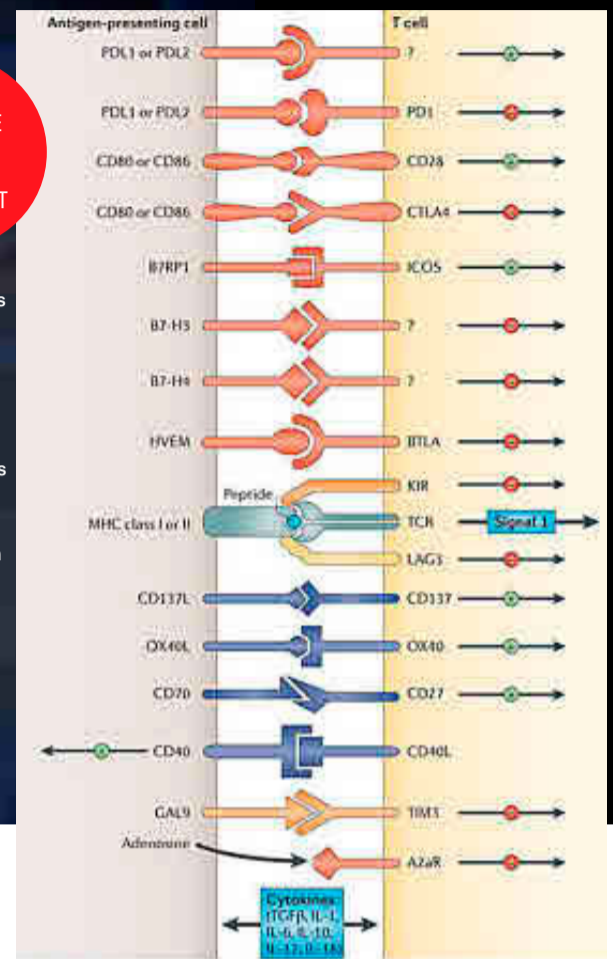


LOS  
'PUNTOS DE  
CONTROL'  
DE LOS  
LINFOCITOS T

Múltiples interacciones coestimuladoras e inhibitoras regulan las respuestas de las células T en un delicado equilibrio, en el que se mueve la vida.



Fuente: 'Nature Reviews Cancer' (2012)

# La investigación en la autoinmunidad ofrece respuestas en cáncer

La investigación en inmunología básica se traduce en hallazgos que están cambiando el tratamiento actual de los pacientes oncológicos

MADRID **RAQUEL SERRANO/  
SONIA MORENO**

Este año la Academia sueca ha puesto el foco en la inmunología y en cómo de sus investigaciones básicas han nacido grandes terapias, en especial, en el campo oncológico. El Nobel de Medicina reconoce la labor de los inmunólogos James P. Allison y Tasuku Honjo por su identificación, respectivamente, de CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico) y PD-1 (receptor celular de muerte programada), en la superficie de los linfocitos T. El bloqueo de estas moléculas espolea la respuesta inmune frente al tumor. Pero, además, el último Nobel de Química ha recaído en Frances Arnold, por sus trabajos en enzimas, y en George Smith y Gregory Winter, pioneros en el perfeccionamiento de los anticuerpos monoclonales. Precisamente, el diseño de anticuerpos dirigidos a CTLA-4 (ipilimumab fue el primero en aprobarse), PD-1, y su ligando PDL-1, han impulsado la inmunoterapia en cáncer.

"Estos hallazgos de la inmunología han abierto una línea de in-

vestigación, ejemplo claro de cómo llegar a la medicina traslacional, y han cambiado la historia natural de algunos tipos de cáncer, como el melanoma y los urológicos", dice Ruth Vera, presidenta de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), para quien "se pone de relieve la importancia actual, cada vez mayor, de la inmunoncología".

Jorge Sierra, presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), destaca también que los inhibidores de PD-1 han demostrado ser muy eficaces en pacientes con linfoma de Hodgkin —para el que el anti-PD-1 nivolumab ya está indicado— y se estudia su eficacia en linfomas no hodgkinianos; también

Este año los premios Nobel reconocen los trabajos que impulsaron la inmunoterapia y el desarrollo de anticuerpos monoclonales

han comenzado ensayos en leucemia aguda mieloide, síndrome mielodisplásico y mieloma. "Los avances en la inmunoterapia del cáncer, en los que la hematología ha sido y es protagonista, han mejorado enormemente la tasa de supervivencia y la duración de la respuesta en los pacientes".

## DELICADA DECISIÓN

El origen de estas moléculas no tiene que ver con el cáncer, sino con la autoinmunidad. El catedrático de Inmunología de la Universidad Complutense de Madrid José Ramón Regueiro recuerda que "los linfocitos están programados para defendernos frente a las infecciones, respetando nuestros tejidos; reconocen y destruyen a las células infectadas pero generalmente no a las tumorales, puesto que son propias o están protegidas por su entorno. Ante un antígeno, el linfocito decide su actuación integrando simultáneamente muchas señales diferentes. El riesgo de responder es la autoinmunidad; el de no hacerlo, la muerte por infección, y en ese delicado equilibrio se mueve la vida".

"CTLA-4 es un factor de auto-tolerancia esencial en la respuesta inicial del sistema inmunitario del linfocito T, mientras que PD-1 lo es en la fase efectora, cuando el linfocito alcanza su destino en los tejidos". Ambos pertenecen a una familia más amplia de proteínas conocidas como *checkpoints* (puntos de control), que no están relacionadas estructuralmente, pero sí funcionalmente. "La modulación (tanto el bloqueo como la estimulación) de otros *checkpoints* se investiga ahora en diferentes fases y puede dar lugar a nuevos anticuerpos monoclonales contra el cáncer, solos o en combinación; quizá mucho más eficaces que los actuales".

La investigación en este terreno se desarrolla con cautela. Los fármacos *anti-checkpoint* que se emplean son seguros, pero modular el sistema inmune no está exento de riesgos: la tormenta de citocinas y la aparición de enfermedades autoinmunes secundarias son los que más preocupan.

Por su parte, Ignacio Melero, catedrático de Inmunología e investigador del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) y de la Clínica Universidad de Navarra, coincide con sus colegas en la ale-

gría por este espaldarazo al campo de la inmunoterapia y en particular a los logros de Allison y Honjo durante las últimas décadas. Y no descarta que "en futuras ediciones se premien otras aportaciones esenciales en este ámbito, como el descubrimiento de la terapia celular adoptiva con linfocitos T, que ofrece resultados excepcionales en el tratamiento de la leucemia y de linfomas, o el desarrollo de anticuerpos monoclonales inmu-noestimulantes".

Todos estos avances no hubieran sido seguramente posibles sin la contribución del químico argentino César Milstein, considerado el "padre de la Inmunología moderna", apostilla África González Fernández, presidenta de la Sociedad Española de Inmunología y catedrática de la Universidad de Vigo. Fue el artífice, junto al biólogo alemán Georges Köhler, de la técnica de generación de los anticuerpos monoclonales, que les brindó el Nobel de Medicina en 1984.

Posteriormente, Gregory Winter, que colaboró con Milstein en el Laboratorio de Biología Molecular de Cambridge, en Reino Unido, ha sido pionero en obtener el primer anticuerpo quimérico, "lo que ha permitido el gran desarrollo de los anticuerpos monoclonales en terapia (autoinmunidad, alergia, y sobre todo en cáncer), ya que experimentan menos problemas de reacciones secundarias que los originales obtenidos de ratón. Hoy en día, son los anticuerpos quiméricos y humanizados, y también los totalmente humanos, los que más se emplean en clínica".

Es de esperar que la investigación en las proteínas 'checkpoint', que estimulan o frenan al sistema inmune, culmine con nuevos fármacos