

MONOCLONALES

Ipilimumab



RAFAEL SIRERA

Universitat Politècnica de València y Fundación Investigación, H. General Universitario de Valencia



ELOÍSA JANTUS-LEWINTRE

Anticuerpo:	Ipilimumab
Nombre comercial:	Yervoy®
Laboratorio:	Bristol-Myers Squibb
Clase de anticuerpo:	Inmunoglobulina humana de tipo IgG1 (con cadenas ligeras κ), modificado para no inducir ADCC, CDC y fagocitosis.
Diana:	CTLA-4 (CD152)
Efecto:	Aumentar la activación y proliferación de los linfocitos T
Indicación:	Melanoma metastásico (FDA y EMA) y carcinoma renal metastásico (FDA)
Año aprobación:	2011 (FDA) y 2012 (EMA)

El ipilimumab (Yervoy®, Bristol-Myers Squibb) es una inmunoglobulina humana recombinante de tipo IgG1 (con cadenas ligeras κ) específica para el antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), uno de los receptores que actúa como punto de control en el proceso de activación de las células T. El ipilimumab bloquea la interacción de CTLA-4 con sus ligandos CD80 o CD86, favoreciendo que los linfocitos puedan ser activos contra sus dianas específicas y su proliferación. Así mismo, mediante modificación biotecnológica de la región Fc del anticuerpo, el ipilimumab no induce citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC), ni citotoxicidad mediada por complemento (CDC) ni fagocitosis. El ipilimumab es sencillamente un anticuerpo bloqueante de un receptor y cuya administración a ciertos pacientes con cáncer mejora su supervivencia y ha significado el inicio de un cambio de paradigma en el tratamiento de la enfermedad oncológica.

Fundamentos para el desarrollo del ipilimumab

El CTLA-4 murino fue descubierto por Brunet y colaboradores en 1987^[1] y su homólogo humano se clonó al año siguiente (también denominado CD152). El CTLA-4 es una proteína transmembrana, principalmente extracelular, compuesta por 223 aminoácidos y que estructuralmente pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se expresa principalmente en linfocitos T activados, y Krummel y Allison^[2] describieron los efectos opuestos de CTLA-4 y CD28 al intentar dilucidar los procesos involucrados en la activación de las células T. Para la activación efectiva y real de las células T, es necesario que su receptor, denominado TCR (receptor de la células T), reconozca al antígeno ligado a moléculas del complejo de histocompatibilidad principal (MHC) en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC), pero además se requiere de señales coestimuladoras. Una señal coestimuladora clave es la unión de CD80 o CD86 en la APC a CD28 en la superficie del linfocito T. El CTLA-4 está relacionado genética y estructuralmente con CD28 pero tiene una mayor afinidad de unión para CD80 y CD86 (hasta dos órdenes de magnitud). La unión de CTLA-4 a CD80 o CD86 previene la coestimulación y, por lo tanto, actúa como un regulador negativo (coestimulador negativo o punto de control inmunológico) de la activación de las células T.

Sobre la base de estos descubrimientos se propuso que el bloqueo de las interacciones del CTLA-4 con CD80 y CD86 podría mejorar las respuestas antitumorales mediadas por linfocitos T. Los experimentos iniciales en ratones mostraron que la administración *in vivo* de anticuerpos específicos contra CTLA-4 producían el rechazo de tumores establecidos. Esto condujo al desarrollo de anticuerpos monoclonales humanos específicos para bloquear CTLA-4, como posibles agentes inmunoterapéuticos contra el cáncer. Debido a su enorme potencial en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, desde 2011 tenemos el comienzo o el renacer de la inmunooncología, área que se ha convertido en la de mayor crecimiento en toda la industria farmacéutica actual. El impacto que ha representado la irrupción de estas nuevas terapias en la oncología es tal que, en el año 2013, la revista *Science* declaró a la inmunoterapia contra el cáncer como el mayor avance científico del año. Por su trabajo en el desarrollo del ipilimumab, James P. Allison recibió el Premio Lasker en 2015, y más tarde fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2018. Ignacio Melero ya nos dio su punto de vista de los premiados en ese año por la academia sueca en el [número 4 del volumen 37 de nuestra revista](#).

Eficacia del ipilimumab

Durante décadas, las terapias desarrolladas para el tratamiento del melanoma avanzado o metastásico solo pudieron, en el mejor de los casos, demostrar un aumento en las tasas de respuesta y supervivencia libre de enfermedad, pero no pudieron mejorar la supervivencia global (SG). En 1998, se introdujo el tratamiento con interleucina 2 (IL-2) a altas dosis en los pacientes con melanoma no resecable o metastásico. Esta citocina estimula la proliferación y la función de las células T y, en una pequeña proporción, se consigue obtener respuestas completas y duraderas. Tras su aprobación por la FDA el 25

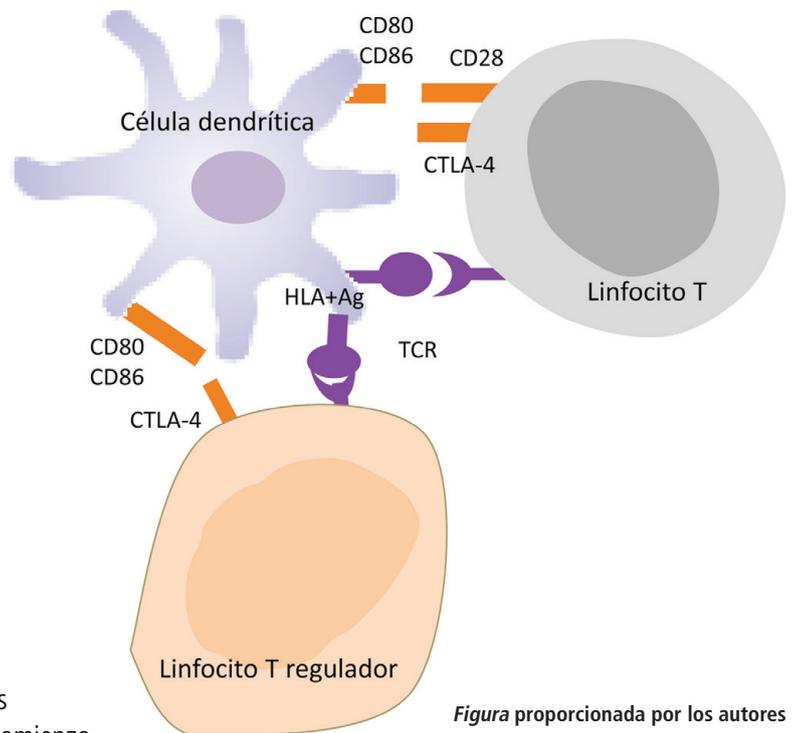


Figura proporcionada por los autores

de marzo de 2011, el ipilimumab se convirtió en el primer medicamento aprobado en más de una década para el melanoma metastásico. Dos ensayos clínicos para pacientes en estadios avanzados, uno en segunda línea en 2010^[3] y otro en primera línea en 2011^[4], o incluso en adyuvancia^[5], demostraron que la inmunoterapia con ipilimumab mejoraba significativamente la SG, cambiando de esta forma el paradigma del tratamiento en esta enfermedad.

Patrones de respuesta y manejo de toxicidades

Debido a su mecanismo de acción modulador sobre la respuesta inmunológica, el ipilimumab produce una gama de patrones de respuesta que, en muchos casos, difieren de las respuestas observadas tradicionalmente en pacientes tratados con quimioterapia convencional o con terapias anti-diana. Así, al igual que sucede con la terapia citotóxica, después del tratamiento con ipilimumab, los pacientes pueden experimentar un rápido descenso de las lesiones tumorales basales y frenar la aparición de nuevas lesiones. Otro grupo de pacientes pueden experimentar una enfermedad estable que, en algunos casos, puede seguir con una disminución continua y lenta de la carga tumoral. Pero existe un nuevo patrón de respuesta adicional y,

algo paradójico, es el que experimenta un grupo de pacientes donde se observa un aumento inicial en el tamaño de las lesiones, seguida de una disminución e incluso de la desaparición completa de todos los tumores. Se cree que este tipo de respuesta es secundaria a la infiltración de conglomerados de células T en el microambiente tumoral, que dan la apariencia radiográfica de mayor tamaño del tumor y, por lo tanto, una aparente progresión de la enfermedad, pero que, en realidad, se trata de una respuesta beneficiosa para los pacientes.

Habida cuenta de que el objetivo principal de cualquier ensayo clínico y actitud terapéutica es la SG, y que los efectos de la inmunoterapia pueden tardar varios meses en manifestarse y que pueden llevar a una separación retardada de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, los criterios de respuesta convencionales en oncología (RECIST) y los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), han tenido que cambiar y adaptarse. Se han formulado así los denominados "criterios de respuesta relacionada con el sistema inmunitario" (irRC), y nuevos puntos finales clínicos asociados.

Por otro lado, al aumentar la actividad del sistema inmunitario bloqueando el punto de control del sistema inmunitario mediante el ipilimumab, no es sorprendente que el perfil de seguridad de este agente incluya efectos secundarios inflamatorios o pseudoautoinmunitarios que puedan parecerse o diferir de los efectos secundarios observados

después del tratamiento con agentes citotóxicos desarrollados hasta la fecha. Estos nuevos efectos secundarios inflamatorios han pasado a denominarse "efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario" (irAE). Son complicaciones raras, pero en algunos casos graves y que deben ser detectadas y tratadas de manera rápida y eficaz. Aunque cualquier órgano puede verse afectado, los irAE suelen afectar al tracto gastrointestinal, las glándulas endocrinas, la piel y el hígado. Con menos frecuencia, el sistema nervioso central y los sistemas cardiovascular, pulmonar, musculoesquelético y hematológico están involucrados. La amplia gama de posibles eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario requiere un manejo multidisciplinario y de colaboración de todos los distintos facultativos clínicos involucrados.

En definitiva, el desarrollo del ipilimumab, el primer anticuerpo contra un punto de control inmunológico, ha demostrado su eficacia en el control de diversos tumores malignos, ha iniciado el renacer de la inmunooncología que está revolucionando el tratamiento de estas enfermedades y está generando nuevas esperanzas a los pacientes. Esta revolución ha supuesto nuevas formas de evaluar la eficacia de los tratamientos y están apareciendo nuevos efectos adversos que los profesionales sanitarios están aprendiendo a diagnosticar y tratar con eficacia y seguridad. En conclusión, con el desarrollo del ipilimumab se ha iniciado una auténtica revolución en el campo de la oncología y nuevas esperanzas en el tratamiento del cáncer.

REFERENCIAS

¹ Brunet, J-F. *et al.* (1987). "A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4". *Nature* **328**: 267-270.

² Krummel, M. F. y Allison, J. P. (1995). "CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation". *J. Exp. Med.*; **182**: 459-465.

³ Hodi, F. S. *et al.* (2010). "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma". *N. Engl. J. Med.* **363**: 711-723.

⁴ Robert, C. *et al.* (2011). "Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma". *N. Engl. J. Med.* **364**: 2517-2526.

⁵ Eggermont, A. M. M. *et al.* (2015). "Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial". *Lancet Oncol.* **16**: 522-530.

