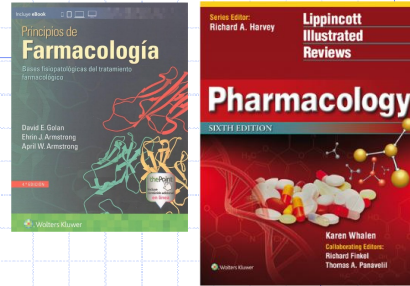


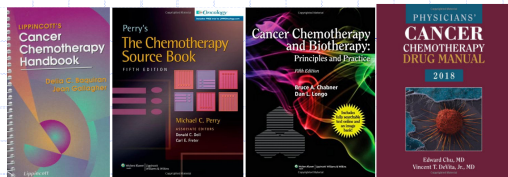
Farmacología y Farmacoterapia I UAH

Curso 2021-2022

Tema 25



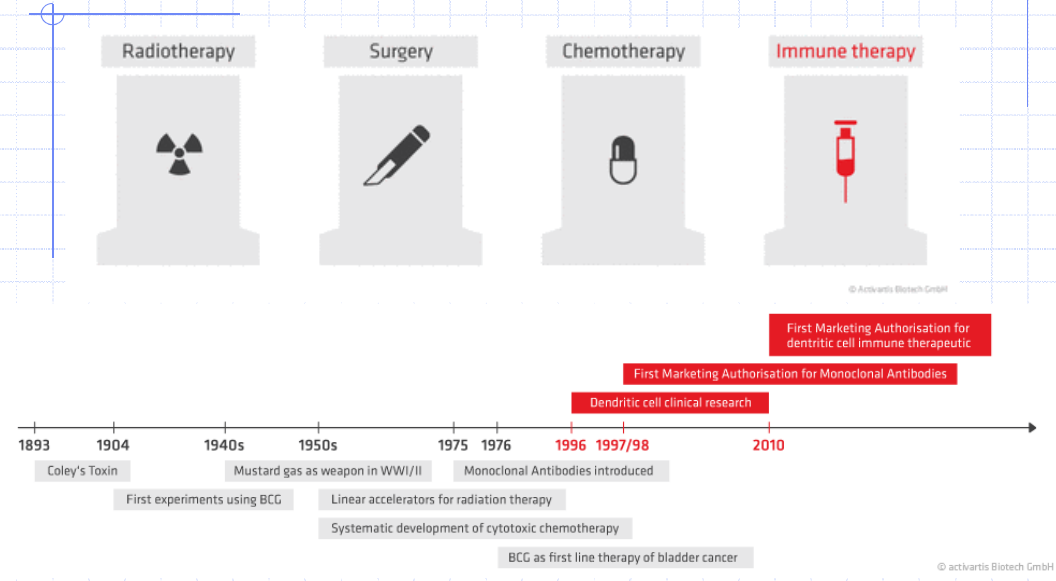
Farmacoterapia antineoplásica.



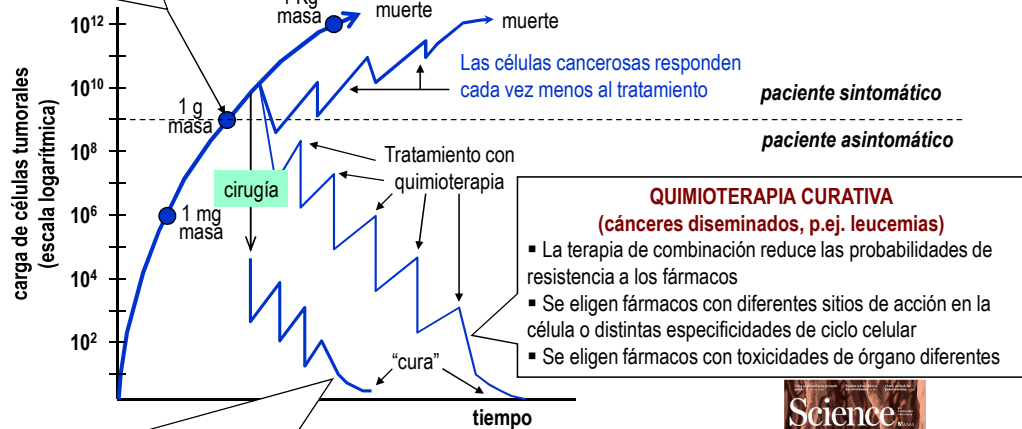
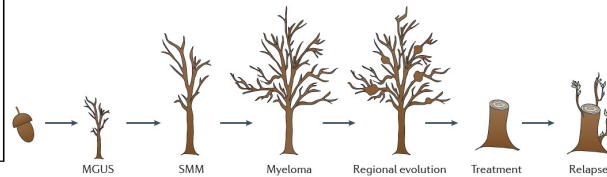
Prof. Federico Gago Badenas
Universidad de Alcalá
(federico.gago@uah.es)



Los cuatro pilares del tratamiento antineoplásico



- 10^9 células es la carga tumoral más pequeña detectable físicamente
- Estos mil millones de células representan un tumor de ~1 g de peso o del tamaño de una uva pequeña.
- Los síntomas clínicos generalmente aparecen por vez primera en este estadio



QUIMIOTERAPIA CURATIVA (cánceres diseminados, p.ej. leucemias)

- La terapia de combinación reduce las probabilidades de resistencia a los fármacos
- Se eligen fármacos con diferentes sitios de acción en la célula o distintas especificidades de ciclo celular
- Se eligen fármacos con toxicidades de órgano diferentes

QUIMIOTERAPIA CURATIVA (tumores sólidos, p.ej. carcinoma testicular)

- La carga tumoral se reduce inicialmente mediante cirugía y/o radiación
- Después de que hayan desaparecido los signos clínicos del cáncer se continúa el tratamiento de micrometástasis ocultas

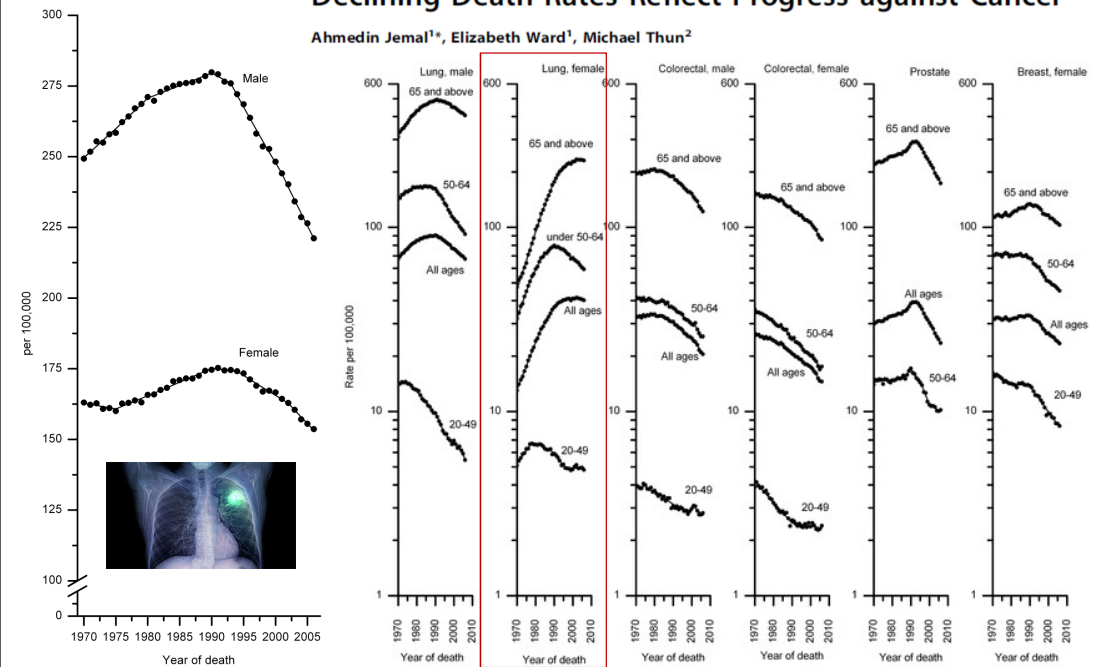


OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

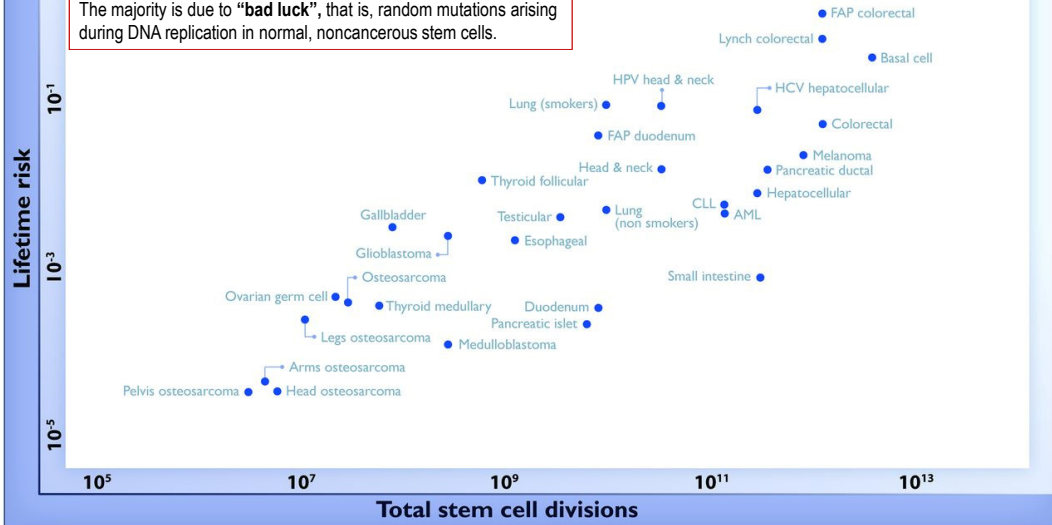
Declining Death Rates Reflect Progress against Cancer

Ahmedin Jemal^{1*}, Elizabeth Ward¹, Michael Thun²



Relación entre número de divisiones de las células madre y riesgo de cáncer en ese tejido

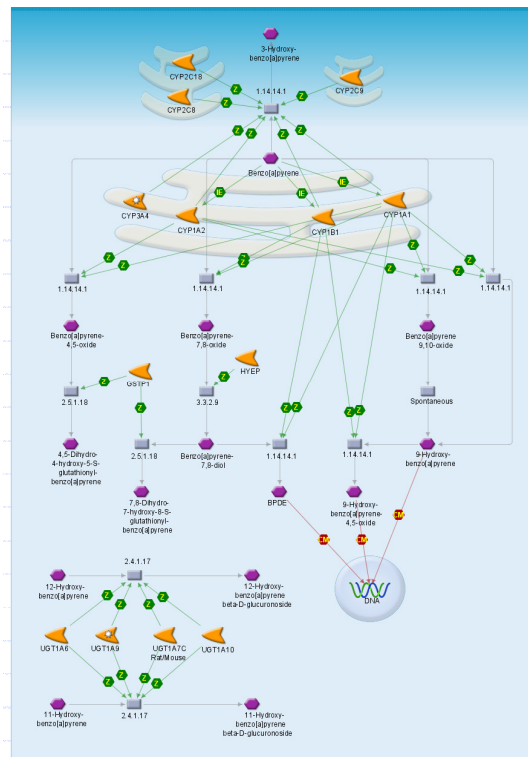
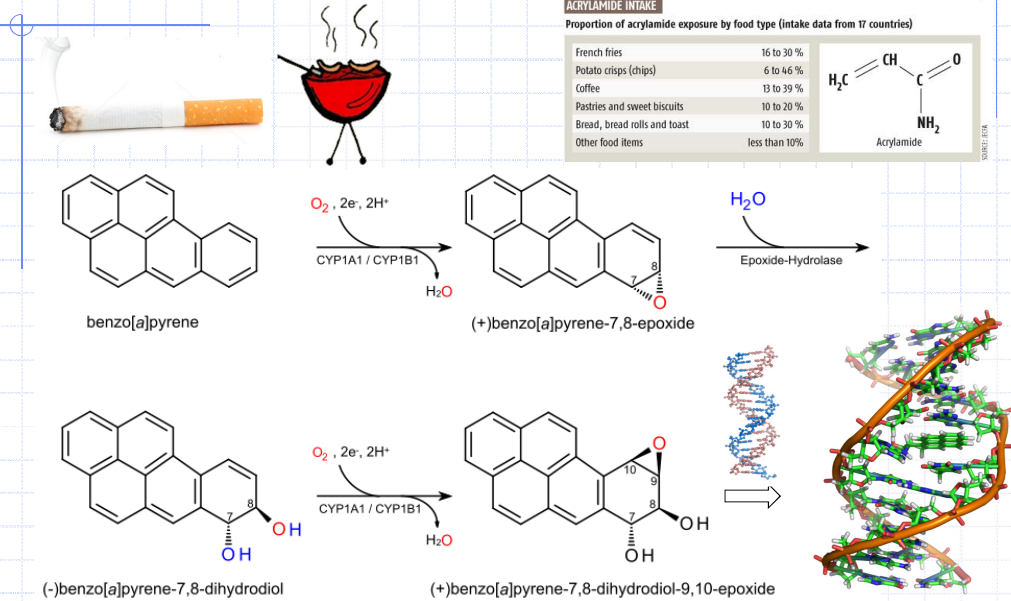
Only a third of the variation in cancer risk among tissues is attributable to environmental factors or inherited predispositions. The majority is due to "bad luck", that is, random mutations arising during DNA replication in normal, noncancerous stem cells.



FAP = Familial Adenomatous Polyposis ♦ HCV = Hepatitis C virus ♦ HPV = Human papillomavirus ♦ CLL = Chronic lymphocytic leukemia ♦ AML = Acute myeloid leukemia

Tomasetti & Vogelstein, *Science* 347, 78-81 (2015)

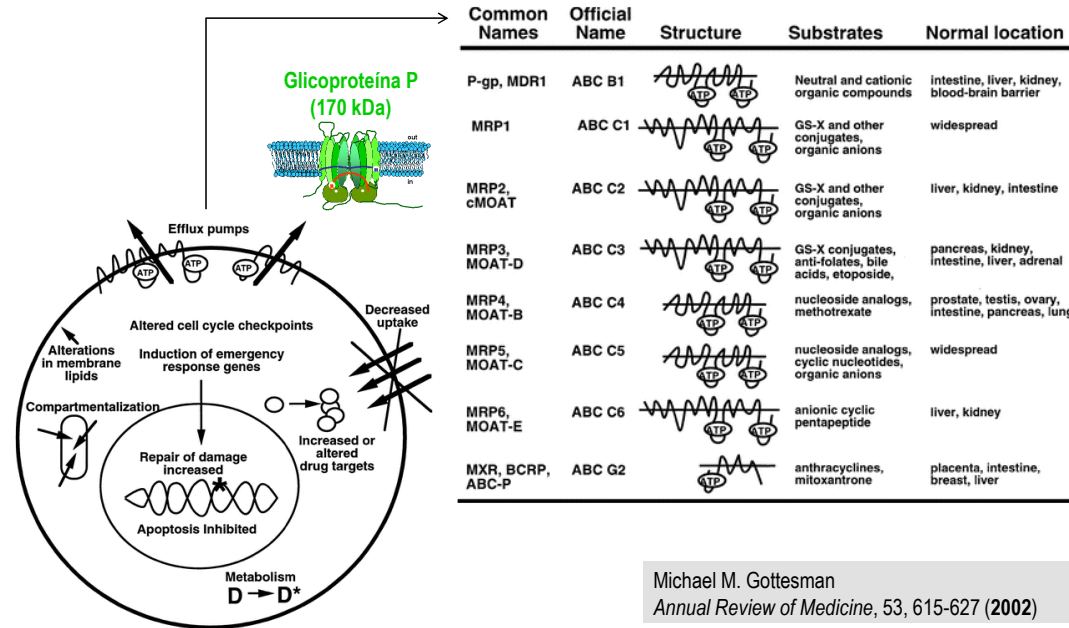
Activación metabólica del benzo[a]pireno por CYP1A y formación de aducto covalente con el ADN



Mejoras en el tratamiento antineoplásico:

- ✓ Mejor conocimiento de la cinética de crecimiento celular. Caracterización del perfil genético del tumor.
- ✓ Mejor conocimiento mecanismos moleculares de acción: regímenes más eficaces / menos tóxicos. Creciente apreciación de la importancia de las variaciones interindividuales (FC/FD).
- ✓ Mejor conocimiento mecanismos de resistencia celular (favorecido por exposición a dosis bajas de un único agente).
- ✓ Uso de fármacos más temprano, a menudo + radioterapia o cirugía: mayores posibilidades de curación / mejor tolerancia. Uso de DMT + programación óptima.
- ✓ Importancia de la **intensidad de dosis**: dosis (mg/m²) dada por unidad de tiempo, parámetro clave para el éxito de la quimioterapia.
- ✓ Terapia adyuvante, e.g. G-CSF (*Filgrastim*) y GM-CSF (*Sargramostim*), acortan período leucopenia después de quimioterapia a altas dosis.
- ✓ Nuevos agentes / nuevas dianas. Desarrollo de terapias dirigidas a dianas específicas. Vacunas.

MECANISMOS DE RESISTENCIA MÚLTIPLE A FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS



Multiresistencia a fármacos antitumorales (MDR = multidrug resistance)

Los transportadores humanos de la familia **ATP-binding cassette** (ABC) que confieren resistencia a los fármacos antitumorales presentan especificidades solapadas: un mismo fármaco puede ser expulsado por diferentes transportadores ABC (filas) y cada transportador ABC puede conferir patrones de resistencia característicos a las células (columnas).

Parejas fármaco-gen para las que se encontró sobre-expresado un transportador ABC en líneas celulares seleccionadas por su resistencia a ese fármaco concreto

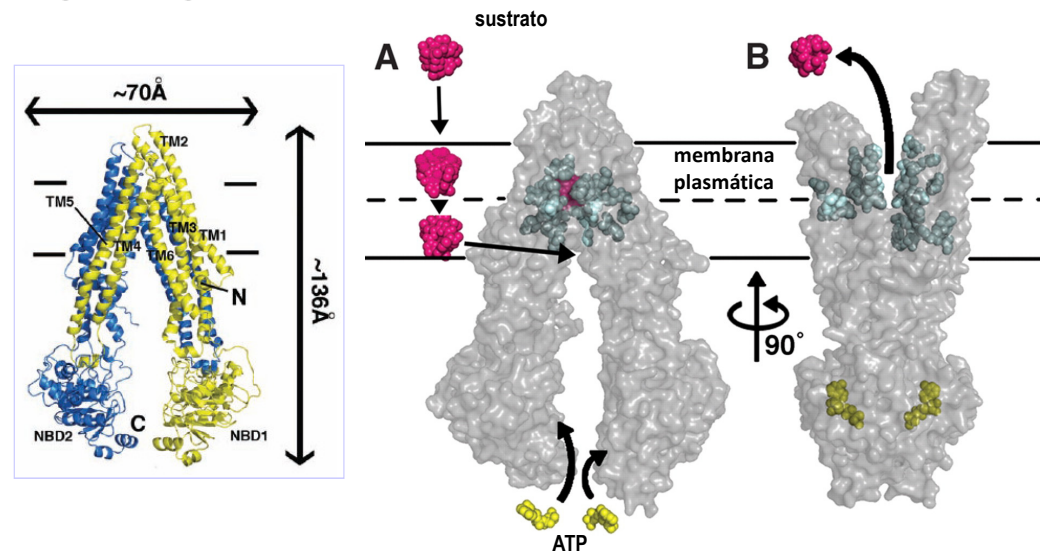
Células resistentes que sobre-expresan un único transportador ABC a menudo muestran una característica resistencia cruzada a otros fármacos no emparentados estructuralmente

Drug class	Drug	ABC transporters overexpressed in cell lines selected for resistance						ABC transporters shown to confer drug resistance in transfection studies					
		ABCA2	ABCB1	ABCC1	ABCC2	ABCC4	ABCC7	ABCB11	ABCC3	ABCC5	ABCC6	ABCC10	ABCC11
Vinca alkaloids	Vinblastine	10,131	43,196	43								43	
	Vincristine	10	43,194	191								41	
	Daunorubicin	10	43,194								40		
	Doxorubicin	10,131	43,136	191			137,213*				40		
Anthracyclines	Epirubicin	10	43	191			211*						
	Etoposide	10	43	191			251		43,213,214		40		
Epipodophyllotoxins	Teniposide	10					251		43,213,214		40		
	Docetaxel	10				206						41	
Taxanes	Paclitaxel	10				206						41	
	Imatinib (Gleevec)	188	188				211						
Kinase inhibitors	Flavopiridol						252						
	Irinotecan (CPT-11)	197,199,204	204	197-199	200,202	201							
Camptothecins	SN-38	197,199,204	204	198,199	200,202	201,210							
	Topotecan	197,199,204	204	198	202	203,210,211							
Thiopurines	6-Mercaptopurine		205			205			43				
	6-Thioguanine		205			205			43				
Other	5-FU								216				45
	Bisantrene		180				212						
Cisplatin	Cisplatin			43	191					216	40		
	Arsenite			10,131	195								
Colchicine	Colchicine		181-183										
	Extramustate		186	190,192,193	190,192	249	210,253*		43,193,213	215			
Methotrexate	Methotrexate		183	246	247	43	137,139,210						
	Mitoxantrone		185,187	248	248								
Saguinivir	Saguinivir					43,44,250				43,250			45
	PMEA												
Actinomycin D	Actinomycin D		10										
	AZT					208	217			208,209			

Nature Reviews Drug Discovery 5, 219-234 (2006)

Structure of P-Glycoprotein Reveals a Molecular Basis for Poly-Specific Drug Binding

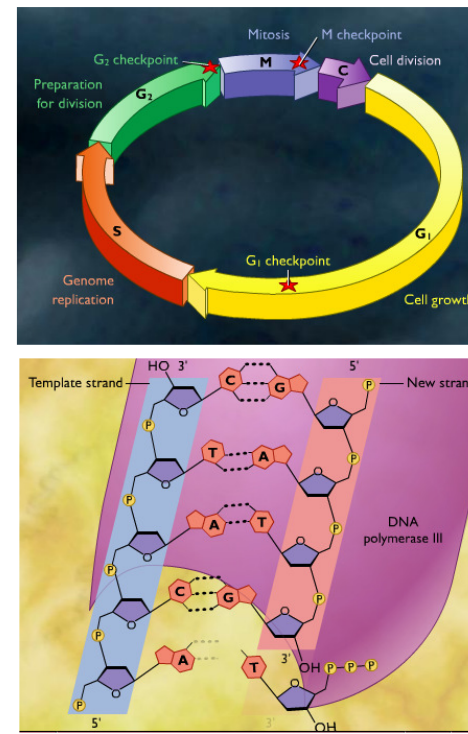
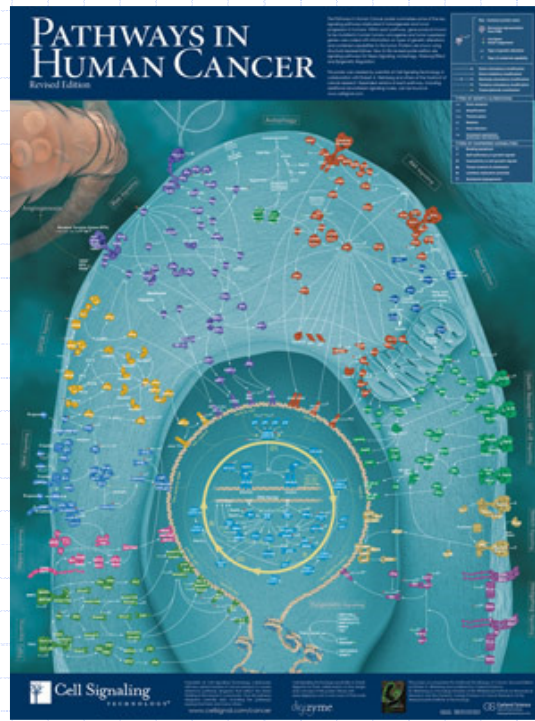
P-gp reconoce una gran variedad estructural de sustratos mediante sitios específicos de unión pero que son múltiples y parcialmente solapados



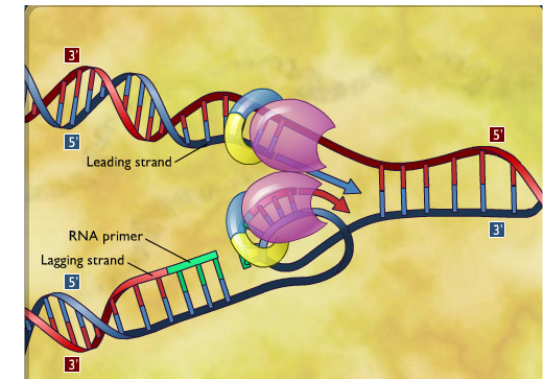
Características de las células cancerosas:

- señalización proliferativa mantenida;
- evasión de supresores de crecimiento;
- invasividad y metástasis;
- inmortalidad replicativa;
- inducción de neoangiogénesis;
- resistencia a la muerte celular;
- metabolismo energético reprogramado (efecto Warburg);
- evasión del sistema immune

Estas capacidades adquiridas, que son compartidas por casi todos los tipos de células cancerosas, están reguladas por redes de señalización muy complejas →

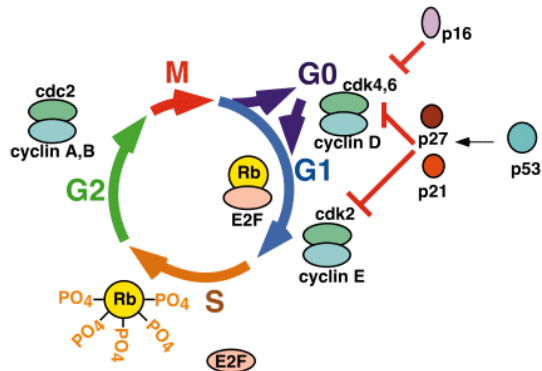


↓ replicación del ADN

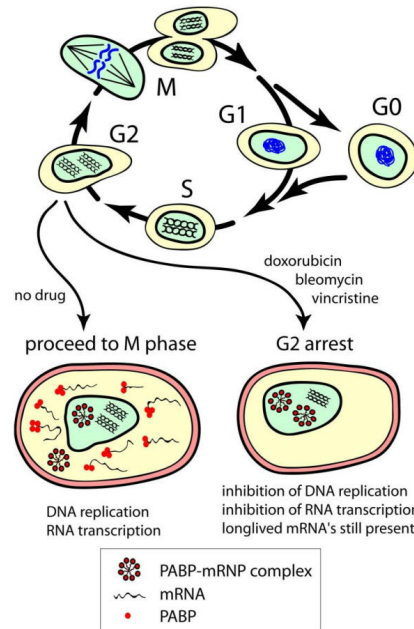


Animaciones en: <http://www.maxanim.com/index.htm>

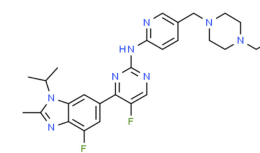
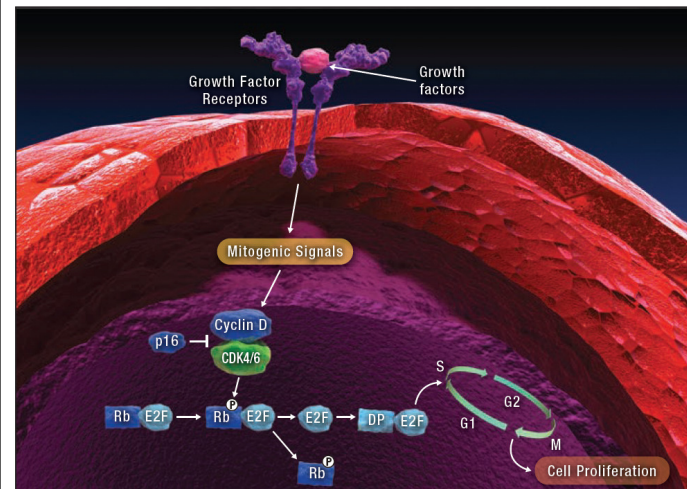
El ciclo de división celular y su control



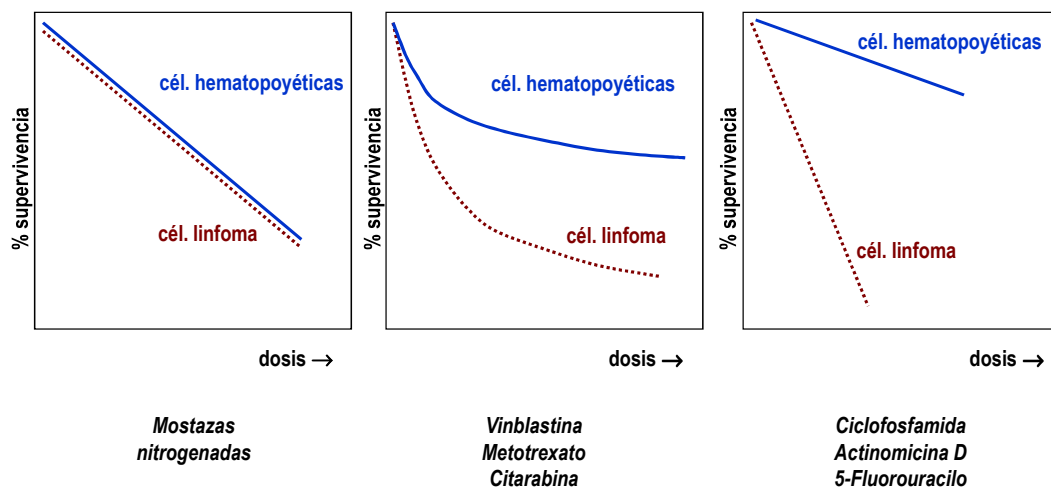
Efecto de la quimioterapia en células que se encuentran en el ciclo celular



Fracción de crecimiento del tumor: porcentaje de células viables que se encuentran en división celular activa (las más sensibles a los agentes citotóxicos)



Efecto de distintos antineoplásicos sobre células del linfoma AKR de ratón y células hematopoyéticas normales del mismo animal de experimentación [Bruce y cols. *J. Natl. Cancer Inst.*, 36, 223 (1966)]



Toxicidad de citostáticos

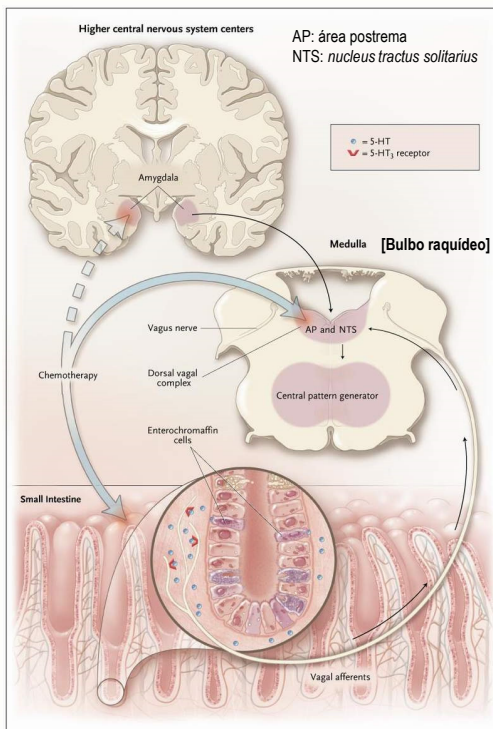
(1) de aparición inmediata: náuseas, vómitos, astenia, anorexia, reacciones febriles, leucopenia, trombocitopenia...

(2) de aparición tardía:

- estomatitis
- mielosupresión: leucopenia, trombocitopenia...
- inmunodepresión: la mayoría – riesgo de infecciones (oportunistas)
- azoospermia, necroespermia: *agentes alquilantes*...
- alopecia*: *ciclofosfamida, vincristina, adriamicina*...
- líneas de Beau en las uñas
- cistitis hemorrágica: *ciclofosfamida, ifosfamida*
- neuropatía sensorial periférica: *vincristina*
- cardiotoxicidad: *antraciclinas, trastuzumab*
- fibrosis pulmonar: *bleomicinas*
- tumores secundarios inducidos por el tratamiento: *agentes alquilantes*...



* <http://www.baldisbeautiful.org/>
 * <http://kimo-kap.blogspot.com.es/>



Rutas mediante las cuales los agentes quimioterapéuticos pueden producir una respuesta emética

Level 1 (minimal risk, <10%)	Level 2 (low risk, 10–30%)	Level 3 (moderate risk, 31–90%)	Level 4 (high risk, >90%)
Bevacizumab Bleomycin Busulfan Cladribine Fludarabine Vinblastine Vincristine Vinorelbine	Bortezomib Cetuximab Cytarabine (≤100 mg/m ² of body surface area) Docetaxel Etoposide Fluorouracil Gemcitabine Ixabepilone Lapatinib Methotrexate Mitomycin Mitosantone Paclitaxel Pemetrexed Temsilolimus Topotecan Trastuzumab	Carboplatin Cyclophosphamide (≤1.5 g/m ²) Cytarabine (≤1 g/m ²) Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Ifosfamide Irinotecan Oxaliplatin	Carmustine Cisplatin Cyclophosphamide (>1.5 g/m ²) Dacarbazine Mechlorethamine Streptozocin

* Percentages indicate the risk of vomiting with intravenously administered antineoplastic agents in the absence of antiemetic prophylaxis.

Hesketh: *N Engl J Med*, 358(23):2482–2494 (2008)

Terapia antiemética = bloqueo receptores de:

- dopamina: metoclopramida
- 5-HT₃: setrones (ondansetrón, palonosetrón, etc)
- NK-1: aprepitant, fosaprepitant

[+ Dexametasona]

CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS (FGB, 2018)

ESPECIFICIDAD DE CICLO CELULAR

1. Agentes alquilantes.

- 1.1. Mostazas nitrogenadas: mecloretamina (*Mustargen*), melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida...
- 1.2. Etileniminas: tio-TEPA, ONCO-tio-TEPA (trietilentiolfosforamida)...
- 1.3. Alquil sulfonatos: busulfano...
- 1.4. Nitrosoureas: carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), estramustina, prednimustina, fotemustina...
- 1.5. Triacénicos (dacarbazina [DTIC], temozolomida) y derivados de metilhidrazina (procarbazina).

2. Antimetabólitos.

- 2.1. Análogos del ácido fólico: metotrexato, raltitrexed...
- 2.2. Análogos de pirimidinas: 5-fluorouracilo, florafur, floxuridina, citarabina, gemcitabina, capecitabina...
- 2.3. Análogos de purinas: 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, cladribina...

3. Productos naturales derivados de microorganismos ("antibióticos").

- 3.1. Actinomicina D.
- 3.2. Antraciclinas: daunomicina (=daunorubicina), adriamicina (=doxorubicina), epirubicina...
- 3.3. Bleomicinas: A₂, B₂...
- 3.4. Mitramicina (=plicamicina).
- 3.5. Mitomicina.

3.6. Otros: mitoxantrona, amsacrina, epotilonas (ixabepilona)...

4. Productos naturales derivados de plantas y análogos semisintéticos.

- 4.1. Alcaloides de la vinca y derivados: vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, vinflunina...
- 4.2. Epipodofiloxinas: etoposido, teniposido.
- 4.3. Taxanos: paclitaxel (*Taxol*, *Abraxane*), docetaxel (*Taxotere*), cabazitaxel (*Jevtana*)
- 4.4. Derivados de la camptotecina: topotecán (*Hycamtin*), irinotecán (*Camptosar*)

5. Derivados de platino: cis-platino (CPDD), carboplatino (CBDCA), oxaliplatino...

6. Hormonas y antagonistas hormonales.

- 6.1. Andrógenos: testosterona, testolactona, fluoximesterona...
- 6.2. Antiandrógenos: ciproterona, flutamida, bicalutamida, enzalutamida, apalutamida...
- 6.3. Estrógenos: dietilstilbestrol, etinilestradiol...
- 6.4. "Antiestrógenos" (SERM): tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno...
- 6.5. Inhibidores enzimáticos: aromatasa (anastrozol, letrozol), 5α-reductasa (finasterida, dutastera), CYP11A1 (aminglutetimida), CYP17A1 (abiraterona)...
- 6.6. Progestágenos: megestrol, medroxiprogesterona, hidroxiprogesterona...
- 6.7. Corticosteroides: dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona...
- 6.8. "Superagonistas" de la hormona liberadora de gonadotropina: leuporelina, buserelina, goserelina, triptorelina...

7. Isótopos radiactivos: ³²P, ¹³¹I, ¹⁷⁷Lu...

8. Interferones: IFN-α (*Roferon A*)

9. Interleucinas: IL-2 (aldesleukina), IL-10...

10. Anticuerpos monoclonales: Trastuzumab (*Herceptin*), infliximab (*Remicade*), rituximab (*Mabthera*), alemtuzumab (*Campath*)...

11. Varios.

- 7.1. Hidroxiurea.
- 7.2. L-asparaginasa, cataspargasa pegol-mknl (*Asparlas*)...
- 7.3. Inhibidores de kinasas: imatinib mesilato (*Gleevec*), gefitinib (*Iressa*), erlotinib (*Tarceva*)...
- 7.4. Factor de necrosis tumoral: TNF-α (tasonermina)
- 7.5. Inhibidores del proteasoma: bortezomib (*Velcade*), carfilzomib (*Kyprolis*), marizomib...

No específicos de fase

Específico de fase S, pero autolimitante

Específicos de ciclo

Específicos de fase S

No específica de ciclo

No específicas de ciclo, pero más sensible fase S

Mayor actividad en fase G₂

No específicas de ciclo, pero más sensible fase S

No específicas de ciclo, pero más sensible fase G₁ tardía

Específicos de fase M

Primariamente G₂, También S tardía o M

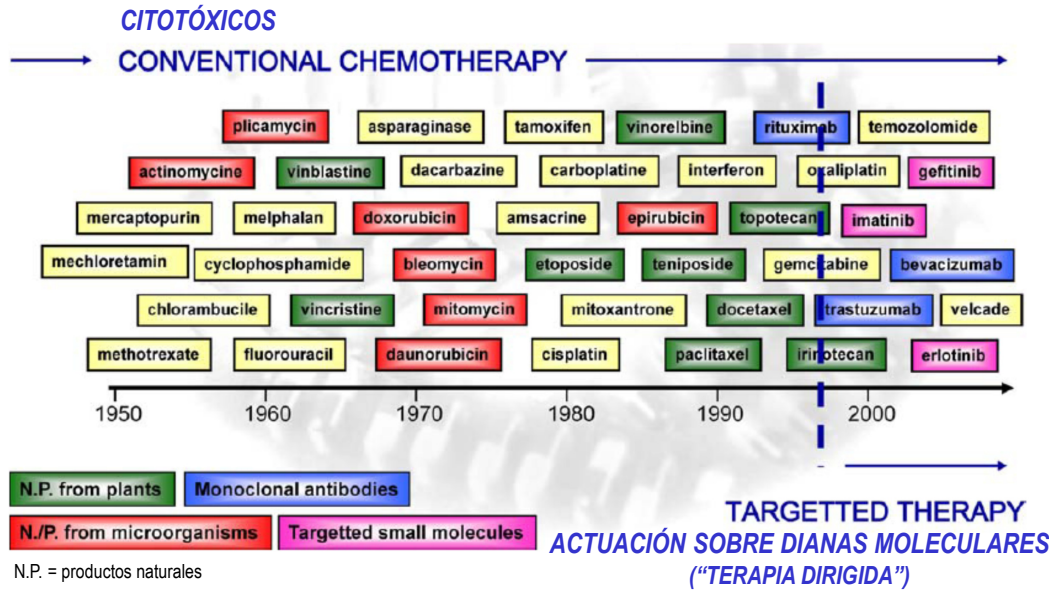
Específicos de fase M

No específicos de fase, pero G₁ más sensible

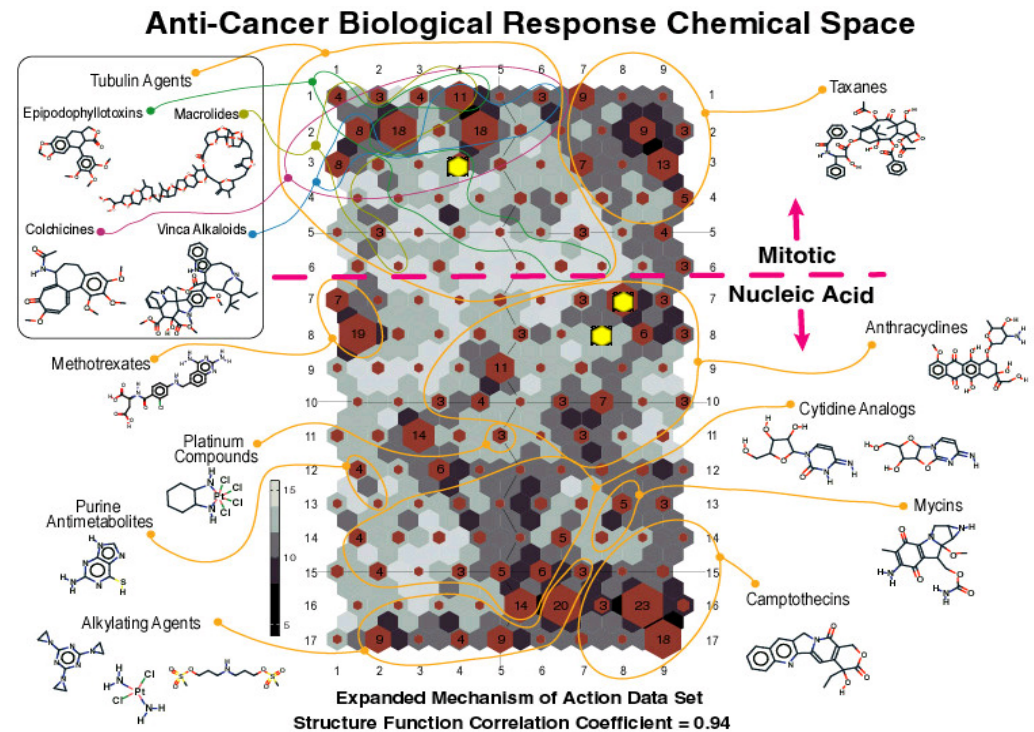
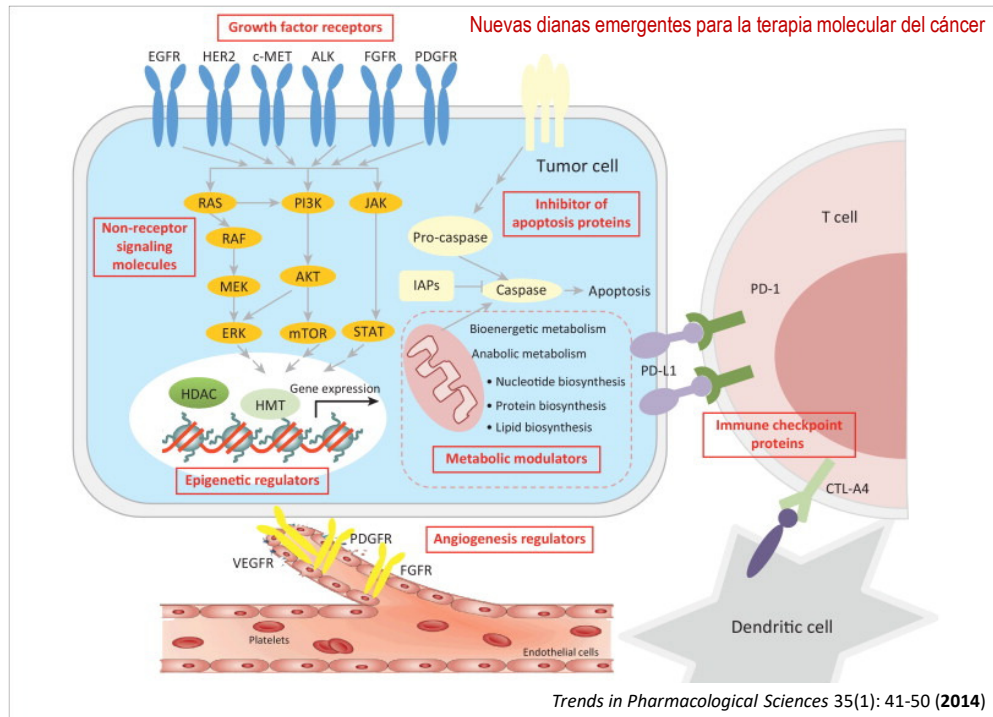
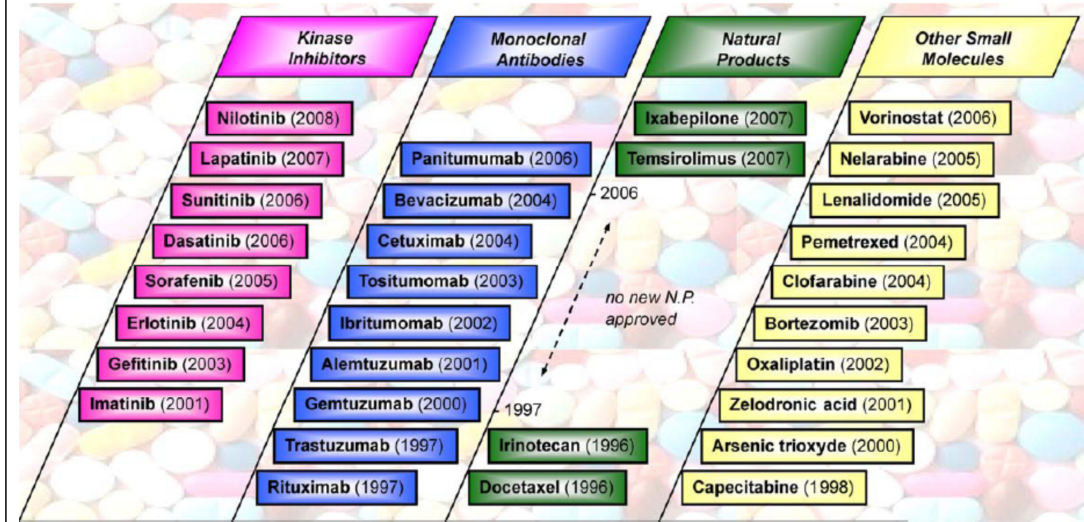
Específicos de fase S

Específica de fase G₁

Quimioterapia del cáncer: evolución reciente desde los fármacos citotóxicos que dañan a células tanto tumorales como normales hacia agentes más específicos y aproximaciones inmunoterapéuticas (e.g., anticuerpos monoclonales)



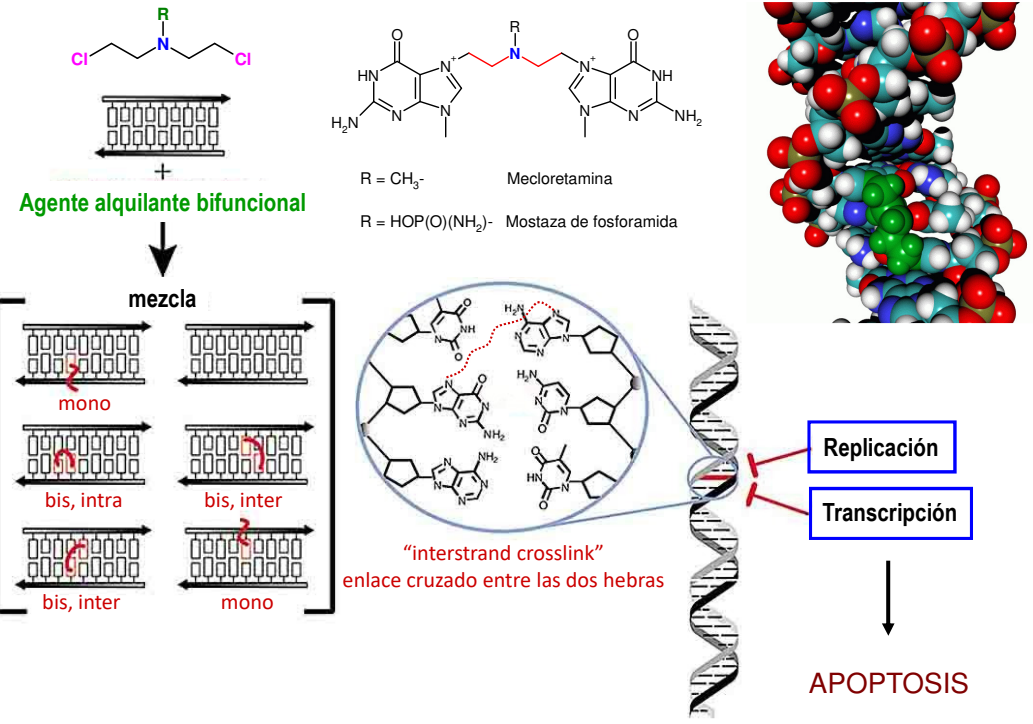
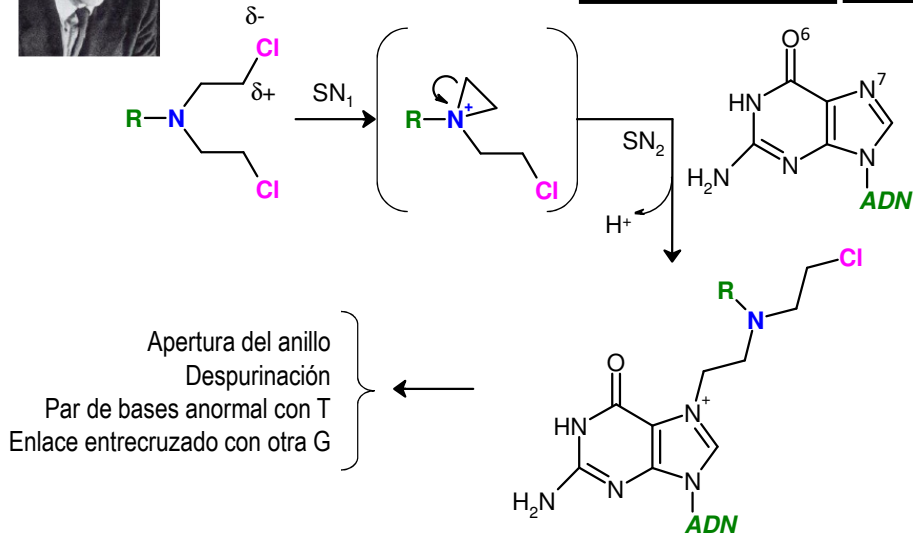
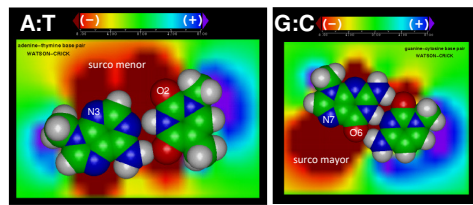
ANTINEOPLÁSICOS INTRODUCIDOS RECIENTEMENTE (AÑO DE APROBACIÓN POR LA FDA ENTRE PARÉNTESIS)



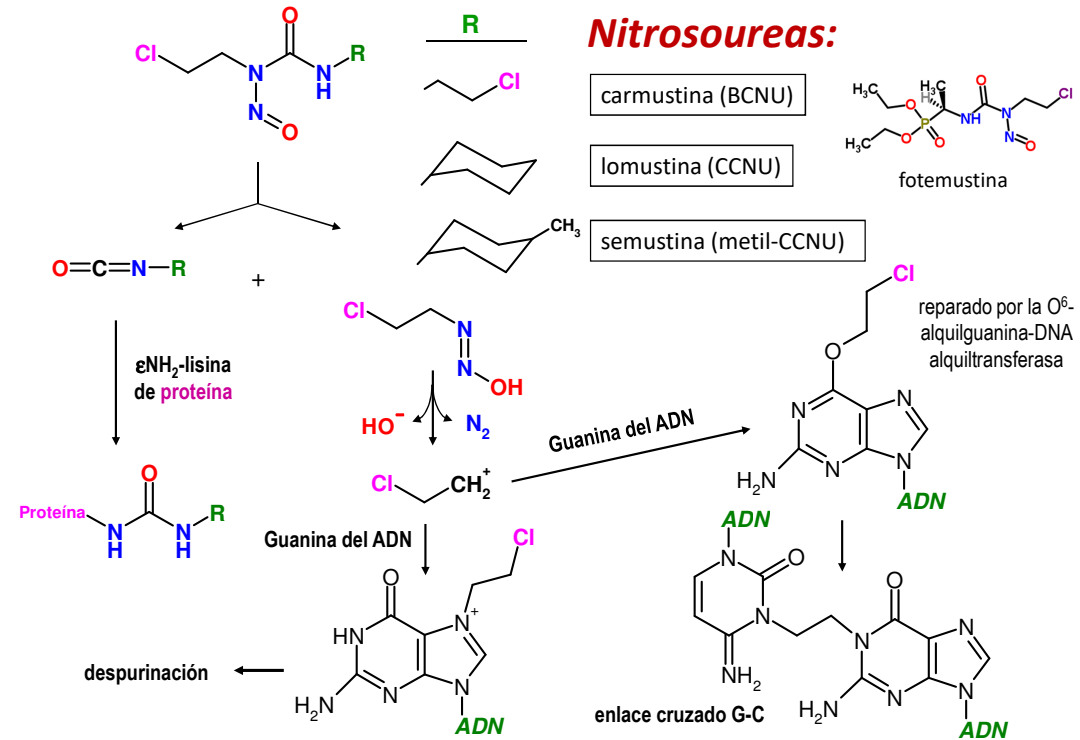
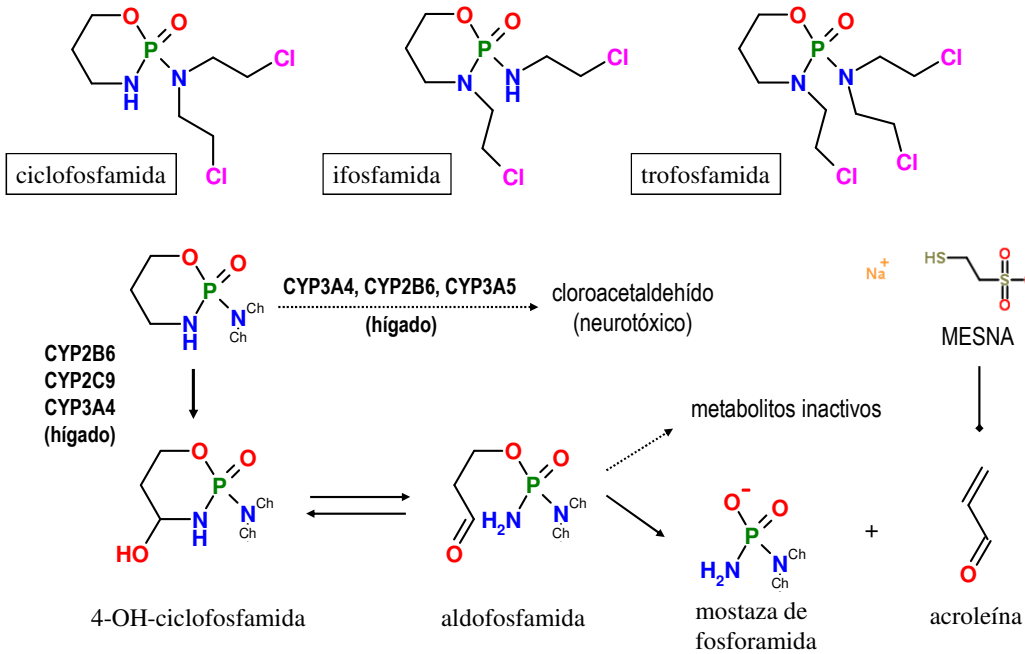
Mostazas nitrogenadas (I):

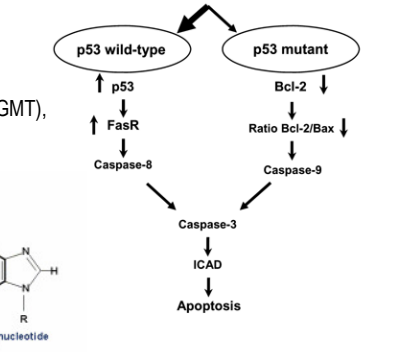
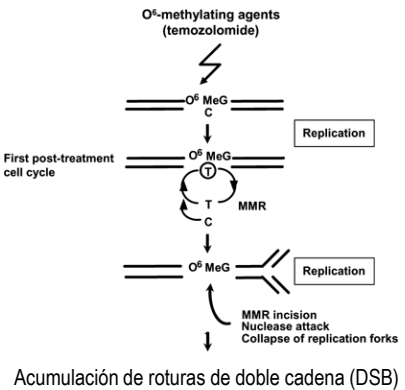
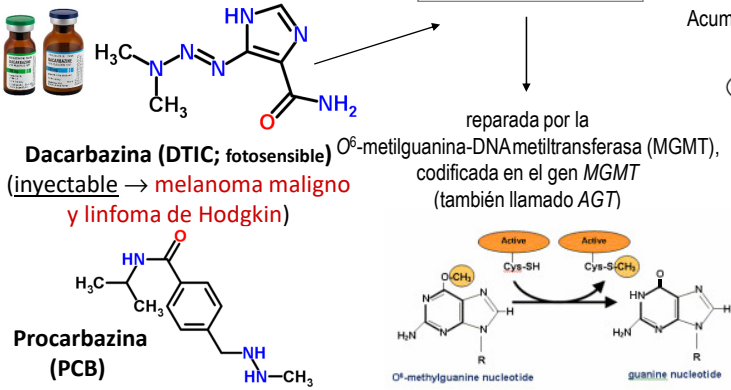
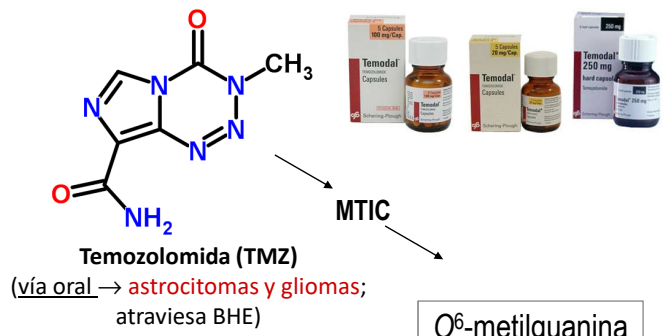


Dr. Cornelius Packard Rhoads

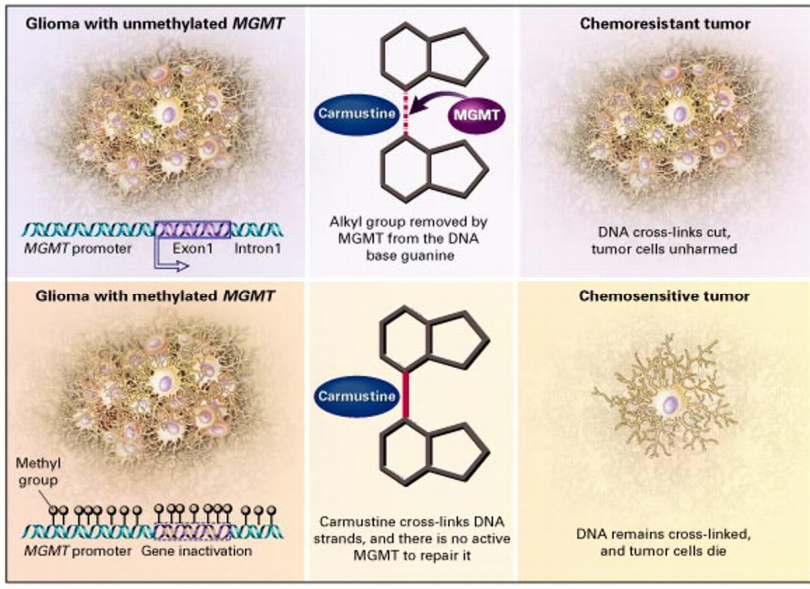


Mostazas nitrogenadas (II):





La O⁶-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) revierte la alquilación



gen **MGMT** sin metilar → tumor quimiorresistente

gen **MGMT** metilado → tumor quimiosensible

Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med.* 343, 1350–1354 (2000).

Pharma Mar
Trabectedina

Johnson & Johnson PHARMACEUTICAL RESEARCH & DEVELOPMENT, L.L.C.

Ecteinascidia turbinata

Yondelis

Pretratamiento **Yondelis 28w**

Unión covalente al grupo amino de guanina en el surco menor del ADN

Tratamiento de:

- sarcomas de tejidos blandos: liposarcoma mixoide, etc.
- carcinoma de ovario refractario (en combinación con doxorubicina liposomal pegilada)

cianosafrazina B → trabectedina

Pharma Mar
Lurbinectedina

Tto. Cáncer microcítico de pulmón (Small Cell Lung Cancer = SCLC)

Orphan Drug Status granted in the USA (Aug)

Orphan Drug Status granted in the EU (Feb)

Orphan Drug Status granted in Switzerland (Dec)

NDA filed in the USA (Dec)

Orphan Drug Status granted in Australia (Feb)

Approved in the USA (Jun)

Provisional Therapeutic Pathway granted in Australia under Project Orbis (Jun)

Phase I studies commenced (Mar 2009)

Phase II NCT02454972

Phase III ATLANTIS (NCT02566993)

2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021

■ Solid tumours

■ SCLC

pacientes que han respondido

Intervalo libre de quimioterapia ≥90 días

Intervalo libre de quimioterapia <90 días

Duración de la respuesta (meses)

Trigo J, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol.* 21(5):645-654 (2020)

Duration (months)	Intervalo libre de quimioterapia ≥90 días	Intervalo libre de quimioterapia <90 días
0	82	82
1	80	80
2	75	75
3	72	72
4	69	69
5	67	67
6	67	67
7	62	62
8	56	56
9	53	53
10	51	51
11	48	48
12	47	47
13	41	41
14	40	40
15	35	35
16	34	34
17	30	30
18	29	29
19	28	28
20	28	28
21	28	28
22	28	28
23	26	26
24	26	26
25	15	15
26	14	14
27	14	14
28	14	14
29	14	14
30	14	14



1988

Pioneros de los antimetabolitos

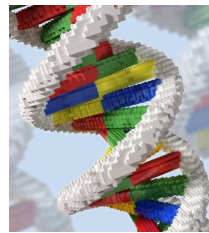


George Hitchings (1905 - 1998) and Gertrude Elion (1918 - 1999)

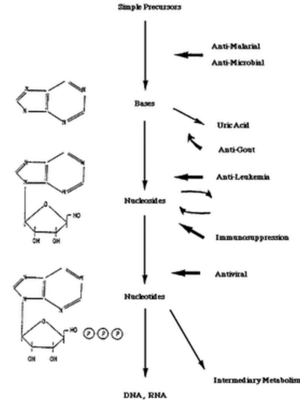


Table II. Clinical use of drugs developed by Elion and Hitchings.

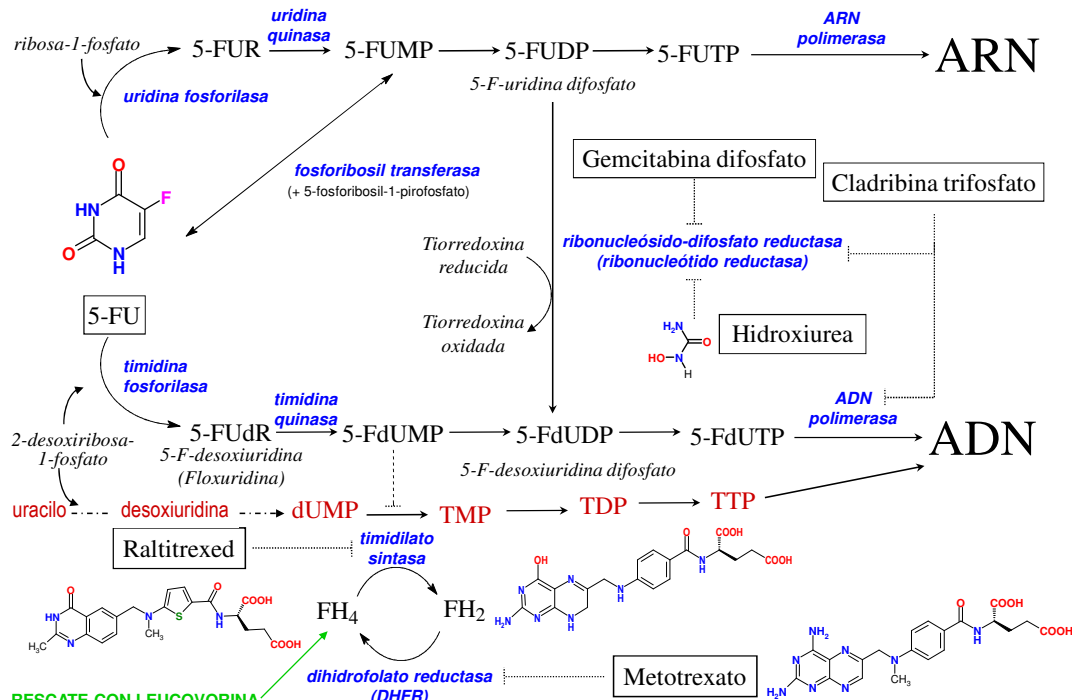
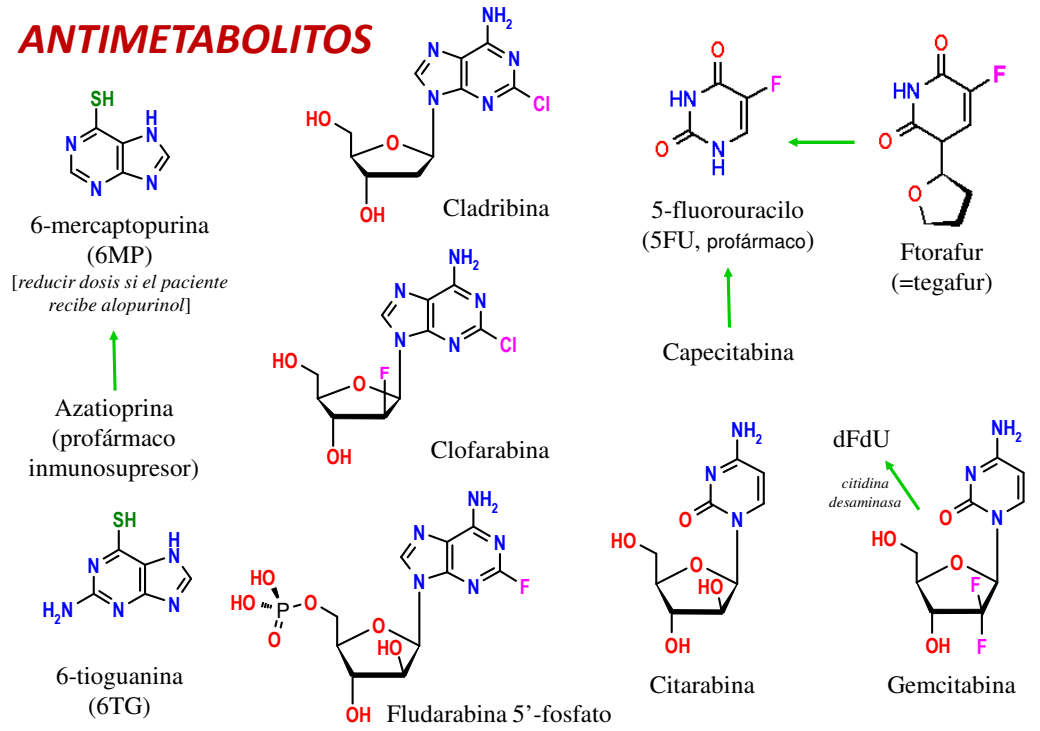
Purine and pyrimidine analogues	Indications
6-Mercaptopurine, thioguanine	Leukemia
Azathioprine	To prevent rejection after organ transplantation Autoimmune diseases
Allopurinol	Gout
Acyclovir	Herpes virus infections
Pyrimethamine	Malaria
Trimethoprim (often combined with sulfa)	Bacterial infections, mainly urinary tract infection Pulmonary infections caused by e.g. <i>Pneumocystis carinii</i> (complication to decreased immune defence at transplantation and AIDS)



Life building blocks

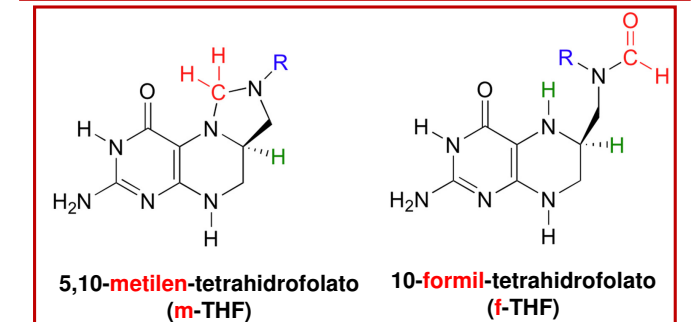
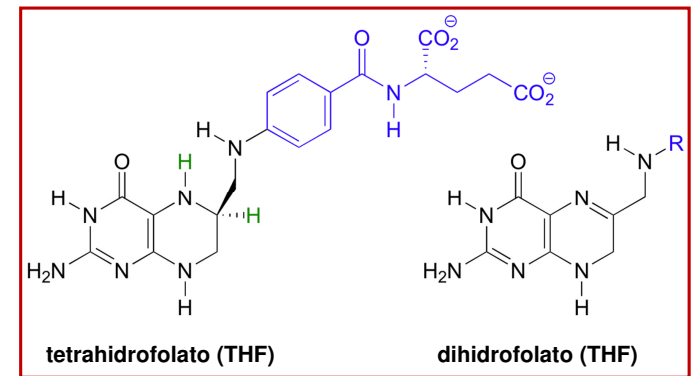
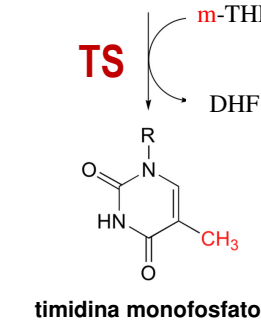
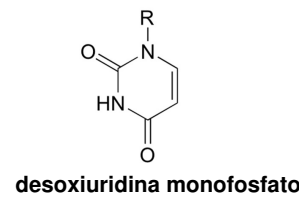


ANTIMETABOLITOS



<http://www.wikipathways.org/index.php/Pathway:WP1601>

TIMIDILATO SINTASA

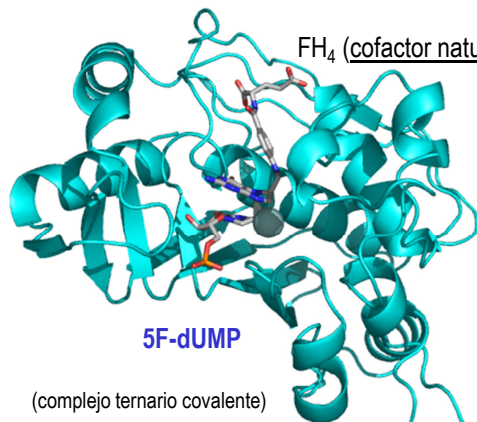
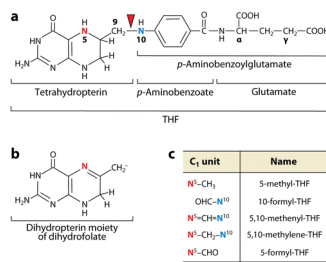


LEUCOVORINA = 5-formil-tetrahydrofolato

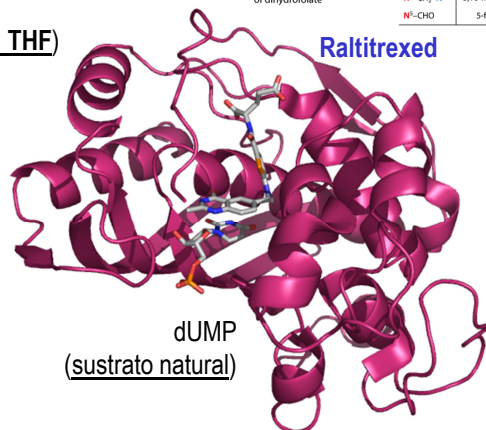
INHIBIDORES DE LA TIMIDILATO SINTASA HUMANA

DOS SITIOS DE UNIÓN : (1) SUSTRATO Y
(2) COFACTOR DONADOR DEL GRUPO METILO

DOS TIPOS DE INHIBIDORES:

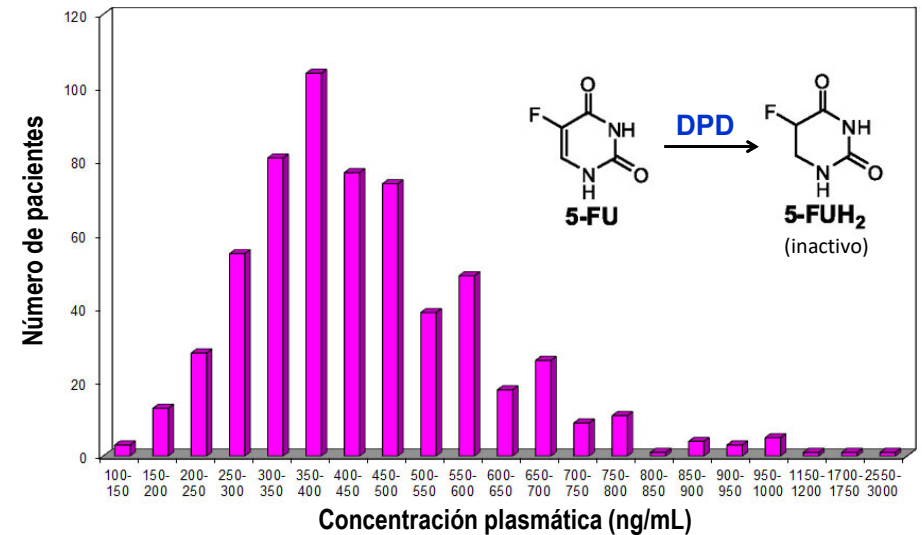


Timidilato sintasa humana
PDB: 1TLS



Timidilato sintasa humana
PDB: 1HVY

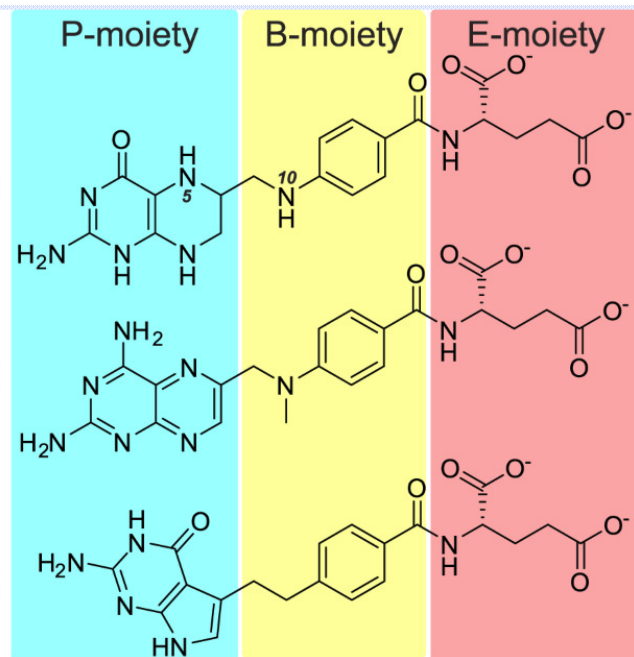
Variaciones en las concentraciones plasmáticas de 5-FU para una dosis estándar de 2400 mg/m²



Pruebas analíticas sobre la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) para un tratamiento personalizado:

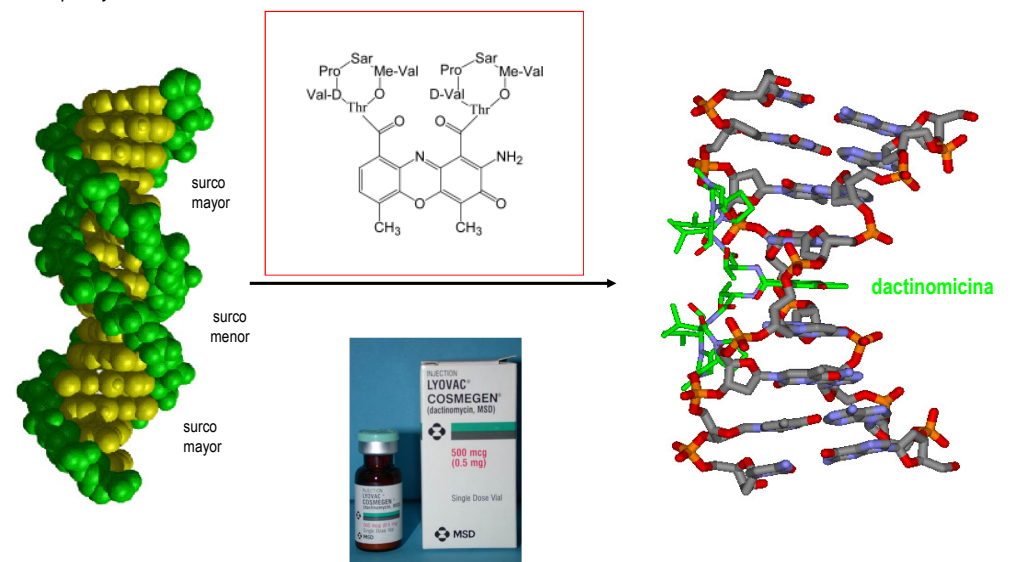
- farmacogenéticas: búsqueda de polimorfismos.
- metabólicas: cuantificación del cociente dihidouracilo/uracilo (UH₂/U)

"Antifolatos"



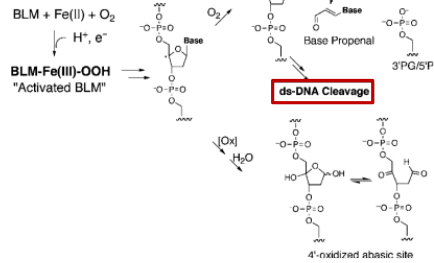
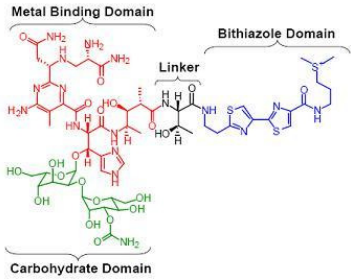
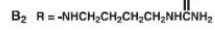
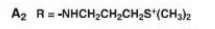
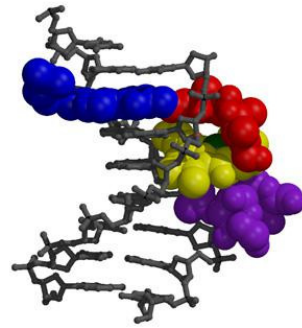
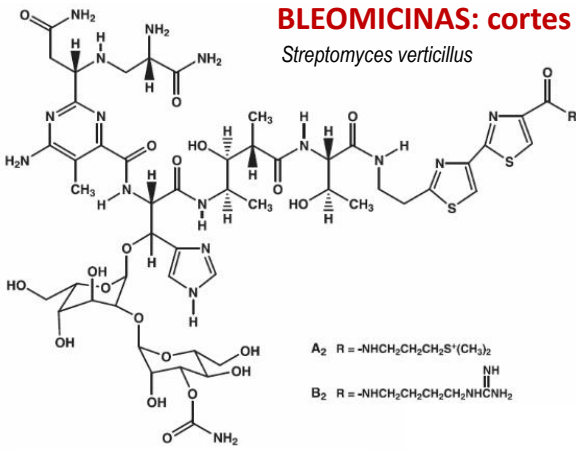
ACTINOMICINA D: bloqueo de la ARN-polimerasa dependiente de ADN

Streptomyces parvullus
Streptomyces antibioticus



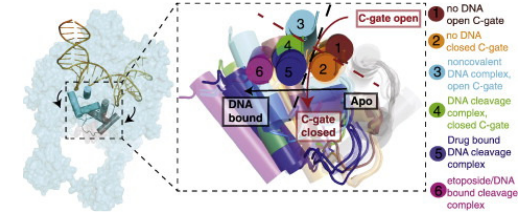
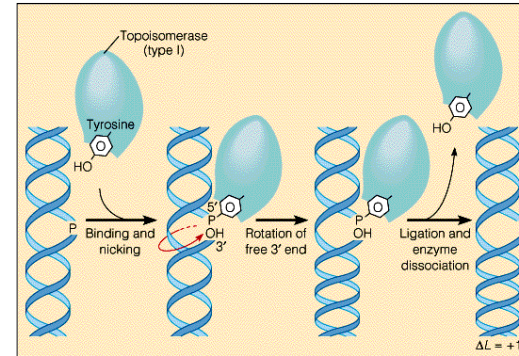
BLEOMICINAS: cortes en la cadena fosfodiéster del ADN

Streptomyces verticillus

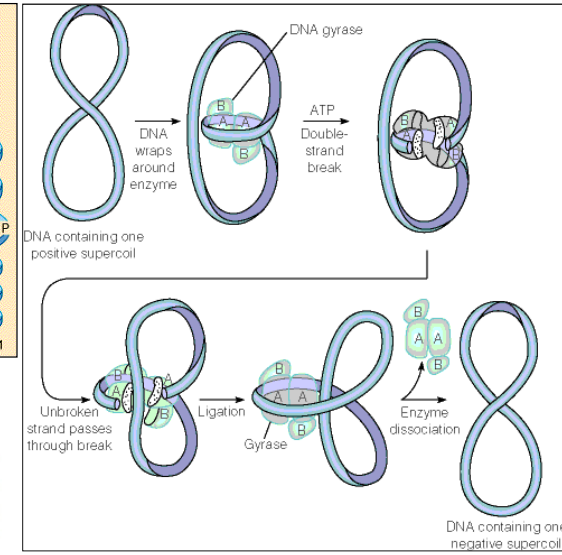


Notable ausencia de mielotoxicidad que la hace insustituible en varios regímenes de poliquimioterapia

TOPOISOMERASA I

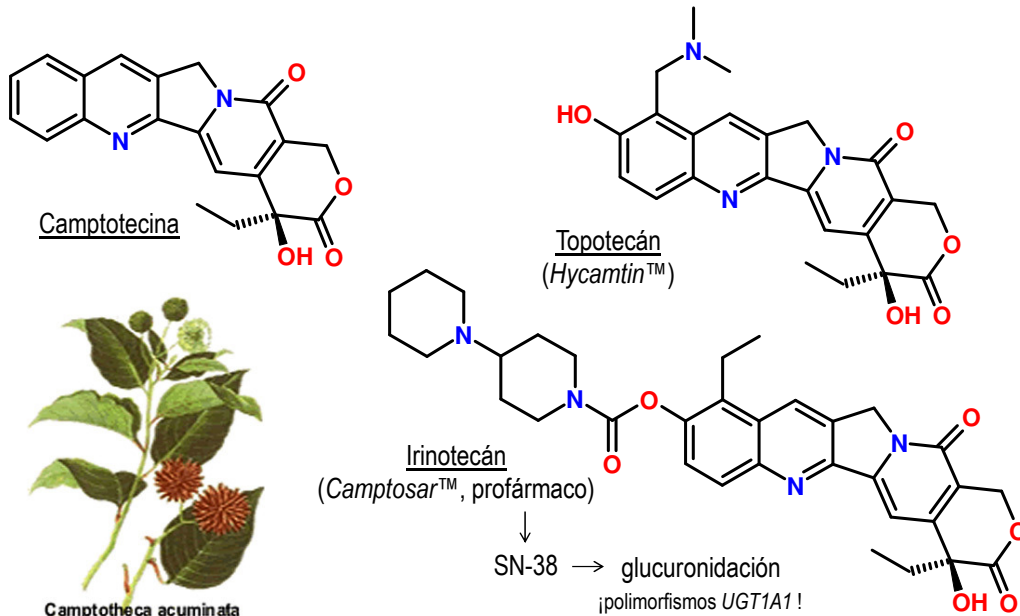


TOPOISOMERASA II

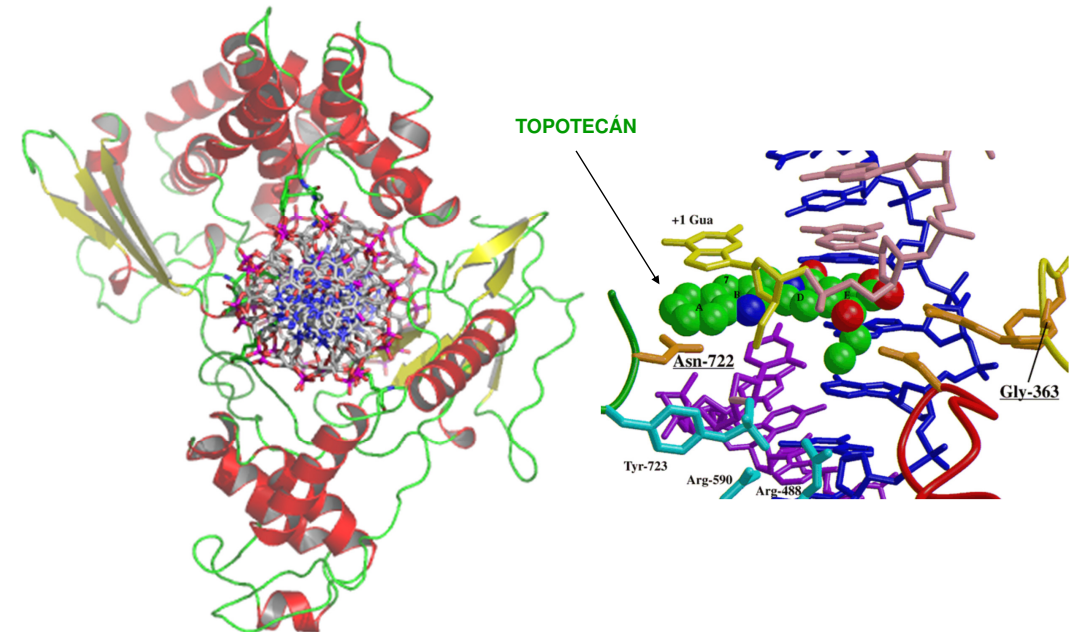


Wendorff et al. *J.Mol.Biol.* **424**, 109-124 (2012)

Fármacos que estabilizan el intermedio covalente con la tirosina fosforilada de Top1 → acumulación de aductos ADN-topoisomerasa 1 (efectos citotóxicos específicos de fase S)



Camptotheca acuminata

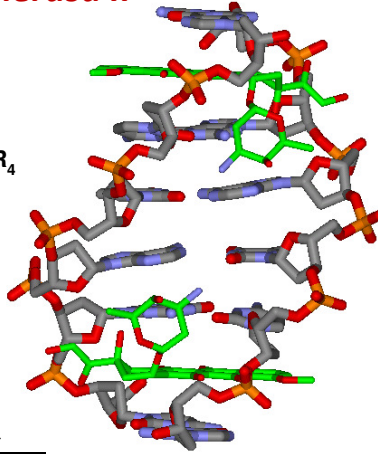
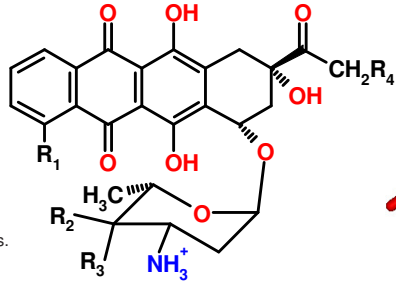


COMPLEJO ADN-TOPOISOMERASA I

ANTRACICLINAS: "venenos de la topoisomerasa II"



Streptomyces peucetius var. *caesius*.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
--	----------------	----------------	----------------	----------------

Adriamicina (= *doxorubicina*)

OCH ₃	H	OH	OH
------------------	---	----	----

Daunomicina (= *daunorubicina*)

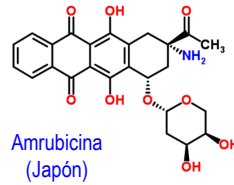
OCH ₃	H	OH	H
------------------	---	----	---

Epirubicina

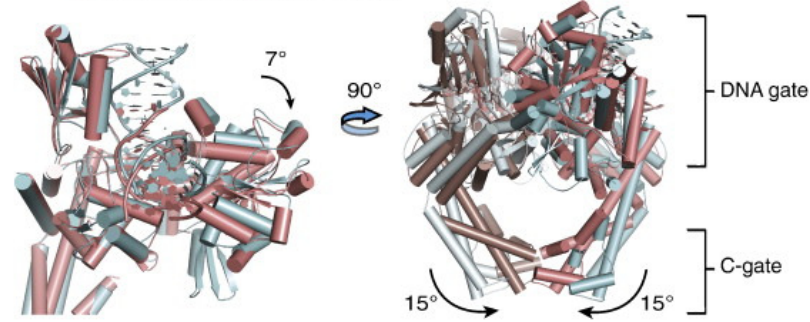
OCH ₃	OH	H	OH
------------------	----	---	----

Idarubicina

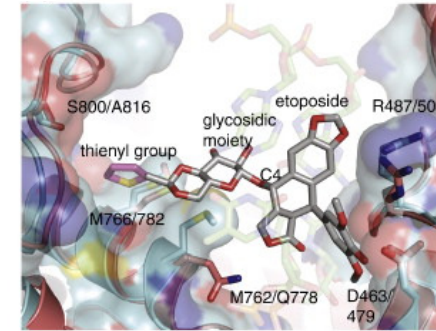
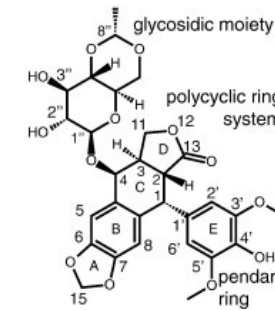
H	H	OH	H
---	---	----	---



● human TOP2A ● human TOP2B



Etopósido (VP-16)



Podofilotoxina



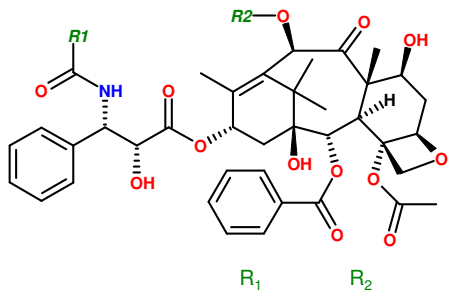
TOP2A-etopósido:
Wu et al.
Science 333, 459-462 (2011)

TOP2B-etopósido:
Wendorff et al.
J.Mol.Biol. 424, 109-124 (2012)

LA TUBULINA DE LOS MICROTÚBULOS COMO DIANA



TAXANOS



Paclitaxel (*Taxol*)



CH₃-CO-

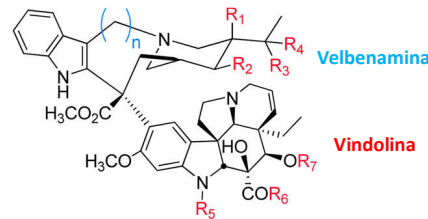
Docetaxel (*Taxotere*)



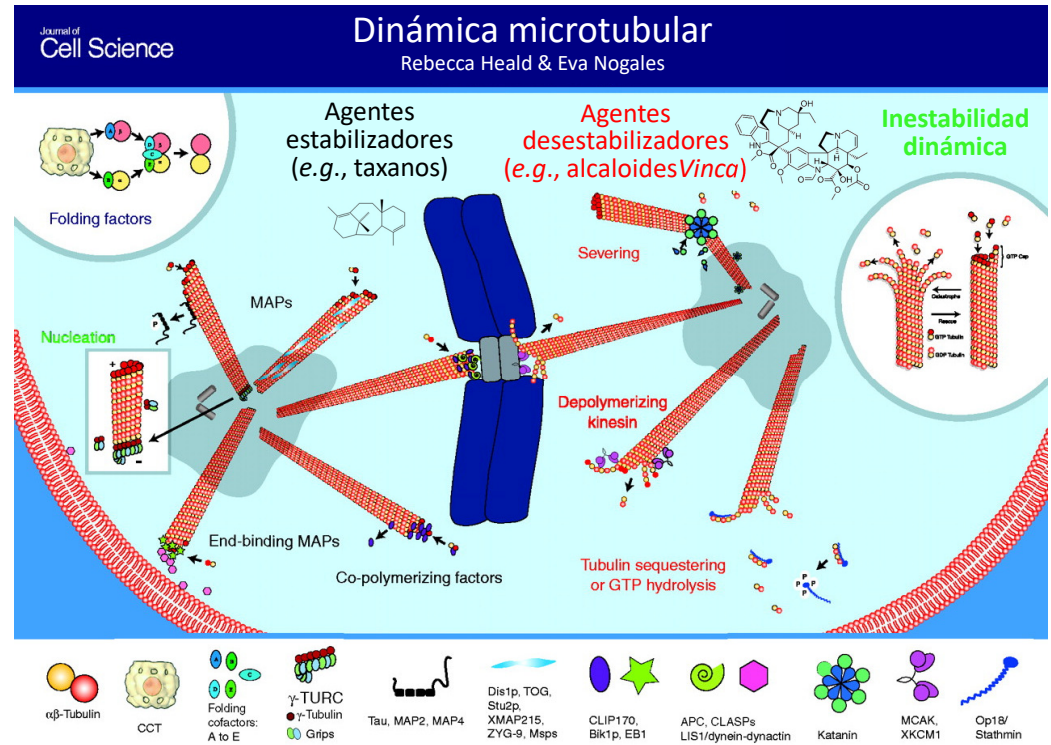
H-

ALCALOIDES DE LA VINCA

(*Catharanthus roseus*)

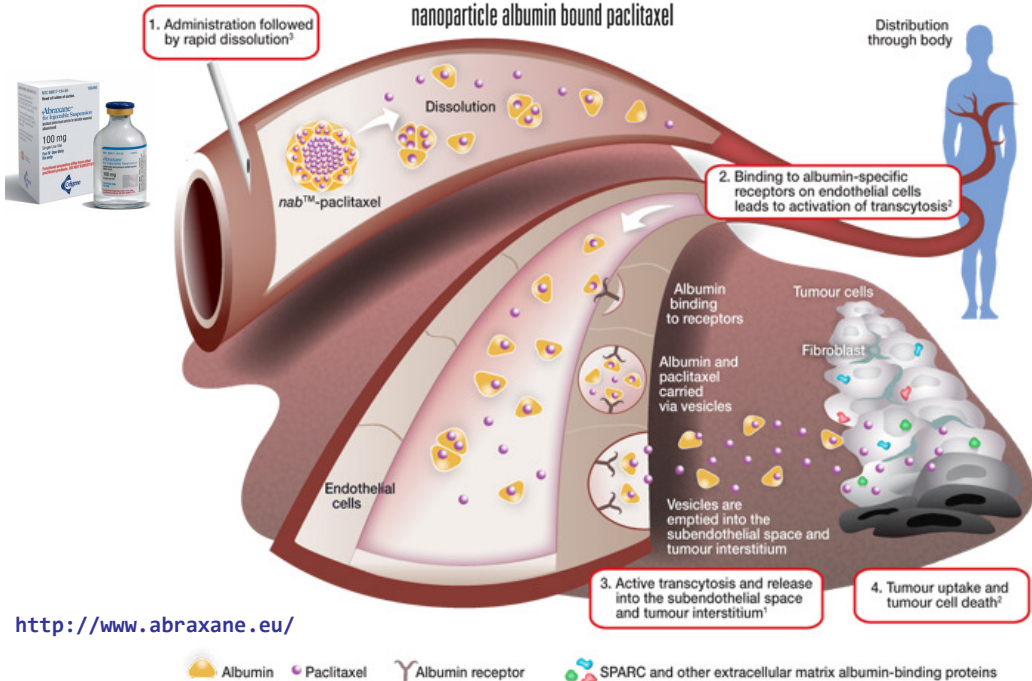


	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
VINBLASTINA	2	OH	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	COCH ₃
VINCRISTINA	2	OH	H	H	H	CHO	OCH ₃	COCH ₃
VINDESINA	2	OH	H	H	H	CH ₃	NH ₂	H
VINORELBINA	1	--	--	--	H	CH ₃	OCH ₃	COCH ₃
VINFLUNINA	1	H	H	F	F	CH ₃	OCH ₃	COCH ₃

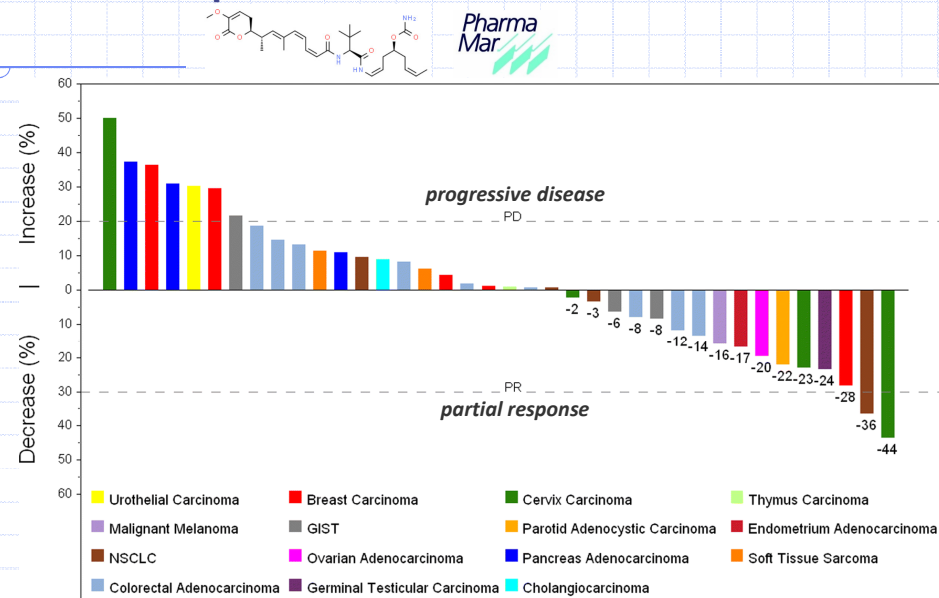


Abraxane®

nanoparticle albumin bound paclitaxel

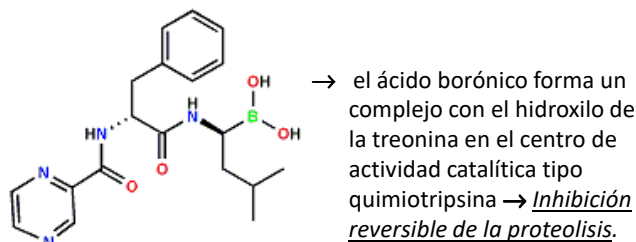
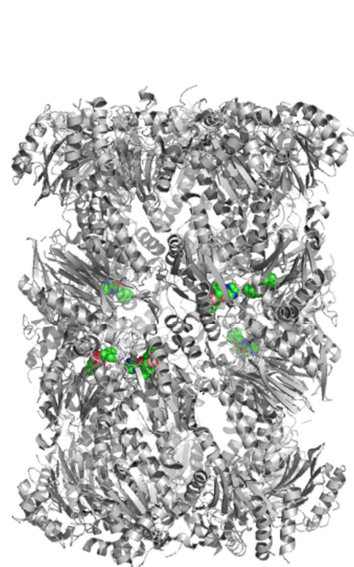


Estudio de fase I (First-in-human) del inhibidor de microtúbulos plocabulina en pacientes con tumores sólidos avanzados



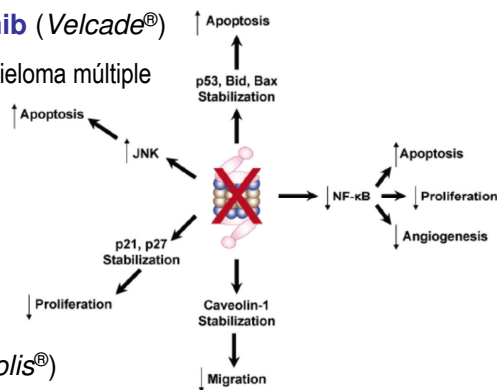
Elez, E. et al. First-in-human phase I study of the microtubule inhibitor plocabulin in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 37, 674–683 (2019)

EL PROTEASOMA COMO DIANA ANTITUMORAL:



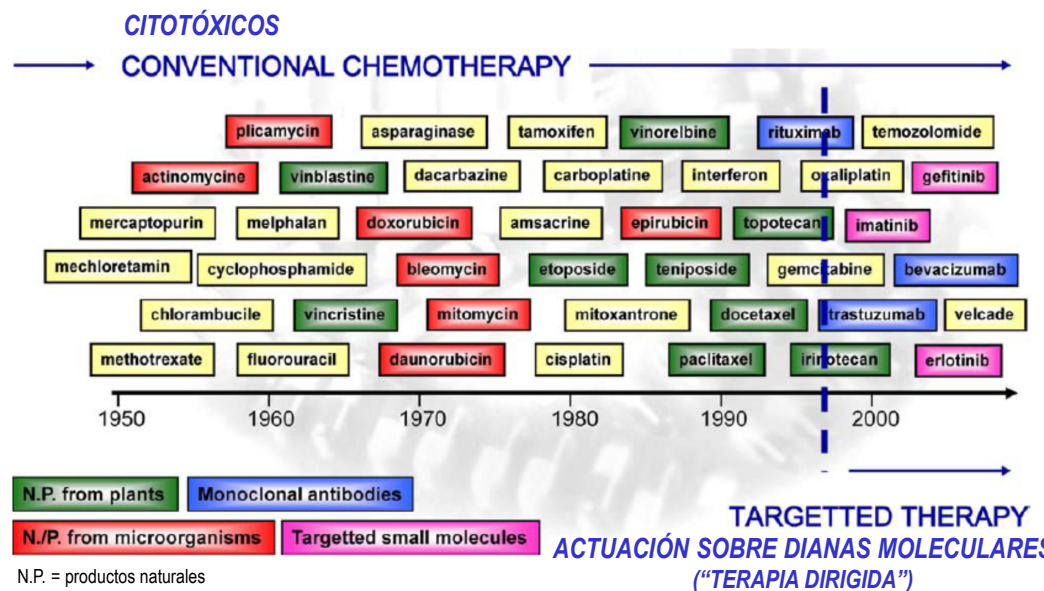
Bortezomib (Velcade®)

Indicación: mieloma múltiple



Segunda generación: **Carfilzomib (Kyprolis®)**

Quimioterapia del cáncer: evolución reciente desde los fármacos citotóxicos que dañan a células tanto tumorales como normales hacia agentes más específicos y aproximaciones inmunoterapéuticas (e.g., anticuerpos monoclonales)

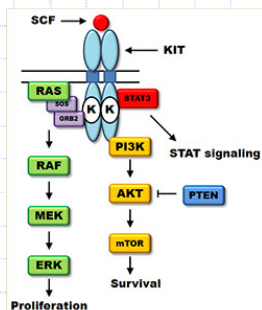


Beneficio añadido: actividad de **imatinib** en - tumores del estroma gastrointestinal (GIST) - síndrome hipereosinofílico

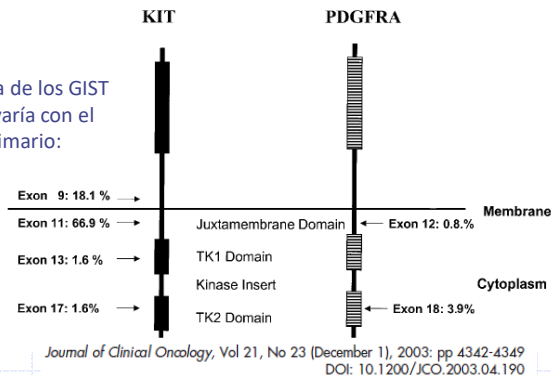
Presencia de mutaciones "ganancia de función" en:

- el **receptor c-kit**, cuyo ligando es SCF (*stem cell factor*), o
- el **receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas α** (PDGFRA).

Actividad tirosina-kinasa permanente por fosforilación constitutiva → crecimiento celular incontrolado.



La respuesta de los GIST al **imatinib** varía con el genotipo primario:



<http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-imatinib-for-gastrointestinal-stromal-tumors>

ANTIBODIES
Ibritumomab and tositumomab deliver radioisotopes. Rituximab and alemtuzumab induce cell lysis by activation of the host immune system. Gemtuzumab delivers a cytotoxic molecule.

ANTICUERPOS
Bevacizumab, cetuximab, and trastuzumab bind to the extracellular domains of receptors involved in cell growth and proliferation, such as protein-tyrosine kinases.

MOLÉCULAS PEQUEÑAS
SMALL-MOLECULE DRUGS: (eg, gefitinib, imatinib) inhibit cell proliferation by blocking intracellular signals that stimulate gene expression, eg, by binding to the intracellular portion of protein-tyrosine kinases.

inhibidores de kinasas

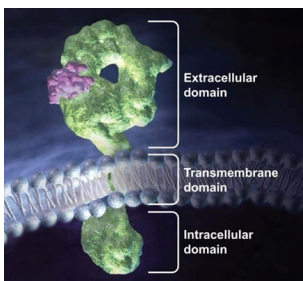
OTHER THERAPIES, which remain experimental, are limited by lack of effective delivery systems.

Ribozymes block protein synthesis by catalyzing cleavage of RNA.

Gene therapy aims at introducing beneficial genes, such as tumor suppressor genes.

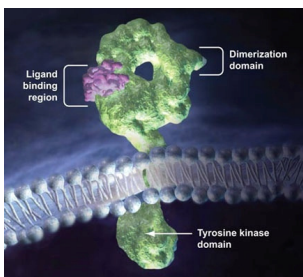
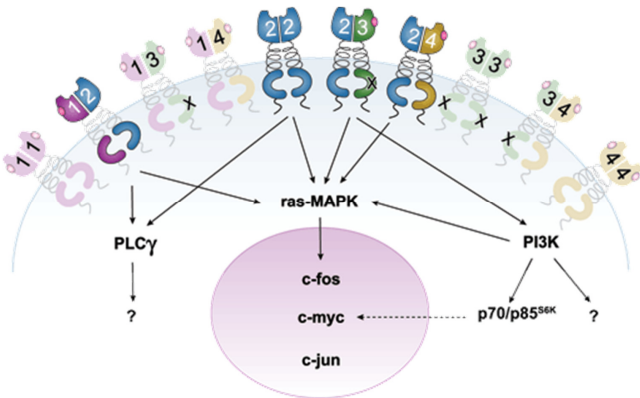
Antisense oligonucleotides block protein synthesis by binding to DNA or mRNA.

Receptores HER: **activados inadecuadamente** en muchos tipos de cáncer



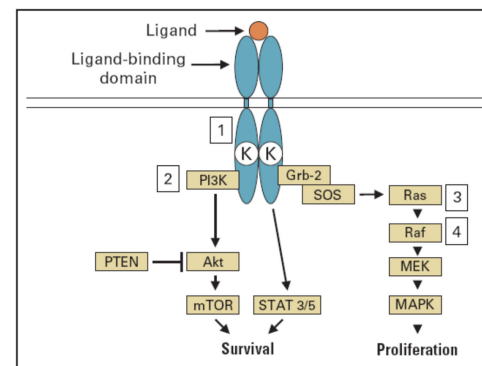
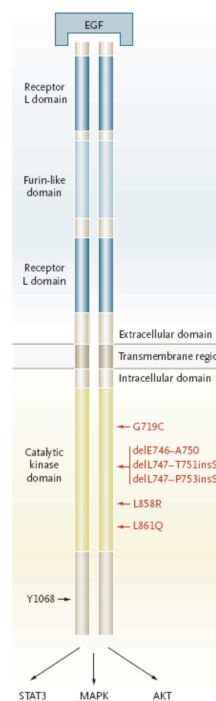
- HER1**, también conocido como receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o ErbB1
- HER2**, también conocido como ErbB2: bloqueado por **trastuzumab** (*Herceptin*)
- HER3**, también conocido como ErbB3
- HER4**

¡posible heterodimerización!



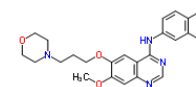
<http://www.researchherpathways.com/researchherpath/index.m>

Bloqueo de la señalización por receptores de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mediante moléculas pequeñas



EGFR:

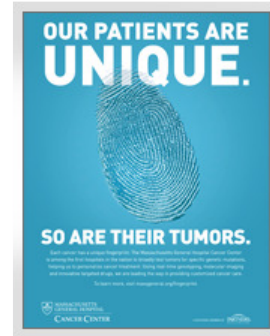
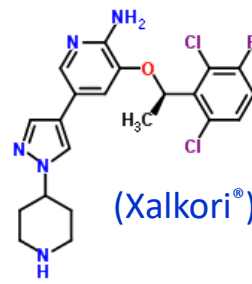
- ❖ **Gefitinib** (*Iressa*)
 - ❖ **Erlotinib** (*Tarceva*)
- HER2:**
- ❖ **Lapatinib** (*Tykerb*)
- VEGFR / PDGFR:**
- ❖ **Sunitinib** (*Sutent*)



Lynch TJ *et al.*
Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib.
N Engl J Med. 350:2129-2139 (2004)

Otro inhibidor de cinasa competitivo con ATP: CRIZOTINIB

Derivado de aminopiridina que inhibe la actividad cinasa constitutiva de la proteína oncogénica **EML4-ALK** transcrita en algunos tumores (e.g., 5% de carcinomas de pulmón no-microcíticos, NSCLC) como resultado de la fusión de los genes que codifican las proteínas **EML4** (miembro de la familia EMAP y esencial para la formación de microtúbulos) y **ALK** (cinasa del linfoma anaplásico).



El beneficio terapéutico se ha observado únicamente en pacientes portadores de esta fusión génica, típicamente no fumadores que no tienen mutaciones en los genes EGFR o KRAS: **diagnóstico acompañante**.

- Segunda generación: **ceritinib**, **alectinib**, **brigatinib**
- Tercera generación: **lorlatinib**

<http://cen.acs.org/articles/90/i30/Diagnostics-Drugs-Pairings-Advance-Personalized.html>

<https://www.verywellhealth.com/genetic-testing-for-people-with-lung-cancer-2248945>

BRAF (mutación V600E)

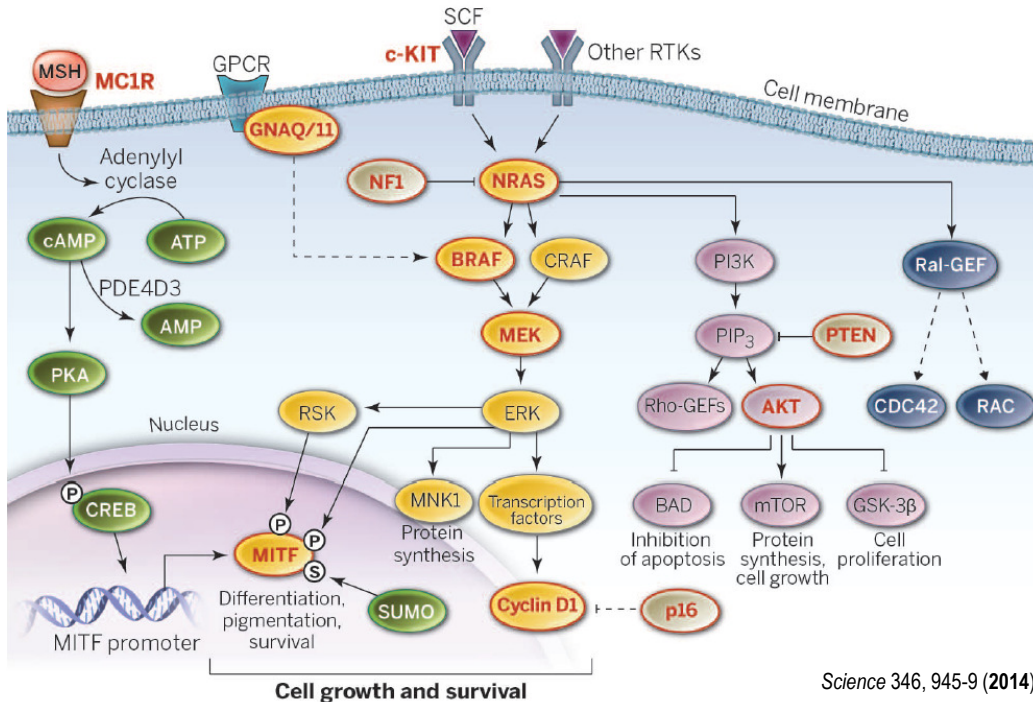
Vemurafenib (Zelboraf®) PLX4032

Trametinib (Mekinist®)

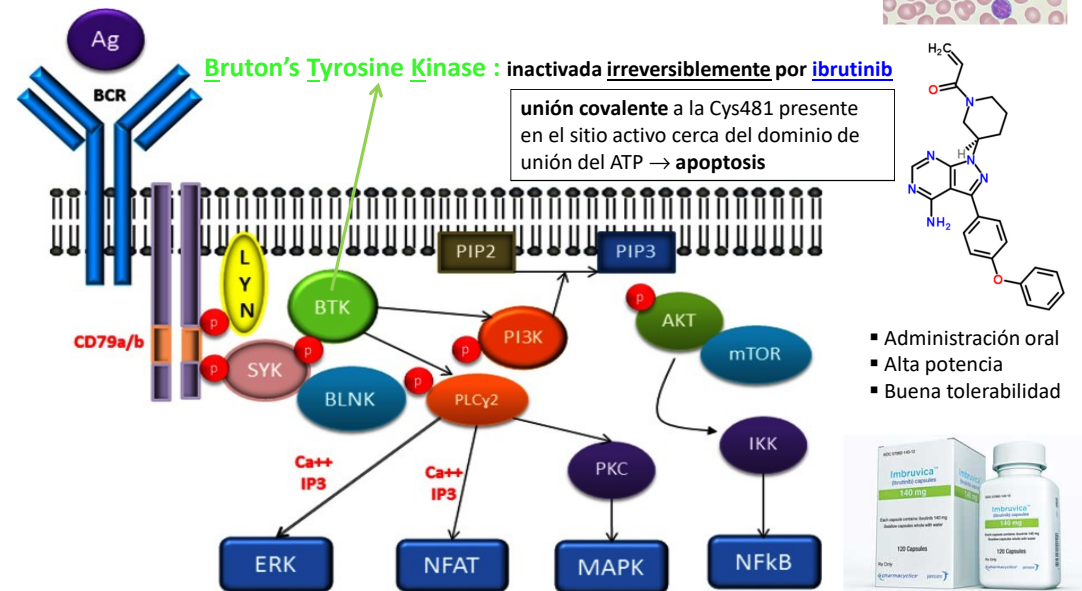
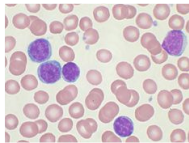
Dabrafenib (Tafinlar®)

PLX4032 (15 días) → melanoma metastásico

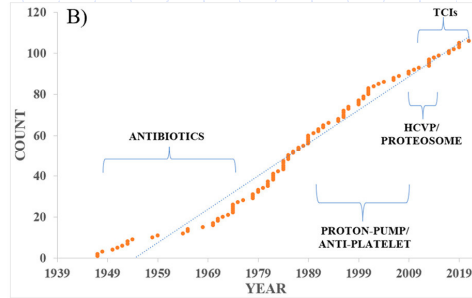
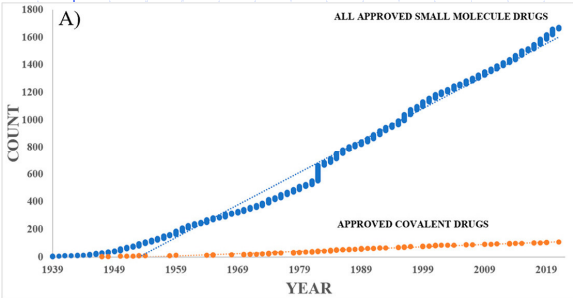
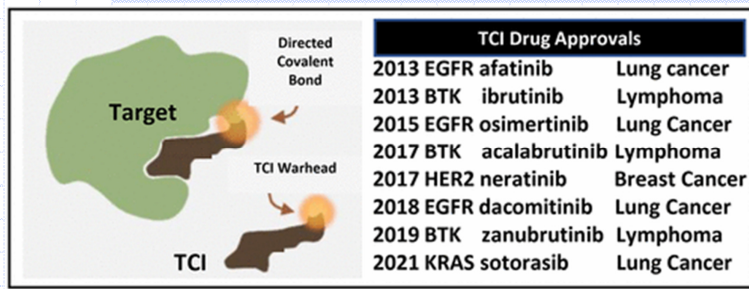
RUTAS DE SEÑALIZACIÓN EN MELANOMAS



La ruta de señalización mediada por el receptor de membrana de las células B (**B-Cell Receptor, BCR**) está activada en los linfocitos CD5+ y CD23+ maduros de la **leucemia linfocítica crónica**



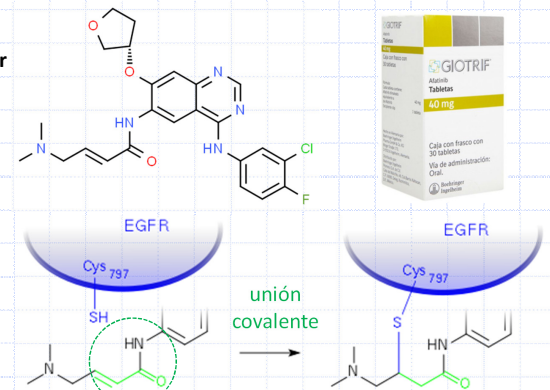
Otros inhibidores covalentes dirigidos a kinasas



The Ascension of Targeted Covalent Inhibitors
Juswinder Singh
J. Med. Chem. 65, 8, 5886–5901 (2022)

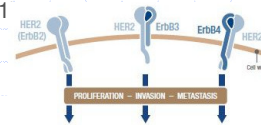
Afatinib: “EGFR-TKI”

Inhibidor de la actividad tirosina kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado

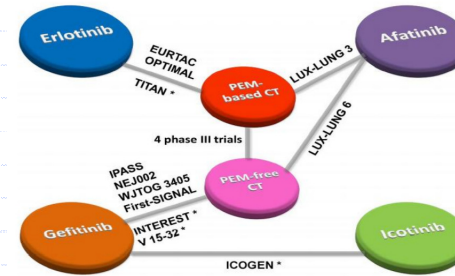


Inhibidor **irreversible** de la familia ErbB:

- EGFR (HER1, ErbB1)
- ErbB2 (HER2)
- ErbB4 (HER4)

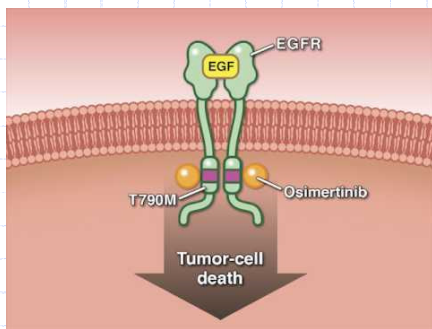
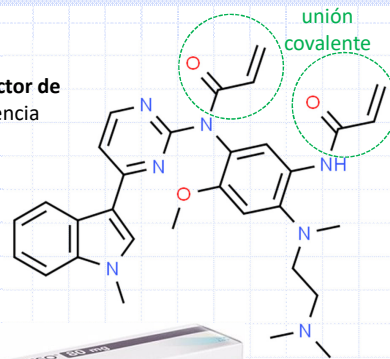


Disminuye la autotransfosforilación entre los dímeros ErbB y bloquea, por tanto, la actividad de diferentes vías de señalización intracelular relacionadas con el crecimiento y la supresión de la apoptosis celular → **reducción del tamaño tumoral**



Osimertinib: “EGFR-TKI”

Inhibidor de la actividad tirosina kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico selectivo para la variante de resistencia T790M en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico

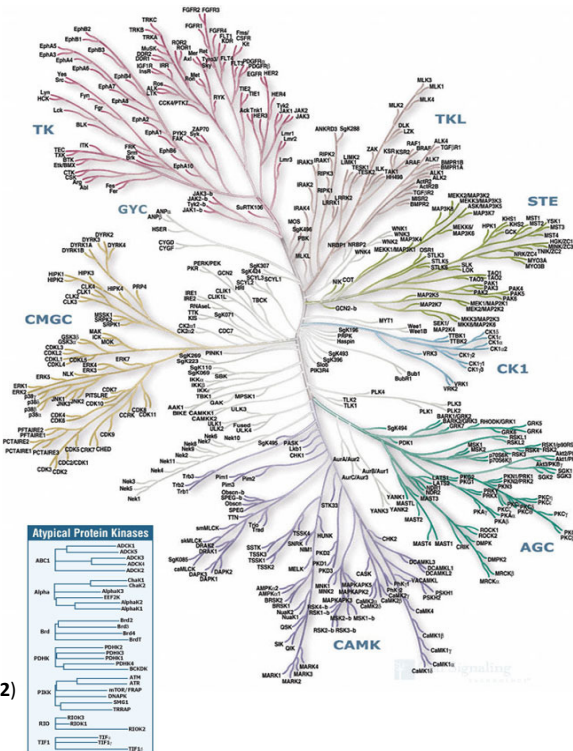


<https://youtu.be/amEbIIwO1EM>

ENSAYO CLÍNICO: Mok *et al.* AURA3 Investigators.
Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer.
N Engl J Med. 376(7):629-640 (2017)

El “kinoma” humano

Kinasa	Descripción
AGC	Contiene a las familias PKA, PKG, PKC
CAMK	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase
CK1	Caseína kinasa 1
CMGC	Contiene a las familias CDK, MAPK, GSK3, CLK
STE	Homólogos de las kinasas Sterile 7, Sterile 11 y Sterile 20 de levadura
TK	Tirosina kinasa
TKL	Tirosina kinasa-like



© Kinome original design by Cell Signaling technology (www.cellsignaling.com)

Cohen P. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1: 309-331 (2002)
Manning G. *et al. Science*, 298:1912-193 (2002)

Ejemplos de inhibidores de cinasas/quinasas ("kinases")

aprobados para su uso clínico: dianas conocidas e indicaciones

Imatinib (<i>Gleevec, Glivec</i>)	Bcr-Abl, c-Abl, PDGFR, c-KIT, DDR1	Leucemia mieloide crónica (LMC Ph+), GIST, síndrome hipereosinofílico
Nilotinib (<i>Tasigna</i>)	Bcr-Abl, c-Abl, PDGFR, c-KIT, DDR1	LMC Ph+ resistente a imatinib
Dasatinib (<i>Sprycel</i>)	Bcr-Abl, familia SRC, fam. TEC	LMC Ph+ resistente a imatinib
Erlotinib (<i>Tarceva</i>)	EGFR, ERBB2 (HER2)	Ca. pulmón no-microcítico (NSCLC), cáncer páncreas
Lapatinib (<i>Tykerb</i>)	ERBB2 (HER2)	Cáncer de mama HER2+
Sorafenib (<i>Nexavar</i>)	c-KIT, PDGFR, VEGFR (b-raf)	Cáncer renal; hepatocarcinomas
Sunitinib (<i>Sutent</i>)	c-KIT, PDGFR, VEGFR	Cáncer renal, GIST refractario a imatinib
Gefitinib (<i>Iressa</i>)	EGFR, ERBB2 (HER2), HER4	NSCLC
Afatinib (<i>Giotrif</i>)	HER2, ErbB3, ErbB4 (unión irreversible)	NSCLC metastático con mutaciones en EGFR; tumores de vías biliares
Pazopanib (<i>Votrient</i>)	VEGFR-1, 2 y 3; PDGFR- α y β , FGFR1 y 3, c-Kit, Itk, Lck, c-Fms	Sarcomas de tejidos blandos
Axitinib (<i>Inlyta</i>)	VEGFR-1, 2 y 3	Cáncer renal avanzado (RCC)

Crecimiento del número de inhibidores de proteína quinasas

("kinases") aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) (2001-2019)

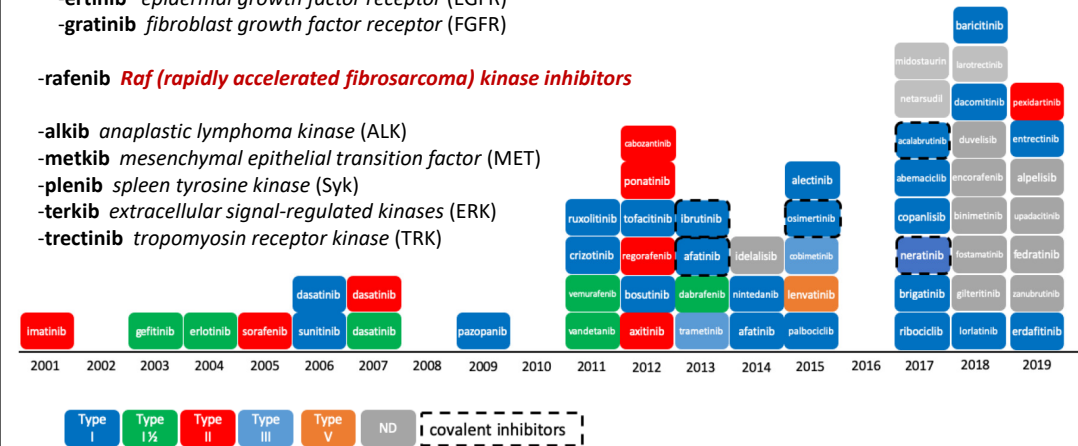
-**tinib**: **tyrosine kinase inhibitors**

- ertinib** epidermal growth factor receptor (EGFR)
- gratinib** fibroblast growth factor receptor (FGFR)

-**sertib** **serine/threonine kinase inhibitors**

-**rafenib** **Raf (rapidly accelerated fibrosarcoma) kinase inhibitors**

- alkib** **anaplastic lymphoma kinase (ALK)**
- metkib** **mesenchymal epithelial transition factor (MET)**
- plenib** **spleen tyrosine kinase (Syk)**
- terkib** **extracellular signal-regulated kinases (ERK)**
- trectinib** **tropomyosin receptor kinase (TRK)**



PKI Database
<https://www.icoa.fr/pkidb/>

Bournez C, Carles F, Peyrat G, Aci-Sèche S, Bourg S, Meyer C, Bonnet P.

Comparative Assessment of Protein Kinase Inhibitors in Public Databases and in PKIDB. *Molecules* 25(14):3226 (2020)

ARTICLE

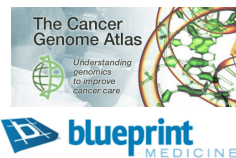
Received 3 Jun 2014 | Accepted 29 Jul 2014 | Published 10 Sep 2014

DOI: 10.1038/ncomms5846

OPEN

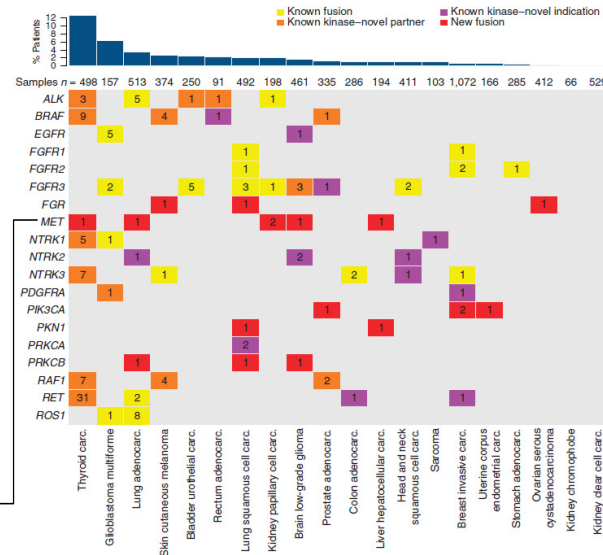
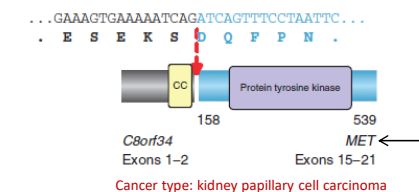
The landscape of kinase fusions in cancer

Nicolas Stransky¹, Ethan Cerami¹, Stefanie Schalm¹, Joseph L. Kim¹ & Christoph Lengauer¹

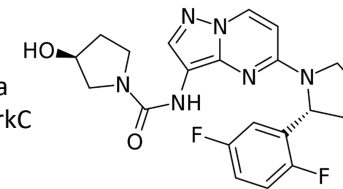


Solid tumours: Tumour types are indicated at the bottom and ordered by frequency of samples harbouring recurrent fusions (%; bar chart at the top). For each gene, the number of fusions found in TCGA samples is displayed in the matrix and coloured by the type of novelty:

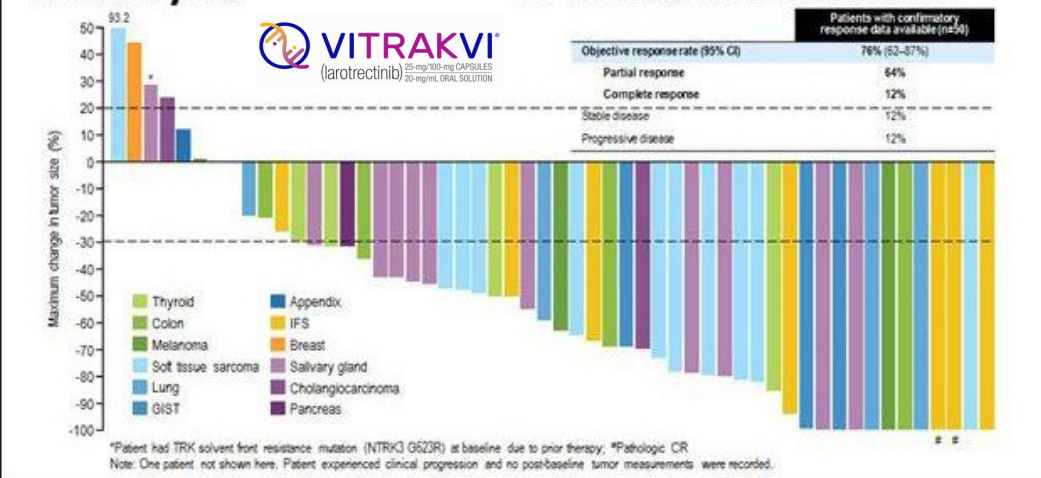
- ✓ kinase fusions that have been described previously in this particular indication;
- ✓ kinase fusions for which one or more partner genes are novel but the indication is not;
- ✓ a novel indication for a particular kinase fusion regardless of the identity of the partner gene;
- ✓ novel, recurrent kinase fusions.

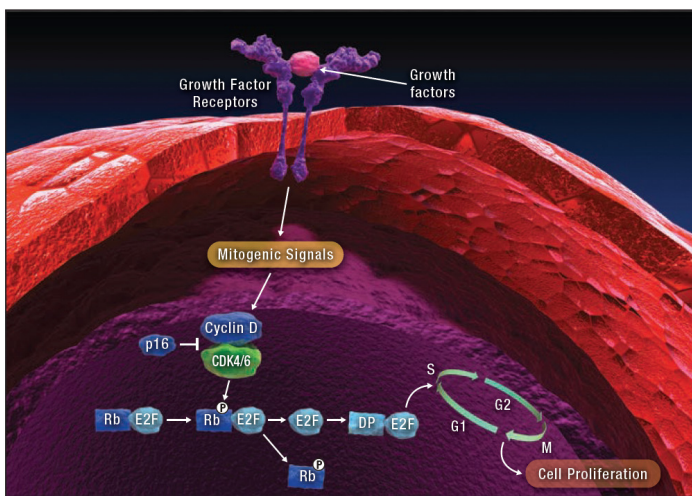


Un inhibidor de receptores tropomiosina kinasa TrkA, TrkB, and TrkC "agnóstico de tumores"



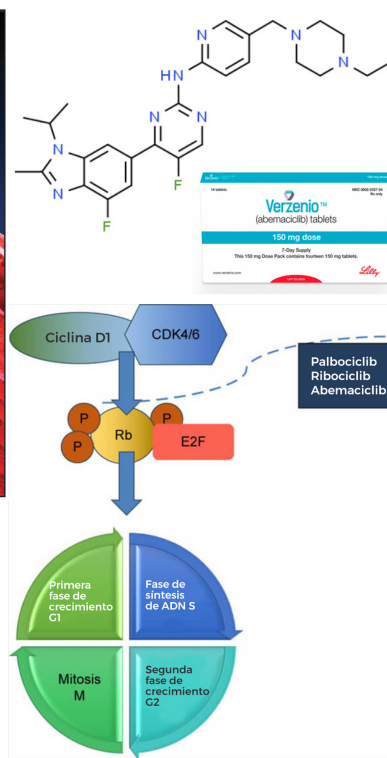
Efficacy of larotrectinib in TRK fusion cancers





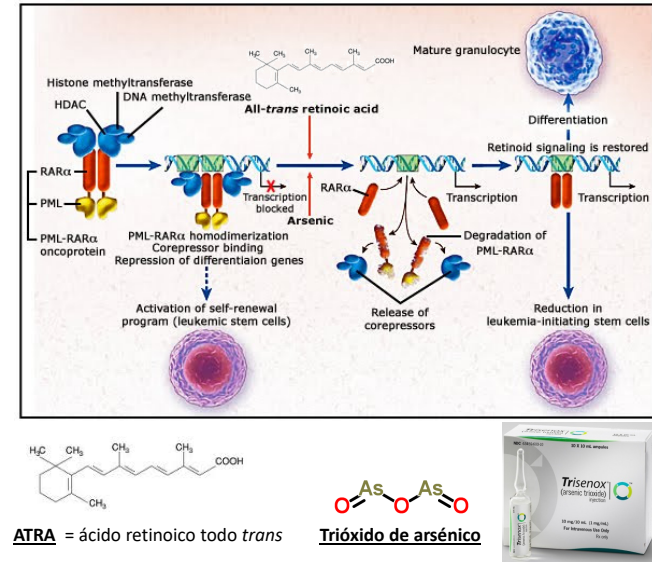
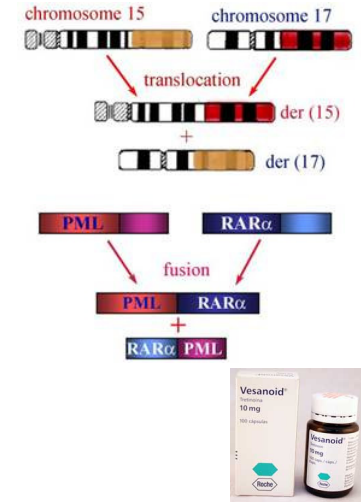
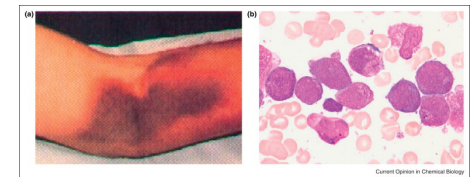
-**ciclib** *cyclin-dependent kinase inhibitors*

- | | |
|-------------|-------------|
| abemaciclib | ribociclib |
| atuvaciclib | rivociclib |
| briciclib | roniciclib |
| dinaciclib | seliciclib |
| milciclib | trilaciclib |
| palbociclib | voruciclib |



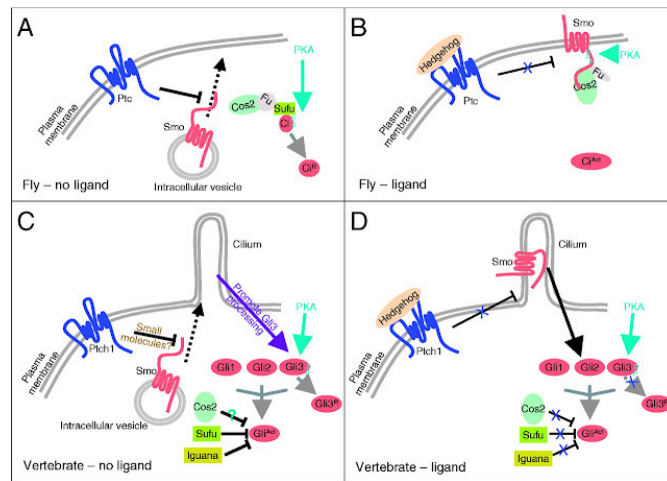
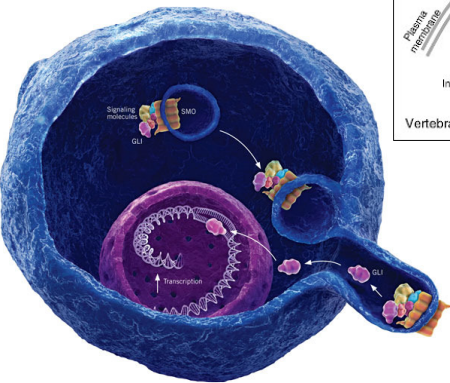
Inducción de la diferenciación

Leucemia promielocítica aguda:
90% supervivencia a los 5 años con (daunorubicina + citarabina) + (ATRA + As₂O₃)



Vismodegib: antagonista del receptor *Smoothened* (SMO) en la ruta de señalización *Hedgehog*

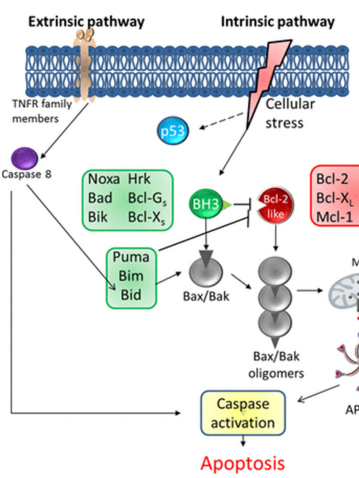
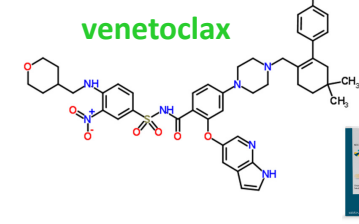
Tratamiento de carcinoma metastático de células basales (cáncer de piel)



Erivedge[®] (vismodegib) capsules
150 mg
Each capsule contains 150 mg of vismodegib.
Attention Pharmacist: Dispense the accompanying Medication Guide to each patient.
28 capsules
Genentech

Seguidores: **sonidegib, glasdegib**

Restauración de la apoptosis mediante inhibición de Bcl-2

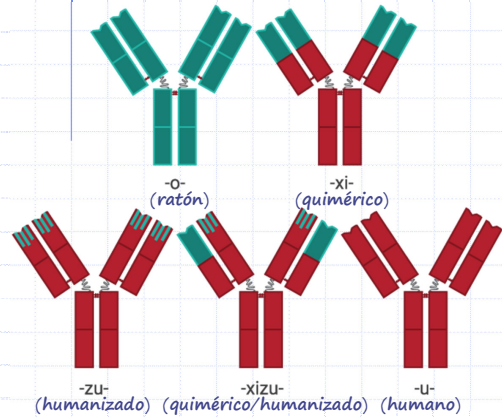


Week	Dose
Week 1	20 mg daily
Week 2	50 mg daily
Week 3	100 mg daily
Week 4	200 mg daily
Week 5 and beyond	400 mg daily

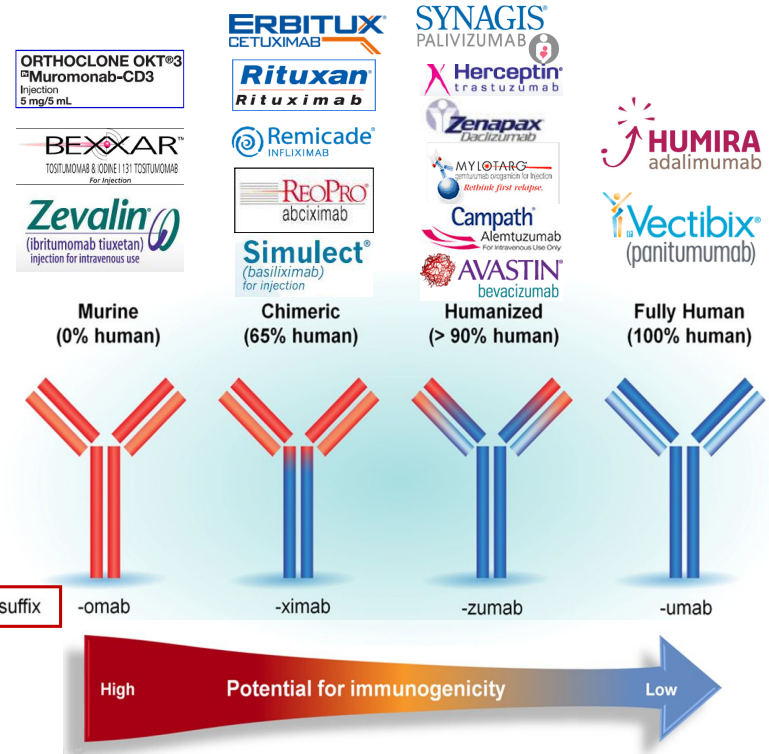
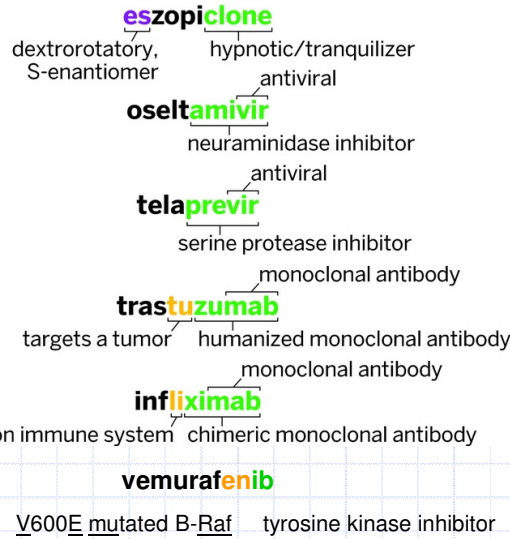
Sobre la sistemática actual para nombrar fármacos...

<http://cen.acs.org/articles/90/i3/Drug-Names-Come.html>

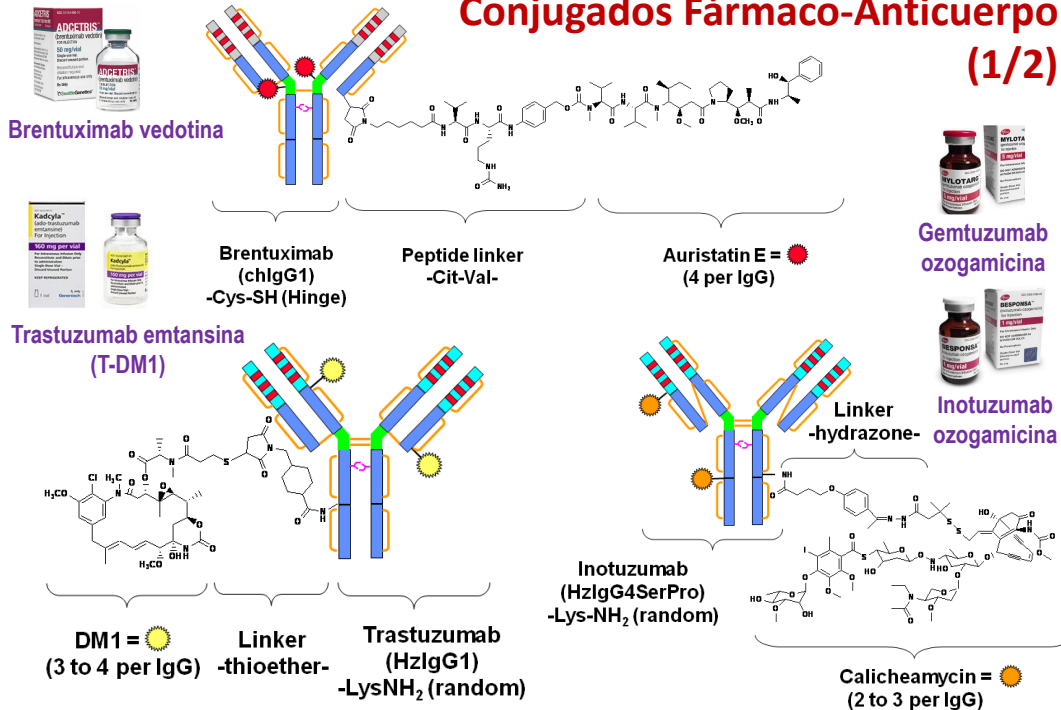
... y anticuerpos



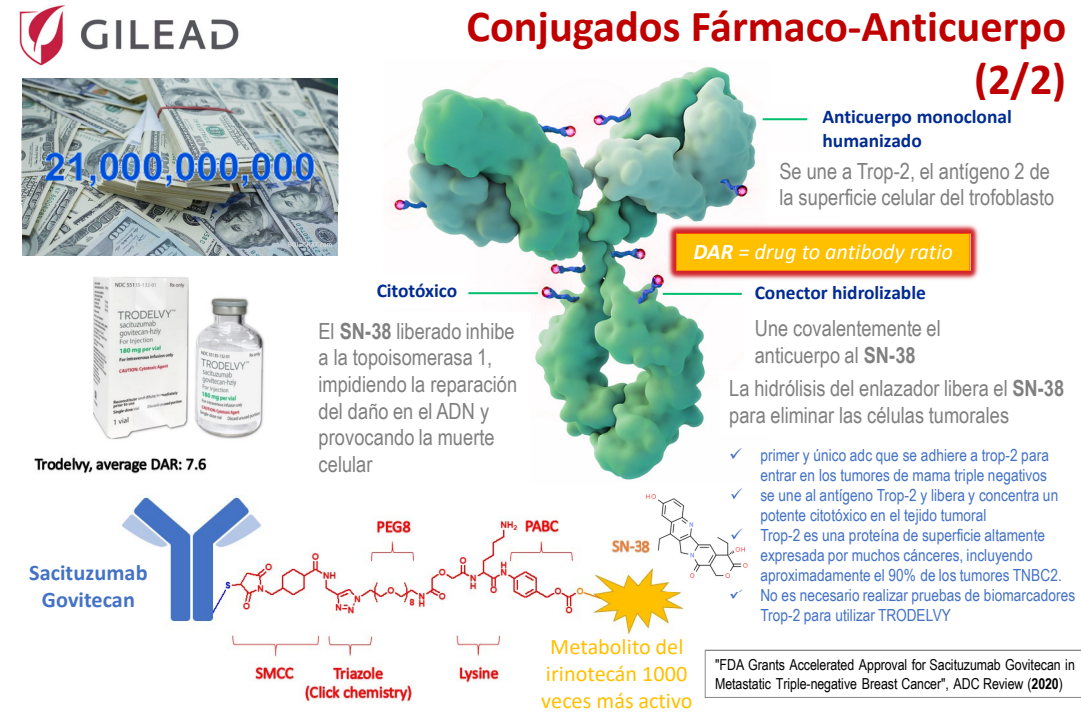
<https://www.bioatla.com/appendix/antibody-nomenclature/>



Conjugados Fármaco-Anticuerpo (1/2)



Conjugados Fármaco-Anticuerpo (2/2)

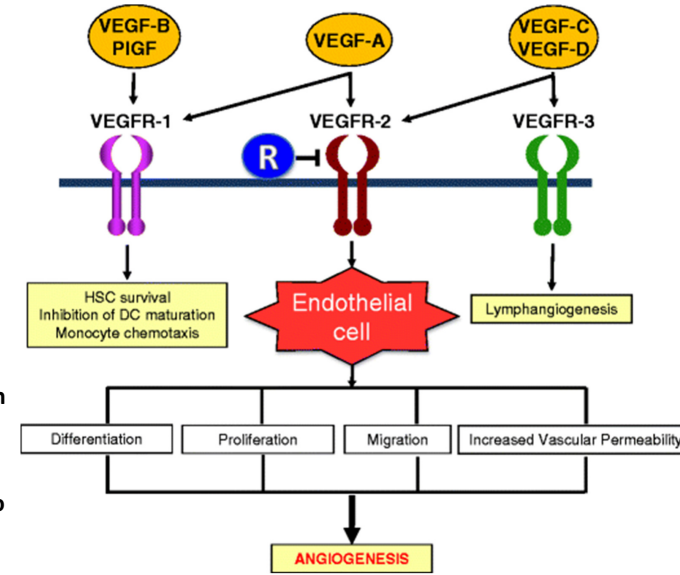


Ejemplos de anticuerpos monoclonales recombinantes

(murinos, quiméricos, humanizados y humanos) utilizados frente a tumores

Año	Nombre genérico	Indicaciones terapéuticas	Diana
1997	Rituximab (q)	Linfoma no-Hodgkin	Antígeno superficie CD20 linfocitos B
1998	Trastuzumab (h) (Herceptin®)	Tratamiento cáncer mama metastásico (si tumor sobreexpresa HER2)	Receptor factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2)
2003	Bevacizumab (h) (Avastir®)	Cáncer colorectal metastásico	Factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (VEGF)
2003 ^{131I}	Tositumomab(m) (Bexxar®)	Linfoma no-Hodgkin	CD20 linfocitos B + ^{131I} asociado a función leucocitaria 1 (LFA1)
2004	Cetuximab (q) (Erbix®)	Carcinoma colorrectal metastático (+ irinotecán i.v.)	Receptor factor crecimiento epidérmico (EGFR) tipo 1 (HER1)
2006	Ibritumomab tiuxetan (m)	Linfomas no-Hodgkin	CD20 + ⁹⁰ Yttrium
	Gemtuzumab ozogamicin (h) (Mylotarg®)	Leucemia mielogénica aguda	CD33 + calicheamicina
2007	Alemtuzumab (h) (Campath®; Genzyme®)	Leucemia linfocítica crónica	Glicoproteína de superficie CD52
2007	Panitumumab (h) (Vectibix®)	Linfomas de células T / Esclerosis múltiple	Receptor factor crecimiento epidérmico (EGFR) tipo 1 (HER1)
2009	Ofatumumab (h) (Arzerra®; Genmab®)	Carcinoma colorrectal metastático refractario que expresa EGFR y no tiene mutado KRAS	CD20 (anticuerpo citolítico)
2010	Brentuximab vedotina	Leucemia linfocítica crónica en pacientes refractarios a fludarabina y alemtuzumab	CD30 + monometil-auristatina E
2012	Pertuzumab (h) (Perjeta®)	Linfoma de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes	CD30 + monometil-auristatina E
...			
2014	Ramucirumab (h) (Cyramza®)	Tratamiento cáncer mama metastásico HER2+ Adenoca. avanzado de estómago o GEJ	Impide heterodimerización HER2 con EGFR, HER3 y HER4 Receptor del factor de crecimiento de cél. endoteliales vasculares (VEGF)
...			

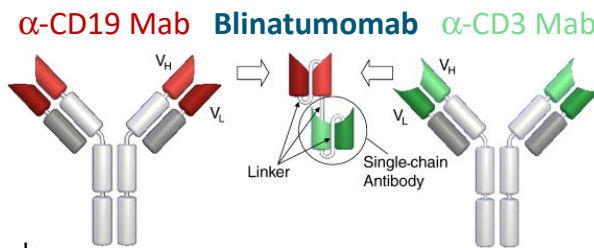
RAMUCIRUMAB: Anticuerpo monoclonal humano que se fija directamente al bolsillo de unión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en el receptor VEGFR-2, bloqueando así su activación por VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D.



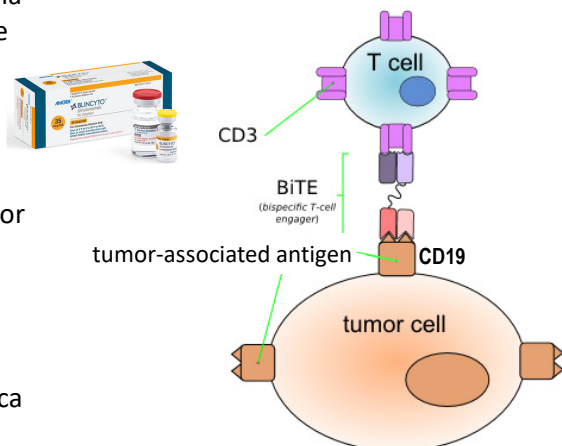
INDICACIONES:

- Adenocarcinoma avanzado de estómago o la unión gastroesofágica (GEJ)
Como agente único o combinado con paclitaxel.
- Carcinoma metastático de pulmón no microcítico (NSCLC)
En combinación con docetaxel.
- Carcinoma colorrectal metastático
En combinación con FOLFIRI (5-FU+ácido folínico + irinotecán).

Inmunoterapia BiTE (Bispecific T-cell Engager)



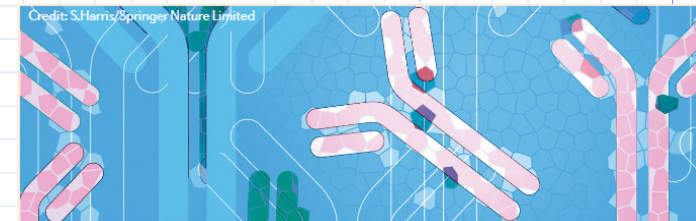
- Aprobado por la FDA en 2014, y por la EMA en 2017, para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B con cromosoma Philadelphia negativo.
- Combina dos sitios de unión en una misma molécula: uno para el receptor CD3 de los linfocitos T y otro para el CD19 presente en las células B malignas.
- Activa a los linfocitos T del paciente para que ejerzan una acción citotóxica sobre las células B diana.



2022: El nuevo esquema de denominación de los anticuerpos deja de lado la terminación -mab



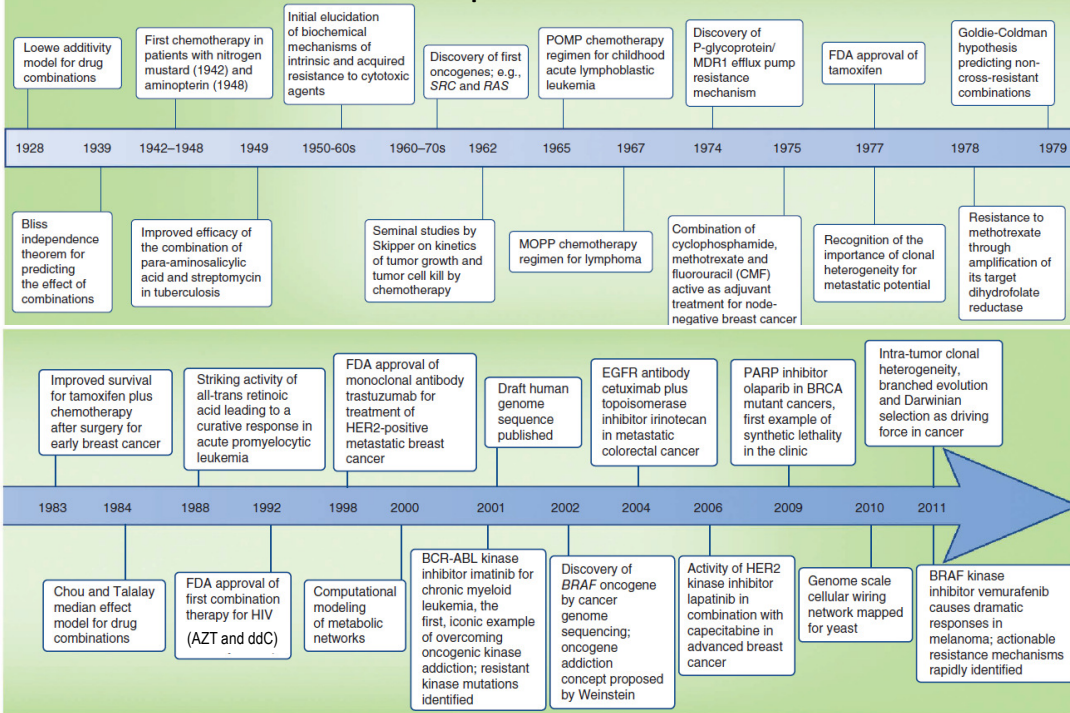
WHO's International Non-proprietary Names (INN) programme



Cuatro nuevos sufijos en las Denominaciones Comunes Internacionales:

- Las inmunoglobulinas mono-específicas, de longitud completa y sin Fc, se marcarán con la extensión **-tug**.
- Las inmunoglobulinas mono-específicas de longitud completa con dominios constantes modificados se denotarán con **-bart**.
- Las inmunoglobulinas bispecíficas y multiespecíficas de todas las formas acabarán en **-mig**.
- Y los fragmentos mono-específicos derivados de dominios variables se marcarán con el sufijo **-ment**.

Historia de la terapia de combinación en cáncer



EJEMPLOS DE REGÍMENES DE POLIQUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Enfermedad de Hodgkin

MOPP:
 Mecloretamina (*MUSTARGEN*)
 Vincristina (*ONCOVIN*)
 Procarbazona
 Prednisona

ABVD:
 Adriamicina
 Bleomicina
 Vinblastina
 Dacarbazina (DTIC)

Linfoma no Hodgkin

CHOP:
 Ciclofosfamida
 Adriamicina (*Hidroxi-daunorubicina*)
 Vincristina (*ONCOVIN*)
 Prednisona

Leucemia linfocítica aguda

POMP:
 6-mercaptopurina (*Purineto*)
 Vincristina (*ONCOVIN*)
 Metotrexato
 Prednisona

Mieloma múltiple

VMP(T):
 Bortezomib (*VELCADE*)
 Melfalán (*ALKERAN*)
 Prednisona
 Talidomida

Cáncer colorrectal metastático

Saltz/FOLFIRI:
 5-FU / leucovorina + IRI notecán
FOLFOX:
 5-FU / leucovorina + OXalipatino
 (FOLínico)

Leucemia linfocítica crónica

FCR:
 Fludarabina
 Ciclofosfamida
 Rituximab

Gliomas malignos

PCV:
 Procarbazona
 Lomustina (CCNU)
 Vincristina

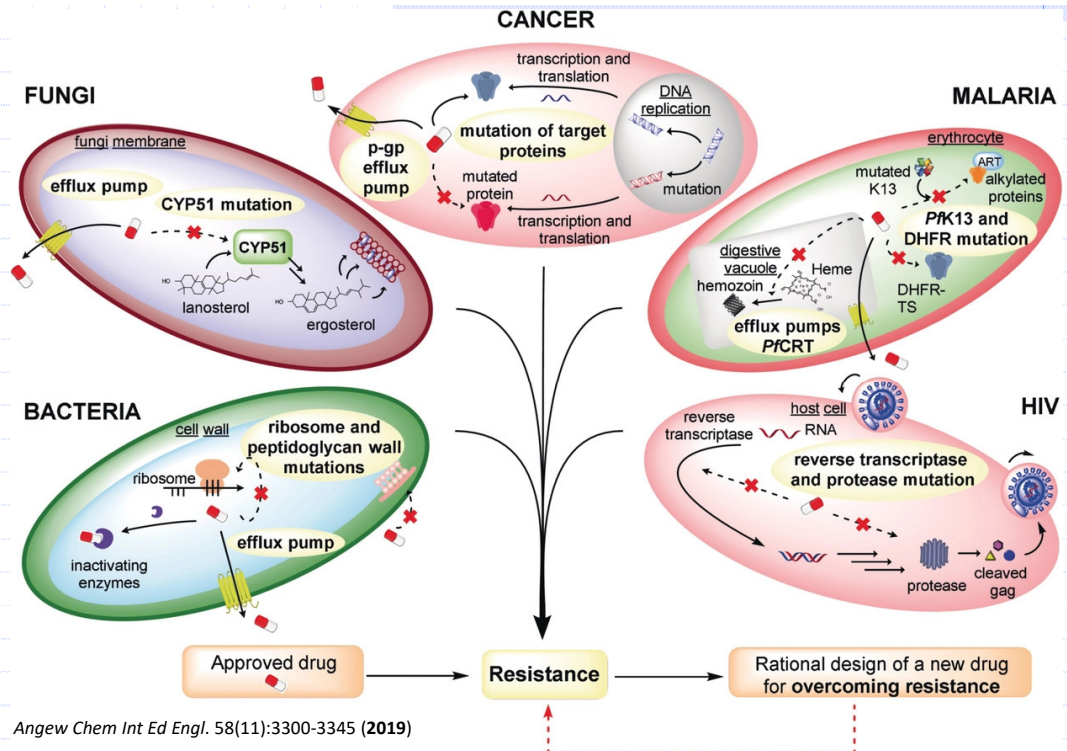
Cáncer testicular

BEP:
 Bleomicina
 Etopósido
 cisPlatino

Coste Total de 6 Ciclos de Diferentes Regímenes Prescritos Corrientemente para el Cáncer Colorrectal

Régimen de Quimioterapia	Coste Total del Tratamiento (\$)
5FU / LV (5-fluorouracilo + leucovorina)	1.028
IFL / FOLFIRI (5-fluorouracilo / leucovorina / irinotecán)	38.027
FOLFOX (5-fluorouracilo / leucovorina / oxaliplatino)	17.584
Irinotecán	25.287
CapeOx (capecitabina / irinotecán / oxaliplatino)	34.744
Oxaliplatino	11.593
IROX (irinotecán + oxaliplatino)	27.134

Los más frecuentemente prescritos son los 3 de la parte superior de la tabla (2008 - Medscape)

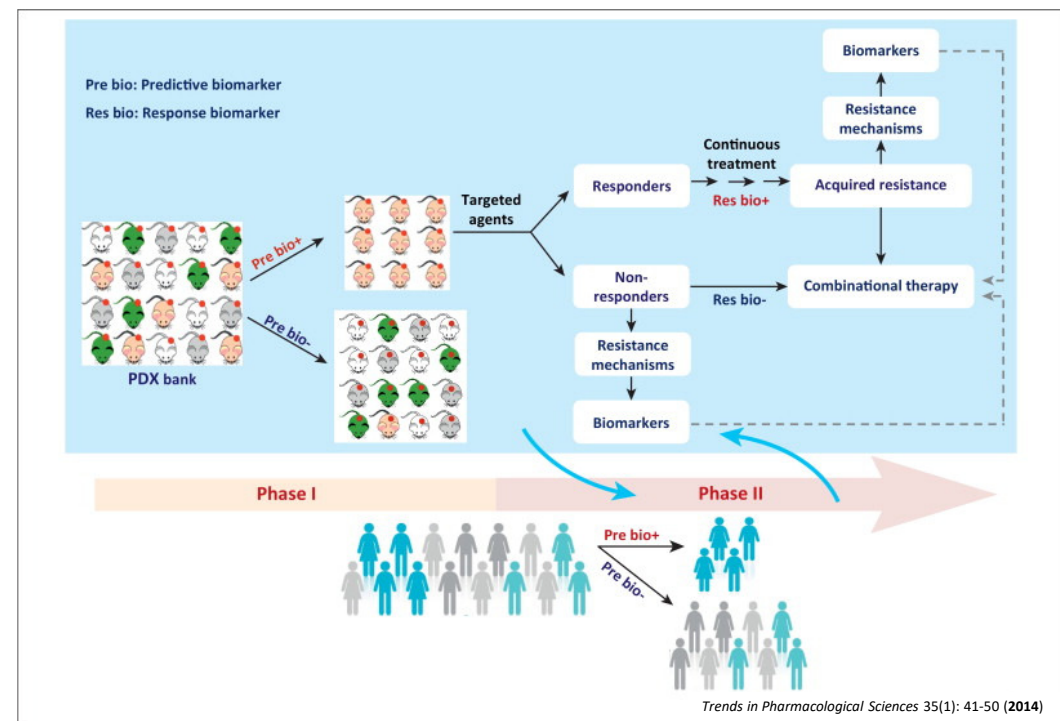


Angew Chem Int Ed Engl. 58(11):3300-3345 (2019)

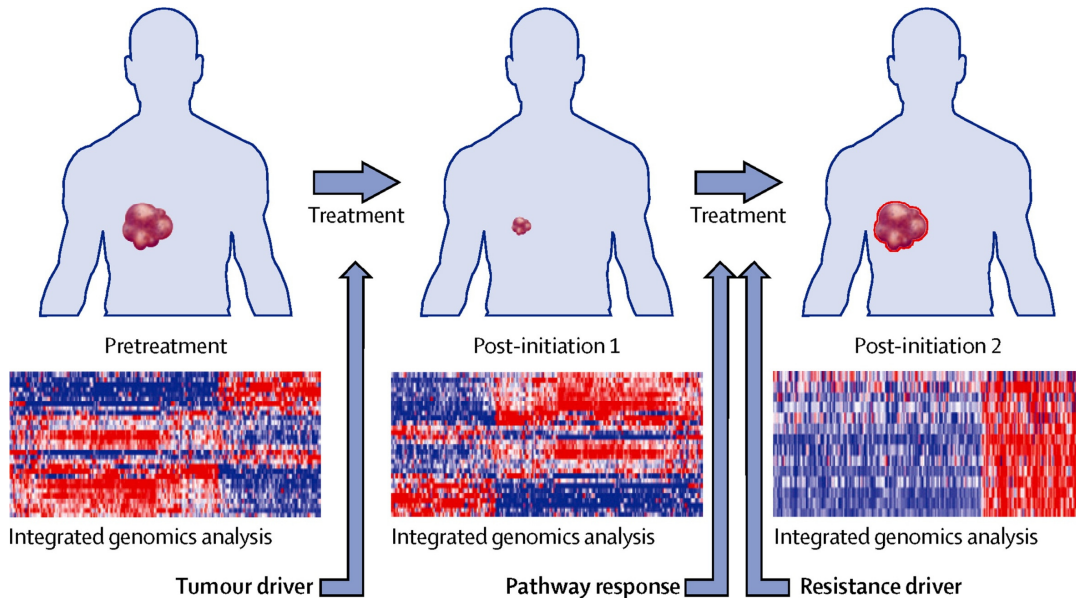
Mecanismos de Resistencia de los Tumores a los Agentes Quimioterápicos

MECANISMO DE RESISTENCIA DEL TUMOR	EJEMPLOS
Mecanismos Farmacocinéticos	
Insuficiente acumulación de fármaco	
Captación insuficiente del fármaco	Metotrexato, doxorubicina
Expulsión del fármaco de la célula tumoral (fenotipo MDR)	Alcaloides de la vinca, etopósido, doxorubicina
Insuficiente distribución del fármaco	
"Santuarios" (e.g., cerebro, testículos)	Metotrexato, ara-C
Metabolismo desfavorable del fármaco o profármaco	
Insuficiente activación del profármaco	5-FU, 6-MP, ara-C, 6-TG
Inactivación del fármaco aumentada	Ara-C → Ara-U (inactivo)
Sobreexpresión de citidina desaminasa	6-TG, 6-MP
Sobreexpresión de fosfatasa alcalina	
Mecanismos Farmacodinámicos	
Sobreexpresión, alteración o pérdida de la macromolécula diana*	
Dihidrofolato reductasa	Metotrexato
Concentración disminuida de cofactor	5-FU
Concentración aumentada de molécula competidora	Ara-CTP (dCTP)
Reparación de las lesiones en el ADN, proteínas o lípidos (membranas) inducidas por el fármaco	Agentes alquilantes
Utilización aumentada de rutas alternativas	Antimetabolitos
Resistencia a la apoptosis inducida por fármacos	La mayoría de los antineoplásicos

*Debido a mutación, amplificación o deleción en el ADN; transcripción o procesado postranscripcional alterado; traducción o modificación postraduccional alterada; o estabilidad alterada de la diana.



Análisis genómico integrado para identificar biomarcadores de respuesta a fármacos y personalizar el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

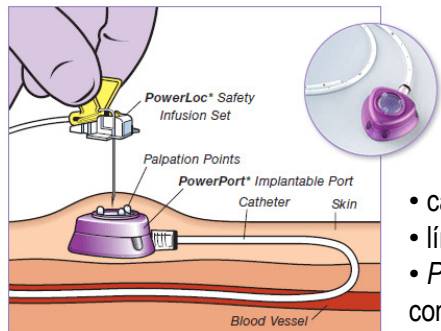


BIOMARCADORES DE UTILIDAD CLÍNICA ESTABLECIDA O POTENCIAL PARA GUIAR LA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Tipo de tumor	Biomarcador	Uso clínico establecido o potencial
Mama	Presencia de receptor de estrógeno	Selección para recibir tamoxifeno
Mama	Polimorfismo <i>CYP2D6</i>	Ajuste dosis / Eficacia de tamoxifeno
Mama	Sobreexpresión del receptor HER2	Selección para recibir trastuzumab
Colorrectal	Mutaciones en gen <i>KRAS</i> y <i>NRAS</i>	Predicción respuesta a cetuximab
Pulmón no-microcítico	Fusión <i>EML4-ALK</i>	Selección para recibir crizotinib
Colorrectal	Polimorfismo <i>UGT1A1</i>	Ajuste dosis de irinotecán
Pulmón no-microcítico avanzado	Mutaciones activadoras en <i>EGFR</i>	Selección para recibir inhibidores de tirosina-kinasas (e.g. gefitinib)
Pulmón no-microcítico y otros	Expresión de <i>ERCC1</i>	Predicción respuesta a cisplatino
Glioblastoma	Metilación del gen <i>MGMT</i>	Guía para el uso de temozolomida
Melanoma metastático	Mutación V600E en <i>BRAF</i>	Selección para recibir vemurafenib

Modificado de: R.L. Schilsky. Personalized medicine in oncology: the future is now. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 9, 363-366 (2010)

CATÉTERES Y PUERTOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER



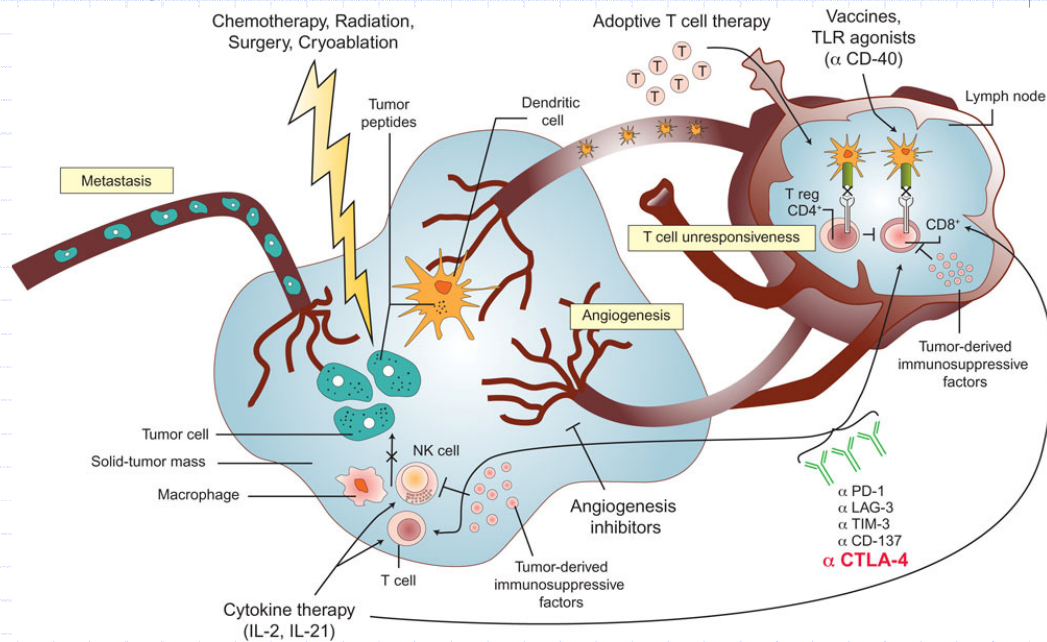
para pautas terapéuticas de larga duración, ya que el repetido acceso venoso de vías periféricas va a producir un deterioro importante de la red venosa del paciente

- catéter central insertado periféricamente (línea PICC).
- línea central o catéter venoso tunelado (Hickman).
- PORT-A-CATH implantable (catéter subcutáneo), consistente en:

- portal: pequeña cámara metálica sellada en la parte superior con una membrana de silicona autosellante.
- catéter: tubo delgado y flexible.
- conector del catéter: componente que conecta el catéter con el portal.

<https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/chemotherapy/catheters-and-ports-cancer-treatment>
<http://www.mdanderson.es/el-cancer/vivir-con-el-cancer/guias-y-manuales-para-pacientes-enfermeria/informacion-para-pacientes->

Aproximaciones complementarias para superar la tolerancia inducida por el tumor



INMUNOTERAPIA

WAKING THE BODY'S DEFENDERS

For more than a century, researchers have tried to harness the human immune system to fight cancer. But high hopes, too often, have been followed by disappointment. Here, some milestones.

1890: New York surgeon **William Coley** tries to rev up immune response to cancer by injecting patients with a bacterial stew.

1960: Scientists posit "**immunosurveillance theory**" that says the immune system is always finding and destroying cancer cells; when it fails, tumors can grow.

1970: **TIME INTERFERON** - The IF Drug For Cancer. *Time* crowns **Interferon**, a human immune substance, "The Big IF in Cancer."

1980: **FORTUNE CANCER BREAKTHROUGH** - *Fortune* runs cover story on immune-boosting molecule **interleukin-2**. Calls it a "Cancer Breakthrough."

1990: NCI's Steven Rosenberg describes treatment in which a patient's re-engineered **lymphocytes** fight cancer.

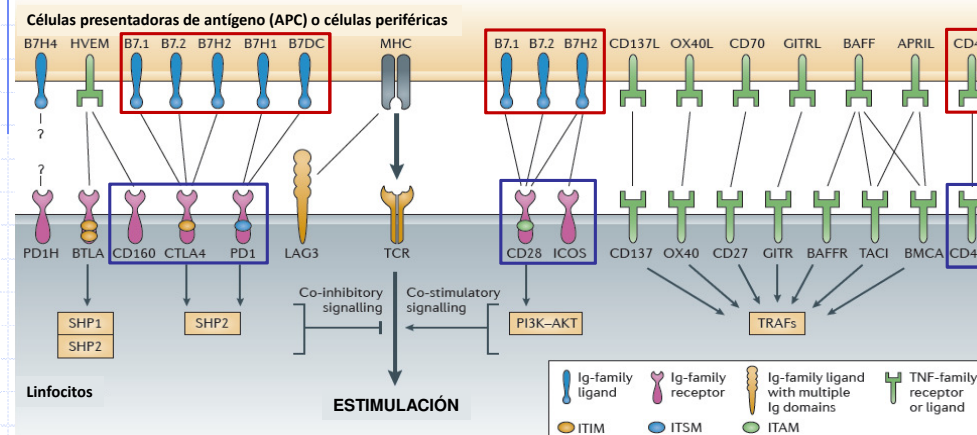
2000: Jim Allison publishes study suggesting that blocking **CTLA-4** in mice unleashes immune cells to fight tumors.

2010: FDA approves Merck's Gardasil, first vaccine against **human papillomavirus**, which can cause cervical cancer. Bristol's **Yervoy** gets FDA nod. FDA okays Dendreon's Provenge for **metastatic prostate cancer**, the first therapeutic cancer vaccine approved. *Science* calls **cancer immunotherapy** the "breakthrough of the year."

Documental: IMMUNOTHERAPY – THE BATTLE WITHIN (https://www.youtube.com/watch?v=2VEaCTi_0uQ)

Inmunomodulación: Uso de anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión recombinantes que tienen como diana alguna de las moléculas de señalización presentes en la superficie de determinadas células T y B del sistema inmunológico y se utilizan para conducir la respuesta inmune en una determinada dirección.

- superfamilia de las **inmunoglobulinas (Ig)**
- superfamilia del receptor del **factor de necrosis tumoral (TNF)**



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018

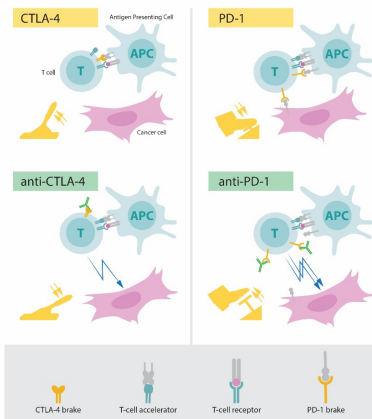
awarded jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo "for their discovery of **cancer therapy by inhibition of negative immune regulation.**"



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud
James P. Allison
Prize share: 1/2

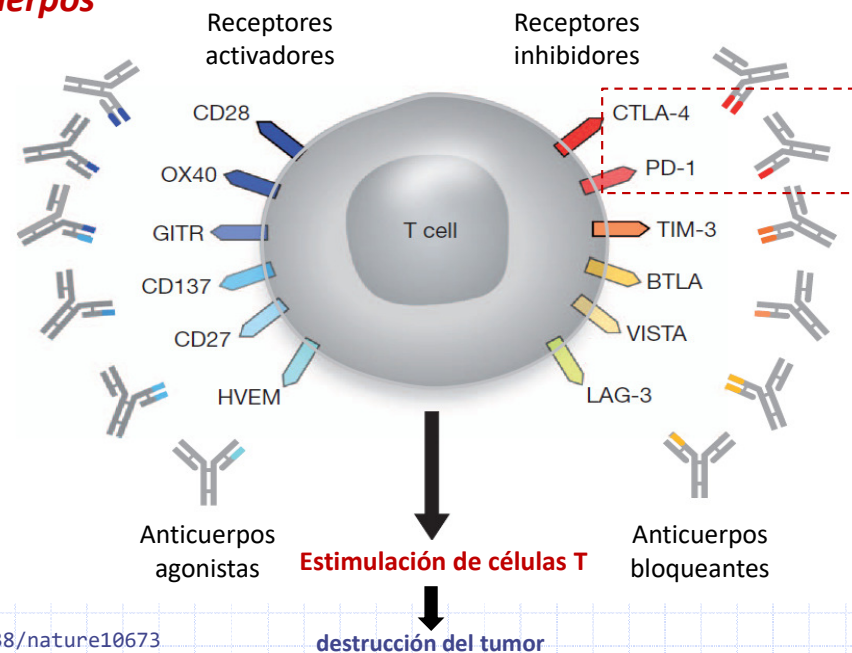


© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud
Tasuku Honjo
Prize share: 1/2



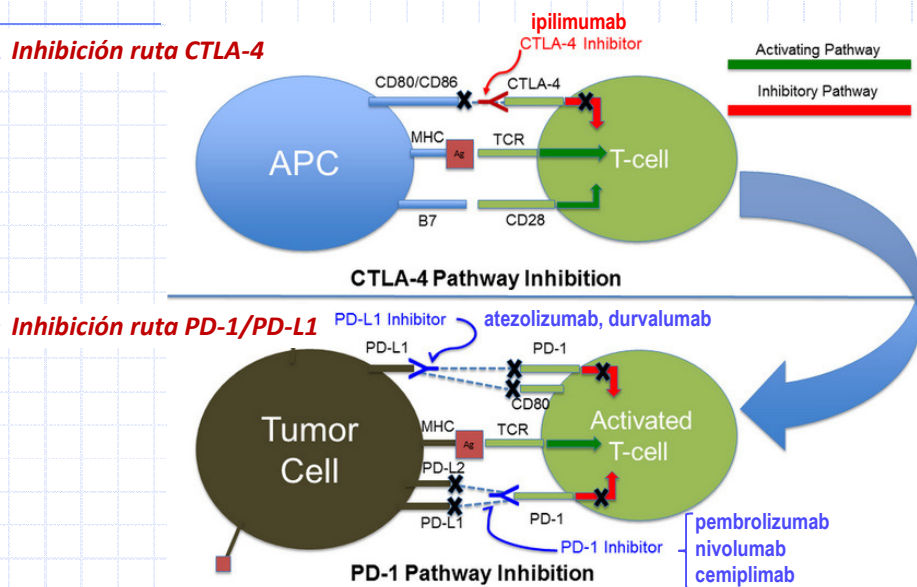
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>

Dianas en las células T para terapia inmunoreguladora por anticuerpos

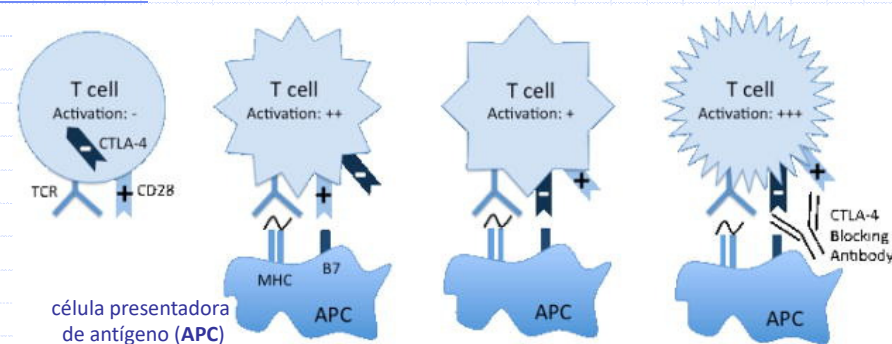


doi:10.1038/nature10673

Inhibición por anticuerpos monoclonales de los 'checkpoints' de interacción con células T



CTLA-4 es un regulador negativo de la activación de células T



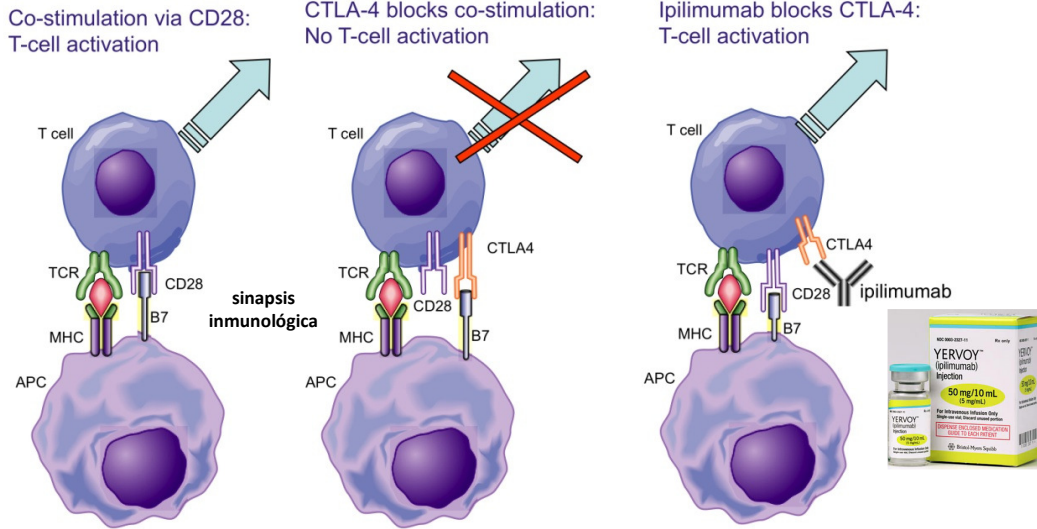
Las células T convencionales se activan al interactuar con MHC (señal 1) y B7 (señal 2).

- Una vez activadas, las células T expresan **CTLA-4** en su superficie.
- La interacción de **CTLA-4** con B7 inhibe la activación de las células T.
- El bloqueo con anticuerpos de la interacción de **CTLA-4** con B7 impide que se genere esta señal inhibitoria.

Callahan MK¹, Wolchok JD, Allison JP.
Anti-CTLA-4 antibody therapy: immune monitoring during clinical development of a novel immunotherapy.
Semin Oncol. 37(5):473-484 (2010)

Ipilimumab: Terapia anti-CTLA-4 (melanoma metastásico)

(anticuerpo antagonista)

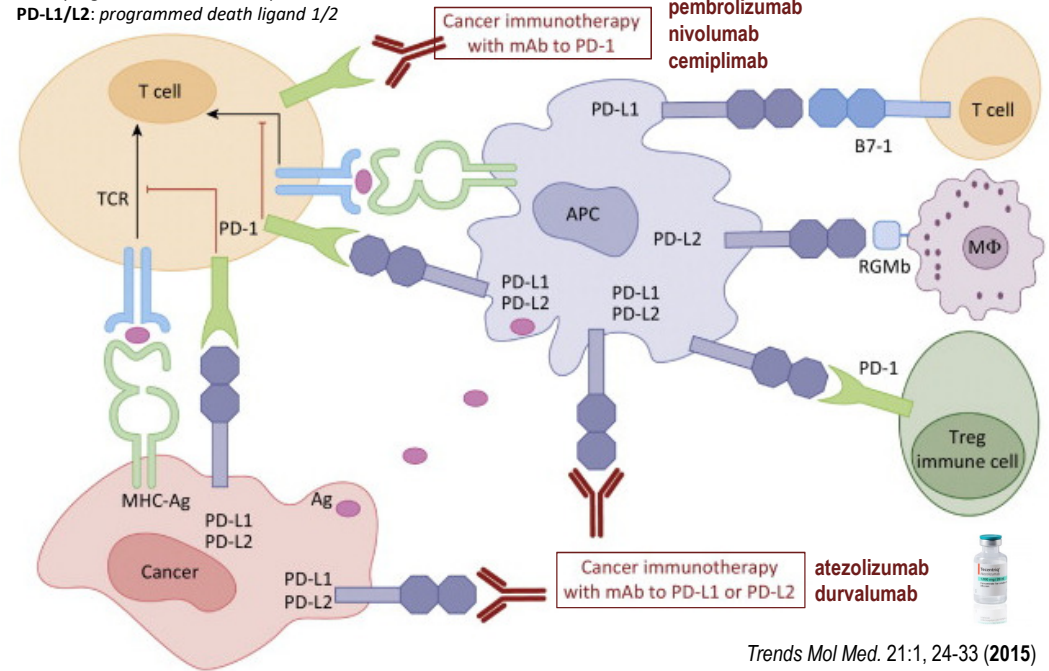


Adapted from Lebbé et al. ESMO 2008

APC: célula presentadora de **antígeno**; CTLA-4: antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor de células T.

Immunoterapia de cánceres humanos con anticuerpos anti-PD-1 y anticuerpos anti-PD-L1 y anti-PD-L2

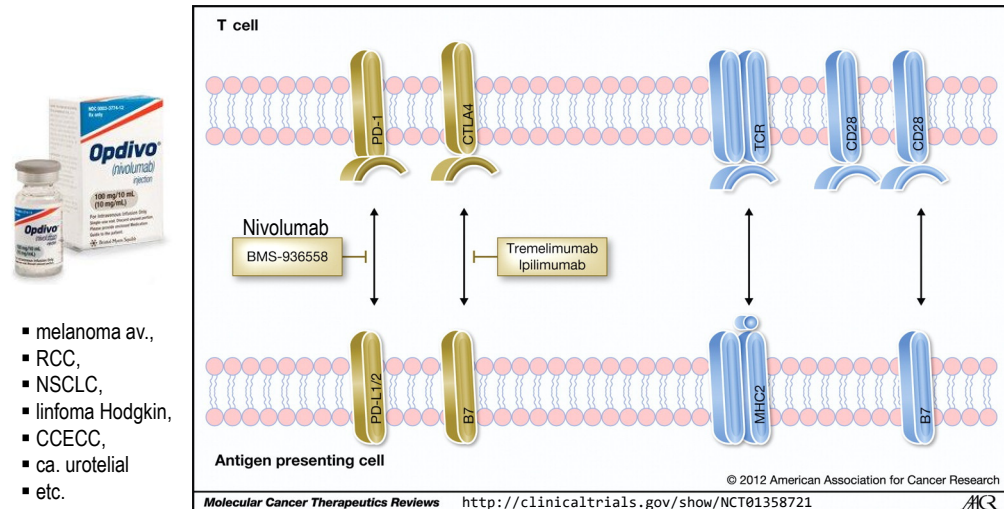
PD-1: programmed death 1 receptor
PD-L1/L2: programmed death ligand 1/2



Trends Mol Med. 21:1, 24-33 (2015)

Nivolumab: IgG4 que neutraliza la proteína de muerte programada PD-1

(programmed death 1), un receptor co-inhibidor expresado por células T activadas, cuya interacción con PD-L1 permite a los tumores evadir su destrucción por parte del sistema inmune.

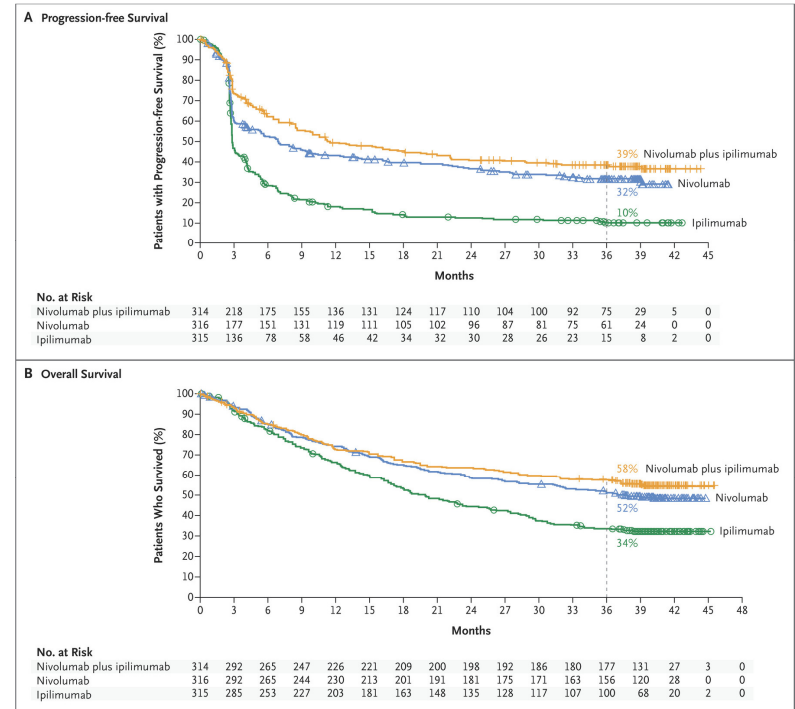


© 2012 American Association for Cancer Research

Molecular Cancer Therapeutics Reviews <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01358721>

Aprobada la combinación de Ipilimumab y Nivolumab por la EMA en melanoma avanzado

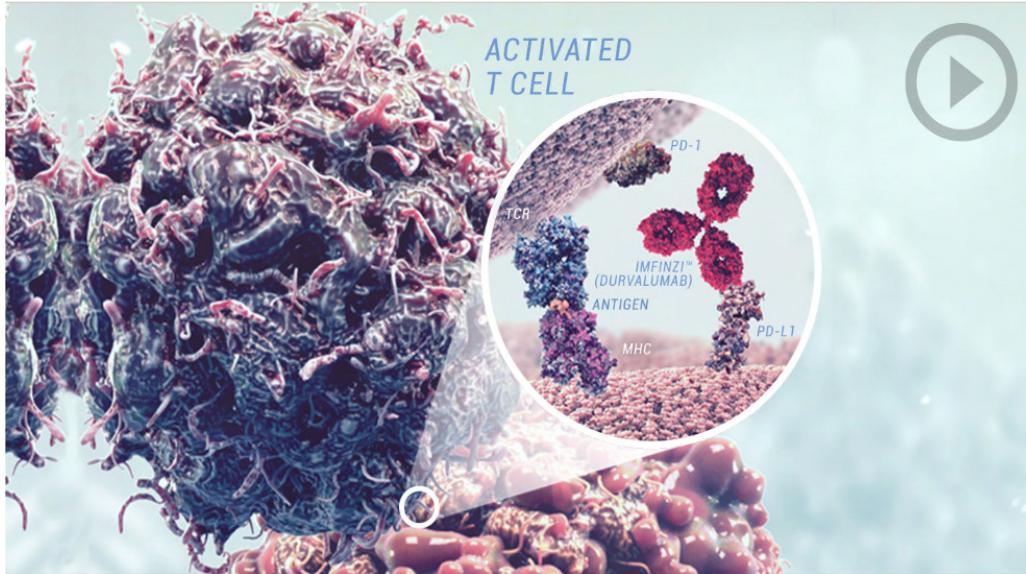
Estimaciones de supervivencia Kaplan–Meier en melanoma avanzado tratado con la combinación Nivolumab + Ipilimumab



N Engl J Med 377:1345-1356 (2017)

DURVALUMAB: anticuerpo monoclonal humano (IgG1κ) que bloquea la interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80 (B7.1).

Indicado para el tratamiento de pacientes con **carcinoma urotelial** metastático o localmente avanzado



<https://www.imfinzi.com/hcp/urothelial-carcinoma/about-imfinzi-durvalumab.html>

Fármacos frente a dianas moleculares definidas: inhibidores de kinasas y anticuerpos monoclonales

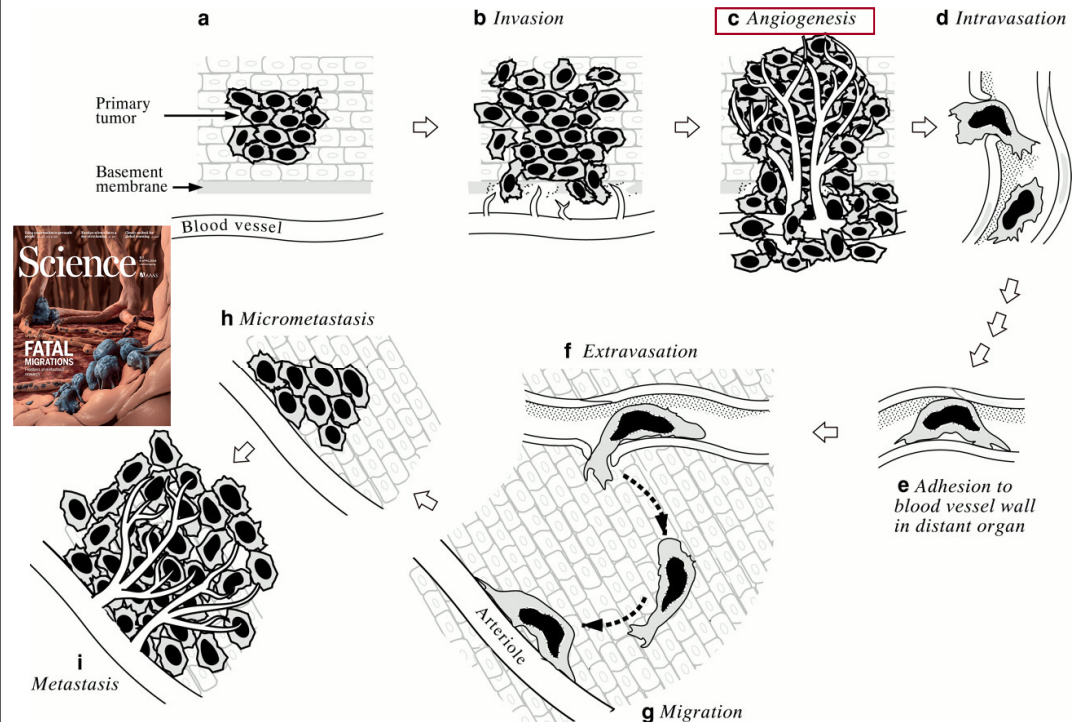
	Diana molecular	Indicaciones
Moléculas pequeñas		
Imatinib	BCR-ABL	LMC; tumores estroma g.i. (GIST); síndrome hipereosinofílico
Gefitinib	EGFR	carcinoma de pulmón no-microcítico (NSCL)
Cerlotinib	EGFR	NSCLC; cáncer pancreático
Lapatinib	EGFR, HER2	cáncer mama HER2+
Crizotinib	ALK, ROS, c-Met	NSCLC
Sunitinib	PDGFR, VEGFR, RET, c-KIT, Flt3	ca. renal; GIST
Sorafenib	PDGFR, VEGFR, c-KIT, B-Raf, c-Raf	ca. renal y hepático
Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET	ca. tiroides
Anticuerpos		
Trastuzumab	HER2	cáncer mama HER2+
Cetuximab	EGFR	ca. colorrectal (KRAS silvestre); ca. cabeza y cuello
Pertuzumab	HER2 (dimerización)	cáncer mama HER2+
....		
Ipilimumab	CTLA-4	melanoma
Pembrolizumab / Nivolumab	PD-1	
Atezolizumab / Durvalumab	PD-L1	

<https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/nuevos-tratamientos-biologicos-que-son-y-como-actuan>

FDA-approved monoclonal antibodies for cancer.

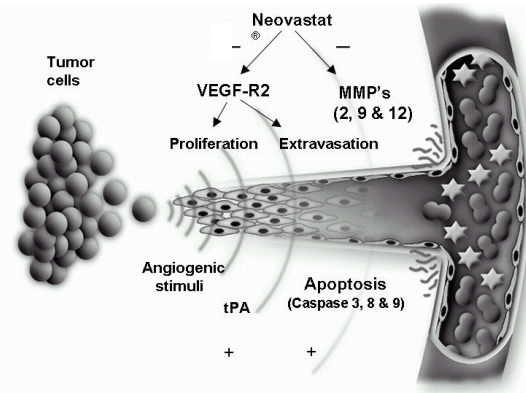
Name	Antigen	Format	Indications (Year of First Approval) ¹
Unconjugated Antibodies			
Atezolizumab	PD-L1	Humanized IgG1	Bladder, Non-small cell lung (2016), and Triple-negative breast (2019) cancers (2019)
Avelumab	PD-L1	Human IgG1	Urothelial Carcinoma (2017) and Merkel Cell Carcinoma (2017)
Bevacizumab	VEGF	Humanized IgG1	Colorectal (2004), Non-small cell lung (2006), Renal (2009), Glioblastoma (2009), and Ovarian (2018) Cancers
Cemiplimab	PD-1	Human IgG4	Cutaneous squamous-cell carcinoma (2018)
Cetuximab	EGFR	Chimeric IgG1	Colorectal cancer (2004) and Head and neck squamous cell carcinoma (2006)
Daratumumab	CD38	Human IgG1	Multiple Myeloma (2015)
Dinutuximab	GD2	Chimeric IgG1	Neuroblastoma (2015)
Durvalumab	PD-L1	Human IgG1	Bladder Cancer (2017)
Elotuzumab	SLAMF7	Humanized IgG1	Multiple Myeloma (2015)
Ipilimumab	CTLA-4	Human IgG1	Melanoma (2011) and Renal cell carcinoma (2018)
Isatuximab	CD38	Chimeric IgG1	Multiple Myeloma (2020)
Mogamulizumab	CCR4	Humanized IgG1	Cutaneous T-cell lymphoma (2018)
Necitumumab	EGFR	Human IgG1	Non-small cell lung cancer (2015)
Nivolumab	PD-1	Human IgG4	Melanoma (2014), Lung (2015), and Renal (2018) cancers
Obinutuzumab	CD20	Humanized IgG2	Chronic lymphocytic leukemia (2013)
Ofatumumab	CD20	Human IgG1	Chronic lymphocytic leukemia (2014)
Olaratumab	PDGFRα	Human IgG1	Sarcoma (2016)
Panitumumab	EGFR	Human IgG2	Colorectal Cancer (2006)
Pembrolizumab	PD-1	Humanized IgG4	Melanoma (2014), Various (2015-)
Pertuzumab	HER2	Humanized IgG1	Breast cancer (2012)
Ramucirumab	VEGFR2	Human IgG1	Gastric cancer (2014)
Rituximab	CD20	Chimeric IgG1	B-Cell Lymphoma (1997)
Trastuzumab	HER2	Humanized IgG1	Breast cancer (1998)
Antibody-Drug Conjugates (ADCs)			
Gemtuzumab ozogamicin	CD33	Humanized ADC	Acute myeloid leukemia (2000)
Brentuximab vedotin	CD30	Chimeric ADC	Hodgkin's lymphoma and Anaplastic large-cell lymphoma (2011)
Trastuzumab emtansine	HER2	Humanized ADC	Breast cancer (2013)
Inotuzumab ozogamicin	CD22	Humanized ADC	Acute lymphoblastic leukemia (2017)
Polatuzumab vedotin	CD79B	Humanized ADC	B-Cell Lymphoma (2019)
Enfortumab vedotin	Nectin-4	Human ADC	Bladder cancer (2019)
Trastuzumab deruxtecan	HER2	Humanized ADC	Breast cancer (2019)
Sacituzumab govitecan	TROP2	Humanized ADC	Triple negative breast cancer (2020)
Moxetumumab pasudotox	CD22	Mouse ADC	Hairy-cell leukemia (2018)
Ibritumomab tiuxetan	CD20	Mouse IgG1- ^{90Y} or ^{131I} In	Non-Hodgkin's lymphoma (2002)
Iodine (^{131I}) tositumomab	CD20	Mouse IgG2- ^{131I}	Non-Hodgkin's lymphoma (2003)
Blinatumomab	CD19, CD3	Mouse BiTE	Acute lymphoblastic leukemia (2014)

¹ Indications and year of first approval for each antibody were accessed using the FDA drug database <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
Ref.: Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies (Basel)* 9(3):34 (2020). doi: 10.3390/antib9030034. PMID: 32698317; PMCID: PMC7551545.

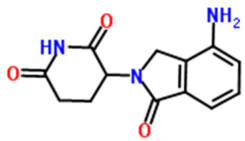


FÁRMACOS ANTIANGIÓGENICOS: "Tratamientos biológicos"

(muchos aún en desarrollo)



- **ANTICUERPOS ANTI-VEGF** ✓
 - BEVACIZUMAB, RANIBIZUMAB
- **ANTICUERPOS ANTI-VEGFR2** ✓
 - RAMUCIRUMAB
- **PROTEÍNAS DE FUSIÓN QUE ATRAPAN VEGF** ✓
 - AFLIBERCEPT (receptor "señuelo" soluble)
- **INHIBIDORES ACTIVIDAD KINASA DE VEGFR** ✓
- **INHIBIDORES DE LA ADHESIÓN, INVASIÓN Y MOVILIDAD CELULAR**
 - INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD METALOPROTEASA
 - NEOVASTAT, MARIMASTAT
 - INHIBIDORES DE LAS CÉLULAS DE ADHESIÓN
 - VITAXINA
- **INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD ENDOTELIAL** ✓
 - ENDÓGENOS
 - ANGIOSTATINA, ENDOSTATINA
 - SINTÉTICOS
 - ANÁLOGOS de TALIDOMIDA:
 - LENALIDOMIDA (Revlimid®) ✓
 - POMALIDOMIDA (Imnovid®) ✓

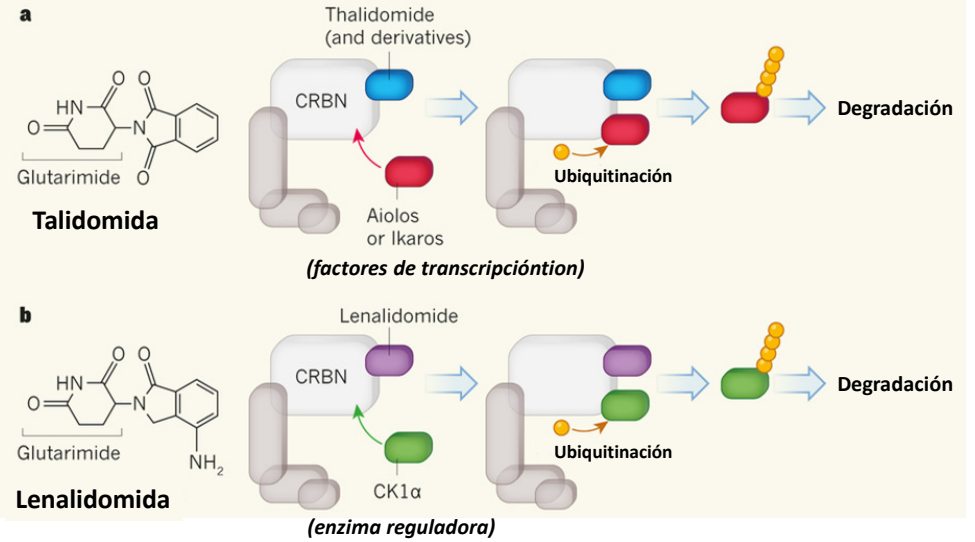


LENALIDOMIDA (mezcla racémica) utilizada en el tratamiento del mieloma múltiple y otros síndromes mielodisplásicos

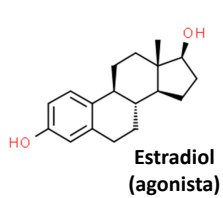
TALIDOMIDA Y SUS DERIVADOS: FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

Mecanismo de acción novedoso: Confieren la especificidad de sustrato a la proteína Cereblon (CRBN), una subunidad de la E3 ubiquitina ligasa → **degradación selectiva de dianas específicas**

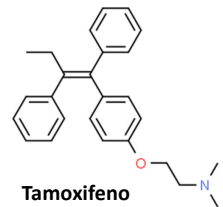
Immunomodulatory drugs (IMiDs)



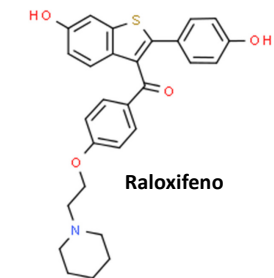
<http://www.nature.com/collections/grpnzplqqd>



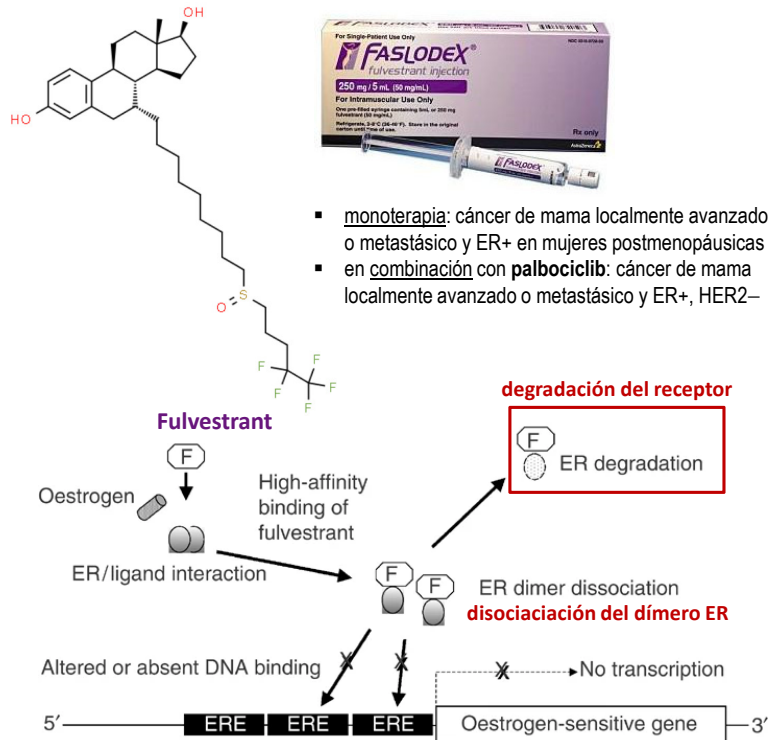
Estradiol (agonista)



Tamoxifeno



Raloxifeno



- **monoterapia:** cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y ER+ en mujeres postmenopáusicas
- **en combinación con palbociclib:** cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y ER+, HER2-

INDICACIONES PRIMARIAS DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

1. Agentes alquilantes.

- Mecloretamina (Mustargen)
- Melfalán (= l-sarcosina)
- Clorambucilo (LeuKeran)
- Ciclofosfamida (Genoxal) e ifosfamida
- Busulfano
- Camustina y lomustina / Fotemustina
- Temozolomida
- Estreptozotocina
- Dacarbazina

Enfermedad de Hodgkin diseminada (dentro del régimen MOPP) y otros linfomas, tumores sólidos
Mieloma múltiple (tratamiento paliativo)
Leucemia linfocítica crónica (tratamiento paliativo)
Diversos cánceres sólidos y hematológicos
Leucemia mielógena crónica (tratamiento paliativo)
Tumores SNC / Melanoma metastático
Astrocitoma; glioblastoma multiforme
Tumores pancreáticos malignos
Melanoma metastático (tratamiento paliativo)

2. Antimetabolitos.

- Metotrexato
- 5-fluorouracilo y fluorafur (=tegafur)
- Citarabina (Ara-C)
- 6-Mercaptopurina
- 6-Tioguanina

Leucemia linfocítica aguda, coriocarcinoma, carcinomas de cabeza y cuello, sarcoma osteogénico (altas dosis)...
Tumores sólidos de crecimiento lento (colon, mama, ovario, estómago, páncreas...)
Leucemia mielógena aguda (+ daunorrubicina + tioguanina)
Leucemia linfocítica aguda (mantenimiento de la remisión)
Leucemia mielocítica aguda (+ citarabina + daunorrubicina)

3. Antibióticos.

- Dactinomicina (=actinomicina D)
- Daunomicina (=daunorrubicina)
- Adriamicina (=doxorubicina)
- Bleomicina
- Mitramicina (=plicamicina)
- Mitomicina

Coriocarcinoma gestacional (+ metotrexato), tumor de Wilms (+ cirugía + vincristina), sarcomas de tejidos blandos
Leucemia mielocítica aguda (+ ara-C)
Enfermedad de Hodgkin (régimen ABVD), leucemia linfocítica aguda, diversos carcinomas y sarcomas
Cáncer testicular (+ vinblastina + cisplatino), enfermedad de Hodgkin (régimen ABVD)
Osteosarcomas
Tumores sólidos

4. Derivados de plantas.

- Vincristina (Oncovin)
- Vinblastina
- Etoposido y teniposido
- Podofilotoxina
- Paclitaxel (Taxol)
- Irinotecán y topotecán

Leucemia linfoblástica aguda infantil (+prednisona), enfermedad de Hodgkin (régimen MOPP), tumores de crecim. rápido
Carcinoma testicular metastásico (+ bleomicina + cisplatino), enfermedad de Hodgkin (régimen ABVD)
Carcinoma pulmonar de células de avena, carcinoma testicular refractario
Tratamiento local del condiloma acuminado.
Cáncer de mama y de ovario.
Cáncer colorrectal, cáncer de ovario metastático.

5. Derivados de platino:

- Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino

Tumores testiculares (+ vinblastina + bleomicina), carcinoma de ovario (+ ciclofosfamida), carcinoma de vejiga

11. Varios.

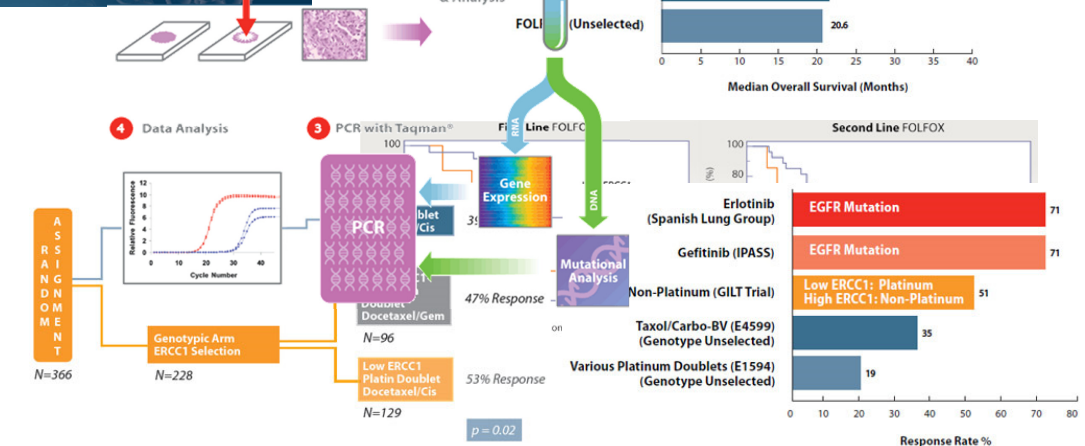
- Hidroxiurea
- L-asparaginasa
- Procarbazona
- Imatinib (Gleevec / Gleevec)
- Trastuzumab (Herceptin)
- Trabectedina

Leucemia mielógena crónica (tratamiento paliativo), policitemia vera, trombocitosis esencial
Leucemia linfocítica aguda (+ prednisona + vincristina)
Enfermedad de Hodgkin (régimen MOPP)
Leucemia mielógena crónica (cromosoma Philadelphia), tumores g.i. de células estromales (GIST)...
Cáncer de mama HER2/neu +
Sarcomas de tejidos blandos (e.g. liposarcoma mixoide); carcinoma de ovario refractario a taxanos

ResponseDX™
For patients with colon or lung cancer

THE RIGHT THERAPY ...
FOR EACH PATIENT ...
THE FIRST TIME

Now you can obtain full analysis of
a panel of genes in just 5 to 7 days



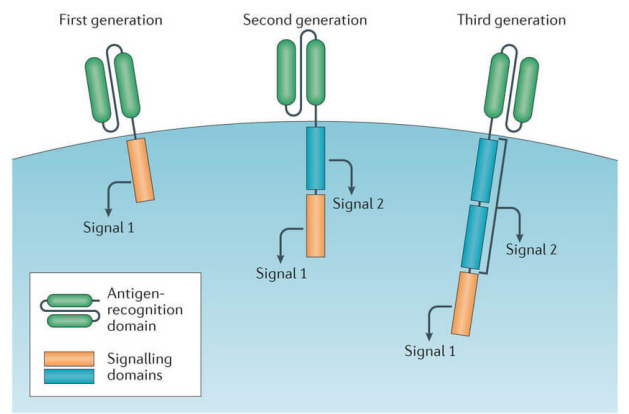
<http://www.medscape.com/infosite/responsedx>

Vacunas contra el cáncer

- modificadores de la respuesta biológica.
- diseñadas para potenciar la capacidad natural del cuerpo para protegerse a sí mismo, a través del sistema inmune, de los peligros planteados por células dañadas o anormales (por ej., células cancerosas).

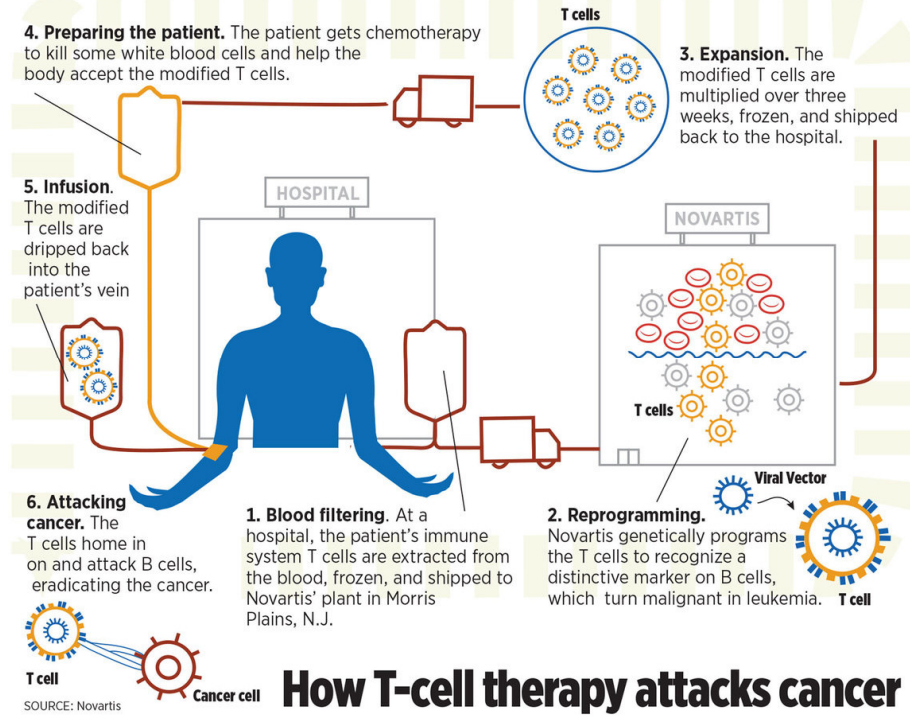
- *vacunas profilácticas*: aprobadas para prevenir el cáncer debido a infecciones por:
 - **virus de la hepatitis B**, que puede producir cáncer de hígado.
 - **papilomavirus humanos tipos 16 y 18**, responsables de ~70% de casos de cáncer de cuello de útero.
- *vacuna terapéutica*: aprobada para el tratamiento del cáncer de próstata metastático = inmunoterapia celular activa autóloga utilizando células del propio paciente (**sipuleucel-T**).

CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells (Adoptive Cell Transfer) to Treat Their Cancer (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)

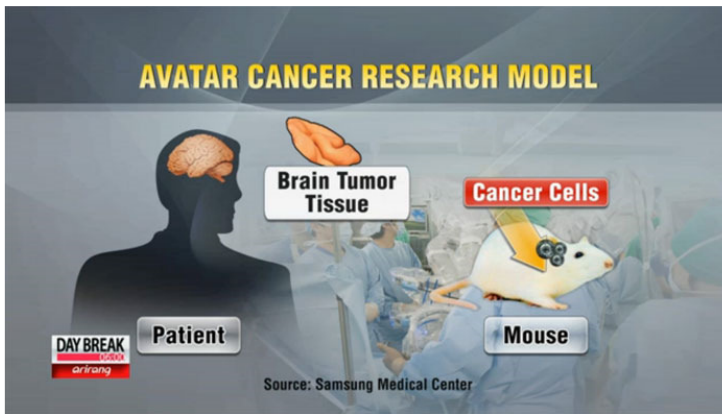


Nat Rev Clin Oncol. 13, 370–383 (2016)

CAR T cells are the equivalent of "giving patients a living drug" (R. J. Brentjens, NY). The therapy requires drawing blood from patients and separating out the T cells. Next, using a disabled virus, the T cells are genetically engineered to produce receptors on their surface called chimeric antigen receptors, or CARs ("synthetic molecules, they don't exist naturally"). < 7 days: The CAR on the cell's surface is composed of fragments, or domains, of synthetic antibodies. The domains that are used can affect how well the receptor recognizes or binds to the antigen on the tumor cell. The receptors rely on stimulation signals from inside the cell to do their job. So each CAR T cell has signaling and "co-stimulatory" domains inside the cell that signal the cell from the surface receptor. The different domains that are used can affect the cells' overall function. Over time, advances in the intracellular engineering of CAR T cells have improved the engineered T cells' ability to produce more T cells after infusion into the patient (expansion) and survive longer in the circulation (persistence).

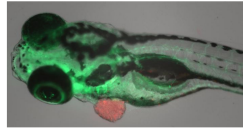


Humanized NSG Mice Guide
A powerful tool for infectious disease research
» Download the guide

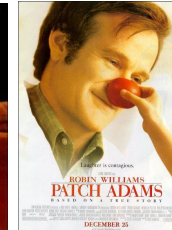
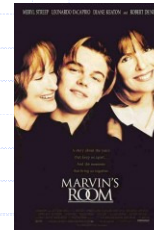
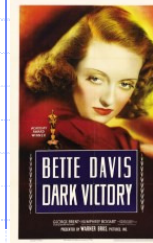


Ratones Avatar: Modelos murinos personalizados que contienen tejido del tumor de un paciente para probar si un determinado antineoplásico funcionará contra ese tumor.

Peces zebra Avatar:

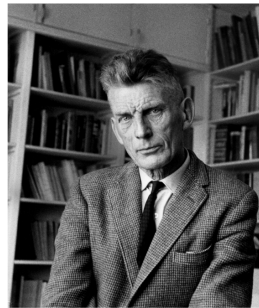


Un poco de filmografía relacionada con el tema:



“Ever tried? Ever failed? No matter. Try again. Fail again. Fail better”

Samuel Beckett



“Now this is not the end. It is not even the beginning of the end. But it is, perhaps, the end of the beginning.”

Sir Winston Churchill

