

# La inmunoterapia, un gran aliado en la lucha contra el cáncer

## Ocho líneas de investigación y dieciséis ensayos clínicos abiertos actualmente demuestran el auge de estos nuevos tratamientos en la batalla contra el cáncer

**CUN** ■ Décadas de investigación han conseguido que la inmunoterapia se profile como uno de los grandes aliados contra el cáncer. La estrategia se basa en aprovechar la capacidad del sistema inmune para hacer frente a las enfermedades. Así de simple y así de difícil. Como se sabe, el sistema inmunológico es el escudo natural de nuestro organismo para su protección frente al ataque de agentes externos (virus o bacterias) y, en ocasiones, también internos (como el cáncer).

Ocho líneas de investigación y dieciséis ensayos clínicos abiertos actualmente en la Clínica demuestran el auge que están cobrando estas nuevas terapias para combatir el cán-

cer. El doctor Ignacio Melero, especialista en Inmunología del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) y de la Clínica, trabaja con un grupo de 20 personas en líneas de investigación sobre estrategias de inmunoterapia. Según observa, el sistema inmunitario “guarda bajo cerrojos una propiedad funcional que le es exclusiva: la capacidad de acabar con otras células. En condiciones normales lo hace para defendernos de virus o bacterias”. Sin embargo, apunta, “el objetivo último de la inmunoterapia es redirigir esos mecanismos para que las células del sistema inmunitario reconozcan y destruyan las células cancerosas”.

**TRESESTRATEGIAS FUNDAMENTALES.** En el campo de la inmunoterapia se han configurado tres estrategias fundamentales que actualmente se aplican ya, con buenos resultados, en el tratamiento clínico de personas con cáncer. Según explica la doctora Susana Inogés, especialista en Inmunología del Área de Terapia Celular de la Clínica, el objetivo de la inmunoterapia “radica en aprovechar la capacidad del sistema inmune para reconocer y destruir las células tumorales. En muchas ocasiones, en pacientes con cáncer, el sistema inmune no funciona de forma adecuada. Lo que intentamos en el laboratorio es manipular las células del paciente para

conseguir que sean capaces de recuperar esta función”.

Para conseguir este objetivo, la doctora Inogés apunta dos alternativas terapéuticas: “Podemos generar en el laboratorio células que, cuando se vuelvan a inyectar al paciente, se dirijan al tumor y lo destruyan. Y, por otro lado, podemos producir vacunas para que, al administrarlas al paciente, enseñen a su sistema inmune a destruir al tumor”.

Ambas terapias celulares se desarrollan en el Laboratorio GMP (Good Manufacturing Practices) del Área de Terapia Celular de la Clínica. En el Laboratorio los linfocitos obtenidos a partir de sangre de cada paciente, se cultivan, se



activan y se hacen proliferar. Una vez activados, se vuelven a inyectar al paciente convertidos en células mucho más potentes frente al tumor. Este procedimiento se utiliza en el tratamiento de algunas enfermedades neoplásicas como es el linfoma folicular (cáncer del sistema linfático).

La segunda de las estrategias inmunoterápicas desarrollada en el Laboratorio del Área Terapia Celular es la elaboración de vacunas a partir de células inmunológicas del propio paciente y de su exposición al tejido tumoral. Estos preparados celulares ya se están aplicando en determinados pacientes del Departamento de Oncología que presentan tumores cerebrales (glioblastomas), cáncer de colon y de mama.

La elaboración de estas vacunas se realiza a partir de una muestra de sangre del pacien-

te, de la que se obtienen monocitos (glóbulos blancos de un solo núcleo). A partir de ellos, se generan células dendríticas (células especializadas del sistema inmunitario), las más importantes a la hora de inducir la respuesta del sistema inmune. Esas células dendríticas se exponen a las proteínas que expresa el tumor de ese paciente.

Cargadas con la información tumoral, esa población celular se administra de forma intradérmica al paciente, de forma que se espera que “estas células sean capaces de enseñar a los linfocitos del paciente a reconocer como ajenas esas proteínas del tumor y se dirijan contra éste y lo destruyan”, explica la doctora Inogés.

**ELABORACIÓN DE FÁRMACOS.** La tercera estrategia se basa en la elaboración de fárma-

cos. Según señala el doctor Ignacio Melero, investigador y especialista en Inmunología y director del Laboratorio de Inmunología y Terapia Génica del CIMA, después de muchos años de investigación, ha aparecido una serie de tratamientos contra el cáncer que han demostrado su eficacia en modelo animal y presentan un beneficio clínico en pacientes.

En esta línea de actuación, la estrategia que más éxito ha cosechado es “el bloqueo de un mecanismo de escape del tumor al sistema inmunitario, tomado de un mecanismo na-

---

**El sistema inmune guarda bajo cerrojos una propiedad funcional que le es exclusiva: la capacidad de acabar con otras células.**

---

tural, un freno, que protege a las células no infectadas de ser destruidas por una respuesta inmunitaria excesiva. Este bloqueo se realiza mediante unos anticuerpos que se sintetizan en el laboratorio y que se utilizan como fármacos para el tratamiento de algunos tipos de cáncer. Estos fármacos consiguen liberar una respuesta inmunitaria eficaz contra el tumor”.

El doctor Melero advierte que la mejor manera de conseguir una eficacia importante de la inmunoterapia contra el cáncer va a consistir en la combinación de varios tratamientos entre sí. De hecho, ya se están probando las primeras combinaciones, “y tenemos pacientes con resultados espectaculares, lo que hace que se pueda convertir en la columna vertebral del tratamiento de mu-

PASA A LA PÁG. 6 >>

<<VIENE DE LA PÁG.5

chas enfermedades malignas”, vaticina el doctor Melero.

En este sentido, el doctor Martín Algarra reconoce que gracias a los avances terapéuticos, especialmente en melanoma, “hemos identificado algunas vías entre el tumor y el sistema inmune que pueden bloquearse e impedir ese ‘falso camuflaje’ que el tumor ha conseguido en el cuerpo. Gracias a la inmunoterapia “el horizonte en melanoma metastásico ha cambiado completamente”.

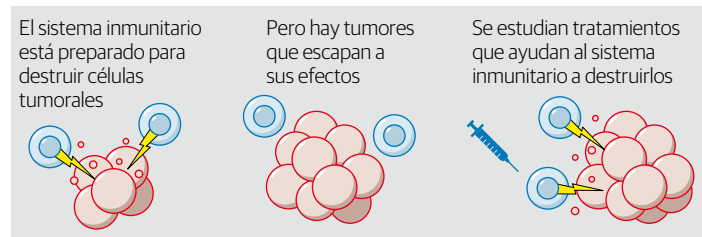
**EFICACIA EN MELANOMA AVANZADO Y EN OTROS 10 TIPOS DE CÁNCER.** La inmunoterapia no es por tanto una entelequia. Es una realidad terapéutica que se está aplicando ya en cáncer con resultados esperanzadores. Un claro ejemplo es la eficacia que ha demostrado en el tratamiento del melanoma metastásico. De hecho, en la Clínica ya se administran estos tratamientos de forma habitual en pacientes con este tipo de cáncer de piel en fase avanzada, apunta el doctor Salvador Martín Algarra, especialista en Oncología Médica de la Clínica con dedicación preferencial al estudio y tratamiento del melanoma.

El facultativo considera una de las cuestiones más intrigantes de la progresión tumoral e incluso de la fisiopatología de los tumores “los mecanismos por los que el tumor se hace dueño del cuerpo. Y hoy día se sabe que algunos de esos mecanismos se basan en el “engaño” al sistema inmunológico”.

Pero “en melanoma, la investigación básica ha conseguido identificar alteraciones moleculares específicas frente a las cuales, determinados fármacos, pueden bloquear la historia natural de la enfermedad e impedir su progresión”.

Las terapias dirigidas (fármacos u otras sustancias que bloquean el crecimiento y disemi-

## Inmunoterapia para combatir tumores



### Tipos de inmunoterapia

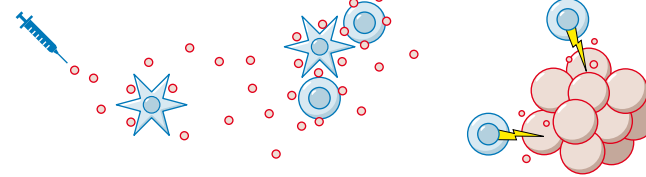
#### A Activa (vacunas)

Se inyectan proteínas del tumor, a veces acompañadas de células inmunitarias, para enseñar al sistema inmunitario a luchar contra él

Inyección de proteínas del tumor y células dendríticas

Activación del sistema inmunitario

Ataque a las células tumorales



#### B Adoptiva

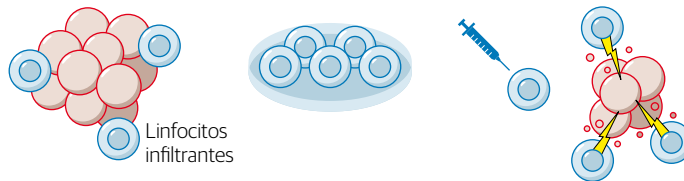
Se extrae el tumor. Si tiene células del sistema inmunitario se potencian y se reinyectan para que acaben con los restos de tumor

Tumor extraído

Cultivo

Reinyección

Destrucción



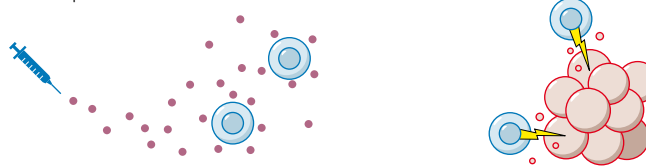
#### C Sustancias reguladoras

Se inyectan citoquinas, sustancias que regulan de forma natural el sistema inmunitario, para activarlo

Inyección de citoquinas

Activación de las células

Ataque al tumor

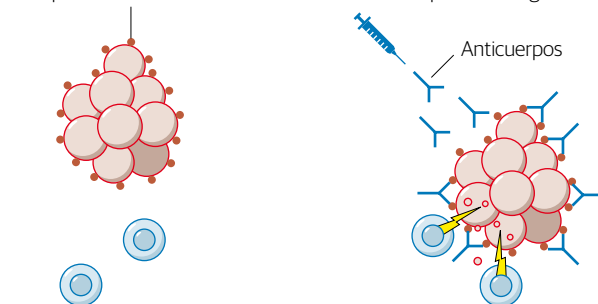


#### D Anticuerpos inmunorreguladores

Se estudian anticuerpos que tienen efectos en el proceso de regulación del sistema inmunitario. **Es la vía más prometedora**

Proteínas inhibitorias de la respuesta inmunitaria

Inyección de anticuerpos que se unen a las proteínas reguladoras



Sistema inmunitario inactivo frente al tumor

El sistema inmunitario destruye el tumor

nación del cáncer) y la inmunoterapia han conseguido un gran avance en el tratamiento del melanoma avanzado. En concreto, “con inmunoterapia se consigue el control de la enfermedad en un 20% de los casos entre los 3 y los 5 años del tratamiento”. Recientemente se han comunicado los resultados de ensayos clínicos con nuevos agentes que demuestran ser más eficaces a corto plazo y que nos hacen intuir que el pronóstico a largo plazo va a mejorar considerablemente.

Y aunque es necesario más tiempo para conocer los efectos de la medicación a largo plazo, el doctor Martín Algarra asegura que “el horizonte en esta enfermedad ha cambiado completamente”.

Más recientemente, la Food and Drug Administration americana ha aprobado el uso de Nivolumab, un fármaco que bloquea uno de esos frenos del sistema inmune frente a los tumores, en pacientes con cáncer de pulmón de tipo escamoso avanzado cuyos tumores han progresado a una primera línea de quimioterapia estándar, recuerda el doctor Ignacio Gil Bazo, director del Departamento de Oncología Médica y codirector del Área de Cáncer de Pulmón de la Clínica

Además, estas nuevas terapias se aplican ya en otros tipos de cáncer como “uso experimental avanzado”: riñón, vejiga, próstata, colon, mama, cerebral, osteosarcoma, sistema nervioso central y linfoma.

En total hay en la Clínica, 16 ensayos clínicos basados en estrategias de inmunoterapia, tratamientos que aprovechan esa capacidad natural del sistema inmune para combatir enfermedades. El doctor Martín Algarra observa un panorama tan esperanzador que aventura que “con fármacos que pueden modular el sistema inmune todo parece indicar que podríamos vencer al cáncer”.



Los doctores Salvador Martín Algarra (Oncología Clínica), Ignacio Melero (Oncología e investigación), Susana Inogés (investigación Terapia Celular) e Ignacio Gil Bazo (Oncología) consideran la inmunoterapia una de sus áreas de interés científico.

## Un cambio de paradigma en Oncología

### El doctor Gil Bazo indica que la inmunoterapia se ha comprobado eficaz en varios tipos de cáncer

El melanoma avanzado se puede considerar así el primer gran éxito de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer. No obstante los avances con esta estrategia terapéutica han ido mucho más lejos. Y cuando se ha visto que la eficacia de la inmunoterapia va más allá de la obtenida en melanoma y funciona en otros muchos tumores de características distintas, “podemos decir que realmente estamos ante un cambio de paradigma, ante un cambio en la concepción de la Oncología”, considera el doctor Ignacio Gil Bazo, director del Departamento de Oncología de la Clínica y director del Área de Nuevas Dianas Terapéuticas del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra. El oncólogo señala en este sentido

que “las herramientas con las que trabajábamos hasta ahora se han quedado obsoletas frente a otras terapias que se basan en mecanismo totalmente distintos”.

Argumenta así que la inmunoterapia no entiende de histologías (estudio de los tejidos). “Hasta ahora pensábamos de forma rígida en los tratamientos según el tipo de tumor, según sus características histológicas”. Pero la inmunoterapia ha hecho saltar por los aires esta concepción, advierte. “Ya no necesitamos subclasificar cada tipo de tumor de cada paciente según el gen que dirige la enfermedad en cada caso concreto. Nos hemos centrado en el estudio de cada tipo de tumor y sus variaciones genéticas para pensar en el tratamiento y ahora asistimos a otro concepto distinto”.

Como se ha descrito, la inmunoterapia implica “inactivar los frenos que tiene activados el sistema inmune para que sea capaz de actuar frente a

los tumores”. En la actualidad algunos estudiosos de la inmunoterapia se centran en averiguar si la eficacia del tratamiento tiene relación directa con el nivel de expresión del “freno” que bloquea la actividad del sistema inmune. “Y han surgido datos en esa dirección. Parece que los tumores en los que el freno del sistema inmune está especialmente activo, cuando lo retiramos, la actividad antitumoral del sistema inmune es mayor”. Si bien, todavía no existe una valoración estándar de cómo se debe medir este aspecto. Tras los últimos avances, el doctor Gil Bazo aboga por mantener

una visión amplia. “La realidad es que la inmunoterapia representa una herramienta nueva en cuanto a su efecto, especialmente en aquellos tumores en los que no había ningún fármaco dirigible, en los que no podía personalizarse el tratamiento”. A día de hoy, recordó que el melanoma presenta tasas de respuesta a la inmunoterapia muy buenas, y en cáncer de pulmón la respuesta se sitúa entre el 30 y el 40%. “Cuando seamos capaces de subseleccionar las poblaciones de pacientes en las que el tratamiento puede ser más activo, aumentará esa eficacia”, revela en facultativo.

Pero vistos los efectos de las diferentes líneas de inmunoterapia en una decena de tumores “la sospecha que tenemos es que todos los tumores van a ser candidatos a la inmunoterapia. Pero hemos visto que en cánceres como el de mama, con muchas subvariantes histológicas y moleculares, habrá que comprobar en cuáles tiene más eficacia”, observa.

### LA CIFRA

# 30%

En más de un 30% se cifra la respuesta a la inmunoterapia en cáncer de pulmón.