

## ● Avances terapéuticos

Lucinda Villaescusa  
Castillo<sup>1</sup>, Cristina  
Zaragozá Arnáez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Profesora Titular de Farmacología.  
Departamento de Ciencias  
Biomédicas. <sup>2</sup>Profesor Investigador  
de Farmacología. Departamento  
de Ciencias Biomédicas.  
Universidad de Alcalá (Madrid)

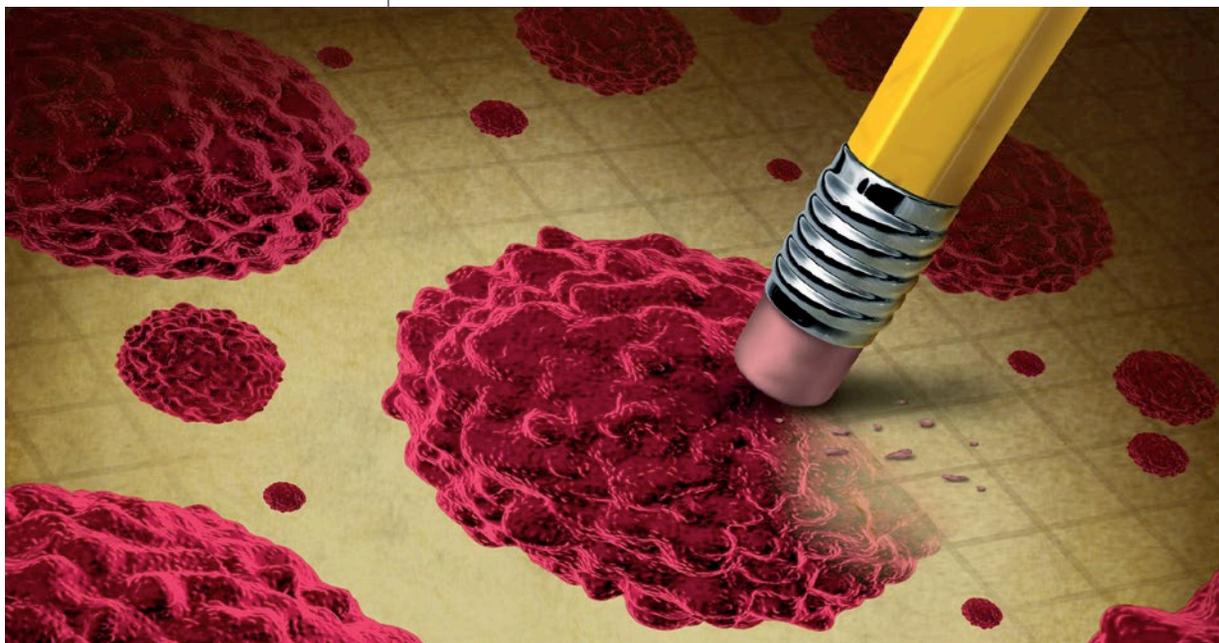
“ El tratamiento farmacológico del cáncer presenta dos importantes desafíos: su falta de especificidad y su relación beneficio/riesgo »

# Terapia inmunogénica y cáncer. Una esperanza bien fundamentada

## Introducción

En los últimos años, el tratamiento del cáncer ha experimentado cambios sustanciales. Hasta la década de 1950, los tumores sólo podían tratarse localmente con cirugía y radioterapia; más tarde comenzó a desarrollarse una quimioterapia no específica, de alta toxicidad, dirigida a destruir células neoplásicas en reproducción. Ha sido partir del año 2010, con el desarrollo de la inmunoterapia, cuando se ha abierto un nuevo horizonte en el tratamiento del cáncer. Esta estrategia, radicalmente distinta a la quimioterapia, se basa en la utilización de fármacos para estimular el sistema inmunitario, con el objetivo de que sea éste el encargado de combatir el cáncer.

Aun así, atacar a las células cancerosas a través del sistema inmunitario no es una idea novedosa. William Coley, un cirujano americano, ya lo intentó en 1890 cuando demostró que la inyección de un extracto bacteriano de *Streptococcus pyogenes* producía efectos beneficiosos sobre algunos tumores. Esta idea nunca se abandonó por completo y, durante décadas, se han realizado grandes esfuerzos para convertir las observaciones de Coley en un tratamiento eficaz contra el cáncer.



©ightwise/123RF

Ver ficha técnica en pág. 48

Tras mucho tiempo de investigación, se han desarrollado diferentes tipos de inmunoterapia, algunos de los cuales han logrado su aplicación en clínica. Las últimas investigaciones se han centrado principalmente en el descubrimiento de antígenos tumorales que podrían conferir especificidad a las células inmunitarias para detectar y destruir las células cancerosas, así como en los mecanismos que conducen a mejorar la actividad de las células inmunitarias efectoras. En este sentido, se han obtenido interesantes fármacos capaces de bloquear las señales inhibitorias producidas por el tumor sobre el sistema inmunitario, que están siendo utilizados con éxito en distintos tipos de cáncer.

### ¿En qué consiste la immuno-oncología?

La inmunoterapia aplicada al tratamiento del cáncer utiliza las células de nuestro sistema inmunitario para combatir la enfermedad. Para ello, se emplean células inmunitarias activadas que reconocen directamente a las células cancerosas como diferentes al resto de células normales. Con este fin, se han aprobado ya algunos fármacos y muchos otros se encuentran en investigación, por lo que podemos afirmar que estamos en una nueva era contra el cáncer.

Existen diferentes estrategias, entre las que se encuentran la inmunoestimulación no específica, la transferencia celular adoptiva y la vacunación. Pero la que realmente ha revolucionado el tratamiento del cáncer y que constituye un nuevo paradigma en la terapéutica oncológica es la «inhibición de los puntos de control inmunitario».

La inmunoestimulación no específica se basa en la utilización de citocinas (proteínas elaboradas por las células) capaces de actuar puntualmente en situaciones específicas afectando a la respuesta de la propia célula o de otras diferentes. Estas citocinas estimulan de forma general el sistema inmunitario *in vivo*. El interferón alfa (IFN $\alpha$ ) y la interleucina 2 (IL-2) se han utilizado con éxito en algunos tipos de cáncer, como el melanoma.

La transferencia celular adoptiva es una estrategia que se encuentra todavía en fase experimental. Consiste en la activación de las células del sistema inmunitario del paciente fuera del organismo. Para ello, es necesario extraer las células inmunitarias directamente del tumor, activarlas para que produzcan citocinas y cultivarlas para su multiplicación antes de ser transferidas de nuevo al paciente.

Otra forma de estimular el sistema inmunitario es inyectando bacterias, como hacía Coley. En esto consiste el inesperado uso de la vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin). Las bacterias de esta vacuna, debilitadas, se emplean en el tratamiento del cáncer de vejiga, ya que inducen un proceso inflamatorio que incrementa el número de células inmunitarias alrededor del tumor, facilitando así el ataque a su diana.

En relación con la estrategia basada en la vacunación, existen diferentes productos en fase de experimentación. Se han diseñado vacunas para activar células que, de manera muy específica, se dirigen hacia el tejido neoplásico. Por ejemplo,

para el tratamiento del melanoma irreseccable se ha desarrollado un principio activo, talimogene laherparepvec (Imlygic®), aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2015. Se trata de un virus oncolítico derivado del VHS-1 (virus del herpes simple tipo 1) que se ha modificado para replicarse dentro del tumor y producir una proteína estimulante del sistema inmunitario, GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, por sus siglas en inglés), que promueve una respuesta inmunitaria sistémica antitumoral y una respuesta efectora de las células T.

También se puede vacunar al paciente con sus propias células cancerosas. Para ello, se extraen algunas células, se irradian para detener la proliferación y después se modifican genéticamente para producir factores de crecimiento. Cuando estas células se introducen de nuevo en el paciente, los factores de crecimiento atraen a las células del sistema inmunitario hacia el tejido canceroso. Además, es posible vacunar al paciente con las propias células del sistema inmunitario, por ejemplo con células presentadoras de antígeno. Una vez inducida su maduración fuera del organismo y tras ser «cargadas» con antígenos tumorales, son reintroducidas en el paciente, de tal forma que el antígeno estimula a otras células inmunitarias para que reconozcan el tejido canceroso. La FDA aprobó la primera vacuna de este tipo (Provenge®, células CD54<sup>+</sup> autólogas activadas) en 2010 para el tratamiento del cáncer de próstata, ya que esta vacuna es capaz de inducir una respuesta inmunitaria frente a fosfatasa ácida prostática, un antígeno que se expresa en la mayoría de los tumores de próstata.

Por otra parte, es bien sabido que las células tumorales desarrollan mecanismos de evasión a las respuestas del sistema inmunitario, lo que permite su supervivencia y crecimiento. Las células tumorales expresan antígenos que pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario, pero los tumores generan un microambiente mediante la liberación de factores solubles y expresión de moléculas de superficie que inhibe la función de los linfocitos T. Por tanto, otra estrategia para lograr la estimulación del sistema inmunitario consiste en inhibir esos puntos de control inmunitarios. En este sentido, los anticuerpos monoclonales representan una alternativa terapéutica muy atractiva, ya que están diseñados para reconocer de forma específica dianas moleculares presentes en las células tumorales y originar una gran variedad de respuestas.

### Inhibición de los puntos de control inmunitarios con anticuerpos monoclonales

El efecto terapéutico de los anticuerpos monoclonales está determinado por sus propiedades como elementos efectoras de la respuesta inmunitaria y/o por el reconocimiento de dianas específicas. Entre las primeras se incluyen su capacidad para activar células del sistema inmunitario y para desencadenar citotoxicidad dependiente de la activación del sistema del complemento.

La mayoría de las células del organismo expresan determinadas moléculas en su membrana que actúan como in-

## Papel del farmacéutico comunitario

- Asesorar al paciente sobre el estilo de vida que debe llevar para reducir el riesgo de complicaciones.
- Instruir al paciente acerca de los signos y síntomas de los efectos más relevantes del tratamiento, con el fin de que sea capaz de identificarlos y comunicarlos al oncólogo para la adopción de las medidas necesarias en cada caso.
- Aportar seguimiento farmacoterapéutico, con el objetivo de optimizar los resultados del tratamiento y ayudar a prevenir la incidencia de episodios adversos y de interacciones farmacológicas.
- Complementar las instrucciones del oncólogo y del médico de atención primaria relativas a los cuidados y precauciones cotidianas, así como a la prescripción de cualquier tratamiento de continuación o complementario.

hibidores de la activación del complemento, lo que permite escapar de las reacciones de defensa de éste. Es decir, nuestro sistema inmunitario dispone de complejos mecanismos de control («puntos de control» inmunitarios) para evitar respuestas exacerbadas o inapropiadas frente a antígenos propios del organismo. Este sistema de comunicación entre las moléculas forma parte de un complejo mecanismo de equilibrio inmunitario, que es fundamental para evitar que los linfocitos ataquen a las células equivocadas, hecho que ocurre en el caso de las enfermedades autoinmunes.

Pues bien, las células tumorales utilizan estos mecanismos para escapar del control del sistema inmunitario, y esto ha supuesto una de las mayores limitaciones a la hora de utilizar la inmunoterapia en oncología.

Existen varias moléculas expresadas por los linfocitos T que funcionan como puntos de control inmunitarios. La primera vía investigada fue la CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*); sin embargo, en estos momentos la que ha alcanzado una mayor relevancia clínica es la PD-1 (*programmed cell death 1*). En los últimos años, se ha avanzado mucho en la comprensión de estos mecanismos, lo que ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos que, utilizando la compleja red celular del sistema inmunitario, se dirigen específicamente a las células cancerosas y las destruyen.

La interacción entre la CTLA-4 y su ligando inhibe la estimulación de las células T, mientras que la interacción entre la PD-1 y su ligando provoca la inhibición de los linfocitos T.

La estrategia antitumoral consiste en bloquear las señales inhibitorias sobre el sistema inmunitario producidas por el tumor. Por lo tanto, el bloqueo de la CTLA-4 y sobre todo de la PD-1 representa un importante mecanismo para favorecer la estimulación de las células T y potenciar la respuesta contra las células tumorales.

## Vía CTLA-4

La CTLA-4 fue el primer punto de control inmunitario utilizado clínicamente. En condiciones normales, el receptor CTLA-4 se encuentra en el citoplasma de los linfocitos T CD4 y CD8, pero la activación de estas células induce la expresión de CTLA-4 en la membrana celular, donde se une a sus ligandos localizados en las células presentadoras de antígenos, inhibiendo los linfocitos T citotóxicos. En este punto actúa ipilimumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante, que ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma. Ipilimumab se une selectivamente al receptor CTLA-4 e impide la activación de los linfocitos T, y de esta forma potencia la acción citotóxica antitumoral de los linfocitos T.

## Vía PD-1

Los linfocitos T presentan en su superficie receptores PD-1, cuya misión es identificar las células sanas del organismo con el fin de no atacarlas. La PD-1 es por tanto otro regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se une a sus ligandos PD-L1 y PD-L2. La PD-L1 es una proteína que se expresa en numerosos tejidos normales y en células tumorales, mientras que la PD-L2 se expresa fundamentalmente en células presentadoras de antígenos. Cuando se produce la interacción receptor-ligando, se inhibe la activación de los linfocitos T, con lo que se consigue impedir que éstos ejerzan su función de defensa. Gracias a ello, el bloqueo de esta vía puede interrumpir o retrasar el crecimiento tumoral.

Utilizando también esta interesante estrategia se ha desarrollado pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se une selectivamente y con gran afinidad a la proteína PD-1, impidiendo la interacción con sus ligandos biológicos. Este fármaco ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, refractario al tratamiento con ipilimumab

Nivolumab es otro anticuerpo monoclonal anti PD-1, completamente humano, de la clase IgG4, que ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado y del cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa. Además, existen otros anticuerpos monoclonales anti PD-1 en investigación, como atezolizumab (IgG1, humanizado), que está siendo estudiado en el tratamiento del cáncer de vejiga metastásico, así como en otros tipos de tumores.

Estamos, por tanto, ante uno de los principales avances de los últimos tiempos en el tratamiento contra el cáncer, la inmunoterapia, un cambio importante en la estrategia de abordaje de esta patología.

## ¿Qué aportan los nuevos fármacos?

El tratamiento farmacológico del cáncer presenta dos importantes desafíos: su falta de especificidad y su relación beneficio/riesgo. En este sentido, los anticuerpos monoclonales des-

## Cuadro resumen

- En las últimas décadas se ha avanzado mucho en el tratamiento del cáncer; sin embargo, el tratamiento farmacológico sigue presentando dos importantes desafíos: su falta de especificidad y su relación beneficio/riesgo.
- La inmunoterapia, una estrategia radicalmente distinta a la quimioterapia convencional, ha abierto un nuevo horizonte en el tratamiento del cáncer. Consiste en la utilización de fármacos para estimular el sistema inmunitario, con el objetivo de que sea éste el encargado de combatir el cáncer.
- En condiciones normales, existe un equilibrio entre los mecanismos de activación y de inhibición del sistema inmunitario; sin embargo, las células tumorales son capaces de producir sustancias que inhiben la acción del sistema inmunitario.
- Se han desarrollado diferentes estrategias de inmunoterapia, pero la que ha logrado aplicación en clínica es el bloqueo de los puntos de control inmunitario del organismo mediante anticuerpos monoclonales.
- Existen varias moléculas (CTLA-4 y PD-1) expresadas por los linfocitos T, que funcionan como puntos de control inmunitarios. La que posee mayor relevancia clínica es la PD-1.
- La interacción entre la CTLA-4 y su ligando inhibe la estimulación de las células T, mientras que la interacción entre la PD-1 y su ligando provoca la inhibición de los linfocitos T.
- Ipilimumab se une selectivamente al receptor CTLA-4 y, por consiguiente, potencia la acción citotóxica antitumoral de los linfocitos T. Pembrolizumab y nivolumab se unen selectivamente y con gran afinidad a la proteína PD-1, impidiendo la interacción con sus ligandos biológicos. Otro anticuerpo monoclonal anti PD-1 en investigación es atezolizumab.
- Estos fármacos poseen un mecanismo de acción innovador, ya que potencian la inmunidad antitumoral natural, con la ventaja añadida de su gran especificidad, lo que se traduce en un perfil toxicológico mejorado en relación con el tratamiento estándar. Además, han demostrado una mayor eficacia clínica que el tratamiento quimioterápico.
- En estos momentos, aún debe darse respuesta a un interrogante: ¿por qué funcionan en unos casos y no en otros?

critos representan una estrategia terapéutica atractiva, con potencial capacidad para reducir ambos inconvenientes.

Una de las principales ventajas de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer es la especificidad, ya que se reduce considerablemente el daño en los tejidos sanos, mejorando por tanto el perfil toxicológico en relación con la quimioterapia.

Por otra parte, estos fármacos han demostrado mejorar la eficacia clínica en relación con el tratamiento estándar (los resultados de los ensayos muestran un aumento de la supervivencia media de los pacientes sometidos a tratamiento inmunoterapéutico).

Ipilimumab fue el primer fármaco disponible capaz de potenciar la inmunidad antitumoral natural; sin embargo, nivolumab y pembrolizumab, los anti PD-1, autorizados más recientemente, han mostrado una mayor eficacia y una menor toxicidad en pacientes con melanoma avanzado. El tratamiento de este tumor ha cambiado mucho en los últimos años con la aparición de estos fármacos, que han aumentado de forma significativa la supervivencia de los pacientes.

Existe todavía un importante interrogante sin esclarecer: ¿por qué funciona en unos casos y no en otros? Y es que, por el momento, aún no se ha establecido la existencia de marcadores con valor predictivo o pronóstico sobre la efectividad de estos fármacos. ●

### Bibliografía

Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang TO. Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab,

pembrolizumab, and nivolumab in oncology. *Ann Pharmacother*. 2015; 49(8): 907-937.

Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annual review of immunology*. 2008; 26: 677-704.

McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006; 26: 154-158.

Medina PJ, Adams VR. PD-1 pathway inhibitors: immuno-oncology agents for restoring antitumor immune responses. *Pharmacotherapy*. 2016; 36(3): 317-334.

Ocio EM, Mateos MV. Immunotherapy and immune checkpoints in the treatment of multiple myeloma. *Hematología*. 2015; 19 (2): 155-158.

Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(4): 252-264.

Rajan A, Gulley JL. Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2014; 3(6): 403-405.

Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2.521-2.532.

### Documentación en Internet

- [http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/octubre/docs/boletin-mensual\\_octubre-2015.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/octubre/docs/boletin-mensual_octubre-2015.pdf)
- [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx\\_132284\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx_132284_es.pdf)
- [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)
- [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf)