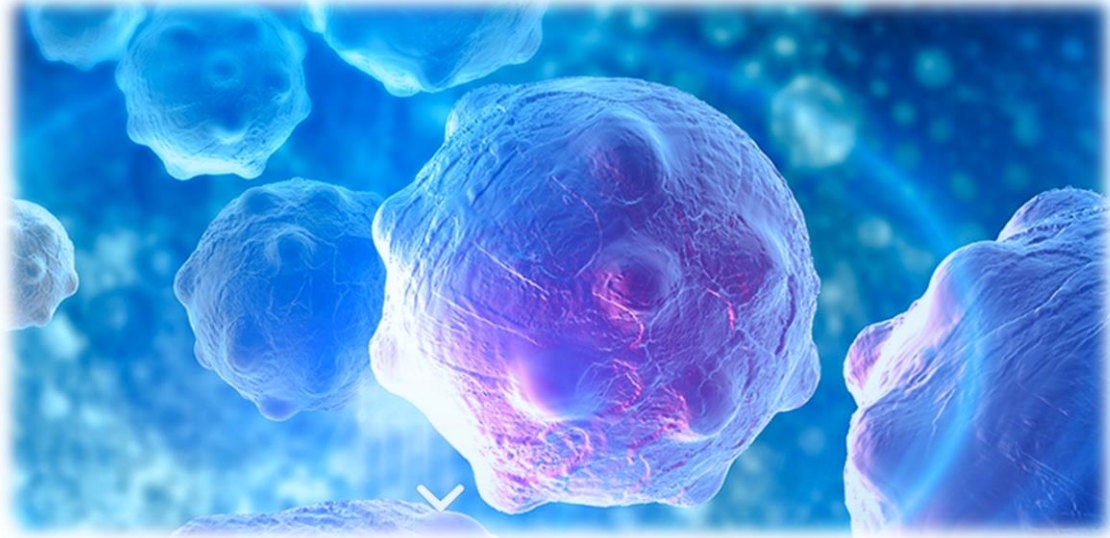


INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER



Año 1968: *Steven A. Rosenberg*, a la sazón joven cirujano, se enfrentó a un hecho médico insólito: el sistema inmune de un paciente había conseguido destruir un cáncer en un estadio avanzado. Sin duda se trataba de una observación excepcional. Tras obtener los permisos pertinentes transfundió sangre de este paciente a otro enfermo con un cáncer gástrico en fase terminal. El intento fracasó, pero no el interés por hallar una explicación a tan excepcional observación. Téngase en cuenta la fecha, 1968. Medio siglo más tarde el Dr. *Rosenberg*, ya con 76 años, cirujano jefe del *National Cancer Institute*, forma parte de un reducido grupo de investigadores que continúan persiguiendo un sueño: conseguir que los tumores sean destruidos por el propio sistema inmune del paciente.

Steven Rosenberg, *Carl H. June* y *Michel Sadelain* se hallan en la vanguardia de una investigación que dura ya varias décadas, trabajando, a veces en cooperación, otras en competición, en la

búsqueda de la estrategia mediante la que el sistema inmune de un paciente reaccione de manera resolutive contra las células del organismo que han experimentado una deriva cancerosa. En la actualidad algunas versiones de esta estrategia terapéutica, denominada [«terapia celular»](#), se hallan en los últimos estadios de desarrollo preclínico, frente a unos pocos cánceres hematológicos. Los antecedentes no fueron fáciles. Conceptualmente, la «terapia celular» consiste en la manipulación genética de las células T del paciente, modificándolas para que expresen en su membrana un anticuerpo específico contra un determinado marcador tumoral (proteína antigénica de membrana de la célula tumoral). Las células T así modificadas se multiplican exponencialmente *in vitro*, reinyectándolas en el paciente. Una vez en el enfermo, actúan como si fueran asesinos en serie, con una impresionante eficacia: una sola célula T modificada genéticamente puede destruir 1 millón de células cancerosas. Todavía más, las células T modificadas se multiplican. Imagínense un medicamento que, una vez administrado, se pudiese multiplicar dentro del organismo aumentando su eficacia exponencialmente.

La «terapia celular» («técnica de transferencia celular», como suele referirse a ella *Steven Rosenberg*) no se ha de confundir con otra [estrategia anticancerosa relativamente novedosa](#), como son los [«inhibidores del PL1-ligando»](#) ⁽¹⁾ (PDL, acrónimo de *Programmed Death Ligand*) que actúan «liberando» el freno que

muchos procesos cancerosos imponen al sistema inmunitario. Mientras los «**inhibidores del PD-1 ligando**» *des-reprimen* el sistema inmunitario para que pueda enfrentarse a las células tumorales, la «**terapia celular**» *rediseña* las células T del paciente para que ataquen de modo específico a las células cancerosas que expresan en su membrana celular una proteína específica ([marcador tumoral](#)).

Los experimentos con «terapia celular» se han centrado hasta ahora en cánceres hematológicos, no en tumores sólidos.

Además, es importante evitar un ataque masivo contra las células tumorales que, a la manera de la [reacción Jarisch-Herxheimer](#) con los antibióticos, puede poner el peligro la propia vida del enfermo. De hecho, un reciente ensayo clínico se ha interrumpido debido a una exagerada reacción de las células T contra los tejidos sanos de los pacientes. Tres de estos pacientes desarrollaron una encefalitis mortal.

La industria farmacéutica ha mostrado interés en la «terapia celular», si bien las primeras etapas han estado plagadas de pequeños éxitos y notorios fracasos.

Steven Rosenberg es hijo de judíos polacos ortodoxos que emigraron a *New York*. Cuando niño conoció que muchos de sus familiares, incluidos sus 6 hermanos, habían sido asesinados durante el Holocausto. Se graduó en medicina en la [Universidad John Hopkins](#), doctorándose en biofísica en la [Universidad de Harvard](#). A semejanza de quienes pretenden huir de su pasado,

fue un trabajador obsesivo. En 1992 publicó un interesante libro: [«The Transformed Cell»](#).

Realizó sus primeros ensayos con inmunoterapia en 1974, a la sazón en el *National Cancer Institute*. Los intentos iniciales de administrar a pacientes células T extraídas de cerdos fracasaron estrepitosamente. Todo cambió a raíz del descubrimiento realizado por *Robert Gallo*, a la sazón en el *National Cancer Institute*, de una molécula, a la que en un principio se denominó «Factor de crecimiento de células T», y hoy día interleucina-2 (IL2). [*Robert Gallo* fue conocido fuera del ámbito académico por el aislamiento del virus VIH]. Pronto se descubrió que IL2 se sintetiza en una estirpe de células T, denominadas coadyuvantes (T-*helper*). Entre las funciones de la interleucina-2 está la diferenciación parcial de algunas *células T-helper* hasta *células T-citotóxicas*.

Se llevaron a cabo algunos experimentos en los que se inyectaban células T previamente cultivadas *in vitro* en un medio enriquecido con interleucina-2. Los resultados de estas inyecciones fueron frustrantes, en parte porque la reacción inmunitaria era tan drástica que muchos pacientes terminaban en Unidades de Cuidados Intensivos.

Desde 1980 a 1984, *Steven Rosenberg* trató a 66 pacientes, sin lograr éxito alguno. Sin embargo, en 1984 se enfrentó a la paciente que, junto a otros posteriores, le catapultó a la fama más allá del ámbito académico. Se trataba de *Linda Taylor*, una oficial

de la Marina, diagnosticada de melanoma con una anotación en su historia clínica que indicaba «muerte inminente». Este éxito llevó su nombre a las páginas de periódicos y a la revista de información generalista *Newsweek*. El procedimiento que siguió fue el siguiente: tras la extirpación quirúrgica del tumor principal, aisló células T que ya habían infiltrado el tejido tumoral. Cultivó *in vitro* estas células T, reinyectándolas en la paciente junto a *bolus* intravenosos de interleucina-2.

Cuando se trataban con interleucina-2 los linfocitos procedentes de personas sanas, éstos lisaban *in vitro* una amplia gama de células cancerosas procedentes de melanomas, sarcomas y cáncer de colon. A estos linfocitos se les denominó con el acrónimo LAK (*Lymphokine-Activated-Killer*). Las células LAK no procedían de linfocitos T citotóxicos sino de una estirpe celular conocida como «células nulas». Éstas constituyen aproximadamente el 5% de todos los linfocitos circulantes. Son reminiscentes de un sistema inespecífico primigenio de vigilancia inmunológica. Su falta de especificidad resultaba atractiva para su uso potencial frente a diversos tipos de tumores. La interleucina-2 representaba un «factor de crecimiento» para las células LAK de igual manera que lo era para las células T. En el año 1985 se publicó en *The New England Journal of Medicine* un ensayo con 25 pacientes diagnosticados de cáncer (melanomas y cánceres renales) con metástasis que habían respondido favorablemente al tratamiento con linfocitos

reforzados con interleucina-2. Se conseguía una regresión completa del tumor en aproximadamente el 10% de los pacientes; y una reducción de la masa tumoral del 50% en otro 10% de pacientes con melanoma y en un 25% de los afectados por cáncer renal. Resoluciones similares se han logrado en pacientes con linfoma no-*Hodking*) y cánceres de colon.

Los modelos teóricos hacían pensar que el tejido tumoral tendría la mayor concentración de células inmunitarias específicas contra el tejido neoplásico. La investigación se dirigió, pues, a aislar estos «linfocitos de infiltración tumoral» (TIL, de su acrónimo en inglés). Esta búsqueda estaba justificada porque las células LAK (*Lymphokine-Activated Killer*) dejaban de actuar al cabo de unos diez días. Sin embargo los TIL continuaban medrando hasta digerir la casi totalidad de células tumorales, terminando por formarse una masa en la que las células T eran predominantes. Estas células TIL fueron posteriormente identificada como «células T citotóxicas». Las TIL, a diferencia de las LAK, eran específicas para cada tumor.

La eficacia de la terapia con células TIL (*Tumour Infiltrating Lymphocytes*) era muy superior a la observada con células LAK. En todos los casos se administraban inyecciones (*bolus*) de interleucina-2 como «factor de crecimiento».

Los ensayos con células TIL se publicaron inicialmente en *The New England Journal of Medicine* en 1988, solo tres años después de la publicación de los ensayos con células LAK.

Carl H. June inició su carrera científica en el ámbito militar, vinculado a la Academia Naval norteamericana. Se formó en el área de los trasplantes de médula ósea, interesándose también por las consecuencias médicas de la radiación. Este asunto tenía gran interés. No olvidemos que eran los años de la «Guerra Fría», y la posibilidad de un conflicto nuclear se consideraba un riesgo real. Como parte de este trabajo, realizado en el Naval Medical Research Center, perfeccionó, junto a Bruce Levine, la tecnología para la multiplicación masiva de células T *in vitro*, sistemática de trabajo que no ha sido mejorada, y sigue plenamente vigente. A mediados de la década de 1990, trabajando para la empresa Cell Genesys, una compañía de terapia génica, intentaba modificar genéticamente las células T como una posible estrategia, que nunca funcionó, contra la infección por VIH (Virus Inmunodeficiencia Humana).

La muerte de su esposa a consecuencia de un cáncer ovárico, cambió su interés científico, focalizándose en la «terapia génica». De hecho, aplicó los rudimentarios conocimientos que sobre esta técnica se tenían en 1996 para salvar a su esposa. No lo consiguió, falleciendo 2001.

El tercer personaje de este triunviro, Michel Sadelain, estudiante de inmunología en la Universidad de Alberta durante la década

de 1980, experimentaba una técnica para «cargar» células T con objeto de tornarlas más eficientes en la lucha contra el cáncer.

Después de desplazarse al [Whitehead Institute for Biomedical Research](#), en *Cambridge, Massachusetts*, investigó la

introducción de genes en el genoma de las células T. Logró los primeros resultados en 1992, usando virus inactivados para modificar genéticamente las células T de ratón.

Michel Sadelain se integró en el [Memorial Sloan Kettering Cancer Center](#). En el año 2003, junto a otros colegas, entre quienes estaba *Isabelle Rivière*, con quien contraería matrimonio, demostró que las células T modificadas genéticamente podían erradicar ciertos tipos de cáncer en roedores. ¿Cómo se conseguía? Para luchar contra el cáncer las células T tienen que reconocer primero a las células cancerosas como «células no-propias».

Las células T, derivadas de los linfocitos T, patrullan el organismo buscando fragmentos proteicos específicos que, a modo de basura metabólica, se expresan en la superficie de células infectadas por un microorganismo (bacteria, virus) o bien por células invasoras que no pertenecen al propio organismo. Cuando se engarzan a uno de estos fragmentos (determinantes antigénicos) la célula T destruye la célula infectada. [La señal de pertenencia de una célula al organismo, su documento de identidad molecular, es un conjunto de proteínas denominadas «complejo mayor de histocompatibilidad», más conocido por su

acrónimo en inglés, MHC – *Major Histocompatibility Complex* -].

Sin embargo, las células cancerosas son versiones mutadas de las propias células del organismo. Eluden así su destrucción por el sistema inmunitario, incapaz de reconocerlas como «no-propias» ya que son portadoras del «complejo mayor de histocompatibilidad».

El objetivo del equipo de *Michel Sadelain* era marcar químicamente a las células cancerosas para señalarlas como «no-propias», al objeto que las células T las destruya. Sin embargo, marcar químicamente las células cancerosas se ha demostrado insuficiente. La célula T necesita llevar en su membrana alguna estructura molecular que actúe a modo de «activador».

La estrategia seguida fue crear un constructo formado por una célula T que portase un antígeno («iniciador») y un anticuerpo específico contra un marcador expresado por la célula tumoral. El constructo (una estructura quimérica) se denomina CAR (de su acrónimo en inglés *Chimeric Antigen Receptor*).

La terapia con este constructo de célula T (célula T con su «iniciador» y su «anticuerpo antitumoral específico») se designa de modo abreviado «terapia CAR-T» (*Chimeric Antigen Receptor-T*).

Otros grupos de investigación también diseñaron estas quimeras biológicas. Mención especial merecen los equipos de trabajo dirigidos por el israelí [Zelig Eshhar](#), y el grupo de [Dario](#)

Campana, entonces adscrito al St. Jude Children's Research Hospital.

Sin embargo, durante los años finales del siglo XX y primeros años del siglo actual, estas investigaciones se ceñían al ámbito académico, muy lejos de su aplicación clínica.

El interés inicial de la industria farmacéutica era escaso por cuanto la «terapia de transferencia celular» no se acomodaba fácilmente a la producción industrial, al tratarse de tratamientos a la medida de cada paciente.

De nuevo, como en el caso de *Linda Taylor* antes comentado, una historia personal dinamizó el ulterior desarrollo de la «terapia celular».

En el año 2001 *Kimberly Lawrence Netter*, una mujer de 44 años falleció de cáncer de mama. Su suegro, *Edward Netter*, un rico financiero y fundador, junto a su esposa, *Barbara*, de Alliance for Cancer Gene Therapy, otorgaron una importante suma de dinero a los equipos de trabajo de los doctores *June* y *Sadelain*. A esto se añadió el apoyo económico de la Leukemia and Lymphoma Society.

Gracias a esta financiación, el proyecto de investigación siguió adelante.

En el año 2010 el grupo de trabajo del Dr. *Rosenberg* publicó en la revista *Blood* el caso de un paciente con linfoma, que se resolvió favorablemente, aun cuando fueron precisos dos ciclos de tratamiento. Casi al mismo tiempo el Dr. *June* comunicó otros

casos de leucemia linfocítica crónica que también tuvieron una evolución favorable. Estos resultados despertaron el interés de la multinacional helvética [Novartis](#), que adquirió las regalías a *Carl June*.

Hoy día existen tres laboratorios farmacéuticos en la vanguardia de la «terapia celular». Los tres esperan obtener la aprobación de sus primeros tratamientos en 2017 o 2018.

Las tres compañías farmacéuticas están vinculadas con instituciones académicas de gran solvencia: *Novartis* con la [Universidad de Pennsylvania](#); [Kite Pharma](#) con el [National Cancer Institute](#); y [Juno Therapeutics](#) con [Sloan Kettering Cancer Center](#), [Fred Hutchinson Cancer Research Center](#), y [Seattle Children's Hospital](#).

La colaboración inicial entre los tres investigadores (*Rosenberg*, *June* y *Sadelain*) se ha tornado en rivalidad, sobre todo cuando se sabe que la técnica puede ser reconocida con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina.

No obstante, hay que ser prudente. La «terapia celular» (tal vez debiéramos decir «terapia génica quimérica») solo ha sido ensayada en leucemias y linfomas, que en conjunto representan alrededor del 5% de todos los tumores que se diagnostican. Los resultados logrados con tumores hematológicos no son reproducibles en tumores sólidos. Además, hoy día la «terapia celular» tiene un coste de cientos de miles de dólares por paciente. Un asunto de trascendental importancia es hacerlos

asequibles económicamente para los sistemas sanitarios. Por otra parte, el proceso de modificación genética de las células T requiere alrededor de 4 semanas desde la extracción de las células T infiltradas en el tejido tumoral del paciente, las denominadas en el texto células TIL. Muchos enfermos no sobreviven el tiempo requerido. Además, la inyección de células T modificadas genéticamente da lugar, de sólo, a una reacción inmunitaria «excesiva», que compromete la supervivencia del paciente, de por sí gravemente enfermo.

Las células T son armas poderosas. Su utilización con fines terapéuticos conlleva el riesgo de que puedan matar al paciente como una extensión indeseada de su acción terapéutica.

Otro objetivo de la «terapia celular» es hacerla extensiva a tumores sólidos. Un marcador clásico en los tumores de mama es el HER2 (*Human Epithelial Receptor*). Sin embargo, este marcador también se expresa en células del parénquima pulmonar. Cuando el Dr. *Rosenberg* ensayó la «terapia de células T» en una paciente con cáncer de mama, la reacción de las células T contra el tejido pulmonar fue inmediata: apareció a los 15 minutos de iniciar la infusión intravenosa, y la paciente terminó falleciendo cinco días después.

Para que la «terapia celular» sea operativa, las células cancerosas han de expresar los marcadores en su membrana externa. Hay una estratagema que está ganando interés: las células inmunes del paciente pueden ser manipuladas para fabricar lo que se

denomina TCR (acrónimo de *T-Cell-Receptors*). Éstas pueden reconocer proteínas en el interior de las células cancerosas. Según algunos expertos, las TCR pueden ser la solución para el tratamiento de tumores sólidos. En este sentido se han llevado a cabo algunos ensayos preliminares en un tipo de sarcoma.

Pero además otras mejoras se hallan en camino:

Los doctores *Sadelain* y *June* están trabajando en *CARs* (*Chimeric Antigen Receptors*) blindados que no solo se engarzan a su diana molecular sino que son capaces de inducir la respuesta inmune. [Collectis](#), una empresa farmacéutica francesa, ha tratado a dos niños muy pequeños sin necesidad de extraer las células T de cada niño.

[Bellicum Pharmaceuticals](#) está trabajando en una terapia génica que frena la reacción si ésta pone en peligro la vida del propio paciente.

Querría terminar con la frase atribuida al microbiólogo francés Louis Pasteur: la suerte favorece a la gente que la busca». La deriva cancerosa de algunas, o muchas, de nuestras células, parece un problema imposible de domeñar. Probablemente estamos conviviendo con un sinnúmero de células neoplásicas, cualquiera de ellas con potencialidad para multiplicarse de manera masiva y disruptiva. Tal vez debamos “enseñar” a nuestro sistema inmune a controlar la situación hasta donde sea posible.

Zaragoza, a 20 de diciembre de 2016

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza