

# Entendiendo los: anticuerpos biespecíficos

## ¿Qué son los anticuerpos biespecíficos?

### MECANISMO DE ACCIÓN: ¿CÓMO ACTÚAN?

Los anticuerpos biespecíficos (bsAb) son una clase nueva de medicamentos de inmunoterapia diseñados para reconocer dos objetivos diferentes expresados en la superficie celular, denominados antígenos. Al igual que otros anticuerpos monoclonales estándar (como el rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos B, la proteína CD20 presente en la superficie de las células B), los bsAb pueden administrarse por vía intravenosa (IV) o *subcutánea* (SC), es decir, por debajo de la piel. Una vez en el torrente sanguíneo, los bsAb viajan por todo el cuerpo y se adhieren a las células que expresan sus antígenos específicos. Estos medicamentos se suelen clasificar según su mecanismo de acción (cómo actúa un medicamento en el organismo para producir su efecto):

- Los **bsAb de puente celular** reconocen un antígeno de la célula de la enfermedad (por ejemplo, CD20 o CD19 en los linfomas de linfocitos B) y un antígeno de una célula inmunitaria sana (por ejemplo, CD3 en los linfocitos T o CD16 en los linfocitos natural killer [NK]). En el cáncer, los bsAb de puente celular actúan uniendo una célula maligna (cancerosa) a un linfocito T o NK que lucha contra el cáncer.
- Los **bsAb de entrecruzamiento de antígeno** reconocen dos antígenos en la misma célula. En el cáncer, los bsAb de entrecruzamiento de antígenos pueden actuar bloqueando las señales de supervivencia de la célula cancerosa, lo que impide su crecimiento, o activando las células inmunitarias del organismo, lo que potencia la respuesta inmunitaria del cuerpo frente al cáncer.

### ¿EN QUÉ SE DIFERENCIAN DE OTROS ANTICUERPOS?

La principal diferencia entre los anticuerpos estándar y los bsAb depende de su mecanismo de acción. Los anticuerpos naturales (producidos por el sistema inmune del cuerpo) y los anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento interactúan con un único antígeno de la célula objetivo. Por ejemplo, el rituximab (Rituxan) se dirige a un antígeno, el CD20, de los linfocitos B de los linfomas. En cambio, los bsAb están diseñados para interactuar con dos antígenos distintos, que pueden proceder de la misma célula (en el caso de los bsAb de entrecruzamiento de antígenos) o de dos células diferentes (en el caso de los bsAb de puente celular). Al dirigirse a más de un antígeno, los bsAb pueden ser menos susceptibles a la farmacoresistencia que los anticuerpos monoclonales estándar, especialmente en enfermedades causadas por múltiples factores, como el cáncer. Los bsAb varían en tamaño y estructura, lo que puede modificar la forma en que se administra el medicamento y el tiempo que permanecerá en el organismo. En general, los bsAb más pequeños se eliminan más rápidamente del organismo y requieren una administración continua de la dosis (tomar el medicamento sin interrupción) para producir un efecto terapéutico (respuesta al tratamiento).



## ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS Y LINFOMA

En el cáncer de sangre, la mayoría de los bsAb en desarrollo clínico actúan enlazando las células cancerosas a las células inmunitarias sanas que combaten el cáncer. La mayoría combina regiones que se unen a CD19, en los linfocitos B malignos, y atraen a los linfocitos T que combaten el cáncer (mediante el enlace a CD3). El Blinatumomab (Blinicyto) y el teclistamab (Tecvayli) están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para

tratar un cáncer de sangre diferente, como la leucemia linfoblástica aguda precursora de linfocitos B y el mieloma múltiple, respectivamente. En el linfoma, epcoritamab (Epcorinly) y glofitamab (Columvi) están aprobados por la FDA para tratar el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) recidivante o resistente al tratamiento, y el mosunetuzumab (Lunsumio) está aprobado para tratar el linfoma folicular recidivante o resistente. Los estudios clínicos con el bsAb enlazador de linfocitos T, odronextamab (REGN1979), han mostrado resultados prometedores en pacientes con linfoma

no hodgkiniano (LNH) de linfocitos B *agresivo* (de crecimiento rápido) y *recidivante* (la enfermedad reaparece tras el tratamiento) o *refractario* (la enfermedad no responde al tratamiento inicial). Estos medicamentos han surgido como una nueva clase de inmunoterapia de agentes de segunda o tercera línea con potencial para tratar linfomas agresivos. En particular, los bsAb pueden ser alternativas terapéuticas valiosas para pacientes con linfomas recidivantes o refractarios que no han respondido a un trasplante de células madre o a un tratamiento con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR), o que no reúnen los requisitos necesarios. Consulte, en la sección "Tratamientos en investigación en linfoma", una lista de estudio clínicos sobre bsAb y linfomas.

## EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS BSAB

Entre los problemas de seguridad de los bsAb enlazadores de linfocitos T, se encuentran el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y los efectos neurológicos (incluido un tipo de daño neurológico causado por las células inmunitarias llamado *síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias*, o ICANS). Cuando los bsAb atacan a las células cancerosas, las células inmunitarias del organismo se activan y liberan unas sustancias químicas inflamatorias denominadas "citocinas". Si bien las citocinas son una parte natural de la respuesta inflamatoria del organismo, una liberación repentina

de una gran cantidad de citocinas puede provocar el SLC. Esta afección puede ser muy grave y requiere tratamiento médico. También pueden producirse efectos neurológicos (incluidos dolores de cabeza, confusión, temblores o mareos) como consecuencia de la respuesta inmunitaria en el cerebro tras recibir los bsAb; y suelen ocurrir después de un SLC. Otras toxicidades descritas para los bsAb incluyen fiebre, reacciones en el lugar de inyección (como inflamación, picazón o dolor) y recuentos bajos de glóbulos sanguíneos.

## TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN PARA LINFOMAS

Se están desarrollando numerosos bsAb para pacientes con linfoma y leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños (LLC/LLP). La mayoría de los bsAb en estudios clínicos para linfomas son de puente celular y actúan dirigiendo los linfocitos T (CD3) hacia las células cancerosas (CD19). Un pequeño número de estudios clínicos registrados para esta indicación están probando el entrecruzamiento de antígenos y tratamientos que dirigen los linfocitos NK a las células cancerosas. Consulte la siguiente Tabla para encontrar la información más reciente sobre estudios clínicos con bsAb y linfomas. Para obtener una lista completa de todos los bsAb en estudios clínicos para linfomas, visite [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

**Tabla. Estudios clínicos de fase 2 o 3 de bsAb en linfomas**

Agente (Nombre comercial)	Objetivos	Afección
HX009	CD47/PD-1	Linfoma r/r
Odronextamab (REGN1979)	CD20/CD3	LNH de linfocitos B r/r
HLX301	TIGIT/PD-1	Linfoma
AZD7789	PD-1/TIM-3	LH clásico r/r
IBI318	PD-1/PD-L1	Linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T (tipo nasal) r/r
CD30 biAb-AATC	CD30/CD3	LH, LDCBG CD30-positivo, LACG CD30-positivo, LCLT CD30 positivo
NVG-111	ROR1/CD3	LLC/LLP, LCM
GB261	CD20/CD3	LNH de linfocitos B, LLC
Blinatumomab (Blincyto)	CD19/CD3	LNH

LACG: linfoma anaplásico de células grandes; bsAb: anticuerpo biespecífico; LLC/LLP: leucemia linfocítica crónica; LCLT: linfoma cutáneo de linfocitos T; LDCBG: linfoma difuso de linfocitos B grandes; LH: linfoma de Hodgkin; LCM: linfoma de células del manto; LZM: linfoma de zona marginal; LNH: linfoma no hodgkiniano; NK: natural killer; PD-1: proteína de muerte programada 1; PD-L1: ligando de muerte programada 1; ROR1: receptor transmembrana de tirosina-proteína cinasa; LLP: linfoma linfocítico pequeño; TIGIT: inmunorreceptor de linfocitos T con inmunoglobulina y motivo inhibidor basado en inmunorreceptor tirosina; TIM-3: proteína 3 que contiene inmunoglobulina de linfocitos T y dominio mucina; r/r: recidivante/refractario.

## PREGUNTAS PARA FORMULAR A SU MÉDICO

- ¿Los bsAb son una opción terapéutica viable para mi tipo de linfoma?
- ¿Cuáles son los beneficios de los bsAb en comparación con las terapias convencionales (tratamientos ampliamente utilizados por los profesionales médicos y aceptados por los expertos médicos)?
- ¿Cómo puedo inscribirme en un estudio clínico?
- ¿Cuál es el objetivo de mi tratamiento?
- ¿Cuáles son los riesgos, los posibles efectos secundarios y los beneficios del tratamiento que recibiré?
- ¿Qué efectos secundarios debo esperar? ¿Cuál de estos síntomas debería provocar que busque atención médica?
- ¿Qué debo hacer para cuidarme antes del tratamiento y durante este?
- ¿Cuánto dura cada sesión de tratamiento?
- ¿Cuánto durará todo el proceso de tratamiento?
- ¿Qué probabilidades hay de que el tratamiento tenga éxito?
- ¿De qué manera el tratamiento afectará mis actividades normales (por ejemplo, el trabajo, la escuela, el cuidado de los niños, la capacidad de conducir, la actividad sexual, el ejercicio)?
- ¿Podré trabajar durante el tratamiento?
- ¿Con qué frecuencia debo hacerme un chequeo?
- ¿Cuánto costará el tratamiento? ¿Mi seguro lo cubrirá?
- ¿Un determinado tratamiento influirá en una posible decisión terapéutica futura?

## ESTUDIOS CLÍNICOS

Los estudios clínicos no son un “último recurso” para los pacientes. Todos los medicamentos disponibles en la actualidad tenían que ser probados en estudios clínicos antes de que fueran aprobados para uso general, y todos los tratamientos nuevos y emergentes para el linfoma y LLC/LLP deben probarse de esta manera antes de que los pacientes puedan usarlos en el futuro. Los estudios clínicos presentan tanto beneficios como riesgos para los participantes. La participación en un estudio clínico puede ampliar las opciones de tratamiento y brindar acceso a nuevos tratamientos que de otro modo no están disponibles para todos los pacientes. Sin embargo, los tratamientos nuevos pueden ser o no tan efectivos y seguros como las terapias estándar. Los pacientes aleatorizados al grupo de control (un grupo de pacientes que no recibe el tratamiento en investigación) recibirán la terapia estándar que habrían recibido si no se hubieran inscrito en el ensayo. Todos los pacientes inscritos en un estudio clínico son controlados cuidadosamente durante todo el estudio.

Los estudios clínicos son esenciales para identificar medicamentos eficaces y determinar las dosis óptimas para los pacientes con linfoma. Los pacientes interesados en participar en un estudio clínico deben ver la hoja informativa “Comprender los estudios clínicos” en el sitio web de la LRF en [www.lymphoma.org](http://www.lymphoma.org), hablar con su médico o comunicarse con la Línea de ayuda de la LRF para una búsqueda individualizada de estudio clínicos. Para ponerse en contacto con la Línea de ayuda de la LRF, pueden llamar al (800) 500-9976, completar el formulario de solicitud de estudio clínicos en línea de la LRF o enviar un correo electrónico a [helpline@lymphoma.org](mailto:helpline@lymphoma.org).

## PLAN DE CUIDADOS DEL LINFOMA Y PROGRAMAS EDUCATIVOS PARA PACIENTES

Mantener su información en un solo lugar puede ayudarlo a sentirse más organizado y en control. También facilita buscar información relacionada con su atención y ahorra un tiempo valioso. El documento del Plan de cuidados del linfoma de la LRF organiza la información sobre su equipo de atención médica, el régimen de tratamiento y el seguimiento. También puede realizar un seguimiento de los exámenes de salud y cualquier síntoma que experimente para hablar con su proveedor de atención médica durante futuras citas. Se puede acceder al documento del Plan de cuidados del linfoma visitando [linfoma.org/publications](http://linfoma.org/publications). La LRF también ofrece diversas actividades educativas, como reuniones en vivo y seminarios web para personas que deseen aprender directamente de expertos en linfomas. Para consultar nuestra cronograma de próximos programas, visite [lymphoma.org/programs](http://lymphoma.org/programs).

## Línea de ayuda de la LRF

El personal de la Línea de ayuda de la LRF está disponible para responder sus preguntas generales sobre el linfoma y la información sobre el tratamiento, así como para brindar apoyo individual y referencias para usted y sus seres queridos. Las personas que llaman pueden solicitar los servicios de un intérprete de idiomas. La LRF también ofrece un programa de apoyo entre pares llamado Red de Apoyo del Linfoma e información sobre estudio clínicos a través de nuestro Servicio de información sobre estudio clínicos. Si desea obtener más información sobre cualquiera de estos recursos, visite nuestro sitio web en [lymphoma.org](http://lymphoma.org), comuníquese con la Línea de ayuda de la LRF llamando al (800) 500-9976 o enviando un correo electrónico a [helpline@lymphoma.org](mailto:helpline@lymphoma.org).

Para obtener información en español, visite [lymphoma.org/es](http://lymphoma.org/es). (Para obtener información en español, visite [lymphoma.org/es](http://lymphoma.org/es)).

LRF agradece la experiencia y la revisión de nuestro Comité Editorial:

**Leo I. Gordon, MD, FACP**

*Co-Chair*

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

**Kristie A. Blum, MD**

*Co-Chair*

Emory University School of Medicine

**Jennifer E. Amengual, MD**

Columbia University

**Carla Casulo, MD**

University of Rochester Medical Center

**Alex Herrera, MD**

City of Hope

**Shana Jacobs, MD**

Children's National Hospital

**Patrick Connor Johnson, MD**

Massachusetts General Hospital

**Manali Kamdar, MD**

University of Colorado

**Ryan C. Lynch, MD**

University of Washington

**Peter Martin, MD**

Weill Cornell Medicine

**Neha Mehta-Shah, MD, MSCI**

Washington University School of Medicine in St. Louis

**M. Lia Palomba, MD**

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Pierluigi Porcu, MD**

Thomas Jefferson University

**Sarah Rutherford, MD**

Weill Cornell Medicine

Comuníquese con Lymphoma Research Foundation Línea de ayuda:

línea de ayuda: (800) 500-9976

Correo electrónico:

[helpline@lymphoma.org](mailto:helpline@lymphoma.org)

[www.lymphoma.org](http://www.lymphoma.org)

Financiado a través de subvenciones de:

 **abbvie**

 **Genentech**

 **Biogen**

 **Bristol Myers Squibb**

La Lymphoma Research Foundation (LRF) publica la serie de hojas informativas *Comprender el linfoma* con el propósito de informar y educar a los lectores. Los hechos y las estadísticas se obtuvieron utilizando la información publicada, incluidos datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER). Debido a que el cuerpo y la respuesta al tratamiento de cada persona son diferentes, ninguna persona debería autodiagnosticarse o comenzar un tratamiento médico sin antes consultar a su médico. El revisor médico, la institución del revisor médico y la LRF no son responsables de la atención o el tratamiento médico de ninguna persona.