

Inmunoterapia: la revolución que continúa

No tanto en avances cualitativos pero sí en cantidad de nuevos hallazgos que aproximan a la realidad cada vez más cierta de una medicina personalizada

CUN ■ El pasado 1 de octubre, se otorgaron los premios Nobel en Medicina a los considerados padres de la inmunoterapia actual: el biólogo estadounidense James Allison y al médico japonés Tasuku Honjo. Dos días más tarde, el premio Nobel de Química se concedió al pionero en la aplicación de un método para el uso de los anticuerpos monoclonales humanizados en el tratamiento de pacientes, el biólogo británico Gregory Winter.

Y es que “la inmunoterapia ha tenido un éxito radical y una aportación revolucionaria en el tratamiento del cáncer avanzado”, apunta el Dr. Ignacio Melero, co-director del Departamento de Inmunología de la

Clínica e investigador senior del Programa de Inmunología e Inmunoterapia del CIMA.

El Dr. Melero y su equipo han sido uno de los grupos pioneros de Europa en demostrar la importancia de estas terapias moduladoras del sistema inmune y en recoger el guante de las nuevas propuestas investigadoras en el terreno de la inmuno-oncología. Destacan sus trabajos relativos a la propuesta y pruebas de combinaciones de agentes inmunoterápicos con efecto sinérgico. Además, han demostrado la eficacia de los anticuerpos anti-PD1 frente al cáncer de hígado, en colaboración con el Dr. Bruno Sangro, director de Hepatología de la Clínica.

DEL ANTI-PD1 A LAS NUEVAS COMBINACIONES. El bloqueo del receptor de linfocitos (células inmunitarias) PD1 con anticuerpos monoclonales y el uso de linfocitos T ingenierizados en laboratorio para tratar leucemias y linfomas han constituido uno de los principales hitos de la inmunoterapia actual.

El primer gran éxito clínico de la inmunoterapia en la curación del melanoma metastásico -con más de un 60% de eficacia en supervivencia-, y en otros tumores como el cáncer de pulmón avanzado, dejó el terreno abonado para la apertura de innumerables ensayos clínicos en otros nichos de la inmunoterapia. Publicaciones científicas recientes (Science,

23/03/2018) calculan la existencia en todo el mundo de más de 3.000 ensayos clínicos en curso siguiendo este tipo de estrategias.

“Alrededor de aquellos primeros avances vivimos ahora el desarrollo de nuevas moléculas que controlan la función de los linfocitos. La comunidad científica avanza también progresivamente en el desarrollo de métodos cada vez más sofisticados de terapia celular”, señala el Dr. Melero. Entre ellos destacan las combinaciones con fármacos inmunomoduladores ya conocidos que hasta la fecha solo se habían administrado de forma individual.

A día de hoy, la eficacia de la inmunoterapia se cifra en tor-

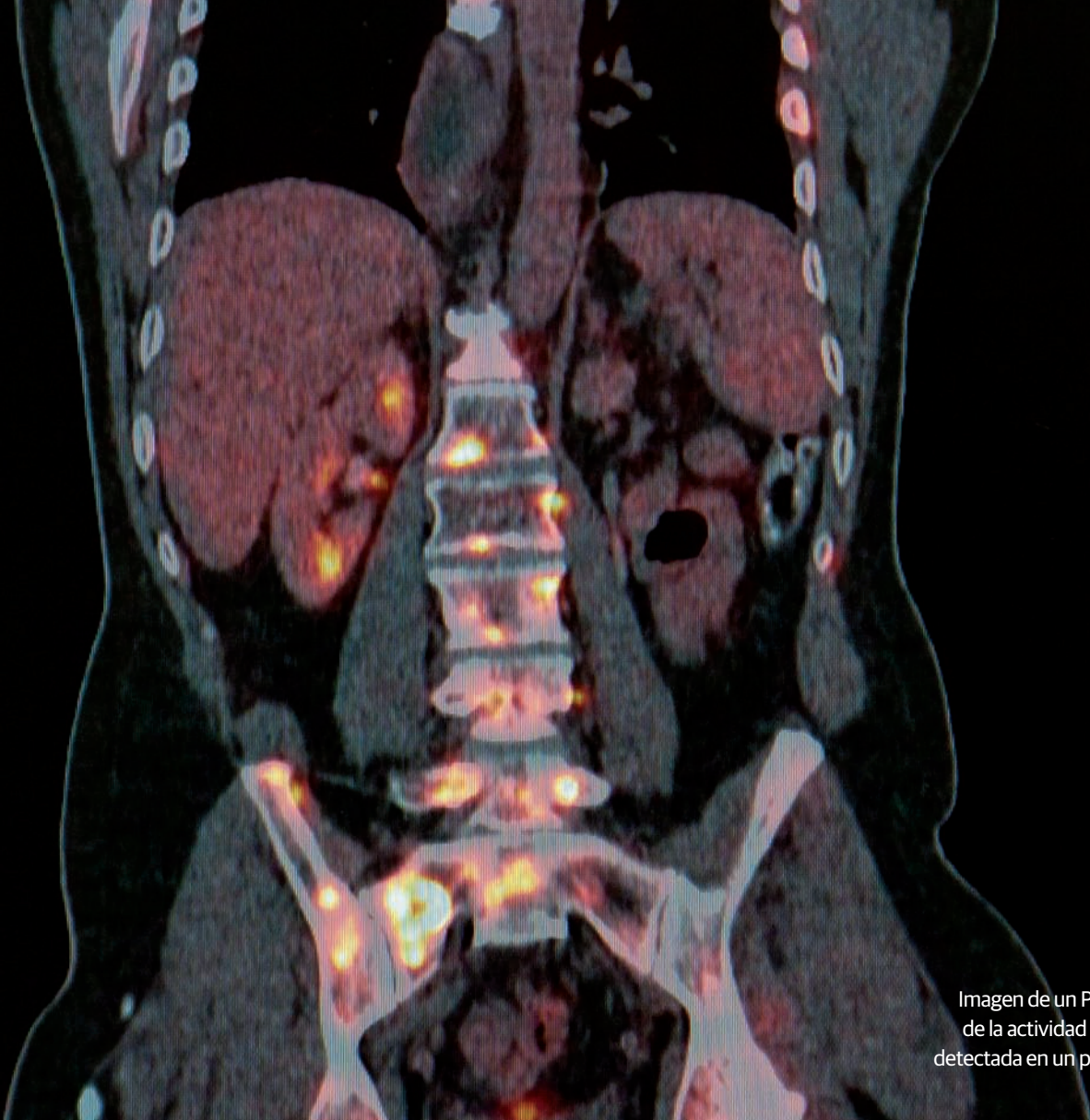


Imagen de un PET-TAC de la actividad tumoral detectada en un paciente.

no a un 20% de los pacientes con cáncer, aunque varían de unos tumores a otros. La causa de esta variabilidad en la respuesta sigue estudiándose en esos miles de ensayos clínicos.

No obstante, los logros en esta materia no han dejado de ocurrir. Según advierte el investigador, “existen evidencias de que estamos aumentando la eficacia, tanto mediante un único fármaco como en algunas de las combinaciones que se están probando hoy en día”.

DIANAS DE INMUNOMODULACIÓN. El Dr. Melero no tiene duda a este respecto: “La revolución continúa”. El último hito en esta carrera está ocurriendo ahora mismo. Se trata de la comprobación en pacientes de nuevas dianas de inmunomodulación combinadas con el bloqueo del PD-1, principalmente.

Además, los laboratorios continúan probando nuevas estrategias con, inicialmente, buenos resultados de eficacia en dos estrategias de la inmunoterapia: la terapia celular adoptiva y la terapia génica.

La terapia celular adoptiva consiste en ayudar al sistema inmune, tomando células T (inmunitarias) del propio paciente que se cultivan en el laboratorio. Una vez aumentado su número, se administran al paciente para que ayuden a su sistema inmunológico a eliminar las células tumorales. En estas estrategias con frecuencia se confiere, mediante transferencia de genes a los linfocitos, la capacidad de reconocer y destruir el tumor.

La terapia génica, por su parte, se fundamenta en la introducción de genes en las células del sistema inmune, de forma que puedan combatir a las células cancerosas.

LA FRASE



“La inmunoterapia ha tenido un éxito radical y una aportación revolucionaria en el tratamiento del cáncer avanzado”.

Dr. Ignacio Melero
CODIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA

El Dr. Melero recuerda también que, en la actualidad, los científicos están volviendo a revisar el capítulo de las vacunas antitumorales, basadas en la capacidad de identificar los antígenos de cada tumor (moléculas específicas solo de ese tumor), mediante biotecnología muy sofisticada. “Se pueden identificar y formular en un tiempo razonable para tratar pacientes con diferentes estrategias de vacunas, como son las combinaciones de estas vacunas con fármacos inmunomoduladores, entre otras”.

“Este tipo de combinaciones –señala– ofrecen una gran esperanza. Viene a ser como si con las vacunas arrancásemos el motor y con los anticuerpos levantásemos el freno”. En concreto, los grupos de investigación de la Clínica y el CIMA trabajan actualmente

PASA A LA PÁG. 22 >>

LAS CIFRAS

325

pacientes de Oncología y Hematología han sido tratados con estos procedimientos.

7

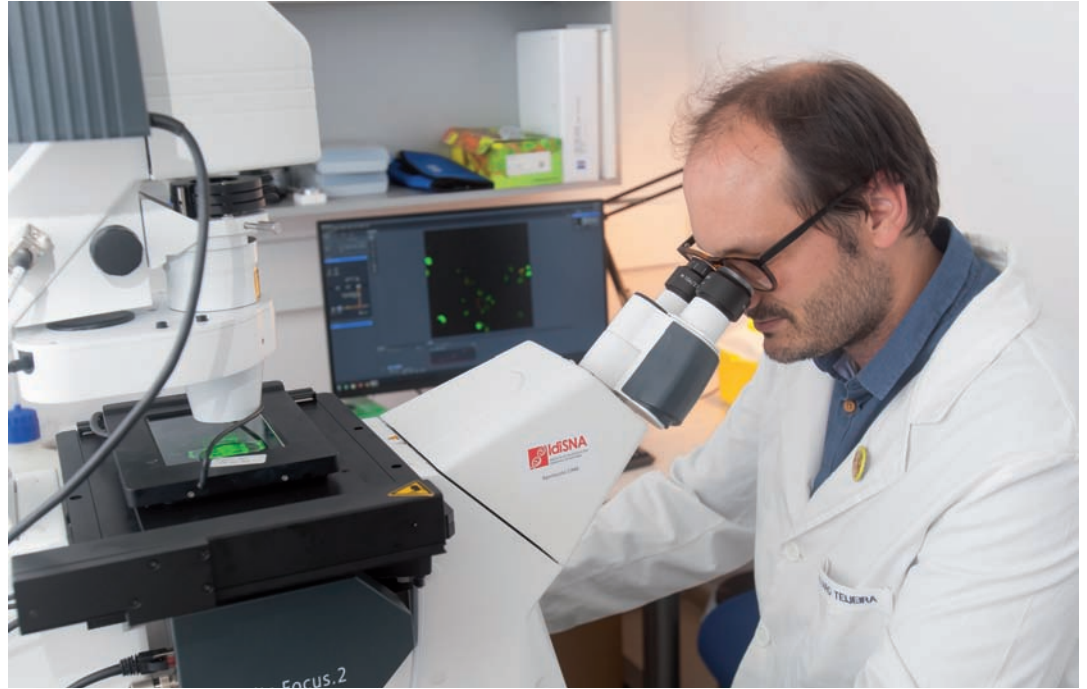
grupos de investigación del CIMA centran su actividad preferentemente en la inmunoterapia del cáncer.

<<VIENE DE LA PÁG.21

en la elaboración de agentes inmunomoduladores “que en lugar de levantar el freno lo que hacen es apretar el acelerador”. Actualmente, ya existen varias moléculas que cumplen estos criterios. El grupo del Dr. Melero mantiene abiertos tres ensayos con agentes inmunomoduladores (aceleradores) en fases clínicas y esperan abrir dos más.

CAMBIO DE PERSPECTIVA. Los resultados de tantas investigaciones han llevado a un cambio en la forma de entender el modo de actuación de la inmunoterapia. Tal y como relata el Dr. Melero, hasta hace poco la inmunoterapia se prescribía atendiendo al tipo de tumor que presentaba el paciente, ya que se había demostrado que tenía mejores resultados en un determinado tumor.

El panorama ha cambiado. “Hemos comprobado que el tratamiento con anti-PD1 ha tenido buenos resultados en muchos tipos distintos de cáncer. Por este motivo, en los ensayos actuales se admiten pacientes con todo tipo de neoplasias. De este modo podemos compro-



La Clínica y el CIMA cuentan con un grupo colaborativo de investigación dedicado a la inmunoterapia.

bar en qué tipo de pacientes y con qué tumores resultan más efectivos”, explica.

PRÓXIMOS AVANCES. Desde su experiencia, el Dr. Melero augura los dos próximos avances que se vivirán en las terapias de modulación del sistema inmune contra el cáncer. Por un lado, destaca la anticipación de los tratamientos inmunoterápicos a fases más precoces de la enfermedad. Un abordaje que ya es una realidad en ensayos clínicos en marcha o en otros cuyos resultados han sido re-

cientemente publicados. Según explica el inmunólogo, el uso actual de la inmunoterapia para prevenir la recidiva de un tumor que se acaba de extirpar o, incluso, antes de la extirpación se ha comprobado que pone en marcha mecanismos que reducen las probabilidades de reaparición del tumor. El Dr. Melero pronostica otros éxitos en la materia: “Probablemente, vamos a avanzar mucho en la capacidad de desarrollar vacunas personalizadas frente al tumor”. Además, apunta también los excelentes resultados

que se están consiguiendo en la combinación de diferentes estrategias de inmunoterapia con tratamientos convencionales, como quimioterapia o radioterapia: “Una combinación en la que nuestro grupo lidera una importante línea de investigación”. Un ejemplo son los avances en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado mediante la combinación de quimioterapia con determinadas líneas de inmunoterapia. “Actualmente es el mejor tratamiento para este tipo de cáncer de pulmón”, revela el investigador.

Hacia la personalización

■ **La personalización de los tratamientos es una de las asignaturas pendientes.** “Estamos intentando identificar parámetros de laboratorio que nos permitan conocer, antes del tratamiento, quién se va a poder beneficiar del mismo, así aliviaríamos toxicidad y costos innecesarios. Además, sabríamos a priori qué pacientes debemos incluir o no en un ensayo clínico. En este aspecto hemos avanzado porque hoy ya podemos saber quién tiene

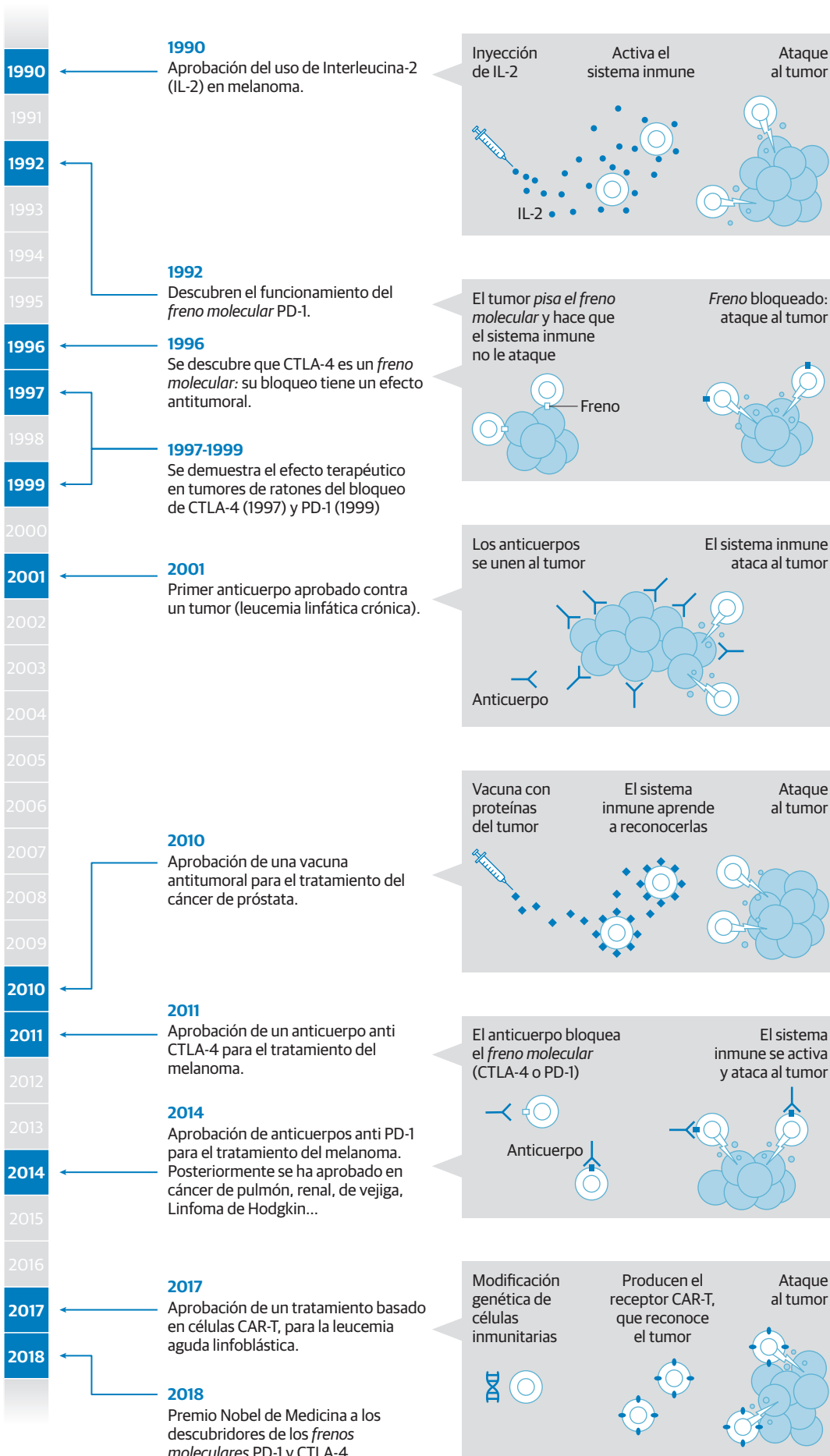
más probabilidad de responder”. Para ello, se estudian varios parámetros entre los que figura la expresión de determinados receptores en el tumor.

■ **La presencia de determinados marcadores en sangre periférica** indica que el paciente puede tener una respuesta menor a los tratamientos inmunomoduladores.

■ **Uno de los últimos capítulos llega de la mano de la flora intestinal.** “Existen deter-

minadas bacterias en la flora intestinal que determinan el tono del funcionamiento del sistema inmunitario”, explica el Dr. Melero. De ahí que de su análisis se pueda conocer la existencia de ciertos biomarcadores. “De este modo, si la modificásemos, podríamos obtener mejoras en los pacientes. De hecho, sabemos que el uso de antibióticos en torno a la administración de tratamientos de inmunoterapia reduce la respuesta”.

Hitos de la inmunoterapia



Clínica-CIMA: 49 ensayos clínicos

■ Desde los primeros cambios vistos en la inmunoterapia, su investigación no ha dejado de crecer. En este momento, la Clínica y el CIMA tienen abiertos 49 ensayos clínicos en este ámbito y **325 pacientes de Oncología y Hematología han sido tratados con este procedimiento**. En el CIMA, siete grupos de investigación se dedican a la inmunoterapia del cáncer.

■ Estudios liderados por el doctor Melero y el doctor Bruno Sangro, director del Departamento de Hepatología, han confirmado el **beneficio de fármacos que bloquean el receptor PD1** (presente en los linfocitos), lo que incrementa la intensidad de respuesta del sistema inmune, para tratar el cáncer de hígado.

■ **La Clínica es el primer centro europeo en iniciar una investigación internacional con células CART** en mieloma múltiple. En esta patología, el Dr. Jesús San Miguel, director de Medicina Traslacional de la Universidad de Navarra, es pionero a nivel mundial en la aplicación de inmunoterapia.

■ El melanoma, el cáncer de pulmón o de vejiga, el carcinoma renal, el linfoma de Hodgking, el cáncer de cabeza y cuello, y hepatocarcinoma son patologías en las que la inmunoterapia están mostrando mejores resultados, llegando incluso a contar con fármacos de inmunoterapia ya aprobados. El máximo exponente: **el 60% de pacientes con melanoma responden de forma positiva a la inmunoterapia**.