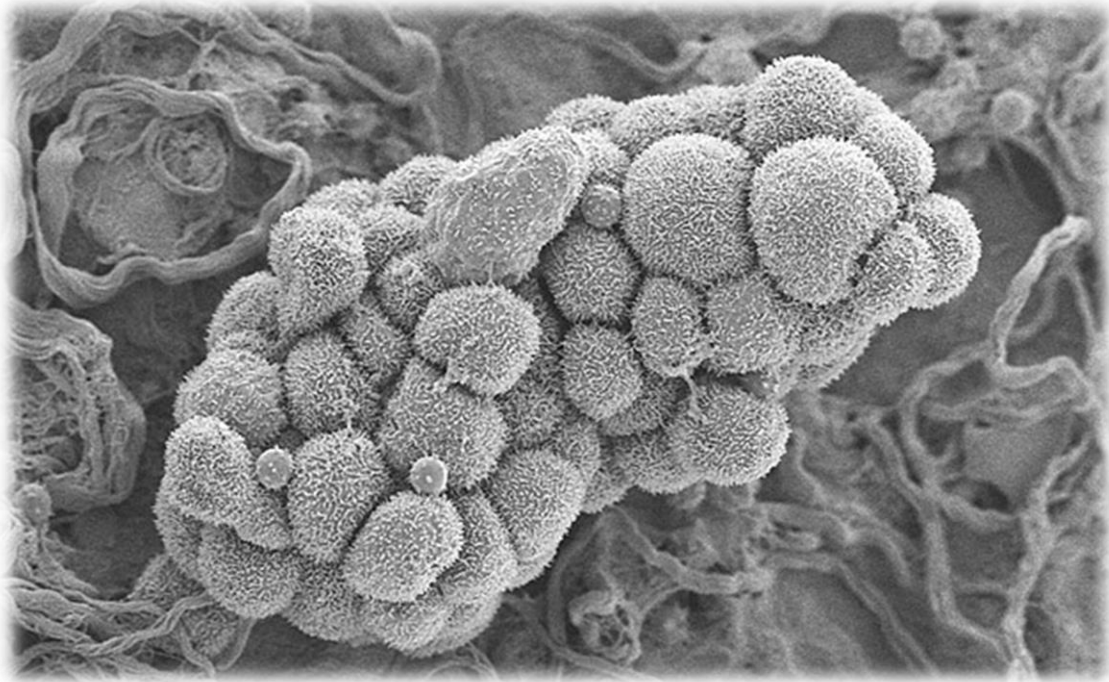


INMUNOTERAPIA ANTICANCEROSA: ¿CÓMO? ¿CUÁNDO?



Cuatro mujeres con un tipo muy raro de cáncer ovárico en estadios terminales se sometieron a inmunoterapia ⁽¹⁾ a pesar de que no eran candidatas a este tipo de tratamiento. Contra todo pronóstico, la respuesta fue espectacular.

La cuestión que se plantea es: ¿por qué la inmunoterapia funcionó cuando la prospectiva era contraria? Se desconoce por qué el sistema inmune reconoce de manera diferencial determinados tumores.

La investigación se apoya muchas veces en personas con una biología que contraviene las generalizaciones convencionales.

El caso de estas cuatro mujeres no es representativo, sino excepcional; pero son las excepciones fuente de las mejores ideas.

El tumor de estas cuatro pacientes era *cáncer de ovario hipercalcémico de células pequeñas* ⁽¹⁰⁾. Este tipo de tumor es extremadamente raro. Suele debutar al final de la adolescencia y primera madurez.

[Douglas Levine](#), oncólogo ginecológico del *New York University Langone Medical Center* es uno de los escasos especialistas en este tipo de tumor. Descubrió hace pocos años que una única mutación genética subyacía en este tipo de cáncer. El gen implicado (oncogén) se designa como *SMARCA4*. Este gen está involucrado en el

crecimiento de éste y otros tipos de tumores ⁽⁹⁾. Locus genético: 19q13.2, esto es, brazo corto (q) del cromosoma 19, posición 13.2.

El gen SMARCA4 codifica la síntesis de una proteína designada hBRG1, que es una subunidad que forma parte de varios complejos proteicos involucrados en la remodelación de la cromatina (complejo de cromosomas con las proteínas histonas). La remodelación de la cromatina es fundamental en varios procesos que van desde la reparación de los daños en el ADN, hasta su replicación. [hBRG1 es el acrónimo de *human Brahma Related Gene type 1*. *Brahma* es uno de los dioses de la religión hindú. La estructura tridimensional de la proteína remeda los cuatro brazos del dios *Brahma*].

A través de las redes sociales, las jóvenes afectadas por el *cáncer ovárico hipercalcémico de células pequeñas* consiguieron que se les administrase un tratamiento de inmunoterapia, sin que existiesen razones médicas objetivas.

Como resultado del tratamiento [sus tumores colapsaron de inmediato](#) ⁽²⁾.

Conceptualmente, la inmunoterapia del cáncer consiste en eliminar la barrera que muchos tumores crean para soslayar el ataque por las células T, la «artillería» del sistema inmunitario.

Cuando las células tumorales (tal es el caso del *cáncer ovárico hipercalcémico de células pequeñas*) solo se distinguen de las normales por una única mutación, la diferencia en relación a las células sanas es insuficiente para desencadenar un contundente ataque destructivo por parte del sistema inmunitario del enfermo.

Las células malignas de otros tipos de cáncer, tales como el carcinoma pulmonar, el «cáncer de colon y recto», y los melanomas, tienen un elevado número de mutaciones. Son por ello excelentes candidatos a la inmunoterapia oncológica.

Por el contrario, las células neoplásicas de otros tumores, así los de próstata, páncreas, mama, ovarios, y muchos otros, tienen pocas mutaciones. Las células no se distinguen sustancialmente de sus homólogas no-malignas y, en consecuencia, son menos susceptibles a la inmunoterapia anticancerosa.

Se descartaba el uso de la inmunoterapia oncológica para tratar el *cáncer ovárico hipercalcémico de células pequeñas* debido a que la deriva cancerosa se vinculaba a una mutación aislada (oncogén *Smarca4*).

La inmunoterapia anticancerosa se fundamenta en anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión que actúan como «inhibidores de receptores PD-1 o sus *ligandos* PDL-1». [PD, es el acrónimo de *Programmed Death*; L, de ligando]. Un *biomarcador*

para la respuesta a la «terapia anti-PD-1 y anti-PDL-1» es el «número de mutaciones de las células malignas», esto es, el «número de mutaciones por código de área del genoma tumoral». La validación de este *biomarcador* se ha llevado a cabo en 27 tipos y subtipos tumorales específico. La «carga mutacional» se obtuvo mediante un ensayo desarrollado por [Foundation Medicine](#). Se observó excelente correlación entre la «carga mutacional» y el «índice de respuesta objetivo» ($p < 0,001$). Además, el coeficiente de correlación (0,74) sugiere que el 55% de las diferencias en la «respuesta objetiva» se pueden explicar en base a la «carga mutacional del tumor». Algunos tumores tienen una respuesta superior a la predicha (*carcinoma de células de Merkel*); y otros responden peor de lo que cabría prever (algunos tipos de «carcinoma de colon y recto»).

Se ha llegado a desarrollar una fórmula para predecir la respuesta de un determinado tumor a la «terapia anti-PD-1 y anti-PDL-1». Tal fórmula es la siguiente:

$$\text{Respuesta objetiva} = 10,8 \times \ln X - 0,7$$

Donde “X” es el número de mutaciones por 10^6 pares de bases del ADN.

Esta fórmula es una primera aproximación para estimar cómo responderá un determinado tumor frente a la terapia de los «[inhibidores de checkpoint](#)» («anti-PD-1 y anti-PDL-1»). Con algunos tipos de cáncer la predicción teórica ha concordado con los resultados clínicos. Así ha sucedido con el *carcinoma dérmico de células basales*, *astrocitoma pilocítico*, *tumores carcinoides intestinales* y *carcinoma sarcomatoso de células del parénquima pulmonar*.

Para gran parte de los procesos cancerosos existe una [relación entre el número de mutaciones y la respuesta a la inmunoterapia](#) ⁽³⁾. Pero hay excepciones. Un inhabitual *carcinoma de células de Merkel* causado por un virus, responde a la inmunoterapia. Tal vez la presencia de un virus actúa como factor desencadenante de la activación farmacológica del sistema inmunitario. [El *carcinoma de células de Merkel* es una forma rara y agresiva de cáncer de piel descrito por primera vez en el año 2008].

El *mesotelioma* también responde favorablemente. Se quiere justificar porque el amianto de los asbestos (desencadenante del proceso neoplásico) también hace factible la activación por el sistema inmune.

Lo mismo sucede con algunos tipos de *carcinoma renal*. Nadie sabe por qué.

Las cuatro mujeres mencionadas al comienzo del artículo, con diagnóstico confirmativo de *cáncer ovárico hipercalcémico de células pequeñas*, recibieron *Nivolumab* a pesar de que, *a priori*, no eran candidatas a este tratamiento.

Sorpresivamente, sus tumores colapsaron. [[Nivolumab](#) es una IgG₄ humana que se engarza al receptor del PD1 presente en células tumorales de [melanomas malignos](#) ⁽⁴⁾, [cáncer pulmonar de células no-pequeñas](#) ⁽⁵⁾, [carcinoma renal avanzado](#) ⁽⁶⁾ y [linfoma de Hodgkin refractario o recidivante](#) ⁽⁷⁾].

Eliezer M. Van Allen, investigador del [Dana-Farber Cancer Institute](#) norteamericano, descubrió que un gen mutado en el *carcinoma renal* actuaba a la manera de un *regulador* de otros genes. Los genes regulados codificaban proteínas que el sistema inmunitario podría reconocer como «defectuosas». La mutación del *gen regulador* «desactivaba» los genes. Al no sintetizarse las proteínas específicas «defectuosas», la respuesta del sistema inmune quedaba bloqueada.

Curiosamente, los pacientes que respondieron a la inmunoterapia tenían la mutación en ese *gen regulador* [de otros genes].

Los investigadores hallaron este mismo fenómeno en pacientes con *cáncer de ovario hipercalcémico de células pequeñas*. Una hipótesis es que el sistema inmunitario se «activa» o «desactiva» [farmacológicamente] contra las células dependiendo del estado, «activado» o «desactivado» del *gen regulador*. En las biopsias de los tumores se halló una importante presencia de células T, indicativo de una respuesta inmunitaria activa.

En razón de éstos y otros resultados, [Pardoll](#) y [Padmanee Sharma](#), del [M.D. Anderson Cancer Center](#), en Houston, Texas, decidieron realizar ensayos clínicos.

La inmunoterapia del cáncer es costosa. De ahí la importancia de desarrollar una prueba que discrimine de manera indubitada a los pacientes que responderán al tratamiento en su versión más simple. El grupo de trabajo de *Padmanee Sharma* está llevando a cabo un estudio dirigido a tal fin, financiado por el [Parker Institute](#). Se realizan biopsias de los tumores para determinar el grado de infiltración de células T. Si es suficientemente elevado, los pacientes serán tratados para potenciar la actividad anticancerosa del sistema inmune del paciente.

Cuando hay escasa penetración de células T en el tejido tumoral, los pacientes recibirán una asociación de dos medicamentos de inmunoterapia al objeto de potenciar la difusión de las células T; y no solo estimular aquellas que ya se han imbricado en el tejido tumoral.

Es importante modificar el concepto del tratamiento: no se trata el tumor directamente (como sucede con la [quimioterapia convencional](#) ⁽⁸⁾), sino el sistema inmunitario del paciente que constituye, *de facto*, el verdadero «medicamento».

Bibliografía:

- 1.- López-Tricas, JM, Álvarez-de-Toledo-Bayarte, A. Immunotherapy for the treatment of cancer. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2017; **6**:355-358.
- 2.- Jelinic P., *et al.* Immune-Active Microenvironment in Small Cell Carcinoma of the Ovary Hypocalcemic Type: Rationale for Immune Checkpoint Blockade. *J Nat Cancer Inst* 2018; Jan 22 doi: 10.1093.
- 3.- Yarchoan M., *et al.* Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med* 2017; **377**: 2500-2501.
- 4.- Scott LJ. Nivolumab: a review in advanced melanoma. *Drugs* 2015; **75**: 1413-24.
- 5.- Keating GM. Nivolumab: a review in advanced squamous non-small cell lung cancer. *Drugs* 2015; **75**: 1925-34.
- 6.- Ortega, RM, Drabkin HA. Nivolumab in renal cell carcinoma. *Expert Opin Biol Ther* 2015; **15**: 1049-60.
- 7.- Ansell SM, *et al.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; **372**: 311-19.
- 8.- López-Tricas, JM MD. Obituario de Emil Frei-III, promotor de la quimioterapia. <http://www.info-farmacia.com/obituarios/obituario-de-emil-frei-iii>. En: www.info-farmacia.com. Consultado: febrero 2018.
- 9.- Guerrero-Martínez, JA., Reyes JC. High expression of SMARCA4 and SMARCA2 is frequently associated with opposite prognosis in Cancer. *Scientific Reports* 2018; **8**: 2043.
- 10.- Young RH., *et al.* Small cell carcinoma of the ovary, hyper-calcaemic type: a Clinical and Pathological Analysis of 150 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; **18**(4): 1102-16.

Zaragoza, a 13 de marzo de 2018

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