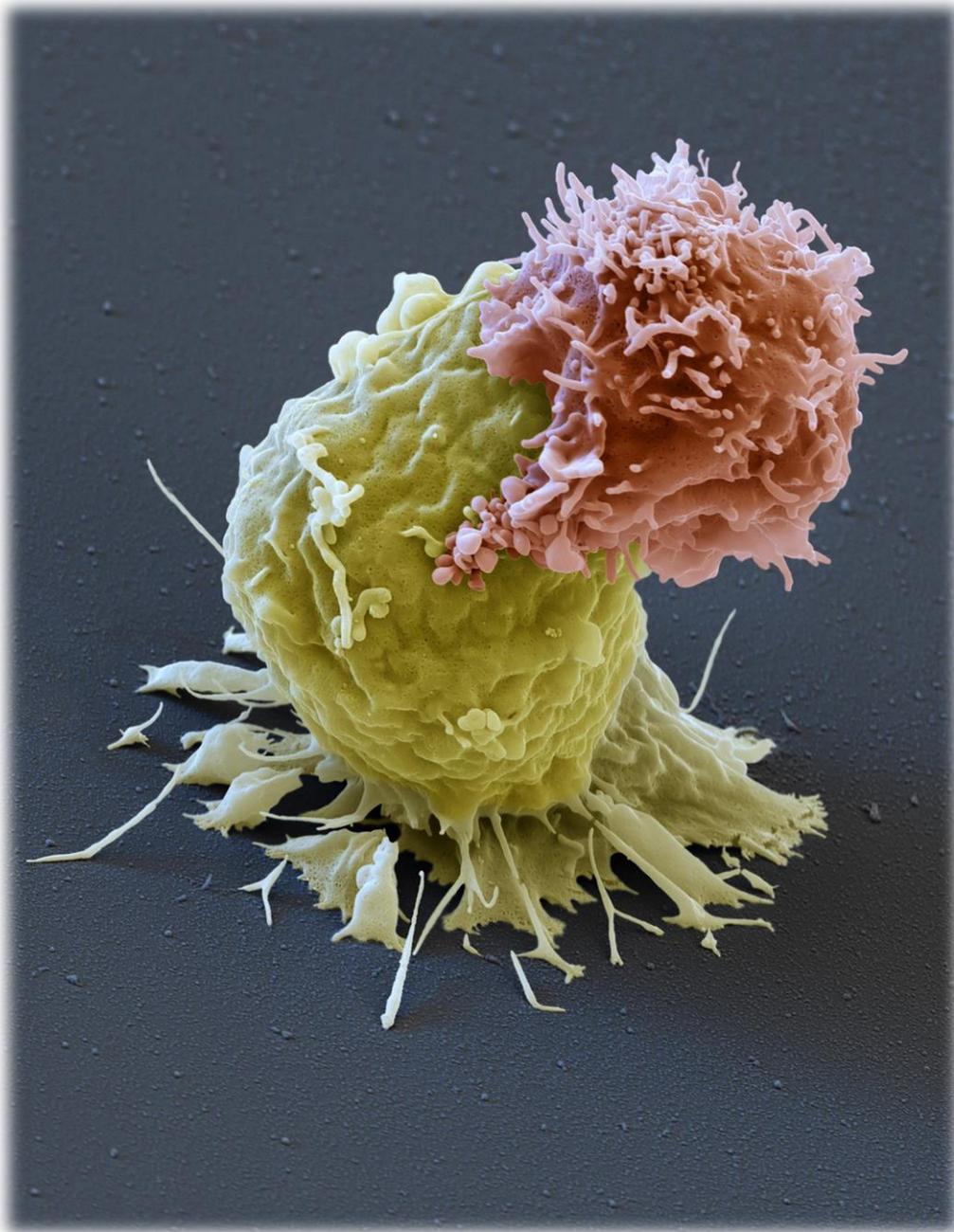


INMUNOTERAPIA ANTICANCEROSA DE COMBINACIÓN



Célula T modificada genéticamente (color granate) ataca a una célula tumoral (amarilla). La imagen microscópica ha sido procesada para otorgar color y perspectiva.

Un artículo («CD22-targeted CAR-T cells induce remission in B-ALL that is native or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy»), publicado en la revista *Nature Medicine* da cuenta de la [inmunoterapia para tratar los procesos cancerosos](#) que, bien

son refractarios a los tratamientos convencionales, o han progresado hasta un estadio que hoy por hoy se considera irreversible.

La [inmunoterapia](#) puede ir dirigida contra un único marcador tumoral, o bien (he aquí la novedad) contra dos marcadores tumorales («inmunoterapia combinada») o «en asociación»). Es un proceder que remeda a los tratamientos de quimioterapia clásica instaurada por [Emil Frei III](#) años ha.

La «inmunoterapia de combinación» es prometedora porque, si bien se han logrado remisiones cuando se han usado terapias individuales (contra un único marcador tumoral), también se han producido recaídas significativas.

El trabajo antes citado, auspiciado por el [National Cancer Institute](#) de Estados Unidos, es el avance más reciente en el área de la inmunoterapia. Conceptualmente, esta técnica se fundamenta en potenciar el sistema inmune del paciente para que se enfrente con el tumor. Esta estrategia ha dado lugar a dos importantes medicamentos durante el año 2017: *Kymriah*® ([Tisagenlecleucel](#)) de [Novartis AG.](#), para el tratamiento de la «leucemia linfoblástica aguda»; y *Yescarta*® ([Axicabtagene ciloleucel](#)), de [Kite Pharma](#) para el tratamiento del «linfoma no-Hodking».

Algunos pacientes con leucemia aguda tienen una mutación genética designada «[cromosoma Philadelphia-1 positivo](#)». Este tipo de mutación está presente en el 20% aproximadamente de los pacientes adultos que desarrollan «leucemia linfoblástica aguda»; porcentaje mucho más bajo en niños.

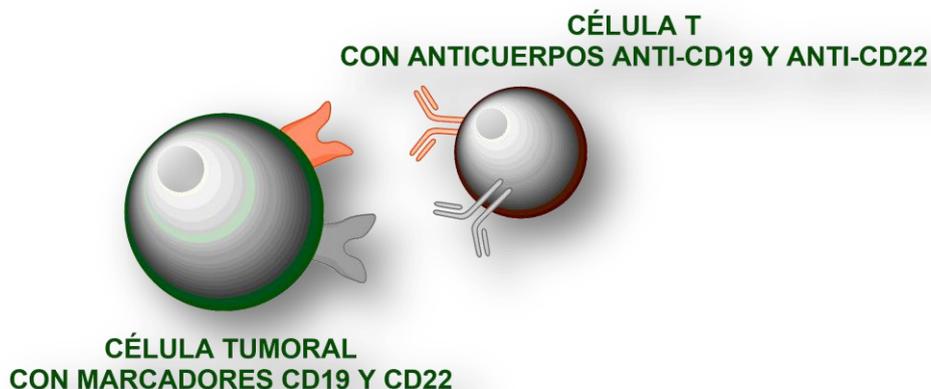
El «linfoma no Hodgkin» es el tercer tipo de cáncer más prevalente entre la población infantil en países desarrollados. Su incidencia es mucho más alta en el África subsahariana debido al «linfoma/leucemia de Burkitt» vinculado con la [infección por el virus Epstein-Barr](#). [*Denis Parsons Burkitt* (1911-1993) fue un cirujano irlandés que, fruto de su trabajo en distintos países de África, realizó dos importantes contribuciones: la descripción de un tipo de sarcoma que lleva su apellido, «sarcoma de Burkitt»; y un interesantísimo estudio acerca de enfermedades occidentales poco frecuentes en África, relacionadas con las diferencias en la ingesta de fibra en la dieta. Las referencias bibliográficas de ambos trabajos son, respectivamente: 1ª. Burkitt DP. Discovering Burkitt Lymphoma. In: Paul H. Levine. Epstein-Barr Virus and Human Disease. Humana Press 1987, page xxi. 2ª. Do not forget fibre in your diet: to help avoid many of our commonest diseases. Denis Burkitt. London: Martin Dunits Ltd.].

Ambos tratamientos (*Tisagenlecleucel* – *Kymriah*® -, y *Axicabtagene ciloleucel* – *Yescarta*® -) han logrado en algunos pacientes impresionantes resultados, traducidos en «resoluciones» de tumores en estadios terminales.

La preparación de *Kymriah*® y *Yescarta*® requiere la remoción de millones de células T del paciente para su manipulación genética *ex-vivo*. Una vez modificadas genéticamente, se reinyectan en el paciente. Las células T modificadas expresan en su membrana celular anticuerpos contra el antígeno tumoral (marcador) **CD19**. El anticuerpo anti-CD19 actúa a modo de ancla al que se fijan las células tumorales. Una vez ancladas, las células T destruyen las células malignas. [**CD**, es el acrónimo de *Cluster of Differentiation*].

Los nuevos tratamientos que se están estudiando difieren en otro aspecto: las células T también se han programado para atacar a las células tumorales que expresen otro marcador, el CD22.

Es importante que las células T puedan asirse a dos marcadores distintos de las células tumorales (CD19 y CD22) porque las células malignas suelen desarrollar estrategias que les permiten esquivar el ataque cuando un solo «unicornio» es vulnerable.



Además, las células neoplásicas no son uniformes, careciendo algunas de ellas de uno de los dos marcadores (proteínas de membrana, CD19 o CD22).

En algunos casos, las células tumorales expresan CD19 y la terapia consigue remisiones impresionantes. Sin embargo, un ardid del tumor es modificar el patrón de expresión genética de sus marcadores de membrana. El tumor «escapa» así al ataque por las células T que se han diseñado solo contra un marcador específico. El paciente, que logró una espectacular mejoría inicial, recae gravemente, y termina por fallecer.

La estrategia es que si la célula T está diseñada también contra otro marcador (en este caso CD22) la terapia podría seguir siendo eficaz aun cuando la célula maligna haya dejado de expresar el marcador vulnerable.

La ventaja, al menos teórica, de la inmunoterapia, es que se podrían diseñar células T que atacasen los distintos marcadores expresados por las células tumorales, de tal manera que «ninguna» célula escapase de su ataque. Sería como reproducir inmunológicamente la estrategia en que se fundamenta la quimioterapia clásica, en el que se usan distintos medicamentos para soslayar el desarrollo de estrategias de resistencia por las células del tumor.

En la [universidad de Stanford](#) se ha ensayado una terapia dirigida contra dos marcadores simultáneamente. Durante la segunda semana de noviembre (2017) en el [Seattle Children's Hospital](#) se ha iniciado un estudio con una «inmunoterapia de combinación» en niños y adultos.

En opinión de [Carl H. June](#), de la [universidad de Pennsylvania](#), Estados Unidos, pionero en el área de inmunoterapia anticancerosa, la mejor manera de abordar el tratamiento anticanceroso es la terapia dirigida de manera simultánea contra los *epítomos* de los marcadores CD19 y CD22. La universidad de *Pennsylvania* va a iniciar otro ensayo de «inmunoterapia combinada».

El talón de Aquiles de la inmunoterapia es las inesperadas recaídas que moderan el entusiasmo ante espectaculares remisiones de tumores en estadios terminales. Tal vez la terapia combinada permita controlar las recaídas, muchas de ellas observadas tras notables mejorías iniciales.

El trabajo citado en el comienzo del artículo es el primero dirigido contra los marcadores CD22 y CD19 simultáneamente. Cuando se redacta este texto, no se dispone de información acerca de si el fabricante prevé solicitar autorización de esta novedosa estrategia terapéutica.

En el ensayo tomaron parte 21 niños y adultos de entre 7 y 30 años, con diagnóstico de *leucemia linfoblástica de células B*, que se habían descartado para otras opciones de tratamiento. Algunos de ellos habían sido tratados con inmunoterapia específica contra el marcador CD19, recayendo tras una mejoría inicial.

Todos los pacientes incluidos en el estudio se habían sometido a un trasplante de médula ósea, un tratamiento con importantes efectos adversos.

Se ensayaron distintas «dosis» de células T. Con la carga menor, 1 de 6 pacientes logró una remisión completa (los determinantes bioquímicos y los síntomas clínicos de leucemia habían desaparecido).

Cuando se usó la carga más elevada de células T, 11 de los restantes 15 pacientes (73%) lograron una remisión completa, al menos durante los siguientes seis meses. De éstos, tres no han mostrado signos de recidiva 21 meses después del tratamiento (noviembre 2017).

Los resultados son comparables a los conseguidos con la inmunoterapia de células T dirigidas contra CD19.

El estudio muestra que los pacientes que recayeron tras una terapia con células T anti-CD19, todavía pueden beneficiarse de un tratamiento combinado (anti-CD19 y anti-CD22).

Nos hallamos en un escenario en el que remisiones espectaculares coexisten con un índice de recaídas relativamente elevado.

Conceptualmente el tratamiento del cáncer se fundamenta en «terapias de combinación». Así es con la quimioterapia clásica; y así también parece que habrá de ser con la inmunoterapia.

Zaragoza, a 27 de noviembre de 2017

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