseñado contra un blanco tumoral, a los dos sufijos anteriores se antepone la sílaba "tu" (Ej. rituximab, alemtuzumab).

Anticuerpos Monoclonales

- Los anticuerpos monoclonales son moléculas producidas en laboratorio diseñadas para actuar como anticuerpos sustitutos que pueden restablecer, mejorar o imitar el ataque del sistema inmunitario a las células cancerosas.

Ejemplos

■ ANTICUERPOS CONTRA EGFR

1. CETUXIMAB
2. PANITUMUMAB
3. NIMOTUZUMAB

■ ANTICUERPOS CONTRA HER2

1. TRASTUZUMAB
2. PERTUZUMAB
3. TRASTUZUMAB EMTANSINA

■ ANTICUERPOS CONTRA VEGF

1. BEVACIZUMAB

■ ANTICUERPOS CONTRA CTLA-4

1. IPILIMUMAB

CONSIDERACIONES FINALES

- El desarrollo de anticuerpos contra diferentes blancos tumorales, junto a los nuevos inhibidores farmacológicos de los receptores con actividad quinasa, han abierto la esperanza de poder visualizar el cáncer como un padecimiento crónico manejable y no como una enfermedad mortal.
- Las tasas de respuestas clínicas beneficiosas han aumentado de manera significativa gracias a estas nuevas terapias, así como también los períodos libres de enfermedad.

Inmunoterapia

Puntos de Control Inmunitarios

- Los puntos de control inmunitarios son una parte normal del sistema inmunitario
- Su papel es impedir que la respuesta inmunitaria sea tan fuerte que destruya las células sanas en el cuerpo.

Rol de los puntos de control en cáncer

- Los puntos de control se lanzan cuando las proteínas en la superficie de las células inmunitarias, llamadas células T, reconocen y se unen a proteínas compañeras en otras células, como a algunas células de tumores.
- Estas proteínas se llaman proteínas de punto de control inmunitario. Cuando las proteínas de punto de control y las compañeras se unen, envían una señal de “apagado” a las células T.
- Esto puede impedir que el sistema inmunitario destruya el cáncer.

Inhibidores de los Puntos de Control

- Los fármacos llamados inhibidores de punto de control funcionan bloqueando a las proteínas de punto de control para que no se unan con proteínas compañeras.
- Esto impide que se envíe la señal de “apagado”, para permitir que las células T destruyan las células cancerosas.

Inhibidores de los Puntos de Control

- Un fármaco de este tipo actúa contra una proteína de punto de control llamada CTLA-4.
- Otros inhibidores de punto de control inmunitario actúan contra una proteína de punto de control llamada PD-1 o su proteína compañera PDL-1.
- Algunos tumores rechazan la respuesta de las células T al producir muchas PD-L1.

Inhibidores de puntos de control

- La FDA aprobó tres inhibidores de puntos de control:
 1. Pembrolizumab,
 2. Nivolumab
 3. Ipilimumab.
- Cada uno de estos demostró la capacidad de mejorar la SG cuando se comparan con diferentes tratamientos para la enfermedad irreseccable o avanzada.

Genética y Cáncer

- La etiología del cáncer es multifactorial, con factores genéticos, ambientales, médicos y de estilo de vida que interactúan para producir una neoplasia maligna determinada. El conocimiento de la genética del cáncer está mejorando rápidamente nuestra comprensión de la biología del cáncer, ayudando a identificar a las personas en riesgo, promoviendo la capacidad de caracterizar tumores malignos, estableciendo un tratamiento adaptado a la huella molecular de la enfermedad y conduciendo al desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas. Este conocimiento tiene implicancias para todos los aspectos del manejo del cáncer, incluida la prevención, la detección y el tratamiento.

Genética y Cáncer

- El cáncer es una enfermedad genética, es decir, el cáncer es causado por ciertos cambios en los genes que controlan la forma como funcionan nuestras células, especialmente la forma como crecen y se dividen.

Genética y Cancer

- Ciertos cambios génicos pueden causar que las células evadan los controles normales de crecimiento y se hagan cancerosas.
- Los cambios genéticos que fomentan el cáncer pueden heredarse de nuestros padres

Genética y Cáncer

- Los cambios genéticos, también pueden adquirirse durante la vida de una persona, como resultado de errores en el ADN que ocurren al dividirse las células o por exposición a sustancias carcinógenas que dañan el ADN, como ciertas sustancias químicas en el humo de tabaco, o la radiación, como los rayos ultravioleta del sol. Los cambios genéticos que ocurren después de la concepción se llaman cambios somáticos (o adquiridos).

Cambios en el ADN

- Hay diferentes tipos de cambios del ADN.
 1. Algunos afectan solo una unidad de ADN, lo que se llama un nucleótido. Un nucleótido puede remplazarse por otro, o puede faltar por completo.
 2. Otros cambios comprenden tramos más grandes de ADN y pueden incluir reordenaciones, eliminaciones o duplicaciones de tramos largos de ADN.

Cambios en el ADN

- Algunas veces los cambios no están en la secuencia precisa de ADN. Por ejemplo, la adición o eliminación de marcas químicas, llamadas modificaciones epigenéticas, en el ADN pueden influir en la forma como se "expresa" el gen, es decir, si se produce el ARN mensajero y en qué cantidad. (El ARN mensajero se traduce, a su vez, para producir las proteínas codificadas por el ADN).

Test Genéticos

- Las pruebas genéticas para síndromes hereditarios de cáncer, pueden detectar si una persona dentro de una familia con signos de ese tipo de síndrome, tiene una de esas mutaciones.
- Estas pruebas pueden mostrar también si los miembros de la familia sin signos obvios de la enfermedad, han heredado la misma mutación que un miembro de la familia portador de la mutación relacionada con el cáncer.

Test Genéticos

- Deben considerarse las pruebas genéticas para evaluar el riesgo de cáncer, cuando una persona tiene antecedentes familiares o individuales que indican la presencia de una enfermedad heredada con riesgo de cáncer, siempre y cuando los resultados de la prueba puedan interpretarse de manera adecuada (o sea, que se pueda decir con claridad si un cambio genético específico está presente o ausente), y cuando los resultados proporcionan información que guiará la atención médica futura de la persona.

Test Genéticos

- Aun cuando una mutación que predispone al cáncer se encuentre presente en una familia, no todos los que hereden la mutación padecerán necesariamente cáncer

Simulan Cáncer Hereditario

- Los cánceres no causados por mutaciones genéticas heredadas, a veces pueden dar la impresión de que "son de familia". Por ejemplo, un ambiente compartido o el mismo estilo de vida, tal como el consumo de tabaco, pueden hacer que cánceres similares se presenten en los miembros de una familia.

BRCA 1 Y BRCA 2

- Las mutaciones heredadas en los genes BRCA1 y BRCA2, están asociadas con el síndrome hereditario de cáncer de mama y de ovario, que es una afección marcada por un riesgo mayor de por vida, de cánceres de mama y de ovario en mujeres. Se han asociado otros tipos de cáncer con este síndrome, entre ellos, los cánceres de páncreas y de próstata, así como el cáncer de mama masculino.

Orientación Genética

- La orientación genética puede ayudar a que las personas tomen en cuenta los riesgos, los beneficios y las limitaciones de las pruebas genéticas en su situación particular.
- Un asesor en genética, un doctor o algún otro profesional de salud con capacitación en genética pueden ayudar a una persona o a una familia a entender los resultados de sus pruebas y explicar las implicaciones posibles de los resultados de las pruebas para otros miembros de la familia.

Asesoramiento Genético

- El asesoramiento genético es un proceso de comunicación entre profesionales de la genética y pacientes con el objetivo de proporcionar a las personas y a las familias información sobre los aspectos relevantes de su salud genética, las pruebas disponibles y las opciones de gestión, y el apoyo a medida que avanzan hacia la comprensión e incorporación de esta información en sus vida diaria

Identificación de los cambios genéticos en el cáncer

- Las pruebas de laboratorio llamadas pruebas de secuenciación del ADN pueden "leer" el ADN. Al comparar la secuencia del ADN en las células cancerosas con el de las células normales, como en la sangre o en la saliva, los científicos pueden identificar los cambios genéticos en las células cancerosas que pueden estar impulsando el crecimiento del cáncer de un individuo. Esta información puede ayudar a los médicos a seleccionar las terapias que podrían funcionar mejor contra un determinado tumor