

Noguera Ballester, Mercé

Grau de Microbiologia (Universitat Autònoma de Barcelona)- Professor tutor: Iñaki Álvarez

El Limfoma No-Hodgkin (LNH) és un tipus de càncer que sorgeix en el teixit limfoide, majoritàriament a les cèl·lules B. El més comú és el limfoma gran difós de cèl·lules B que presenta una taxa del 35-40% de tots els casos de LNH. Encara que la quimioteràpia combinada amb antraciclina ha donat bons resultats, sols el 50-65% dels pacients amb aquesta malaltia han aconseguit eliminar per complet el limfoma ¹.

Els anticossos monoclonals presenten una alta especificitat a un epítip d'antigen en concret, i per tant es podrien utilitzar per atacar selectivament les cèl·lules canceroses (Figura.1).

OBJECTIU: Exposar una visió àmplia de l'ús d'anticossos monoclonals en el tractament del LNH, sobretot en aquells anti-CD20, fent èmfasi en els diferents anticossos que estan en estudi, com l'ofatumumab i l'obinutumumab, comparant-los amb el rituximab, primer anticòs monoclonal utilitzat en la immunoteràpia d'aquest limfoma.

Què és CD20 i com actua un anticòs monoclonal anti-CD20?

CD20 és un antigen de les cèl·lules B de diferenciació específica, expressat selectivament per cèl·lules B madures sanes i malignes, però no per les cèl·lules B immadures o cèl·lules plasmàtiques madures. Estudis *in vitro* han revelat que CD20 actua com a canal iònic de calci, i també poden activar la senyalització intracel·lular a través de la seva capacitat per associar-se amb el receptor de cèl·lules B (BCR) ².

L'anticòs monoclonal anti-CD20 consta d'una porció Fc de IgG humana i una regió de murina variable. Aquest s'uneix a l'antigen CD20 humà i induïx la depleció de les cèl·lules B CD20+, procés mediat a través de tres vies principals exposades en la Figura.2 ³.

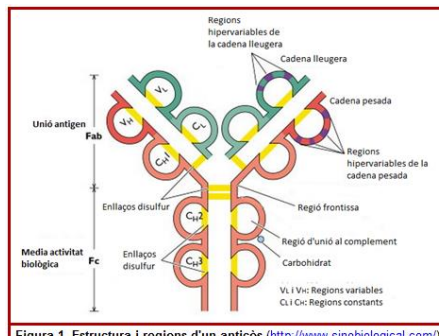


Figura.1. Estructura i regions d'un anticòs. (<http://www.sinobiological.com/>)

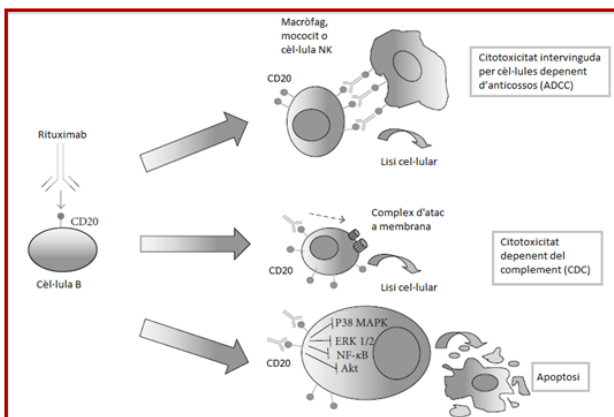


Figura.2. Mecanismes d'acció del anticossos monoclonals anti-CD20 en les cèl·lules cancerigenes (Motta G, Cea M, Moran E, Carbone F, Augusti V, Patrone F, et al. Monoclonal antibodies for non-Hodgkin's lymphoma: state of the art and perspectives. Clin Dev Immunol. 2010;2010:428253.)

Tipus d'anticossos monoclonals anti-CD20 ⁴		
	Tipus I	Tipus II
Basses lipídiques	Estabilitza CD20 en les basses lipídiques i activa el sistema del complement	No requereix basses lipídiques
CDC	Major CDC	Menor CDC
ADCC	Baixa	Alta
Mort cel·lular directa	Necessita entrecruament amb anticossos per causar l'apoptosi	Forma predominant d'acció
Exemples	Rituximab, ofatumumab, veltuzumab, ocrelizumab, PRO131921, AME-133V	Obinutuzumab (GA-101), B1 (tositumomab)

Resposta a les diferents teràpies en pacients amb LNH ⁵⁻¹⁰

Anticòs monoclonal	Característiques	Pacients	Règim	TRC*
Rituximab (RTX)	IgG1 Kappa quimèric (regió variable de ratolí). El seu ús fou aprovat l'any 1997.	197	RTX + CHOP**	75%
Ofatumumab (OFA)	IgG1 Kappa completament humà. S'uneix a un epítip diferent al rituximab en la molècula de CD20 → Potència via CDC En fase clínica III	116	OFA (500mg i 1000mg)	13% i 10%
		59	OFA + CHOP (500mg i 1000mg)	90% i 100%
Obinutuzumab (GA-101)	IgG1 amb la regió Fc glicomanipulada. Presenta alta afinitat per a la regió FcγRIII del receptor CD20. En fase clínica I/II	21	GA-101 (1600/800mg i 400/400mg)	60% i 35%
		28	GA-101 + CHOP (1600/800mg i 400/400mg)	94%

*TRC: Taxa de resposta completa
**CHOP: Quimioteràpia amb ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina i prednisona

CONCLUSIÓ

Des del descobriment del rituximab, l'enfocament de les teràpies per a pacients amb cèl·lules B malignes ha canviat completament. Però l'eficàcia d'aquest és limitada per resistències, presenta efectes indesitjables i la resposta és reduïda. Actualment s'estan desenvolupant nous anticossos anti-CD20 que es puguin tolerar millor, confereixin beneficis terapèutics addicionals, o es pugui utilitzar com a possible monoteràpia per al tractament del LNH. L'ofatumumab mostra una resposta prometedora en la inducció de les vies CDC i ADCC, i demostra *in vitro* una resposta més ràpida i citotòxica que el primer anticòs esmentat. Un altre anticòs monoclonal anti-CD20 prometedora és l'obinutuzumab, que presenta una alta eficàcia per induir la mort a cèl·lules B malignes, però no està tant avançat en termes de desenvolupament clínic. En conclusió, els anticossos monoclonals que estan en investigació, mostren un futur prometedora en quant a eficàcia que ens ajudaran a desenvolupar estratègies terapèutiques amb més èxit que les observades amb rituximab per al tractament del LNH.

Bibliografia

- Marcus R, Sweetenham J, Williams M. Lymphoma. Pathology, Diagnosis and Treatment. 1ªed. Cambridge: Cambridge Medicine;2007
- Avivi I, Stroopinsky D, Katz T. Anti-CD20 monoclonal antibodies: beyond B-cells. Blood Rev. 2013 Sep;27(5):217-23.
- Motta G, Cea M, Moran E, Carbone F, Augusti V, Patrone F, et al. Monoclonal antibodies for non-Hodgkin's lymphoma: state of the art and perspectives. Clin Dev Immunol. 2010;2010:428253.
- Jain P, O'Brien S. Anti-CD20 monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. Expert Opin Biol Ther. 2013 Feb;13(2):169-82.
- Finn OJ. Cancer immunology. N Engl J Med. 2008 Jun 19;358(25):2704-15.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):235-42.
- Czuczman MS, Fayad L, Delwail V, Cartrron G, Jacobsen E, Kuliczkowski K, et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. Blood. 2012 Apr 19;119(16):3698-704.
- Cang S, Mukhi N, Wang K, Liu D. Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy. J Hematol Oncol Hematol Oncol. 2012;5:64.
- Czuczman MS, Gregory SA. The future of CD20 monoclonal antibody therapy in B-cell malignancies. Leuk Lymphoma. 2010 Jun;51(6):983-94.
- Czuczman MS, Hess G, Gadeberg OV, Pedersen LM, Goldstein N, Gupta I, et al. Chemoimmunotherapy with ofatumumab in combination with CHOP in previously untreated follicular lymphoma. Br J Haematol. 2012 May;157(4):438-45.