Inmunoterapias biológicas: realidades, ideas de futuro y controversias

M. Juan
Servei d'Immunologia, Hospital Clínic, Barcelona

Resumen: *La respuesta inmunitaria es una función fisiopatogénica determinante en infinidad de situaciones (infecciones, rechazo en el trasplante, alergias, enfermedades crónicas con base autoinmunitaria o inflamatoria, desarrollo de tumores, etc.) que determinan la salud o la enfermedad del ser humano. La inmunidad es una evidencia bien establecida, que se reafirma con fuerza por la creciente utilización de la inmunoterapia biológica. En la actualidad se dispone de muy diversas intervenciones inmunoterapéuticas: las vacunas clásicas (y no tan clásicas si tenemos en cuenta los "nuevos formatos"), los anticuerpos monoclonales o proteínas derivadas de moléculas del sistema inmunitario (conocidos bajo el término genérico de "fármacos biológicos") y las terapias celulares. Estas últimas, mediante la modulación de la respuesta inmunitaria, constituyen un presente y un futuro, rompedor y prometedor respectivamente, en el escenario de la farmacoterapia. Sin embargo, las inmunoterapias biológicas presentan no sólo luces sino también sombras. A pesar de que sus trascendentes debilidades y amenazas deben ser afrontadas y resueltas, hay grandes fortalezas y oportunidades que plantean un futuro en el cual la inmunoterapia puede llegar a superar los ya espectaculares logros de la farmacología convencional.*

Palabras clave: Inmunoterapia – Vacunas – Celuloterapia – Citocinterapia – AcMoterapia – DAFO.

Introducción

La respuesta inmunitaria es una función fisiológica determinante de la estabilidad fisiológica (homeostasis) del individuo. La capacidad de reconocer lo que es propio, peligroso o extraño hace del sistema inmunitario un sistema fundamental para definir la identidad y el equilibrio del organismo. Como en otros organismos superiores, en el ser humano el sistema inmunitario ha desarrollado, sobre elementos de acción en cuanto a lo que es peligroso, el reconocimiento molecular específico de lo que le es extraño. Estas capacidades de reconocimiento y actuación sobre lo peligroso o extraño son altamente eficientes para preservar no tan sólo al individuo sino sobre todo a la especie dentro del ecosistema biológico que nos rodea. Pero desgraciadamente el sistema inmunitario no es infalible, y tanto los microorganismos como las células tumorales encuentran sus "talones de Aquiles" para desarrollarse y generar muchas y diversas infecciones o tumores. A la vez, en el sistema inmunitario existen "errores", ya sea por un fallo intrínseco de su capacidad de distinción entre lo propio y lo extraño (con lo cual lo propio es atacado como extraño, generando autoinmuni-

dad), como por el desarrollo de una respuesta excesiva no deseada (hipersensibilidad o alergia) o insuficiente (inmunodeficiencia); así, la patología humana debida al sistema inmunitario es muy prevalente. La participación de mecanismos fisiopatogénicos que involucran al sistema inmunitario es creciente, y pocas son las afecciones en que no desempeñe un papel definitorio o al menos importante. Por ello, la modulación de la respuesta inmunitaria como tratamiento (inmunoterapia) es, sin duda, una de las dianas terapéuticas más importantes de la medicina actual.

De hecho, quizás el logro más importante de la medicina moderna ha sido la erradicación de la viruela como enfermedad, mediante un tipo de inmunoterapia, la vacunación promovida por Edward Jenner a finales del siglo XVIII. Pero si bien la vacunación contra la viruela tuvo la fortuna de actuar sobre una respuesta antiinfecciosa muy robusta basándose en la observación de procesos protectores existentes, la inmunoterapia en general no ha encontrado un sitio preeminente en el tratamiento médico hasta el desarrollo científico actual; la ciencia molecular y celular ha encontrado en la inmunología una oportunidad de desarrollo global que en el campo médico ha permitido definir aproximaciones inmunoterapéuticas útiles para un sinfín de enfermedades (Tabla I).

Tanto el uso de moléculas del sistema inmunitario (inmunoglobulinas y derivados con función anticuerpo) como el de células (inmunoterapia celular) está revolucionando las opciones de tratamiento de enfermedades en las cuales los fármacos convencionales a veces sólo actuaban sobre los síntomas. En todo caso, aproximaciones más "clásicas", como las vacunas o el trasplante, también están en la frontera de esta revolución promovida por el conocimiento molecular y celular, y estas nuevas aproximaciones aplicadas sobre opciones de tratamiento establecidas están renovando su utilidad terapéutica.

En la reunión de donde surge esta monografía se presentaron a discusión conceptos de inmunoterapia tan distintos como diversas son las enfermedades sobre las cuales se pretende actuar. Así, empezando con aspectos metodológicos para la producción de anticuerpos monoclonales o de escalado molecular (nanotecnología), se abordarán aproximaciones celulares y moleculares de inmunoterapia para frenar la respuesta inflamatoria, inducir la respuesta antitumoral, "bloquear" la alergia o la autoinmunidad, mejorar la respuesta antiinfecciosa o conocer mejor cómo hacer más efectivo el trasplante de órganos, que tiene en el sistema de reconocimiento de lo extraño (rechazo) una de las principales limitaciones de su éxito.

En todas las presentaciones se evidenciaron los avances que se han producido y que previsiblemente pueden producirse en el campo de la inmunoterapia, a menudo de una manera concreta centrándose en los campos sobre los que proponen sus aplicaciones, pero es evidente que en todos ellos hay elementos comunes, no sólo de sus bondades ("luces") sino también de sus limitaciones ("sombras"), que merecen ser abordados en esta introducción. Aquí, como autor de esta reflexión, sólo pretendo presentar un análisis personal de estas "luces y sombras" de la inmunoterapia, valorando debilidades y amenazas que deben ser afrontadas y resueltas, junto a las fortalezas y oportunidades que hacen de la inmunoterapia una de las opciones más prometedoras para el tratamiento de muchas de las enfermedades que condicionan el bienestar de la humanidad.

Aproximación metodológica

El presente análisis global de la inmunoterapia se basa en la aplicación estratégica de la herramienta analítica DAFO (en inglés SWOT), acrónimo derivado de las siglas de los conceptos "Debilidades", "Amenazas", "Fortalezas" y "Oportunidades", que se usa para analizar de manera estructurada y simple una empresa, una propuesta de negocio, una realidad conceptual o un área de actuación antes de proponer acciones concretas para optimizarla. El análisis DAFO organiza los elementos en una tabla de 2 x 2 en la cual se sitúan en

TABLA I. Grupos de aproximaciones inmunoterapéuticas y algunos ejemplos con efectos concretos.

Grupo	Ejemplos	Efecto buscado
Inmunopotenciaclón activa (vacunas "clásicas")	Viruela Tétanos	Erradicación Evitar la clínica
Inmunoterapia en alergias ("vacunas" de las alergias)	Alergia al veneno de avispa	Evitar la anafilaxia
Transferencia pasiva de Ig (infusión de Ig o anticuerpos)	Inmunodeficiencia primaria humoral Púrpura trombocitopénica idiopática (y otras enfermedades autoinmunitarias)	Protección humoral Inmunomodulación y mejoría clínica
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	Leucemia/linfoma Inmunodeficiencias primarias celulares	Eliminación del tumor Reconstitución inmunitaria
Fármacos inmunoinhibidores (inmunosupresores)	Artritis reumatoide Rechazo en el trasplante	Contención de la clínica Preservación del injerto
Celuloterapia	Melanoma Enfermedad inflamatoria intestinal	Eliminación del tumor Contención de la clínica
Citocinterapia	IL-2 IFN-α G-CSF IL-1RA	Tratamiento antihipernefroma Tratamiento de la hepatitis C crónica Recuperación de neutropenia Control de la autoinflamación
Terapia con anticuerpos monoclonales (AcMoterapia)	Anti-CD3 Anti-EGFR Anti-TNF Anti-IgE	Control del rechazo Antitumoral Mejora sintomatológica de la artritis reumatoide y de la enfermedad inflamatoria intestinal Tratamiento del asma alérgica grave
Terapia génica	Inmunodeficiencia combinada grave asociada Enfermedad granulomatosa crónica	Reconstitución inmunitaria en una inmunodeficiencia primaria no trasplantable

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; G-CSF: factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos; IFN-α: interferón alfa; Ig: inmunoglobulina; IL-2: interleucina-2; IL-1RA: receptor antagonista de la interleucina-1; TNF: factor de necrosis tumoral.

un eje los aspectos "positivos" (fortalezas y oportunidades) y "negativos" (debilidades y amenazas) y en el otro eje los elementos "internos" (debilidades y fortalezas) respecto a los "externos" (amenazas y oportunidades).[1] Aunque últimamente está denostado por muchos expertos en marketing, que son quienes lo introdujeron, es una herramienta de análisis lógico para situar cualquier aspecto antes de tomar decisiones estratégicas.

Debilidades	• Conocimiento reducido de la fisiopatología del sistema inmunitario • Pocos inmunólogos y centros • Compleja red de interacciones • Variabilidad interpersonal de la patología y las respuestas • "Biológicos" como fármacos no clásicos • Falta de monitorización • Costes de producción	• Uso de "elementos" de por sí "naturales" y versátiles • Bioseguridad general • Muchas posibilidades de inmunointervención: múltiples dianas, "multiterapia" combinada… • Personalización terapéutica intrínseca	**Fortalezas**
Amenazas	• Normativa farmacológica aplicada a la inmunoterapia • Restricciones presupuestarias • "Interés" de la industria farmacéutica • "Miedos" ante la complejidad y el cambio de paradigma terapéutico	• Necesidad de reorientar la estrategia sanitaria ante la crisis económica • Percepción general de que el sistema inmunitario es clave para la salud en el entorno	**Oportunidades**

Figura 1. Análisis DAFO (Debilidades, Amenazas, Fortalezas, Oportunidades) personal y limitado.

Resultados del análisis DAFO (Fig. 1)

Conceptualmente la inmunoterapia es un amplio concepto y, como tal, de algún modo difuso, por lo que el análisis a menudo debe centrarse en las aproximaciones concretas propuestas. Así, diferenciaremos la inmunomodulación activa de las vacunas o de la terapia celular (en adelante celuloterapia) de la pasiva que en general aporta el tratamiento con moléculas con capacidad inmunoterapéutica (los llamados "fármacos biológicos"), que principalmente incluyen los tratamientos con citocinas, sus receptores y análogos de unas y otros (al cual, por simplificar, en adelante me referiré como "citocinterapia"), y sobre todo con anticuerpos monoclonales (AcMo como acrónimo, que utilizaremos para crear el término "AcMoterapia").

Debilidades de la inmunoterapia

Son limitantes intrínsecos de la inmunoterapia la falta de conocimiento general de muchos mecanismos inmunitarios que a menudo son redundantes o pleiotrópicos, y por tanto inmersos en una red de amplias interacciones en un individuo, diverso no sólo respecto a su genética sino también en cuanto a su experiencia en el reconocimiento del entorno. No tener en cuenta esta red funcional y pensar en un efecto fármaco-diana puede llevar a una falta de efecto o a fenómenos no deseables (por ejemplo, la aparición de inmunodeficiencias graves que conlleven infecciones que pongan en peligro la vida del individuo tratado). De hecho, incluso la utilización de modelos experimentales para esta valoración sin tener en cuenta las importantes diferencias con los pacientes (por ejemplo, son bien conocidas las diferencias entre los sistemas inmunitarios de los ratones y de los humanos)[2] puede llevar a conclusiones erróneas, con graves consecuencias cuando se llevan a término los ensayos clínicos pertinentes. Pero es que, además, la variación en la "experiencia antigénica" del individuo es también un elemento inherente del sistema inmunitario. Está claro que niños, adultos y viejos responden de manera diversa, y también está establecido que determinadas experiencias antigénicas determinan diferentes respuestas.

En el campo de las vacunas, la inducción de la respuesta inmunitaria es intrínsecamente un elemento muy variable, y la efectividad depende del efecto sobre la población diana.

Algunas vacunas efectivas sobre los adultos resultan poco eficientes en la contención de enfermedades que se inician a temprana edad. El caso de la primera vacuna SPf66 contra la malaria fue un paradigma en este sentido.[3]

En cuanto a los tratamientos celulares, la preparación in situ del elemento a introducir como terapia necesita de la formación específica en el centro promotor de la terapia, y este factor puede dar lugar a diferencias trascendentales entre los centros y condicionar la verificabilidad de la efectividad del tratamiento. Además, a menudo los tratamientos celulares tienen dos componentes, uno más o menos "homogeneizable" (el modulador, estimulante o inhibidor de la respuesta in vitro), y otro más heterogéneo obtenido del propio individuo. Así pues, la variabilidad en la celuloterapia difícilmente es evitable, y su consideración como fármaco en lugar de como una actuación médica similar a la quirúrgica, o a las de la medicina intervencionista, en el fondo convierte esta debilidad en una amenaza para la implantación de dichas técnicas.

Por su lado, los agentes "biológicos" están siendo considerados fármacos en su concepto más clásico. Se utilizan como cualquier otra sustancia química basándose en dosis de eficacia establecida, sin tener en cuenta que su función puede variar según el estado de la diana. La monitorización de las concentraciones del "fármaco", de la cantidad de la diana e incluso de la capacidad del propio sistema inmunitario para generar anticuerpos "antifármaco" es en general menospreciada, aunque en los últimos años van apareciendo estudios que demuestran su interés. En este sentido, algunas situaciones son flagrantes: por ejemplo, el fin buscado con el uso de anti-CD20 es muy distinto cuando lo que se pretende es tratar un linfoma B que cuando se quiere inducir una inmunomodulación en una respuesta autoinmunitaria; sólo una buena monitorización del "fármaco" (por ejemplo, rituximab en suero), de la diana (cantidad de linfocitos B)[4] y de los anticuerpos antifármaco (antirrituximab) podrá permitir un uso terapéutico eficiente.

La aparición de respuesta antifármaco en la AcMoterapia es también una debilidad de estas aproximaciones, no tan sólo frente a los anticuerpos o moléculas quiméricas sino también incluso al emplear anticuerpos humanizados (aunque las empresas farmacéuticas productoras lo nieguen). Siempre hay regiones "extrañas" en estos "fármacos", aunque sólo sea la región de reconocimiento (idiotipo), y frente a ella el organismo puede desarrollar una respuesta bloqueante.

En general, la monitorización de la inmunoterapia con "biológicos" y el "desarrollo" de la celuloterapia requieren personal bien formado en el tema, e incluso aunque los inmunólogos pudieran considerarse los especialistas adecuados para este fin, su formación en estos aspectos y su limitado número constituye en la actualidad una debilidad muy importante de estos enfoques terapéuticos.

Por último, cabe comentar que el coste de producción de los "biológicos" es todavía hoy extremadamente alto, aun cuando constituyen ya una de las áreas de negocio más prósperas de las compañías farmacéuticas que los producen. La producción química de fármacos con el "escalado" consigue reducciones muy importantes de los costes, pero por el momento los "inmunoterápicos" siguen teniendo unos costes de producción altos que conllevan precios de venta altos y una clara limitación de sus aplicaciones.

Amenazas de la inmunoterapia

La normativa farmacológica aplicada a la inmunoterapia es quizás una de las limitaciones externas más importantes. Específicamente en el caso de las celuloterapias, los conceptos de bioseguridad y de desarrollo de productos farmacológicos "chirrían" al intentar aplicarlos. Las agencias reguladoras de medicamentos aplican normas y controles similares a los centros que desarrollan estas terapias, como si se tratará de "fábricas productoras de fármacos convencionales". Parece haber interés en que no se consideren "intervenciones médicas" que queden lejos del control productivo de la industria. Está bien establecido su amplio margen de bioseguridad (las celuloterapias son extraordinariamente poco tóxicas),

y por el momento la normativa lo único que hace es poner trabas a procedimientos potencialmente terapéuticos, poco o nada tóxicos, y con costes económicos en general bajos, una vez realizadas las necesarias inversiones iniciales.

El aspecto económico en general es uno de los principales limitantes actuales de la inmunoterapia. Por un lado, los "fármacos biológicos" tienen unos costes altos y, en situaciones de crisis como la actual, los esfuerzos se centran más en la disminución de sus indicaciones (restricción en las indicaciones *off-label*) que en la racionalización de su uso mediante la monitorización de sus concentraciones y su efectividad. De hecho, en este aspecto la propia industria farmacéutica previsiblemente se equivoca cuando, por proteger sus intereses inmediatos, no aboga por esta racionalización de la dosificación de los "biológicos" que a largo plazo justificaría su utilización más general. En el fondo, la industria sólo está impulsando inmunoterapias bajo el concepto clásico de "fármaco-indicación".

Por último, debemos comentar que la complejidad en el uso de todas estas terapias se acompaña de determinados "miedos" por parte de la comunidad médica. A menudo se generan alarmas por efectos indeseados en algunos individuos tratados que bloquean opciones terapéuticas claramente eficaces: desde los grupos de presión "antivacunas" hasta el "freno" a corto o largo plazo de determinadas aproximaciones cuando algunos individuos se ven afectados por efectos no previstos; este último caso se ejemplifica con la inmunoterapia génica en los inmunodeficientes, en quienes la aparición de determinadas leucemias supuso la interrupción durante años de programas que son posibilidades curativas claras en individuos sin otra opción.

Oportunidades de la inmunoterapia

Si bien las limitaciones económicas han sido y son amenazas actuales al desarrollo de la inmunoterapia, también ofrecen una inesperada oportunidad al desarrollo de inmunoterapias que, como las celuloterapias, tienen un coste postratamiento que puede llegar a ser bajo. El coste de éstas se centra principalmente en el desarrollo, la implantación de las instalaciones y la necesidad de mano de obra especializada, pero una vez todo ello está disponible pueden y deben permitir tratamientos personalizados seguros y de bajo coste (de manera similar al bajo coste de las vacunaciones).

"Madurez" e "innovación" se juntan en la percepción que se tiene de la inmunoterapia: por un lado está la "madurez" otorgada por los logros de las vacunaciones clásicas, y por otro la potencia "innovadora" de las nuevas aproximaciones que con éxito están mejorando la salud de infinidad de pacientes. Además, la inmunoterapia se está viendo efectiva ya en esta etapa que puede considerarse para muchas de sus aproximaciones como de "infancia". En comparación con las opciones de posibles dianas, las dianas actuales y los enfoques propuestos son aún escasos. El sistema inmunitario tiene miles de moléculas sobre las cuales actuar y, si consideramos la especificidad, las opciones se convierten en millones[5] (una magnitud desconocida en otras áreas biológicas). El desarrollo de nuevas metodologías y el conocimiento genómico de los pacientes abrirán sin duda opciones de tratamiento sólo intuidas, y quizás otras que por el momento ni tan siquiera son sospechadas.

La percepción del sistema inmunitario como eje central en la salud del individuo trasciende ya a la ciencia, y la sociedad empieza a entender que sin duda es uno de los elementos sobre los que cabe actuar para potenciar la salud de la población. En el fondo, la capacidad de interacción del individuo con el ambiente encuentra en el sistema inmunitario un vehículo en el que se unen salud y entorno.

Fortalezas de la inmunoterapia

La inmunoterapia tiene como principal fortaleza que se basa en la utilización de elementos constitutivos del organismo, y por ello sus elementos básicos están presentes en la natu-

raleza. Aunque las precauciones son muchas (e incluso también los "miedos") por su corto tiempo de uso y la complejidad de la red fisiopatogénica sobre la cual se actúa, las posibilidades de la inmunoterapia son extraordinarias. Partiendo del hecho de que a pesar de la "infancia" los resultados obtenidos son incuestionables, la baja toxicidad de prácticamente todas estas aproximaciones y la amplia implicación del sistema inmunitario en la gran mayoría de las enfermedades posicionan la inmunoterapia como una esperanza de salud para muchos pacientes.

En el fondo, sólo las mencionadas precauciones (algunas basadas en el desconocimiento) y el planteamiento meramente farmacológico de la mayoría de las propuestas explican que, por el momento, no se hayan planteado propuestas de "terapia múltiple": mientras que la "multiterapia" está siendo aplicada con éxito con antineoplásicos o con regímenes de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, por el momento no hay propuestas de multiinmunoterapia a pesar de que el conocimiento apunta a la efectividad de, por ejemplo, conjugar estimulaciones antigénicas ("vacunas") con modulación con citocinterapia (por ejemplo inmunomodulación de respuesta contra alérgenos con células dendríticas tratadas en el contexto de citocinas que promuevan una respuesta Th1). En realidad, otra de las fortalezas de la inmunoterapia es la diversidad de posibilidades terapéuticas: es posible estimular, inhibir o regular la respuesta introduciendo cambios potencialmente modulables. Por ello, puede ser necesaria la combinación de estrategias inmunoterapéuticas para conseguir los efectos deseados.

Por último hay que citar también, como fortaleza de la inmunoterapia, la posibilidad de adaptarse a cada individuo a lo largo de su vida, en el fondo como ya hace el sistema inmunitario en el individuo sano. Así pues, si en alguna área la medicina personalizada tiene potencial de futuro, ésta sin duda será la inmunoterapia, puesto que es un elemento intrínseco a su función natural.

Comentarios y conclusiones

A partir de este análisis DAFO cabe plantearse qué acciones podrían llevarse a cabo para que la inmunoterapia supere sus debilidades, y sobre todo las amenazas, que la limitan, a la vez que para potenciar sus fortalezas en busca de mayores oportunidades de desarrollo.

Sin duda son acciones a corregir el bajo número de expertos inmunólogos y centros dedicados a la inmunoterapia, una limitación especialmente importante en nuestro país. Sólo el conocimiento y la racionalización que éste puede aportar permitirán un desarrollo progresivo y eficiente de la inmunoterapia. Y para ello son necesarios medios humanos y materiales que vayan más allá de proyectos de investigación y apliquen ya opciones terapéuticas bien refrendadas.

A la vez, la mejora del conocimiento abrirá nuevas opciones que permitirán mejorar la salud de la población de manera personalizada y adaptada a la fisiopatología de las diversas enfermedades.

En conclusión, con estas reflexiones personales espero aportar elementos de partida que enriquezcan las presentaciones de los expertos participantes en la jornada *Nuevas perspectivas en inmunoterapia,* ahora en forma de monografía.

Bibliografía

1. Armstrong JS. Review of corporate strategic planning. Journal of Marketing. 1990;54:114-9.
2. Mestas J, Hughes CC. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. J Immunol. 2004;172:2731-8.
3. Alonso PL, Smith T, Schellenberg JR, Masanja H, Mwankusye S, Urasa H, et al. Randomised trial of efficacy of SPf66 vaccine against Plasmodium falciparum malaria in children in southern Tanzania. Lancet. 1994;344:1175-81.
4. Vital EM, Rawstron AC, Dass S, Henshaw K, Madden J, Emery P, et al. Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion. Arthritis Rheum. 2011;63:603-8.

5. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME, et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. J Clin Oncol. 2011;29:917-24.