

L'aplicació d'anticossos monoclonals en terapèutica humana: Farmacologia general i indicacions concretes

En un exemplar anterior d'aquest butlletí vam presentar els anticossos monoclonals (mabs) com un nou tipus de medicament. En aquell article definíem amb detall els mabs, que no són més que grans quantitats d'una sola immunoglobulina (Ig), fins ara del tipus G (IgG), obtinguda a partir de ratolins i cultius cel·lulars per un procediment que va valdre als seus autors, G. J. F. Köhler i C. Milstein, un premi Nobel l'any 1984. Explicàvem que per poder aplicar els mabs a la terapèutica humana s'havien hagut d'humanitzar, és a dir, transformar el màxim possible la IgG de ratolí en una IgG humana (figura 1). Per fer-ho s'empraven tècniques d'enginyeria genètica sobre cèl·lules o animals, que ens havien anat apropant progressivament a l'objectiu, un mab completament humanitzat. Les etapes en aquest procés d'humanització, definien 4 tipus diferents de mabs o productes farmacològics:

Els mabs originals de ratolí, que poden ser administrats a humans però només en administració única o amb escassa repetició de dosis. Tractem així d'evitar les conseqüències de la producció en el pacient d'anticossos contra els anticossos de ratolí. El seu nom genèric conté la terminació "momab".

Els mabs quimèrics, que mantenen del ratolí els dominis variables de la IgG. Són identificats per la terminació "ximab" en el seu nom genèric.

Els mabs humanitzats, que només conserven del ratolí els dominis hipervariables de la IgG, les anomenades CDR (Complementarity Determining Regions). Mostren la terminació "zumab" en el nom genèric.

Els mabs completament humanitzats (fully human mabs), 100% humans, mostren la terminació "mumab" o "numab".

Els mabs comparteixen una característica comuna, el fet de ser proteïnes. De fet, són glicoproteïnes, ja que en el seu domini constant experimenten glicosilacions que varien en funció de la línia cel·lular de la qual s'obtenen industrialment. Aquesta naturalesa

Els mabs comparteixen una característica comuna: són proteïnes

Es poden administrar per la via endovenosa i la subcutània

La farmacodinàmica estudia l'acció i els efectes dels fàrmacs

química determina la seva farmacocinètica. La farmacocinètica estudia l'absorció, la distribució i l'eliminació dels fàrmacs. Aquests aspectes condicionen la posologia dels medicaments. Centrant-nos en el mab, la seva estructura química determina que requereixin vies d'absorció parenterals, és a dir, formes d'administració injectables. Les formes més habituals d'administració són l'endovenosa (EV) i la subcutània (SC). La via EV és la més adient en el context dels tractaments aguts o antitumorals, on els mabs s'associen freqüentment a altra medicació per perfusió EV. La via SC és la més adient per a tractaments més crònics, com són les malalties de base inflamàtoia i autoimmune. Si administrem un mab, és a dir una IgG, per via EV veurem que ràpidament es distribueix entre l'aigua del plasma i del medi extracel·lular del nostre organisme en una proporció del 40 i el 60% respectivament. Posteriorment, a través dels dominis constants de les IgG, els mabs s'uneixen a receptors de membrana cel·lulars, s'interioritzen i destrueixen catabòlicament. La semivida plasmàtica (t1/2) d'aquests fàrmacs és llarga però variable, des d'una setmana en el subtipus IgG3 fins a unes 3 setmanes en la resta de subtipus (IgG1, IgG2, IgG4). En aquest punt hi incideix també el tipus i estat de glicosilació.

La farmacodinàmica estudia els mecanismes d'acció i els efectes que es deriven dels fàrmacs. En els mabs podem distingir dues parts estructu-

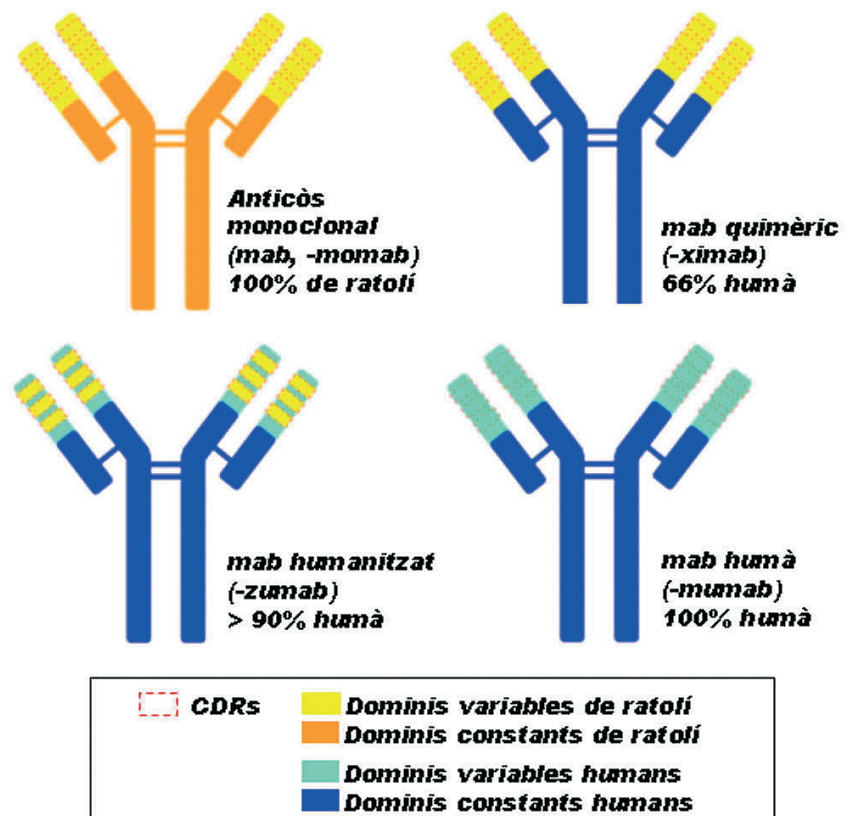


Figura 1: Tipus de mabs que resulten dels processos d'humanització

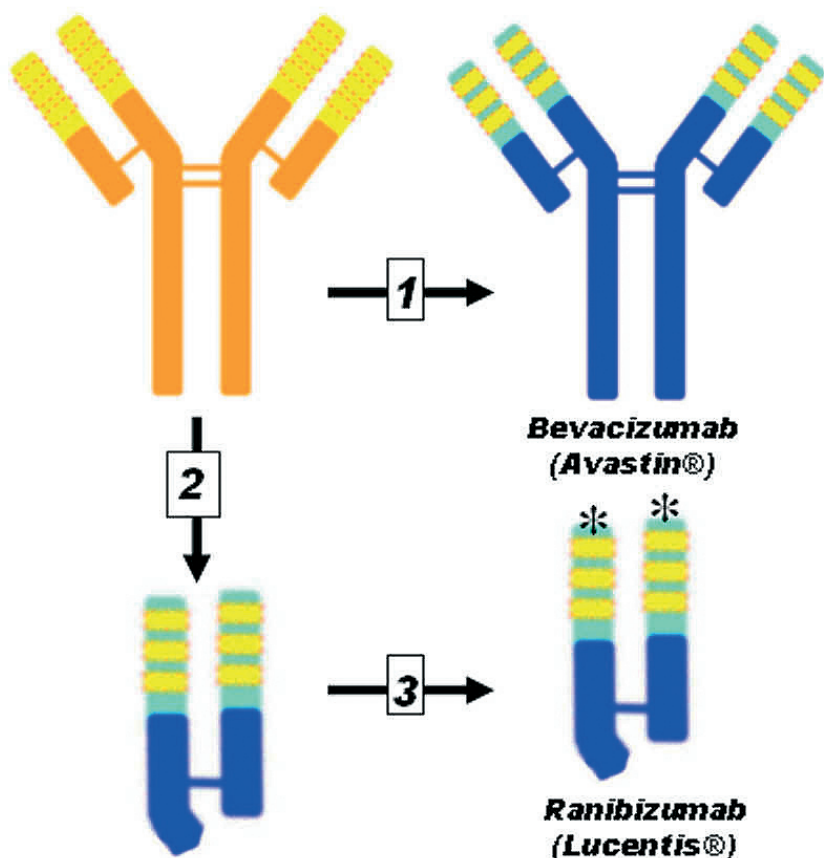


Figura 2: Relacions estructurals entre bevacizumab i ranibizumab. (1) A partir d'un mab original de ratolí obtingut contra VEGF es va obtenir el mab humanitzat bevacizumab. (2) A partir del mateix mab de ratolí es va obtenir i humanitzar l'anomenat fragment Fab. (3) En el DNA d'aquest fragment Fab es van anar introduint mutacions i seleccionant aquelles que donaven major afinitat per a VEGF. Ho indiquem a la figura per asteriscs. En resum, després d'un procés de maduració per afinitat, teniem a ranibizumab. [Noteu que hem mantingut el mateix codi identificatiu per colors que a la figura 1]

ralment, on localitzem funcions diferents:

Els dominis variables que determinen l'especificitat d'interacció amb un antigen, en altres paraules, la selectivitat de la unió a la diana molecular del mab. Quan aquestes dianes són proteïnes receptores en la superfície de les cèl·lules, les podem activar o inhibir, trastornant la senyalització intracel·lular i causant la mort cel·lular, freqüentment pel procés d'apoptosi. Addicionalment, els mabs poden unir i, per tant, neutralitzar dianes que siguin solubles, molècules transmissores de senyals, com per exemple interleucines, TNF, VEGF, etc.

Els dominis constants que presenten les activitats efectores del mab. Per exemple, a través dels dominis constants, els mabs promouen l'activació del complement i la mort de cèl·lules invasores (bacteris, fongs...) o tumorals. Els dominis constants també dirigeixen a cèl·lules citotòxiques (limfòcits, macròfags...) contra les dianes del mab, promovent així la destrucció de les cèl·lules on aquestes dianes moleculars estan ancorades.

Pel que fa als efectes, solem distingir entre els efectes curatius o terapèutics

La LEMP és un efecte advers d'elevada mortalitat en els pacients

Els mabs són una eina nova pels especialistes en oncologia

i els efectes adversos o indesitjables. Els efectes terapèutics d'un mab determinen les seves indicacions. Els efectes terapèutics són conseqüència de la diana molecular contra la qual es dirigeix el mab (vegeu les taules 1, 2 i 3). Els efectes indesitjables es tradueixen en reaccions adverses quan apliquem els mabs. A diferència dels efectes terapèutics, els efectes indesitjables no són necessàriament una conseqüència de la seva diana molecular. Per exemple, la incompleta humanització desencadena en els humans la producció d'anticos-

sos contra els anticossos de ratolí, els anomenats HAMA (Human Anti-Mouse Antibodies). Aquests HAMA s'uneixen als mabs causant la seva neutralització, fet que es tradueix en una progressiva pèrdua de l'efecte, és dir, una tolerància farmacològica de causa immune. Finalment, en els mabs menys humanitzats, és possible l'aparició de reaccions d'hipersensibilitat o anafilaxi.

Altres reaccions adverses tenen a veure directament amb la diana molecular, per exemple el TNF alfa és una citocina involucrada en la patogènia de processos inflamatoris crònics. Però TNF alfa és també un agent actiu en la nostra defensa immune enfront de la tuberculosi. Per tant, els efectes terapèutics dels mabs contra TNF alfa (infliximab i adalimumab) s'acompanyen d'una predisposició a contraure o agreujar la tuberculosi, fet que el metge haurà de controlar estretament durant el tractament.

Altres reaccions adverses tenen a veure indirectament amb la diana molecular del mab, l'exemple més greu és l'anomenada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). La LEMP és un efecte advers d'elevada mortalitat en els pacients, que s'ha observat amb mabs dirigits contra dianes moleculars diferents. Encara que tinguin en comú ser molècules moduladores de la immunitat, malgrat ser diferents. La LEMP no és exclusiva dels mabs, també s'observa en pacients sota immunosupressió farmacològica o sida. Aquesta patologia es caracteritza per la desmielinització ràpida del sistema nerviós central, que és deguda a la reactivació del virus JC de la família dels poliomavirus. Es calcula que aquest virus és latent fins en un 80% dels individus sans i els mecanismes que expliquen la seva reactivació són encara molt poc coneguts. Encara que amb una baixa freqüència, la LEMP s'ha presentat en tractaments efectuats amb rituximab, natalizumab i efalizumab. CD20, l'integrina alfa-4 i CD11a (altrement coneguda com integrina alfa L) són les dianes moleculars d'aquests mabs. D'aquest tres mabs, efalizumab (Raptiva®) ha estat ràpidament retirat del mercat després de la seva comercialització. En les formes més greus de psoriasi, efalizumab havia demostrat eficàcia. Però la psoriasi, fins i tot en les formes més greus, no és una malaltia mortal; la LEMP, per contra, és mortal o severament invalidant. Sortosament, des de fa poc, ustekinumab (Stelara®) ha substituït efalizumab en la indicació psoriàsica. Ustekinumab és un mab completament humanitzat que no sembla causar la LEMP. En el cas de rituximab i natalizumab, encara comercialitzats, s'ha de sospesar la gravetat de la LEMP i la de les seves indicacions. És dir, pacient a pacient, s'hauria de

fer balanç entre el benefici que s'obté amb el mab i el risc de la LEMP. En tot cas, el metge ha d'estar especialment alerta enfront de la LEMP.

La farmacoterapèutica estudia com els fàrmacs incideixen sobre la patogènia i fisiopatologia de les malalties, modificant-les per aconseguir resultats curatius o pal·liatius. La farmacoteràpia estableix les indicacions i les contraindicacions dels medicaments. En el cas dels mabs comentàvem a l'article anterior que eren medicaments d'especialista i, freqüentment, d'ús intrahospitalari. Els mabs són una eina terapèutica nova pels especialistes en oncologia (taula 1). En oncologia, els mabs formen part de les anomenades terapèutiques específiques del càncer. Actualment, ens referim a la quimioteràpia més clàssica o convencional com teràpia inespecífica del càncer. Recordem que els quimioteràpics convencionals són verins cel·lulars que resulten més tòxics per a les cèl·lules que més proliferen, com és el cas de les canceroses. Aquests agents farmacològics, en combinacions obtingudes empíricament, són aplicats a un ampli ventall de tumors, que són diversos tant a nivell histològic com molecular. En altres paraules: teràpia inespecífica. Els mabs i alguns quimioteràpics, apareguts en el segle XXI com ara Glivec®, només són útils davant d'un tipus de tumor molt concret, per exemple Herceptin® en el càncer de mama. És més, Herceptin® només és eficaç en el càncer de mama positiu per a la proteïna HER2. Aquesta aplicació tan ben delimitada exemplifica el concepte de teràpia específica del càncer.

Altres especialitats mèdiques beneficiades pels mabs terapèutics han estat la reumatologia, la neurologia, etc. Els mabs han permès neutralitzar fenòmens autoimmunes i inflamatoris crònics presents en les patologies que tractaven aquests especialistes (taula 2). Comentàvem a l'article anterior que els mabs són monoepitòpics en contraposició a les Y-globulines específiques d'origen humà que són poliepitòpiques. Els anticossos poliepitòpics permeten la unió a un antigen a través de diferents llocs i, per tant, una neutralització múltiple d'aquest antigen. Amb aquest fet justificàvem a l'anterior article la vigència, encara, de les Y-globulines per tractar algunes infeccions virals o toxiinfeccions com la tetànica. Si bé això continua sent cert, la comercialització de palivizumab (Synagis®) obre la porta a que altres mabs puguin anar-se incorporant a l'arsenal de recursos terapèutics antiinfecciosos (taula 3).

Un concepte que també emfatitzàvem a l'anterior article és que la tecnologia dels mabs, combinada amb enginyeria genètica, origina una àrea molt creativa d'obtenció de productes innovadors. Per exemple, els mabs

NOM GENÈRIC (NOM COMERCIAL)	DIANA MOLECULAR	INDICACIONS
Rituximab (Mabthera®)	CD20	· Limfoma no Hodking · Leucèmia limfàtica crònica · Artritis reumatoide
Ibritumomab tiuxetan, ⁹⁰ Y (Zevalin®)	CD20	· Limfoma no Hodking
Alemtuzumab (Mabcampath®)	CD52	· Leucèmia limfàtica crònica · Limfomes cutanis i de cèl·lules T
Cetuximab (Erbix®)	EGFR	· Carcinoma colorectal metastàtic · Càncer de cèl·lules escamoses de cap i coll
Panitumumab (Vectibix®)	EGFR	· Carcinoma colorectal metastàtic
Trastuzumab (Herceptin®)	HER2	· Càncer de mama, positiu per a HER2
Bevacizumab (Avastin®)	VEGF	· Carcinoma colorectal metastàtic · Càncer de mama metastàtic · Càncer de pulmó no microcític · Càncer de cèl·lules renals en fases avançades

Taula 1: Mabs comercialitzats a la Unió Europea amb indicacions oncològiques. CD20: Cluster of Differentiation 20, antigen de membrana expressat en els limfòcits B tumorals o immadurs. CD52: Cluster of Differentiation 52, antigen de membrana expressat en tots els limfòcits madurs i cèl·lules presentadores d'antigen. EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, també anomenat ErbB-1, és el receptor a la membrana de les cèl·lules que mitjança els efectes estimulants de la proliferació cel·lular del factor de creixement epidèrmic (EGF). HER2: També anomenat ErbB-2, pertany a la família ErbB o de l'EGFR, però és un receptor orfe, sense lligam específic identificat. És un factor de mal pronòstic en el càncer de mama. VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor és un factor de creixement soluble que estimula el creixement dels vasos, és dir, el fenomen de neoangiogènesi necessari per al creixement dels tumors i les metastasis

poden esdevenir vehicles que dirigeixin isòtops radioactius contra els tumors, l'anomenada radioimmunoteràpia del càncer. Aquesta idea és ja una realitat amb Zevalin®, un mab de ratolí (ibritumomab) que conjugat al quelant químic tiuxetan uneix l'isòtop 90 de l'itri (⁹⁰Y). D'aquesta manera es pot focalitzar la radiació beta de l'isòtop d'itri sobre les cèl·lules que expressen CD20. De forma similar i per metodologia de DNA recombinant es poden conjugar els mabs a proteïnes tòxiques per a les cèl·lules, citotoxines com ara la cadena A de la ricina o l'exotoxina de Pseudomonas aeruginosa. Al producte final l'anomenem immunotoxina i és una perspectiva terapèutica innovadora que no s'ha traduït encara en productes comercialitzats. En resum, els mabs permeten construir una mena de missils moleculars intel·ligents portadors de càrregues radioactives o químiques contra les cèl·lules canceroses.

Finalment, un altre exemple de possible innovació és ranibizumab. A partir d'un mateix mab original de ratolí que reconeixia VEGF es van obtenir bevacizumab (Avastin®), un mab humanitzat, i ranibizumab (Lucentis®), que no és un mab humanitzat malgrat portar-ne el nom. Ranibizumab és un

fragment Fab humanitzat i optimitzat per a la unió a VEGF (figura 2). Recordem que VEGF és un factor determinant de la neoangiogènesi present en els tumors, d'aquí la indicació oncològica de bevacizumab (taula 1). Però VEGF també és un agent patogènic a la degeneració macular retiniana (taula 3). En aquesta darrera indicació s'ha situat a ranibizumab. Podem argumentar que ranibizumab, en ser un Fab, és més petit molecularment que un mab i, per tant, després d'una injecció intracocular, a l'humor vitri, pot difondre i arribar millor a la retina macular. El PVP (preu de venda al públic) de bevacizumab és de 4,03 €/mg en el seu format més car. El PVP de ranibizumab és de 451,43 €/mg. No hi ha dubte que ranibizumab és un producte encara més sofisticat que bevacizumab. També és sabut que el preu dels productes biotecnològics en general no reflecteix el preu de cost sinó l'amortització de la gran inversió en recerca que hi ha al darrere. La pregunta en aquest punt és si és justificable que el preu de bevacizumab s'hagi multiplicat 112 vegades per donar el preu de ranibizumab. De fet, molts oftalmòlegs, conscients d'aquest fet, han emprat bevacizumab en comptes de ranibizumab amb bons resultats a la degene-

NOM GENÈRIC (NOM COMERCIAL)	DIANA MOLECULAR	INDICACIONS
Basiliximab (Simulect®)	CD25	· Profilaxi del rebuig agut en transplantament renal
Omalizumab (Xolair®)	IgE	· Asma al·lèrgica greu persistent
Natalizumab (Tysabri®)	Integrina alfa-4	· Esclerosi múltiple remitent-recidivant molt activa
Ustekinumab (Stelara®)	Subunitat p40	· Psoriasis moderades a greus refractàries a altres tractaments sistèmics
Infliximab (Remicade®)	TNF alfa	· Artritis reumatoide · Artritis psoriàsica i psoriasi · Espondilitis anquilosant · Malaltia de Crohn i colitis ulcerosa (formes actives, greus o refractàries a altres tractaments)
Adalimumab (Humira®)	TNF alfa	· Artritis reumatoide · Artritis psoriàsica i psoriasi · Espondilitis anquilosant · Malaltia de Crohn · Artritis idiopàtica juvenil poliarticular (formes actives, greus o refractàries a altres tractaments)

Taula 2: Mabs comercialitzats a la Unió Europea amb indicacions immunosupressores i/o antiinflamàtores. CD25: Cluster of Differentiations 25, antigen de membrana dels limfòcits T que no és altra cosa que la cadena alfa del receptor de la interleucina-2 (IL-2). Recordem el rol central de la IL-2 en activar la immunitat cel·lular, en la qual es basa el fenomen de rebuig dels òrgans trasplantats. IgE: Immunoglobulina E, l'element central en la patogènia de l'al·lèrgia. Integrina alfa-4: Molècula d'adhesió intercel·lular amb una elevada expressió a tots els leucòcits amb l'excepció dels neutròfils. p40: És una subunitat proteica compartida per les interleucines 12 i 23 (IL-12 i IL-23). Ambdues estan implicades en la patogènia de la psoriasi. TNF alfa: Tumor Necrosis Factor alfa, citocina involucrada en la regulació del sistema immune, la inflamació i la defensa antitumoral

NOM GENÈRIC (NOM COMERCIAL)	DIANA MOLECULAR	INDICACIONS
Eculizumab (Soliris®)	C5	· Hemoglobinúria paroxística nocturna
Palivizumab (Synagis®)	Proteïna de fusió del VRS	· Infecció per VRS del tracte respiratori inferior en pediatria
Ranibizumab (Lucentis®)	VEGF	· Degeneració macular geriàtrica

Taula 3: Mabs i derivats comercialitzats a la Unió Europea amb altres indicacions (miscel·lània). C5: Factor 5 del complement, l'anticòs impedeix la seva activació proteolítica i la seva participació en el procés hemolític intravascular que caracteritza la malaltia hemoglobinúrica paroxística nocturna. VRS: Virus Respiratori Sincitial, la proteïna de fusió és emprada pel virus per infectar noves cèl·lules. VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor és un factor de creixement soluble que estimula el creixement dels vasos, està involucrat en la neoangiogènesi associada a l'envelliment i localitzada a la retina macular

ració macular. Internacionalment s'ha generat un debat al voltant de les implicacions econòmiques d'usar un producte o l'altre. La farmacoeconomia és una disciplina científica recent que aborda aquestes qüestions (les relacions cost / benefici, cost / eficàcia, etc.). Actualment hi ha en marxa al menys 6 assaigs clínics controlats amb l'objectiu de comparar de forma directa bevacizumab i ranibizumab en

el tractament de la degeneració macular. Creiem que l'evidència científica és l'únic camí vàlid per acabar amb el debat generat.

En conclusió, amb aquest article i l'anterior aparegut en aquest Butlletí, hem tractat d'oferir una visió general, completa i actualitzada d'aquest nou tipus de medicament, els anticossos monoclonals. Hem intentat ser amens i donar una informació que pugui ser

útil per als metges assistencials de la demarcació de Lleida.

Judit Cirera i Torres
Prof. associada de Farmacologia
Jacint Boix i Torres
Prof. titular de Farmacologia
Universitat de Lleida

BIBLIOGRAFIA:

L'agència europea del medicament (European Medicines Agency o EMEA) publica a Internet una detallada i extensa informació sobre els medicaments que aprova per a la prescripció mèdica. Aquesta informació està traduïda a tots els idiomes oficials de la Unió Europea. Hem considerat aquesta informació com el millor suport bibliogràfic del nostre article i una eina molt útil per al metge que busqui ampliar el seu coneixement d'aquests productes. Les següents adreces són vigents actualment i hi donen accés:

Rituximab (Mabthera®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/mabthera/mabthera.htm>

Ibritumomab (Zevalin®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/zevalin/zevalin.htm>

Alemtuzumab (Mabcampath®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/mabcampath/mabcampath.htm>

Cetuximab (Erbix®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/erbitux/erbitux.htm>

Panitumumab (Vectibix®) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vectibix/vectibix.htm>

Trastuzumab (Herceptin®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/herceptin/herceptin.htm>

Bevacizumab (Avastin®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avastin/avastin.htm>

Basiliximab (Simulect®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/simulect/simulect.htm>

Omalizumab (Xolair®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>

Natalizumab (Tysabri®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm>

Ustekinumab (Stelara®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/stelara/stelara.htm>

Infliximab (Remicade®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/remicade/remicade.htm>

Adalimumab (Humira®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/humira/humira.htm>

Eculizumab (Soliris®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/soliris/soliris.htm>

Palivizumab (Synagis®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/synagis/synagis.htm>

Ranibizumab (Lucentis®): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/lucentis/lucentis.htm>