

EDITORIAL

Terapias anticáncer

Cancer therapies

Nelson Santiago Vispo

DOI. 10.21931/RB/2016.01.02.1

El cáncer es el nombre que reciben un grupo de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento descontrolado de tipos de células en específico, las cuales pueden progresar, expandirse e invadir distintos órganos, proceso conocido como metástasis. Estas células malignas pueden producir diferentes efectos negativos en el organismo entre los que se encuentra la muerte, siendo una de las primeras causas de morbi-mortalidad en todo el mundo, con aproximadamente 14 millones de casos en el 2012. Este número se espera que aumente en un 70 % en las próximas 2 décadas.¹

En Ecuador según GLOBOCAN 2012, un proyecto de la Organización Mundial de la Salud, se estimó que, en ese año, la incidencia de cáncer en hombres fue de 162 por 100.000 habitantes, por encima de países como Perú (140,9) o Venezuela (146,9), pero por debajo de Brasil (231,6) o Cuba (250,8).² En el 2013, se estima que se presentaron 134,9 casos de cáncer en mujeres y 125,9 casos en hombres por cada 100.000 habitantes, según proyecciones del Registro Nacional de Tumores del Ecuador.³

Más del treinta por ciento de las muertes por cáncer pueden prevenirse modificando los factores de riesgo conductuales y dietéticos de la enfermedad entre los que se encuentra el hábito de fumar, un índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física y consumo de alcohol. El consumo de tabaco es el factor de riesgo más importante con un 20 % de incidencia en las muertes mundiales por cáncer en general y un 70 % de incidencia en las muertes por cáncer de pulmón.⁴

La transformación de una célula normal en cancerosa es un proceso en el que intervienen diferentes factores, desde genéticos hasta ambientales. Dentro de este último podemos describir tres categorías entre las que se encuentran los carcinógenos físicos, como las radiaciones ultravioletas de los rayos del sol, los carcinógenos químicos, como el humo del tabaco, y los carcinógenos biológicos como las infecciones causadas por determinadas bacterias, parásitos y virus.⁵

Los cánceres asociados a infecciones de tipo virales como el papiloma virus humano (PVH), la hepatitis B (VHB) y la hepatitis C (VHC) son las responsables de hasta un 20 % de las muertes por cáncer en los países de ingresos bajos y medios, las cuales se pudieran prevenir con el uso del condón.⁵ Las aflatoxinas son un tipo de toxinas producidas por ciertos hongos en cultivos agrícolas como el maíz, el maní o cacahuates, la semilla de algodón y los frutos secos de cáscara dura como las nueces.⁶

Con el desarrollo de las ciencias y el aumento de las esperanzas de vida en la población mundial se trae aparejado un envejecimiento de la población, la cual se triplicará en la cantidad de personas mayores de 80 años entre los años 2015 y 2050, llegando a los 446.6 millones, contra los 126.4 millones del 2015.⁷ El envejecimiento de la población es otro factor de riesgo en la aparición del cáncer ya que la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad debido a la acumulación de los factores de riesgo, entre los que se encuentran los mecanismos de reparación celular que van perdiendo eficacia con el envejecimiento.⁸ Por los que los gobiernos de los países deben tener estos factores en cuenta a la hora del diseño de políticas de salud.

La detención temprana del cáncer, un diagnóstico acertado y un tratamiento efectivo son de ayuda esencial para incrementar la sobrevida por cáncer y la calidad de vida del paciente. Para la industria farmacéutica el cáncer es uno de los principales blancos para el desarrollo de nuevos compuestos que ayuden a paliar la enfermedad. El diagnóstico acertado y tempranos de las células tumorales es un paso fundamental para el tratamiento el cual puede abarcar una o varias modalidades como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. Algunas de los tipos más comunes de cáncer como el mamario, el cervicouterino, el bucal y el de próstata tienen tasas de curación elevadas si se detentan tempranamente.⁹

Dos de las primeras líneas de combate terapéuticas utilizadas en el tratamiento del cáncer son la quimioterapia y la radioterapia. La quimioterapia consiste en la utilización de drogas que son diseñadas para eliminar las células cancerígenas. Una o más drogas, denominadas citotóxicas o antineoplásicas, son administradas por vía oral o intravenosa, las mismas actúan sobre las células que se están dividiendo rápidamente, principal característica de las células cancerígenas. Algunas células normales también se dividen de forma rápida, como las del folículo piloso o las del tracto digestivo, las cuales son dañadas también cuando se utiliza la quimioterapia y están entre los efectos colaterales de las mismas. Por su parte el tratamiento de radioterapia se refiere a cuando se utilizan altas dosis de radiaciones que pasan a través de la piel a zonas específicas donde se localiza el tumor, dañando el ADN de las células tumorales y la muerte de las mismas con efectos colaterales localizados.¹⁰

La segunda línea para la eliminación del cáncer son las terapias específicas dirigidas, que consisten en fármacos desarrollados concretamente para eliminar este tipo de células y son el producto del diseño racional de medicamentos. Entre los métodos que se han desarrollado para el diseño de estas moléculas se encuentra el de comparar las proteínas de las células cancerosas con las células normales y en base a estas diferencias diseñar compuestos que sean específicos contra los tumores. Uno de los principales blancos en este sentido es la proteína del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano, HER-2. En este sentido se han desarrollado anticuerpos monoclonales que bloquean la unión de su ligando, el Factor de Crecimiento Epidérmico EGF al HER-2. Entre los principales medicamentos en el mercado que cumplen esta función están el trastuzumab (comercializado con la marca Herceptin® por Roche)¹¹ y el Nimotuzumab o CIMAhher desarrollado por el Centro de Inmunología Molecular de la Habana, Cuba.¹²

Otra alternativa para la búsqueda de nuevos blancos moleculares es determinar si las células cancerosas producen proteínas con mutaciones que conducen al avance del cáncer. Cuando se logra identificar un blanco terapéutico en las células cancerígenas el paso siguiente sería el diseño de una terapia que solo afecte a este tipo de células frenando su crecimiento. Se han desarrollado varias de estas terapias dirigidas que incluyen terapias de tipos hormonales, moduladores de la expresión de genes, inductores e inhibidores de la apoptosis, inhibidores de la angiogénesis, inmunoterapias y moléculas para transportar toxinas y además de los inhibidores de transducción de señales en el interior de la célula.

Los Inhibidores de la traducción de señales bloquean el proceso por el que una célula responde a señales de su entorno.

Investigaciones previas han sugerido que la fosforilación de proteína quinasa 2 es un evento bioquímico relacionado con la oncogénesis en humanos. En las células tumorales derivadas del epitelio pulmonar y cervicouterino se han encontrado altos niveles de actividad de la enzima casein quinasa CK2, que se asocian a la transformación maligna y comportamiento agresivo de las células. En este sentido se diseñó el péptido CIGB-300 en el CIGB de la Habana para unirse directamente al dominio ácido conservado fosfoaceptor de los sustratos de CK2, y así inhibir su actividad.¹³

Los anticuerpos monoclonales son otras de las herramientas farmacológicas más utilizadas al día de hoy en la lucha contra el cáncer con excelentes resultados clínicos. La estrategia de usar los anticuerpos monoclonales para el tratamiento contra el cáncer, fue descrita a finales de los años 70 con la promesa que podrían ser desarrollados en las terapias que eran altamente específicas a las células cancerosas, matándoles con pocos o ningunos efectos secundarios. Para varios tipos de cáncer, los anticuerpos monoclonales han ofrecido ya esta ventaja a los pacientes. Para otros tipos del cáncer, han proveído de un arma terapéutica adicional, pero con ventajas más pequeñas y a veces nuevos efectos secundarios.¹⁴

Los inhibidores de la angiogénesis es otro de los mecanismos que se tratan de bloquear para inhibir el desarrollo tumoral. Un suministro de sangre es necesario para que los tumores crezcan más de cierto tamaño, porque provee el oxígeno y nutrientes que necesitan los tumores para un crecimiento continuo. Los tratamientos que interfieren en este proceso angiogénico tienen como moléculas blancas interferir en la acción del Factor de Crecimiento de Endotelio Vascular (VEGF), que estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos hacia el tumor.¹⁵

Las vacunas contra el cáncer es otra de las terapias alternativas y se clasifican dentro de los productos biotecnológicos que se conocen como modificadores de la respuesta biológica, ya que estimulan la capacidad del sistema inmune para combatir infecciones. Pueden ser de dos tipos, las preventivas o profilácticas que son las que van a impedir en personas sanas que se desarrolle el tumor y aquí contamos en el mercado las vacunas contra el Virus del Papiloma Humano (VPH), por sus subtipos de alto riesgo que pueden causar cáncer de cuello uterino, cáncer de ano, cáncer de orofaringe y cánceres de vagina, de vulva y de pene. Algunas vacunas están aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para prevenir la infección por VPH: Gardasil® de Merck & Co y Cervarix® comercializada por GlaxoSmithKline (GSK)

La infección crónica por el virus de la Hepatitis B puede conducir a cáncer de hígado. La FDA ha aprobado muchas vacunas que protegen contra la infección por el VHB. Dos vacunas, Engerix-B y Recombivax HB, protegen solo contra la infección por VHB, al igual que Heberbiovac.¹⁶ En abril de 2010, la FDA aprobó la primera vacuna de tratamiento es manufacturada por Dendreon Corporation, y es una terapia celular personalizada que funciona programando el sistema inmune de cada paciente para estimular una respuesta inmunitaria a la fosfatasa ácida prostática (PAP), un antígeno que se encuentra en la mayoría de las células cancerosas de próstata. En estudios clínicos, sipuleucel-T aumentó cerca de cuatro meses la supervivencia de hombres con cierto tipo de cáncer metastático de próstata.¹⁷

El otro tipo de vacuna es la de tratamiento o terapéutica las cuales tienen como objeto el tratamiento de un cáncer existente al reforzar la respuesta inmunitaria natural del cuerpo contra el tumor. Las vacunas de tratamiento son una forma de inmunoterapia y entre ellas se encuentra CIMAvax EGF desarrollada en Cuba¹⁸ para su uso en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en etapas IIIB/IV. La vacuna se basa en la inmunoterapia activa; o sea, manipula la respuesta inmune de un individuo para que genere sus propios anticuerpos efectores (Acs) contra el EGF.¹⁹

El mecanismo de senescencia celular es la interrupción estable de la proliferación celular, donde ocurre una detención del ciclo celular estable y se caracteriza por un metabolismo activo, la secreción de factores inmunomoduladores y activación de vías supresoras de tumores. Este proceso se pone en marcha mediante distintos activadores moleculares como oncogenes activados y un exceso de gene-

raciones durante la división celular. Las células senescentes secretan una combinación de reguladores inflamatorios y estromales (el fenotipo secretor asociado a la senescencia) que influyen en el comportamiento de las células cercanas, incluidas las inmunitarias. Existen indicios sólidos de que la senescencia celular es un mecanismo de supresión tumoral potente. La comunidad científica sabe que ésta es una fase irreversible de la vida de una célula, pero su intención es conocer este proceso en un mayor grado. La senescencia podría ser una de las causas del envejecimiento que evolucionó para prevenir el crecimiento descontrolado de células, lo que se conoce como cáncer y que será evaluado a continuación por el grupo del Dr. Gerardo Ferbeyre de la Universidad de Montreal en el primer artículo de investigación de este número de la Revista Bionatura.

Referencias bibliográficas

1. World Cancer Report 2014.
2. <http://globocan.iarc.fr/old/method/method.asp?country=218>
3. <https://www.saludsa.com/vivesaludtotal/index.php/cancer/el-cancer-en-el-ecuador/423-el-cancer-en-el-ecuador> Dra. Patricia Cueva, epidemióloga. Directora del Registro Nacional de Tumores, SOLCA Quito. Hospital SOLCA Quito, Av. Eloy Alfaro N53-94 y Los Pinos.
4. <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>
5. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology* 2012;13: 607-615
6. Food and Drug Administration. Bad Bug Book, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins, Second Edition. Laurel, MD: Food and Drug Administration, 2012. Disponible también en línea. Fecha más reciente de consulta: 12 de diciembre de 2014.
7. <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/en/>
8. García Osorio, F. (2016). New biological mechanisms and intervention strategies in aging and cancer.
9. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
10. García, M. G., Rodríguez, O. G. A., & Gómez, J. H. (2016). Tratamiento del cáncer: Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. Editorial El Manual Moderno.
11. Shak, Steven. "Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Herceptin Multinational Investigator Study Group." *Seminars in oncology*. Vol. 26. No. 4 Suppl 12. 1999.
12. Saurez-Martínez, G., & Bencomo-Yanes, A. (2014). Nimotuzumab, inmunoterapia eficaz para el tratamiento de tumores epiteliales malignos. *Biotecnología Aplicada*, 31(2), 159-167.
13. Perea, Silvio E., et al. "Antitumor effect of a novel proapoptotic peptide that impairs the phosphorylation by the protein kinase 2 (casein kinase 2)." *Cancer research* 64.19 (2004): 7127-7129.
14. López-Requena, A., De Acosta, C. M., Moreno, E., González, M., Puchades, Y., Talavera, A., ... & Pérez, R. (2007). Gangliosides, Ab1 and Ab2 antibodies: I. Towards a molecular dissection of an idiotype-anti-idiotype system. *Molecular immunology*, 44(4), 423-433.
15. Ordás, H. L., Cowley, J. V. G., Avila, M. A., Dorantes, G. R., Díaz, Y. M., Cruz, O. G., ... & Vispo, N. F. S. (2007). U.S. Patent Application No. 12/447,711.
16. Estévez, Z. C., Betancourt, A. A., González, V. M., Baile, N. F., Silva, C. V., Bernal, F. H., ... & Batista, L. L. (2007). Immunogenicity and safety assessment of the Cuban recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults. *Biologicals*, 35(2), 115-122.
17. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2010;363(5):411-422.
18. Rodríguez, P. C., Popa, X., Martínez, O., Mendoza, S., Santiesteban, E., Crespo, T., ... & de la Torre, A. (2016). A Phase III Clinical Trial of the Epidermal Growth Factor Vaccine CIMAvax-EGF as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*, clincanres-0855.
19. Rodríguez, P. C., Rodríguez, G., González, G., & Lage, A. (2010). Clinical development and perspectives of CIMAvax EGF, Cuban vaccine for non-small-cell lung cancer therapy. *MEDICC Rev*, 12(1), 17-23.

Dr. Nelson Santiago Vispo

Editor Revista Bionatura

www.revistabionatura.com

Email. editor@revistabionatura.com

Profesor - investigador Yachay Tech. Ecuador / nvispo@yachaytech.edu.ec