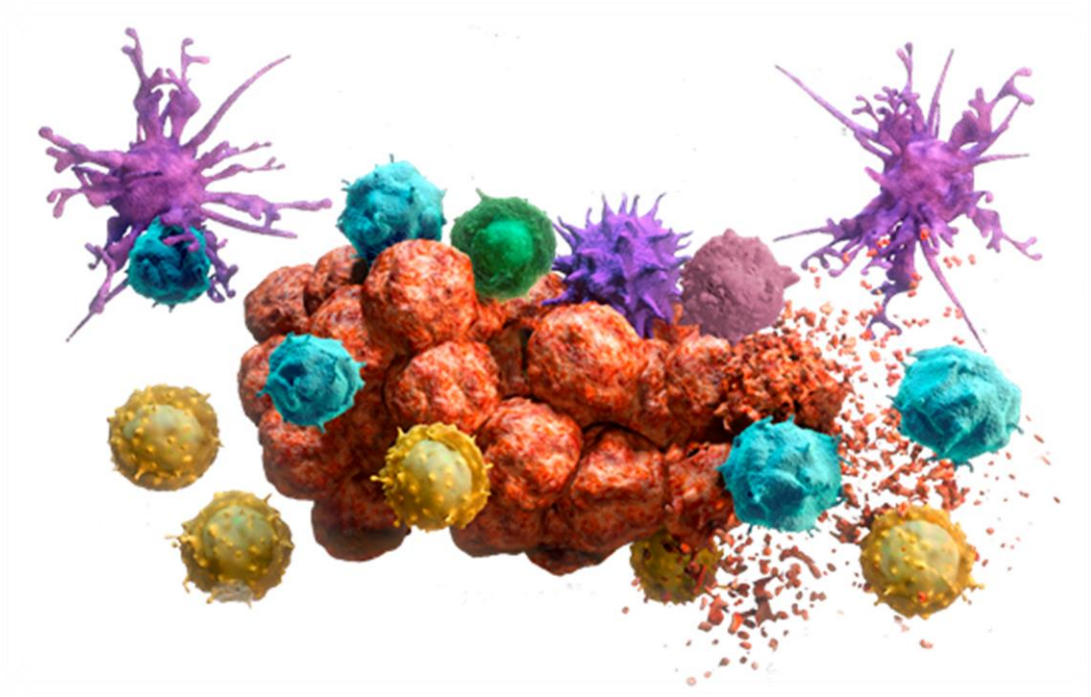


DESATRAILLANDO EL SISTEMA INMUNE



El [cáncer](#) desarrolla insidiosas argucias para eludir la acción del sistema inmunitario, encargado de destruir las células malignas en sus estadios iniciales. Desde hace algunas décadas varias líneas de investigación tratan de impedir o desatraillar la represión que el cáncer impone al sistema inmune.

Esta estrategia se conoce genéricamente como [inmunoterapia anticancerosa](#). Hasta ahora [se han logrado éxitos espectaculares](#) en personas con tumores avanzados en estadios terminales.

La mayor supervivencia de personas con cáncer avanzado ha sido objeto de una editorial en la revista [JAMA](#), titulada [Oncology in Transition, Changes, Challenges, and Opportunities](#).

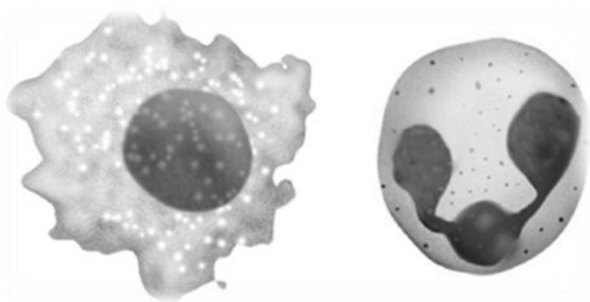
La inmunoterapia es responsable de este aumento de la supervivencia en situaciones límite. Sin embargo, los efectos adversos de estos tratamientos son importantes, y los costes económicos tal vez debieran considerarse como otro «efecto adverso», no precisamente menor.

La experiencia, limitada, tanto en el plano temporal como en el número de pacientes, indica que la inmunoterapia funciona aproximadamente en la mitad de los pacientes. Sin embargo, en los casos en que la respuesta es favorable se consiguen recuperaciones en verdad impresionantes.

¿Será la inmunoterapia la tan ansiada solución al cáncer? Probablemente no. Sin embargo, en la actualidad se están llevando a cabo cientos de ensayos clínicos, y la investigación trata de adecuar las terapias ya comercializadas para sacarles el máximo partido; a la vez que busca otras nuevas.

Hasta ahora, las dos versiones de la inmunoterapia aprobadas por la [Food and Drug Administration](#) estadounidense (US-FDA) son los denominados «[inhibidores de checkpoint](#)» (técnicamente «inhibidores de PD-1»), y las *células CAR-T* ([Chimeric Antigen Receptor-T](#)). En ambas estrategias se hallan implicadas las [células T](#), una de las dos estirpes fundamentales del [sistema inmunitario](#).

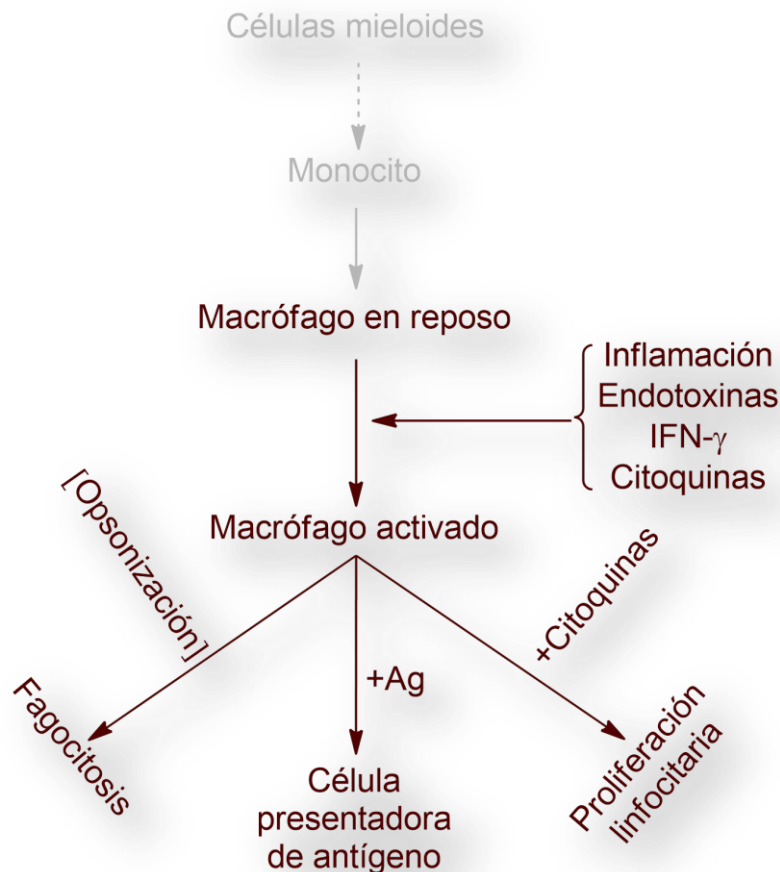
Una novedosa línea de investigación se dirige hacia otra estirpe de células inmunitarias, los macrófagos, la «artillería pesada» de la inmunidad.



Los macrófagos son células fagocitarias mononucleares de un tamaño muy superior a los monocitos de los que derivan y con una vida promedio de entre 2 y 4 meses. Son ubicuas, hallándose presentes en todos

los órganos y tejidos, en donde reciben nombres particulares en función del tejido u órgano: células *Kupffer* (en el hígado), histiocitos (tejido conectivo), *microglia* (tejido nervioso), etc. Los macrófagos pueden permanecer relativamente inmóviles o bien desplazarse con movimientos ameboides.

Los macrófagos, además de su actividad fagocitaria (previa *opsonización*), segregan citoquinas que atraen neutrófilos al lugar de la [inflamación](#), actúan como «[células presentadoras de antígenos](#)» para las células T, siendo a su vez activadas por interferón gamma (IFN- γ) segregado por las células T-*helper* (células T coadyuvantes).



Las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MCH-II) se expresan en la membrana de los macrófagos activos, a diferencia de los macrófagos en reposo. [MHC fue descubierto por [Jean Dausset](#) quien los denominó al principio HLA, *Human Leucocyst Antigen*, porque pensó eran característicos de los glóbulos blancos. Este trascendental descubrimiento fue reconocido con la concesión del [Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1980](#).

Los macrófagos activados también expresan el receptor CD11, y las opsoninas (proteínas del hospedador que *señalan* patógenos o macromoléculas foráneas haciéndolas susceptibles a la fagocitosis. En este sentido, tanto los antígenos como las proteínas del [complemento](#) se consideran opsoninas.

[CD11, genotípicamente 16p.11.2, se expresa en neutrófilos, monocitos (precursores de los macrófagos), [NK](#) (*Natural Killers*) y células T y B activadas. CD11 es una glucoproteína transmembrana tipo 1 que se asocia con CD18 para formar $\beta 2$ -*integrina-p150* (receptor del complemento). Se engarza con iC3b (una proteína del complemento), [LPS](#) (*Lipopolisacárido*), ICAM-1 (*Inter-celular Adhesion Molecule type 1*) fibrinógeno y otros *ligandos* de la inflamación].

El interferón-gamma (INF- γ) estimula la transcripción de los genes del MHC-II (complejo mayor de histocompatibilidad tipo 2).

Todos los procesos antes mencionados preparan a los macrófagos para presentar los antígenos a los linfocitos T-coadyuvantes (*T-helper*).

Además, los macrófagos determinan la diferenciación de los linfocitos Th: la interleucina-10 (IL10) estimula los linfocitos Th2; y la IL-2 estimula los linfocitos Th1.

Por otra parte, la actividad antitumoral de los macrófagos es mediada por la secreción del Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α , de su acrónimo en inglés).

No obstante, una excesiva y prolongada activación de los macrófagos puede ser dañina al actuar contra componentes del propio organismo, una especie de «fuego amigo».

Funciones de un macrófago activado:

1.- Diferenciación *T-helper*:

a. IL10 \rightarrow Th2

b. IL2 \rightarrow Th1

2.- Actividad microbicida:

- a. Dependiente del O₂: hidroxilo, peróxido de oxígeno, nitrilo.
- b. Independiente del O₂: hidrolasas, lisozima, cationes proteicos.

3.- Daño tisular:

- a. C₃a (factor del complemento), [TNF \$\alpha\$](#) (*Tumour Necrosis Factor α*)

4.- Acción lítica del tumor:

- a. TNF α

5.- Activación de los linfocitos:

- a. IL1
- b. TNF α

6.- Inflamación y fiebre:

- a. IL6, IL1, TNF α .
- b. Prostaglandina y *leucotrienos*.
- c. Factores (glucoproteínas) del complemento.
- d. Factores (glucoproteínas) de coagulación.
- e. PAF (*Platelet Activating Factor*).
- f. Otras *quimiotaxinas*.

7.- Reorganización tisular:

- a. *Elastasa*,
- b. *Colagensa*.
- c. FSF (*Fibroblast Stimulating Factor*).
- d. Factores estimulantes de la angiogénesis.

Las células cancerosas activan un interruptor biológico que sitúa en *off* a los macrófagos, inhabilitándolos para señalar primero, y fagocitar después, las células tumorales. Además, las células cancerosas expresan una proteína (CD47) que inhibe la actuación de los macrófagos. [CD es el acrónimo de *Cluster of Differentiation*].

La revista *The New England Journal of Medicine* ha publicado un estudio ([CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's](#)

[Lymphoma](#)) en el que participaron 22 pacientes con [linfomas](#) refractarios a los tratamientos convencionales. Los pacientes fueron tratados con *Rituximab* y un fármaco experimental (Hu5F9-G4) que bloqueaba la proteína de membrana CD47. El ensayo ha sido financiado por el fabricante del fármaco experimental. [CD47, también designado IAP (*Integrin Associated Protein*), genotípicamente 3q13.1-q13.2), se expresa en células hematopoyéticas, epiteliales, endoteliales y espermáticas. Se une a receptores PTP (*Protein Tyrosin Phosphatases*); regula la entrada de Ca^{2+} tras la adhesión de moléculas extracelulares a la membrana externa; activa, funcional y cinéticamente, a los neutrófilos durante la respuesta innata; y previene la expresión prematura de auto *RBCs* (*Red Blood Cells*)].

En ocho pacientes, el cáncer se resolvió por completo; en otros 11 se produjo una mejoría *muy significativa*. Los efectos adversos se consideraron aceptables en relación a otras formas de inmunoterapia.

No se puede generalizar acerca de este enfoque, pero se están planificando otros ensayos en diversos cánceres, incluido el mieloma múltiple.

La intervención farmacológica sobre los macrófagos es conceptualmente idéntica a la usada en las células T: desactivar el mecanismo que pone en *off* el sistema inmunitario.

Los «[inhibidores de checkpoint](#)» («inhibidores de PD-1») bloquean el interruptor *off* de las células T, dejándolas en condiciones de enfrentarse al tumor. El primer medicamento de esta clase fue [Ipilimumab](#) (*Yervoy*®), autorizado en el año 2011; el siguiente fue [Nivolumab](#) (*Opdivo*®), aprobado en 2014; desde entonces le han seguido otros diez fármacos.

Los dos investigadores que identificaron los *checkpoints* de las células inmunes, cuyo bloqueo ha abierto vías de tratamiento contra el cáncer han sido galardonados con el [Premio Nobel de Fisiología y Medicina](#)

[2018](#). Se trata del estadounidense *James Allison*, quien identificó el *checkpoint* CTLA-4 (acrónimo de *Cytotoxic-T Lymphocyte Antigen-4*), y el japonés *Tasuka Honjo*, que halló el *checkpoint* PD-1 (PD, acrónimo de *Programmed Death*).

El objetivo inmediato de la inmunoterapia contra el cáncer es lograr que los resultados de los tratamientos sean previsibles, y funcionen en el mayor número de pacientes. Hasta ahora, la estrategia consiste en combinar fármacos que actúen sobre distintos *checkpoints* o asociar la inmunoterapia con la [quimioterapia clásica](#). En algunos casos se han conseguido remisiones en verdad extraordinarias, tales como [melanoma con metástasis cerebrales](#), y cánceres de mama «triple-negativos».

La inmunoterapia con células CAR-T es mucho más compleja. En este caso se extraen millones de células T del paciente, *reprogramándolas* genéticamente para *activarlas contra una diana específica* de las células cancerosas. Tras su cultivo *in vitro*, un inmenso número de ellas se inyectan de nuevo en el paciente. La primera paciente que se benefició de esta terapia fue *Emily Withhead*, una niña de 6 años, de Filadelfia, Estados Unidos, en el año 2012, afectada de [leucemia](#) infantil refractaria a los tratamientos convencionales. En la actualidad, la niña, ya de 13 años, continúa sana sin haber sufrido recaída de su enfermedad.

En el año 2017 se aprobaron dos tratamientos con inmunoterapia CAR-T: [Tisagenlecleucel](#) (*Kymriah*®) y [Axicabtagene ciloleucel](#) (*Yescarta*®), ambos para el tratamiento de ciertos tipos de leucemia y linfoma.

La investigación actual trata de validar estos tratamientos en el abordaje terapéutico de tumores sólidos. El trabajo es arduo; los resultados inciertos.

Zaragoza, a 24 de diciembre de 2018

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza