



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
AVANCES EN LA INVESTIGACIÓN DE PRODUCTOS
NATURALES DE ORIGEN MARINO FRENTE AL
CÁNCER.**

Autor: Noelia Fraga Matías

Fecha: Junio 2019

Tutor: Elena González Burgos

RESUMEN

El cáncer, principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, constituye un importante problema para los sistemas de salud pública. La resistencia de las células tumorales a los fármacos, toxicidad y efectos adversos de los tratamientos, hacen necesaria la introducción de nuevos fármacos frente al cáncer. Los productos naturales (NPs) de origen marino constituyen una prometedora opción terapéutica.

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica actualizada sobre la importancia de los recursos marinos como fuente de nuevos fármacos, centrándonos en los antitumorales.

Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica empleando las bases de datos, PubMed, CIMA, Clinical Trials, MEDES y Google Académico; usando los descriptores en inglés “cancer”, “brentuximab vedotin”, “Hodgkin lymphoma”, “reed-sternberg cell”, “cancer stadistics” y “marine drugs for cancer”. Se han seleccionado revisiones publicadas en los últimos 5 años, de lectura libre y escritas en español e inglés.

El linfoma de Hodgkin clásico (cLH) se caracteriza por la presencia de células Hodgkin-Reed Sternberg (HRS). En el 98% de los casos de cLH, las células HRS expresan el marcador CD30, a través del cual se produce la internalización de brentuximab vedotina a la célula tumoral, liberando, posteriormente, el principio activo monometil auristatina E (MMAE o vedotina) que actúa desencadenando la muerte de la célula tumoral.

Diversos ensayos clínicos muestran que el fármaco inmunoconjugado (ADC) brentuximab vedotina es eficaz en el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico, caracterizado por una alta expresión del marcador CD30, siendo los ensayos más destacados AETHERA y ECHELON-1.

Brentuximab vedotina fue aprobado en 2011 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y en 2012 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico refractario bajo la marca comercial Adcetris®.

Además, MMAE se ha incluido en otros ADC que se encuentran actualmente en ensayos clínicos como glembatumumab vedotina, que se está probando en pacientes con melanoma avanzado y cáncer de mama metastásico, y pinatuzumab vedotina y polatuzumab que se están probando en el tratamiento de leucemias y linfomas.

En conclusión, brentuximab vedotina es capaz de mejorar la clínica del linfoma de Hodgkin clásico refractario y se estudia su eficacia en otras patologías tumorales CD30 positivas.

Adcetris® sólo es un ejemplo del potencial farmacológico que albergan los ecosistemas marinos y la multitud de alternativas que ofrecen a la hora de tratar diversas patologías.

Palabras clave: brentuximab vedotina, linfoma de Hodgkin clásico, cáncer, productos naturales, CD30, monometil auristatina E (MMAE o vedotina), células Hodgkin-Reed Sternberg (HRS).

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La digoxina, los taxanos antitumorales o los alcaloides de la vinca son compuestos naturales obtenidos a partir de organismos terrestres que se emplean ampliamente en terapéutica. Sin embargo, el 70% del planeta está cubierto de agua (1) y los organismos marinos apenas han sido empleados en medicina tradicional en comparación con los terrestres, en parte debido a la dificultad y los desafíos que supone la exploración del mundo marino. Sin embargo, los recientes avances tecnológicos ofrecen nuevas posibilidades para la investigación científica del ambiente marino (2), de manera que en las últimas seis décadas, la investigación médica se ha centrado en los océanos. (1)

Particularmente, los océanos comprenden en torno al 75% de los organismos vivos (3) y, estudios recientes establecen que, aproximadamente, el 91% de los organismos marinos no se han descrito aún, por lo que es crucial la investigación de los océanos. (4) Los ecosistemas marinos son una fuente excepcional de compuestos con estructuras químicas únicas con potencial terapéutico y, aunque el avance en el conocimiento sobre las diferentes formas de vida marinas y sus compuestos ha sido enorme en los últimos años, todavía no se han identificado muchas de las moléculas bioactivas ni se ha conseguido una caracterización química detallada de numerosos compuestos. (2)

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, siendo un importante problema para los sistemas de salud pública. Constituye la tercera causa de muerte en los países con ingresos medios-bajos, superado por las enfermedades cardiovasculares y las patologías infecciosas y parasitarias. Sin embargo, en los países con altos ingresos constituye la segunda causa de muerte, superado únicamente por las enfermedades cardiovasculares. (5) “Además, las proyecciones del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU indican un aumento del 50% en los casos nuevos de cáncer, alcanzando los 21 millones de casos en las próximas dos décadas”. (6)

Lo que conocemos como “cáncer” resulta de una proliferación incontrolada y continua de células (7) que pierden la capacidad de respuesta a señales que regulan su comportamiento normal. (8,9) La conversión de células normales en células cancerosas se asocia con la inestabilidad del genoma y diversos procesos inflamatorios fundamentalmente (10), aunque, recientemente, en estudios de casos y controles de metagenómica se ha visto que la disbiosis se encuentra relacionada con diversos tipos de cáncer. (11)

La acumulación de mutaciones en el ADN daña los mecanismos que regulan la muerte y el crecimiento celular, lo que lleva al crecimiento continuo e incontrolado. (12, 13) Estas células mantienen la señalización de proliferación, sin embargo no responden a los supresores de crecimiento ni al mecanismo de muerte celular o apoptosis y evitan, además, su destrucción por parte del sistema inmunitario. (10)

Las células malignificadas o cancerosas tienen la capacidad de establecerse en distintos tejidos y órganos (2), conduciendo a la formación de masas tumorales o tumores. (14) Además, estas células son capaces de inducir el proceso de angiogénesis necesario para que se produzca el crecimiento del tumor. (2) A medida que estas masas tumorales crecen, las células tienden a desplazarse del sitio original en busca de regiones más ricas en nutrientes, proceso que se conoce como metástasis. (15)

Existen diversos tipos de cáncer. (2) “En 2016 los cánceres más prevalentes en los hombres fueron el cáncer de próstata (3.306.760 casos), el cáncer de colon y recto (724.690 casos) y el melanoma (614.460 casos). En las mujeres, sin embargo, fueron el cáncer de mama (3.560.570 casos), el cáncer de cuerpo uterino (757.190 casos) y el cáncer de colon y recto (727.350 casos) (Fig.1).” (16)

Sexo	Cáncer	Casos
Hombres	Cáncer de próstata	3.306.760
Hombres	Cáncer de colon y recto	724.690
Hombres	Melanoma	614.460
Hombres	Cáncer de vejiga urinaria	574.250
Hombres	Linfoma no Hodgkin	361.480
Hombres	Cáncer de riñón y pelvis renal	305.340
Hombres	Cáncer de testículos	266.550
Hombres	Cáncer de pulmón y bronquios	238.300
Hombres	Leucemia	230.920
Hombres	Cáncer de boca y faringe	229.880
Mujeres	Cáncer de mama	3.560.570
Mujeres	Cáncer de cuerpo uterino	757.190
Mujeres	Cáncer de colon y recto	727.350
Mujeres	Cáncer de tiroides	630.660
Mujeres	Melanoma	612.790
Mujeres	Linfoma no Hodgkin	324.890
Mujeres	Cáncer de pulmón y bronquios	288.210
Mujeres	Cáncer de cuello uterino	282.780
Mujeres	Cáncer de ovario	235.200
Mujeres	Cáncer de riñón y pelvis renal	204.040

Figura 1. Cánceres más prevalentes en 2016 en función del sexo. Adaptado de Miller K, et al. *A Cancer J Clin.* 2016;66(4).

Existen distintas estrategias para abordar el tratamiento del cáncer, siendo las formas más comunes la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. (17) La quimioterapia consiste en la administración sistémica de fármacos cuyo objetivo es interferir con los procesos de división y crecimiento de las células cancerosas, a diferencia de la cirugía y la radioterapia. (18) Las células tumorales o cancerosas crecen y se dividen más rápido que las células normales, por lo que la quimioterapia tiene un mayor efecto en ellas, aunque se pueden ver perjudicadas también las células normales, dando lugar a efectos perjudiciales que disminuyen la calidad de vida de los pacientes de manera considerable. (19, 20)

La introducción de medicamentos a la quimioterapia frente al cáncer es abundante, ya que se buscan fármacos cada vez más selectivos y potentes, que permitan aumentar la eficacia de los tratamientos y reducir los efectos no buscados. (21) Sin embargo, a pesar del gran arsenal terapéutico, la toxicidad y los efectos adversos de los fármacos empleados, sumado a la resistencia de las células tumorales a algunos de los tratamientos, hacen que desarrollar nuevos fármacos frente al cáncer se convierta en una necesidad. (22, 23)

Por lo que la búsqueda de nuevos compuestos es de suma importancia (2), teniendo en esta búsqueda un papel fundamental los océanos debido, en gran medida, a la gran fracción de biodiversidad que albergan. (24) De esta manera, multitud de investigadores se han centrado en los productos naturales (NPs) de los ambientes marinos para encontrar nuevas moléculas o compuestos anticancerígenos. (25, 26)

La existencia en los océanos de una gran variedad de organismos hace que el entorno sea muy competitivo y agresivo, lo cual lleva a que se establezcan numerosas y complejas interacciones entre las distintas formas de vida. (27, 28, 29, 30) Estas interacciones están mediadas por señales químicas que desempeñan un papel fundamental a nivel organizativo en los

ecosistemas marinos. (31) De esta manera, las interacciones entre las distintas formas de vida marinas promueven la producción de una gran variedad de NPs con actividades específicas y muy potentes, ya que en el agua se diluyen rápidamente, por lo que para que sean eficaces han de tener una potencia elevada. Así, los NPs son unos perfectos candidatos para utilizarse como fuente en la obtención de moléculas con gran potencial terapéutico. (2)

Estos productos a menudo se conocen como metabolitos secundarios y su síntesis, mayoritariamente, se lleva a cabo por algas, esponjas, cnidarios, tunicados y briozoos. (32,33) Los metabolitos secundarios (terpenoides, alcaloides, esteroides...) aislados de organismos marinos han mostrado tener diferentes actividades biológicas incluidas antimicrobiana, antitumoral, antidiabética, anticoagulante, antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, antipalúdica, antituberculosa, antienvjecimiento y antiprotozoaria. (34, 35, 36)

Son numerosos los investigadores que han centrado sus estudios en los ecosistemas y organismos marinos. En los años 50, Bergmann aisló e identificó dos compuestos, *espongouridina* y *espongotimidina* de la esponja del Caribe *Cryptotethya crypta*. A partir de estas moléculas y mediante modificaciones sintéticas se llegó a los primeros fármacos de origen marino que alcanzaron el mercado: Ara-C (citarabina) como antitumoral y Ara-A (vidarabina) como antiviral (Fig.2). (2)

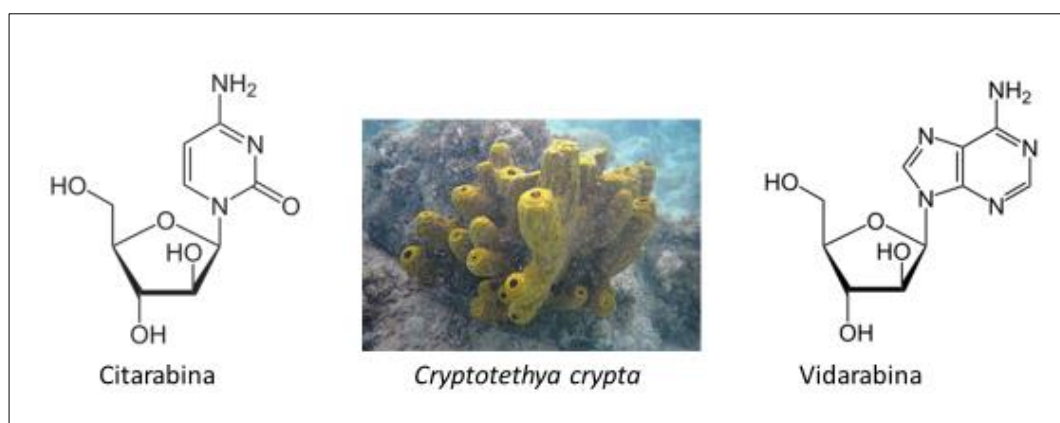


Figura 2. Esponja *Cryptotethya crypta* y estructura de la citarabina y vidarabina.

Desde su llegada al mercado, se han aislado más de 30.000 nuevos compuestos marinos (Fig.3) y se han aprobado más de 300 patentes. Sólo en la última década el número de compuestos marinos aislados ha aumentado considerablemente con respecto a las décadas anteriores, lo que puede haberse visto favorecido por los avances tecnológicos. (2)

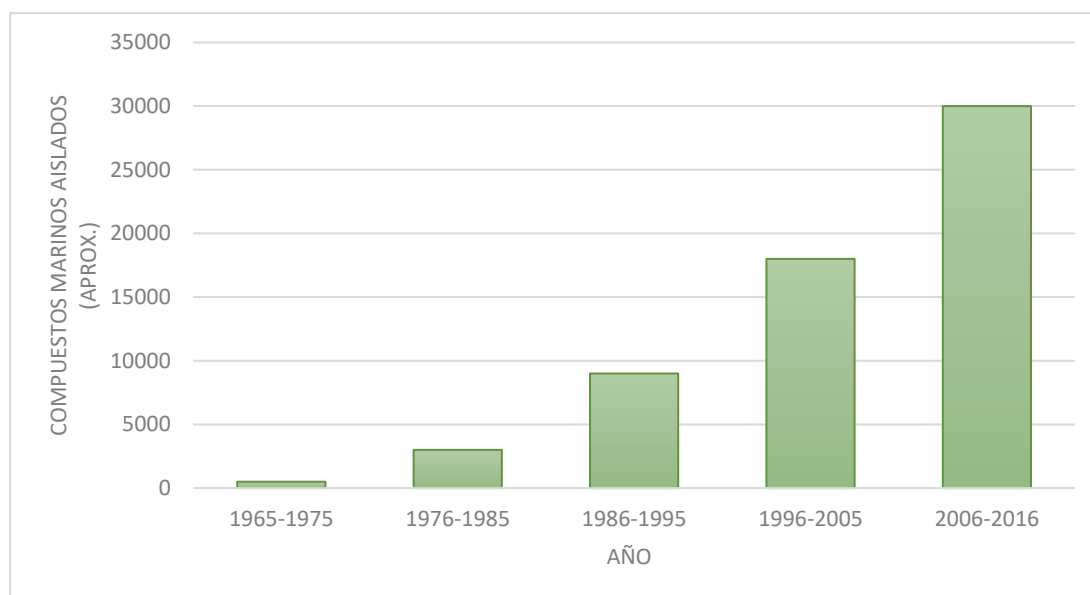


Figura 3. Compuestos marinos aislados en los últimos 50 años. Adaptado de Alves C, et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9.

En los últimos 20 años se han aprobado diversos medicamentos de origen marino y un medicamento de venta libre (OTC). Actualmente, de acuerdo a la base de datos de ensayos clínicos, se están llevando a cabo 28 ensayos clínicos con compuestos marinos, de los cuales hay 6 en fase III, 14 en fase II y 8 en fase I. Por lo que cabe esperar que el número de medicamentos de origen marino en el mercado va a continuar aumentando. (37, 38, 39, 40, 41)

Los tumores malignos son responsables de 8,8 millones de muertes al año y son los causantes de 1 de cada 6 muertes a nivel mundial (1), por lo que resulta interesante conocer las alternativas de origen marino disponibles para su tratamiento, ya que presentan gran potencial. (2) Los medicamentos marinos disponibles en el mercado para la terapia anticancerígena son: citarabina (Cytosar-U®), autorizado en 1969 para el tratamiento de diversos tipos de leucemia como la leucemia mieloide aguda, leucemia meníngea y leucemia mieloide crónica; fludarabina fosfato (Fludara®), utilizado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B en pacientes con suficiente reserva medular; nelarabina (Atriance®), empleado en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T y linfoma linfoblástico de células T; eribulina mesilato (Halaven®), aprobado en 2010 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para tratar el cáncer de mama metastásico avanzado y, en 2016, como tratamiento de segunda línea en pacientes con liposarcoma; trabectedina (Yondelis®), indicado en el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado; y brentuximab vedotina (Adcetris®), autorizado para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico refractario (Fig.4). (37, 38, 39, 40, 41)

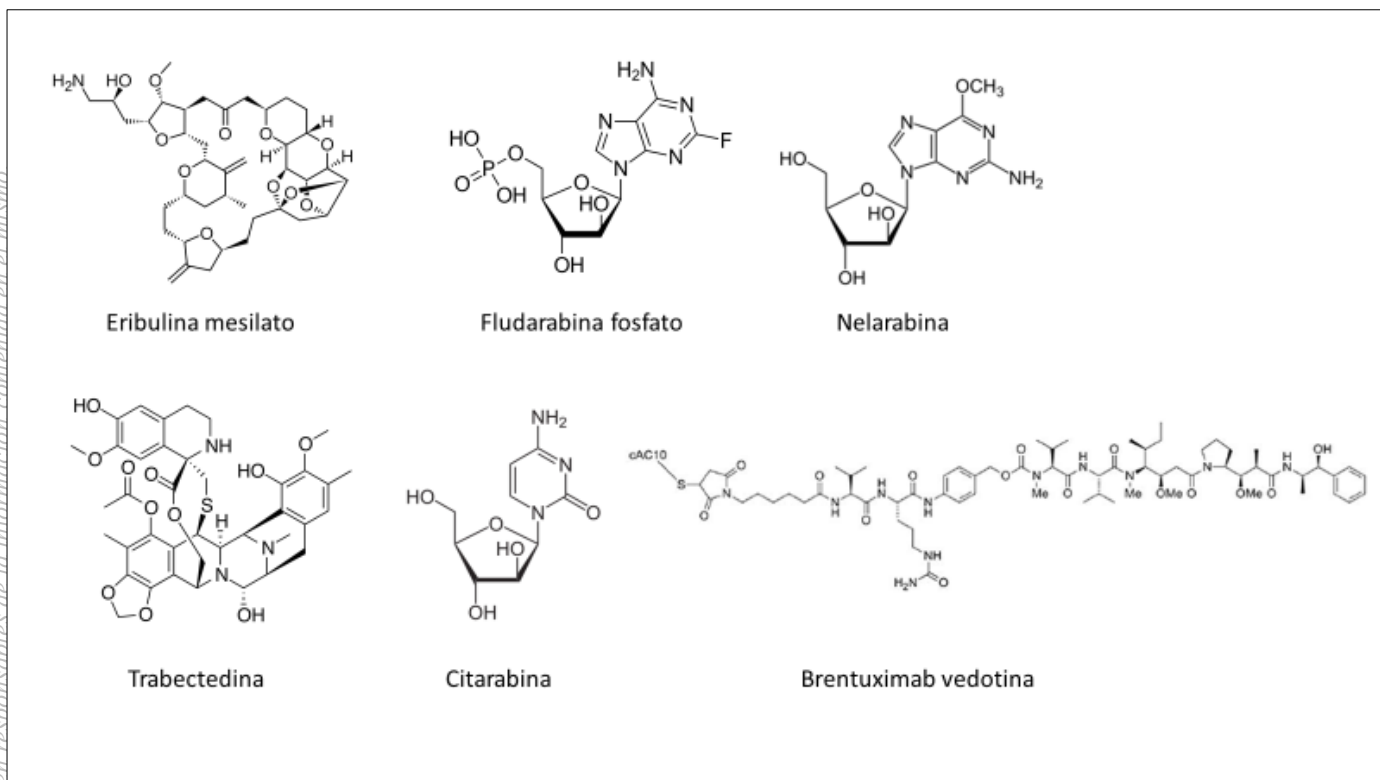


Figura 4. Estructura química de los fármacos anticancerígenos de origen marino que se encuentran en el mercado.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre la importancia de los recursos marinos como fuente de nuevos compuestos, centrándonos en los compuestos antitumorales ante la necesidad de desarrollar nuevos fármacos frente al cáncer, debido a la importancia que tiene dicha patología para la salud pública. Concretamente, este trabajo se centra en profundizar sobre la actividad terapéutica del fármaco brentuximab vedotina, comercializado como Adcetris®, frente al linfoma de Hodgkin refractario.

METODOLOGÍA

La revisión bibliográfica se ha realizado consultando las siguientes bases de datos: PubMed, CIMA, Clinical Trials, MEDES y Google Académico.

Para llevar a cabo la búsqueda se han empleado los términos: “cancer”, “brentuximab vedotin”, “Hodgkin lymphoma”, “reed-sternberg cell”, “cancer stadistics”, “marine drugs for cancer”.

Los criterios de inclusión han sido la selección de revisiones publicadas en los últimos 5 años, de lectura libre y escritas en español e inglés.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esta revisión bibliográfica se centra en el anticuerpo conjugado anti-CD30 conocido como Adcetris® (brentuximab vedotina) que actualmente está aprobado y se encuentra en el mercado frente al linfoma de Hodgkin clásico refractario. (42)

Linfoma de Hodgkin.

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna de células B. (43) Representa aproximadamente el 10% de todos los linfomas (44), existiendo 3-5 nuevos casos/ 100.000 habitantes. (45) Sin embargo, es el trastorno linfoproliferativo más común en adolescentes y adultos jóvenes (44) de entre 15 y 34 años. (46) El factor que desencadena esta patología no se conoce bien, pero la exposición a virus (Epstein-Barr), infecciones, factores genéticos o situaciones de inmunodepresión son factores que contribuyen a aumentar el riesgo de sufrir linfoma de Hodgkin. (43)

Existen dos tipos de linfoma de Hodgkin según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS): linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular y linfoma de Hodgkin clásico (Tabla 1). (47) El linfoma de Hodgkin clásico (cLH) representa aproximadamente el 90% de todos los linfomas de Hodgkin (46) y se divide, a su vez, en cuatro subtipos: esclerosis nodular, celularidad mixta, disminución linfocítica y rico en linfocitos. Esta revisión se va a centrar en el linfoma de Hodgkin clásico debido a su predominio. (47)

Tabla 1. Características clínicas del linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular.

Clinica	Linfoma de Hodgkin clásico	Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular
Edad de presentación	Bimodal (esclerosis nodular)	Unimodal
Porcentaje de afectación en hombres	Esclerosis nodular 50% Celularidad mixta 70%	70%
Sitios afectados	Mediastino, abdomen, bazo	Ganglios linfáticos periféricos
Estado clínico al diagnóstico	II o III	Generalmente estadio I
Síntomas B	40%	< 20%
Curso clínico	Agresivo, pero curable	Indolente con recaídas tardías
Riesgo de transformación a linfoma B	< 1%	2-3%

Tabla 1. Adaptado de Lara-Torres C, et al. *Patol Rev Latinoam.* 2009;47(1).

La quimioterapia de elección o tratamiento estándar del cLH se conoce con las siglas ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) o BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona), junto con radioterapia en los casos en los que el cáncer esté localizado en una zona concreta. (48)

El 90% de pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en estadios localizados y hasta el 80% en estadios avanzados logran con el tratamiento una remisión duradera y completa, lo cual se considera un éxito. Es decir, la tasa de curación es alta. (46) Sin embargo, aproximadamente un 30% de los pacientes son refractarios al tratamiento o sufren recaídas (49) y, sólo el 50% de estos pacientes logran una remisión con quimioterapia a altas dosis y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (ASCT). (48) Estos pacientes, generalmente jóvenes, tienen

un pronóstico desfavorable, pudiendo beneficiarse de nuevos fármacos como Adcetris®. (49) Los esfuerzos se han centrado en disminuir la toxicidad de la terapia, tanto aguda como a largo plazo, mientras se mantiene la alta tasa de efectividad del tratamiento. (44)

El linfoma de Hodgkin clásico se caracteriza por la presencia de células de Hodgkin, mononucleares, y células de Reed-Sternberg, bi y multinucleares. Ambos tipos de células son malignas, por lo que se conocen como Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS) (50), así el cuadro histopatológico de este linfoma es único. (45) Las células HRS (Fig.5) representan aproximadamente el 1% de todas las células que se localizan en el entorno del tumor, y el resto está constituido por células inmunitarias. Estas células inmunitarias son reclutadas gracias a la presencia de citoquinas en el microambiente de las HRS. (51, 52, 53) Así, las HRS se localizan en el interior de un infiltrado celular inflamatorio que incluye linfocitos T, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, células plasmáticas y fibroblastos. (54) La interacción de las HRS con este componente celular inflamatorio es de vital importancia para su supervivencia, ya que las HRS no sobreviven como células individuales cuando se encuentran en cultivo celular. Las variaciones en el infiltrado celular inflamatorio definen los cuatro subtipos de linfoma clásico de Hodgkin. (55,56)

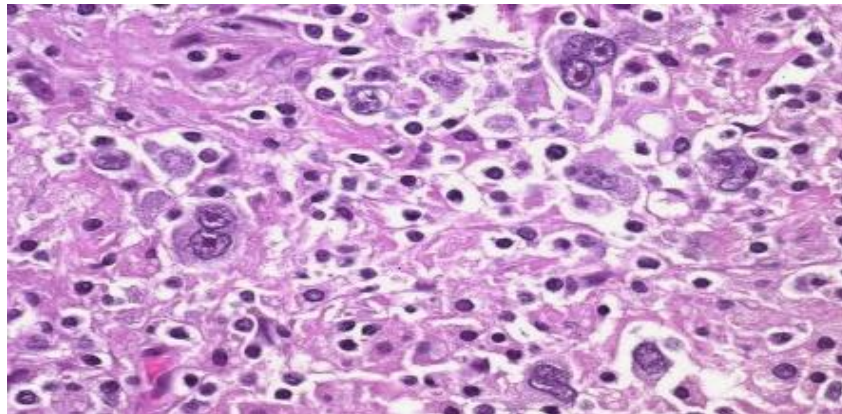


Figura 5. Vista de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS). Adaptado de Lara-Torres C, et al. *Patol Rev Latinoam.* 2009;47(1).

Las células HRS no expresan los marcadores de superficie típicos y el marcador CD20 se expresa sólo en un 20% de los casos. Sin embargo, presentan como marcador característico y universal la proteína CD30. (57, 58, 59, 60, 61) Esta glicoproteína se identificó por primera vez en 1982 utilizando anticuerpos monoclonales frente a líneas celulares derivadas del linfoma de Hodgkin. (62, 63)

Se trata de una glicoproteína transmembrana (44), asociada a la familia del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), implicada en la proliferación y supervivencia de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg. La activación del receptor CD30 estimula la síntesis de citoquinas y moléculas de adhesión que expresan las células tumorales y activa el NFK- β , que se transloca al núcleo activando la transcripción de genes anti-apoptóticos y pro-proliferativos. De manera que el microambiente favorece la supervivencia celular de las HRS (Fig.6). (49)

En el 98% de los casos de linfoma de Hodgkin clásico se produce la expresión del marcador CD30 en las células HRS. (64) Esta proteína puede evaluarse mediante inmunohistoquímica (IHC), citometría de flujo (CF) o enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA), siendo el IHC el

método más común para valorar la expresión de CD30. A parte de estos métodos, la tinción aumenta la reproducibilidad del diagnóstico. (65, 66, 67)

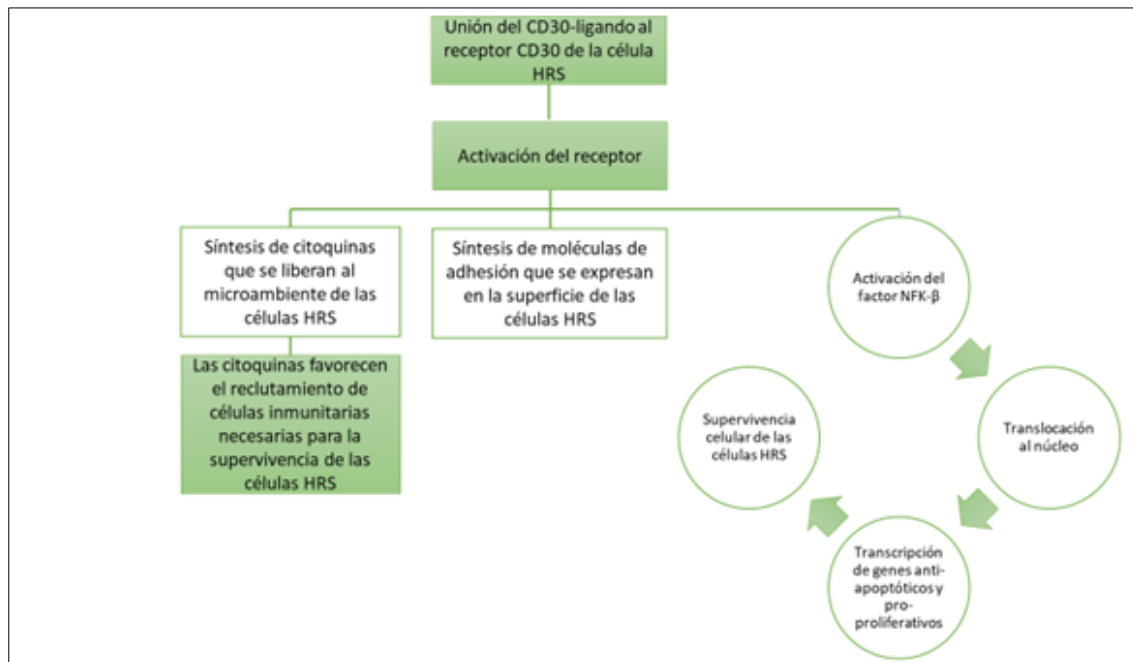


Figura 6. Implicación del marcador CD30 en la supervivencia celular de las células HRS.

Se ha de tener en cuenta que la expresión de la proteína CD30 en las células humanas de manera fisiológica está limitada, por lo que hace de este marcador una diana terapéutica ideal. (49)

Teniendo en cuenta dicha premisa se comenzó a estudiar el perfil y la eficacia de diversos anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la proteína CD30. Sin embargo, los estudios iniciales que utilizaron anticuerpos monoclonales anti-CD30 sólo mostraron un perfil de toxicidad favorable, pero una actividad antitumoral moderada. Así, para mejorar la actividad antitumoral del anticuerpo específico de CD30, se creó un fármaco inmunoconjugado (ADC), denominado brentuximab vedotina. (68)

Un ADC es una sustancia compuesta por un anticuerpo monoclonal ligado químicamente a una sustancia activa, de manera que el anticuerpo se une a proteínas específicas de ciertas células, como las cancerosas, permitiendo que la sustancia activa o fármaco actúe fundamentalmente en éstas. La elaboración de un ADC es compleja y se ha de valorar y estudiar todos los procesos para conseguir una eficacia alta (Fig.7). (44)

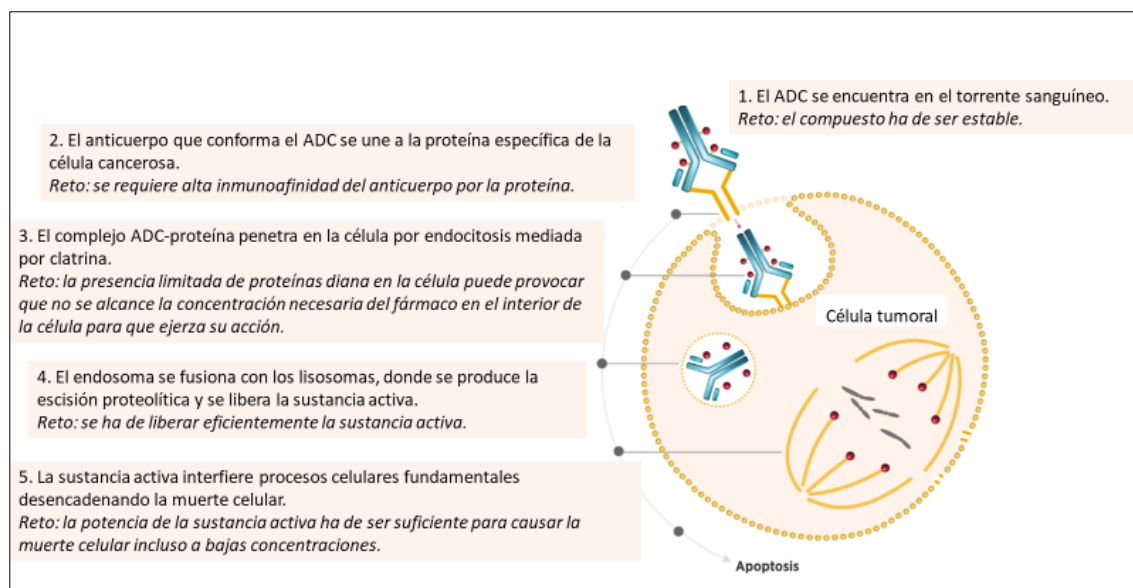


Figura 7. Secuencia de procesos que ha de seguir un ADC y puntos que se han de valorar a la hora de su elaboración. Adaptado de Peters C, et al. *Biosci Rep.* 2015;35(4).

Adcetris® (brentuximab vedotina: SGN-35).

En 1972, los extractos obtenidos del molusco gasterópodo conocido como *Dolabella auricularia* o liebre marina de cuña, una gran babosa de mar que se localiza en el Océano Índico, mostraron una notable actividad anticancerígena. Sólo 15 años después, se identificaron las moléculas bioactivas de estos extractos, unos péptidos conocidos como dolastatinas, destacando la 10 y la 15 por su actividad antiproliferativa frente a varias líneas celulares tumorales. (69)

Las dolastatinas tienen como diana la tubulina, al bloquear esta proteína necesaria para la polimerización de los microtúbulos durante el proceso de división celular, bloquean la proliferación de las células tumorales. (70)

A pesar de mostrar esta actividad antiproliferativa *in vitro* frente a varias líneas celulares tumorales, ni las dolastatinas ni los derivados sintéticos de estos péptidos como auristatina o sintatodina han superado la fase II de los ensayos clínicos. (71, 72) Sin embargo, un derivado de auristatina, monometil auristatina E (MMAE o vedotina), se ha convertido en el agente farmacológico del anticuerpo-fármaco conjugado (ADC) brentuximab vedotina, comercialmente conocido como Adcetris®, desarrollado por la compañía estadounidense Seattle Genetics. (73, 74)

El ADC brentuximab vedotina está compuesto por un anticuerpo monoclonal anti-CD30, un marcador tumoral para algunos tipos de linfomas, entre ellos el cHL, unido covalentemente al principio activo monometil auristatina E (MMAE o vedotina), a través de un espaciador dipeptídico escindible (Fig.8). Así se consigue que la vedotina se dirija de manera selectiva a las células que expresan el marcador CD30. (75)

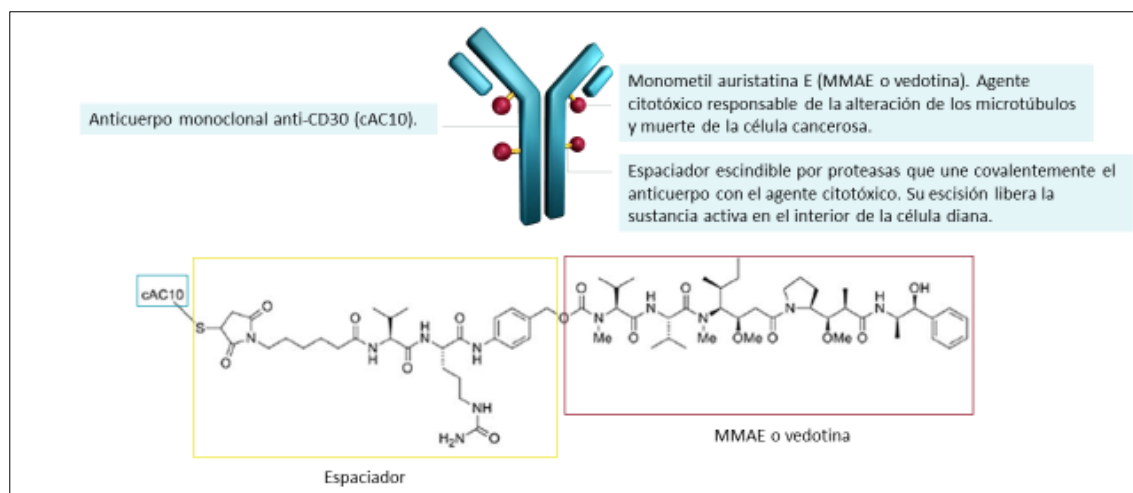


Figura 8. Estructura del ADC conocido como brentuximab vedotina.

El anticuerpo monoclonal anti-CD30 reconoce a la proteína de membrana CD30 de la célula tumoral. Este reconocimiento conduce a la endocitosis del ADC mediada por clatrina. El endosoma se fusiona con los lisosomas, donde se produce la escisión proteolítica, y se libera MMAE o vedotina. MMAE libre se dirige a su diana, la tubulina. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos e impide la polimerización, de manera que se induce la detención del ciclo celular y se origina la subsiguiente apoptosis de la célula tumoral (Fig.9). (74)

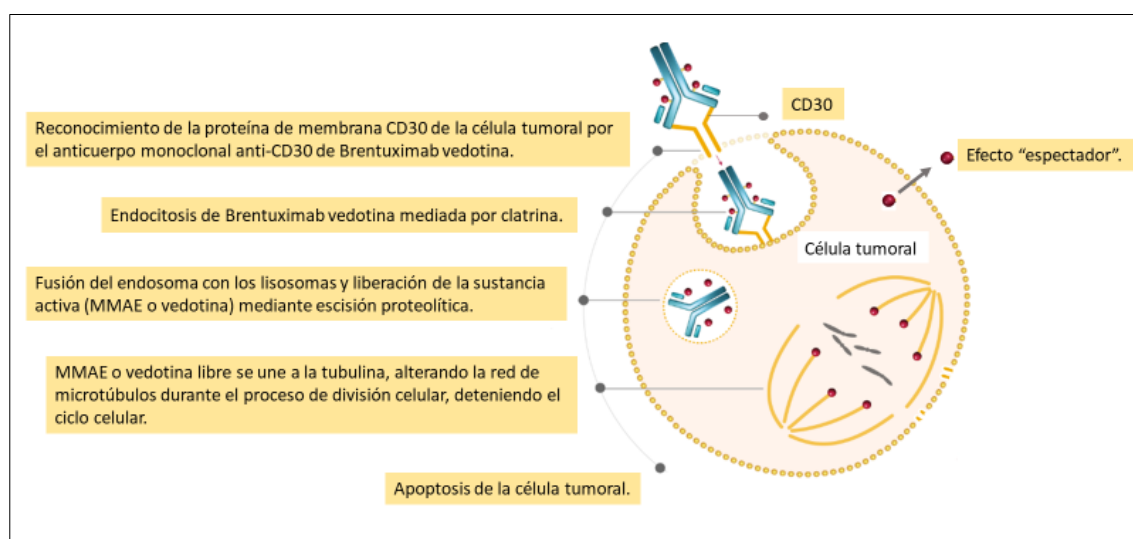


Figura 9. Representación esquemática del mecanismo de acción de brentuximab vedotina en una célula cancerosa CD30 positiva. Adaptado de Deng C, et al. *Clin Cancer Res.* 2013;19(1).

Además, Adcetris® lleva asociado un efecto que se conoce como "efecto espectador" (Fig.9). Este efecto consiste en la difusión de MMAE o vedotina libre al microentorno de las células CD30 positivas, de manera que esta MMAE libre en el espacio extracelular puede difundir hacia el interior de las células que se encuentran próximas, incluso puede penetrar en células que carecen del marcador CD30 desencadenando su muerte celular. (76) Esto contribuye a aumentar de manera significativa la eficacia de brentuximab vedotina.

En diversos ensayos clínicos (Tabla 2), brentuximab vedotina demostró una actividad notable como agente antitumoral en el linfoma de Hodgkin. (48)

Tabla 2. Ensayos clínicos principales con brentuximab vedotina para el tratamiento del linfoma de Hodgkin.

Estudio	Fase	N	Estado	Tratamiento	Resultados
Younes et al. 2010	1	42	Recaída o tratamiento refractario	BV (0.1 to 3.6 mg/kg) cada 3 semanas. MTD 1.8 mg/kg.	ORR 36% (CR 21%, PR 14%). MTD (N=12): ORR 50% (CR 33%, PR 17%).
Younes et al. 2012	2	102	Recaída o tratamiento refractario tras ASCT	BV (1.8 mg/kg) cada 3 semanas durante 16 ciclos.	ORR 75% (CR 34%, PR 40%). PFS a 3 años 9.3 meses. OS 40.5 meses. PFS a 5 años 22%. OS 41%.
Younes et al. 2013	1	51	Enfermedad voluminosa en estadio II recién diagnosticada o estadio II-IV	BV (0.6, 0.9 o 1.2 mg/kg) cada dos semanas en combinación con ABVD o AVD hasta 6 ciclos.	BV+ABVD (N= 25, aumento de la dosis): CR 95%. FFS a 5 años 79%. OS 92%. BV+AVD (N= 26, sólo 1,2 mg/kg): CR 96%. FFS a 5 años 92%. OS 100%.
Chen et al. 2015	2	37	Tratamiento refractario o recaída	BV (1.8 mg/kg) cada 3 semanas durante 4 ciclos.	ORR 68% (CR 35%, PR 32%).
Moskowitz et al. 2015 (AETHERA)	3	329	Consolidación tras ASCT	BV (1.8 mg/kg) frente a placebo cada 3 semanas (16 ciclos).	PFS 42.9 frente a 24.1 meses. (HR=0.57, P=0.0013).
Kumar et al. 2016	2	30	Recién diagnosticado en estadio I-II con factores de riesgo desfavorables	BV (1.2 mg/kg) cada dos semanas en combinación con AVD hasta 4 ciclos.	Después de 2 ciclos: 90% PET negativo. Después de 4 ciclos: 93% PET negativo.
Park et al. 2016	2	41	Estadio limitado no tratado	ABVD (2-6 ciclos) seguido de BV (1.8 mg/kg) cada 3 semanas durante 6 ciclos.	Después de 2 ciclos de ABVD: 72% PET negativo. Después de completar BV: 90% PET negativo. PFS a 2 años 92%. OS 97%.
Eichenauer et al. 2017	2	104	Etapa avanzada recién diagnosticada	BV (1.2 mg/kg) más ECAPP o ECADD durante 6 ciclos.	BV+ECAPP: CR 86%, PFS a 18 meses 95%. BV+ECADD: CR 88%, PFS a 18 meses 89%.
Gibbs et al. 2017 (BREVITY)	2	38	No apto para el tratamiento estándar	BV (1.8 mg/kg) cada 3 semanas hasta 16 ciclos.	CMR tras 4 ciclos 26%. ORR 84%. PFS 7.4 meses.
Connors et al. 2018 (ECHELON-1)	3	1334	Estadio III o IV no tratado	BV (1.2 mg/kg) cada 2 semanas en combinación con AVD frente a ABVD (6 ciclos).	BV+AVD frente a ABVD: ORR 86% frente a 83%. CR 73% frente a 70%. PFS a 2 años 82.1% frente a 77.2%. (HR=0.77, P=0.03).

Tabla 2. N número de pacientes; BV brentuximab vedotina; MTD dosis máxima tolerada; ABVD adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina; AVD adriamicina, vinblastina, dacarbazina; ECADD etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina y dexametasona; ECAPP etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, procarbazona y prednisona; ASCT trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; ORR tasa de respuesta objetiva; CR respuesta completa; PR respuesta parcial; CMR respuesta completa metabólica; PFS supervivencia libre de progresión; FFS supervivencia libre de fallos; OS supervivencia global; HR ratio de riesgo. Adaptado de Wang et al. *Journal of Hematology & Oncology*. 2018;11:57.

Así, Adcetris® fue aprobado en 2011 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y en 2012 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico refractario, caracterizado por una alta expresión de CD30. Sin embargo, se esta estudiando en otras patologías tumorales CD30 positivas. (64)

Incluso se ha visto respuesta a brentuximab vedotina en linfomas CD30 negativos, lo que puede deberse a la existencia de falsos negativos en los análisis de evaluación del marcador CD30 o a que la densidad del marcador en la célula tumoral sea inferior al límite de detección. (76)

Además, MMAE se ha incluido en otros ADC que se encuentran actualmente en ensayos clínicos como glembatumumab vedotina (CDX-011), que reconoce a las células que expresan la proteína de membrana NBM y se está probando en pacientes con melanoma avanzado y cáncer de mama metastásico, y pinatuzumab vedotina y polatuzumab vedotina que están dirigidos frente a los marcadores CD22 y CD79b, respectivamente, y se están probando en el tratamiento de leucemias y linfomas. (77)

El perfil de seguridad de brentuximab vedotina está basado en los datos de ensayos clínicos disponibles y en la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas observadas se muestran en la Tabla 3, teniendo una frecuencia menor al 1% las reacciones adversas graves. (21)

Tabla 3. Resumen de las reacciones adversas a Adcetris®.

Reacciones adversas	
Muy frecuentes	Infección respiratoria del tracto superior, neutropenia, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica, tos, disnea, náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, erupción, prurito, artralgia, mialgia, cansancio, pirexia, reacciones relacionadas con la perfusión y disminución de peso.
Frecuentes	Herpes zoster, neumonía, herpes simple, candidiasis oral, anemia, trombocitopenia, hiperglucemia, mareos, aumento de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST), alopecia, dolor de espalda y escalofríos.
Poco frecuentes	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , bacteriemia estafilocócica, infección por citomegalovirus o su reactivación, sepsis/shock séptico, neutropenia febril, reacción anafiláctica, síndrome de lisis tumoral, polineuropatía desmielinizante, pancreatitis aguda y síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

Tabla 3. Adaptado de la ficha técnica del fármaco.

Los datos *in vitro* indican que el metabolismo de monometil auristatina E (MMAE) se lleva a cabo principalmente a través del citocromo P-450 a nivel hepático. Además, MMAE es sustrato de la glucoproteína P, proteína que se localiza en la membrana celular y crea un flujo de expulsión de sustancias al exterior de la célula, así la glucoproteína P es responsable de una disminución de la acumulación de fármacos o sustancias en las células, por lo que está involucrada en la resistencia celular a múltiples fármacos. La administración concomitante de brentuximab vedotina con fármacos inhibidores del citocromo P-450 y la glucoproteína-P, como ketoconazol, ocasiona un aumento de la exposición a MMAE de alrededor del 73%, aumentando el riesgo de toxicidad del fármaco e incidencia de reacciones adversas. Por el contrario, la administración conjunta de brentuximab vedotina con fármacos inductores del citocromo P-450, como rifampicina, disminuye las concentraciones de MMAE. La

administración de bleomicina junto con brentuximab vedotina está contraindicada debido a la toxicidad pulmonar. (21)

Brentuximab vedotina es sólo un ejemplo del gran potencial farmacológico que albergan los ecosistemas marinos y la multitud de alternativas que ofrecen a la hora de tratar diversas patologías. (21)

En cuanto a las perspectivas futuras son prometedoras, ya que usando como base estas moléculas se pueden obtener nuevas terapias celulares. Un ejemplo es la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) (Fig.10), que consiste en extraer las células T del paciente y tratarlas en el laboratorio. A estas células inmunitarias se les añade un gen que codifica para un tipo de receptor especial, denominado receptor de antígeno quimérico, que se une a una proteína de las células cancerosas del paciente. Estas células T con CAR se reproducen en el laboratorio y se vuelven a infundir en el paciente. (78, 79)

Esta terapia ha sido aprobada por la FDA frente a algunos tipos de cáncer y, actualmente, se evalúa en diversas enfermedades, incluido el linfoma de Hodgkin clásico, siendo de nuevo la molécula CD30 la diana principal. Los estudios preliminares *in vitro* e *in vivo* han mostrado resultados prometedores. (78, 79)

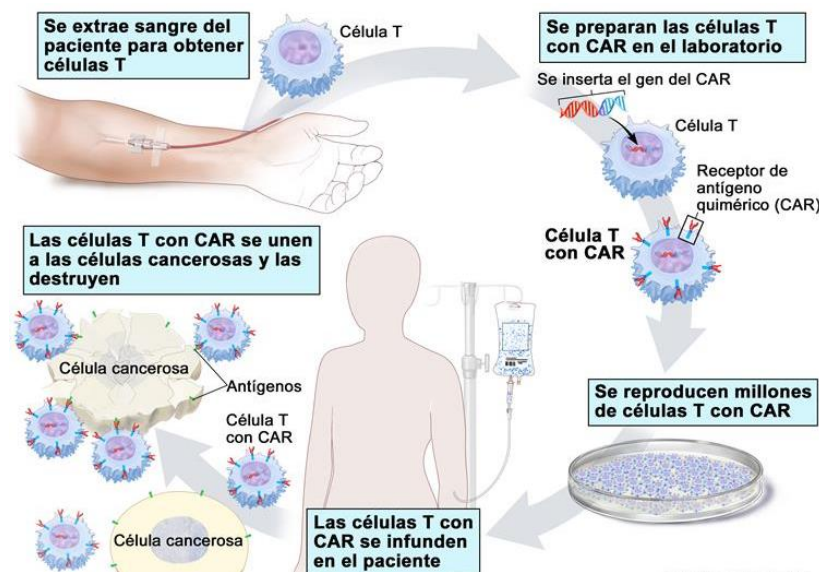


Figura 10. Esquema de la terapia de células T con CAR. Adaptado de Wang Y, et al. *Journal of Hematology & Oncology*. 2018;11(1).

CONCLUSIONES

- Los productos naturales (NPs) de origen marino constituyen una prometedora opción terapéutica para tratar patologías como el cáncer.
- El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y el arsenal terapéutico frente a dicha patología es enorme. Sin embargo, la toxicidad, efectos adversos y aparición de células tumorales resistentes a los tratamientos hace que el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales se convierta en una necesidad.
- El 91% de los organismos marinos, aproximadamente, no se han descrito aún, por lo que es crucial la investigación de los océanos.
- La gran biodiversidad existente en los ecosistemas marinos aporta moléculas con estructuras químicas únicas con potencial terapéutico.
- Algas, esponjas, cnidarios, tunicados y briozoos son los principales organismos productores de NPs con diversas actividades.
- El número de compuestos marinos aislados ha aumentado considerablemente con respecto a las décadas anteriores lo que se debe a los nuevos avances tecnológicos.
- La tasa de curación del linfoma de Hodgkin clásico es elevada, sin embargo, los pacientes refractarios al tratamiento o que sufren recaídas tienen un pronóstico desfavorable, pudiendo beneficiarse de las nuevas opciones terapéuticas.
- En el 98% de los casos de linfoma de Hodgkin clásico se produce la expresión del marcador CD30 en las células Hodgkin-Reed Sternberg.
- La expresión del marcador CD30 puede evaluarse mediante inmunohistoquímica (IHC), citometría de flujo (CF) o ensayo inmunoanálisis de adsorción (ELISA), siendo el IHC el método más común.
- El fármaco inmunoconjugado (ADC) brentuximab vedotina ha demostrado su actividad como agente antitumoral en el linfoma de Hodgkin clásico en diversos ensayos clínicos, destacando el ensayo AETHERA y ECHELON-1.
- Brentuximab vedotina está aprobado para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico refractario y su principio activo, monometil auristatina E (MMAE o vedotina), se está probando en otros fármacos inmunoconjugados.
- Los estudios preliminares *in vitro* e *in vivo* de la terapia T con CAR han mostrado resultados prometedores.
- Sería de interés la realización de ensayos clínicos para comprobar la efectividad y eficacia de brentuximab vedotina en otros tipos de cáncer CD30 positivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calcabrini C, Catanzaro E, Bishayee A, Turrini E, Fimognari C. Marine Sponge Natural Products with Anticancer Potential: An Updated Review. *Marine Drugs*. 2017; 15(10):310.
2. Alves C, Silva J, Pinteus S, Gaspar H, Alpoim MC, Botana LM and Pedrosa R. From Marine Origin to Therapeutics: The Antitumor Potential of Marine Algae-Derived Compounds. *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9:777.
3. Burgess, J.G. New and emerging analytical techniques for marine biotechnology. *Curr Opin Biotechnol*. 2012; 23, 29–33.
4. Mora, C., Tittensor, D. P., Adl, S., Simpson, A. G. B., and Worm, B. How many species are there on earth and in the ocean?. *PLoS Biol*. 2011; 9: e1001127.
5. American Cancer Society (2015). Global Cancer Facts & Figures. Atlanta, GA: American Cancer Society.
6. National Cancer Institute. Cancer statistics [citado el 24 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>.
7. Urbano, A. M., Rodrigues, C. F., Cerveira, J. F., Ferreira, L. M. R., and Alpoim, M. C. DNA damage, repair and misrepair in cancer and in cancer therapy. *Repair and Human Health*, ed S. Vengrova. 2011; 177–238.
8. Schulz, W. (2007). Molecular Biology of Human Cancers. Dordrecht: Springer.
9. Cooper, G. M., and Hausman, R. E. (2013). The Cell: A Molecular Approach. Sunderland: Sinauer Associates.
10. Hanahan, D., and Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144, 646–67.
11. Rajagopala, S. V., Vashee, S., Oldfield, L. M., Suzuki, Y., Venter, J. C., Telenti, A., et al. The human microbiome and cancer. *Cancer Prev Res*. 2017; 10, 226–234.
12. Bertram, J.S. The molecular biology of cancer. *Mol Aspects Med*. 2000; 21, 167–223.
13. Nordling, C.O. A new theory on cancer-inducing mechanism. *Br J Cancer*. 1953; 7, 68–72.
14. Olopade O, Pichert G. Cancer genetics in oncology practice. *Ann Oncol*. 2001; 12, 895–908.
15. Doughty A, Hoover A, Layton E, Murray C, Howard E, Chen W. Nanomaterial Applications in Photothermal Therapy for Cancer. *Materials*. 2019; 12(5):779.
16. Miller K, Siegel R, Lin C, Mariotto A, Kramer J, Rowland J et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016; 66(4):271-289.
17. Ma X, Wang Z. Anticancer drug discovery in the future: an evolutionary perspective. *Drug Discov Today*. 2009; 14(23-24):1136-42.
18. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part twotargeted therapies. *Eur J Cancer*. 2014; 50(12):2020-36.
19. Cella D, Cherin E. Quality of life during and after cancer treatment. *Compr Ther*. 1988; 14, 69–75.
20. Fann, J.R.; Thomas-Rich, A.M.; Katon, W.J.; Cowley, D.; Pepping, M.; McGregor, B.A.; Gralow, J. Major depression after breast cancer: A review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008; 30, 112–126.
21. Jimenez P, Wilke D, Costa-Lotufu L. Marine drugs for cancer: surfacing biotechnological innovations from the oceans. *Clinics*. 2018; 73(suppl 1): e482s.
22. Kuczyński EA, Sargent DJ, Grothey A, Kerbel RS. Drug rechallenge and treatment beyond progression—implications for drug resistance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013; 10(10):571-87.
23. Check Hayden E. Cancer complexity slows quest for cure. *Nature*. 2008; 455(7210):148.
24. Brahmachari, G. (2015). Bioactive Natural Products: Chemistry and Biology. Weinheim: John Wiley & Sons.
25. Newman, D. J., and Cragg, G. M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod*. 2012; 75, 311–335.

26. Sawadogo, W., Boly, R., Cerella, C., Teiten, M., Dicato, M., and Diederich, M. A survey of marine natural compounds and their derivatives with anti-cancer activity reported in 2012. *Molecules*. 2015; 20:7097.
27. Da Cruz, J. F., Gaspar, H., and Calado, G. Turning the game around: toxicity in a nudibranch-sponge predator-prey association. *Chemoecology*. 2012; 22, 47–53.
28. Graça, A. P., Bondoso, J., Gaspar, H., Xavier, J. R., Monteiro, M. C., de la Cruz, M., et al. Antimicrobial activity of heterotrophic bacterial communities from the marine sponge *Erylus discophorus* (Astrophorida, Geodiidae). *PLoS ONE*. 2013; 8: e78992.
29. Horta, A., Pinteus, S., Alves, C., Fino, N., Silva, J., Fernandez, S., et al. Antioxidant and antimicrobial potential of the *Bifurcaria bifurcata* epiphytic bacteria. *Mar Drugs*. 2014; 12, 1676–1689.
30. Smith, T.E., Pond, C.D., Pierce, E., Harmer, Z.P., Kwan, J., Zachariah, M.M., et al. Accessing chemical diversity from the uncultivated symbionts of small marine animals. *Nat Chem Biol*. 2018; 14, 179–185.
31. Hay, M. E. Marine chemical ecology: chemical signals and cues structure marine populations, communities and ecosystems. *Annu Rev Mar Sci*. 2009; 1, 193–212.
32. Botana, L. M., and Alfonso, A. (2015). *Phycotoxins: Chemistry and Biochemistry*. Chichester: John Wiley & Sons.
33. Noyer, C., Thomas, O. P., and Becerro, M. A. Patterns of chemical diversity in the mediterranean sponge *Spongia lamella*. *PLoS ONE*. 2011; 6: e20844.
34. Blunt, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H. G., and Prinsep, M. R. Marine natural products. *Nat Prod Rep*. 2014; 31, 160–258.
35. Mayer, A., Rodríguez, A., Tagliatalata-Scafati, O., and Fusetani, N. Marine pharmacology in 2012–2013: marine compounds with antibacterial, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. *Mar Drugs*. 2017; 15:273.
36. Agrawal, S., Adholeya, A., Barrow, C.J., and Deshmukh, S.K. Marine fungi: an untapped bioresource for future cosmeceuticals. *Phytochem Lett*. 2018; 23, 15–20.
37. AndisInsight (2018). Database for Drug Research and Development, Disease Treatment and Decision Making [Online]. Springer International Publishing AG. Disponible en: <http://adisinsight.springer.com/> [Acceso el 2 de mayo de 2019].
38. Calado, R., Costa Leal, M., Gaspar, H., Santos, S., Marques, A., Nunes, M. L., et al. “How to succeed in marketing marine natural products for pharmaceutical, cosmetics & nutraceutical markets,” in *Grand Challenges in Marine Biotechnology*, Springer Series Grand Challenges in Biology and Biotechnology, eds P. H. Rampelotto and A. Trincone (Basel: Springer). 2018; 317–403.
39. EMA. EU Clinical Trials Register [Online]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> [Acceso el 2 de mayo de 2019].
40. FDA. ClinicalTrials.gov [Online]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/> [Acceso el 2 de mayo de 2019].
41. Mayer, A. M. S. (2018). Marine Pharmaceuticals: The Clinical Pipeline. [Online]. Disponible en: <http://marinepharmacology.midwestern.edu/clinPipeline.htm> [Acceso el 2 de mayo de 2019].
42. Connors J, Jurczak W, Straus D, Ansell S, Kim W, Gallamini A et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin’s Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(4):331-344.
43. Stephen M, Ansell M. Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc*. 2015; 90(11):1574-1583.
44. Tomassetti S, Herrera A. Update on the role of brentuximab vedotin in classical Hodgkin lymphoma. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2018; 9(9):261-272.
45. Renner C and Stenner F. Cancer Immunotherapy and the Immune Response in Hodgkin Lymphoma. *Front Oncol*. 2018; 8:193.

46. Meti N, Esfahani K, Johnson N. The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Classical Hodgkin Lymphoma. *Cancers*. 2018; 10(6):204.
47. Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. El diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Patol Rev Latinoam*. 2009; 47(1):35-45.
48. Wang Y, Nowakowski G, Wang M, Ansell S. Advances in CD30- and PD-1-targeted therapies for classical Hodgkin lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology*. 2018; 11(1).
49. New drugs in Hodgkin Lymphoma: Can they make this story even better?. *Hematología*. 2015; 19:114-121.
50. Kanzler, H.; Kuppers, R.; Hansmann, M.L.; Rajewsky, K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med*. 1996; 184, 1495–1505.
51. Re, D.; Kuppers, R.; Diehl, V. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23, 6379–6386.
52. Vardhana, S.; Younes, A. The immune microenvironment in Hodgkin lymphoma: T cells, B cells, and immune checkpoints. *Hematología*. 2016; 101, 794–802.
53. Gandhi, M.K.; Lambley, E.; Duraiswamy, J.; Dua, U.; Smith, C.; Elliott, S.; Gill, D.; Marlton, P.; Seymour, J.; Khanna, R. Expression of LAG-3 by tumor-infiltrating lymphocytes is coincident with the suppression of latent membrane antigen-specific CD8+ T-cell function in Hodgkin lymphoma patients. *Blood*. 2006; 108, 2280–2289.
54. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64: 9–29.
55. Skinnider BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2002; 99:4283–97.
56. Wein F, Kuppers R. The role of T cells in the microenvironment of Hodgkin lymphoma. *J Leukoc Biol*. 2016; 99:45–50.
57. Swerdlow, S.; Campo, E.; Harris, N.L.; Jaffe, E.S.; Pileri, S.A.; Stein, H.; Thiele, J.; Arber, D.A.; Hasserjian, R.P.; Le Beau, M.M.; et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, France, 2017.
58. Watanabe, K.; Yamashita, Y.; Nakayama, A.; Hasegawa, Y.; Kojima, H.; Nagasawa, T.; Mori, N. Varied B-cell immunophenotypes of Hodgkin/Reed-Sternberg cells in classic Hodgkin's disease. *Histopathology*. 2000; 36, 353–361.
59. Schwering, I.; Brauninger, A.; Klein, U.; Jungnickel, B.; Tinguely, M.; Diehl, V.; Hansmann, M.L.; Dalla-Favera, R.; Rajewsky, K.; Kuppers, R. Loss of the b-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003; 101, 1505–1512.
60. Stein, H.; Gerdes, J.; Kirchner, H.; Schaadt, M.; Diehl, V. Hodgkin and sternberg-reed cell antigen(s) detected by an antiserum to a cell line (I428) derived from Hodgkin's disease. *Int J Cancer*. 1981; 28, 425–429.
61. Stein, H.; Uchanska-Ziegler, B.; Gerdes, J.; Ziegler, A.; Wernet, P. Hodgkin and sternberg-reed cells contain antigens specific to late cells of granulopoiesis. *Int J Cancer*. 1982; 29, 283–290.
62. Weyden CA Van Der, Pileri SA, Feldman AL, Whisstock J, Prince HM. Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2017; 1–10.
63. Flangea C, Potencz E, Mihăescu R, et al. CD30 expression utilization for the accuracy of classical Hodgkin's lymphoma staging. *Rom J Morphol Embryol*. 2006; 47(2):113–7.
64. Ikhwan Rinaldi, MD., PhD. The Role of Reed-Sternberg CD30 Receptor and Lymphocytes in Pathogenesis of Disease and Its Implication for Treatment. *Acta Med Indones - Indones J Intern Med*. 2018; 50.
65. Wasik MA, Jimenez GS, Weisenburger DD. Targeting CD30 in malignant tissues: challenges in detection and clinical applications. *Pathobiology*. 2013; 80(5):252-258.

66. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Non-Hodgkin's Lymphomas (Version 2.2013). Disponible en NCCN.org.
67. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Hodgkin Lymphoma (Version 2.2013). Disponible en NCCN.org.
68. Bartlett NL, Younes A, Carabasi MH, et al. A phase 1 multidose study of SGN-30 immunotherapy in patients with refractory or recurrent CD30+ hematologic malignancies. *Blood*. 2008; 111: 1848–1854.
69. Pettit GR, Kamano Y, Herald CL, Tuinman AA, Boettner FE, Kizu H, et al. The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: Dolastatin 10. *J Am Chem Soc*. 1987; 109(22):6883-5.
70. Pettit GR. The dolastatins. In: Herz W, Kirby GW, Moore RE, Steglich W, Tamm C, editors. *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe; Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Vienna, Austria: Springer: 1997. p. 1-79.
71. Vaishampayan U, Glode M, Du W, Kraft A, Hudes G, Wright J, et al. Phase II study of dolastatin-10 in patients with hormone-refractory metastatic prostate adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2000; 6(11):4205-8.
72. Perez EA, Hillman DW, Fishkin PA, Krook JE, Tan WW, Kuriakose PA, et al. Phase II trial of dolastatin-10 in patients with advanced breast cancer. *Invest New Drugs*. 2005; 23(3):257-61.
73. Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cerveny CG, Chace DF, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. *Nat Biotechnol*. 2003; 21(7):778-84.
74. Senter PD, Sievers EL. The discovery and development of brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic largecell lymphoma. *Nat Biotechnol*. 2012; 30(7):631-7.
75. Storz U. Antibody-drug conjugates: Intellectual property considerations. *MAbs*. 2015; 7(6):989-1009.
76. Deng C, Pan B, O'Connor OA. Brentuximab vedotin. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(1):22-27.
77. Newman DJ, Cragg GM. Current Status of Marine-Derived Compounds as Warheads in Anti-Tumor Drug Candidates. *Mar Drugs*. 2017; 15(4): e99.
78. Wang CM, et al. Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: an open-label phase I trial. *Clin Cancer Res*. 2017; 23:1156–66.
79. Ramos CA, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes. *J Clin Invest*. 2017; 127:3462–71.