

Inmunoterapia: aumenta el arsenal contra el cáncer

La Clínica es centro de referencia en el desarrollo de ensayos clínicos en fases tempranas, una de las estrategias para llegar a los pacientes antes

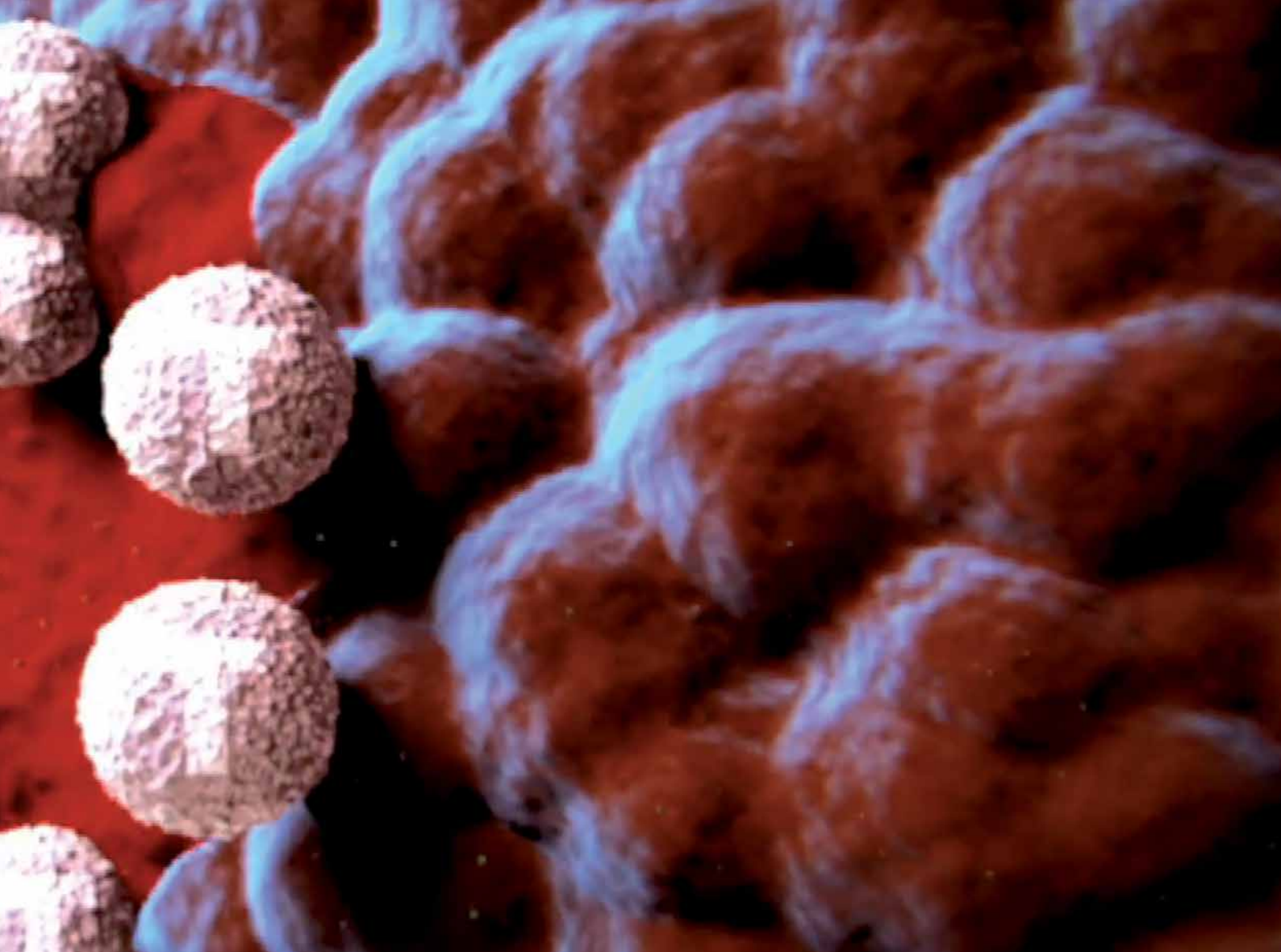


Expertos internacionales en diferentes líneas de Inmunoterapia, reunidos por la Clínica en el simposio Facts and Hopes in Cancer Immunotherapy.

CUN ■ El primer implicado en la lucha contra el cáncer es el sistema inmunológico. De ahí que la investigación en oncología lleva años apostando por la inmunoterapia, es decir, por innovar estrategias para potenciar las defensas del organismo para vencer al cáncer. La importancia de estos avances llevó en 2018 a la concesión del premio Nobel de Medicina al estadounidense James Allison y al japonés Tasuku Honjo por descubrir los puntos de control del sistema inmunitario. Es decir, identificaron unas proteínas implicadas en el control de las reacciones inmunitarias. La investigación basada en sus descubrimientos se ha ‘disparado’ multiplicando los

ensayos clínicos de nuevos tratamientos de inmunoterapia contra el cáncer, con resultados beneficiosos en tumores como el melanoma y otros tipos de cáncer como el de hígado, de esófago o de ovario, entre otros. No obstante, pese a que la inmunoterapia se consolida como alternativa terapéutica contra el cáncer, su eficacia solo llega al 25% de los tumores. Potenciar la eficacia de los tratamientos y llegar antes a los pacientes, son los principales objetivos de la inmunoterapia contra el cáncer. Para lograrlo, los científicos investigan cómo ampliar el arsenal defensivo del cuerpo contra el tumor.

Este nuevo arsenal consiste en profundizar en qué tipos de



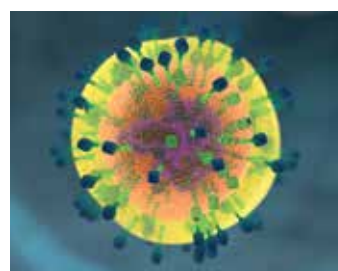
Los linfocitos T (células inmunitarias) han sido modificados para reconocer el tumor y atacarlo tal y como se muestra en la recreación.

células del organismo nos defiende y cómo lo hacen. Aquí han demostrado un papel fundamental un tipo de células inmunitarias que luchan contra el tumor de forma específica, los linfocitos T o células T. De la innovación y avances en investigación sobre estas células ha surgido el tratamiento con células CAR-T, una revolucionaria terapia avanzada con resultados muy prometedores en algunos cánceres, especialmente en las neoplasias hematológicas donde en algunos tipos de leucemia, linfoma o mieloma, en estadios muy avanzados de la enfermedad y sin opciones terapéuticas, ha conseguido respuestas en más del 80% de los pacientes y supervivencias de larga duración con probables curaciones. El presente de esta terapia ya busca extender su efecto terapéutico a los tumores sólidos

como los tumores cerebrales, renales, colorrectales o de pulmón, entre otros.

POTENCIAL INMUNITARIO. Además de la terapia con CAR-T, las posibilidades de ‘explotación’ del potencial de las células T y de otras células de sistema inmunitario como las células asesinas o células Natural Killer –NK, por sus siglas en inglés–, no están siquiera cerca de agotarse. El Dr. Ignacio Melero, codirector del Departamento de Inmunología e Inmunoterapia de la Clínica e investigador senior del Cima, parafraseando a Winston Churchill, asegura que “en inmunoterapia del cáncer no estamos viviendo el final, ni siquiera el principio del final, pero seguramente sí el final del principio, consolidando un gran cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer”.

CÉLULAS CAR-T



Tratamiento que consiste en extraer del paciente linfocitos T (células inmunitarias) para modificarlos en el laboratorio. Allí se les inserta un material genético para que expresen el receptor de antígeno quimérico (CAR, por su siglas en inglés) que las capacita para reconocer de nuevo al tumor y activarse para destruirlo.

En la actualidad, los avances en el campo de la inmunoterapia giran, principalmente, en torno a potenciar el funcionamiento de estas células, en descubrir nuevos mecanismos moleculares implicados en la activación del sistema inmunitario, en desarrollar nuevos fármacos e innovar en combinaciones de inmunoterapia con los tratamientos convencionales. Así se pudo comprobar en el simposio internacional Facts and Hopes in Cancer Immunotherapy que reunió a más de 400 profesionales médicos, investigadores y representantes de la industria farmacéutica. El encuentro fue organizado por la Clínica Universidad de Navarra y el Cima, su centro de investigación en medicina aplicada, y se celebró el pasado noviembre en la sede de la Fundación Ramón Areces en Madrid.

Crosspriming: cuando el sistema inmune conoce al tumor

Todo encuentro necesita una presentación. Cuando el sistema inmunológico no consigue combatir las células cancerígenas es porque el tumor despliega sus estrategias de camuflaje y nuestras defensas no lo detectan como peligroso. En este proceso interviene un ‘mediador’, llamado célula dendrítica, de la que depende que se produzca ese reconocimiento. Las células dendríticas son un tipo de células inmunitarias

que estimulan la respuesta inmune al presentar en su superficie un antígeno (sustancia que provoca la respuesta inmune) ante otras células de defensa de nuestro organismo, como las células T citotóxicas –responsables de destruir células dañinas como las cancerosas–. En otras palabras, las células dendríticas se acercan al tumor, identifican su ‘disfraz’ (antígeno específico del tumor), toman una muestra de ese disfraz

y se la llevan a los ‘soldados’ del organismo, las células T citotóxicas, que lo reconocen como peligroso y se activan para destruir la amenaza.

Como se trató en el simposio, los últimos avances en investigación en cáncer han logrado identificar la importancia fundamental de estas células ‘presentadoras’ para la inmunidad celular y su papel determinante en el funcionamiento de los tratamientos de inmunoterapia. El siguiente paso en el que trabajan los científicos es descubrir qué ocurre cuando no se produce ‘esa presentación’ y cómo evitarlo para que el tumor no se ‘escape’ del sistema inmunitario.

LA CLAVE

“Aún nos falta mucho por saber, pero ya existe consenso científico en reconocer que las células dendríticas especializadas en presentación cruzada son fundamentales en la inmunidad celular”.

Dr. Jason Luke

Médico internista y oncólogo especialista en desarrollar de nuevos fármacos, director del Hillman Cancer Immunotherapeutics Center, Universidad de Pittsburg (EEUU).

Ensayos clínicos en fases tempranas: llegar antes al paciente

Todo nuevo tratamiento que llega al paciente ha superado varias fases de evaluación. En las primeras, un ensayo clínico (fase I y II) analiza la seguridad y eficacia del medicamento, sus posibles efectos secundarios y se determina tanto la mejor dosis como el momento y forma de administración. El siguiente paso (fase III) comprueba, además, si funciona

mejor que el tratamiento convencional. El número de pacientes que se incluyen en cada fase va en aumento, pudiendo comenzar con una decena y alcanzar centenares en las fases finales. Este proceso de desarrollo puede llevar hasta 10 años.

En inmunoterapia contra el cáncer el desarrollo de fármacos se está acelerando de

manera que ya en las primeras fases de un ensayo clínico participan centenares de pacientes y el medicamento puede llegar a aprobarse en menos de 5 años. Este cambio de paradigma se debatió en el simposio entre expertos nacionales quienes destacaron cuestiones como las implicaciones necesarias en el diseño de un óptimo ensayo clínico en fases tempranas, algunas medidas para retener una rápida progresión de la enfermedad o cómo resolver problemas de toxicidad de medicamento novel que se está mostrando eficaz contra el tumor.

LA CLAVE

“Cada vez más ensayos clínicos en fases tempranas se están empleando como primera línea de tratamiento”.

Dr. María Rodríguez

oncóloga radioterápica e investigadora especialista en radioinmunoterapia y desarrollo de ensayos clínicos en fases tempranas, Clínica Universidad de Navarra (Pamplona) y Cima.

Células Natural Killer: aliadas de la inmunoterapia contra el tumor

Recientes investigaciones han demostrado que la inmunoterapia cuenta con un aliado en su lucha contra el cáncer: las células asesinas o células Natural Killer (NK, por sus siglas en inglés). Estas células forman parte del sistema inmunitario y su función es

reconocer y destruir cualquier amenaza inespecífica, como puede ser la mutación de una célula sana a otra cancerosa. Son los primeros ‘soldados’ que combaten las enfermedades. Otras células inmunitarias, como las células T, se activan cuando la enferme-

dad esquivada a estos primeros soldados. En este momento, entra en combate este ‘ejército especializado’ capaz de reconocer moléculas anormales de la célula cancerosa y atacar de manera específica. Esta es la base de la inmunoterapia contra el cáncer.

Cómo se comprobó en el simposio, conocer cómo funcionan y cómo se regulan las células NK ha permitido detectar su papel crucial en el funcionamiento de los tratamientos con inmunoterapia.

LA CLAVE

“Podemos desarrollar células NK-CAR a partir de células de donantes y multiplicarlas. Esto nos permitirá tener bancos de células abaratando costes y llegando a más pacientes”.

Dr. Lorenzo Moretta

Dir. del Departamento de Inmunología del Hospital pediátrico Bambino Gesù.



En el Laboratorio de Terapia Celular de la Clínica elaboran productos celulares para terapias avanzadas.

La Clínica, miembro de tres redes de investigación líderes mundiales en inmunoterapia

El éxito de esta vía terapéutica contra el cáncer ha impulsado tres consorcios integrados por los centros investigadores más avanzados del mundo en la materia

CUN ■ Un total de 60 ensayos clínicos de fármacos inmunoterápicos mantiene abiertos la Clínica como miembro de tres redes internacionales de centros de excelencia en la investigación de esta línea de tratamientos. Las tres plataformas de investigación están constituidas por instituciones líderes mundiales en el estudio y aplicación de esta avanzada vía terapéutica. Se trata de tres consorcios impulsados desde la industria farmacéutica y participados por centros de referencia en la materia.

La Clínica forma parte de las redes impulsadas por las compañías farmacéuticas Roche Genentech, cuya plataforma se denomina ImCORE y está integrada por 27 centros en todo el

mundo; Bristol Myers Squibb (BMS) tiene la red II-ON; y AstraZeneca, organizadora del consorcio Partners of Choice.

La necesidad de establecer redes avanzadas de centros investigadores surge por el éxito y rápida evolución de las líneas de inmunoterapia para el tratamiento de distintos tipos de tumores.

DESARROLLO PRECOZ. La inmunoterapia es una modalidad de terapia biológica contra el cáncer basada en la estimulación activa o pasiva del sistema inmune del propio paciente. Entre las distintas categorías, las principales son los anticuerpos monoclonales, las inmunoterapias no específicas, las terapias con virus oncolíticos,

las terapias con células T y las vacunas contra el cáncer.

Las tres plataformas abordan dichas líneas de investigación. “Su finalidad es el desarrollo precoz de terapias a cargo de un número limitado de centros de confianza”, describe el Dr. Antonio González, codirector del Departamento de Oncología Médica de la Clínica de Madrid. El objetivo específico de

LA CIFRA

60

La Clínica participa en 60 estudios como integrante de los consorcios impulsados por las compañías farmacéuticas Roche Genentech, cuya plataforma es ImCORE, Bristol Myers Squibb (BMS) con la red II-ON y Partners of choice de AstraZeneca.

las plataformas reside en “que un número mayor de pacientes puedan beneficiarse lo más rápidamente posible de los nuevos tratamientos”, resume el Dr. Ignacio Gil Bazo, codirector de Oncología Médica de la Clínica en su sede de Pamplona.

LAS TRES PLATAFORMAS.

ImCORE es la red impulsada por la farmacéutica Roche Genentech. En la investigación oncológica lidera el equipo de la Clínica el Dr. Ignacio Melero, codirector del Servicio de Inmunología e Inmunoterapia, mientras que en los estudios hematológicos el investigador principal es el Dr. Jesús San Miguel, director de Medicina Clínica y Traslacional de la Universidad de Navarra y director médico de la Clínica.

La red II-ON (Red Internacional de Inmuno-oncología) de Bristol Myers Squibb (BMS) plantea una colaboración global entre homólogos de la farmacéutica y del mundo universitario, integrada por 16 centros académicos de investigación del cáncer, cuyo objetivo es promover la ciencia de la inmuno-oncología y la medicina traslacional a través de la innovación, para mejorar los resultados de los pacientes. El Dr. Melero dirige también las investigaciones impulsadas desde esta red en la Clínica.

Partners of Choice (ASTRAZENECA) lleva a cabo un programa integral de ensayos clínicos que incluye inmunooncoterapia como monoterapia y también en combinación con quimioterapias, moléculas pequeñas y otras inmunoterapias en múltiples tipos de tumores, de etapas de la enfermedad y líneas de terapia. El investigador principal es el Dr. Melero en coordinación con los especialistas en Oncología e investigadores de la Clínica los Dres. Mariano Ponz y Eduardo Castañón.

Jesús Cañadillas “Fue como si me abrieran una puerta y recuperase la esperanza en la vida”

Este paciente fue diagnosticado de un tumor de Merkel y tratado en la Clínica, donde continúa dentro de un ensayo clínico gracias al que evoluciona favorablemente

CUN ■ Jesús Cañadillas Estévez continúa, con una vitalidad sin igual, al frente de su negocio de peluquería en Santa Cruz de Tenerife. Tiene 70 años aunque no los aparenta. Nadie sospecharía que ha padecido una enfermedad cancerosa por la que sigue acudiendo a revisiones en la Clínica Universidad de Navarra. Se trata de un tumor de Merkel, una dolencia también denominada carcinoma neuroendocrino de la piel, muy poco frecuente, principalmente asociada a la edad, a la exposición al sol a largo plazo o a un sistema inmunitario débil. El mayor problema que presenta este tumor es su tendencia a crecer rápido y a propagarse a otras zonas.

Cuando hace 4 años, en su hospital de referencia, le diagnosticaron una recidiva del tumor, Jesús no dudó en solicitar una segunda opinión en la Clínica, de la que era asegurado. Le atendió la Dra. María Esperanza Rodríguez Ruiz, especialista en Oncología Radioterápica de la Clínica, quien completar diferentes pruebas le propuso participar en un ensayo clínico. En enero de 2016, el tinerfeño comenzó su tratamiento con una molécula inmunoterápica en investiga-



Jesús Cañadillas ha superado un carcinoma neuroendocrino en la piel gracias a un ensayo clínico de inmunoterapia.

ción que ha conseguido liberarle de su dolencia.

¿Cómo fue el inicio de su historia clínica con un tumor de Merkel?

Comenzó en febrero de 2015, cuando una dermatóloga me detectó el carcinoma de células de Merkel y me derivó al Hospital General Universitario de Canarias en Santa Cruz de Tenerife. Allí, entre junio y julio de ese mismo año, me operaron y me administraron radioterapia externa en el lecho quirúrgico. Pero cuatro meses después, volví a sentir dolor en la axila derecha, por lo que me hicieron una resonancia en

“El ensayo clínico ha supuesto volver a llenarme de energía, cuando a mi alrededor todo eran malas noticias y no encontraba una salida”.

la que se observó una recidiva del tumor en ese lugar.

¿Por qué motivo decidió acudir a la Clínica?

En primer lugar se debió a que en el hospital público me colocaban en una lista de espera, de manera que dilataban en el tiempo la intervención quirúrgica, un tiempo del que yo no disponía. Les comenté entonces que soy asegurado de ACUNSA y me recomendaron que me pusiera inmediatamente en contacto con la Clínica y pidiese una segunda opinión, por tratarse de un centro de referencia internacional.

En la Clínica, la Dra. Rodríguez fue su médico de referencia.

Me atendió la Dra. María Rodríguez y también el Dr. Eduardo Castañón. Cuando llegué a la Clínica me confirmaron el diagnóstico y me operaron. Después, la doctora me infor-

mó de que estaban estudiando iniciar un ensayo clínico para el que podía cumplir los criterios de inclusión. A los pocos días, comencé a participar en el estudio.

La participación en el ensayo clínico, ¿qué ha supuesto para usted?

El ensayo clínico ha supuesto volver a llenarme de energía cuando todo a mi alrededor eran malas noticias y no encontraba una salida. Fue como si se me abriera una puerta con la que recuperé la ilusión y la esperanza en la vida. Que se cruzaran en mi vida los doctores María Rodríguez y Eduardo Castañón ha sido como un milagro que me ha permitido trabajar en mi peluquería y seguir estando con mis amigos y seres queridos. Agradezco a todo el personal de la clínica, su trato cercano, humano y profesional.