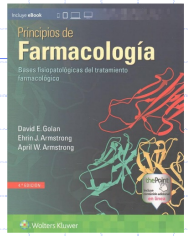
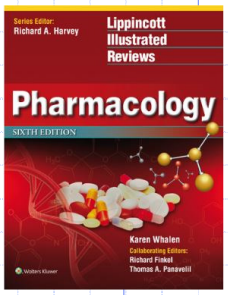
Farmacología UAH

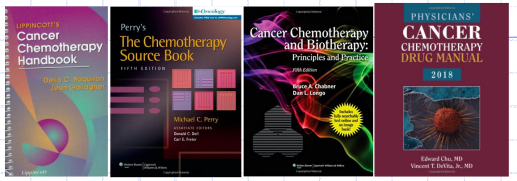
Curso 2021-2022





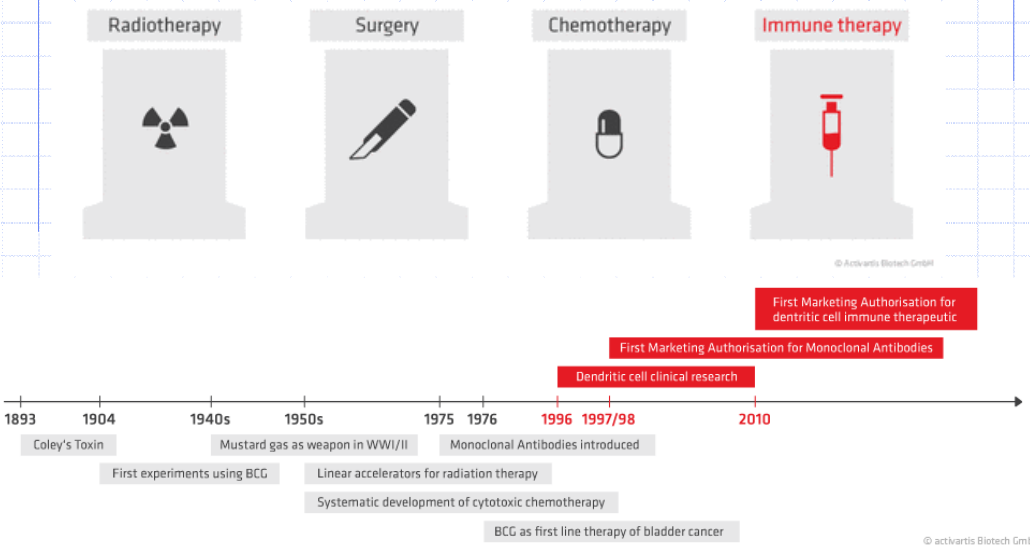
Temas 38-39

Quimioterapia antineoplásica: citotóxicos y terapias dirigidas frente a dianas específicas

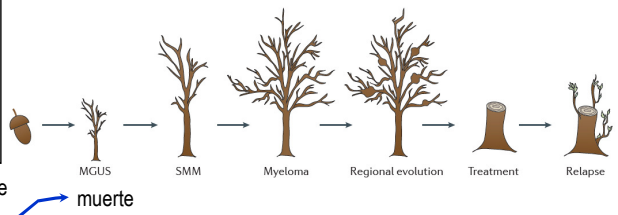


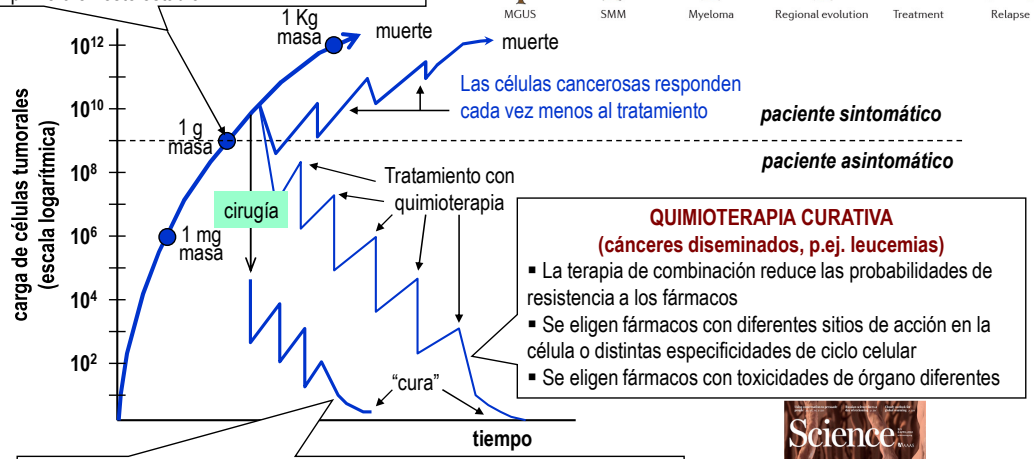
Prof. Federico Gago Badenas
Universidad de Alcalá
(federico.gago@uah.es)

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

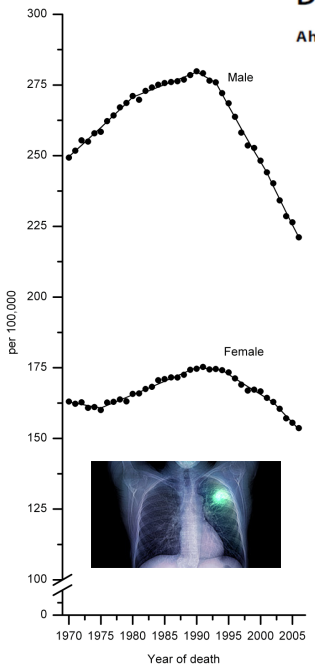
QUIMIOTERAPIA CURATIVA (tumores sólidos, p.ej. carcinoma testicular)

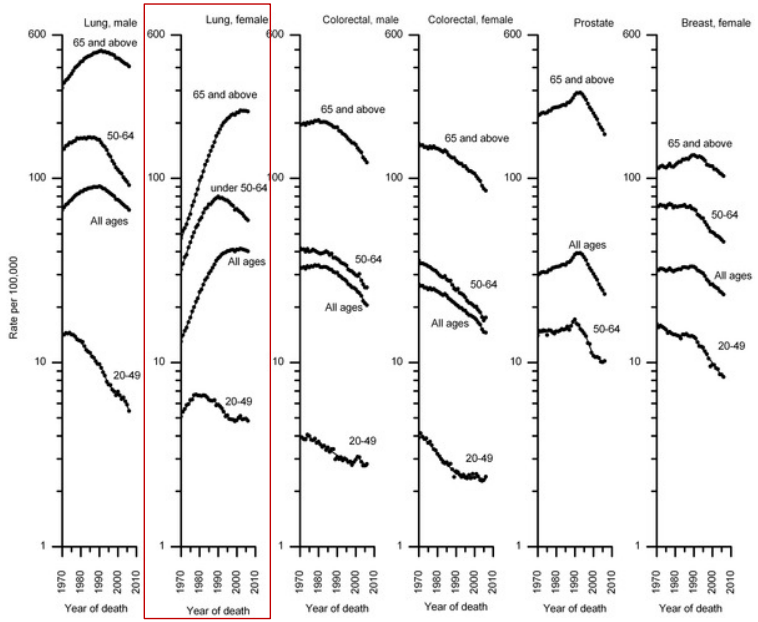
- La carga tumoral se reduce inicialmente mediante cirugía y/o radiación
- Después de que hayan desaparecido los signos clínicos del cáncer se continúa el tratamiento de micrometástasis ocultas

OPEN ACCESS Freely available online
PLoS one

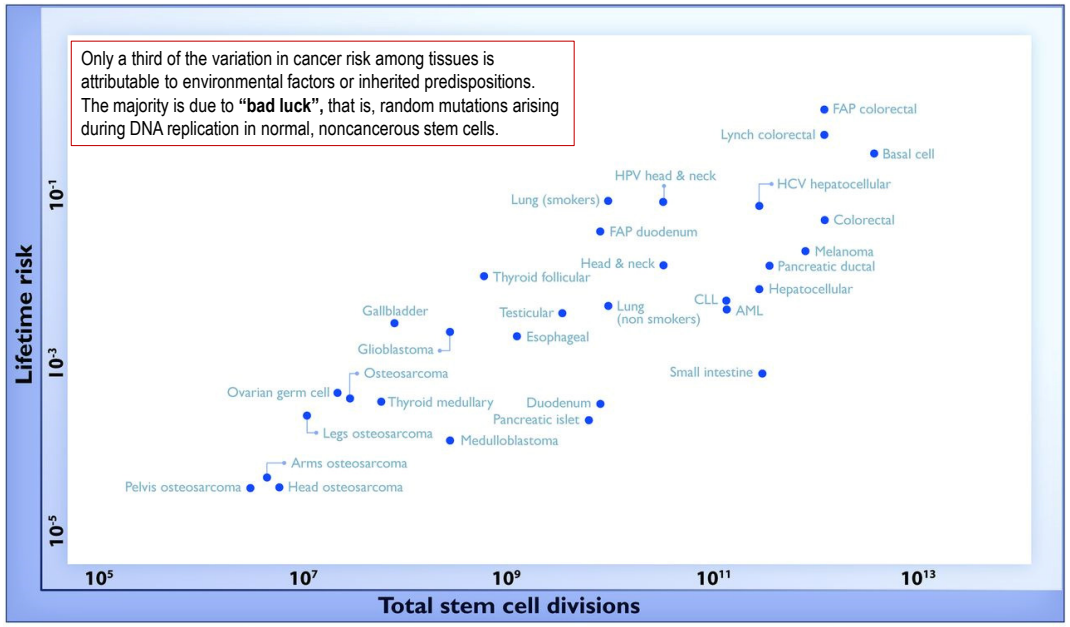
Declining Death Rates Reflect Progress against Cancer

Ahmedin Jemal[1]*, Elizabeth Ward[1], Michael Thun[2]





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



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

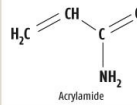
Tomasetti & Vogelstein, *Science* 347, 78-81 (**2015**)

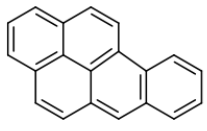
Activación metabólica del benzo[a]pireno por CYP1A y formación de aducto covalente con el ADN

ACRYLAMIDE INTAKE

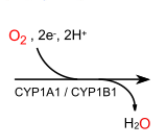
Proportion of acrylamide exposure by food type (intake data from 17 countries)

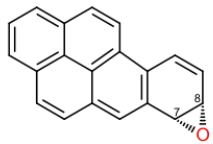
French fries	16 to 30 %
Potato crisps (chips)	6 to 46 %
Coffee	13 to 39 %
Pastries and sweet biscuits	10 to 20 %
Bread, bread rolls and toast	10 to 30 %
Other food items	less than 10%



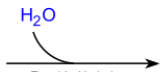


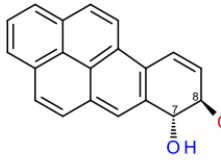
benzo[*a*]pyrene



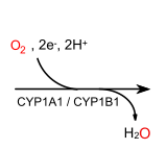


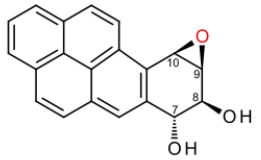
(+)benzo[*a*]pyrene-7,8-epoxide



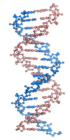


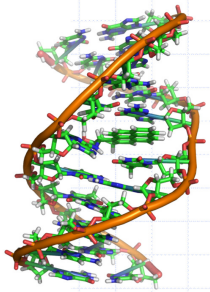
(-)benzo[*a*]pyrene-7,8-dihydrodiol

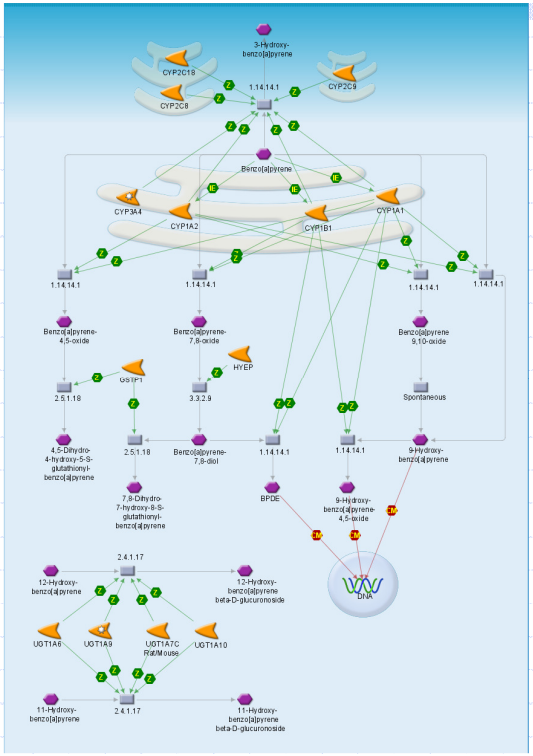


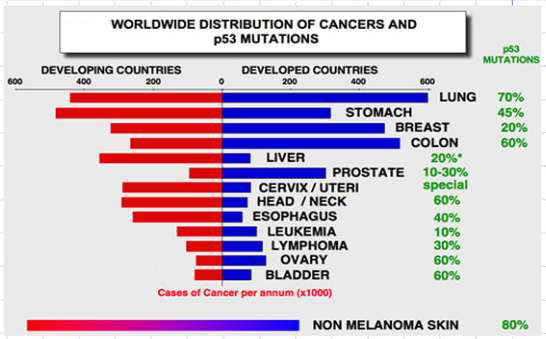


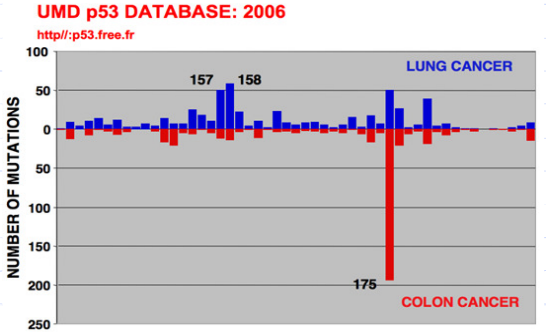
(+)benzo[*a*]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide





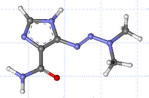




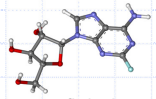


Howard Skipper ("a mouse doctor")

(Southern Research Institute in Birmingham, Alabama, EE.UU.)



dacarbazine



fludarabine

"A model is a lie that helps you see the truth"

Howard E. Skipper
1915-2006

CANCER RESEARCH

VOLUME 24 SEPTEMBER 1964 NUMBER 8

Perspectives in Cancer Chemotherapy: Therapeutic Design*

HOWARD E. SKIPPER

(*Kettering-Meyer Laboratories [Affiliated with the Sloan-Kettering Institute], Southern Research Institute Birmingham, Alabama*)

Webster defines PERSPECTIVE as follows: (1) An optical glass, as a telescope; (2) the art or science of representing, on a plane or curved surface, natural objects as they appear to the eye; (3) the aspect of an object of thought from a particular standpoint; an historical perspective; (4) (a) a visible scene, esp. one giving a distinctive impression of distance; a vista; hence, a mental prospect; (b) a picture in linear perspective; (5) the appearance to the eye of objects in respect to their relative distance and positions.

As to the term CANCER CHEMOTHERAPY, the *goal* of research in the area of *cancer chemotherapy* is to find chemicals and means for their employment (alone or in combination with other therapeutic modalities) which will contribute to control or cure of human cancer.

It matters little by what approach the improved control of each and every type of cancer is achieved. The contribution to mankind will be just as great if progress results from (*a*) chance discovery of new and more effective drugs, (*b*) rational design of such new drugs, or (*c*) development of more effective means for employment of available chemotherapy (alone or in combination with other effective measures).

I was assigned the topic represented by the title of this paper by Dr. Harris Busch and his associates on the Program Committee with no further advice or limitation (except in a temporal sense).

After study of the various meanings of the word "perspective," I have assumed that *Dr. Busch et al.* wished for me to look through an optical glass (as a telescope) at the art or science of cancer chemotherapy and from my own particular standpoint (that of a preclinical scientist) to paint or draw a distinctive, two- or three-dimensional, verbal impression and projection of what I think I see.

* Presented at a symposium on "Perspectives in Cancer Chemotherapy," held on April 10, 1964, during the 50th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research in Chicago, Illinois.

Received for publication April 21, 1964.

Apparently, they will allow me the freedom of an artist to express the dimensions of the total problem using the colorations of my own experience-induced prejudices. They will also allow me to zoom into space, but I imagine they hope I will slide down again on some linear perspective to reasonably reasonable representation. They most emphatically will not allow me more than 30 minutes to draw or develop this picture in linear perspective.

I have given considerable time and thought to the task I have been assigned and have concluded that:

a) My vantage point is not nearly high enough to allow me to gain a clear view (in proper perspective) of all the problems associated with drug design in cancer chemotherapy. There are a number of obstacles which block my view and cast shadows on these seemingly specific problems which I think I see outlined on the horizon.

b) My optical glass is of poor quality; the focusing mechanism is at times faulty, and I am in sore need of both higher magnification and a broader field of vision.

But I wasn't asked to spend my 30 minutes making illusions and excuses.

If we have learned anything in the past 18 years of research on cancer chemotherapy, we have learned that with regard to response of human malignancy to drugs "human cancer" is many diseases; the same must be said about different animal tumor systems often used as screens or experimental models.

Thus, no single human malignancy provides a good predicting system for all human cancer, and no single animal tumor system will predict the drug response of all animal cancer. Therefore, it is not logical to expect any single animal tumor screen to predict the response or to select all classes of drugs which might be effective against all "human cancer." This goal in primary screening might be approached if it were feasible to use a large number of primary screens (which it isn't for reasons associated with finance, drug supply, etc.).

This heterogeneity of response of *in vivo* cancer to various

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).

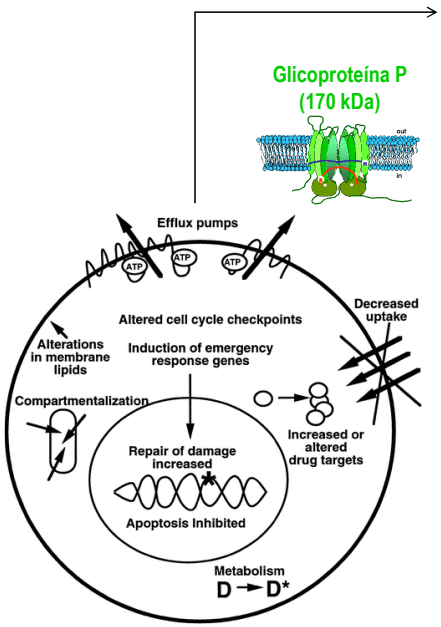
✓ Uso de fármacos más temprano, a menudo + radioterapia o cirugía: mayores posibilidades de curación / mejor tolerancia. Uso de DMT + programación óptima.

✓ Importancia de la intensidad de dosis: dosis (mg/m^2) 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



Common Names	Official Name	Structure	Substrates	Normal location
P-gp, MDR1	ABC B1		Neutral and cationic organic compounds	intestine, liver, kidney, blood-brain barrier
MRP1	ABC C1		GS-X and other conjugates, organic anions	widespread
MRP2, cMOAT	ABC C2		GS-X and other conjugates, organic anions	liver, kidney, intestine
MRP3, MOAT-D	ABC C3		GS-X conjugates, anti-folates, bile acids, etoposide,	pancreas, kidney, intestine, liver, adrenal
MRP4, MOAT-B	ABC C4		nucleoside analogs, methotrexate	prostate, testis, ovary, intestine, pancreas, lung
MRP5, MOAT-C	ABC C5		nucleoside analogs, cyclic nucleotides, organic anions	widespread
MRP6, MOAT-E	ABC C6		anionic cyclic pentapeptide	liver, kidney
MXR, BCRP, ABC-P	ABC G2		anthracyclines, mitoxantrone	placenta, intestine, breast, liver

Michael M. Gottesman
Annual Review of Medicine, 53, 615-627 (**2002**)

Multirresistencia 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

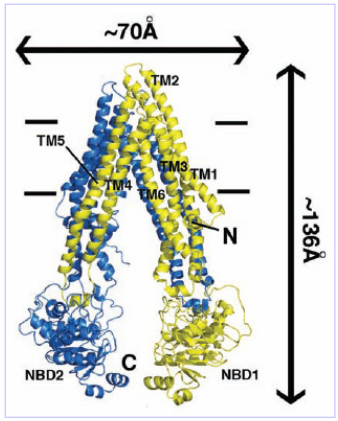
Células resistentes que sobre-expresan un único transportador ABC a menudo muestran una característica resistencia cruzada a otros fármacos no emparentados estructuralmente

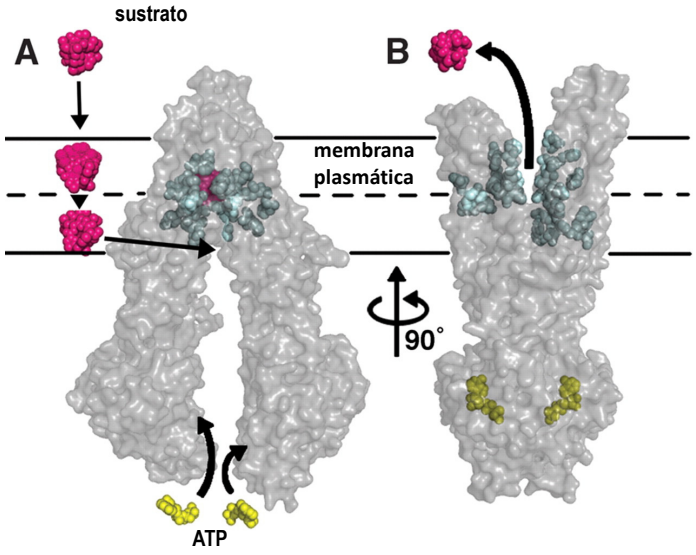
Drug class	Drug	ABC transporters overexpressed in cell lines selected for resistance						ABC transporters shown to confer drug resistance in transfection studies					
		ABCA2	ABCB1	ABCC1	ABCC2	ABCC4	ABCG2	ABCB11	ABCC3	ABCC5	ABCC6	ABCC10	ABCC11
a													
Vinca alkaloids	Vinblastine		10,131	43,196	43							41	
	Vincristine		10	43,194	191							41	
Anthracyclines	Daunorubicin		10	43,194			137,211*				40		
	Doxorubicin		10,131	43,136	191		137,211*				40		
	Epirubicin		10	43	191		211*						
Epipodophyllotoxins	Etoposide		10	43	191		251		43,213,214		40		
	Teniposide		10				251		43,213,214		40		
Taxanes	Docetaxel		10		206							41	
	Paclitaxel		10		206			21				41	
Kinase inhibitors	Imatinib (Gleevec)		188	188			211						
	Flavopiridol						252						
Camptothecins	Irinotecan (CPT-11)		197,199,204	204	197–199	200,202	201						
	SN-38		197,199,204	204	198,199	200,202	201,210						
	Topotecan				198	202	203,210,211						
Thiopurines	6-Mercaptopurine					205				43			
	6-Thioguanine					205				43			
	5-FU									216			45
Other	Bisantrene		189				212						
	Cisplatin				191					216	40		
	Arsenite			43	207								
	Colchicine		10,131	195									
	Estramustine	181–183											
	Methotrexate		186	190,192,193	190,192	249	210,253*		43,193,213	215			
	Mitoxantrone	183	246	247	43		137,139,210						
	Saquinivir		185,187	248	248								
	PMEA					43,44,250				43,250			45
	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

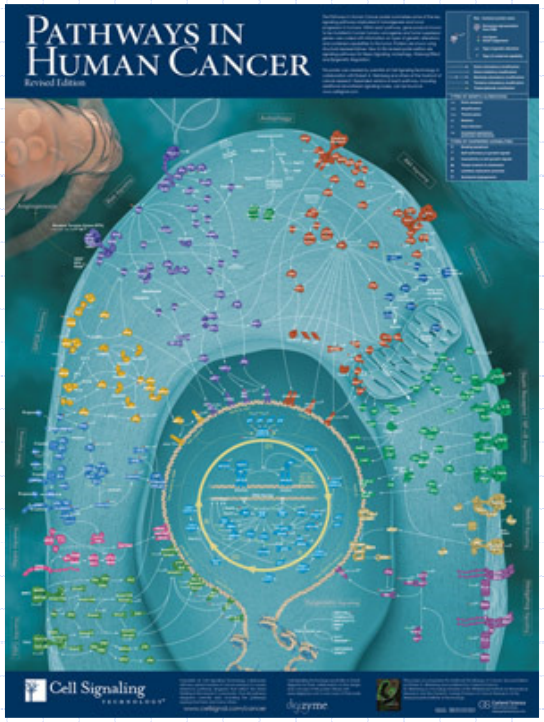


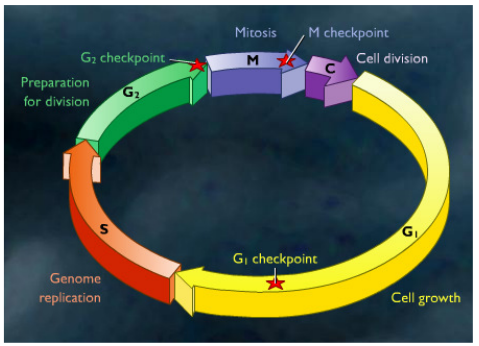


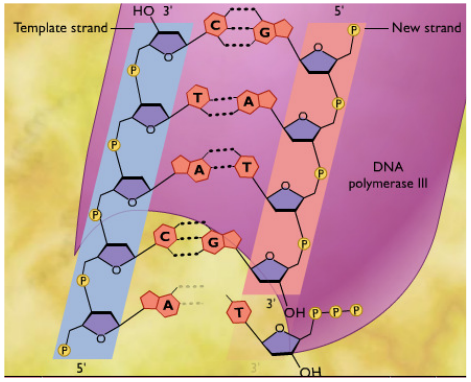
Características de las células cancerosas:

- 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

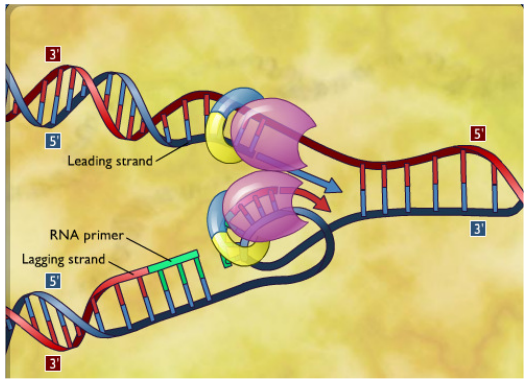
Estas capacidades adquiridas, que son compartidas por casi todos los tipos de células cancerosas, están reguladas por **redes de señalización** muy complejas →





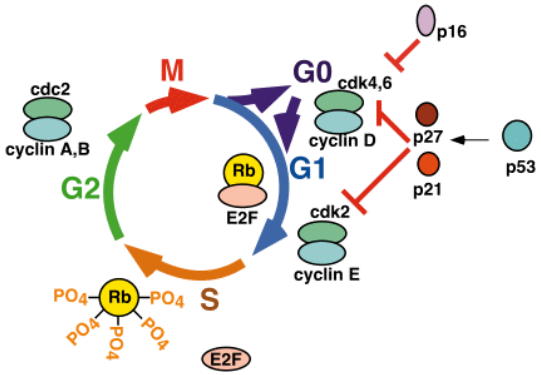


⇩ replicación del ADN



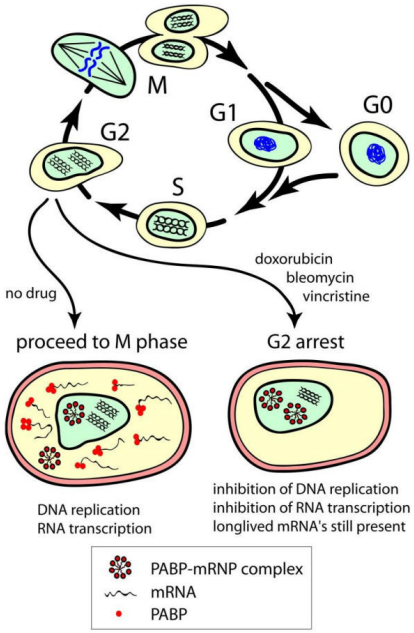
Animaciones en:
http://www.maxanim.com/index.htm

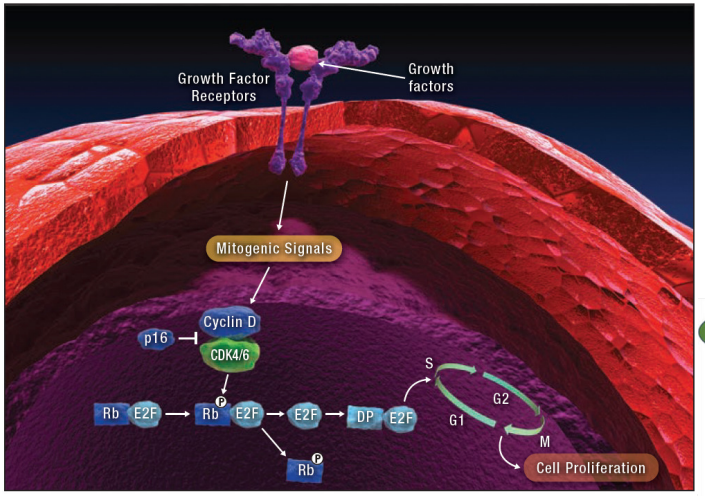
El ciclo de división celular y su control

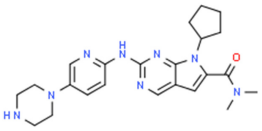


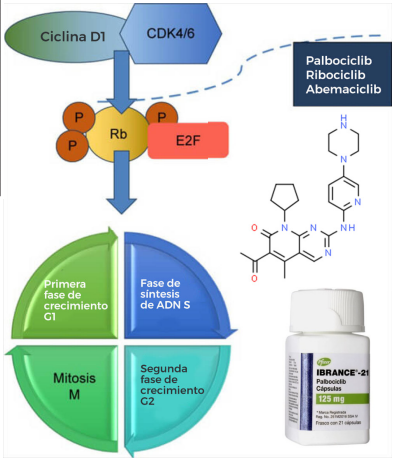
Fracción de crecimiento del tumor: porcentaje de células viables que se encuentran en división celular activa (las más sensibles a los agentes citotóxicos)

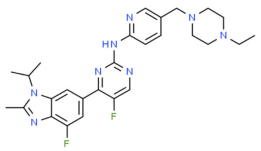
Efecto de la quimioterapia en células que se encuentran en el ciclo celular





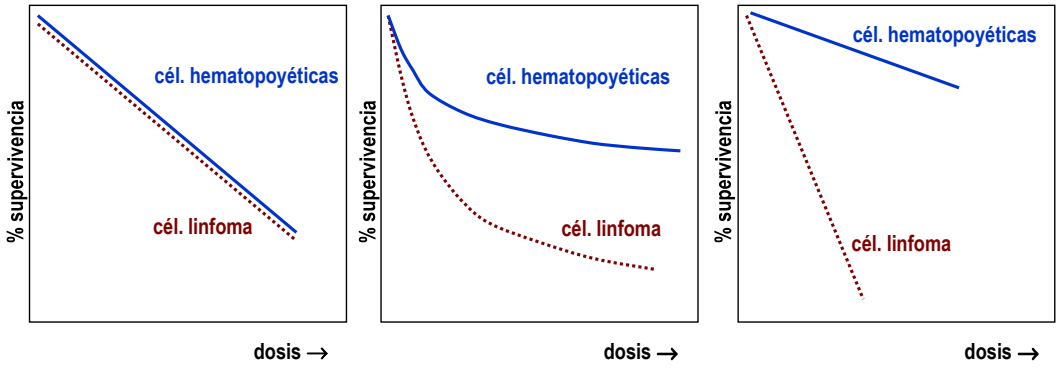






aprobados por la FDA/EMA para tratar a pacientes de cáncer de mama avanzado y metastásico

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**)]



Mostazas nitrogenadas ***Vinblastina Metotrexato Citarabina*** ***Ciclofosfamida Actinomicina D 5-Fluorouracilo***

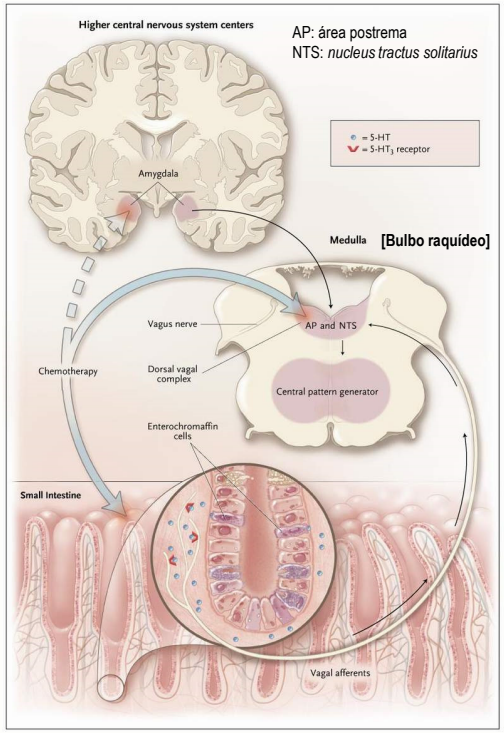
Toxicidad de citostáticos

(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, necrospermia: *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

Table 1. Emetogenic Levels of Intravenously Administered Antineoplastic Agents.*

Level 1 (minimal risk, <10%)	Level 2 (low risk, 10–30%)	Level 3 (moderate risk, 31–90%)	Level 4 (high risk, >90%)
Bevacizumab	Bortezomib	Carboplatin	Carmustine
Bleomycin	Cetuximab	Cyclophosphamide (≤1.5 g/m²)	Cisplatin
Busulfan	Cytarabine (≤100 mg/m² of body-surface area)	Cytarabine (>1 g/m²)	Cyclophosphamide (>1.5 g/m²)
Cladribine	Docetaxel	Daunorubicin	Dacarbazine
Fludarabine	Etoposide	Doxorubicin	Mechlorethamine
Vinblastine	Fluorouracil	Epirubicin	Streptozocin
Vincristine	Gemcitabine	Idarubicin	
Vinorelbine	Ixabepilone	Ifosfamide	
	Lapatinib	Irinotecan	
	Methotrexate	Oxaliplatin	
	Mitomycin		
	Mitoxantrone		
	Paclitaxel		
	Pemetrexed		
	Temsirolimus		
	Topotecan		
	Trastuzumab		

* 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-HT_3: setrones (ondansetrón, palonosetrón, etc)
- NK-1: aprepitant, fosaprepitant

[+ Dexametasona]

CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS (FGB, 2018)

ESPECIFICIDAD DE CICLO CELULAR

1. Agentes alquilantes. — *No específicos de fase*
- 1.1. Mostazas nitrogenadas: mecloretamina (*Mustargen*), melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida...
- 1.2. Etileniminas: tio-TEPA, ONCO-tio-TEPA (trietilenotiofosforamida)...
- 1.3. Alquilsulfonatos: busulfano...
- 1.4. Nitrosoureas: carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), estramustina, prednimustina, fotemustina....
- 1.5. Triacénicos (dacarbazina [DTIC], temozolomida) y derivados de metilhidrazina (procarbazina).

2. Antimetabolitos.
- 2.1. Análogos del ácido fólico: metotrexato, raltitrexed ... — *Específico de fase S, pero autolimitante*
- 2.2. Análogos de pirimidinas: 5-fluorouracilo, ftorafur, floxuridina, citarabina, gemcitabina, capecitabina... — *Específicos de ciclo*
- 2.3. Análogos de purinas: 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, cladribina... — *Específicos de fase S*

3. Productos naturales derivados de microorganismos ("antibióticos").
- 3.1. Actinomicina D. — *No específica de ciclo*
- 3.2. Antraciclinas: daunomicina (=daunorubicina), adriamicina (=doxorubicina), epirubicina... — *No específicas de ciclo, pero más sensible fase S*
- 3.3. Bleomicinas: A_2, B_2... — *Mayor actividad en fase G_2*
- 3.4. Mitramicina (=plicamicina). — *No específicas de ciclo, pero más sensible fase S*
- 3.5. Mitomicina. — *No específicas de ciclo, pero más sensible fase G_1 tardía*
- 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… — *Específicos de fase M*
- 4.2. Epipodofilotoxinas: etopósido, tenipósido. — *Primariamente G_2. También S tardía o M*
- 4.3. Taxanos: paclitaxel (*Taxol*, *Abraxane*), docetaxel (*Taxotere*), cabazitaxel *(Jevtana)* — *Específicos de fase M*
- 4.4. Derivados de la camptotecina: topotecán (*Hycamtin*), irinotecán (*Camptosar*)

5. Derivados de platino: cis-platino (CPDD), carboplatino (CBDCA), oxaliplatino... — *No específicos de fase, pero G_1 más sensible*

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

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

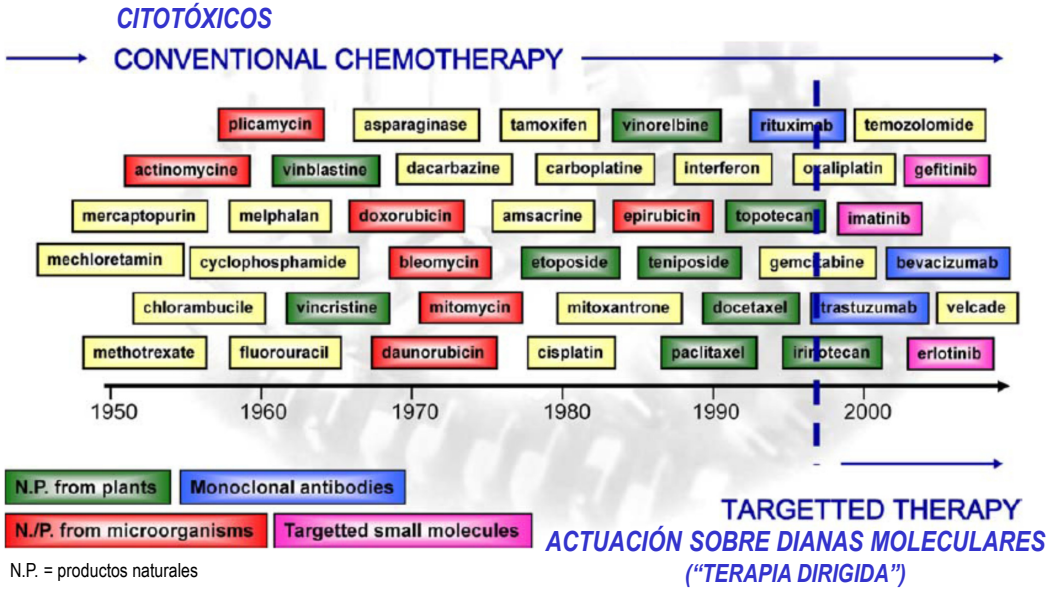
8. Interferones: IFN-α (*Roferon A*)

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

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

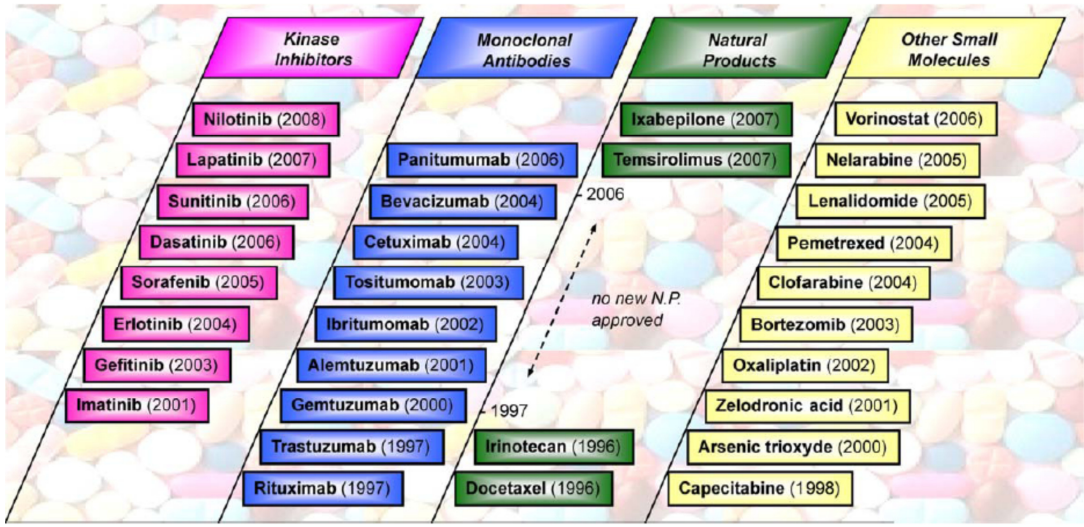
11. Varios.
- 7.1. Hidroxiurea. — *Específicos de fase S*
- 7.2. L-asparraginasa, calaspargasa pegol-mknl (*Asparlas*)... — *Específica de fase G_1*
- 7.3. Inhibidores de kinasas; imatinib mesilato (*Gleevec*), gefitinib (*Iressa*), erlotinib (*Tarceva*)...
- 7.4. Factor de necrosis tumoral: TNF-α (tasonermina)
- 7.5. Inhibidores del proteasoma: bortezomib (*Velcade*), carfilzomib (*Kyprolis*), marizomib…

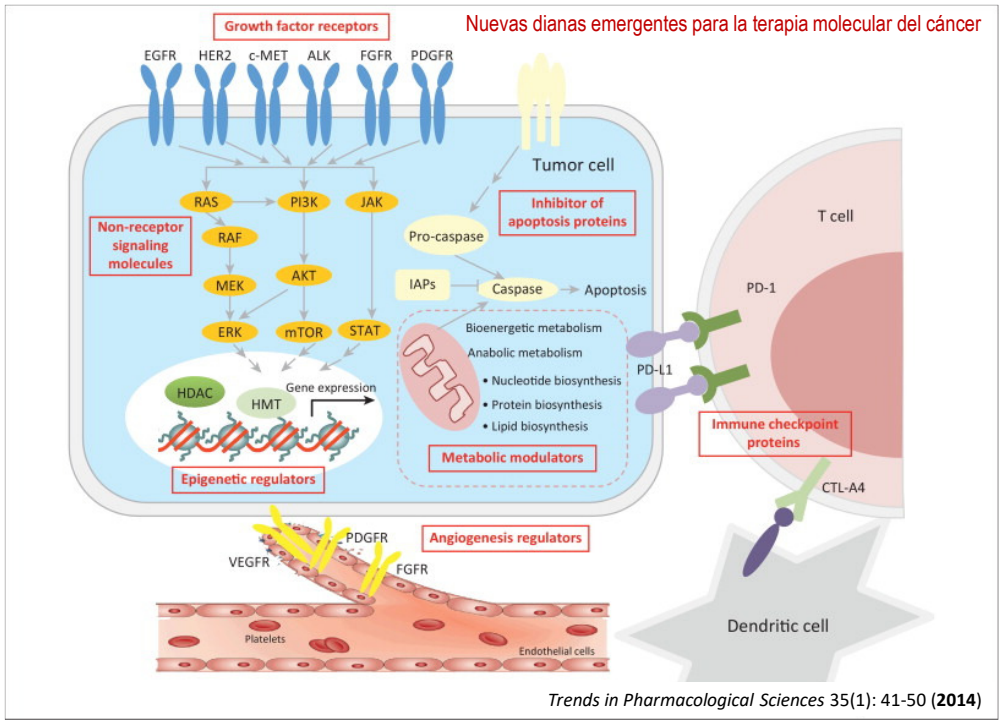
[Quimioterapia del cáncer:](#) evolución reciente desde los fármacos citotóxicos que dañan a células tanto tumorales como normales hacia agentes más específicos y aproximaciones inmunoterapéuticas (*e.g.*, anticuerpos monoclonales)



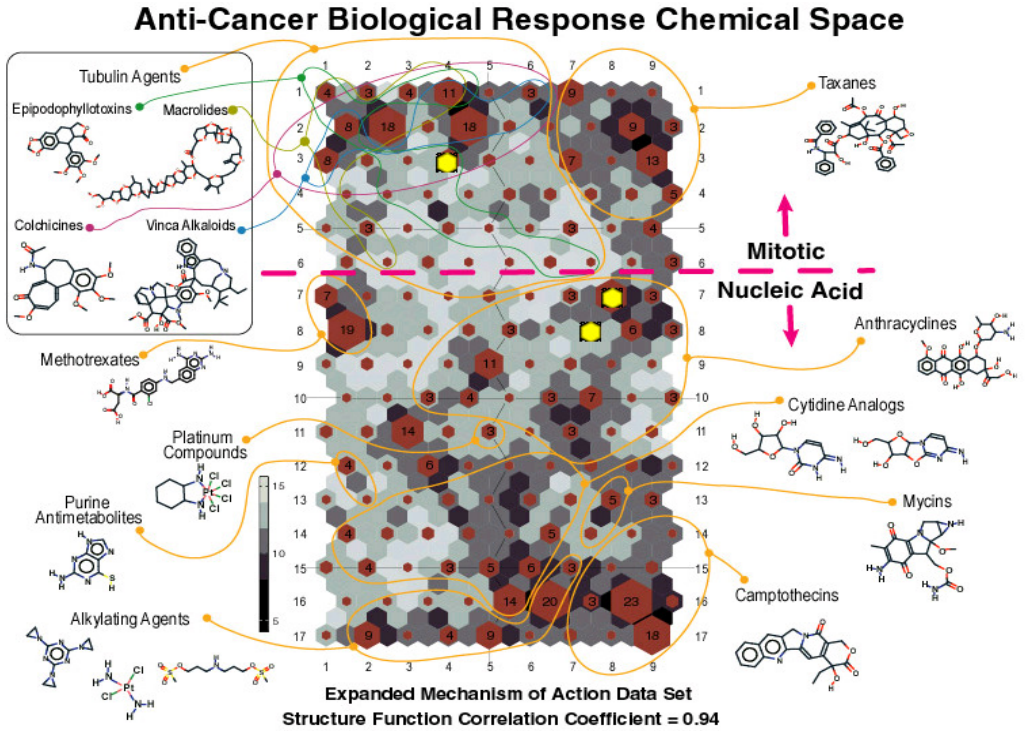
N.P. = productos naturales

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

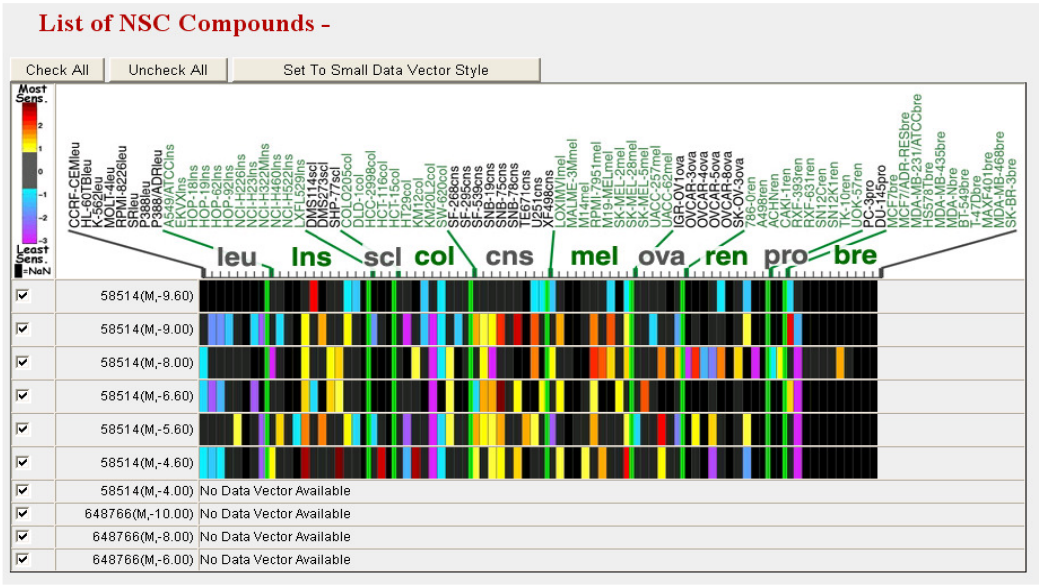




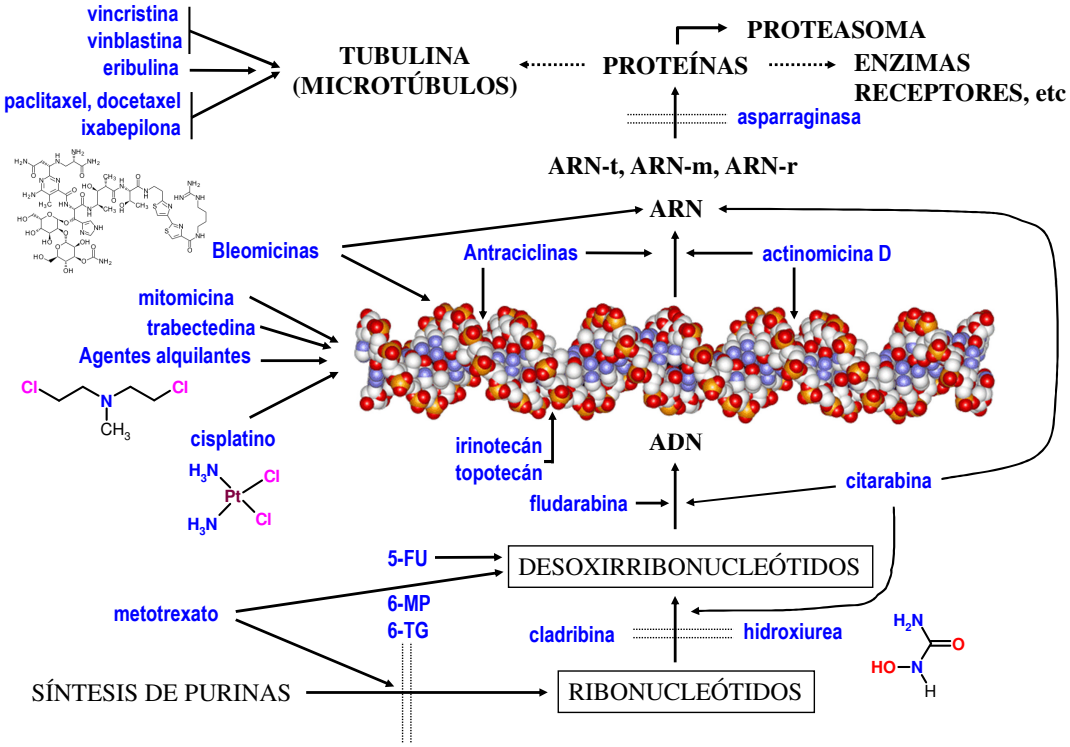
Trends in Pharmacological Sciences 35(1): 41-50 (**2014**)



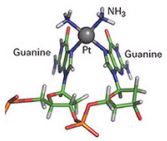
Análisis *COMPARE (National Cancer Institute EE.UU.)*

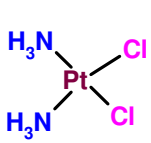


http://dtp.nci.nih.gov/docs/misc/common_files/cell_list.html)

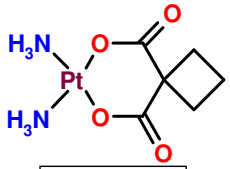


Derivados de platino:

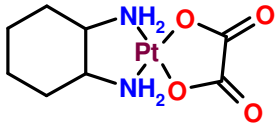




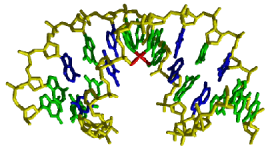
cisplatino



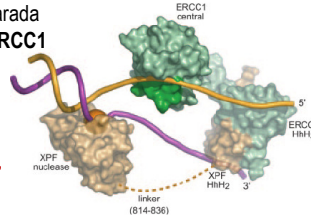
carboplatino



oxaliplatino



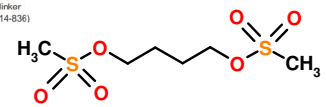
lesión reparada por **XPF/ERCC1**



Otras dianas: grupos tioles/selenoles de numerosas proteínas, incluyendo enzimas redox, e.g. glutatión reductasa y tioredoxina reductasa.

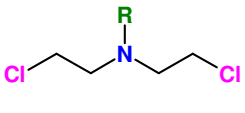
AGENTES ALQUILANTES

Alquilsulfonatos:

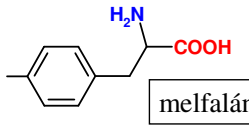


busulfano

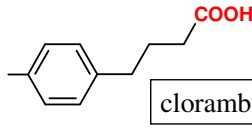
Mostazas nitrogenadas:



R = $-CH_3$ mecloretamina



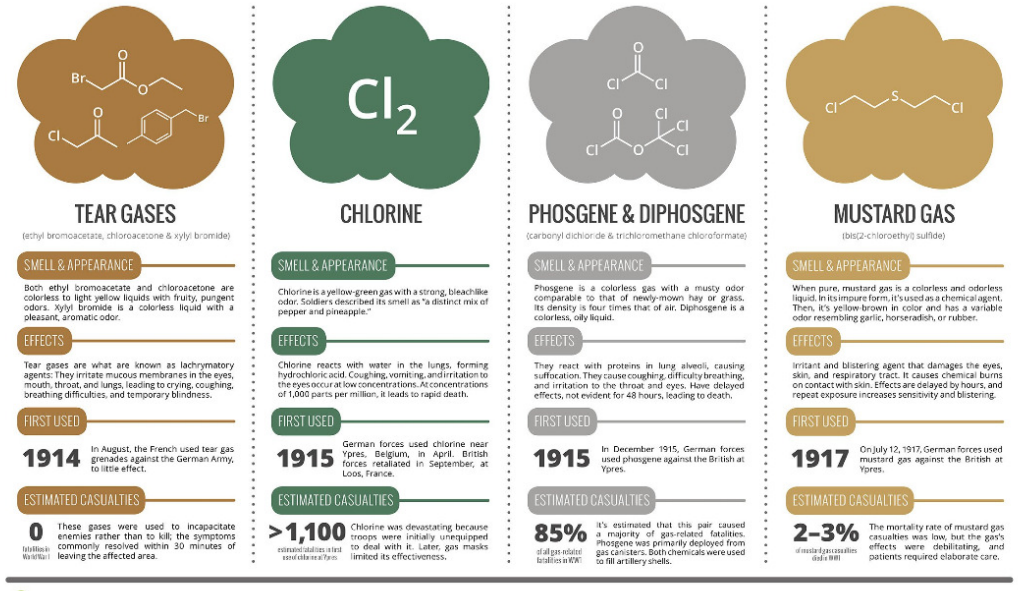
melfalán



clorambucilo

CHEMICAL WARFARE WORLD WAR I

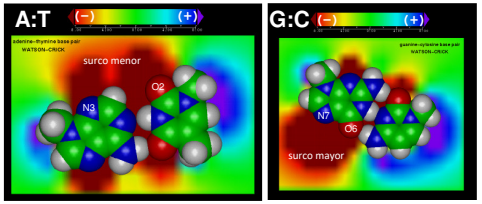
WORLD WAR I IS SEEN AS THE DAWN OF MODERN CHEMICAL WARFARE. SOME 50 DIFFERENT CHEMICAL AGENTS WERE DEPLOYED ON THE BATTLEFIELDS, AND 3,000 CHEMICALS WERE INVESTIGATED AS POTENTIAL WEAPONS. THEIR USE CAUSED APPROXIMATELY 1.3 MILLION NONFATAL CASUALTIES, AND 90,000–100,000 FATALITIES. HERE, WE SUMMARIZE THE MOST PREVALENT OF THE CHEMICALS USED.

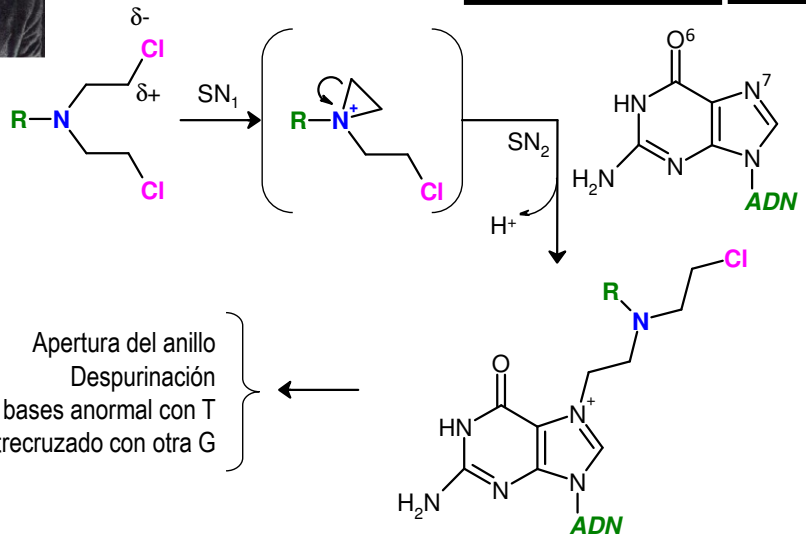


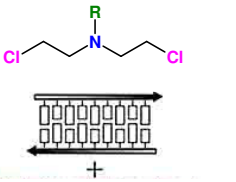
© Andy Brunning 2015. This adaption © 2015 *Chemical & Engineering News*. http://chemicalweapons.cenmag.org/when-chemicals-became-weapons-of-war/

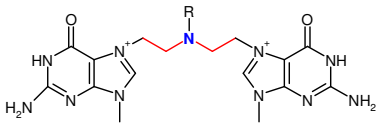
Mostazas nitrogenadas (I):

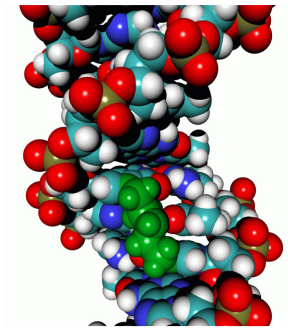
Dr. Cornelius Packard Rhoads

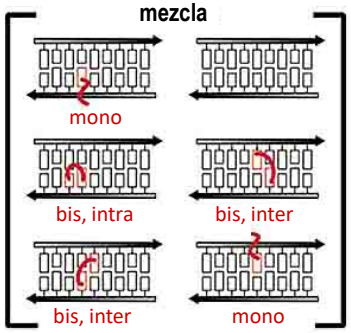


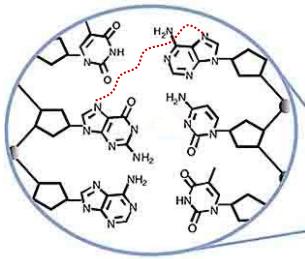




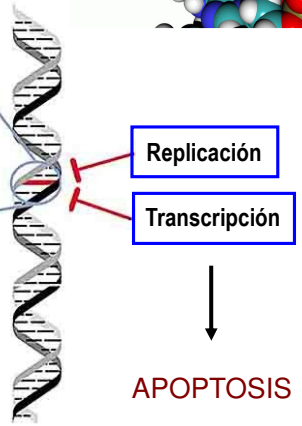




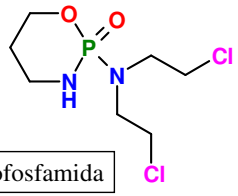




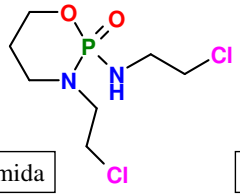
"interstrand crosslink"
enlace cruzado entre las dos hebras



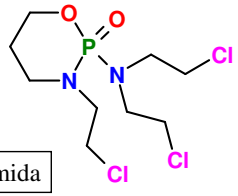
Mostazas nitrogenadas (II):



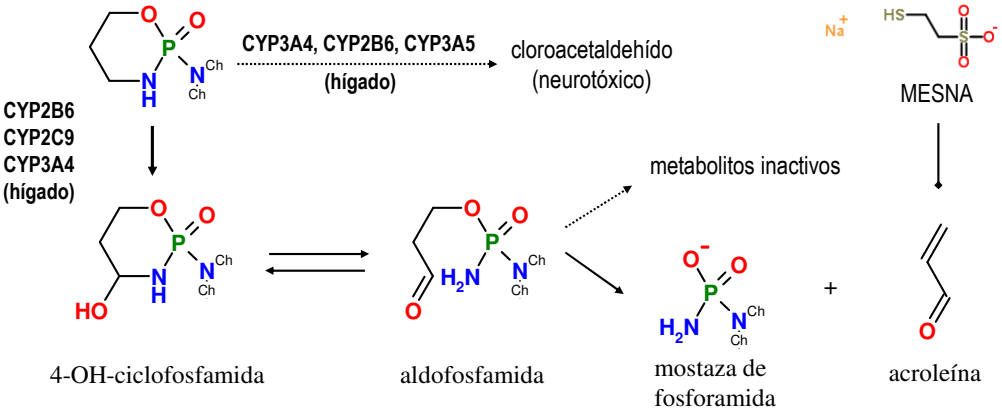
ciclofosfamida



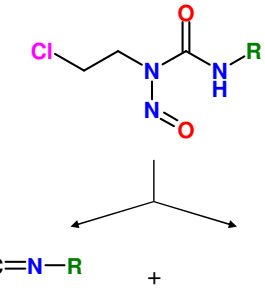
ifosfamida



trofosfamida



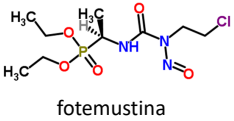
Nitrosoureas:



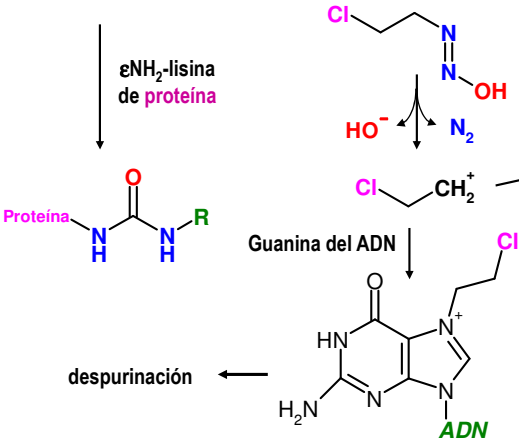
carmustina (BCNU)

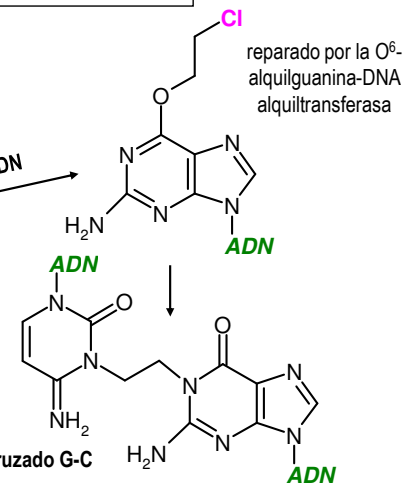
lomustina (CCNU)

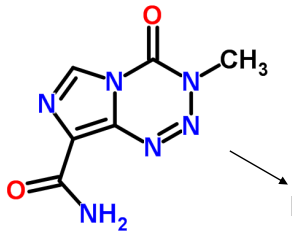
semustina (metil-CCNU)



fotemustina

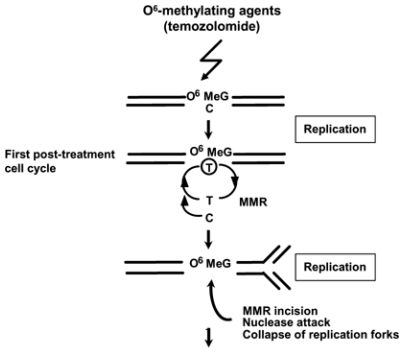






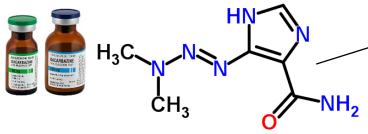
Temozolomida (TMZ)
(<u>vía oral</u> → astrocitomas y gliomas; atraviesa BHE)

MTIC



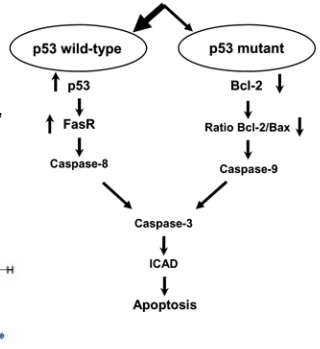
O⁶-metilguanina

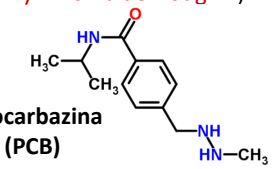
Acumulación de roturas de doble cadena (DSB)



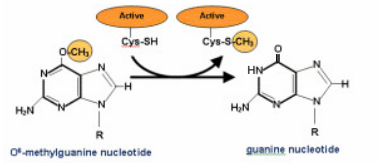
Dacarbazina (DTIC; fotosensible)
(<u>inyectable</u> → melanoma maligno y linfoma de Hodgkin)

reparada por la O⁶-metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT), codificada en el gen *MGMT* (también llamado *AGT*)

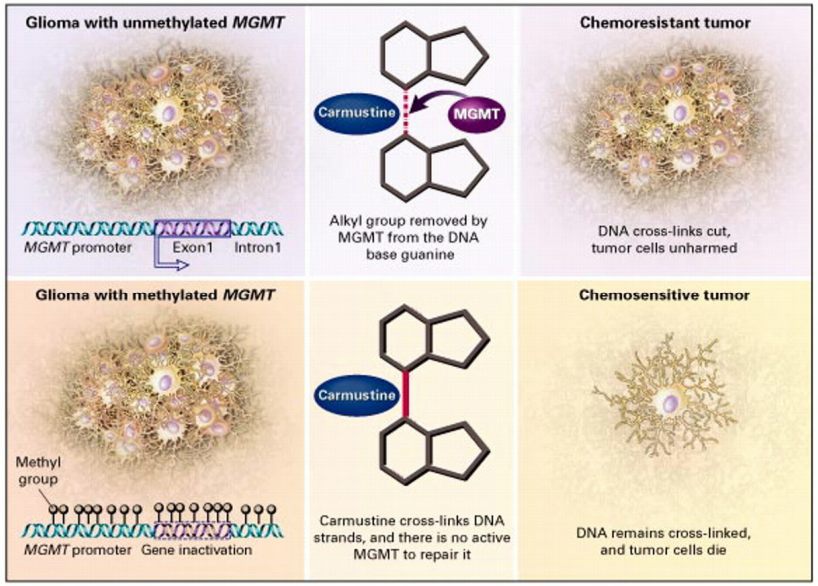




Procarbazina (PCB)



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



gen *MGMT* sin metilar → tumor quimiorresistente

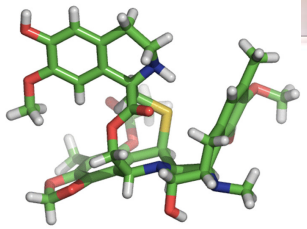
gen *MGMT* metilado → tumor quimiosensible

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**).

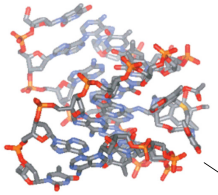
Pharma Mar

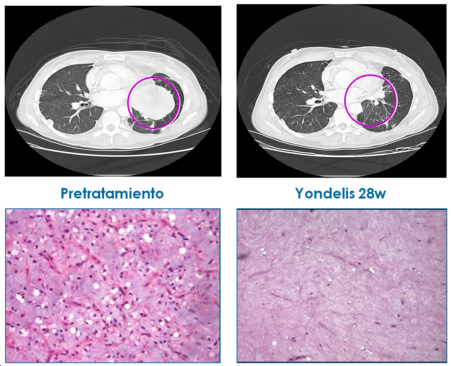
Johnson & Johnson PHARMACEUTICAL RESEARCH & DEVELOPMENT, L.L.C.

Trabectedina

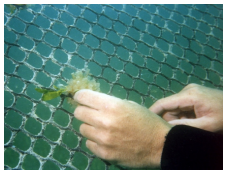


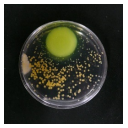
Ecteinascidia turbinata



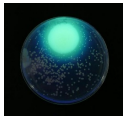


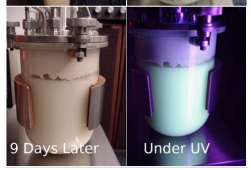
Unión covalente al grupo amino de guanina en el surco menor del ADN





Pseudomonas fluorescens





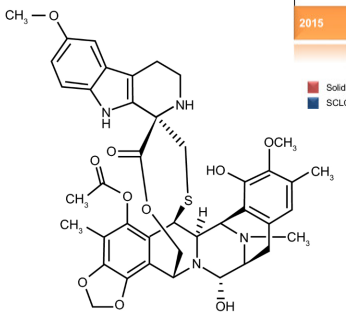
cianosafracina B → trabectedina

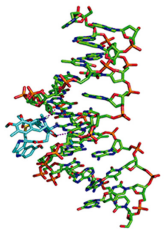
Tratamiento de:
- sarcomas de tejidos blandos: liposarcoma mixoide, etc.
- carcinoma de ovario refractario (en combinación con doxorubicina liposomal pegilada)

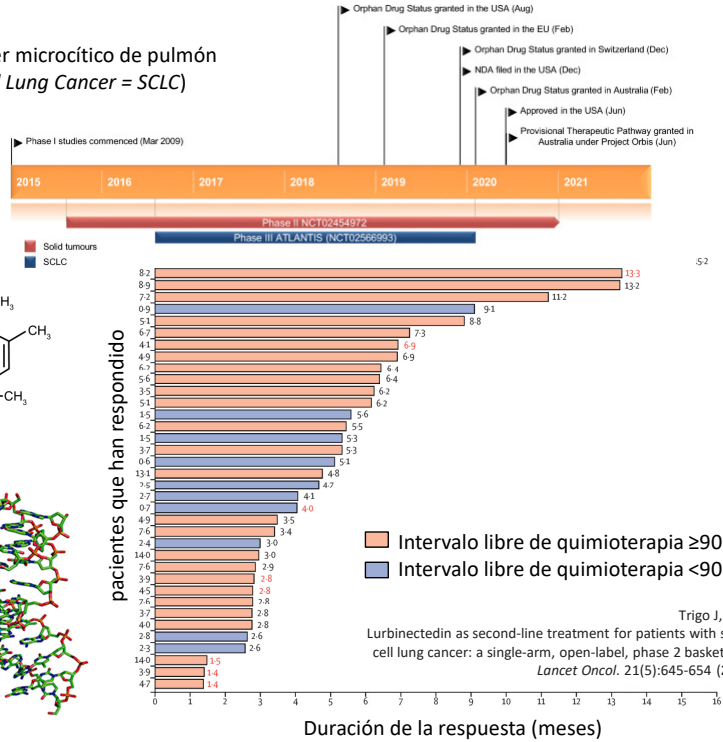
Pharma Mar

Lurbinectedina

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







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**)

1988

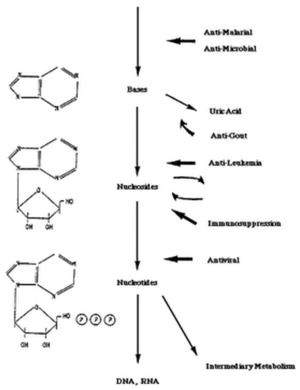
Pioneros de los antimetabolitos

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
	Uric acid accumulation after treatment with cytostatic drugs
Acyclovir	Herpes virus infections
Pyrimethamine	Malaria
Trimethoprim (often combined with sulfa)	Bacterial infections, mainly urinary tract infection
	Pulmonary infections caused by e.g. Pneumocystis carinii (complication to decreased immune defence at transplantation and AIDS)

Life building blocks

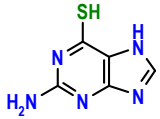


ANTIMETABOLITOS

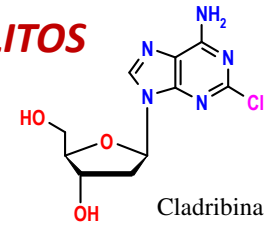
6-mercaptopurina (6MP)

[*reducir dosis si el paciente recibe alopurinol*]

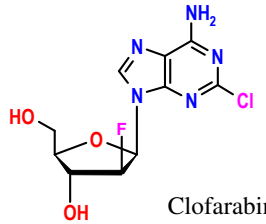
Azatioprina (profármaco inmunosupresor)



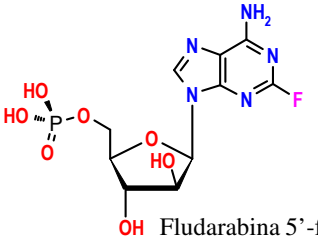
6-tioguanina (6TG)



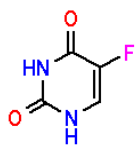
Cladribina



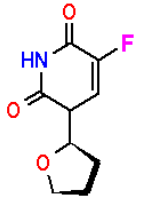
Clofarabina



Fludarabina 5'-fosfato

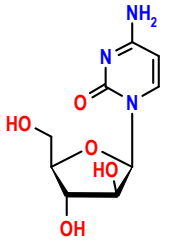


5-fluorouracilo (5FU, profármaco)



Ftorafur (=tegafur)

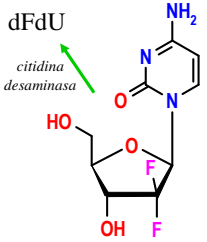
Capecitabina



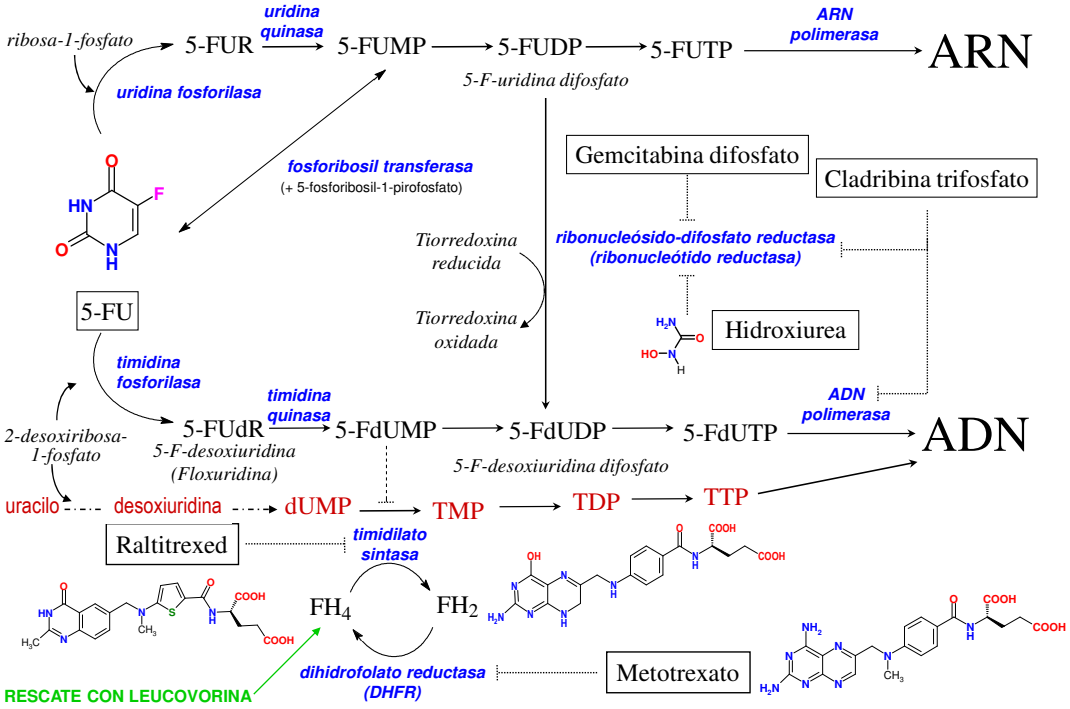
Citarabina

dFdU

citidina desaminasa

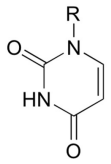


Gemcitabina



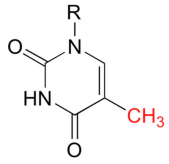
http://www.wikipathways.org/index.php/Pathway:WP1601

TIMIDILATO SINTASA

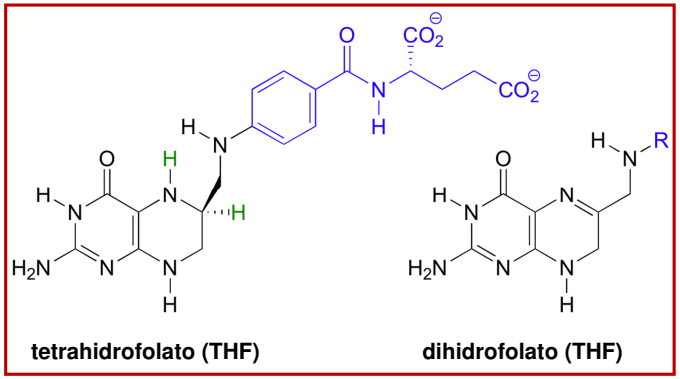


desoxiuridina monofosfato

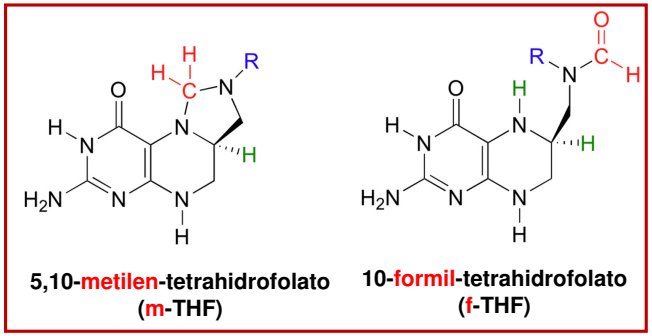
TS (m-THF → DHF)



timidina monofosfato



tetrahidrofolato (THF) — dihidrofolato (THF)

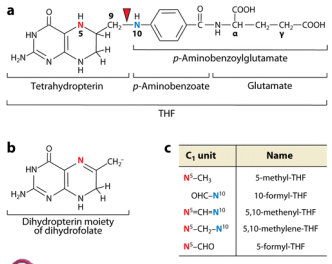


5,10-metilen-tetrahidrofolato (m-THF) — 10-formil-tetrahidrofolato (f-THF)

LEUCOVORINA = 5-formil-tetrahidrofolato

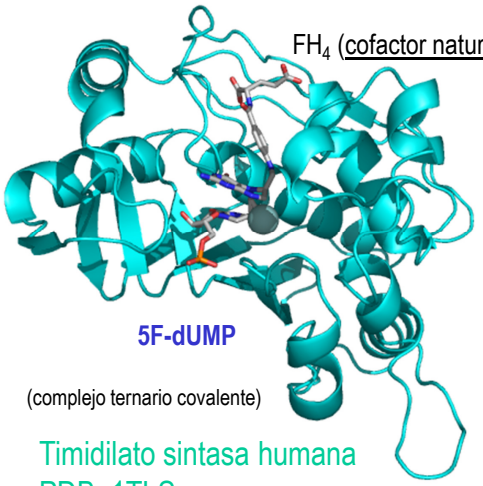
INHIBIDORES DE LA TIMIDILATO SINTASA HUMANA

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



DOS TIPOS DE INHIBIDORES:

FH_4 (cofactor natural, **THF**)

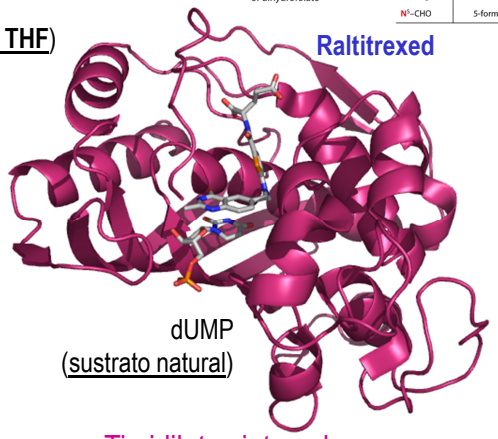


5F-dUMP

(complejo ternario covalente)

Timidilato sintasa humana
PDB: 1TLS

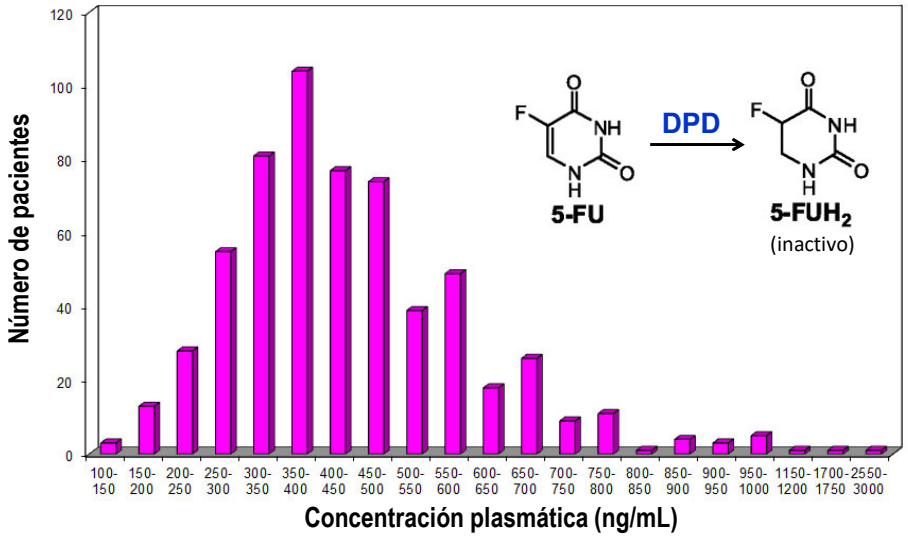
Raltitrexed



dUMP
(sustrato natural)

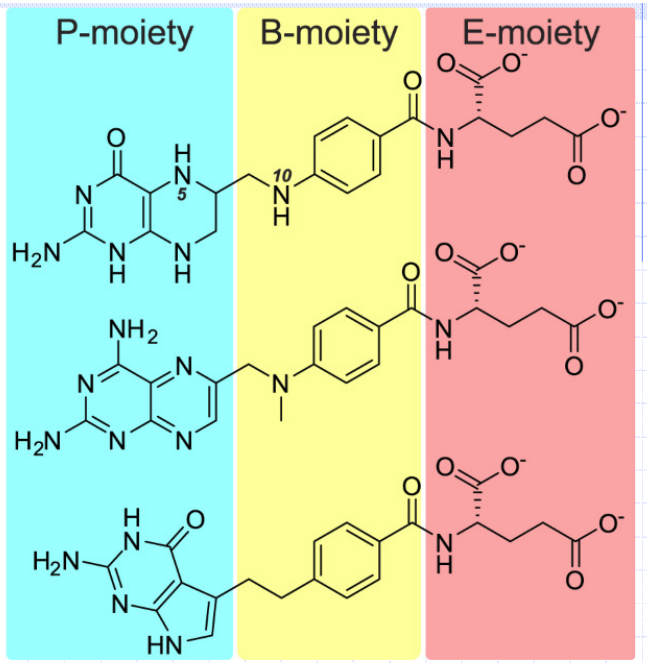
Timidilato sintasa humana
PDB: 1HVY

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 dihidrouracilo/uracilo (UH_2/U)

"Antifolatos"



FH_4 — THF

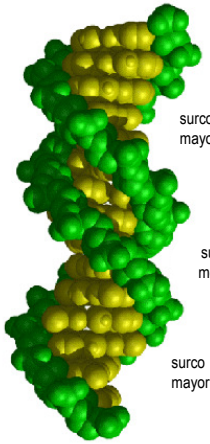
metotrexato — MTX

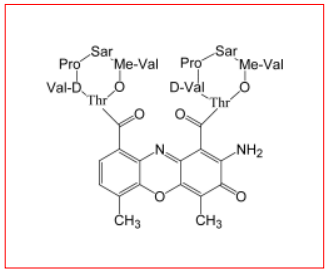
pemetrexed — PTX

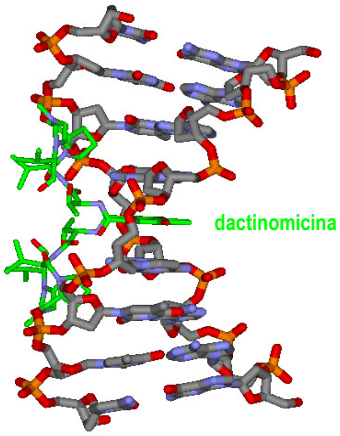
timidilato sintasa,
dihidrofolato reductasa, y
glicinamida ribonucleótido formiltransferasa

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

Streptomyces parvullus
Streptomyces antibioticus

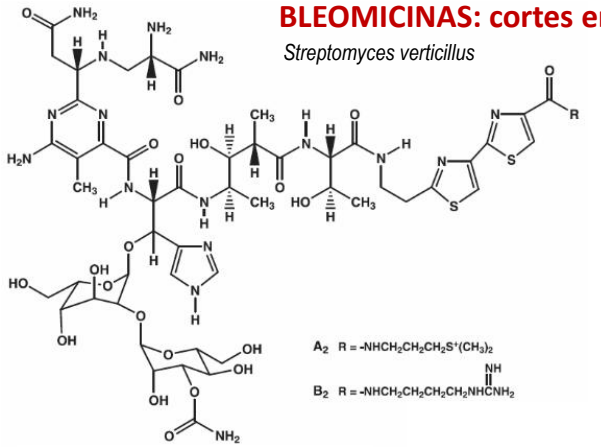






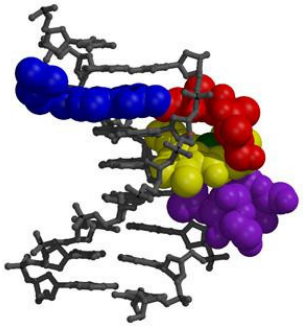
BLEOMICINAS: cortes en la cadena fosfodiéster del ADN

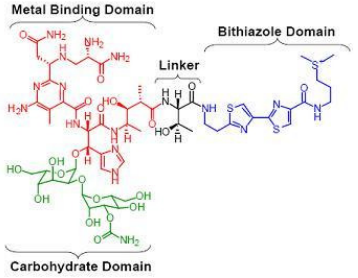
Streptomyces verticillus

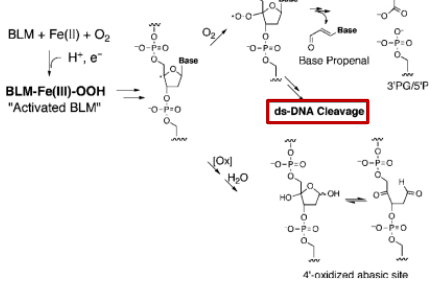


A_2 R = -NHCH$_2$CH$_2$CH$_2$S$^+$(CH$_3$)$_2$

B_2 R = -NHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$NHC(=NH)NH$_2$

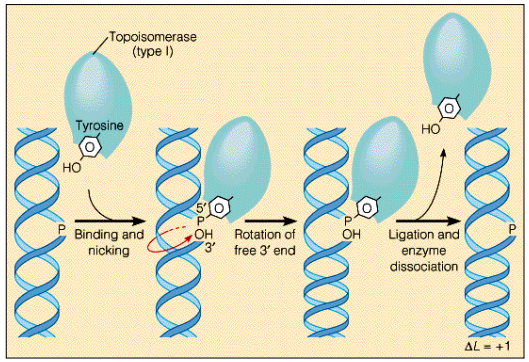


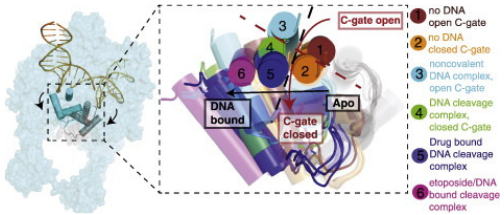




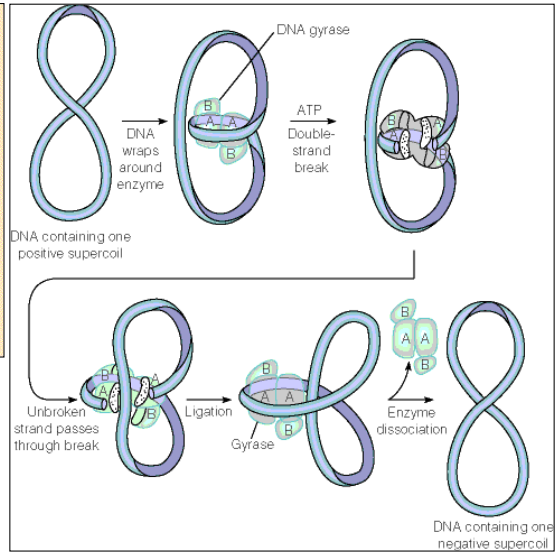
Notable ausencia de mielotoxicidad que la hace insustituible en varios regímenes de **poliquimioterapia**

TOPOISOMERASA I



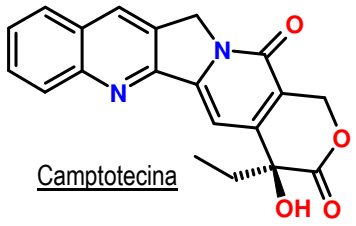


TOPOISOMERASA II

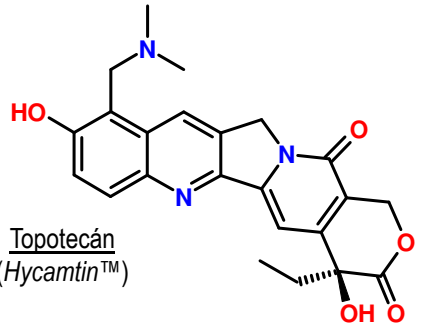


Wendorff et al. *J.Mol.Biol.* **424**, 109-124 (2012)

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

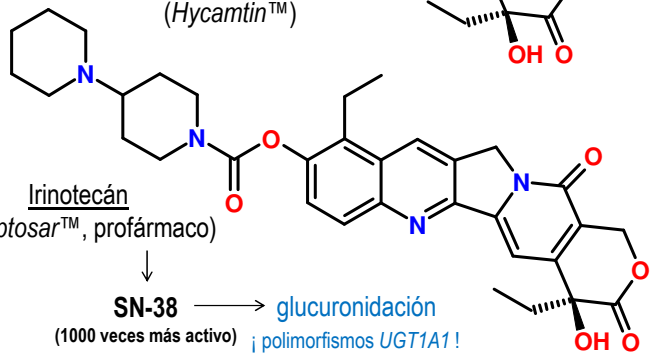


Camptotecina



Topotecán
(*Hycamtin*™)

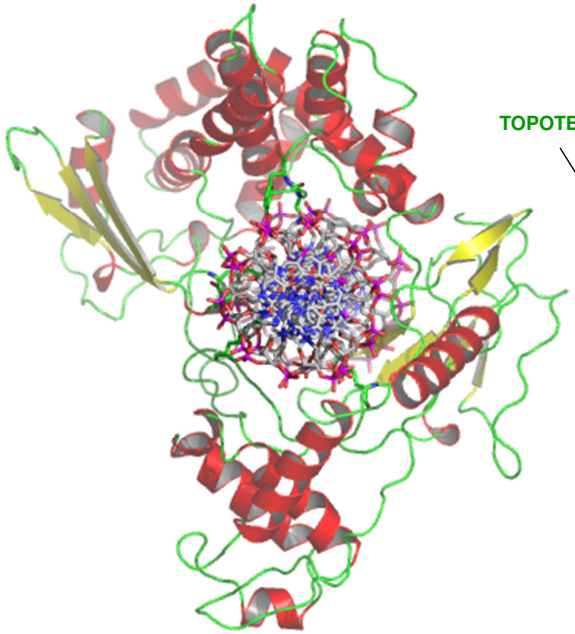
Camptotheca acuminata



Irinotecán
(*Camptosar*™, profármaco)

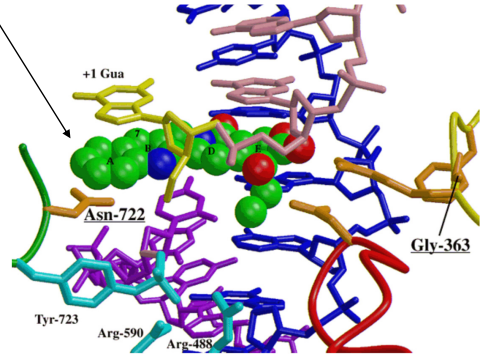
↓

SN-38 → glucuronidación
(1000 veces más activo) ¡ polimorfismos *UGT1A1* !



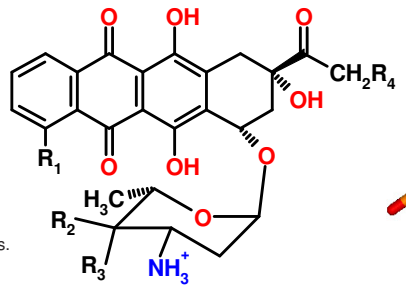
COMPLEJO ADN-TOPOISOMERASA I

TOPOTECÁN

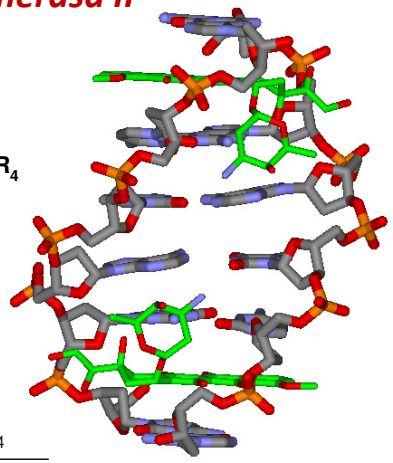


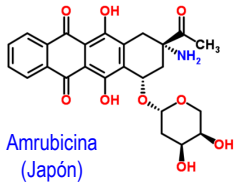
ANTRACICLINAS: "venenos de la topoisomerasa II"

Streptomyces peucetius var. *caesius*.

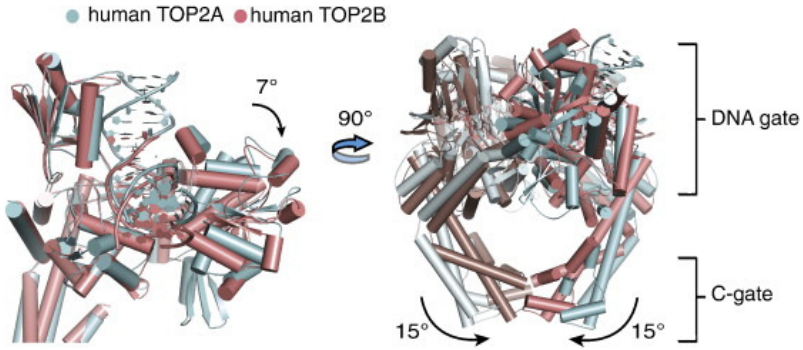


	R_1	R_2	R_3	R_4
Adriamicina (= ***doxo**rubicina*)	OCH_3	H	OH	OH
Daunomicina (= *daunorubicina*)	OCH_3	H	OH	H
Epirubicina	OCH_3	OH	H	OH
Idarubicina	H	H	OH	H



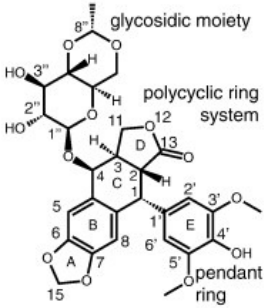


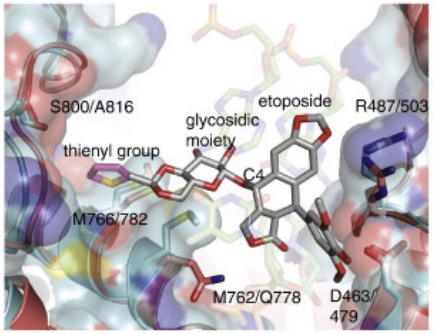
Amrubicina
(Japón)



Podophyllum peltatum

Etopósido (VP-16) ⟵ ⟶ **Podofilotoxina**



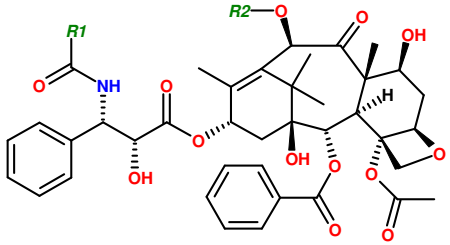


TOP2A-etopósido:
Wu et al.
Science 333, 459-462 (**2011**)

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

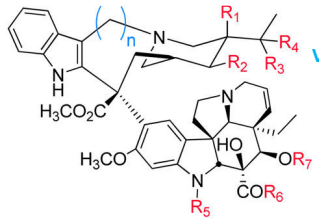
LA TUBULINA DE LOS MICROTÚBULOS COMO DIANA

TAXANOS



	R_1	R_2
Paclitaxel (*Taxol*)		CH_3-CO-
Docetaxel (*Taxotere*)		H-

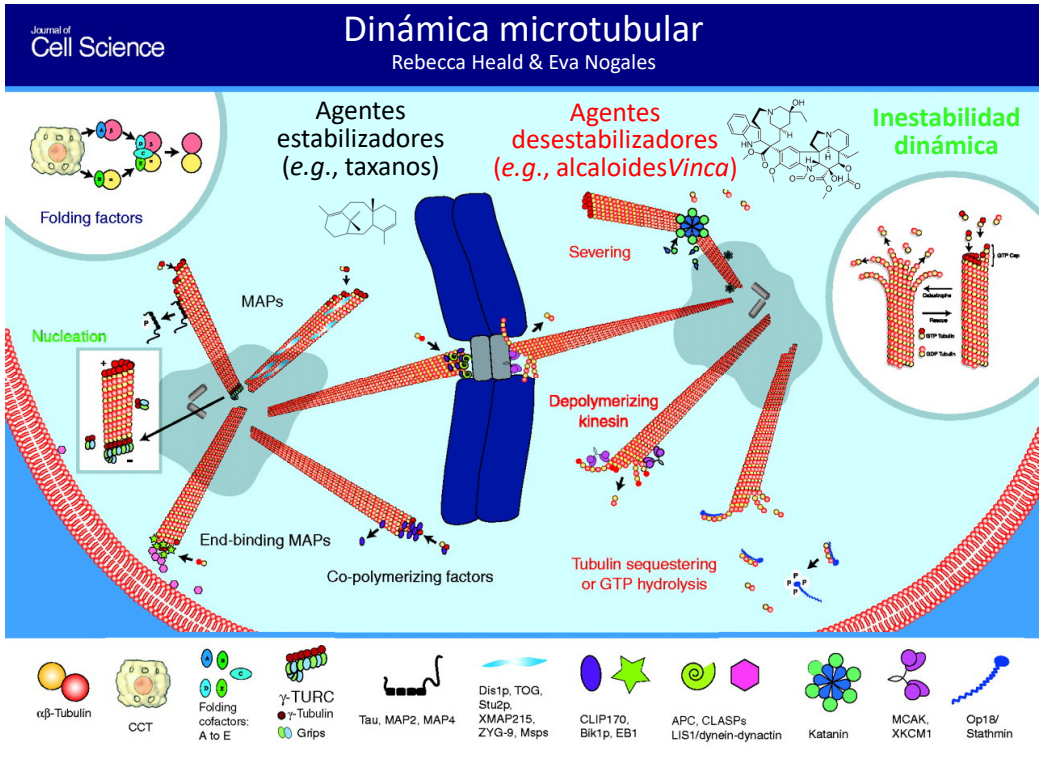
ALCALOIDES DE LA VINCA
(*Catharanthus roseus*)

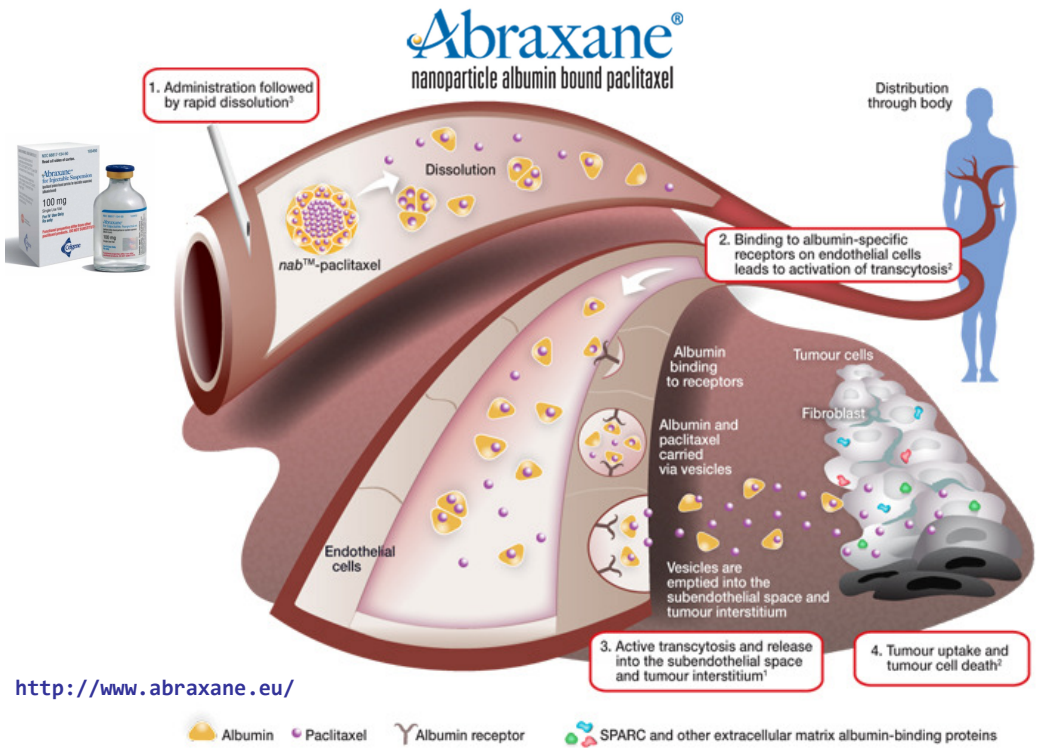


Velbenamina

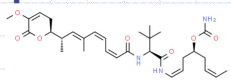
Vindolina

	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	-- Δ --		H	H	CH_3	OCH_3	$COCH_3$
VINFLUNINA	1	H	H	F	F	CH_3	OCH_3	$COCH_3$

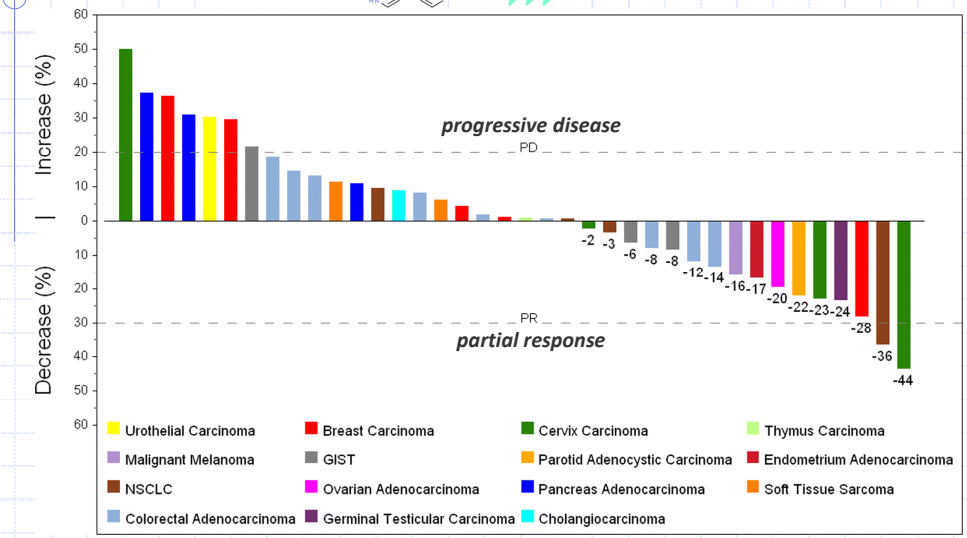




Estudio de fase I (*First-in-human*) del inhibidor de microtúbulos **plocabulina** en pacientes con tumores sólidos avanzados

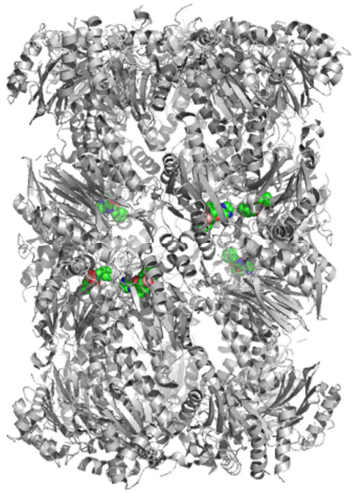


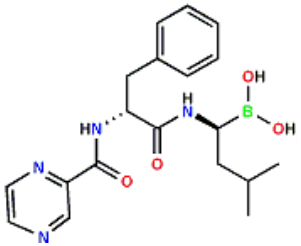
Pharma Mar



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:

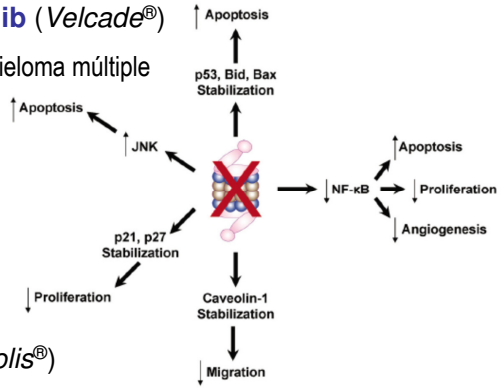




→ el ácido borónico forma un complejo con el hidroxilo de la treonina en el centro de actividad catalítica tipo quimiotripsina → *Inhibición reversible de la proteolisis*.

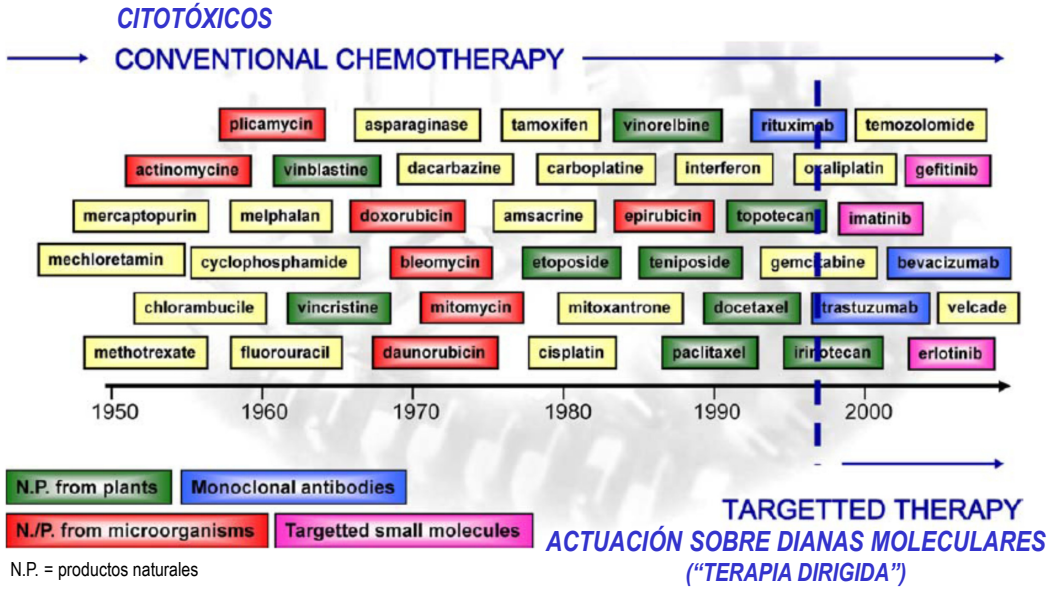
Bortezomib (*Velcade*®)

Indicación: mieloma múltiple



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

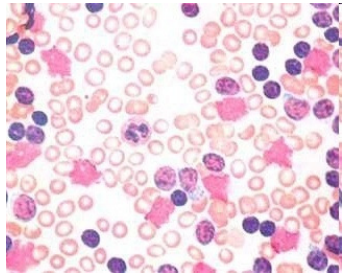
Quimioterapia del cáncer: evolución reciente desde los fármacos citotóxicos que dañan a células tanto tumorales como normales hacia agentes más específicos y aproximaciones inmunoterapéuticas (*e.g.*, anticuerpos monoclonales)

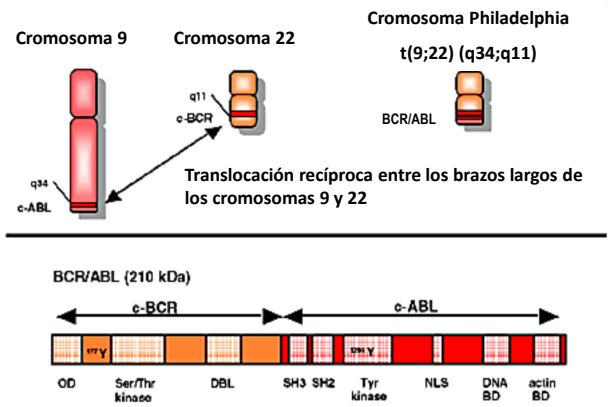


N.P. = productos naturales

Cromosoma PHILADELPHIA (Ph)

en glóbulos blancos de pacientes con
Leucemia Mieloide Crónica





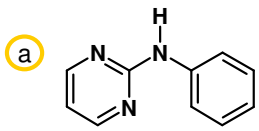
Actividad protein-kinasa de p210 Bcr-Abl NO REGULADA

↓

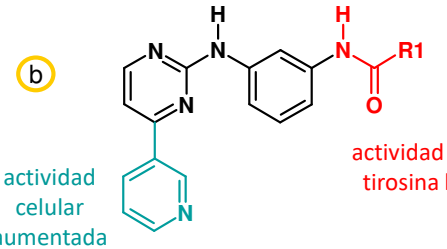
Crecimiento incontrolado

Glivec (STI571/ Imatinib): inhibidor competitivo con ATP de la Bcr-Abl

un fármaco antitumoral dirigido desarrollado racionalmente sobre una base estructural

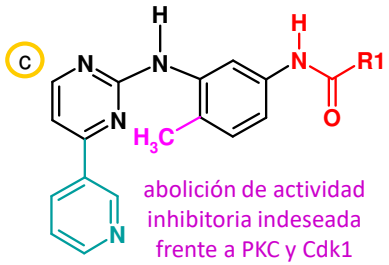


cabeza de serie

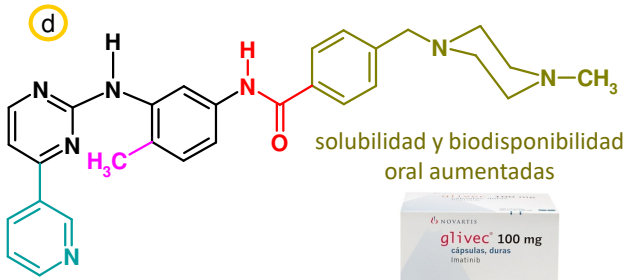


actividad celular aumentada

actividad frente a tirosina kinasas

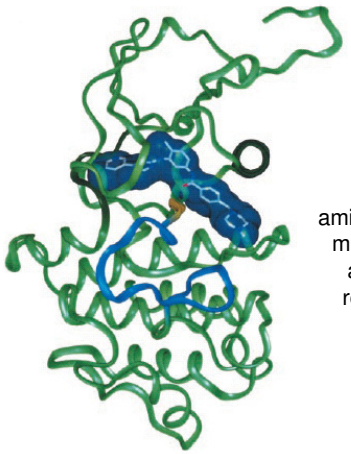


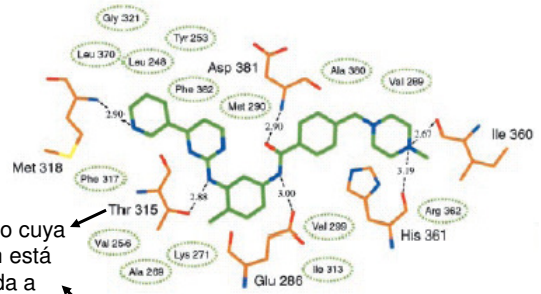
abolición de actividad inhibitoria indeseada frente a PKC y Cdk1 ("metilo bandera")



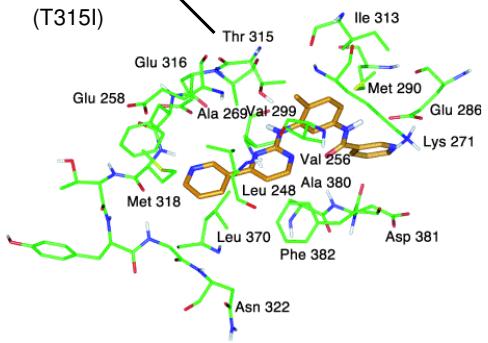
solubilidad y biodisponibilidad oral aumentadas

Interacciones entre **Imatinib** y el dominio kinasa de la Abl humana en su forma inactiva:



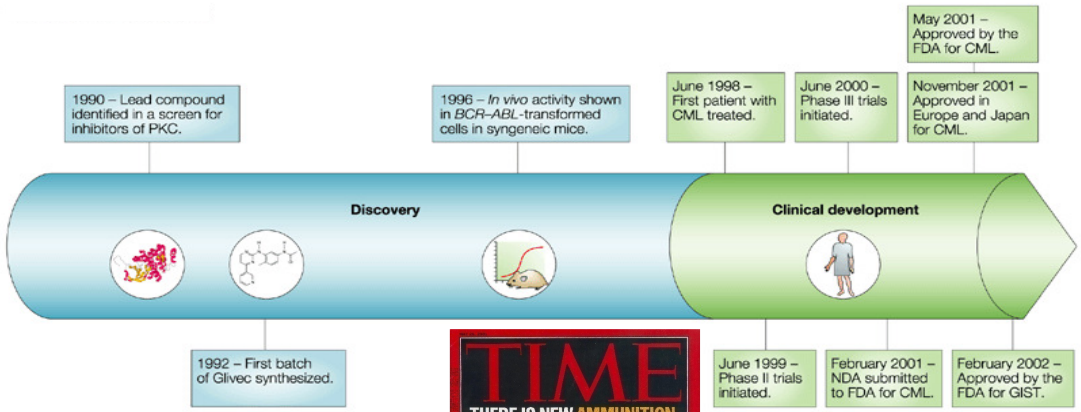


aminoácido cuya mutación está asociada a resistencias (T315I)

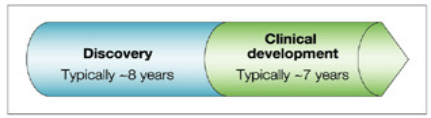


Activos frente a formas mutadas:
- Nilotinib (*Tasigna*)
- Dasatinib (*Sprycel*)

Hitos en el desarrollo de Glivec



Typical development timeline

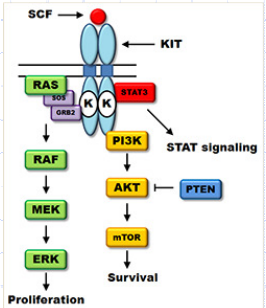


Nature Reviews | Drug Discovery

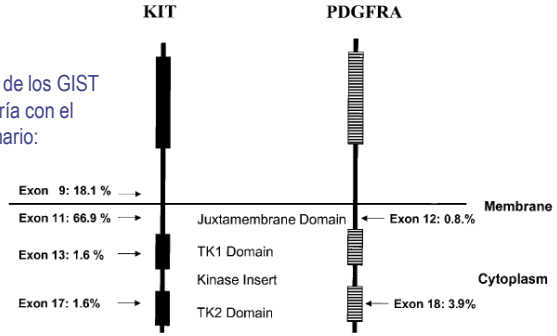
Beneficio añadido: actividad de imatinib en
- tumores del estroma gastrointestinal (GIST)
- síndrome hipereosinofílico

Presencia de mutaciones "ganancia de función" en los genes que codifican:
- 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.

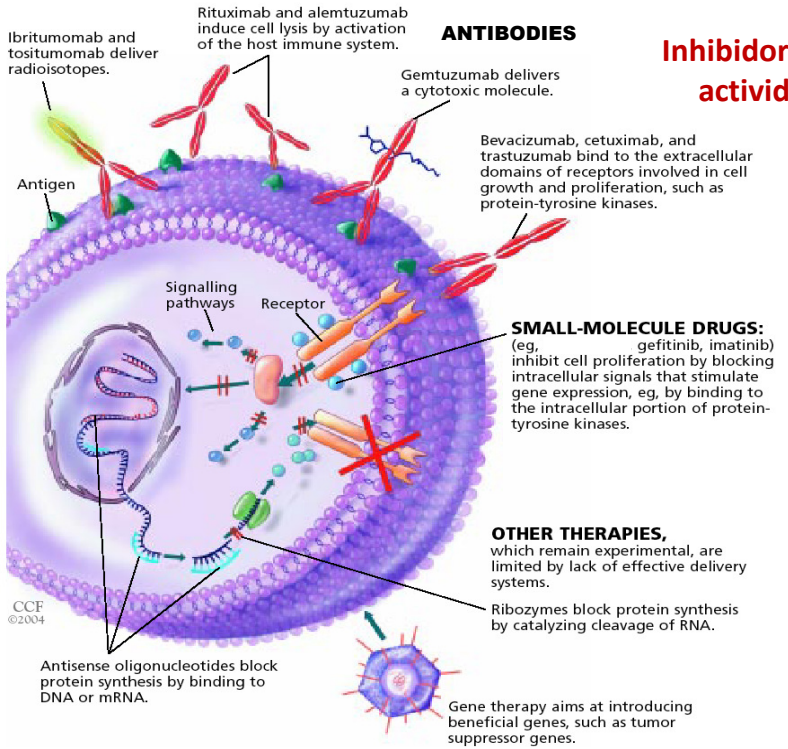


La respuesta de los GIST al imatinib varía con el genotipo primario:



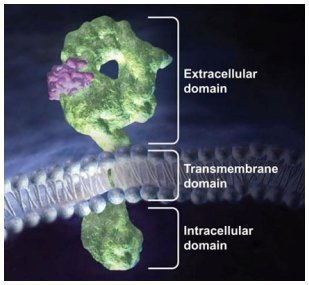
Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 23 (December 1), 2003: pp 4342-4349
DOI: 10.1200/JCO.2003.04.190

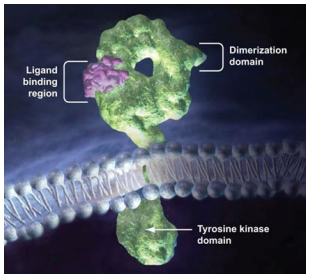
http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-imatinib-for-gastrointestinal-stromal-tumors



Inhibidores de receptores con actividad tirosina-kinasa

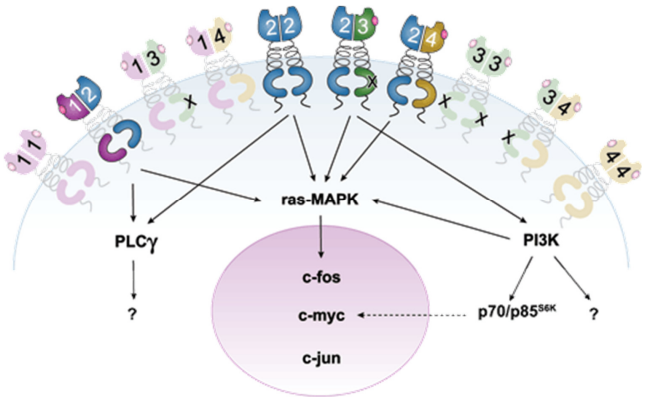
Receptores HER: activados inadecuadamente en muchos tipos de cáncer



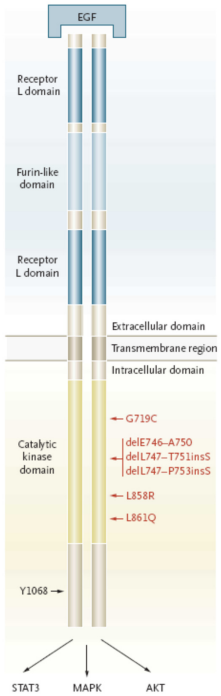


HER1, también conocido como receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o ErbB1
HER2, también conocido como ErbB2: bloqueado por **trastuzumab** (*Herceptin*)
HER3, también conocido como ErbB3
HER4

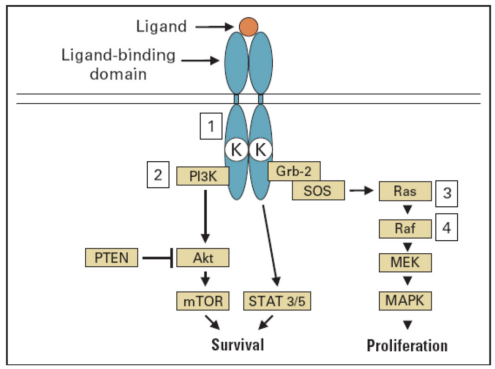
¡posible heterodimerización!

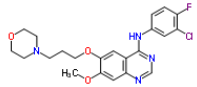


http://www.researchherpathways.com/researchherpath/index.m



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





EFGR:
- ❖ Gefitinib (*Iressa*)
- ❖ Erlotinib (*Tarceva*)

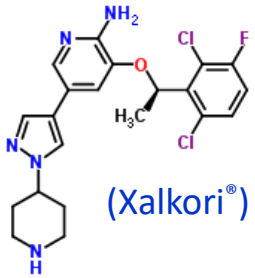
HER2:
- ❖ Lapatinib (*Tykerb*)

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



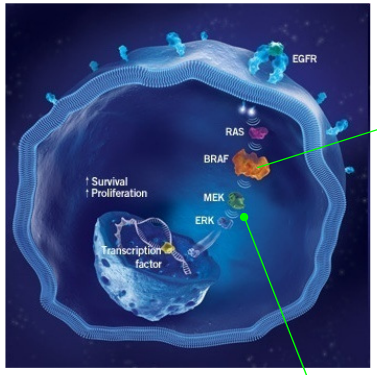
(Xalkori®)

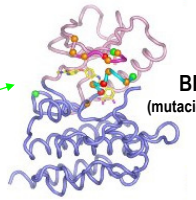
Derivado de aminopiridina que inhibe la actividad cinasa constitutiva de la proteína oncogénica **EML4-ALK** transcrita en algunos tumores (*e.g.*, 5% de carcinomas de pulmón no-microcíticos, NSCLC) como resultado de la fusión de los genes que codifican las proteínas **EML4** (miembro de la familia EMAP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

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

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

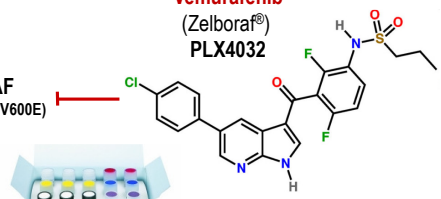
http://cen.acs.org/articles/90/i30/Diagnostics-Drugs-Pairings-Advance-Personalized.html

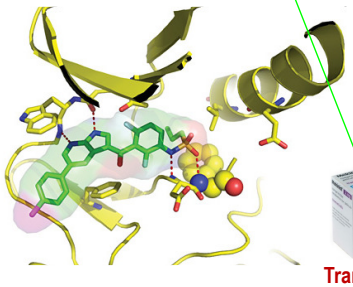




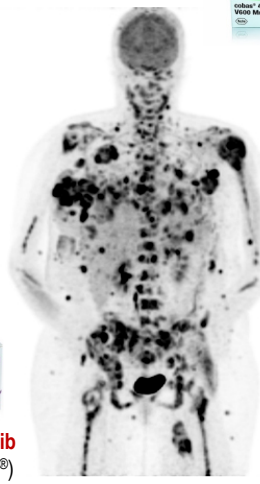
BRAF
(mutación V600E)

Vemurafenib
(Zelboraf®)
PLX4032



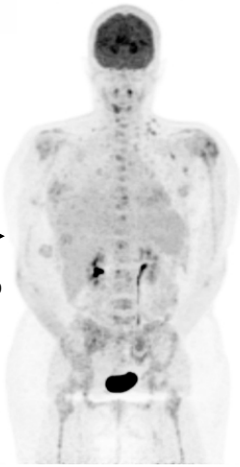


Trametinib
(Mekinist®)

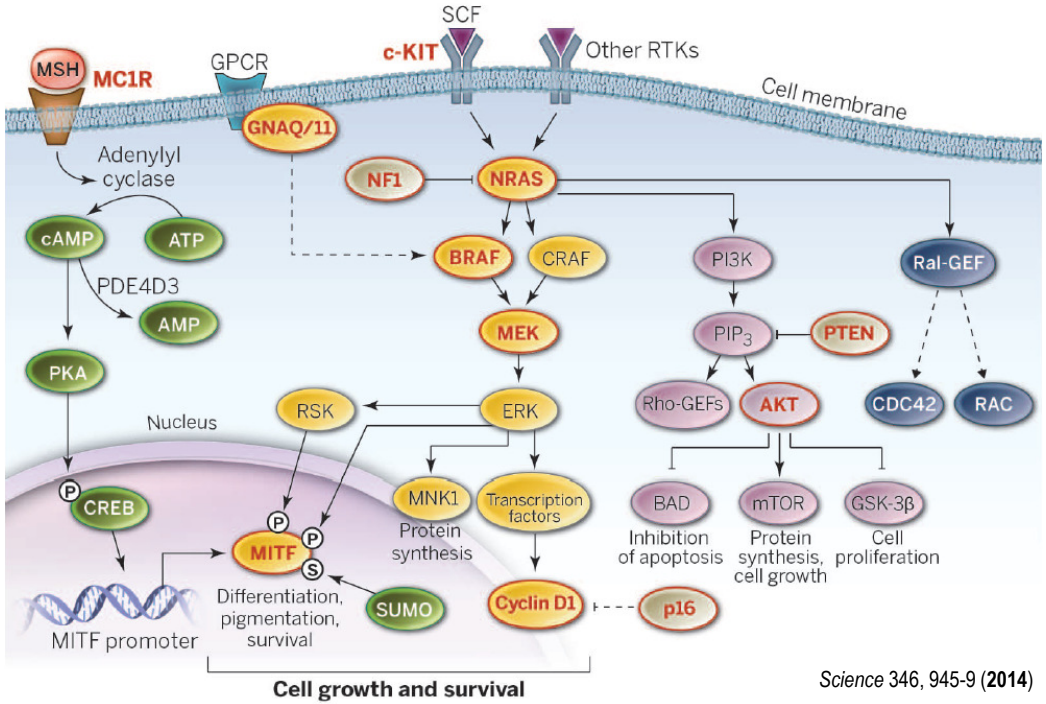


PLX4032
(15 días)
→
melanoma metastásico

Dabrafenib
(Tafinlar®)

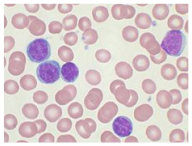


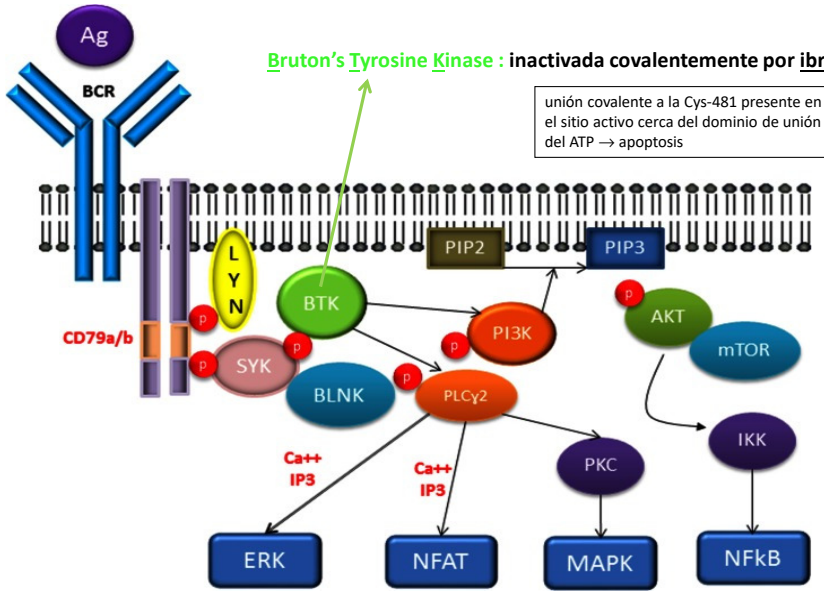
RUTAS DE SEÑALIZACIÓN EN MELANOMAS



Science 346, 945-9 (**2014**)

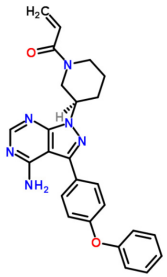
La ruta de señalización mediada por el receptor de membrana de las células B (*B-Cell Receptor, BCR*) está activada en los linfocitos CD5+ y CD23+ maduros de la **leucemia linfocítica crónica**





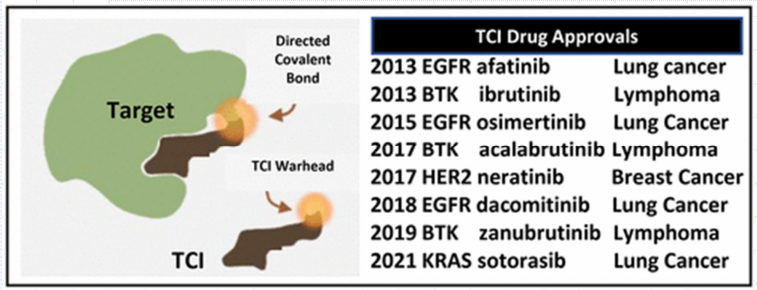
Bruton's Tyrosine Kinase : inactivada covalentemente por ibrutinib

unión covalente a la Cys-481 presente en el sitio activo cerca del dominio de unión del ATP → apoptosis

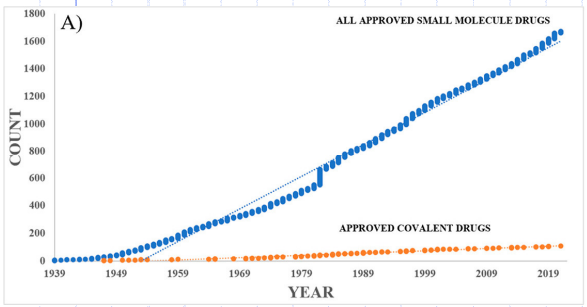


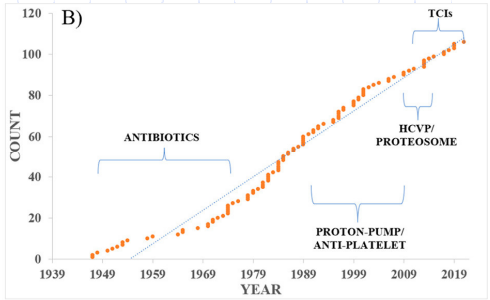
- Administración oral
- Alta potencia
- Buena tolerabilidad

Otros inhibidores covalentes dirigidos a kinasas



TCI Drug Approvals		
2013 EGFR	afatinib	Lung cancer
2013 BTK	ibrutinib	Lymphoma
2015 EGFR	osimertinib	Lung Cancer
2017 BTK	acalabrutinib	Lymphoma
2017 HER2	neratinib	Breast Cancer
2018 EGFR	dacomitinib	Lung Cancer
2019 BTK	zanubrutinib	Lymphoma
2021 KRAS	sotorasib	Lung Cancer

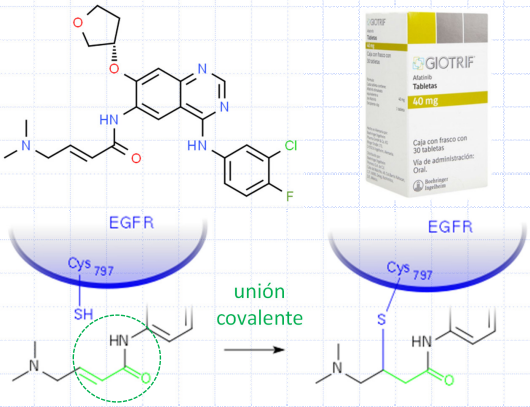


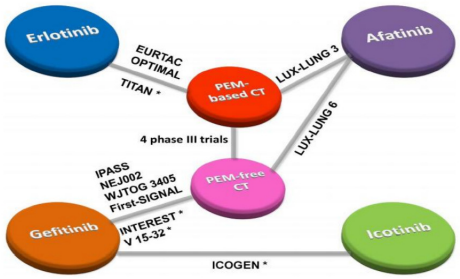


The Ascension of Targeted Covalent Inhibitors
Juswinder Singh
J. Med. Chem. 65, 8, 5886−5901 (**2022**)

Afatinib: "EGFR-TKI"

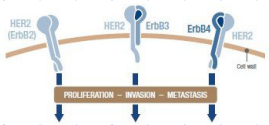
Inhibidor de la actividad **tirosina kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico** en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado





Inhibidor **irreversible** de la familia ErbB:

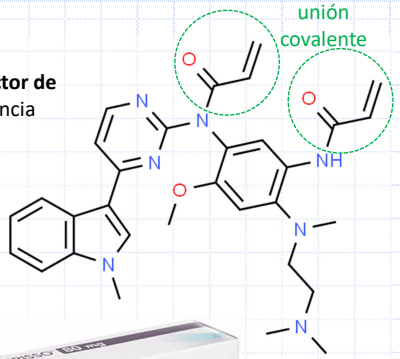
- EGFR (HER1, ErbB1)
- ErbB2 (HER2)
- ErbB4 (HER4)

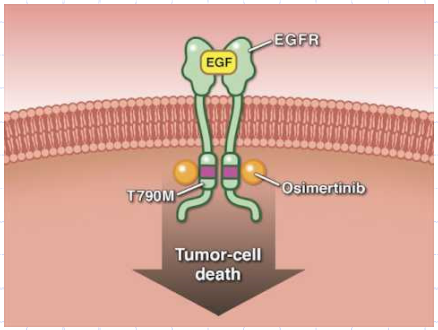


Disminuye la autotransfosforilación entre los dímeros ErbB y bloquea, por tanto, la actividad de diferentes vías de señalización intracelular relacionadas con el crecimiento y la supresión de la apoptosis celular → **reducción del tamaño tumoral**.

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



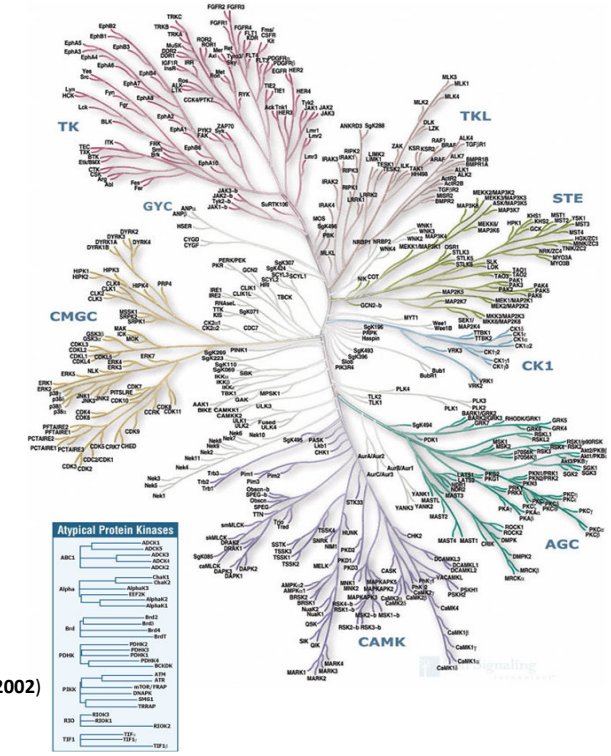


https://youtu.be/amEbIIwO1EM

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

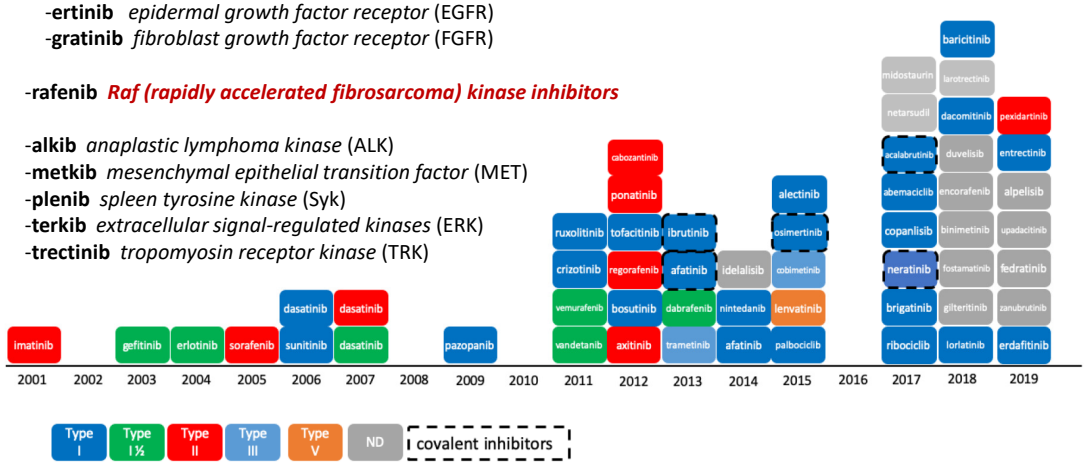
Crecimiento del número de inhibidores de proteína quinasas (*kinases*) aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) (2001-2019)

-**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

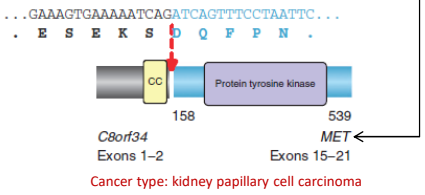
Nicolas Stransky[1], Ethan Cerami[1], Stefanie Schalm[1], Joseph L. Kim[1] & Christoph Lengauer[1]

The Cancer Genome Atlas — Understanding genomics to improve cancer care

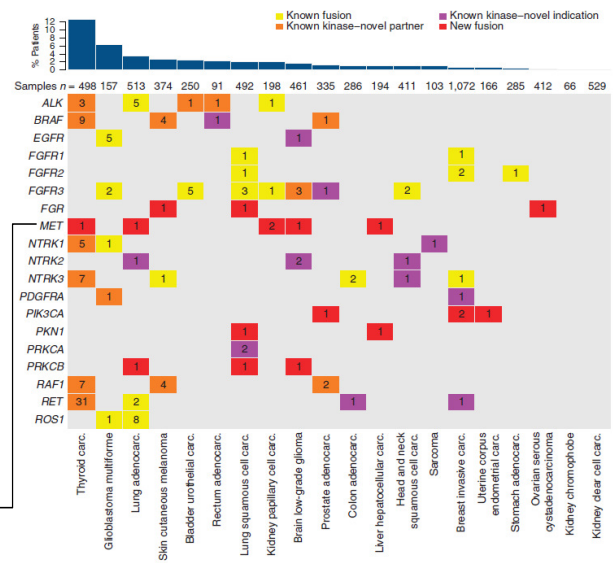
blueprint MEDICINES

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:

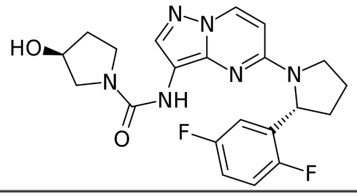
✓ kinase fusions that have been described previously in this particular indication;
✓ kinase fusions for which one or more partner genes are novel but the indication is not;
✓ a novel indication for a particular kinase fusion regardless of the identity of the partner gene;
✓ novel, recurrent kinase fusions.

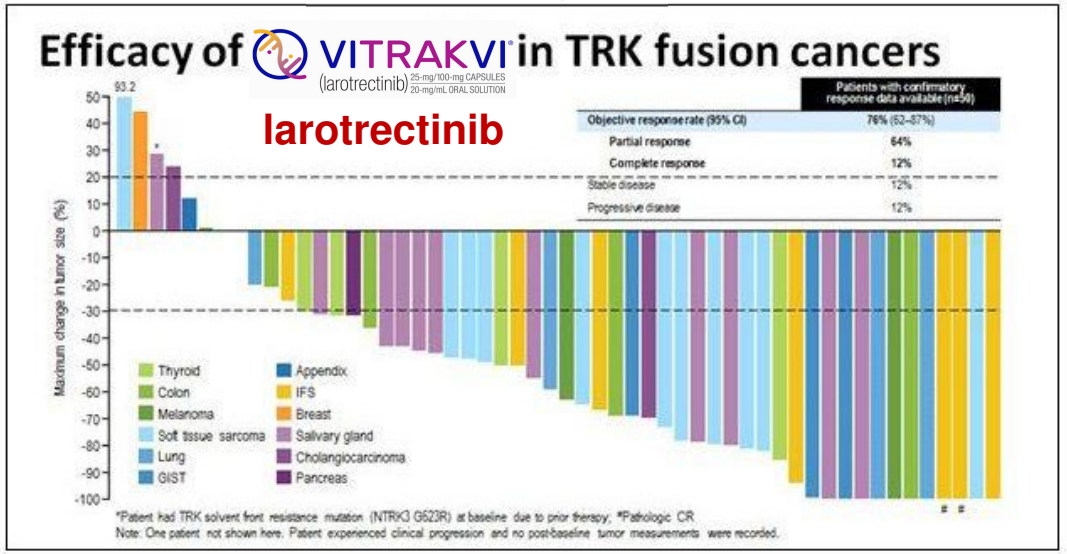


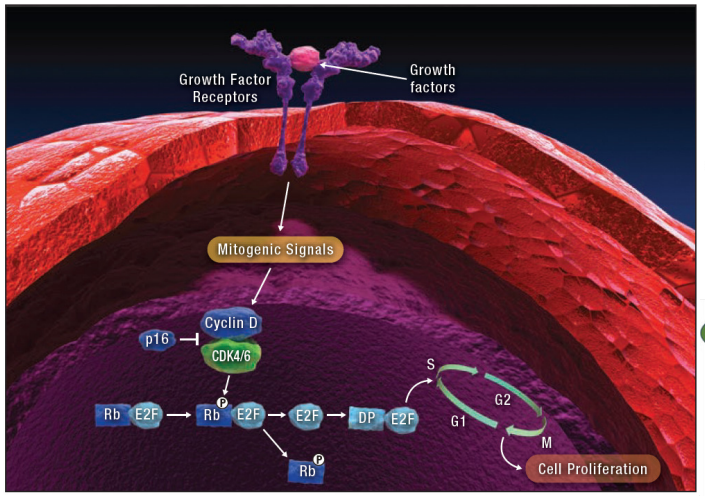
Cancer type: kidney papillary cell carcinoma

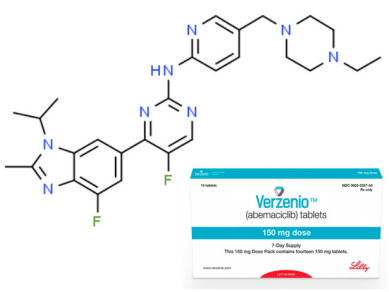


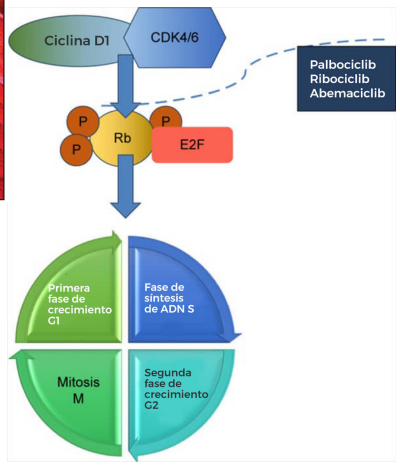
Un inhibidor de los receptores tropomiosina kinasa TrkA, TrkB y TrkC “agnóstico de tumores”











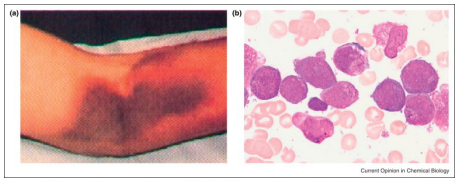
-ciclib *cyclin-dependent kinase inhibitors*

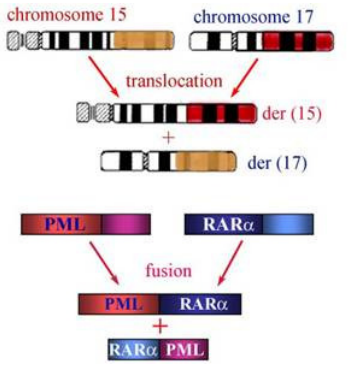
abemaciclib
atuveciclib
briciclib
dinaciclib
milciclib
palbociclib
ribociclib
riviciclib
roniciclib
seliciclib
trilaciclib
voruciclib

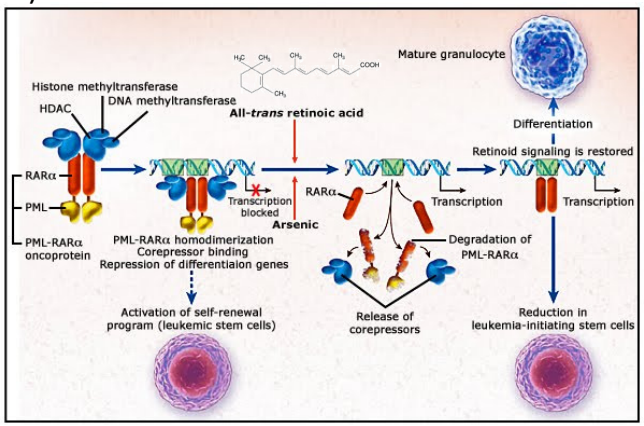
Inducción de la diferenciación

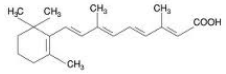
Leucemia promielocítica aguda:

90% supervivencia a los 5 años con (daunorubicina + citarabina) + (ATRA + As_2O_3)

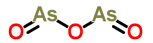








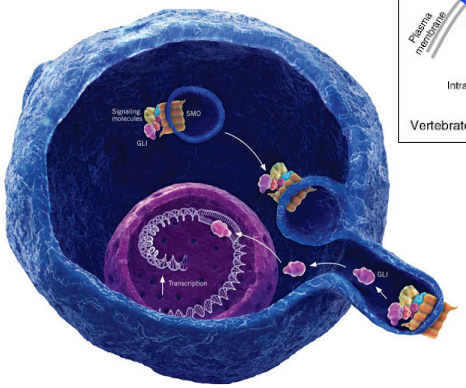
ATRA = ácido retinoico todo *trans*

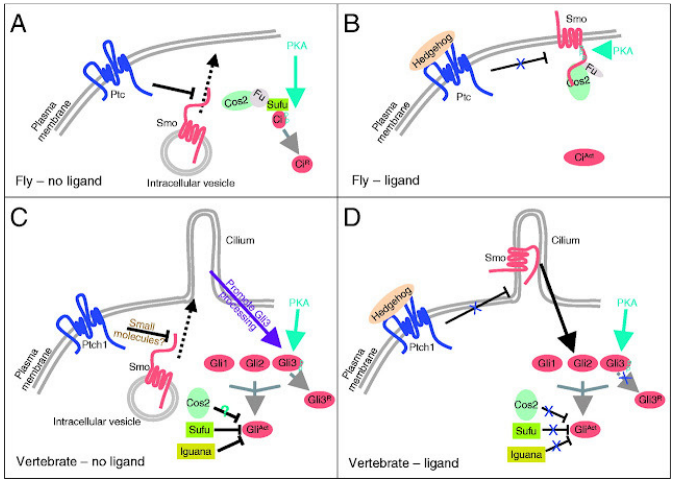


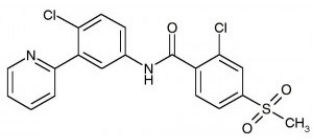
Trióxido de arsénico

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

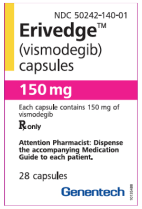
Tratamiento de carcinoma metastático de células basales (cáncer de piel)



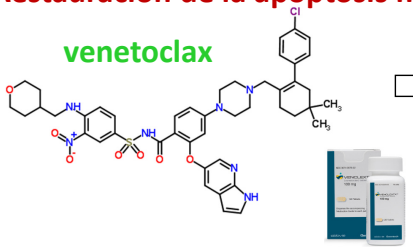


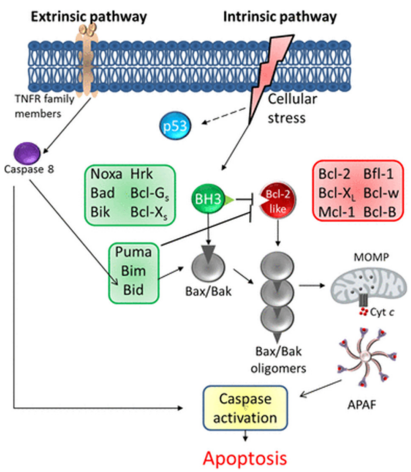


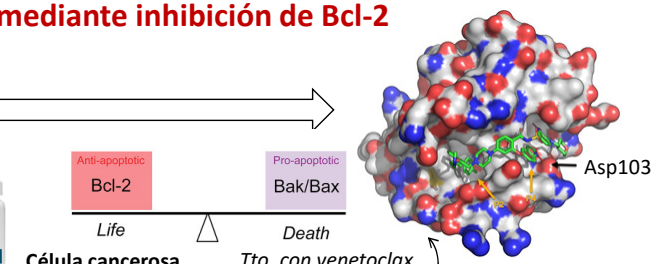
Seguidores: **sonidegib**, **glasdegib**



Restauración de la apoptosis mediante inhibición de Bcl-2



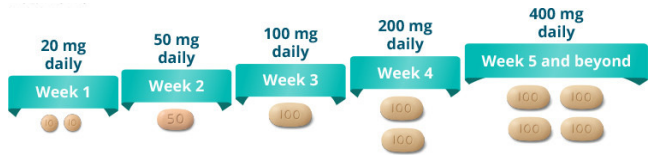


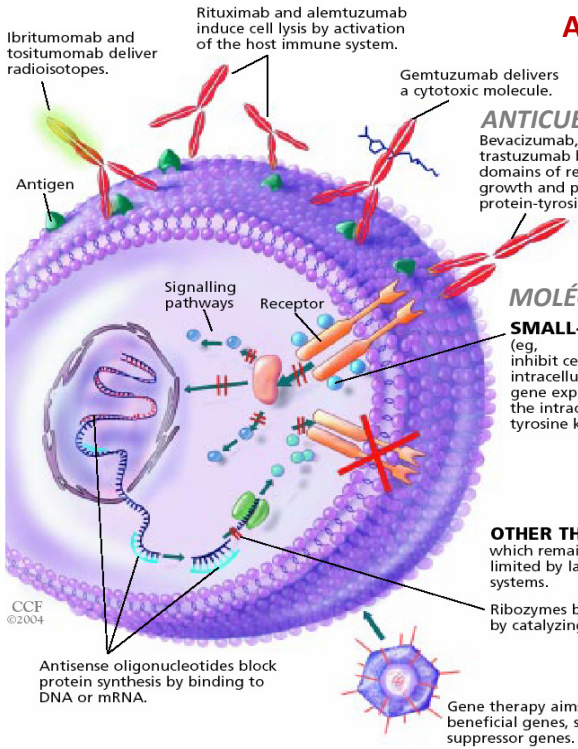


- Adicta a [Bcl-2] elevadas
- La célula se vuelve longeva
- Resistente a antitumorales

- **Bcl-2 inhibida**
- La célula cancerosa muere o responde al tratamiento con otros antitumorales

- La célula cancerosa muere





ANTICUERPOS frente a receptores de factores de crecimiento y otros mediadores

ANTICUERPOS

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

TERAPIAS DIRIGIDAS

MOLÉCULAS PEQUEÑAS

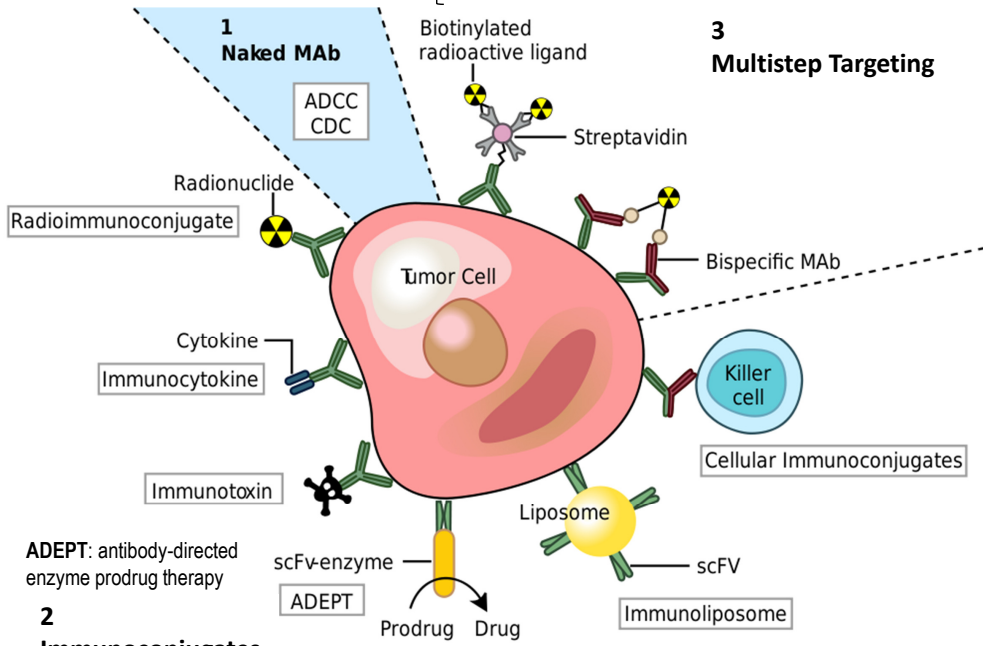
SMALL-MOLECULE DRUGS: (eg, gefitinib, imatinib) inhibit cell proliferation by blocking intracellular signals that stimulate gene expression, eg, by binding to the intracellular portion of protein-tyrosine kinases.

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

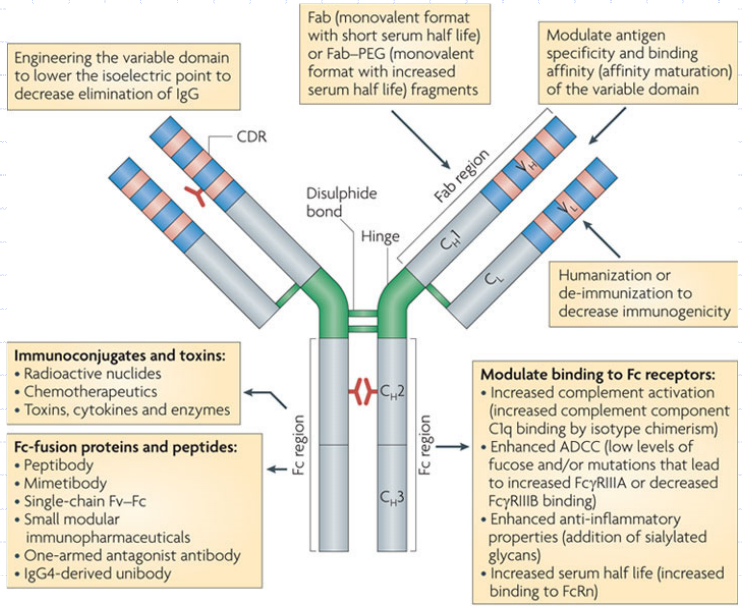
MOLÉCULAS PEQUEÑAS inhibidoras de:

- kinasas desreguladas
- dominios citosólicos de receptores catalíticos con actividad tirosina kinasa
- otras kinasas
- otras actividades

MAb: monoclonal antibody — **ADCC** = antibody-dependent cytotoxicity; **CDC** = complement-dependent cytotoxicity



Anticuerpos terapéuticos

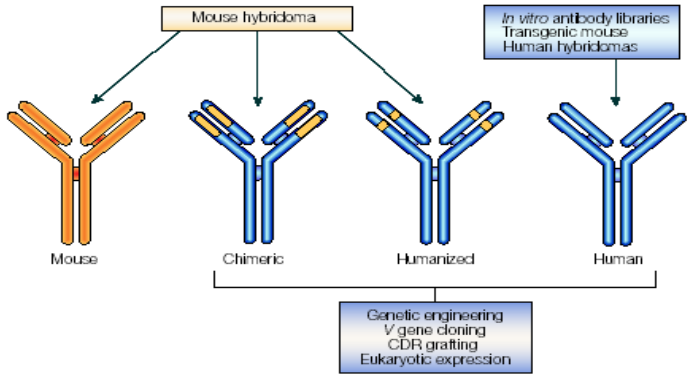


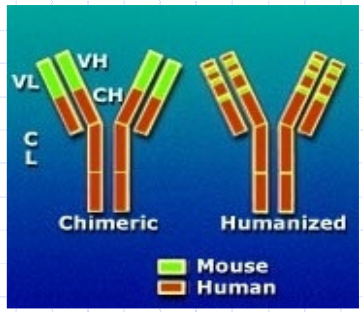
Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies.
Alain Beck, Thierry Wurch, Christian Bailly & Nathalie Corvaia
Nature Reviews Immunology 10, 345-352 (May **2010**)
doi:10.1038/nri2747

Ac monoclonales de ratón o murinos: vida media corta;
no provoca la respuesta de un Ac-humano;
se producen anticuerpos anti-Ac-ratón

Ac quimérico: región Fc humana + región Fv ratón;
se producen anticuerpos anti-Ac-quimera

Ac humanizado: región hipervariable (CDRs) ratón + Fv y Fc humanos.

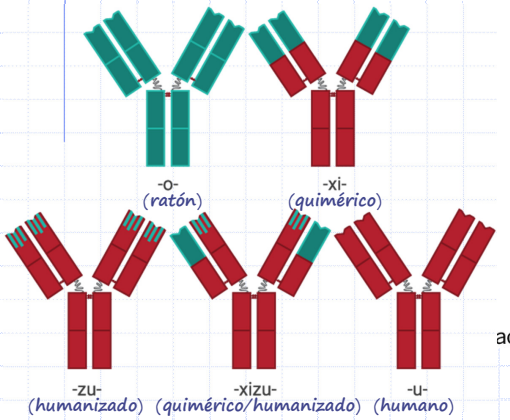




Sobre la sistemática actual para nombrar fármacos...

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

... y anticuerpos



eszopiclone
dextrorotatory, S-enantiomer — hypnotic/tranquilizer

oseltamivir
antiviral
neuraminidase inhibitor

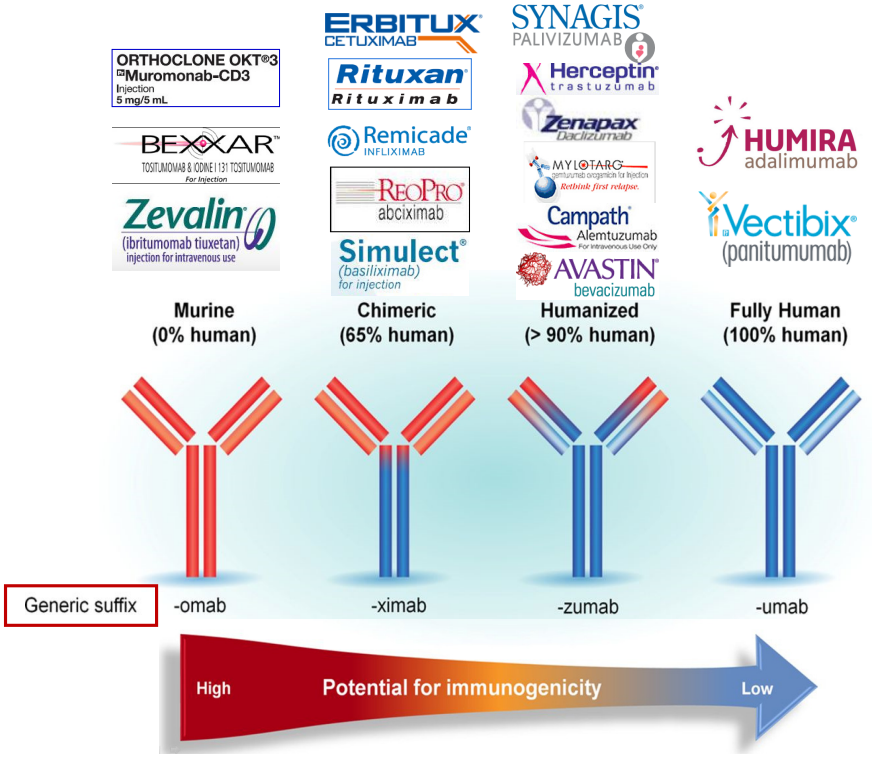
telaprevir
antiviral
serine protease inhibitor

trastuzumab
monoclonal antibody
targets a tumor — humanized monoclonal antibody

infliximab
monoclonal antibody
acts on immune system — chimeric monoclonal antibody

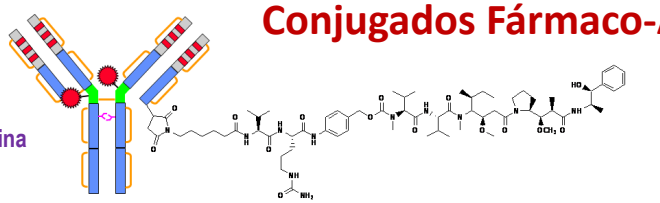
vemurafenib
V600E mutated B-Raf — tyrosine kinase inhibitor

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



Conjugados Fármaco-Anticuerpo (1/2)

Brentuximab vedotina

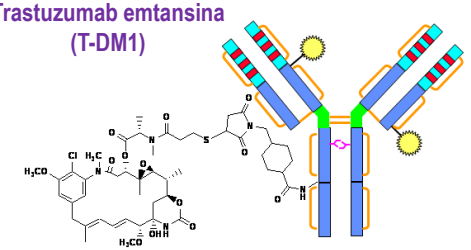


Brentuximab (chIgG1) -Cys-SH (Hinge)

Peptide linker -Cit-Val-

Auristatin E = (4 per IgG)

Trastuzumab emtansina (T-DM1)



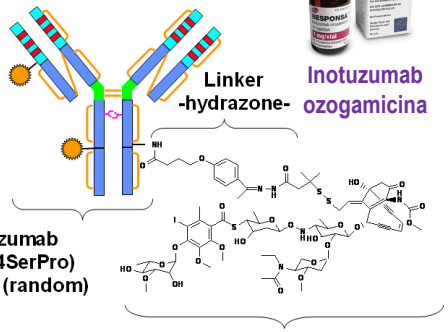
DM1 = (3 to 4 per IgG)

Linker -thioether-

Trastuzumab (HzIgG1) -LysNH$_2$ (random)

Gemtuzumab ozogamicina

Inotuzumab ozogamicina



Linker -hydrazone-

Inotuzumab (HzIgG4SerPro) -Lys-NH$_2$ (random)

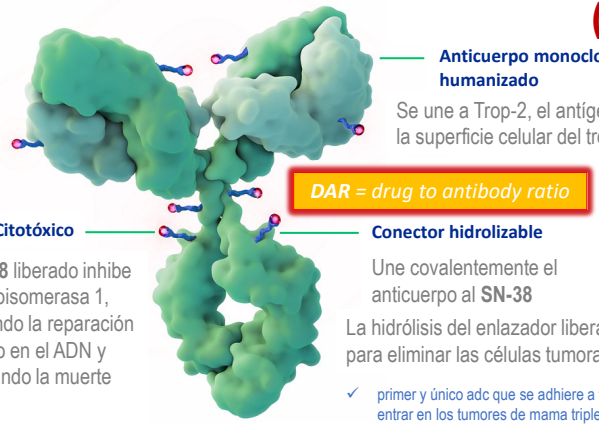
Calicheamycin = (2 to 3 per IgG)

GILEAD

Conjugados Fármaco-Anticuerpo (2/2)

Trodelvy, average DAR: 7.6

El **SN-38** liberado inhibe a la topoisomerasa 1, impidiendo la reparación del daño en el ADN y provocando la muerte celular



Anticuerpo monoclonal humanizado

Se une a Trop-2, el antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto

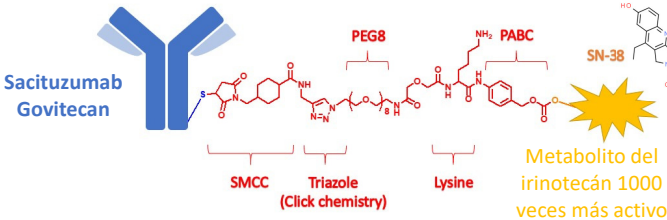
DAR = drug to antibody ratio

Citotóxico

Conector hidrolizable

Une covalentemente el anticuerpo al **SN-38**

La hidrólisis del enlazador libera el **SN-38** para eliminar las células tumorales



Metabolito del irinotecán 1000 veces más activo

- ✓ primer y único adc que se adhiere a trop-2 para entrar en los tumores de mama triple negativos
- ✓ se une al antígeno Trop-2 y libera y concentra un potente citotóxico en el tejido tumoral
- ✓ Trop-2 es una proteína de superficie altamente expresada por muchos cánceres, incluyendo aproximadamente el 90% de los tumores TNBC2.
- ✓ No es necesario realizar pruebas de biomarcadores Trop-2 para utilizar TRODELVY

"FDA Grants Accelerated Approval for Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-negative Breast Cancer", ADC Review (**2020**)

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

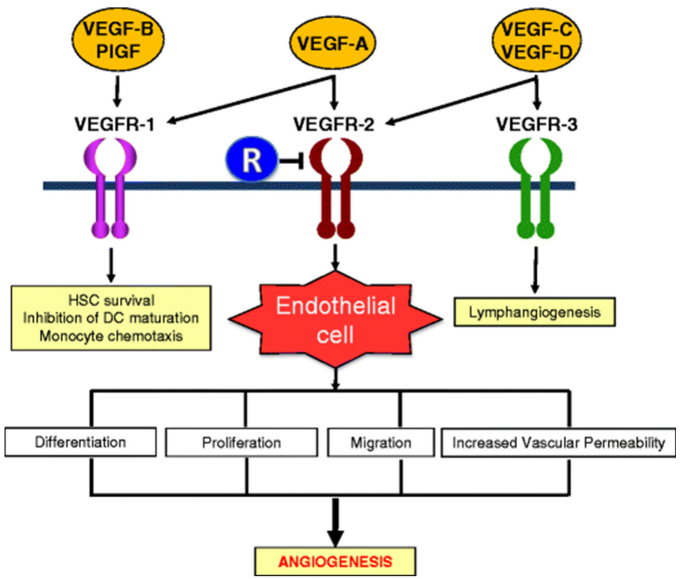
  Como agente único o combinado con paclitaxel.

- **Carcinoma metastático de pulmón no microcítico (NSCLC)**

  En combinación con docetaxel.

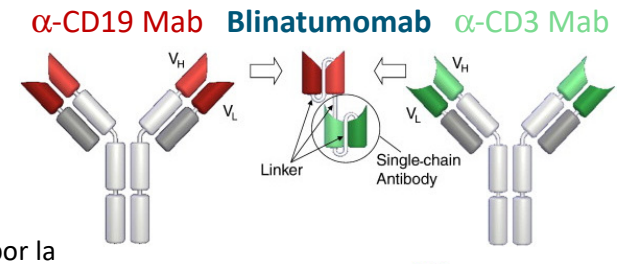
- **Carcinoma colorrectal metastático**

  En combinación con FOLFIRI (5-FU+ácido folínico + irinotecán).

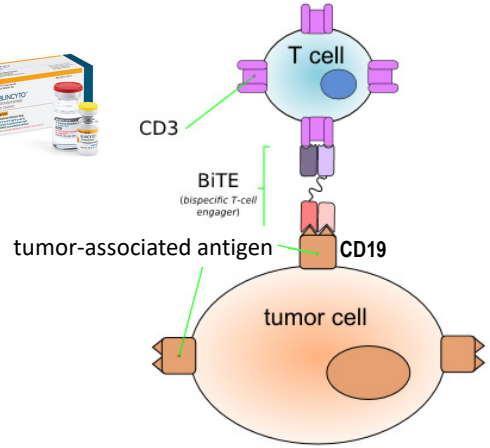


Inmunoterapia BiTE (*Bispecific T-cell Engager*)

BLINCYTO™ (blinatumomab) for injection



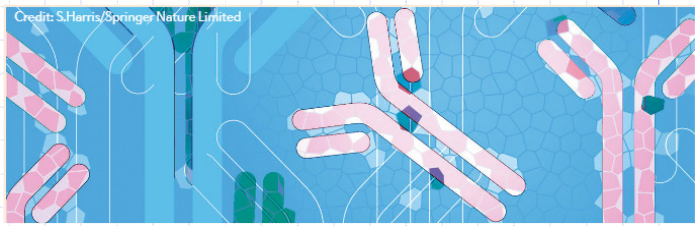
- Aprobado por la FDA en 2014, y por la EMA en 2017, para el tratamiento de **la leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B** con cromosoma Philadelphia negativo.
- Combina **dos sitios de unión en una misma molécula**: uno para el receptor CD3 de los linfocitos T y otro para el CD19 presente 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

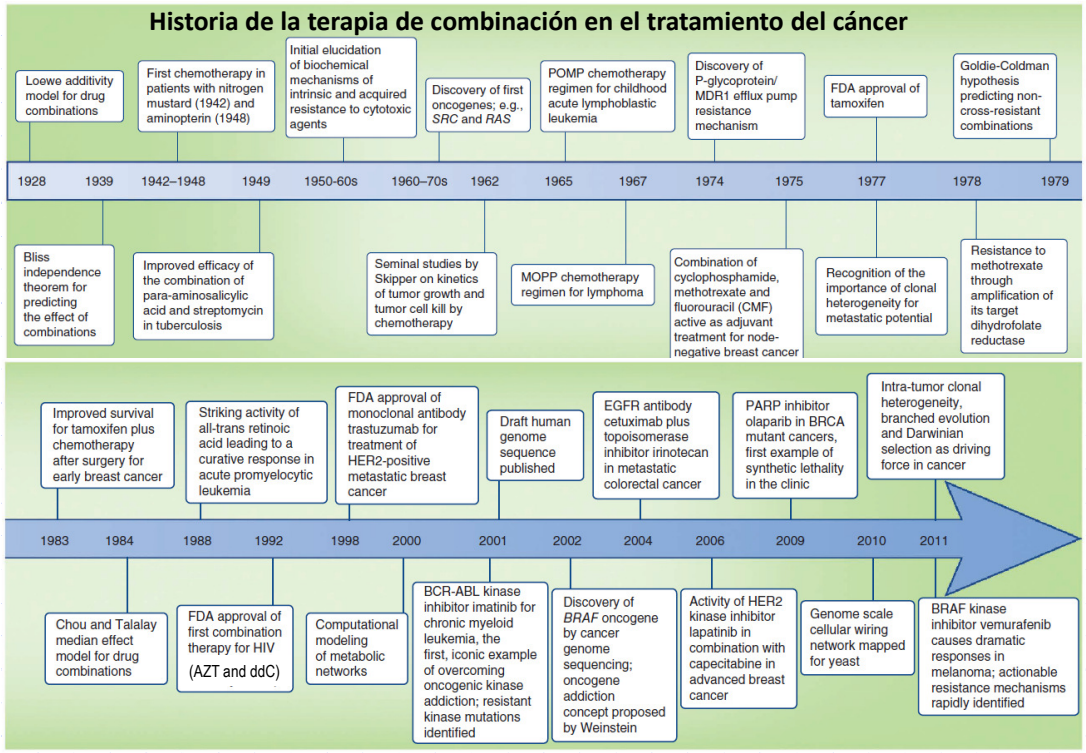
World Health Organization

WHO's International Non proprietary Names (INN) programme



Cuatro nuevos sufijos en las Denominaciones Comunes Internacionales:

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



EJEMPLOS DE REGÍMENES DE POLIQUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Enfermedad de Hodgkin

MOPP:
Mecloretamina (*MUSTARGEN*)
Vincristina (***O**NCOVIN*)
Procarbazina
Prednisona

ABVD:
Adriamicina
Bleomicina
Vinblastina
Dacarbazina (DTIC)

Linfoma no Hodgkin

CHOP:
Ciclofosfamida
Adriamicina (***H**idroxi*daunorubicina)
Vincristina (***O**NCOVIN*)
Prednisona

Leucemia linfocítica aguda

POMP:
6-mercaptopurina (***P**urinetol*)
Vincristina (***O**NCOVIN*)
Metotrexato
Prednisona

Mieloma múltiple

VMP(T):
Bortezomib (***V**ELCADE*)
Melfalán (*ALKERAN*)
Prednisona
Talidomida

Cáncer colorrectal metastático

Saltz/FOLFIRI:
5-FU / leucovorina + **IRI**notecán
FOLFOX:
5-FU / leucovorina + **OX**aliplatino
(**FOL**ínico)

Leucemia linfocítica crónica

FCR:
Fludarabina
Ciclofosfamida
Rituximab

Gliomas malignos

PCV:
Procarbazina
Lomustina (**C**CNU)
Vincristina

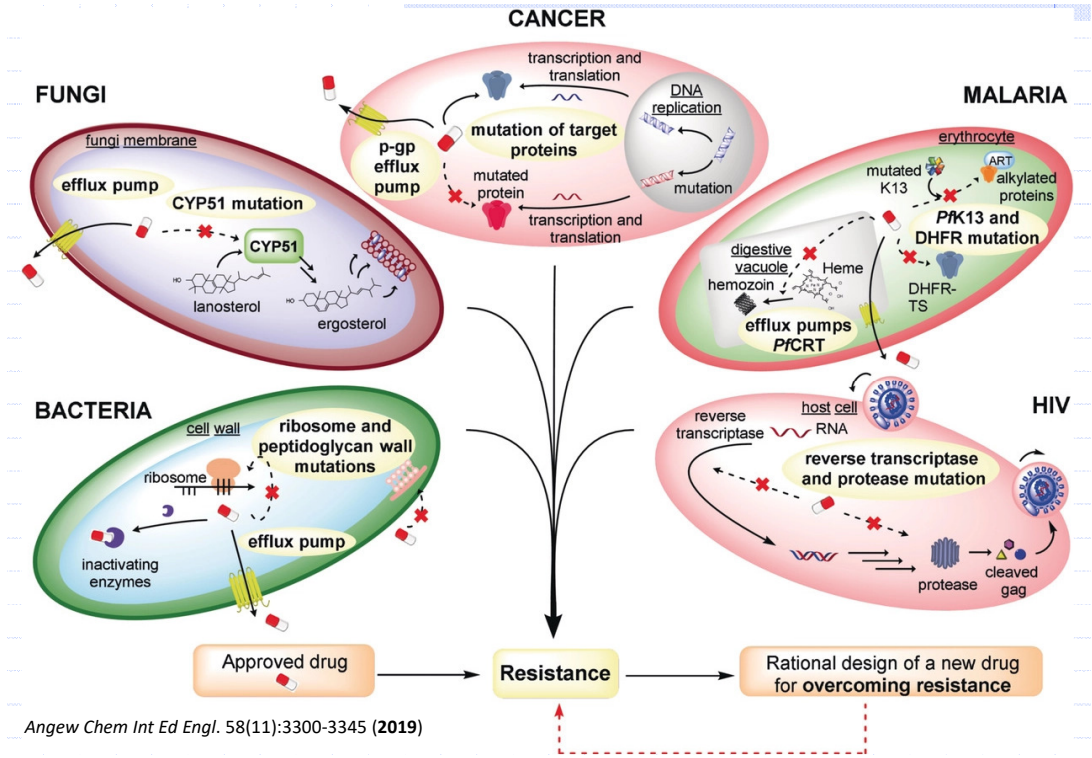
Cáncer testicular

BEP:
Bleomicina
Etopósido
cis**P**latino

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

Régimen de Quimioterapia	Coste Total del Tratamiento ($)
5FU / LV (5-flurouracilo + leucovorina)	1.028
IFL / **FOLFIRI** (5-flurouracilo / 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)*

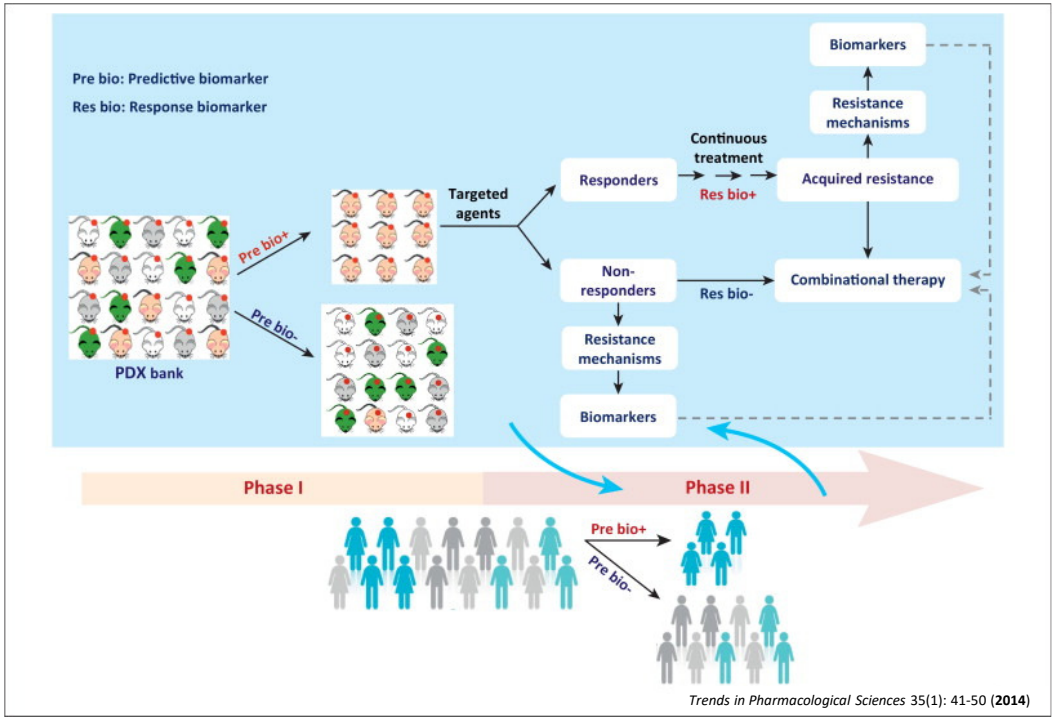


Angew Chem Int Ed Engl. 58(11):3300-3345 (**2019**)

Mecanismos de Resistencia de los Tumores a los Agentes Quimioterápicos

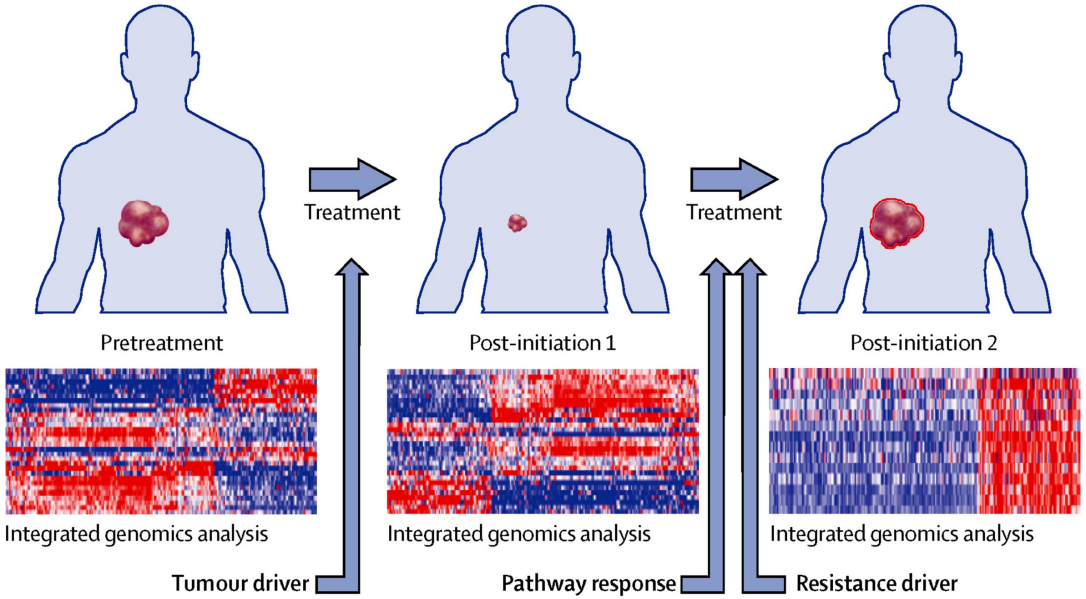
MECANISMO DE RESISTENCIA DEL TUMOR	EJEMPLOS
Mecanismos Farmacocinéticos	
Insuficiente acumulación de fármaco	
Captación insuficiente del fármaco	Metotrexato, doxorubicina
Expulsión del fármaco de la célula tumoral (fenotipo MDR)	Alcaloides de la vinca, etopósido, doxorubicina
Insuficiente distribución 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	
Sobreexpresión de citidina desaminasa	Ara-C → Ara-U (inactivo)
Sobreexpresión de fosfatasa alcalina	6-TG, 6-MP
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.



Trends in Pharmacological Sciences 35(1): 41-50 (**2014**)

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

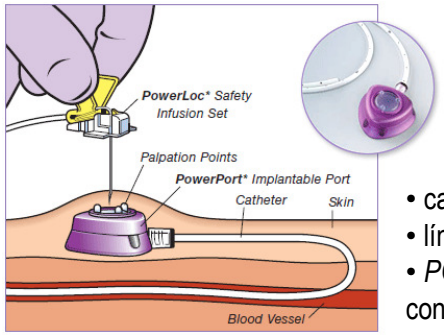


BIOMARCADORES DE UTILIDAD CLÍNICA ESTABLECIDA O POTENCIAL PARA GUIAR LA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

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

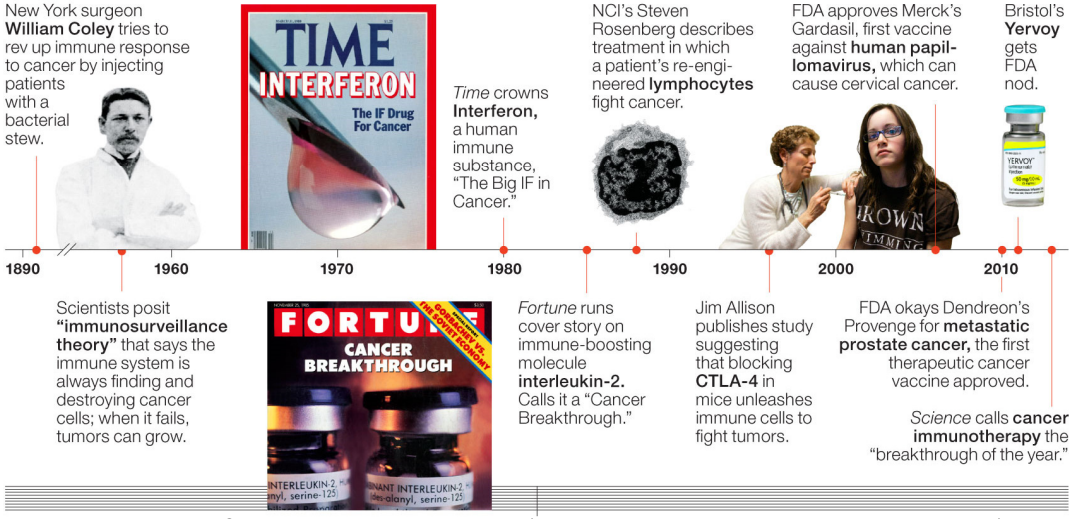
https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/chemotherapy/catheters-and-ports-cancer-treatment

http://www.mdanderson.es/el-cancer/vivir-con-el-cancer/guias-y-manuales-para-pacientes-enfermeria/informacion-para-pacientes-

INMUNOTERAPIA

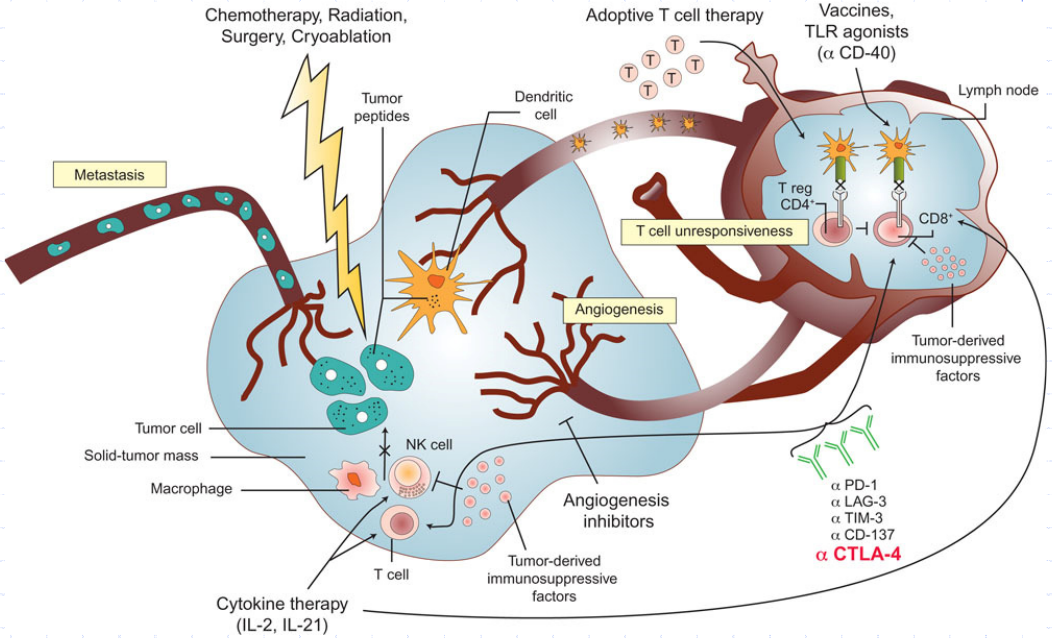
WAKING THE BODY'S DEFENDERS

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.



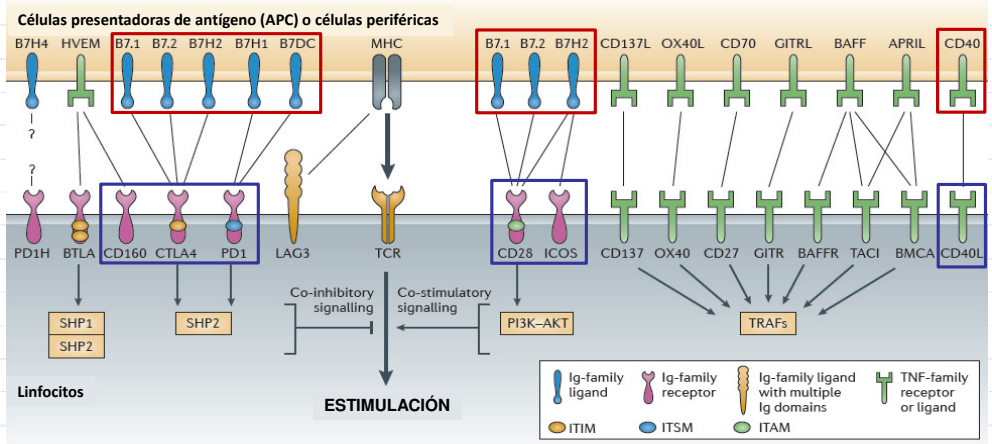
Documental : **IMMUNOTHERAPY** – THE BATTLE WITHIN (https://www.youtube.com/watch?v=2VEaCTi_0uQ)

Aproximaciones complementarias para superar la tolerancia inducida por el tumor



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)



Nature Rev. Drug. Discov. 12, 130-146 (**2013**)

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

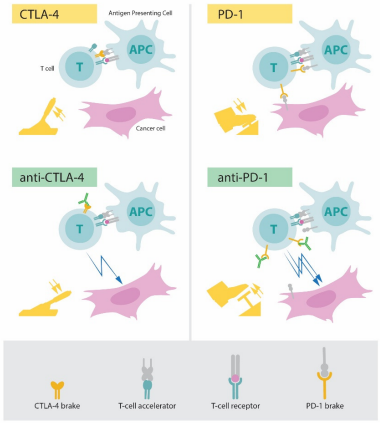
James P. Allison

Prize share: 1/2

© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud

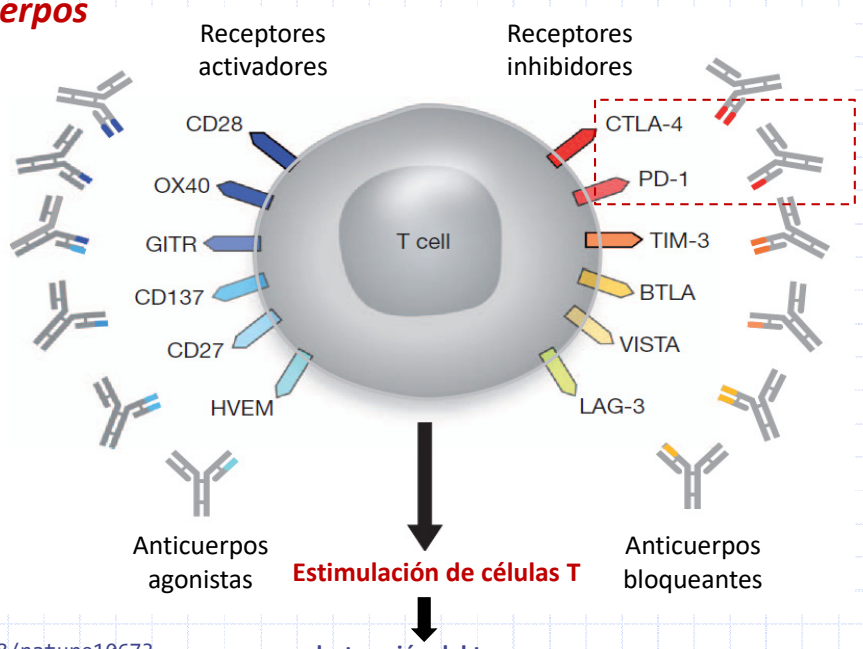
Tasuku Honjo

Prize share: 1/2



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

Dianas en las células T para terapia inmunoreguladora por anticuerpos

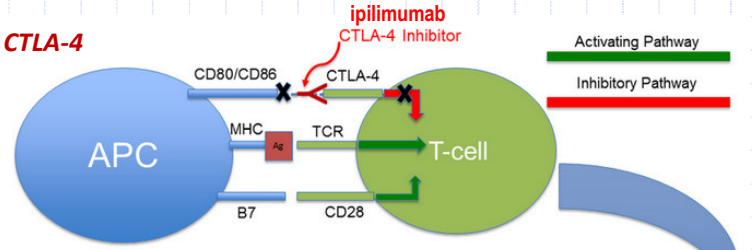


doi:10.1038/nature10673

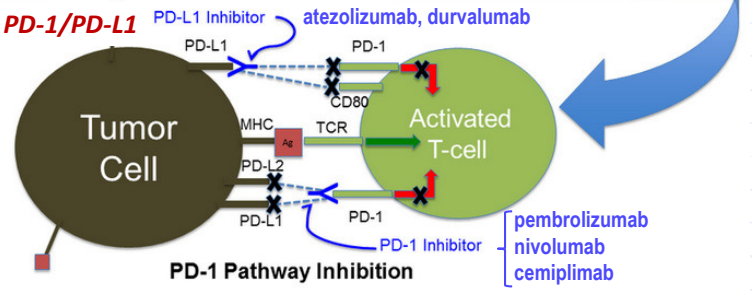
destrucción del tumor

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

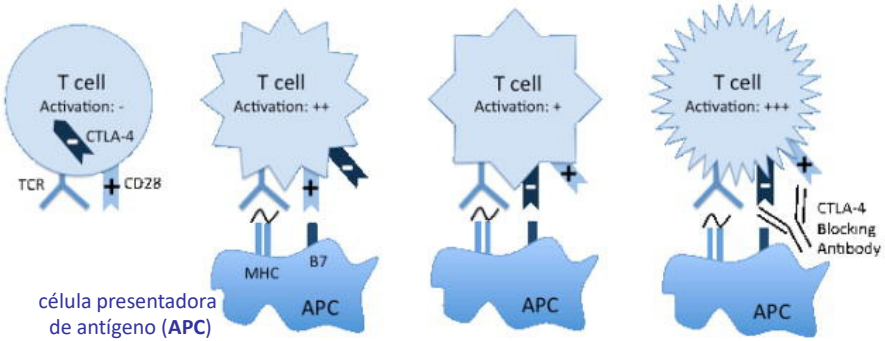
Inhibición ruta CTLA-4



Inhibición ruta PD-1/PD-L1



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



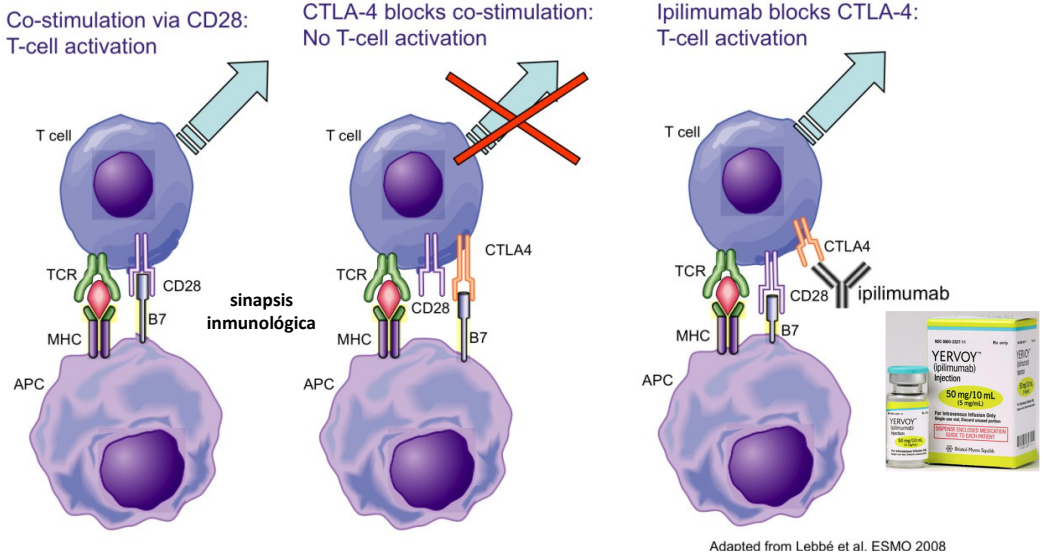
Las células T convencionales se activan al interactuar con MHC (señal 1) y B7 (señal 2).

- 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 MK, 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)

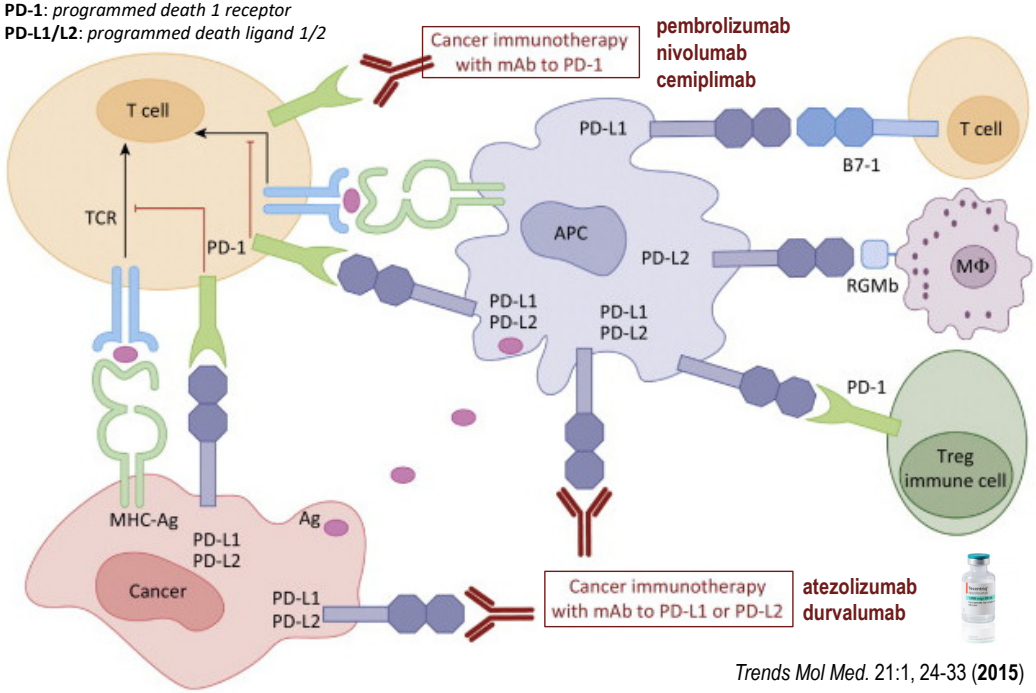


Adapted from Lebbé et al. ESMO 2008

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

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

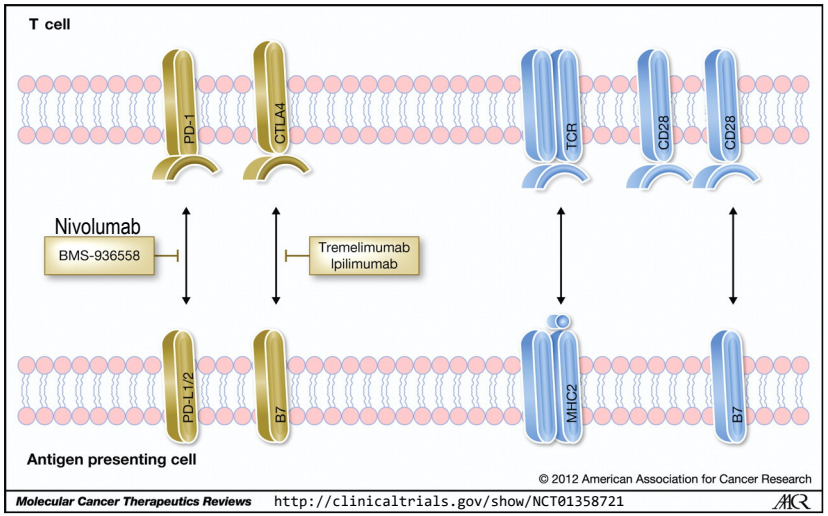
PD-1: *programmed death 1 receptor*
PD-L1/L2: *programmed death ligand 1/2*



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

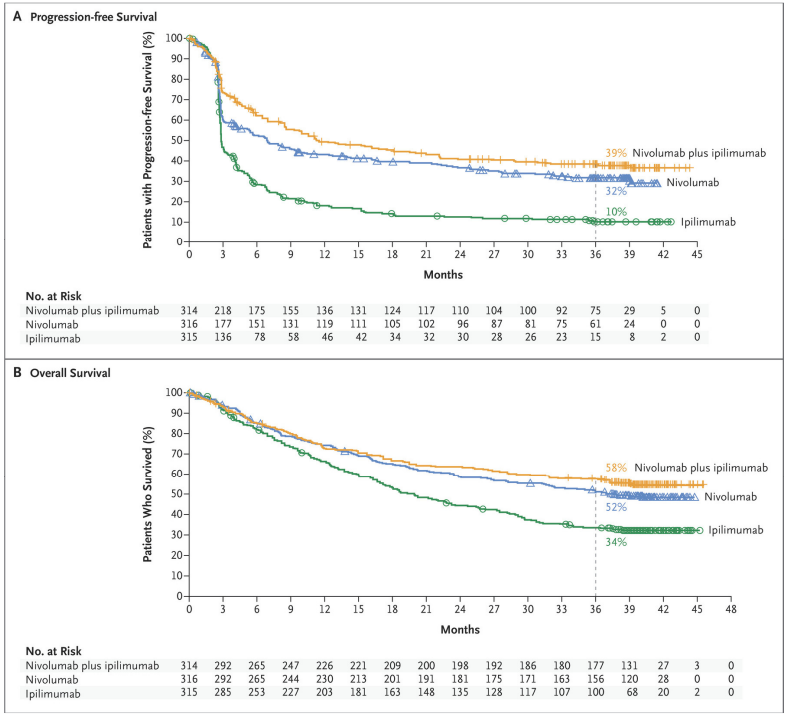
Nivolumab: IgG4 que neutraliza la proteína de muerte programada **PD-1** (*programmed death 1*), un receptor co-inhibidor expresado por células T activadas, cuya interacción con **PD-L1** permite a los tumores evadir su destrucción por parte del sistema inmune.

- melanoma av.,
- RCC,
- NSCLC,
- linfoma Hodgkin,
- CCECC,
- ca. urotelial
- etc.



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

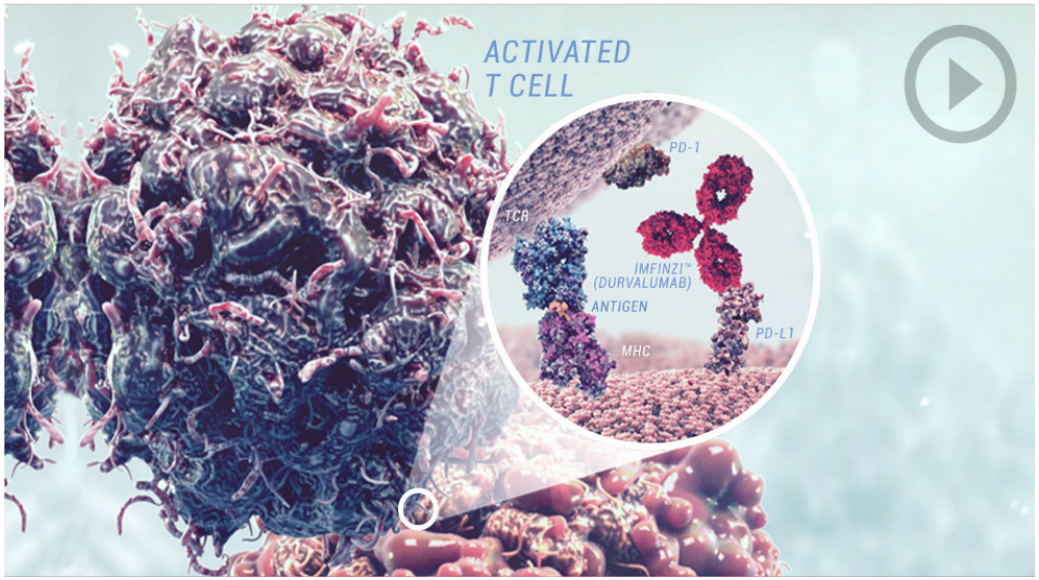
Estimaciones de supervivencia Kaplan–Meier en melanoma avanzado tratado con la combinación Nivolumab + Ipilimumab



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

IMFINZI™ durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

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

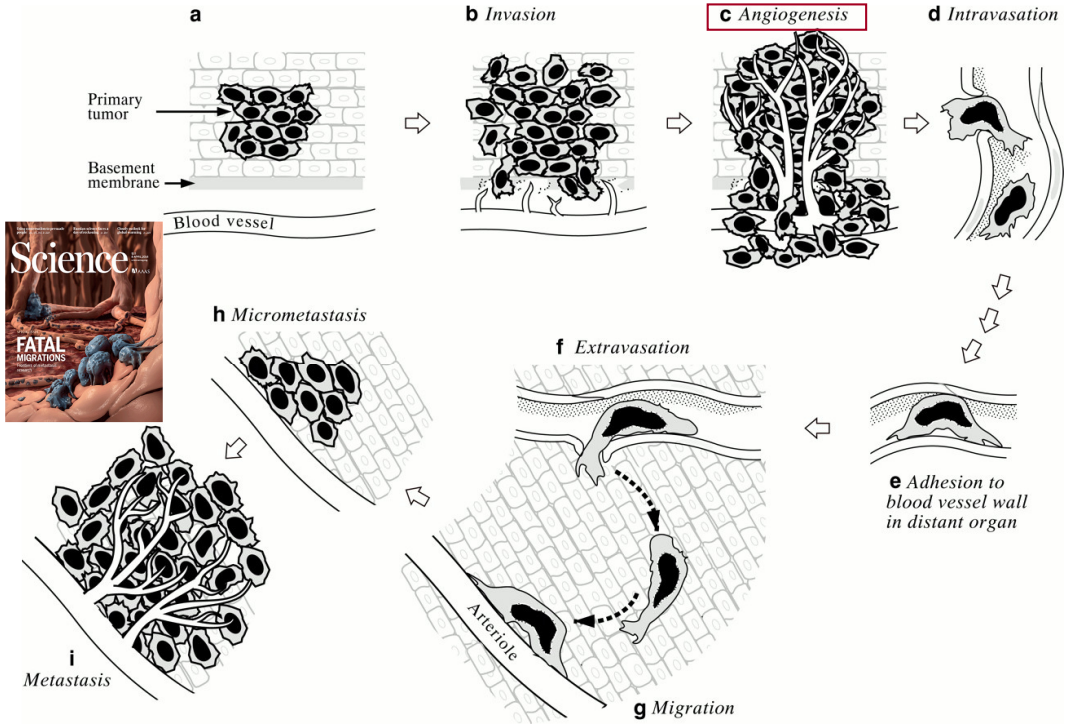
	Diana molecular	Indicaciones
Moléculas pequeñas		
Imatinib	BCR-ABL	LMC; tumores estroma g.i. (GIST); síndrome hipereosinofílico
Gefitinib	EGFR	carcinoma de pulmón no-microcítico (NSCL)
Cerlotinib	EGFR	NSCLC; cáncer pancreático
Lapatinib	EGFR, HER2	cáncer mama HER2+
Crizotinib	ALK, ROS, c-Met	NSCLC
Sunitinib	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.

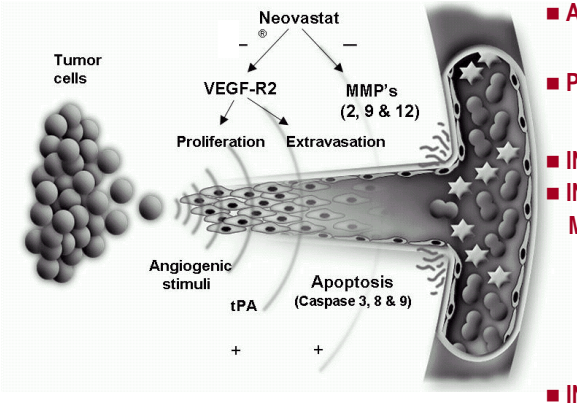
Name	Antigen	Format	Indications (Year of First Approval) [1]
Unconjugated Antibodies			
Atezolizumab	PD-L1	Humanized IgG1	Bladder, Non-small cell lung (**2016**), and Triple-negative breast (**2019**) cancers (**2019**)
Avelumab	PD-L1	Human IgG1	Urothelial Carcinoma (**2017**) and Merkel Cell Carcinoma (**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**)
Moxetumomab pasudotox	CD22	Mouse ADC	Hairy-cell leukemia (**2018**)
Ibritumomab tiuxetan	CD20	Mouse IgG1-^{90}Y or ^{111}In	Non-Hodgkin's lymphoma (**2002**)
Iodine (^{131}I) tositumomab	CD20	Mouse IgG2-^{131}I	Non-Hodgkin's lymphoma (**2003**)
Blinatumomab	CD19, CD3	Mouse BiTE	Acute lymphoblastic leukemia (**2014**)

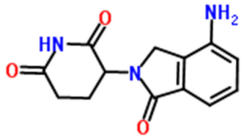
[1] Indications and year of first approval for each antibody were accessed using the FDA drug database [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/].
Ref.: Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies (Basel)* 9(3):34 (**2020**). doi: 10.3390/antib9030034. PMID: 32698317;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



FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS: "Tratamientos biológicos"

(muchos aún en desarrollo)



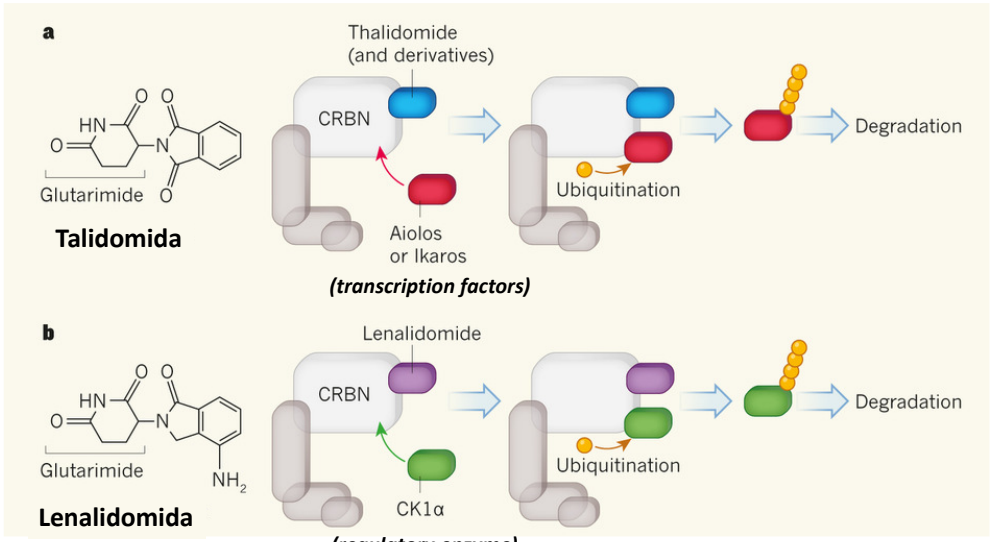


LENALIDOMIDA (mezcla racémica) utilizada en el tratamiento del mieloma múltiple y otros síndromes mielodisplásicos

- **ANTICUERPOS ANTI-VEGF** ✓
  - BEVACIZUMAB, RANIBIZUMAB
- **ANTICUERPOS ANTI-VEGFR2** ✓
  - RAMUCIRUMAB
- **PROTEÍNAS DE FUSIÓN QUE ATRAPAN VEGF** ✓
  - AFLIBERCEPT (receptor "señuelo" soluble)
- **INHIBIDORES ACTIVIDAD KINASA DE VEGF** ✓
- **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®*) ✓

TALIDOMIDA Y SUS DERIVADOS: Mecanismo de acción novedoso

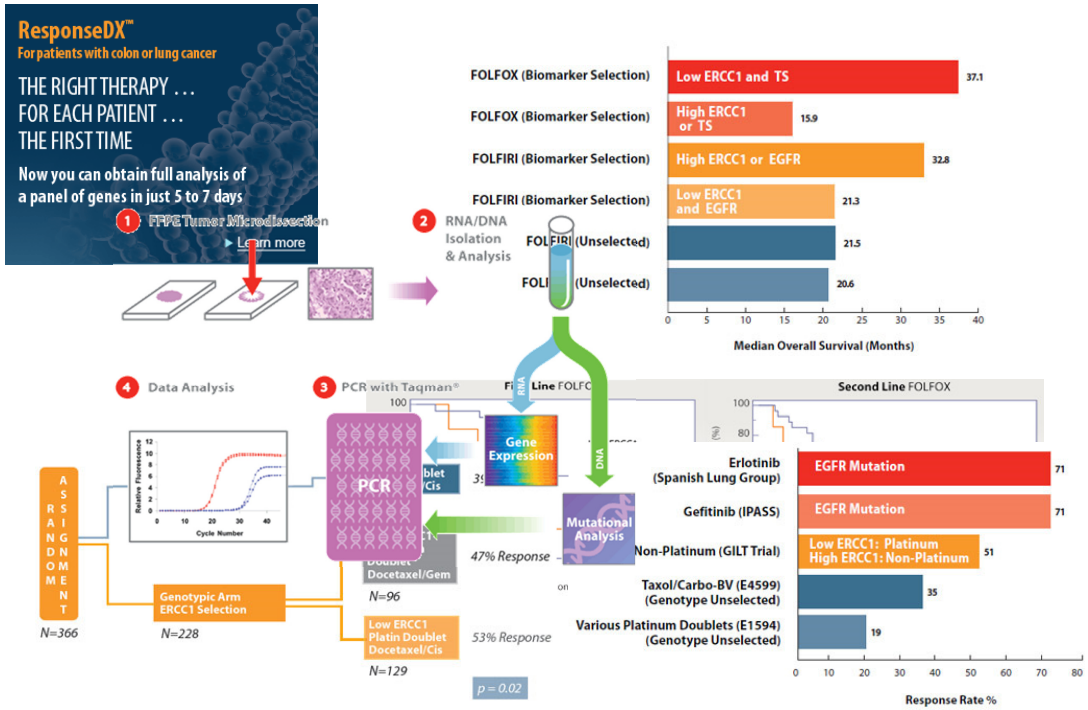
Confieren la especificidad de sustrato a la proteína Cereblon (**CRBN**), una subunidad de la E3 ubiquitina ligasa → **degradación selectiva de dianas específicas**



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

INDICACIONES PRIMARIAS DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

1. Agentes alquilantes.	
Mecloretamina (*Mustargen*)	Enfermedad de Hodgkin diseminada (dentro del régimen MOPP) y otros linfomas, tumores sólidos
Melfalán (= l-sarcolisina)	Mieloma múltiple (tratamiento paliativo)
Clorambucilo (*Leukeran*)	Leucemia linfocítica crónica (tratamiento paliativo)
Ciclofosfamida (*Genoxal*) e ifosfamida	Diversos cánceres sólidos y hematológicos
Busulfano	Leucemia mielógena crónica (tratamiento paliativo)
Carmustina y lomustina / Fotemustina	Tumores SNC / Melanoma metastático
Temozolomida	Astrocitoma; glioblastoma multiforme
Estreptozotocina	Tumores pancreáticos malignos
Dacarbazina	Melanoma metastásico (tratamiento paliativo)
2. Antimetabolitos.	
Metotrexato	Leucemia linfocítica aguda, coriocarcinoma, carcinomas de cabeza y cuello, sarcoma osteogénico (altas dosis)...
5-fluorouracilo y ftorafur (=tegafur)	Tumores sólidos de crecimiento lento (colon, mama, ovario, estómago, páncreas...)
Citarabina (Ara-C)	Leucemia mielógena aguda (+ daunorrubicina + tioguanina)
6-Mercaptopurina	Leucemia linfocítica aguda (mantenimiento de la remisión)
6-Tioguanina	Leucemia mielocítica aguda (+ citarabina + daunorrubicina)
3. Antibióticos.	
Dactinomicina (=actinomicina D)	Coriocarcinoma gestacional (+ metotrexato), tumor de Wilms (+ cirugía + vincristina), sarcomas de tejidos blandos
Daunomicina (=daunorubicina)	Leucemia mielocítica aguda (+ ara-C)
Adriamicina (=doxorubicina)	Enfermedad de Hodgkin (régimen ABVD), leucemia linfocítica aguda, diversos carcinomas y sarcomas
Bleomicina	Cáncer testicular (+ vinblastina + cisplatino), enfermedad de Hodgkin (régimen ABVD)
Mitramicina (=plicamicina)	Osteosarcomas
Mitomicina	Tumores sólidos
4. Derivados de plantas.	
Vincristina (*Oncovin*)	Leucemia linfoblástica aguda infantil (+prednisona), enfermedad de Hodgkin (régimen MOPP), tumores de crecim. rápido
Vinblastina	Carcinoma testicular metastásico (+ bleomicina + cisplatino), enfermedad de Hodgkin (régimen ABVD)
Etopósido y tenipósido	Carcinoma pulmonar de células de avena, carcinoma testicular refractario
Podofilotoxina	Tratamiento local del condiloma acuminado.
Paclitaxel (*Taxol*)	Cáncer de mama y de ovario.
Irinotecán y topotecán	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	Leucemia mielógena crónica (tratamiento paliativo), policitemia vera, trombocitosis esencial
L-asparraginasa	Leucemia linfocítica aguda (+ prednisona + vincristina)
Procarbazina	Enfermedad de Hodgkin (régimen MOPP)
Imatinib (*Glivec / Gleevec*)	Leucemia mielógena crónica (cromosoma Philadelphia), tumores g.i. de células estromales (GIST)...
Trastuzumab (*Herceptin*)	Cáncer de mama HER2/neu +
Trabectedina	Sarcomas de tejidos blandos (e.g. liposarcoma mixoide); carcinoma de ovario refractario a taxanos



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

Vacunas contra el cáncer

- modificadores de 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, tales como las células cancerosas.

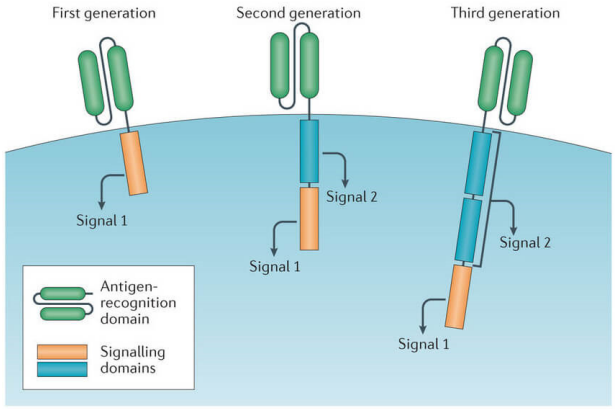
➢ vacunas profilácticas: aprobadas para <u>prevenir</u> el cáncer debido a infecciones por:

- 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 <u>tratamiento</u> 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)

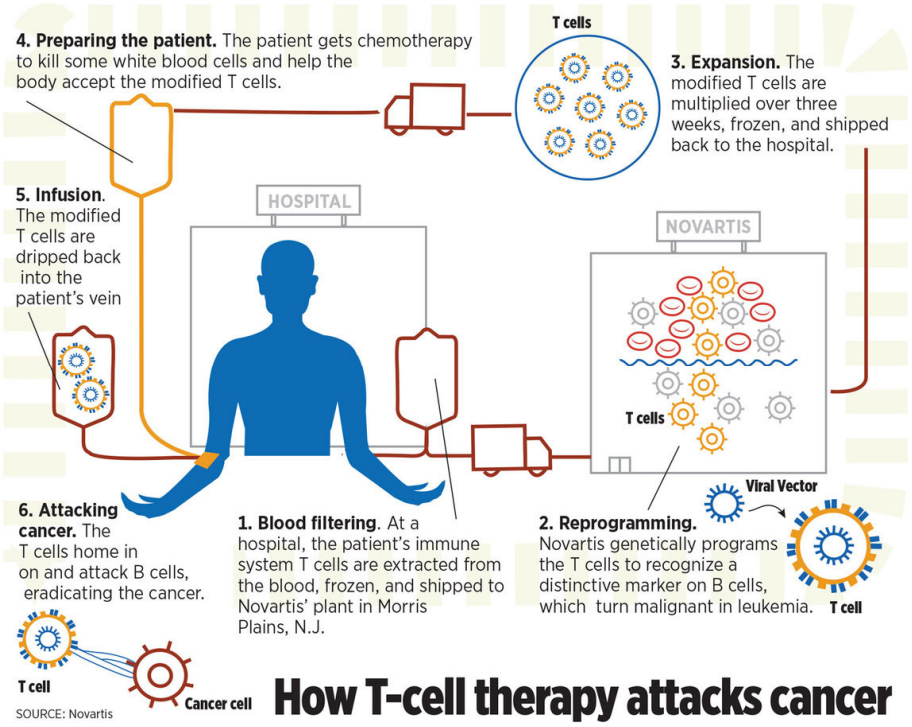


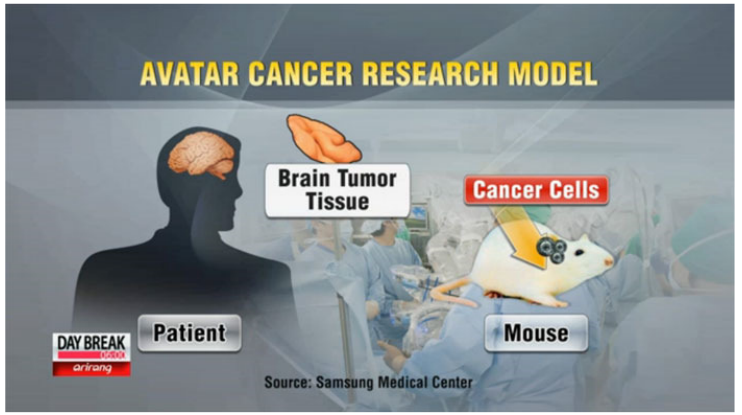
Tisagenlecleucel (*Kymriah®*)

NOW APPROVED
YESCARTA™ (axicabtagene ciloleucel) Suspension for IV infusion

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

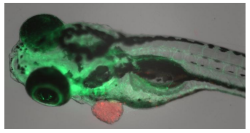
CAR T cells are the equivalent of "giving patients a living drug" (R. J. Brentjens, NY). The therapy requires drawing blood from patients and separating out the T cells. Next, using a disarmed virus, the T cells are genetically engineered to produce receptors on their surface called ***chimeric antigen 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).



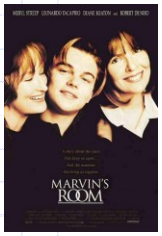


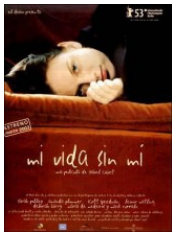
Ratones Avatar: Modelos murinos personalizados que contienen tejido del tumor de un paciente para probar si un determinado antineoplásico funcionará contra ese tumor.

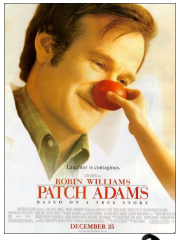
Peces zebra Avatar:



Un poco de filmografía relacionada con el tema:

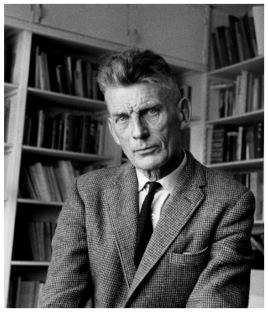






"Ever tried? Ever failed? No matter.
Try again. Fail again. Fail better"

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