

► 17 Febrero, 2015

# INMUNOTERAPIA

## > ACTIVANDO NUESTRAS CÉLULAS ASESINAS



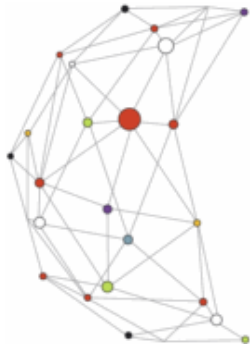
Investigadores de la Universidad de Zaragoza desarrollan varios procedimientos para despertar nuestras defensas frente al cáncer. COMUNICACIONES MIL

Nuestro organismo dispone de un ejército para defenderse: el sistema inmunitario, capaz de acabar con virus y células tumorales. La ciencia busca medicamentos inmunomoduladores contra el cáncer y enfermedades autoinmunes e infecciosas. Para evitar efectos secundarios, la clave podría estar en la activación e inhibición selectiva de nuestras defensas. PÁGS. 4-5





► 17 Febrero, 2015



# EN PORTADA

## INMUNOTERAPIA > EL MEJOR ATAQUE ES UNA BUENA DEFENSA

Estimular el sistema inmunitario tiene, como todo en esta vida, una 'doble cara': cura el tejido enfermo, pero ataca también al sano. Subiendo las defensas, se reducen tumores, pero se daña el intestino. Bajándolas, se alivian las enfermedades autoinmunes, pero acechan las infecciones. El fármaco perfecto que equilibre la balanza está por llegar. Miles de investigadores lo buscan hoy en el mundo entero. TEXTO CARMEN SERRANO

**NATURAL KILLERS** Son las células asesinas, nuestras heroínas; continuamente y de forma natural, están eliminando tumores y virus de nuestro organismo. Los científicos las conocen como NK y CTL, dos tipos de 'exterminadoras'. El problema es que, a veces, se dejan engañar por las células tumorales, que las convencen de su inocencia para convivir en armonía mientras el tumor se extiende. Entonces, hay que avisar a nuestras defensas asesinas para que reconozcan al tumor y acaben con él. Es lo que hacen muchos científicos, entre ellos Julián Pardo, del Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA).

«Un paciente sano dona células asesinas, que se alimentan y fortalecen en incubadora y se inyectan al paciente enfermo de cáncer». Pardo relata así un procedimiento que 'parece' muy sencillo. «Los ensayos clínicos en mieloma y leucemias agudas han demostrado que esta técnica funciona y es segura». Es uno de los muchos éxitos de la inmunoterapia, la ciencia que cura tumores alimentando y fortaleciendo nuestras defensas, entre las que se hallan las 'natural killers'.

El equipo de Julián Pardo ha desarrollado protocolos de activación de estas células asesinas, «que aumentan así—dice el investigador—su capacidad antitumoral, incluso en leucemias resistentes a la quimioterapia». Estos resultados serán publicados dentro de un mes en la revista 'Oncoimmunology'.

Hablar hoy de inmunoterapia es hablar de un montón de técnicas variadísimas. Numerosas investigaciones incitan a ser optimistas. Ya hay fármacos en el mercado que regulan el sistema inmunitario, no solo para combatir el cáncer, también las enfermedades infecciosas

y autoinmunes. La lucha, ahora, es contra los efectos secundarios.

«Es la doble cara de la inmunoterapia. Si se sobreestiman nuestras defensas, estas destruyen tumores, cierto, pero atacan también al tejido sano», explica Alberto Anel, investigador del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Zaragoza (UZ). En oncología es obvia la elección: «Uno prefiere eliminar un tumor aunque luego tenga que padecer una colitis, por ejemplo», apunta Pardo. Pero en otras áreas donde también es intensa la investigación en inmunoterapia, como en enfermedades autoinmunes, la cosa no está tan clara: se mejora una enfermedad con riesgo de padecer otra.

**NO TANTAS DEFENSAS, POR FAVOR** Enfermedades autoinmunes son, entre otras, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, psoriasis, fibromialgia, lupus y tiroiditis. Al provocarlas nuestro propio sistema inmunitario, en estos casos, conviene bajar un poco nuestras defensas. Pero, entonces, nos vemos más expuestos a contraer infecciones.

Autoinmunes, infecciosas y tumorales son enfermedades estrechamente relacionadas. No en vano, los medicamentos inmuno-moduladores se prueban en las tres. Comparten terapias. Tan unidas están que, cuando se suben las defensas para luchar contra el cáncer, puede aparecer una enfermedad autoinmune intestinal. De igual modo, hay patologías autoinmunes e infecciosas que pueden desembocar en un tumor.

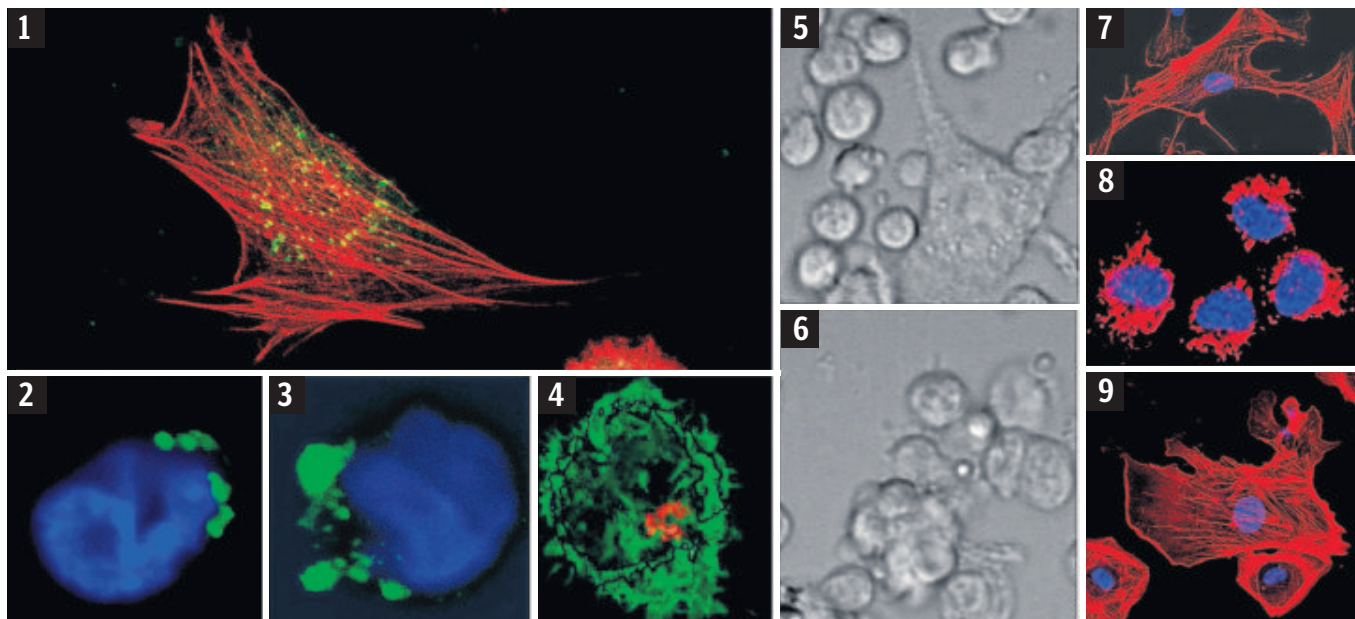
La investigación básica muestra aquí todo su valor; es la que revela los mecanismos de funcionamiento del organismo. «Es absolutamente necesaria para buscar nuevas dianas moleculares, más espe-



En el CIBA se alimentan células asesinas para, si prospera la técnica, ser inyectadas en los pacientes. COMUNICACIONES MIL



► 17 Febrero, 2015



1, 7, 8 y 9. Sarcomas donde se ven los filamentos de actina (en rojo) y el núcleo (en azul) y una proteína denominada gelsolina.  
2 y 3. Los linfocitos T citotóxicos del sistema inmunitario eliminan la

célula tumoral y son la diana de muchos tratamientos de inmunoterapia. En verde, la granzima B, proteína que induce la muerte del tumor; en azul, el núcleo celular.

4. Macrófago (verde) infectado con tuberculosis (rojo).  
5 y 6. Células asesinas (CTL) detectan la célula tumoral y la eliminan.

CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ARAGÓN/UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

cíficas, para paliar los efectos secundarios y dar, quizá, con un buen inhibidor dentro de quince años», defiende Pardo, investigador de la Fundación Araid en la UZ. Para él, como para Alberto Anel, hallar el equilibrio entre estimulación e inhibición de las defensas, entre subir y bajarlas, «es el futuro».

Muchos estudios buscan hoy la inhibición selectiva para, por ejemplo, eliminar un tumor protegiendo al mismo tiempo la zona intestinal. Este es el quid de la cuestión. Por el momento, para combatir los síntomas de las enfermedades autoinmunes, «se trabaja con anticuerpos que bloquean las citoquinas proinflamatorias —explica Pardo—, para que desaparezca la inflamación». Pero también se investiga la combinación de supresores y estimulantes del sistema inmunitario, de cara a una terapia selectiva, algo que quita el sueño a los científicos. Ahí podría estar la clave del fármaco perfecto. De hecho, como indica Pardo, no tardaremos en ver las primeras pruebas de ellos: medicamentos selectivos para artritis y colitis ulcerosa.

Ojalá en 2030 existan fármacos baratos que suban nuestras defensas frente al cáncer sin efectos secundarios y que, además, nos protejan de posteriores recaídas.

**VACUNAS** La vacuna es el tratamiento de inmunoterapia más antiguo y eficaz; con él nació la práctica de estimular nuestras defensas. Fue descubierto, por casualidad, en el siglo XVIII, a partir de una pústula de viruela. Su elaboración se ha sofisticado con los años. «Hay antígenos en el patógeno que causa la infección que el organismo tiene que reconocer», explica Pardo. Ahora, se están aislando las proteínas del patógeno o utilizando un patógeno muerto para que el sistema inmunitario lo reconozca y elimine, después de ser despertado por un adyuvante.

El grupo de Genética de Microbacterias de la UZ ha desarrollado la nueva vacuna viva contra la tuberculosis, con patógeno atenua-

#### VACUNA CONTRA EL SIDA

**El sida es una enfermedad infecciosa especialmente atractiva para los inmunoterapeutas. Muchas investigaciones han resultado fallidas, precisamente por las propias características del sida, que anula las defensas. Felipe García, consultor senior de Infecciones del Hospital Clínico barcelonés, ha apostado por la combinación de vacuna y estímulo de las defensas, algo que «reduce la carga viral al 94%. El problema —se apresura a añadir— es que si el VIH no se inhibe del todo, muta, se hace resistente y vuelve a desarrollarse. Ya hay varias vacunas que van a ser probadas, mientras el equipo de García investiga además en terapia génica contra el sida. Los fármacos oncológicos de inmunoterapia también se prueban contra esta enfermedad. De hecho, la vacuna terapéutica con la que se trata a los portadores de VIH está aprobada en Estados Unidos para el cáncer de próstata.**

## DEFENSAS QUE VAN DIRECTAS AL TUMOR

**ANTICUERPOS CONTRA EL CÁNCER** Nuestro organismo genera cada día miles de células tumorales que, con la misma naturalidad, son eliminadas. Los científicos no paran de observar este mecanismo por el cual una célula cancerígena es destruida. Se llama citotoxicidad mediada por linfocitos. A veces, esas células tumorales avanzan porque consiguen bloquear esos linfocitos. «Entonces tratamos de bloquear ese bloqueo», indica Manel Juan, jefe de Inmunopatología del Hospital Clínico de Barcelona.

¿Y cómo cortar la carrera de esas células cancerígenas? «Con anticuerpos monoclonales que, desbloqueando el bloqueo, ayudan a los linfocitos a mejorar su respuesta antitumoral», precisa Juan, para quien esta es «una opción de inmunoterapia claramente efectiva». De hecho, hay dos fármacos ya en el mercado, Yervoy y Nivolumab, de Bristol Myers Squibb, para el tratamiento del melanoma metastásico. «Y antes de fin de año estarán autorizados otros muchos anticuerpos contra el cáncer», anuncia.

Pero aquí no acaban los avances. Lo mejor de todo es que terapia celular y terapia génica se han unido en la manipulación de linfocitos T naturales, de tal manera que, ahora, «ya es posible dirigirlos al tumor» con una capacidad selectiva muy alta. El equipo de

Manel Juan está inmerso en dos proyectos del Ministerio de Sanidad que intentan abaratar una terapia en principio de «costes extraordinarios, demasiado elevados para un sistema público».

Por modificación genética, al linfocito se le introduce una molécula que expresa un receptor, el cual reconoce al tumor y lleva al linfocito citotóxico hasta él para eliminarlo. Juan constata que «se produce así un 90% de curaciones en pacientes con leucemia en los que ya no funcionaba ninguna otra terapia».

Por su parte, el grupo de Luis Martínez, de la Universidad de Zaragoza (UZ), ha patentado el uso de unos liposomas recubiertos de una proteína que las células del sistema inmunitario utilizan para matar virus o células tumorales. Los investigadores comprobaron su eficacia incluso contra tumores resistentes a la quimioterapia. En colaboración con el Hospital Miguel Servet, dichos liposomas están siendo probados en células de pacientes.

Otra patente. El equipo de Alberto Anel, también de la UZ, ha patentado la utilización de una proteína presente en los linfocitos y activa sobre microbios y células tumorales, la granulicina. Su eficacia se ha probado en modelos animales contra tumores de mama y mieloma múltiple.



La nueva vacuna de la UZ contra la tuberculosis ya se ensaya en humanos. HERALDO

do y ya en ensayos con humanos. En cien años, nadie había atenuado una cepa de tuberculosis. La Fundación Bill y Melinda Gates está interesada en apoyar al equipo de Carlos Martín que la desarrolla.

Las vacunas de ADN se mostraron muy prometedoras en ratones, pero demostraron poca eficacia al pasar a animales más grandes. «Parecen mejores, en cualquier caso, los vectores virales recombinantes», indica Gloria González-Aseguinolaza, directora del Programa de Terapia Génica del Centro de Investigación Médica Aplicada de Navarra. Ella estudia inmunoterapia en hepatitis B crónica, algo que tardará en llegar a la clínica porque, según dice, «afecta sobre to-

do a países pobres y las compañías farmacéuticas no están interesadas, como sucede con la malaria».

Dada la estrecha relación entre infecciones y cáncer y que nuestras defensas se duermen ante determinados virus y no los atacan, como es el caso del de la hepatitis B, el equipo de González-Aseguinolaza estudia una terapia activadora del sistema inmune e inhibidora, a la vez, de ese fenómeno de tolerancia. Lo hace con citoquinas inmunomoduladoras, probadas ya en animales con resultados «muy prometedores». Los pasos de gigante que la inmunoterapia está dando en cáncer beneficiarán a estas investigaciones «porque los tratamientos son los mismos».