



INNOVAR ES...

La prometedora juventud de la inmunoterapia



Entrevista con **JOSÉ MANUEL
CELAYA**, director médico
de Bristol Myers Squibb México.

En 2011, con la aprobación por parte de la FDA de una terapia que activa al sistema inmune para el tratamiento de melanoma metastásico, inició la era de la inmunoterapia. A una década de distancia, los avances que este enfoque terapéutico ha permitido en el terreno del cáncer son enormes. Y su potencial apenas comienza a ser comprendido.

¿Qué son y cómo funcionan los inhibidores del punto de control?

Los puntos de control inmunitario son los frenos de ciertas actividades inmunológicas. Cuando se empezó a investigar el sistema inmune se vio que existía una respuesta inflamatoria, ya fuera ante cualquier agente externo –como puede ser un virus, una bacteria o un parásito– o ante alguna célula que el organismo no reconocía como propia. Tenía que haber algo que frenara esa respuesta, porque de otro modo viviríamos en un proceso inflamatorio sistémico continuo.

Así se logró identificar que había ciertas proteínas, que se expresaban en algunas células, que controlaban la respuesta inmune: o bien disminuían la intensidad de la respuesta o bien la detenían por completo. Se les llamó puntos de control inmunológico.

Los puntos de control inmunológico o inmunitario se han identificado, principalmente, en células llamadas linfocitos T. En algunos casos, las respuestas de los linfocitos T están sobreexpresadas, como vemos en

algunas enfermedades reumatológicas o autoinmunes. En esos casos, los puntos de control inmunológico hacen que esta célula sobreexcitada deje de trabajar y la respuesta inflamatoria disminuya.

Todas las personas producimos células que están alteradas, pero nuestro sistema inmune las detecta y las elimina. Pero las células cancerígenas logran disminuir la defensa de los linfocitos T a través de las llamadas proteínas compañeras, que se unen a los puntos de control inmunitario, dándole a los linfocitos la señal de que no deben atacar. Esto permite que la célula alterada siga evolucionando y reproduciéndose, hasta que llega un momento que tiene la capacidad para vencer al sistema inmune, y se desarrolla el cáncer.

Lo que los inhibidores de puntos de control hacen es bloquear a los puntos de control inmunitario, impidiéndoles unirse con las proteínas compañeras de las células cancerígenas que frenan a los linfocitos T. De esta manera, los linfocitos T reanudan su ataque y destruyen al cáncer.

¿Cuál es la historia del descubrimiento de los inhibidores del punto de control?

Parte del conocimiento de que la inflamación favorece la respuesta contra un tumor. En 1863, el médico alemán Rudolf Virchow detectó que algunas células tumorales estaban envueltas en una capa inflamatoria, que había células

inflamatorias alrededor del tumor. Esto permitió saber que los tumores generan una respuesta inmune.

En 1891, el estadounidense William Coley encontró que, a través de cierta mezcla de bacterias que aplicó en un paciente que tenía un tumor, el tumor disminuyó. Las bacterias provocaron una respuesta inmune, y al despertar a los linfocitos T, estos también empezaron a detectar las células tumorales y atacarlas. Ahí quedó claro que una respuesta inmune está muy relacionada con el desarrollo de un tumor, y que se podía buscar provocar una respuesta inmune contra algo diferente que no fuera necesariamente el tumor, para atacarlo.

De ahí vienen tres conceptos de inmunoterapia. El primero es la inmunoterapia a través de los puntos de control inmunológico. El segundo es la inmunoterapia adoptiva. El tercero son las citocinas, un tipo de proteínas que son elaboradas por ciertas células inmunitarias, que estimulan o disminuyen la respuesta inmunitaria. Estas se pueden infundir en la persona para que su sistema inmune vuelva a despertar.

¿Qué es la inmunoterapia adoptiva?

Se le llama así porque en ella se entrena al sistema inmune de la persona que tiene el cáncer para que lo ataque.

Se ha identificado que algunos tumores expresan ciertas sustancias que son únicas para ellos. Actualmente, se tienen investigados principalmente tumores hematológicos, algunos tipos de linfoma,

algunos tipos de mieloma que expresan ciertas sustancias, pero el sistema inmune de la persona no logra identificarlas, y por ello no logra eliminar el cáncer.

Una vez que se ha identificado esa sustancia, se extraen linfocitos de la persona que tiene el tumor para "educarlos", a través de cambios de información a nivel genético, en identificar y atacar al mieloma, al reconocer esa sustancia. Y luego se les reproduce para que en lugar de tener tres o cuatro células modificadas, tenga cien, doscientas, mil. Y cuando hay un buen número de células entrenadas, se las vuelve a infundir al paciente. Estas células ya saben identificar el tumor y van a tratar de atacarlo.

¿Cómo se pasó de la comprensión de los mecanismos biológicos a desarrollar un tratamiento?

Ha habido una cantidad importante de descubrimientos, pero quienes están reconocidos por haber descubierto estos puntos de control inmunológico y sus inhibidores son James P. Allison en la Universidad de California y Tasuku Honjo en la Universidad de Kioto.

En 1990, el doctor Allison descubrió que había una proteína, la CTLA-4, que se expresaba en el linfocito T y permitía que este se activara o se desactivara. Él empezó a trabajar sobre esa vía contra cierto tipo de puntos de control inmunológicos.

Por su lado, el doctor Honjo descubrió otra proteína, la PD-1, que a

través de un mecanismo distinto a la CTLA-4 también podía despertar, dormir o activar a los linfocitos T.

Ellos desarrollaron anticuerpos contra estas dos proteínas y vieron que tenía aplicabilidad para cierto tipo de tumores. Allison lo probó primero en melanoma, Honjo lo probó en cáncer de pulmón.

¿Por qué se considera que la inmunoterapia es un nuevo paradigma en el tratamiento del cáncer frente a los otros métodos que existían antes?

Una de las opciones más antiguas de tratamiento en la oncología son las quimioterapias, que hasta hoy siguen siendo empleadas en algunos casos. Son sustancias tóxicas que provocan la muerte de las células que más aceleradamente se están reproduciendo, que son las tumorales, pero afectan a otras células sanas que también tienen un crecimiento rápido, como son las del cabello, las uñas, la piel o la sangre. Por eso, existen eventos secundarios a la quimioterapia.

Posteriormente, se evolucionó hacia algo que se llama terapias diana o terapias blanco, en donde se identifica una proteína o una sustancia que está expresada dentro del tumor. Lo que se busca es que un anticuerpo vaya dirigido específicamente contra esta sustancia. Al llegar a ella, o la ataca directamente y evita que se siga reproduciendo, o la hace más atractiva para que el sistema

inmune monte una respuesta contra las células cancerígenas. Estas terapias son específicas: un anticuerpo solo se puede usar para un cierto tipo de cáncer, por ejemplo, de mama o de pulmón.

Lo que hace la terapia inmunológica o inmunoterapia es despertar al sistema inmune, soltarle los frenos para que haga lo que tendría que haber hecho cuando se empezó a formar el tumor. Actúa de manera dirigida contra el tumor, porque los linfocitos identifican lo que no corresponde al organismo y respetan a las células sanas.

Por eso no vemos los síntomas posteriores a la infusión de una quimioterapia que los pacientes padecían, como náusea, vómito, caída del cabello. En términos de calidad de vida, la inmunoterapia tiene un impacto positivo para el paciente.

Por otro lado, al despertar el sistema inmune, lo que identifica es que una célula no corresponde al organismo; no le importa si es cáncer de pulmón, o si es melanoma o cáncer de mama o cáncer renal o cabeza o cuello. Esta es otra enorme ventaja que tienen las inmunoterapias: no son específicas para un tipo de tumor, se han utilizado para tratar diferentes tipos y se ha visto que tienen eficacia en ellos.

Además de estos beneficios, la inmunoterapia tiene memoria. Esto no ocurre con la quimioterapia: mientras tú des el citotóxico, el tumor se mantiene controlado, pero una vez que lo retiras, el tumor puede llegar a crecer. En la

EN SÍNTESIS

LA INMUNOTERAPIA

■ La inmunoterapia es un tipo de terapia que, a través de distintos mecanismos, despierta al sistema inmune para que ataque al cáncer.

■ Gracias a ella, los pacientes pueden tener una expectativa de vida mayor, en comparación con otras alternativas de tratamiento.

■ A diferencia de las quimioterapias, la inmunoterapia ataca solamente a las células cancerosas. Por ello, tiene un impacto positivo en la calidad de vida de las personas que la reciben.

■ Actualmente hay inmunoterapias para más de diez tipos de cáncer. Pero esto es la punta del iceberg: apenas comenzamos a entender el potencial de nuestro sistema inmune.



inmunoterapia la respuesta se mantiene por años, incluso después de haber suspendido la terapia.

Hay inmunoterapias para tratar más de diez tipos de cáncer ¿Cuáles son los principales ejemplos de éxito?

Ciertos tumores tenían un pronóstico no alentador a corto plazo. El cáncer de pulmón, por ejemplo, tenía una expectativa de vida de un año una vez que se diagnosticaba, lo mismo que el melanoma. La supervivencia global, es decir, la expectativa de vida de las personas, era baja. Con las inmunoterapias se puede ofrecer una expectativa de vida mucho mayor.

El cáncer de pulmón y el melanoma fueron los primeros tumores en donde se utilizó inmunoterapia, y por lo tanto tenemos más información sobre el efecto que esta tiene en ellos. En el caso del melanoma, la expectativa que tenía un paciente de vivir cinco años era menos del 20%, hoy es mayor. Incluso hay pacientes que están viviendo más de diez años después de los primeros estudios que se hicieron en inmunoterapia.

Se están terminando estudios sobre otro tipo de tumores, como cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga o linfoma, y conforme se vayan acumulando pacientes tratados, años de tratamiento, vamos a ver el impacto real a largo plazo.

Con 10 años, la inmunoterapia es una tecnología bastante joven.

¿A dónde podemos esperar que llegue dentro de una década?

Vamos a ver más desarrollo en inhibidores de punto de control. Se están identificando más y se está evaluando si pueden trabajar solos o en combinación con los que ya conocemos.

Por otro lado, se están desarrollando las citocinas, buscando aquellas que desaten menos efectos adversos y logren despertar al sistema inmune. Los siguientes pasos deberán ser combinaciones de citocinas con quimioterapia, con inmunoterapia, con terapias blanco.

Y en algún momento también se van a incorporar las células CAR-T, cuyo nombre en inglés significa células T con receptores quiméricos de antígeno. A una célula se le llama quimérica cuando está formada de diferentes partes. Al tener insertado, por ejemplo, un gen que identifica a la célula del mieloma, ya tiene otra información y por eso se le llama quimérica.

Vamos a ver cómo estas células CAR-T se incorporan cada vez más al tratamiento, y vamos a probar combinaciones de CAR-T con inmunoterapia, o de citocinas con quimioterapias. Esto abre un panorama importante para los pacientes que anteriormente tenían pocas oportunidades de tratamiento.

¿Las inmunoterapias se han aplicado con éxito en México? ¿Qué hace falta para que su uso se extienda?

Creo que las inmunoterapias han sido un caso de éxito en México. Tenemos la fortuna de tener tanto investigadores como pacientes mexicanos involucrados en los estudios clínicos fase II y III. En las publicaciones que se tienen a nivel internacional, tanto de protocolos anteriores como de las indicaciones que están por venir en melanoma, pulmón, cabeza y cuello, renal, se han involucrado pacientes mexicanos.

Además, ya se cuenta con las aprobaciones en el país de algunas de las inmunoterapias que actualmente están disponibles en el mundo.

A veces es desafortunado que esta información no alcanza a todos los especialistas. Nos encontramos con pacientes que llegan en fases muy tardías con el subespecialista, y este, al no tener la referencia de que existen nuevas terapias que le pueden ofrecer beneficios, incluso en etapas muy avanzadas, tampoco los dirige con el oncólogo para acceder a ellas porque se asume que ya es tarde para actuar. A veces el mismo paciente se niega a buscar ayuda, porque piensa que sus opciones se han agotado.

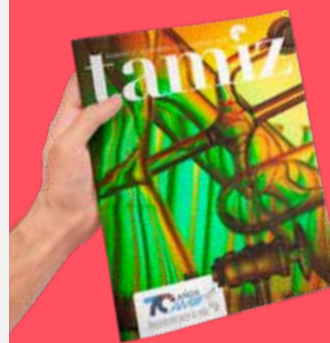
Hace falta concientizar a los especialistas y a los pacientes de que existen estas terapias que pueden extender la sobrevida por años, cuando las opciones anteriores ofrecían meses.

¿Hemos liberado el potencial de nuestro sistema inmune? ¿Hacia

dónde vamos avanzando en su conocimiento?

Estamos comenzando a entrever su potencial. Hoy nos enfocamos en hablar del sistema inmune en oncología, pero los próximos años vamos a ver muchas más cosas innovadoras. No sólo anticuerpos contra puntos de control inmunológico, sustancias como serían las citocinas, sino también nuevas tecnologías, nuevos

dispositivos que puedan ayudarnos a tratar el cáncer y enfermedades reumatológicas. Incluso en algunas enfermedades infecciosas, en las cuales el agente que provoca la infección no es lo que al final provoca la muerte, sino la respuesta inmune acelerada. Podría llegarse a utilizar el sistema inmune como regulador de la respuesta. Estamos viendo apenas la punta del iceberg.



Este artículo fue publicado en el número 8 (noviembre 2021-marzo 2022) del *Tamiz Cuatrimestral*

[Leer aquí](#)