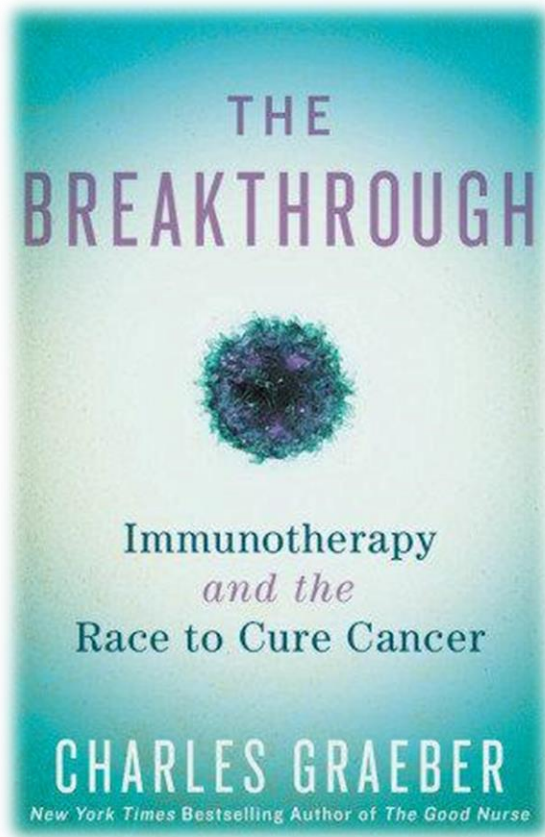


# INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER. THE BREAKTHROUGH



El libro de *Charles Graeber* «Immunotherapy and the Race to Cure Cancer» («Inmunoterapia y la carrera para curar el cáncer») describe la historia de los distintos tratamientos de esta compleja «enfermedad» (en realidad, tantas enfermedades como estirpes celulares susceptibles de malignizarse), para a continuación abordar la que algunos creen será la cura definitiva: la inmunoterapia. .

La inmunoterapia consiste en «entrenar» al propio sistema inmunológico del organismo para

que combata la enfermedad.



Esta estrategia terapéutica ya se venía considerando desde que *William Coley* (véase fotografía), un cirujano de *Harvard* (Estados Unidos) trató a una joven con un doloroso bulto en la mano. Realizó la *exéresis* del tumor palmar, pero la masa creció de nuevo. Pronto constató que se trataba de un sarcoma que ya se había expandido por todo el cuerpo. La paciente falleció con 17 años de edad. [Sarcoma es un cáncer del tejido conectivo de cualquier parte del organismo. Un sarcoma puede debutar en el tejido fibroso, muscular, adiposo, óseo, cartilaginoso, sinovial, o epitelial vascular o linfático. En función del tejido donde surge recibe distintas denominaciones, siendo las más usuales: *condrosarcoma, fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfagiosarcoma, osteosarcoma, rabdomiosarcoma*].

Una búsqueda retrospectiva en los archivos del hospital donde *Coley* ejercía de cirujano halló el caso de un inmigrante alemán, *Fred Stein*. Había sido hospitalizado en el año 1885 con una masa del tamaño de un huevo en su mejilla. Durante los tres años siguientes *Fred Stein* fue operado cinco veces para extirparle la masa de su mejilla izquierda. Tras cada resección quirúrgica la masa crecía de nuevo, si cabe con más vigor cada vez hasta que llegó a ser del tamaño del puño de un hombre. Como era muy habitual en aquella época entre las personas intervenidas quirúrgicamente, *Stein* contrajo una infección por *Streptococcus pyogenes*. Esta infección bacteriana causaba un cuadro clínico con fiebre muy elevada, inflamación y, en muchos pacientes, la muerte. La sintomatología de este tipo de infecciones era tan llamativa que durante la Edad Media recibía el nombre de «Fuego de San Antonio».

Los médicos que cuidaban al infortunado Sr. *Stein* observaron que cada vez que el paciente sufría una crisis febril el tamaño de su tumor disminuía. Tras uno de estos brotes de fiebre el tumor desapareció. El paciente recibió el alta hospitalaria y vivió libre de cáncer durante muchos años.

Durante varios años *William Coley* trató de encontrar a *Fred Stein*. Finalmente dio con él en los suburbios, describiéndolo como «un hombre alto, demacrado, con la gravedad de un ermitaño del Antiguo Testamento». ¿Por qué este hombre había sobrevivido al cáncer mientras la muchacha adolescente había fallecido? Los dos tenían un tumor similar (sarcoma), y ambos habían sido tratados de idéntica manera. La única diferencia reseñable eran los cuadros febriles del Sr.

*Stein*. De alguna manera la fiebre elevada del paciente alemán había espolado su sistema inmunitario que había confrontado el cáncer con extrema resolución.

*William Coley* llegó a preparar vacunas a base de bacterias, atenuadas o muertas, que remedasen algunos de los síntomas de un proceso infeccioso. Estas vacunas se denominaron *toxinas de Coley*. Tras la inyección de pequeñas cantidades de bacterias Gram negativas, vivas o muertas, se podía provocar la necrosis hemorrágica de los tumores en los animales de experimentación (ratones): los tumores se desangraban, oscurecían y se secaban.

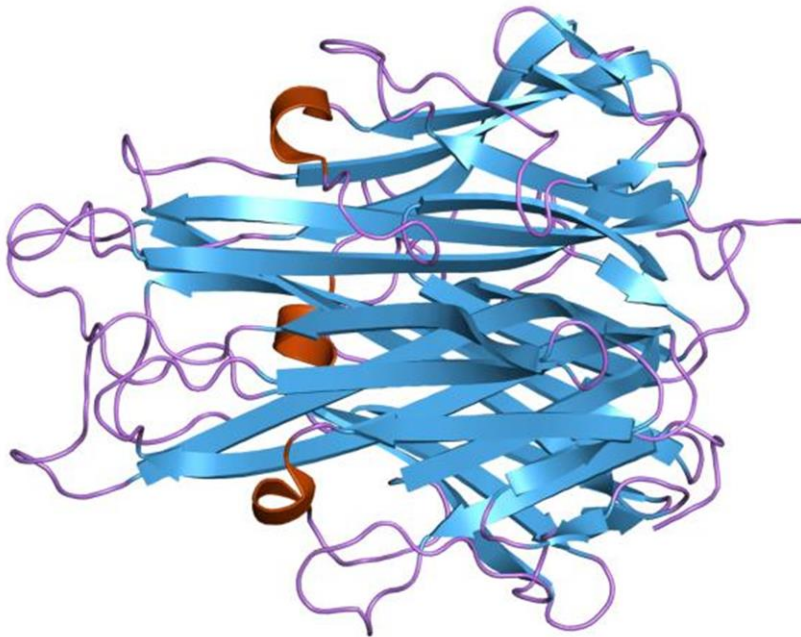
En 1943, el grupo de trabajo dirigido por *Murray J. Shear* del [National Cancer Institute](#) identificó y aisló un componente activo de las bacterias Gram negativas, determinando que se trataba de un complejo de lípidos y azúcares que hoy día denominamos *lipopolisacárido*. Pronto se descubrió que el *lipopolisacárido* se ubicaba en la pared externa de las bacterias y que sus efectos eran un oxímoron, beneficiosos o perjudiciales.

El *lipopolisacárido* provocaba la necrosis hemorrágica de los tumores, aumentaba la resistencia de los animales de experimentación a las infecciones, y protegían al roedor frente a dosis letales de rayos X. Sin embargo, a dosis solo ligeramente más elevadas, el *lipopolisacárido* desencadenaba un *shock* potencialmente mortal. El *lipopolisacárido* se clasificó en el grupo de las endotoxinas.

En las postrimerías de la década de 1950, *Baruj Benacerraf*, a la sazón en el Hospital Clínico de *New York*, junto con [Lloyd J. Old](#) estudiaban el [bacilo de Calmette Guerin](#), una forma atenuada del bacilo tuberculoso. El bacilo *Calmette-Guerin* protege frente la infección por el [bacilo tuberculoso](#) (*Mycobacterium tuberculosis*), pero también frente al crecimiento tumoral. He ahí otra prueba de que los productos bacterianos podían destruir los tumores. Los estudios posteriores confirmaron que ni el bacilo *Calmette Guerin* ni el *lipopolisacárido* destruían directamente las células tumorales. El mecanismo era indirecto: la acción *tumoricida* era consecuencia de un *factor* sintetizado por el hospedador. De esta manera, *Elizabeth A. Carswell*, *Robert L. Kassel*, *Barbara D. Williamson* y *Lloyd J. Old* descubrieron el que desde entonces se denomina «factor de necrosis tumoral» Así pues, el efecto observado con el

*lipopolisacárido* y el bacilo de *Calmette-Guerin* es intermediado por el «factor de necrosis tumoral».

El objetivo siguiente era aislar el «factor de necrosis tumoral». Se logró finalmente en el año 1984, tras la clonación del gen, el desciframiento de su estructura primaria (secuencia de aminoácidos de la proteína) y la obtención mediante bioingeniería de cantidades significativas. Este logro científico se debió al equipo dirigido por *David V. Goeddel*, de [Genentech Inc.](#), y al grupo de trabajo de *Walter Fiers* de la universidad estatal de Gante (Bélgica) y el laboratorio [Biogen Idec](#). Hoy se sabe que el «factor de necrosis tumoral» es una trascendente proteína involucrada en los procesos [inflamatorios](#) e [inmunitarios](#).



El «factor de necrosis tumoral» forma parte de una importante tríada molecular, junto con la interleucina-1 (con quien comparte muchas funciones) y el interferón- $\gamma$ .

Tras el fallecimiento de *William Coley* sus investigaciones se abandonaron a pesar de los intentos de su hija, *Helen Coley Nauts*, de difundir sus hallazgos. Con los años, la radioterapia y [quimioterapia](#) terminarían por imponerse en el tratamiento del cáncer. La consecuencia más importante de los trabajos de

*William Coley* es que condujeron al descubrimiento del «factor de necrosis tumoral», hoy día más conocido por su acrónimo en inglés TNF $\alpha$  (*Tumour Necrosis Factor- $\alpha$* ).

*Charles Graeber* describe en el libro cómo no se perseveró en esa estrategia para curar el cáncer, insistiendo en los tratamientos que describe gráficamente como «corte, quemadura y veneno» (epítome para referirse a cirugía, radioterapia y quimioterapia). Tal vez la investigación del cáncer tomó durante muchas décadas una senda equivocada.

La historia contada en el libro de *Charles Graeber* corre pareja a la escrita por *Siddhartha Mukherjee* en [The Emperor of All Maladies](#) (premio Pulitzer 2010). El texto de *Siddhartha Mukherjee* contribuyó a que se conocieran las [líneas de investigación de la inmunoterapia](#).

En el libro de *Charles Graeber* se usa la terminología científica necesaria para comprender los conceptos en que se fundamenta la inmunoterapia, mezclado con historias personales de enfermos, sus éxitos y fracasos.

Una de las historias involucra a un personaje excéntrico, casi bizarro. Se llama *James P. Allison*, un tejano, quien descubrió una de las dos estructuras moleculares en que se fundamenta la inmunoterapia, la CTLA-4 (de *Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4*) [La otra vía de señalización celular, la PD1-de *Programmed Death* - fue descubierta por el japonés *Tasuku Honjo*]. Ambos científicos han sido galardonados *ex aequo* con el [Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2018](#).

El autor, *Charles Graeber*, es cauteloso al escribir sobre pacientes que han experimentado recuperaciones «milagrosas» con la inmunoterapia. Se remarca, con prudencia que, en la actualidad, la inmunoterapia anticancerosa no funciona en todos los pacientes, sin que se sepa porqué. En resumen, se trata de un texto donde se mezclan las anécdotas con la terminología y los conceptos básicos de la inmunoterapia.

Zaragoza, a 10 de enero de 2018

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

Florentino Ballesteros, 11-13  
50002 Zaragoza