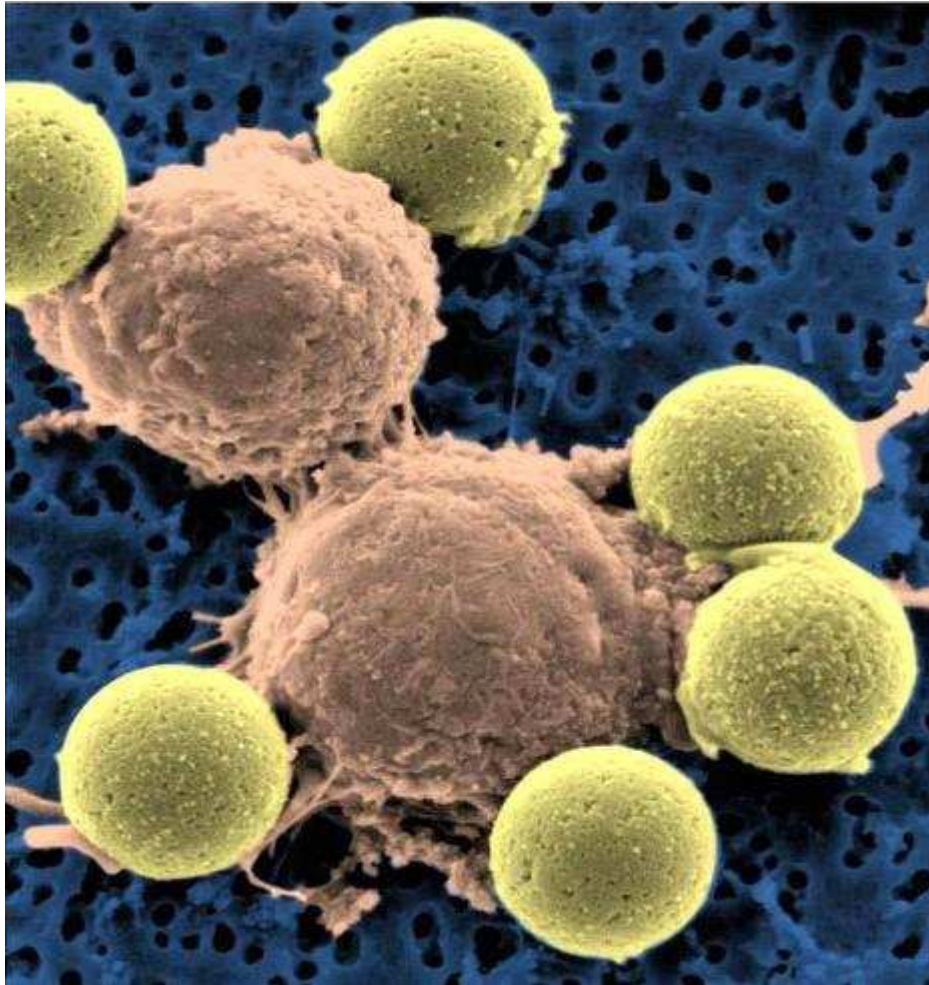


ESTRATEGIA EXPERIMENTAL CONTRA EL CÁNCER



Microfotografía: linfocitos T atacan a células cancerosas

En las revistas médicas [New England Journal of Medicine](#) y [Translational Medicine](#) se da cuenta de tratamientos experimentales contra [leucemias linfocíticas](#) llevadas a cabo en tres pacientes terminales, con resultados asombrosos. Aun cuando los tres pacientes sometidos a esta técnica padecían leucemias linfocíticas, la técnica se podría aplicar a otros tipos de cáncer, al menos desde consideraciones estrictamente teóricas.

La técnica emplea el virus V.I.H. tipo 1 (el virus causante del [SIDA](#)) para introducir genes en los linfocitos T del paciente, convirtiéndolos en una suerte de “asesinos en serie” contra las células cancerosas. La metodología de tratamiento consigue lo que los investigadores llevaban décadas buscando: doctorar al propio sistema inmunitario del paciente para destruir sus células cancerosas.

De los tres pacientes sometidos a esta técnica, dos han logrado (hasta ahora) una remisión completa; y el tercero una remisión parcial. Los tres pacientes habían agotado el posible beneficio de la quimioterapia; y no eran candidatos al trasplante de médula ósea (la última alternativa médica en este tipo de cáncer).

La técnica consiste, de manera muy simplificada, en lo siguiente: extraer aproximadamente un billón de células T del paciente, introducir un gen (o varios

genes) que las capaciten para destruir células cancerosas (esto es, programarlas genéticamente), reinyectándolas de nuevo en el paciente, que antes ha sido sometido a quimioterapia para destruir las células T que permanecen en su organismo y que, por lo tanto, no han sido re-programadas y podrían interferir con las células T modificadas cuando éstas se inyectan en el organismo.

El paciente desarrolla un cuadro clínico grave, con fiebre elevada, hipotensión e incluso afectación hepática y renal, que compromete la propia vida, pero indicativo de que se ha establecido en la oscuridad del organismo una feroz batalla entre las células T modificadas genéticamente y las células cancerosas. Cuando el paciente se recupera al cabo de varias semanas, no hay rastro del cáncer. El paciente se halla completamente recuperado. Así sucedió en dos de los pacientes. La remisión en el tercer paciente fue solo parcial, porque el grave cuadro clínico fue tratado con corticosteroides que limitaron la reacción de los linfocitos T frente a las células tumorales.

Para que las células T descubran y destruyan el cáncer es necesario programarlas para llevar a cabo varias tareas: reconocer el cáncer, atacarlo, multiplicarse y dejar un remanente vigilante en el propio organismo. Diversos grupos de investigación han empleado décadas tratando de lograrlo, pero, hasta ahora, los resultados eran parciales. Las células T modificadas realizaban alguna, o varias, de las tareas necesarias, pero no todas.

El equipo de la [Universidad de Pennsylvania](#), Estados Unidos, que ha llevado a cabo el experimento lo ha conseguido: las células T modificadas genéticamente, una vez inyectadas en el paciente se multiplicaban por un factor de 10^3 ó 10^4 (esto es, de mil a diez mil veces), aniquilaban el cáncer; y reduciendo su número una vez concluida la tarea, dejando un remanente vigilante ante cualquier proliferación de nuevas células del mismo tipo de cáncer.

El concepto de capacitar genéticamente células T fue desarrollado por primera vez en la década de 1980 por el Dr. *Zelig Esthar*, en el [Weizmann Institute of Science](#), en *Rehovot, Israel*. La sistemática consiste en añadir secuencias genéticas de distintos orígenes para conseguir que las células T sinteticen lo que los investigadores denominan *CAR (Chimeric Antigen Receptors)*, un complejo proteico que transforma las células en verdaderos “asesinos en serie”.

La leucemia linfocítica crónica es un tipo de cáncer de células B, que son las encargadas de fabricar anticuerpos frente a los antígenos. Todas las células B expresan en su superficie una proteína (marcador) denominado [CD19](#). Así pues, las células T reprogramadas debían expresar en su superficie esta proteína (CD19) para localizar a las células que debían atacar y destruir.

Una cuestión surge de inmediato: ¿cómo insertar las secuencias génicas en el genoma de las células T?.

La mejor manera de insertar material genético en una célula es usar un virus como vector. Los virus se especializan en llevar a cabo un sabotaje genético, para acomodar la maquinaria celular a sus intereses. ¿Y qué virus es el más específico para las células T?: el virus del SIDA (V.I.H.). Antes de ser usado para insertar genes en las células T, el virus ha de ser discapacitado de su potencial maligno. El desafío era arriesgado. Pero funcionó.

Como se ha escrito antes, las células T son extraídas de la sangre del enfermo, reprogramadas genéticamente, y reinyectadas en el paciente, que actúa de ese modo como un verdadero biorreactor.

Las células T reprogramadas eliminan todas las células B del paciente (tanto las sanas como las cancerosas). La ausencia de células B compromete la capacidad del paciente para afrontar incluso infecciones banales, por lo que debe recibir periódicamente infusiones intravenosas de inmunoglobulinas.

Riesgos del procedimiento.-

Aun cuando la técnica se ha aplicado con éxito en tres pacientes (dos remisiones completas y una remisión parcial) con enfermedad terminal, no se deben obviar los riesgos.

Las células T modificadas genéticamente han atacado tejido sano. Así sucedió en una mujer de 39 años tratada de un cáncer de colon avanzado en el [National Cancer Institute](#), del que se dio cuenta en la publicación *Molecular Therapy*. La mujer desarrolló una grave insuficiencia respiratoria, manteniéndose con ventilación asistida hasta su fallecimiento. Una proteína ubicada en las membranas de sus células cancerosas también estaba presente en sus pulmones; y el ataque de las células T dañó el pulmón de manera irreversible.

También se comunicó otro fallecimiento en el [Memorial Sloan Kettering Cancer Center](#), de *New York*, el año pasado. El ensayo también se publicó en *Molecular Therapy*. La autopsia confirmó que la paciente había muerto de sepsis pocos días después de la infusión. Su óbito se desvinculó de las células T que le habían sido profundadas, si bien no se puede descartar una posible influencia del tratamiento.

El equipo de investigación de la Universidad de *Pennsylvania*, dirigido por el Dr. [June](#), confía aplicar la técnica a tumores sólidos muy refractarios a los tratamientos convencionales, tales como el [mesotelioma](#) y los [tumores de ovario](#) y [páncreas](#). No obstante, el ataque de las células T podría extralimitarse afectando a membranas de tejidos sanos, causando una inflamación que mimetizaría al lupus eritematoso, una enfermedad autoinmune. Es la espada de Damocles de esta novedosa técnica.

Pero, aun cuando las células T no atacasen tejidos sanos, existen otros riesgos: las proteínas liberadas podrían causar una “tormenta de citoquinas” con la sintomatología de fiebre elevada, inflamación, hipotensión, y daño renal derivado de los productos tóxicos liberados por la destrucción simultánea de millones de células cancerosas, una versión de la reacción de *Harris-Hersmeyer*.

Si finalmente se consiguen controlar los graves inconvenientes de la técnica, será necesario confirmar su validez por medio de ensayos clínicos “[randomizados](#)” que involucren un elevado número de pacientes, antes de que la industria farmacéutica pueda encarar el problema logístico de la producción industrial de células T genéticamente modificadas.

Con independencia del éxito futuro de esta técnica, la lucha contra el cáncer en sus distintas manifestaciones continúa.

Zaragoza, 31 de diciembre de 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza