



Proyectiles mágicos e inmunotoxiterapia del cáncer

Descripción

Las interacciones que rigen la vida de las células y tejidos animales están mediadas por moléculas presentes en la superficie de las células, que actúan como señalizadores y/o receptores de señales extracelulares. La identificación y transmisión de dichas señales posibilita la vida de células y tejidos. Cuando se produce la alteración patológica se dan una serie de disfunciones en estos procesos de identificación y transmisión de señales intercelulares, que inevitablemente conducen al comportamiento anormal (o patológico) de dichas células y tejidos.

Los procedimientos terapéuticos persiguen curar al organismo, curando o destruyendo precisamente aquellas células que se encuentran alteradas patológicamente. En el proceso terapéutico se destruyen también, y de forma inevitable, células sanas. El grado de agresividad del procedimiento terapéutico está precisamente relacionado con el grado de destrucción de células y tejidos sanos. Frecuentemente, los tratamientos terapéuticos muy agresivos provocan tal daño que no son aplicables por el escaso beneficio global que proporcionan.

Un sueño de la medicina moderna consiste en desarrollar terapias específicas que permitan reducir lo más posible los daños ocasionados de manera inespecífica. Por ejemplo en el caso de una infección bacteriana, se trata de neutralizar y eliminar del organismo las bacterias patógenas mediante el uso de antibióticos. Para ello, los antibióticos que se utilizan deben actuar de manera específica sobre las bacterias y no ocasionar daño al paciente. Lo ideal sería poseer un medicamento específico para cada tipo de célula dañada por el proceso patológico.

Avance en la inmunología

El desarrollo de la Inmunología, y en particular el advenimiento de la era de los anticuerpos monoclonales, ha permitido disponer de anticuerpos que reconocen selectivamente moléculas relativamente específicas de la superficie de las células cancerosas: los propios anticuerpos monoclonales pueden ser citotóxicos y estimular la fijación del complemento para promover la lisis celular. Los anticuerpos monoclonales constituyen, pues, la espina dorsal de la moderna inmunoterapia.

Imaginemos que tenemos un procedimiento (por ejemplo un anticuerpo monoclonal) para enviar selectivamente un medicamento o una toxina, a una célula afectada o dañada por el proceso patológico. Al tratar con dicho procedimiento a esa única célula dañada, y no a las demás, conseguiríamos una especificidad extraordinaria para el medicamento en cuestión. Este concepto, en

alemán «Zauberkügel» o «proyectil mágico» fue desarrollado por el insigne médico alemán Paul Ehrlich, y es la base de numerosos procedimientos terapéuticos, entre ellos, los más recientes de la inmunotoxiterapia o terapia con inmunotoxinas.

El «proyectil mágico» debe «dispararse» y «ser conducido» correctamente, y tiene que ser muy efectivo. En la terapia experimental del cáncer, que nos ocupa, se trata de eliminar todas las células cancerosas sin afectar, o afectando lo menos posible, a las células sanas. Para ello, es necesario un elemento conductor y un elemento lo suficientemente tóxico como para provocar la muerte rápida de las células blanco, estando ambos elementos unidos hasta que se alcanza el destino final, que no es otro que la célula sobre la que quiere hacerse blanco.

El elemento conductor es un anticuerpo monoclonal. El elemento tóxico suele ser una toxina de origen vegetal, bacteriano o fúngico. El medicamento obtenido mediante la conjugación de los dos elementos conductor y tóxico, se denomina «inmunotoxina» y constituye el «proyectil mágico» o *liluberkügel* de Ehrlich. Para que dicho proyectil acierte solo en la célula que es su blanco, y no en otras, el conductor debe reconocer solo a dicha célula. Si se utilizan como conductores los anticuerpos monoclonales, que reconocen porciones (o epitopos) de los marcadores específicos de las células cancerosas, las inmunotoxinas resultantes son tremendamente selectivas para las células-blanco y, por tanto, pueden ser una herramienta importante en su erradicación. Esta terapia es la que se denomina «inmunotoxiterapia».

En principio, cualquier patología que curse con la aparición de marcadores específicos fácilmente alcanzables, por ejemplo los que están situados en la cara externa de la membrana plasmática, es susceptible de ser tratada con inmunotoxinas. Se han realizado estudios con inmunotoxinas para la patología cancerosa, la patología autoinmune (por ejemplo, la *miastenia gravis*) y para eliminar selectivamente células infectadas con el virus VIH-1, el agente etiológico del SIDA.

Las inmunotoxinas

Las inmunotoxinas, como proteínas, son inmunogénicas y provocan una respuesta de anticuerpos neutralizantes, tanto frente a la toxina como al anticuerpo monoclonal, que frecuentemente es de ratón, que llega a anular su efectividad. La solución a esta importante limitación estriba en la disposición de una batería importante de inmunotoxinas no relacionadas inmunológicamente, que puedan ser, por lo tanto, administradas a medida que van siendo neutralizadas por la reacción inmunológica. La utilización de anticuerpos humanos o humanizados mediante técnicas de biología molecular reduce el problema de la inmunización frente a las inmunotoxinas a la parte de toxina únicamente.

Las toxinas utilizadas en la construcción de inmunotoxinas son por lo general inhibidores de la biosíntesis de proteínas. Esto se basa en que la biosíntesis de proteínas es un proceso intracelular, y por lo tanto es un blanco excelente, si se alcanza la célula de manera específica, reconociendo de manera también específica algunas moléculas propias de la membrana celular (por ejemplo, con un anticuerpo monoclonal) y se logra la transferencia de la toxina al interior celular. Por contra, toxinas cuyo modo de acción sea a nivel extracelular o sobre la membrana celular presentarán una toxicidad inespecífica tan alta, que probablemente serán de escasa utilidad en la construcción de inmunotoxinas específicas.

La inhibición sobre la biosíntesis de proteínas se logra con toxinas que actúan a nivel ribosómico

como las proteínas inactivadoras de ribosomas. El reconocimiento específico de la célula-blanco y la entrada al interior celular de la correspondiente toxina provoca la inhibición de la biosíntesis de proteínas y la muerte celular, prácticamente de inmediato, sobre todo en el caso de células cancerosas, las cuales crecen a una tasa superior a la de las células de su entorno, entre otras causas, probablemente, por, haber perdido la inhibición por contacto.

Los ensayos clínicos en fases 1 (determinación de la toxicidad y tolerancia del medicamento) y n (determinación de la eficacia terapéutica del medicamento) realizados en EE.UU., Italia e Inglaterra fundamentalmente y en menor medida en países como Noruega, Holanda y Alemania, han permitido establecer las bases de la inmunotoxiterapia del cáncer y han abierto, probablemente de manera definitiva, una ventana importante para la solución de gran número de cánceres resistentes a la quimioterapia convencional y contra los que la cirugía no tiene nada que hacer. Existen todavía importantes problemas pendientes de solución, como son los relacionados con la consecución de una mayor especificidad y una menor toxicidad inespecífica. Ambos problemas se están resolviendo poco a poco con anticuerpos monoclonales cada vez más específicos y con toxinas que solo ejercen su efecto inhibitor dentro de la célula, con lo que presentan poca toxicidad inespecífica.

Sería un sueño que en España se iniciase una campaña de terapia experimental con estos «proyectiles mágicos» contra distintos tipos de cáncer, aprovechando el camino ya recorrido por estos países pioneros en inmunotoxiterapia. No deberíamos quedar al margen de esta carrera, que muy probablemente marcará de una manera importante la medicina molecular del próximo siglo.

Fecha de creación

29/05/1996

Autor

Tomás Girbés Juan