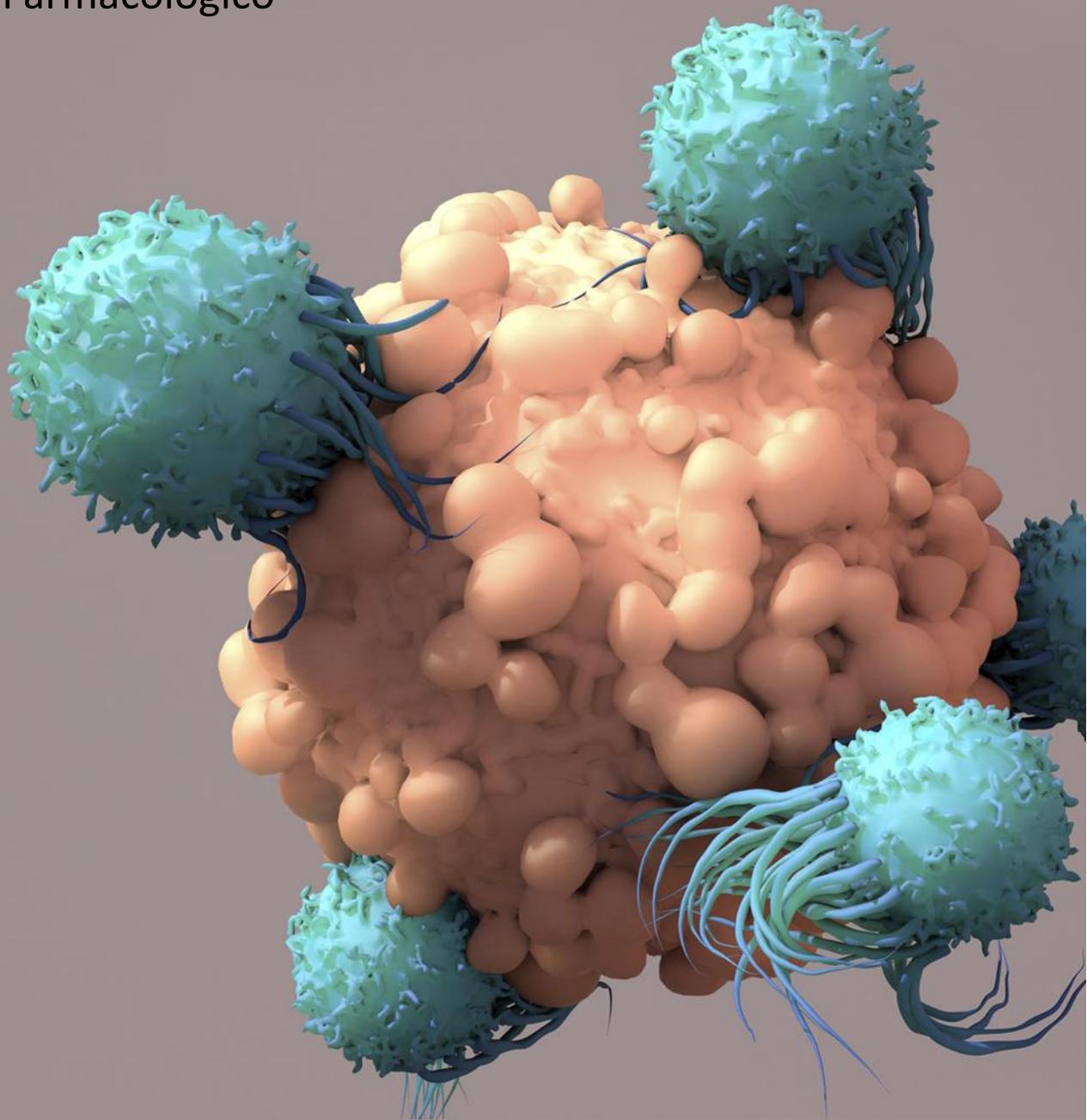


Inmunoterapia: presente y futuro

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción. Aspectos básicos de la respuesta inmunitaria

III. Fármacos que actúan sobre la respuesta inmunitaria

- Inmunosupresores clásicos
- Terapias biológicas
 - Anticuerpos monoclonales
 - Otras aplicaciones de la tecnología del ADN recombinante
 - Vacunas

IV. Aplicaciones de la inmunoterapia

- Inmunoterapia del cáncer
- Inmunoterapia antialérgica
- Inmunoterapia antiinfecciosa

V. Perspectivas de futuro en la inmunoterapia

VI. El papel del farmacéutico

VII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Las terapias dirigidas a estimular o suprimir la acción del sistema inmunitario, conocidas en el ámbito de la biomedicina como inmunoterapia, constituyen un área terapéutica y de investigación que ha experimentado un importante grado de desarrollo en la última década y que suscita un gran interés por haber supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de numerosas enfermedades, así como por su amplísimo potencial. Reflejo de la creciente importancia del conocimiento del sistema inmunitario y su implicación en el estado de salud es el establecimiento por parte de la OMS de la **Semana Mundial de la Inmunización**, que se celebra desde el año 2012 en la última semana de abril y que culmina con la conmemoración del **Día Mundial de la Inmunología** el 29 del mismo mes.

La vacunación representa la estrategia terapéutica que más vidas ha salvado en la historia de la humanidad. En esta área se han producido sustanciales avances en los últimos años, con el desarrollo en tiempo récord de vacunas de ARN mensajero que contienen el material necesario para que las propias células de nuestro organismo fabriquen un antígeno que da origen a una respuesta inmunitaria humoral y celular. La utilidad de este enfoque no se limita a la prevención de enfermedades infecciosas. De hecho, actualmente existen estudios clínicos avanzados encaminados a la aplicación de esta tecnología al tratamiento personalizado del cáncer.

A pesar de que las aplicaciones de la inmunoterapia son muy diversas, es indudable que el cáncer es el área de la terapéutica que mayor número de investigaciones ha generado y continúa generando en los últimos años. El progreso en este ámbito ha sido indiscutible y en buena medida ha venido protagonizado

por nuevas herramientas como los anticuerpos monoclonales, los virus oncolíticos o la prometedora terapia basada en células CAR-T. Respecto a esta última, aunque su utilidad actual se centra en neoplasias hematológicas, se espera que en un futuro próximo sus indicaciones puedan ampliarse más allá del campo de la oncología.

En este contexto de rápidas transformaciones, los farmacéuticos desempeñan funciones clave desde sus distintos ámbitos profesionales. Su papel en la industria, en investigación y en la docencia es evidente, pues la formación multidisciplinar de los farmacéuticos les abre la puerta a tener un papel protagonista en el desarrollo de nuevas terapias y en la transferencia de este conocimiento a futuros profesionales. En el ámbito hospitalario, los farmacéuticos garantizan la optimización del uso de estas terapias, que frecuentemente cuentan con complejos perfiles farmacológicos. Y los farmacéuticos comunitarios actúan como centinelas en el sistema de farmacovigilancia mediante el seguimiento farmacoterapéutico y también ofreciendo educación sanitaria a los pacientes.

En el presente informe científico, mediante el cual el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos desea unirse a la conmemoración de esta Semana y Día Mundial, se describen los aspectos más destacados de los tratamientos inmunoterapéuticos, con especial énfasis en aquellos que mayor avance han supuesto en los últimos años. También, con perspectiva de futuro, se reseñan las estrategias que se espera que puedan introducirse en la práctica clínica a corto y medio plazo y que podrían suponer innovaciones disruptivas en sus respectivos campos.

INTRODUCCIÓN. ASPECTOS BÁSICOS DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

La **inmunología** es la ciencia que estudia el funcionamiento del sistema inmunitario. Los inicios de la inmunología como disciplina científica suelen situarse a finales del siglo XVIII, cuando Edward Jenner demostró que la inoculación a una persona sana de material biológico procedente de un paciente afectado por una enfermedad contagiosa podía inducir una respuesta que permitía reducir la gravedad de la enfermedad o incluso evitar una infección posterior. Concretamente, Jenner probó que la administración de una muestra biológica contaminada con el virus de la viruela bovina (o de las vacas) confería protección frente a la infección por el virus de la viruela, mucho más grave. Al procedimiento se le denominó *vacunación*, una estrategia terapéutica que dos siglos después permitió conseguir la erradicación de la viruela, un hito de la medicina moderna, y reducir la gravedad de otras muchas infecciones, contribuyendo a salvar millones de vidas.

No obstante, Jenner nunca llegó a especular sobre la posibilidad de que el causante de la enfermedad de la viruela fuera un agente concreto. Esta hipótesis fue planteada y demostrada a finales del siglo XIX por el médico y microbiólogo alemán Robert Koch, quien describió la relación entre el ántrax y la infección por la bacteria *Bacillus anthracis*, así como la infección por el bacilo de la tuberculosis y el desarrollo de esta enfermedad. Estos hallazgos permitieron establecer la *teoría microbiana de la enfermedad*, desterrando la idea de que las enfermedades infecciosas se producen como consecuencia de un desequilibrio entre los cuatro humores (sangre, bilis amarilla, bilis negra y flema), tal y como postulaba la teoría humoral.

Establecida la relación causal entre una enfermedad infecciosa y un patógeno concreto, todavía quedaba por dilucidar la causa de que determinados individuos sobrevivieran a la infección mientras otros fallecían o padecían una forma más severa de la enfermedad. Los diferentes componentes de la respuesta inmunitaria, innatos y adaptativos, se fueron

describiendo a lo largo del siglo XX y contribuyeron a establecer la inmunología como nueva disciplina científica (Murphy *et al.*, 2016).

La **respuesta inmunitaria innata** se caracteriza por su rapidez de actuación, instaurándose en cuestión de segundos o minutos. Este tipo de respuesta inespecífica permite evitar o contener una infección. Entre los componentes del sistema innato se encuentran células que proceden o bien de un precursor mieloi-de común (neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos) o bien de un precursor linfoide (linfocitos asesinos naturales, *natural killer* o NK). En los tejidos también están presentes otras células (centinelas), como los mastocitos o células cebadas, los macrófagos, que son monocitos maduros con capacidad de fagocitosis, las células dendríticas –células muy especializadas en la presentación de antígenos– y las células linfoides innatas.

La respuesta innata generalmente es poco eficaz por sí sola en el control de una infección, pero favorece la amplificación de una respuesta más específica, denominada **respuesta inmunitaria adaptativa** (Tabla 1). Una de las principales características de la respuesta adaptativa es la capacidad de mejora con sucesivos encuentros con un mismo patógeno gracias al desarrollo de **memoria** inmunitaria, que permite inducir respuestas más rápidas, duraderas y eficaces.

Este tipo de respuesta adaptativa surge como consecuencia de la interacción de un antígeno con los linfocitos B y T. Cuando un antígeno se une al receptor para antígenos de los **linfocitos B**, estos proliferan y se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos frente al antígeno reconocido por el receptor. Por otro lado, la interacción entre un antígeno y los receptores presentes en la superficie de los **linfocitos T** induce la diferenciación de estos en tres posibles tipos de células efectoras: linfocitos T citotóxicos (linfocitos T_C), cuya función es eliminar a otras células infectadas por virus o patógenos intracelulares que contienen el antígeno reconocido; y linfo-

citó T cooperadores o *helper* (linfocitos T_h), que ofrecen distintas señales, habitualmente en forma de secreción de citocinas, que permiten activar las funciones de otras células, como los macrófagos o la producción de anticuerpos por las células plasmáticas. Algunas

de las células T y B activadas se diferencian en células de memoria, que se caracterizan por presentar una vida media muy larga y por su especificidad frente a un antígeno concreto.

Tabla 1. Fases de la respuesta inmunitaria. Adaptada de (Murphy *et al*, 2016).

Respuesta		Tiempo habitual de instauración de la respuesta tras la infección	Duración de la respuesta
Respuesta innata	Inflamación, activación del complemento, fagocitosis y destrucción de patógenos.	Minutos	Días
Respuesta adaptativa	Interacción entre las células dendríticas presentadoras de antígeno y las células T específicas de antígeno: reconocimiento del antígeno, adhesión, coestimulación, proliferación y diferenciación de células T.	Horas	Días
	Activación de células B específicas de antígeno.	Horas	Días
	Formación de células T efectoras y de memoria.	Días	Semanas
	Interacción de células T con células B, formación de los centros germinales. Formación de células B efectoras (células plasmáticas) y de memoria. Producción de anticuerpos.	Días	Semanas
	Migración de linfocitos efectores desde los órganos linfoides periféricos.	Días	Semanas
	Eliminación del patógeno por células efectoras y anticuerpos.	Días	Semanas
Memoria inmunitaria	Mantenimiento de células de memoria T y B y de altos niveles de anticuerpos en suero y mucosas. Protección frente a la reinfección.	De días a semanas	Puede durar toda la vida

Los linfocitos T_c expresan en su superficie la molécula CD8 y son los responsables de los fenómenos de respuesta inmune de citotoxicidad mediada por células. Este sistema es clave frente a infecciones virales, bacterianas y parasitarias, así como frente al crecimiento de células tumorales y en las respuestas de rechazo a órganos trasplantados.

La característica más destacada de la población T_h es la presencia en su superficie de la molécula CD4. Las células T_h se subdividen en células Th1, Th2, Th17, Th9 y T reguladores (T_{reg}). En presencia de factores de crecimiento y citocinas específicas, los precursores celulares de los linfocitos T (Th0) pueden desarrollarse hacia las diferentes líneas, con diferente capacidad reguladora y productora

de citocinas. Los linfocitos Th1 secretan principalmente interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma (IFN-γ) y son fundamentales en la regulación de la respuesta celular; las células Th2 secretan fundamentalmente IL-4, IL-5 e IL-10 y participan en la regulación de la respuesta humoral; las células T_h17 secretan las citocinas IL-17, IL-6, IL-21, IL-22 e IL-26; y las células T_{reg} secretan IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF-β). Los linfocitos T_{reg} contribuyen al control de la respuesta inmunitaria, tanto a nivel de inducción y expresión de células T como a nivel de las células dendríticas en la expresión de citocinas y moléculas coestimuladoras.

Las **citocinas** son mayoritariamente glicoproteínas que actúan como mediadores entre células. Su interacción con un receptor celular

induce una cascada de señalización que permite que la célula desarrolle su función, que puede consistir en la fagocitosis o en la inducción de citotoxicidad, entre otras. Se pueden diferenciar las citocinas implicadas en la inmunidad innata, que son producidas principalmente por los macrófagos, de las implicadas en la inmunidad adaptativa, producidas mayoritariamente por linfocitos Th.

Entre las **citocinas implicadas en la inmunidad innata** destacan los interferones de tipo I (alfa y beta), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas IL-1, IL-6, e IL-12 y las quimiocinas, entre otros.

- Los interferones de tipo I (IFN-I) presentan una función antiviral, siendo el primer mecanismo efector en instaurarse en este tipo de infecciones. Son producidos por células infectadas por virus o por células activadas, que pueden pertenecer o no al sistema inmunitario. Las células que responden son las que presentan receptores para IFN-I, entre las que se encuentran las NK. Los interferones inducen en la célula un estado de resistencia a la replicación viral o un estado refractario en células aún no infectadas. Detienen la síntesis de proteínas, por lo que tienen asimismo una función antiproliferativa.

- IL-1: activa el endotelio y a los linfocitos. La activación del endotelio produce vasodilatación e incrementa la permeabilidad vascular, lo que favorece el paso de células y otras citocinas. Produce fiebre actuando de modo endocrino sobre el centro regulador del hipotálamo y promoviendo la producción de prostaglandina E2 (PGE2).

- IL-6: también induce fiebre y activa a los linfocitos, especialmente a las células B. También induce la producción de proteínas de fase aguda, que sirven habitualmente en clínica como marcadores de la inflamación.

- IL-12: activa la respuesta inmunitaria celular, mediada sobre todo por linfocitos T_c y células NK e induce la producción de IFN- γ , que activa a los macrófagos. También promueve la diferenciación de los linfocitos T_h.

- Quimiocinas: son una amplia familia de citocinas que estimulan la migración de leucocitos desde la sangre hacia los tejidos.

Por otro lado, las **citocinas** que desempeñan un papel más destacado en la **respuesta adaptativa** son las interleucinas IL-2, IL-4, IL-5 e IL-10, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el IFN- γ .

- IL-2: es un factor de crecimiento para los linfocitos T activados y favorece la expansión clonal de estas células. También favorece el crecimiento de los linfocitos B y puede activar a las células NK y a los monocitos.

- IL-4: es el principal factor estimulante del crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B, induciendo la producción de inmunoglobulina E (IgE), por lo que está relacionada con la respuesta de tipo alérgico.

- IL-5: promueve el crecimiento y la diferenciación de linfocitos B y, especialmente de los eosinófilos.

- IL-10: inhibe las funciones de los macrófagos. Permite modular la respuesta inmunitaria al reducir la cantidad de citocinas producidas por estas células y la activación de las células T.

- TGF- β : al igual que IL-10, presenta una función reguladora de la actividad inmunitaria al inhibir la proliferación y diferenciación de los linfocitos T y la activación de los macrófagos.

- IFN- γ : se trata de un interferón de tipo II que activa a los macrófagos y favorece la inhibición de la replicación viral.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA RESPUESTA INMUNITARIA

Una actividad desregulada del sistema inmunitario, al alza o a la baja respecto a la situación fisiológica, puede conllevar numerosos efectos perjudiciales para el funcionamiento normal del organismo. En ocasiones, se puede producir una respuesta inmune frente a antígenos endógenos como consecuencia de la pérdida de tolerancia a lo propio, provocando enfermedades de base autoinmune organoespecíficas o sistémicas. En estos casos, la terapia farmacológica busca una inhibición selectiva de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, en caso de trasplante de un órgano o tejido, se requiere de una inhibición o supresión más exhaustiva del sistema inmunitario con el objetivo de evitar que el reconocimiento de antígenos extraños resulte en un ataque frente al injerto. En otras ocasiones, en cambio, interesa estimular la respuesta inmunitaria con distintos objetivos, como pueden ser la inmunización frente a un alérgeno o la erradicación de células tumorales.

Se resumen a continuación las principales características de los fármacos que pretenden modular de algún modo la respuesta inmunitaria y que, por tanto, podrían ser considerados como “inmunoterapia”. No obstante, es preciso subrayar que el concepto actual más comúnmente aceptado para esta palabra se refiere a todos aquellos fármacos biológicos específicamente usados frente a enfermedades en cuya etiología subyace una desregulación del sistema inmunitario.

Inmunosupresores clásicos

En este grupo se pueden incluir fármacos consistentes en moléculas de pequeño tamaño (Tabla 2), que generalmente ejercen una inmunosupresión no selectiva.

Los **glucocorticoides** ejercen una potente acción antiinflamatoria e inmunosupresora y se utilizan en numerosas enfermedades y condiciones con el objetivo de atenuar los efectos del sistema inmunitario, tales como enfermedades autoinmunes, alergias y en el trasplante de órganos. A nivel celular, se unen al ADN e interactúan con varios factores de trans-

cripción. Sus efectos antiinflamatorios son consecuencia de la inhibición de las funciones pro-inflamatorias de los monocitos y los macrófagos, así como de la inducción de genes con efecto antiinflamatorio, como *Anxa1*, que codifica para una proteína que inhibe a la fosfolipasa A2, evitando así que esta proteína genere prostaglandinas y leucotrienos. Además, también reducen la expresión de genes pro-inflamatorios, entre ellos los que codifican para la interleucina IL-1 β y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Cuando son usados en dosis elevadas y durante periodos largo, como se requiere en caso de enfermedades autoinmunes o en trasplantados, presentan numerosos efectos adversos (pérdida de densidad ósea, retención de líquidos, aumento de peso, diabetes, aumento de la tensión arterial), por lo que suelen combinarse con otros fármacos con el objetivo de utilizar la dosis mínima eficaz.

Por otro lado, azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato se diseñaron originalmente como antitumorales, pero presentan un efecto inmunosupresor derivado de su capacidad de inhibir la proliferación de los linfocitos T. Azatioprina inhibe también algunas señales coestimuladoras necesarias para la proliferación de las células T, como las producidas por CD28, favoreciendo su apoptosis. Metotrexato es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, por lo que impide que los folatos sean reducidos a tetrahidrofolatos y sean utilizados en los procesos de síntesis, reparación y replicación del ADN. Por este motivo, se utiliza tanto en quimioterapia antineoplásica como en la prevención del rechazo a órganos trasplantados. Con este propósito también es ampliamente utilizado micofenolato. Son compuestos que presentan una elevada toxicidad, mayor en el caso de ciclofosfamida, pudiendo producir anemia, leucopenia, trombocitopenia, alopecia y trastornos gastrointestinales por lo que, como ocurre con los glucocorticoides, suelen combinarse con otros fármacos para reducir la dosis y, de este modo, sus efectos tóxicos.

Tabla 2. Inmunosupresores clásicos. Adaptada de (Murphy *et al.*, 2016).

Fármaco	Mecanismo de acción
Glucocorticoides	Inhibición de la inflamación. Inhibición de diversas dianas, incluyendo la producción de citocinas por los macrófagos.
Azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato	Inhibición de la proliferación de los linfocitos mediante la interferencia en la síntesis de ADN.
Ciclosporina, tacrolimus	Inhibición de la activación de la calcineurina dependiente del FNTA.
Sirolimus, everolimus	Inhibición de la proliferación de las células T efectoras mediante el bloqueo de la activación de mTOR.
Fingolimod	Inhibición de la migración linfocitaria por interferencia en la señalización por el receptor de esfingosina 1-fosfato.

FNTA: factor nuclear de células T activadas; mTOR: *mammalian Target Of Rapamycin* (diana de rapamicina en células de mamífero).

Ciclosporina y **tacrolimus** se utilizan habitualmente en clínica como agentes inmunosupresores con el objetivo de evitar el rechazo en el trasplante de órgano sólido. Actúan interfiriendo en la proliferación de los linfocitos T al inhibir a la calcineurina, una fosfatasa dependiente de Ca^{2+} necesaria para la activación del factor de transcripción FNTA; también reducen la expresión del gen que codifica para la IL-2, fundamental en el crecimiento de las células T. Afectan de manera inespecífica a la respuesta inmunitaria y presentan importantes efectos secundarios, entre los que destaca la nefrotoxicidad.

Sirolimus y **everolimus** inhiben a una cinasa de serina/treonina denominada mTOR, que regula el crecimiento celular y la proliferación de las células T. De manera selectiva, inhiben la proliferación de linfocitos estimulada por IL-2, IL-4 e IL-6, pero no afectan al crecimiento de las células T_{reg} debido a que la estimulación de estas células depende de otras vías de señalización. No obstante, presentan también numerosos efectos secundarios, como hiperlipidemia (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia), proteinuria y alteración de la cicatrización. Son agentes ampliamente utilizados en la profilaxis del rechazo de órganos trasplantados, generalmente en combinación con otros fármacos.

Fingolimod es un agente inmunosupresor análogo de la esfingosina 1-fosfato que, tras ser administrado por vía oral, es metabolizado por la esfingosina cinasa. Esta metaboliza-

ción produce fingolimod fosfato, un compuesto con capacidad para unirse al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P1), antagonizando sus efectos en los linfocitos T. De esta manera, evita que estas células puedan salir de los órganos linfoides hacia los tejidos y, por tanto, que ejerzan sus acciones efectoras. Fingolimod provoca, por tanto, una redistribución de los linfocitos T y no una reducción de su número. El tratamiento con fingolimod se asocia a efectos adversos tales como bradiarritmia, aumento de la presión arterial, aumento de las enzimas hepáticas y diarrea.

Algunos **inhibidores de la cinasa Janus** (inhibidores de JAK), como tofacitinib, upadacitinib, filgotinib o baricitinib se utilizan también por vía oral como inmunosupresores en diferentes enfermedades autoinmunes e inmunomediadas¹¹, como artritis reumatoide o dermatitis atópica, debido a su capacidad para inhibir las señales de proliferación de los linfocitos T y de las células NK dependientes de la activación mediante IL-2 e IL-15.

¹¹ El concepto de *enfermedades inmunomediadas* hace referencia a un grupo de enfermedades caracterizadas por un estado inflamatorio que afecta a un órgano o tejido (o a varios a la vez) como consecuencia de una activación patológica de citocinas inflamatorias. Las enfermedades autoinmunes son un ejemplo de enfermedad inmunomediada.

Terapias biológicas

A pesar de que los fármacos comentados hasta este momento son ampliamente utilizados en clínica, los avances biotecnológicos –sobre todo desde las últimas décadas del siglo pasado– han permitido producir nuevos fármacos de origen biológico, tales como anticuerpos monoclonales, receptores solubles, citocinas y vacunas. Estos fármacos presentan funciones muy diversas, desde una inhibición selectiva de una molécula implicada en la patogenia de una enfermedad concreta hasta la estimulación de la respuesta inmunitaria frente a patógenos microbianos o tumores. Sus características más relevantes se describen a continuación.

Anticuerpos monoclonales

Existen cinco clases principales de anticuerpos o inmunoglobulinas (IgA, IgD, IgE, IgG e IgM), con diferentes propiedades biológicas. La estructura de un anticuerpo, tomando como referencia la inmunoglobulina de tipo G (IgG), está formada por dos cadenas proteicas pesadas (H), unidas entre sí por puentes disulfuro, y dos cadenas ligeras (L), igualmente idénticas entre sí y que se unen individualmente a cada una de las cadenas H por interacciones covalentes y no covalentes (Figura 1). Los primeros cien aminoácidos de la secuencia de cada cadena son distintos en cada molécula de anticuerpo, por lo que a esta región se la denomina *variable* o V, mientras que el resto de la cadena es idéntica en cada anticuerpo de una determinada clase (región *constante* o C). La zona de unión al antígeno está formada por tres segmentos pertenecientes al dominio V_H (región variable de la cadena pesada) y por otros tres pertenecientes al dominio V_L (región variable de la cadena ligera), que se yuxtaponen para formar una superficie o cavidad (parátopo) donde se aloja la región del antígeno que es reconocida por el anticuerpo (epítopo). Los seis segmentos que conforman el parátopo reciben el nombre de *regiones hipervariables* o *regiones determinantes de la complementariedad* (CDR, por sus siglas en inglés). Las regiones situadas entre las regiones hipervariables, que comprenden el resto del dominio V, pre-

sentan menor variabilidad y reciben el nombre de *regiones de entramado* (FR, por sus siglas en inglés). Así, la región V del anticuerpo determina su especificidad por un antígeno concreto, mientras que la región C determina la clase del anticuerpo.

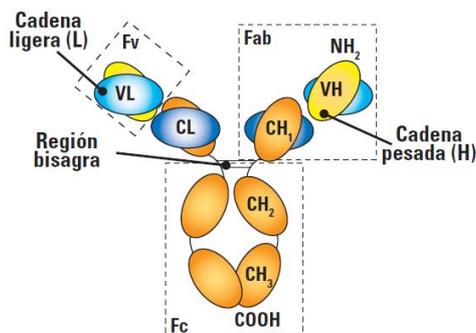


Figura 1. Estructura de una molécula de inmunoglobulina G.

El desarrollo de la técnica del hibridoma permitió la obtención de los primeros anticuerpos monoclonales en laboratorio, suponiendo una revolución en todos los campos de la biomedicina. El hibridoma consiste en una célula híbrida resultado de la fusión de un linfocito B, procedente del bazo de un animal inmunizado con el antígeno de interés, con una célula de mieloma que aporta al hibridoma la capacidad de dividirse indefinidamente. De esta forma se pueden obtener anticuerpos producidos por un clon celular (de ahí el adjetivo de monoclonal) que derivan de un único linfocito B. Estos anticuerpos son, por tanto, homogéneos, específicos de epítomos individuales y se pueden producir en grandes cantidades. La nomenclatura de los anticuerpos monoclonales se establece en función de su origen (Tabla 3).

Tabla 3. Nomenclatura de anticuerpos monoclonales.

Origen	Terminación	Ejemplo
Murino	-omab	Ibritumomab
Quimérico	-ximab	Cetuximab
Humanizado	-zumab	Eculizumab
Humano	-umab	Adalimumab

Un **anticuerpo monoclonal quimérico** es un anticuerpo artificial en el que las regiones V provienen de una inmunoglobulina (en adelante, Ig) murina y las regiones constantes provienen de una Ig humana. El objetivo de la quimerización es reducir la inmunogenicidad y potenciar las funciones efectoras de la molécula murina, manteniendo la especificidad y la afinidad del anticuerpo original. Los anticuerpos quiméricos presentan el inconveniente de que pueden generar respuestas de anticuerpos anti-quimera debido al reconocimiento por parte de las células inmunitarias de epítomos situados en los dominios V murinos. Con el objetivo de reducir la inmunogenicidad, se desarrollaron los **anticuerpos monoclonales humanizados** mediante el trasplante de las regiones hipervariables de un anticuerpo monoclonal murino entre las regiones de entramado de un dominio V humano (Figura 2), generándose así un dominio V híbrido ratón-humano y eliminando los epítomos potencialmente inmunogénicos asociados a las regiones de entramado murinas. No obstante, la humanización es un proceso complejo y no siempre se consigue eliminar la inmunogenicidad del anticuerpo monoclonal.

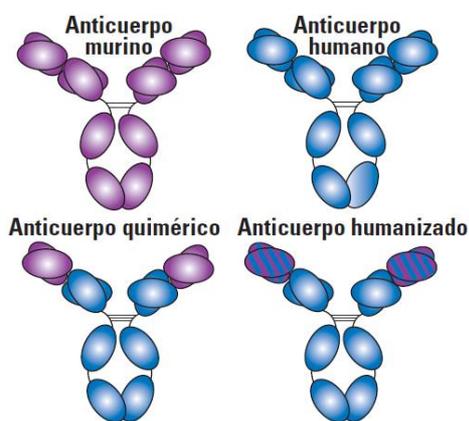


Figura 2. Representación de distintos tipos de anticuerpos monoclonales.

Actualmente es posible también obtener **anticuerpos monoclonales totalmente humanos** a través de cepas de ratones transgénicos para los *loci* de las Ig humanas. Los ratones transgénicos portadores de genes de inmunoglobulinas humanas se han cruzado con ratones a los que se les han eliminado genes de inmunoglobulinas endógenas para conseguir un

ratón capaz de producir exclusivamente inmunoglobulinas humanas (tanto en sus cadenas H como L).

Las nuevas generaciones de anticuerpos monoclonales son mayoritariamente moléculas de origen recombinante producidos a partir de una línea celular (por ejemplo, la línea celular CHO, de ovario de hámster chino) mediante la tecnología del ADN recombinante. El proceso de fabricación implica la identificación del gen con la secuencia de ADN que codifica el anticuerpo² y la replicación mediante la combinación de diferentes segmentos de ADN (utilizando enzimas de restricción que reconocen y cortan secuencias específicas de ADN), para crear una secuencia de ADN funcional. Esta secuencia de ADN se introduce en el genoma de una célula huésped de un organismo vivo (levaduras, células de mamífero o bacterias) a través de un vector (como un plásmido bacteriano), permitiendo la producción del anticuerpo en la célula huésped. Se seleccionan las células más eficaces en la producción y se cultivan en biorreactores, donde crecen rápidamente y producen los anticuerpos en grandes cantidades. Estos anticuerpos son finalmente separados del resto de componentes celulares, purificados y estabilizados con el objetivo de administrarlos al paciente (Villaescusa *et al.*, 2019).

Mecanismos de acción

El efecto terapéutico de las moléculas de inmunoglobulinas nativas (anticuerpos “desnudos”) viene determinado por sus propiedades naturales como elementos efectoras de la respuesta inmunitaria o por el reconocimiento de dianas específicas. Las primeras incluyen la capacidad de los anticuerpos de activar las células del sistema inmunitario que expresan receptores para la porción Fc de la Ig (véase Figura 1) y su capacidad para desencadenar citotoxicidad dependiente del sistema del complemento (CDC), mediada también por la región Fc. Además, el reconocimiento de la fracción Fc por un receptor específico puede desencadenar diversos mecanismos efectoras, como fagocitosis, liberación de me-

² Aunque nos referimos en este caso a la obtención de anticuerpos monoclonales, esta técnica permite obtener diferentes tipos de proteínas con finalidad terapéutica.

diadores inflamatorios y citotoxicidad mediada por células (ADCC, por sus siglas del inglés *antibody-dependent cell mediated cytotoxicity*). Por otro lado, la elección del antígeno diana es crítica a la hora de desencadenar una respuesta efectiva. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal anti-CD52 alemtuzumab elimina eficientemente células B *in vivo* debido a que la molécula CD52 se encuentra expresada en la superficie celular y está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa.

Aunque la ADCC y la CDC son los mecanismos clásicos de acción de los anticuerpos monoclonales, *in vivo* se han descrito mecanismos adicionales independientes de la fracción Fc. Entre ellos se encuentran la inducción de mecanismos de muerte programada (apoptosis), el bloqueo de interacciones ligando/receptor, la activación de la respuesta inmunitaria o la inhibición de la angiogénesis.

La inducción de la apoptosis es de gran interés en la inmunoterapia del cáncer. El efecto puede deberse al “entrecruzamiento” de moléculas del antígeno diana en la superficie de la célula tumoral, que origina una cascada de señalización intracelular que desemboca en diversos mecanismos efectores conducentes a la activación de caspasas³ (como la caspasa 9) que inducen la muerte celular programada.

El bloqueo de las interacciones ligando/receptor es uno de los mecanismos de acción más frecuentes en los anticuerpos monoclonales utilizados en clínica. Por ejemplo, trastuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-HER2, un factor de crecimiento que se sobreexpresa en algunos tumores humanos (como algunas neoplasias mamarias), que actúa bloqueando la unión del factor de crecimiento a su receptor e inhibiendo así la proliferación tumoral. Para el tratamiento de enfermedades con un componente inflamatorio, el bloqueo de un factor soluble (como una citocina proinflamatoria) mediante un anticuerpo monoclonal puede resultar efectivo. Por ejemplo, infliximab, un anticuerpo mono-

clonal anti-TNF- α se utiliza en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y en la enfermedad de Crohn. Con este mecanismo también se utilizan anticuerpos monoclonales con efecto inmunosupresor, indicados en la prevención del rechazo en trasplantes de órgano sólido. Es el caso de basiliximab, que se dirige contra el CD25 expresado por los linfocitos T, inhibiendo el estímulo proliferativo de la IL-2.

En otras ocasiones, en cambio, se busca una activación de la respuesta inmunitaria. Este objetivo es habitual en el tratamiento de muchos tumores debido a que la respuesta inmunitaria natural es insuficiente como consecuencia de factores como la falta de expresión por las células tumorales de moléculas coestimuladoras o la producción de mediadores con efecto inmunosupresor. Con el propósito de solventar este problema se han diseñado anticuerpos monoclonales como ipilimumab, que se dirige a la molécula CTLA-4 y bloquea su acción. Cuando CTLA-4 interacciona con sus ligandos B7.1 y B7.2 en la superficie de los linfocitos T, inhibe la activación de la célula en respuesta a un antígeno. Así, ipilimumab, al bloquear esta interacción, estimula la actividad de las células T.

Un mecanismo habitual de crecimiento y metástasis tumoral es la producción de nuevos vasos sanguíneos (proceso de angiogénesis) que aportan nutrientes y oxígeno a las células. El primer anticuerpo monoclonal dirigido a frenar la angiogénesis fue bevacizumab, que reconoce el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, del inglés *vascular endothelial growth factor*), producido por las células tumorales, e impide la unión a sus receptores, inhibiendo su proliferación y la formación de nuevos vasos.

Además del uso de anticuerpos “desnudos”, en terapia antitumoral es frecuente que los anticuerpos monoclonales se fusionen a ciertas moléculas con el objetivo de dotarlos de mayor potencial terapéutico, incluyendo radioisótopos, citocinas para estimular la respuesta inmunitaria, fármacos citotóxicos o enzimas para convertir un profármaco en su forma activa.

³ Las caspasas son una familia de proteínas relacionadas con distintos procesos celulares, entre los que destaca el de muerte celular programada o apoptosis.

Mediante la conjugación de un isótopo radiactivo con un anticuerpo monoclonal se intenta hacer llegar de forma selectiva una dosis de radiación terapéutica a las células tumorales. Un elemento relevante de este tipo de inmunoterapia, denominada radioinmunoterapia, es que el efecto citotóxico de la radiación se propaga a células vecinas, por lo que favorece la actividad antitumoral pero también puede ser causa de efectos adversos debidos a la acción sobre células no tumorales.

Diferentes citocinas han mostrado un potente efecto antitumoral, con el problema de que las dosis terapéuticas suelen originar graves efectos secundarios que limitan su uso clínico. Con el objetivo de lograr una acumulación preferente en el tumor, se han diseñado proteínas de fusión formadas por un gen que codifica para un anticuerpo recombinante y el gen de una citocina inmunoestimuladora (como IL-2, IL-12 o el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos, denominado GM-CSF por sus siglas en inglés). Estas quimeras son capaces de inducir la activación de la respuesta antitumoral a nivel local, evitando la toxicidad que conlleva la administración sistémica de citocinas.

Otra estrategia muy utilizada en la inmunoterapia del cáncer es la unión de anticuerpos monoclonales a agentes citotóxicos convencionales: los inmunoconjugados. Las moléculas citotóxicas asociadas son inactivas cuando se encuentran conjugadas al anticuerpo, y solo cuando el complejo es internalizado y procesado (escindido a nivel de un dominio conector) la molécula citotóxica es capaz de ejercer sus efectos. Uno de los primeros fármacos estudiados basados en esta tecnología fue la combinación de gemtuzumab (un anticuerpo humanizado anti-CD33) con ozogamicina, una calicheamicina con efecto antitumoral. El antígeno CD33 se encuentra sobreexpresado en el 90% de las leucemias mieloides agudas, lo que permite dirigir al antitumoral de manera selectiva a las células tumorales. En los últimos años se han comercializado varios fármacos conjugados que profundizan en este concepto farmacológico, actualmente muy en boga.

Entre ellos, se encuentran algunos de muy reciente comercialización en nuestro país,

como trastuzumab deruxtecán, con indicación en cáncer de mama HER2 positivo y en cáncer gástrico también HER2 positivo, que combina el anticuerpo monoclonal trastuzumab, un inhibidor selectivo de HER2 y deruxtecán, cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la topoisomerasa I. Otro ejemplo de fármaco inmunoconjugado es sacituzumab govitecán, indicado en cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico. Sacituzumab dirige el fármaco selectivamente a las células tumorales que expresan Trop-2 mientras que govitecán, un inhibidor de la topoisomerasa I, ejerce acción citotóxica sobre tales células (Caballero *et al.*, 2023).

Otro diseño que puede resultar de interés en la inmunoterapia antitumoral es la unión de un anticuerpo monoclonal a una enzima activadora de fármacos. En primer lugar, se administra el conjugado enzima-anticuerpo que se dirige a las células tumorales. Una vez que el complejo ha sido eliminado de la circulación y de los tejidos normales, se administra el fármaco antitumoral en forma inactiva, de modo que solo se liberará la forma activa en las células a las que previamente se haya unido el complejo enzima-anticuerpo. Así, se reduce el riesgo de toxicidad sistémica y el efecto puede alcanzar a células vecinas. Sin embargo, es una técnica compleja y sujeta a inconvenientes, como la posible inmunogenicidad derivada del uso de enzimas no humanas o la posible activación de profármaco en localizaciones no deseadas por la enzima endógena. Por ahora no hay ningún medicamento comercializado en España con este mecanismo de acción.

Otras aplicaciones de la tecnología del ADN recombinante

La tecnología del ADN recombinante permite obtener moléculas de ADN producidas en laboratorio mediante métodos de recombinación genética, generando secuencias no encontradas en el genoma de manera natural. De este modo, se pueden desarrollar numerosos productos con interés terapéutico, tales como proteínas de fusión, citocinas o anticuerpos monoclonales dirigidos frente a determinadas citocinas implicadas en la fisiopatología de una enfermedad.

Las **citocinas** son proteínas producidas por las células, especialmente por algunas del sistema inmunitario como los macrófagos, capaces de afectar a la respuesta de la propia célula o de otras diferentes. En general, solo se producen o liberan al espacio extracelular cuando existe un proceso de activación celular. Se trata de moléculas con una elevada actividad biológica y gran inestabilidad, siendo rápidamente degradadas sobre todo por proteasas. Desde el punto de vista biológico, las citocinas presentan dos características esenciales: el **pleiotropismo**, es decir, la capacidad por la cual una misma citocina puede producir diferentes efectos biológicos al actuar sobre distintas células; y la **redundancia**, mediante la cual diversas citocinas pueden ser capaces de producir efectos similares o contribuir al desarrollo de una misma función celular.

Los **interferones** fueron las primeras citocinas producidas en laboratorio con fines terapéuticos, como modificadores de la respuesta inmunitaria. Inicialmente se les asoció a respuestas celulares frente a infecciones virales, descubriéndose posteriormente que, además, ejercían efectos reguladores sobre la proliferación y la diferenciación de varios tipos celulares, incluyendo células cancerosas, y desarrollaban efectos moduladores sobre el sistema inmunitario, estimulando a las células NK, T y a los macrófagos. Los interferones interactúan con receptores en la membrana celular, pero su efecto se desarrolla en el núcleo, induciendo la expresión de determinados genes y la represión de otros. El interferón alfa-2a humano, por ejemplo, ejerce una acción antivírica al inducir en las células un estado de resistencia a este tipo de infecciones y modulando la rama efectora del sistema inmunitario para neutralizar los virus o eliminar las células infectadas por ellos. En España está indicado en el tratamiento de las hepatitis B y C crónicas. Por otro lado, el interferón beta-1a y el interferón beta-1b presentan una actividad inmunomoduladora que resulta de utilidad en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Por su parte, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina que juega un destacado papel proinflamatorio en numerosas enfermedades, como la artritis reumatoide.

Tiene dos receptores de superficie diferentes: los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) 55-kDa (p55) y 75-kDa (p75). Ambos existen de forma natural unidos a la membrana y en forma soluble y regulan la actividad biológica del TNF. Etanercept es una proteína dimerica sintetizada por células de ovario de hámster chino por fusión del dominio extracelular soluble del receptor 2 (p75) del TNF, unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Este componente Fc contiene la región bisagra, las regiones CH2 y CH3, pero no la región CH1. Etanercept es un dímero cuyas subunidades están ligadas por dos puentes disulfuro. Actúa como inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores y, por tanto, bloquea su acción biológica.

Frente al TNF- α se han desarrollado también distintos anticuerpos monoclonales, como adalimumab, certolizumab, golimumab e infliximab que, como etanercept, están indicados en artritis reumatoide y en otras enfermedades con un componente inflamatorio, como la espondilitis anquilosante o la enfermedad inflamatoria intestinal.

Otro anticuerpo monoclonal dirigido frente a una citocina, en este caso la IL-5, es mepolizumab, con indicación en asma eosinofílica grave, rinosinusitis crónica con pólipos nasales, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis y síndrome hipereosinofílico (AEMPS, 2020). Como se indicó anteriormente, la IL-5 es fundamental en el crecimiento, activación y supervivencia de los eosinófilos, por lo que el bloqueo producido por mepolizumab reduce la actividad de estas células en patologías relacionadas con la exacerbación de su actividad.

Los denominados *factores estimuladores de la formación de colonias* (CSF) son un conjunto de citocinas con capacidad para estimular la formación de colonias celulares específicas en los cultivos de médula ósea por tratarse de formas recombinantes que suplen la carencia o déficit de un factor estimulador endógeno. El primer CSF en ser autorizado fue filgrastim, un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), una glucoproteína que regula la proliferación, la diferenciación, la producción y la liberación de los neutrófilos funcionales de la médula ósea. Causa un aumento en el

recuento de neutrófilos en sangre periférica que se observa a las 24 horas de su administración en pacientes con función hematopoyética normal, o a los 7-14 días en pacientes mielosuprimidos. Los neutrófilos producidos muestran una función normal o superior a la habitual. Actualmente existe también una forma pegilada⁴, denominada pegfilgrastim y una forma combinada con metoxipolietilenglicol. Está indicado en la reducción de la incidencia y la duración de la neutropenia en contextos clínicos en los que esta situación es frecuente o puede ser grave, como en tratamientos citotóxicos antitumorales o en pacientes con infección avanzada por VIH.

Vacunas

Una vacuna es un medicamento destinado a producir una respuesta inmunitaria específica protectora contra un determinado agente causal –microbiano, en la práctica totalidad de caso– en un individuo sano susceptible y que actúa estimulando la producción de anticuerpos y la respuesta celular. La memoria inmunológica generada tras su administración permite ofrecer una respuesta similar a la inmunidad natural, pero sin la aparición de manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Las vacunas pueden clasificarse de acuerdo a diferentes criterios, como su origen antigénico, su método de fabricación o su composición.

Según su **origen antigénico**, las vacunas pueden ser bacterianas (por ejemplo, la denominada *triple bacteriana*, que confiere protección frente a la difteria, el tétanos y la tosferina) o víricas (como en el caso de las vacunas contra el sarampión, la rubeola y la parotiditis, que se administran de manera conjunta mediante la llamada *triple vírica*). Existen en el mercado, además, vacunas bacterianas y víricas combinadas; un ejemplo de

este tipo lo constituye la asociación difteria, tétanos, tosferina y poliomielitis.

En función del **método de fabricación**, pueden distinguirse las vacunas vivas atenuadas de las inactivadas. Las **vacunas vivas atenuadas** se obtienen a partir de microorganismos vivos que han perdido su virulencia como resultado de inoculaciones o siembras repetidas en medios de cultivo, conservando su inmunogenicidad. La inmunidad conferida, tanto celular como humoral, por este tipo de vacunas es de larga duración y muy intensa. Salvo excepciones, como en el caso de la vacuna oral contra la poliomielitis, suele ser efectiva una única dosis para conferir inmunidad. El principal inconveniente que presentan es el elevado riesgo de transmisión de la enfermedad al huésped y otros sujetos no vacunados, por lo que su administración está totalmente contraindicada en los grupos de población más susceptibles, como inmunodeprimidos y mujeres gestantes. Entre las vacunas atenuadas bacterianas más comunes se encuentran la vacuna BCG frente a la tuberculosis y la vacuna antitifoidea oral. Las vacunas contra el sarampión, la rubeola, la varicela y la parotiditis, entre otras, constituyen ejemplos de vacunas vivas atenuadas víricas.

Por otro lado, las **vacunas inactivadas** se obtienen a partir de microorganismos muertos o inactivados mediante procedimientos físicos o químicos, por lo que son incapaces de producir la enfermedad en el huésped y de transmitirse a otro sujeto. En general, se trata de vacunas bien toleradas, aunque su respuesta inmunológica es menos intensa y duradera, requiriendo un número mayor de dosis y el uso de adyuvantes para potenciarla. Las vacunas inactivadas se subdividen, a su vez, en:

- **Vacunas de toxoides o anatoxinas**: los toxoides son toxinas inactivadas que han perdido la capacidad de producir efectos nocivos en el organismo. Las toxinas son sustancias tóxicas producidas por muchas bacterias (como la toxina tetánica de *Clostridium tetani* o la toxina colérica de *Vibrio cholerae*) que constituyen un importante factor de virulencia. En el caso de la vacuna antitetánica, el toxoide suele ir combinado en la misma vacuna con el toxoide diftérico para proteger contra la dif-

⁴ La pegilación es una estrategia utilizada en tecnología farmacéutica que consiste en la unión de un fármaco a una molécula de polietilenglicol (PEG), generalmente con el objetivo de incrementar la vida media del fármaco. En el caso de pegfilgrastim, el elevado peso molecular del fármaco impide que este sea filtrado en los glomérulos renales, por lo que la única vía para su aclaramiento es el metabolismo celular de los propios neutrófilos.

teria (causada por *Corynebacterium diphtheriae*), y en determinadas vacunas, también con el toxoide pertúsico, para prevenir la tos ferina (producida por *Bordetella pertussis*).

- **Vacunas de polisacáridos capsulares:** este tipo de vacunas incluye azúcares presentes en las cápsulas de determinadas especies bacterianas. Las vacunas polisacáridicas tienen el inconveniente de que únicamente logran inducir una respuesta inmune de tipo humoral, es decir, mediada por linfocitos B (secreción de anticuerpos). Como consecuencia, ofrecen una protección de corta duración, no son muy inmunogénicas en niños menores de 2 años y tampoco inducen un fenómeno de refuerzo de la memoria inmunológica tras la revacunación. Un ejemplo de vacuna polisacáridica muy utilizada es la vacuna antineumocócica 23-valente.

- **Vacunas conjugadas:** estas vacunas incluyen un transportador o *carrier* que enlaza el componente polisacáridico de la cápsula bacteriana con una fracción proteica, consiguiendo solucionar los problemas de las vacunas anteriormente mencionados. Una de las vacunas más frecuentemente empleadas de este tipo es la vacuna antineumocócica conjugada.

- **Vacunas basadas en proteínas recombinantes:** están compuestas por partículas proteicas antigénicas específicas producidas en células huésped mediante la inserción, por técnicas de ADN recombinante, del material genético responsable de la codificación del polipéptido deseado. Un ejemplo de este tipo lo constituyen las vacunas recombinantes contra el virus de la hepatitis B, obtenidas mediante la recombinación del gen que codifica para el antígeno de superficie de este virus (AgHBs). Un ejemplo de este tipo de vacunas es Bimervax®, producida por un laboratorio español, que recientemente ha recibido una opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA. Se trata de una vacuna indicada como dosis de refuerzo en la inmunización frente a la COVID-19 en personas mayores de 16 años previamente hayan recibido una vacuna de ARNm para la COVID-19. El principio activo de la vacuna es el heterodímero de fusión con el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la

espícula (S) recombinante del SARS-CoV-2, cuya administración produce una respuesta inmunitaria celular y humoral contra el antígeno del RBD del virus, evitando la unión del virus a la diana que le permite entrar en la célula, el receptor ACE2 (EMA, 2023).

- **Vacunas de ARN mensajero:** estas vacunas contienen ARN mensajero (ARNm) que codifica para una proteína capaz de desencadenar una reacción inmunitaria celular y de anticuerpos, de modo que el reconocimiento del antígeno en el agente causal de la infección o enfermedad en exposiciones posteriores permita neutralizar su actividad patogénica. Se trata de una tecnología actualmente en desarrollo dado el éxito obtenido en la prevención de la COVID-19. Actualmente, en la Unión Europea están autorizadas dos vacunas de ARNm, Comirnaty® y Spikevax®, que contienen ARNm que codifica para la proteína S viral y están indicadas en la prevención de la COVID-19.

En función de su **composición**, podemos distinguir **vacunas monovalentes**, constituidas por un único componente antigénico; **vacunas polivalentes**, que contienen distintos tipos antigénicos de una misma especie, sin inmunidad cruzada entre ellos; y **vacunas combinadas**, que asocian varios componentes antigénicos de distintas especies o microorganismos.

Tras la administración de la vacuna, el antígeno contenido en la misma es reconocido por los receptores de reconocimiento de patrones moleculares, provocando la activación de los macrófagos, que desempeñan una función relevante en la eliminación por fagocitosis del patógeno, pero conservando el componente antigénico. Una vez se han activado los linfocitos, cada una de sus estirpes combatirá a los patógenos a través de sus acciones fisiológicas.

Los linfocitos T citotóxicos actúan mediante la liberación de granzimas y perforinas, moléculas efectoras con importante actividad citolítica. Los linfocitos T colaboradores también segregan sustancias como citocinas e interferones, que interactuarán con los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos B.

Tras el establecimiento del contacto entre los linfocitos B y su antígeno correspondiente, se originan las llamadas células plasmáticas o anticuerpos, que circulan por todo el organismo. La respuesta ofrecida por linfocitos B y anticuerpos se denomina inmunidad humoral y es el objetivo de la mayoría de las vacunas. De hecho, en la mayoría de las infecciones los anticuerpos pueden conseguir erradicar por completo al agente patógeno sin la acción de los linfocitos T citotóxicos.

Después de haber eliminado a los microorganismos patógenos, algunos linfocitos B y T que participaron en la respuesta inmune se convierten en células de memoria. En caso de reexposición con el antígeno, los linfocitos B de memoria darán lugar a células plasmáticas, cuya misión es la producción masiva de anticuerpos específicos.

El carácter inmunogénico de una vacuna se evalúa generalmente midiendo la aparición o los niveles de concentración de anticuerpos específicos en el suero. La diferenciación de los linfocitos B en células de memoria garan-

tiza la protección a largo plazo otorgada tras la administración de las vacunas. Sin embargo, se produce un fracaso secundario de la vacuna cuando un paciente con inmunidad previa adecuada pierde estos anticuerpos identificables a lo largo del tiempo, siendo necesarias posteriores dosis de refuerzo.

La vacunación ha sido y es una de las estrategias terapéuticas más exitosas en cuanto a vidas salvadas se refiere. La administración de las vacunas generalmente se realiza en función de una planificación a nivel nacional con el objetivo de conseguir altos niveles de inmunidad –la denominada *inmunidad de rebaño*– que garanticen la protección para toda la población, incluyendo a aquellas personas en las que, que por causa de enfermedad o en determinadas situaciones como el embarazo, la vacunación puede estar contraindicada. En España, por ejemplo, el Ministerio de Sanidad (MS) establece un Calendario Común de Vacunación a lo largo de toda la vida que incluye aquellas vacunas que se recomienda administrar a la población en función de su edad (MS, 2022).

APLICACIONES DE LA INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia es una estrategia que actualmente cuenta con un interés creciente, especialmente en el manejo del cáncer, pero también en enfermedades infecciosas, autoinmunes o en alergias.

Inmunoterapia del cáncer

En el caso del **cáncer**, la inmunoterapia ha conocido un amplio desarrollo en los últimos años debido al potencial de las terapias dirigidas a la estimulación del sistema inmunitario para frenar el crecimiento de las células tumorales.

Las células tumorales proceden de las denominadas células madre tumorales (*cancer stem cells*, CSC), que presentan la capacidad de dividirse de forma autónoma, escapando de los mecanismos de control de la división celular y de apoptosis.

La supervivencia de estas células depende en buena medida de su capacidad de escapar del reconocimiento por parte del sistema inmunitario. Del mismo modo que ocurre en cualquier otra célula, las células tumorales expresan proteínas con carácter antigénico – antígenos tumorales – en su membrana plasmática, que pueden ser reconocidas por el sistema inmunitario cuando presentan algún cambio o mutación respecto a su origen fisiológico. Se han identificado diversos tipos de antígenos tumorales que pueden ser reconocidos por las células del sistema inmunitario, principalmente por linfocitos T, linfocitos B y células NK. Esto puede ayudar a entender la razón por la que ciertos tumores experimentan una regresión espontánea (sin tratamiento) y, al mismo tiempo, ha permitido desarrollar estrategias para modular las respuestas inmunes antitumorales, entre las que se encuentran el empleo de anticuerpos monoclonales, citocinas, virus oncolíticos o vacunas preventivas y terapéuticas.

Según se ha sugerido previamente, los mecanismos por los que los anticuerpos monoclonales actualmente usados en terapia antineo-

plásica ejercen su acción farmacológica pueden dividirse en mecanismos antineoplásicos directos, indirectos y mixtos. Los mecanismos directos pueden consistir en el bloqueo de receptores de membrana o sus ligandos circulantes implicados en la señalización bioquímica relacionada con el control de los mecanismos de diferenciación, proliferación o metástasis; o bien en la activación de los mecanismos de apoptosis. Los mecanismos indirectos consisten en la inducción o potenciación de la citotoxicidad celular de sistema inmunitario de forma selectiva frente a las células neoplásicas. El mecanismo mixto implica la selección o *marcado* de células tumorales y una acción citotóxica directa de forma combinada.

Entre los anticuerpos monoclonales usados como inmunoterapia del cáncer que tienen un creciente potencial terapéutico (en especial frente a tumores sólidos) destacan los inhibidores de los puntos de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors*, ICI), siendo los más estudiados CTLA-4 y PD-1 (Muthukutty *et al.*, 2023). Los linfocitos T se activan y expresan PD-1 en respuesta a la inflamación en el microambiente tumoral, lo que favorece a su vez la detección por parte del sistema inmunitario de las células tumorales. Sin embargo, la expresión del ligando de PD-1 (PD-L1) por parte de las células cancerosas resulta en la inactivación de la respuesta inmune. Por este motivo, se utilizan anticuerpos monoclonales específicamente dirigidos tanto a PD-1 como a PD-L1, que bloquean la interacción entre ligando y receptor. En la **Tabla 4** se relacionan los anticuerpos monoclonales aprobados en España en inmunoterapia antineoplásica y dirigidos de forma selectiva a estas dianas.

Tabla 4. Anticuerpos monoclonales inhibidores de PD-1 y PD-L1 autorizados en España.

Diana	Fármaco	Indicación
PD-1	Cemiplimab	Carcinoma cutáneo de células escamosas. Carcinoma basocelular. Carcinoma pulmonar no microcítico. Cáncer de cuello uterino.
	Dostarlimab	Cáncer de endometrio.
	Nivolumab	Melanoma. Cáncer de pulmón no microcítico. Mesotelioma pleural maligno. Carcinoma de células renales. Linfoma de Hodgkin clásico. Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. Carcinoma urotelial. Cáncer colorrectal. Carcinoma de células escamosas de esófago. Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica. Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago.
	Pembrolizumab	Melanoma. Cáncer de pulmón no microcítico. Linfoma de Hodgkin clásico. Carcinoma urotelial. Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Carcinoma de células renales. Cáncer colorrectal. Cáncer de endometrio avanzado o recurrente. Cáncer gástrico, de intestino delgado o biliar. Carcinoma de esófago. Cáncer de mama triple negativo. Cáncer de endometrio. Cáncer de cuello uterino.
PD-L1	Atezolizumab	Carcinoma urotelial. Cáncer de pulmón no microcítico. Cáncer de pulmón microcítico. Cáncer de mama triple negativo. Carcinoma hepatocelular.
	Avelumab	Carcinoma de células de Merkel. Carcinoma urotelial. Carcinoma de células renales.
	Durvalumab	Cáncer de pulmón no microcítico. Cáncer de pulmón microcítico. Cáncer de vías biliares. Carcinoma hepatocelular.

Por otro lado, CTLA-4 es una molécula coinhibidora que regula la activación de los linfocitos T. La molécula coestimuladora CD28 y sus ligandos CD80 y CD86 son fundamentales para la activación, proliferación y supervivencia de las células T. CTLA-4 inhibe la señalización por CD28 al unirse a sus ligandos, impidiendo así una respuesta adecuada de los linfocitos T. De este modo, el empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a CTLA-4 en un contexto tumoral permite restablecer la respuesta de los linfocitos T. En España, se encuentra autorizado ipilimumab como inhibidor de CTLA-4, con indicación en diversos tipos de cáncer⁵.

Sin embargo, un problema frecuentemente asociado a este tipo de inmunoterapias es la resistencia tumoral, que ocasiona que la mayor parte de los pacientes no respondan al tratamiento o que la respuesta tienda a disminuir con el tiempo (Pérez-Ruiz *et al.*, 2020). A estos hechos pueden contribuir distintos factores, como la presencia de linfocitos

T reguladores en el microambiente tumoral o diferentes niveles de expresión de PD-1 en distintos tejidos, que puede condicionar la decisión de utilizar o no este tipo de tratamiento.

En el último lustro, los avances en terapia génica y celular han desembocado en la aprobación de las primeras terapias CAR-T en Europa y Estados Unidos (Tabla 5). El receptor de antígeno quimérico (del inglés *chimeric antigen receptor*, CAR) es una proteína sintética transmembrana que se expresa en la superficie de células inmunes efectoras. El dominio extracelular consiste en un fragmento de anticuerpo capaz de reconocer un antígeno, mientras que el dominio intracelular permite desencadenar una cascada de señalización una vez que se ha producido la unión al antígeno. Sin embargo, la activación completa de las células T requiere de la adición de uno (CAR de segunda generación) o dos (CAR de tercera generación) dominios de moléculas como CD28, que proporcionan una señal coestimuladora a la célula T (Chabannon *et al.*, 2022). Así, las células CAR-T son el resultado de un proceso de ingeniería genética que implica la extracción de células T del propio paciente (autólogas) o de otra persona (alo-

⁵ Ipilimumab se encuentra indicado en el tratamiento de melanoma, de carcinoma de células renales, de cáncer de pulmón no microcítico, de mesotelioma pleural maligno, de cáncer colorrectal y de carcinoma de células escamosas de esófago.

génicas) con el objetivo de insertar en ellas un gen que codifica para el CAR que se ubicará en la membrana de la célula CAR-T. Estas

células son cultivadas en el laboratorio y posteriormente son infundidas al paciente.

Tabla 5. Terapias CAR-T aprobadas actualmente en la Unión Europea y Estados Unidos.

Principio activo	Nombre comercial®	Antígeno diana	Indicación (EMA)
Tisagenlecleucel	Kymriah	CD19	Leucemia linfoblástica aguda de células B, linfoma B difuso de células grandes y linfoma folicular.
Axicabtagén ciloleucel	Yescarta	CD19	Linfoma B difuso de células grandes, linfoma B de alto grado, linfoma B primario mediastínico de células grandes y linfoma folicular.
Brexucabtagén autoleucel	Tecartus	CD19	Linfoma de células del manto y leucemia linfoblástica aguda.
Lisocabtagén maraleucel	Breyanzi	CD19	Linfoma B difuso de células grandes, linfoma B primario mediastínico de células grandes y linfoma folicular de grado 3B.
Idcabtagén vicleucel	Abecma	BCMA	Mieloma múltiple.
Ciltacabtagén autoleucel	Carvykti	BCMA	Mieloma múltiple.

BCMA: antígeno de maduración de célula B.

La implementación de la terapia con células CAR-T ha supuesto un gran avance científico, tanto desde el punto de vista conceptual como por su gran potencial técnico. En España, se encuentran comercializados dos de estos fármacos, **tisagenlecleucel** y **axicabtagén ciloleucel**.

Tisagenlecleucel fue la primera terapia génica CAR-T comercial disponible en España, introducida en 2019. Es un tratamiento de inmunoterapia consistente en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* mediante el empleo de un vector lentiviral para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19. Tras la unión de los linfocitos T reprogramados que expresan CAR a las células que expresan CD19 –células del linaje B desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas, tanto malignas como normales–, la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad frente a esas células CD19+, así como una señal que favorece la expansión de las células T y la persistencia de **tisagenlecleucel**.

El medicamento fue oficialmente autorizado como medicamento huérfano para el tratamiento, en perfusión única, de pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria, en recaída pos-trasplante o en segunda o posterior recaída, y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B (LBDCG) en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. Posteriormente se aprobó su indicación en linfoma folicular (LF) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.

Se han publicado resultados a largo plazo de un estudio de fase 2, abierto y de un único brazo (Schuster *et al.*, 2021) del tratamiento con **tisagenlecleucel** en 115 pacientes con LBDCG. Tras una mediana de seguimiento de 40,3 meses, la tasa de respuesta global fue del 53,0% (61 pacientes), con un 39% de pacientes (n= 45) que obtuvieron una respuesta completa. En el caso de la indicación en LF, la eficacia y la seguridad del fármaco fueron evaluadas (Salles *et al.*, 2022) en un ensayo

de fase 2 de un solo brazo en comparación con los del tratamiento estándar procedentes de una cohorte en condiciones del mundo real. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, se administró el tratamiento a 97 pacientes y se obtuvo una tasa de respuesta completa (TRC) del 69% vs. 37% en la cohorte de comparación. La supervivencia global (SG) fue del 88% a los 24 meses vs. 65% en la cohorte, y la supervivencia libre de progresión (SLP) fue también superior a los 24 meses con el tratamiento con tisagenlecleucel (54% vs. 42%).

Por su parte, **axicabtagén ciloleucel** fue la segunda terapia génica CAR-T disponible comercialmente en España, introducida también en 2019. Como tisagenlecleucel, trata de un tratamiento de inmunoterapia consistente en células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* –a través de un vector lentiviral– para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19. Tras la unión de los linfocitos T reprogramados a las células que expresan CD19 (células del linaje B desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas, tanto malignas como normales), la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para la activación, proliferación, secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias de las células T y la adquisición de funciones efectoras como la citotoxicidad. El medicamento, designado como huérfano, fue oficialmente autorizado en la Unión Europea en 2018 para el tratamiento, en perfusión intravenosa única, de pacientes adultos con LBDCG refractario o en recaída y linfoma B primario mediastínico de células grandes, tras dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Se dispone de una comparación indirecta entre tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel (y lisocabtagén maraleucel, aprobado en la UE pero aún no comercializado en España) mediante una revisión sistemática y metaanálisis (Meng *et al.*, 2021), en la que se analizaron 33 estudios que involucraron a 2172 pacientes. Los resultados de este estudio indican que las tasas globales de respuesta (TGR) para tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel son similares (69% vs. 77%, respectivamente) y también las TRC (57% vs. 52%).

El uso de estas dos terapias CAR-T se asocia a un marcado perfil de toxicidad. Entre los efectos adversos, destaca el riesgo de *síndrome de liberación de citocinas*, una reacción caracterizada por fiebre, taquipnea, cefalea, taquicardia, hipotensión, *rash* e hipoxia causada por una liberación masiva de citocinas (Delgado *et al.*, 2020). La toxicidad neurológica también es considerable con ambos tratamientos (encefalopatía, cefalea, mareos), así como el aumento del riesgo de infecciones.

Por otro lado, las citocinas –especialmente, determinadas interleucinas– juegan un papel crucial en la estimulación y regulación de la respuesta inmunitaria frente a los antígenos, pero, como se ha comentado anteriormente, su uso directo en clínica se ve muy limitado debido a los graves y variados efectos tóxicos relacionados con su naturaleza pleiotrópica, tal como ocurre con la interleucina 2 (IL-2), empleada en clínica como **aldesleucina** (Proleukin®) para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales. Entre ellos, destacan por su frecuencia la anemia, la trombocitopenia, trastornos cardiovasculares como arritmias e hipotensión, trastornos gastrointestinales y nefrotoxicidad (AEMPS, 2020).

El empleo de virus oncolíticos es otra estrategia empleada a la que se recurre, todavía con menor frecuencia que en los casos anteriores, en la inmunoterapia antineoplásica. La oncolisis puede ser una propiedad natural del virus, como ocurre con algunos *Reovirus*, o una consecuencia de la manipulación del genoma viral, para lo que suelen utilizar habitualmente los *Adenovirus*.

En esta línea terapéutica, **talimogén laherparepvec** (Imlygic®; T-VEC) es una variante del virus del *Herpes simplex* de tipo 1 (HSV-1) genéticamente modificada, que fue autorizado en los Estados Unidos (FDA) y la Unión Europea (EMA) en 2015 para tratar a adultos con melanoma que no resecable y que se ha extendido a otras partes del cuerpo (pero no a los huesos, los pulmones, el cerebro u otras vísceras). La cepa herpética fue modificada para replicarse selectivamente dentro de los tumores y producir, dentro de estos, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), provocando la muerte

de las células tumorales y la liberación de antígenos tumorales, lo que a su vez promueve una respuesta antitumoral inmunitaria sistémica y una respuesta de células T efectoras. En el ensayo clínico de fase 3 que condujo a su autorización en la Unión Europea (Andtbacka *et al.*, 2015) su eficacia se comparó con la administración de GM-CSF en pacientes con melanoma avanzado no resecable y metastásico, con resultados favorables en términos de supervivencia global (HR: 0,79; p= 0,051) y de tiempo hasta el fracaso terapéutico (8,2 meses vs. 2,9 meses; HR: 0,42). En una revisión sistemática y metaanálisis más reciente (Stahlie *et al.*, 2022) se observó una mayor tasa de respuesta completa (TRC) y de respuesta global (TRG) en pacientes en los estadios iniciales de metastatización (30% y 44%, respectivamente), frente a los estadios más avanzados (TRC: 4%; TRG: 9%). Aunque autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), este fármaco no se encuentra comercializado en España.

El uso de **vacunas frente al cáncer** es también una estrategia relativamente reciente. Estas vacunas son capaces de estimular o restaurar la capacidad del sistema inmunitario para prevenir, detectar y eliminar células tumorales. Se pueden distinguir dos grandes tipos de vacunas anticancerosas:

- Vacunas **preventivas (profilácticas)**. Dirigidas a activar el sistema inmunitario para que destruya a agentes biológicos (principalmente virus) que están estrechamente relacionados con la inducción de determinados tipos de cáncer, como ocurre con determinados genotipos del virus de papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello de útero. Por tanto, son vacunas que se administran a personas sanas, antes de que desarrollen cáncer.

- Vacunas **terapéuticas**. Dirigidas a potenciar la respuesta inmune frente a determinadas formas de cáncer. Generalmente, están concebidas para que activen las células T citotóxicas y para dirigir las a que reconozcan y actúen contra tipos específicos de cáncer o para inducir la producción de anticuerpos que se unan a las moléculas en la superficie (antígenos) de las células cancerosas.

Entre las vacunas preventivas, destacan las vacunas bivalente (Cervarix®) y nonavalente (Gardasil 9®) frente al virus del papiloma humano (VPH). Los ensayos clínicos conducentes a la aprobación de la vacuna bivalente, que enrolaron a más de 14.000 mujeres de 15 a 25 años *naïve* para los dos genotipos incluidos (seronegativas y negativas para ADN viral al inicio), probaron que esta vacuna tiene una eficacia profiláctica frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18 que alcanza el 94,9% para lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales de grado 2 (CIN2) y el 91,7% para lesiones intraepiteliales de grado 3 (CIN3). En el análisis por acumulación de eventos, la protección fue del 92,9% y del 80%, respectivamente. Esa eficacia se mantuvo en niveles elevados (93-94%) frente a la infección persistente a 6 y 12 meses.

La adición de los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58 en la vacuna nonavalente amplía la protección frente a los tipos de VPH que causan aproximadamente el 90% de los cánceres cervicales y más del 95% de los casos de adenocarcinoma *in situ* (Fernández Moriano, 2022).

Actualmente, la vacunación frente a este virus se encuentra incluida en el Calendario Común de Vacunación a lo largo de toda la vida recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Entre el 60% y el 80% de los cánceres cervicales en todo el mundo están asociados con dos tipos de VPH de alto riesgo (16 y 18) y el resto mayoritariamente a los tipos 32 y 51; por su parte, casi el 90% de las verrugas genitales están asociadas con dos tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico (6 y 11). Los factores de riesgo asociados con la infección por VPH son una edad temprana en el primer coito y un mayor número de parejas sexuales. Alrededor del 75% de las mujeres sexualmente activas desarrollan una infección por el VPH, más frecuentemente poco después de su debut sexual, aunque la mayoría de estas infecciones (hasta un 90%) desaparecen espontáneamente por acción del sistema inmunitario. La minoría restante puede progresar desde la infección aguda hasta el cáncer de cuello uterino, un proceso que requiere habitualmente varias décadas y pasa por estadios interme-

dios: cáncer *in situ* y neoplasias cervicales intraepiteliales de creciente gravedad, aunque es posible una regresión espontánea de las lesiones en cualquier nivel (Cuéllar, 2018).

En cuanto a las vacunas terapéuticas, las más estudiadas hasta la fecha son las de **células dendríticas**. El procedimiento de desarrollo consiste en la extracción de células progenitoras de células dendríticas del paciente (a partir de muestras tumorales o por leucoféresis⁶) para posteriormente inducir *in vitro* su diferenciación y proliferación, activando su carga antigénica específica, y después volver a administrarlas al paciente. Existen diferentes procedimientos de diferenciación, activación y dirección de la especificidad de la respuesta inmunitaria, lo que determina una amplia diversidad en los resultados. En Europa estuvo aprobada una vacuna basada en esta tecnología, cuyo principio activo era si-puleucel T, consistente en células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con un estimulador de las colonias de granulocitos y monocitos (Provenge®). Sin embargo, fue retirada a petición del titular de la autorización de comercialización por motivos comerciales.

Entre los estudios más recientes y avanzados de vacunas de células dendríticas en oncología se encuentra un ensayo de fase 3 doble ciego en 331 pacientes con glioblastoma, un tipo de tumor cerebral de muy mal pronóstico, con una supervivencia a 5 años tras el diagnóstico que se sitúa en torno al 5%. Los resultados de este estudio (Liau *et al.*, 2023) indican que la adición de la vacuna terapéutica a temozolomida, considerado el tratamiento estándar, incrementó la tasa de supervivencia a 5 años del 5,7% al 13,0% en los pacientes de nuevo diagnóstico. En los pacientes con recidivas, la supervivencia media fue de 13,2 meses en los pacientes a los que se administró la vacuna vs. 7,8 meses en el grupo de control ($p < 0,001$). A pesar de que uno de los aspectos destacados de este tipo

de tratamientos es su perfil de seguridad, fundamentalmente en cuanto respecta al riesgo de activación generalizada del sistema inmunitario, durante este ensayo no se produjeron casos de reacciones autoinmunes ni de *síndrome de liberación de citocinas* asociados a la administración de la vacuna.

Inmunoterapia antialérgica

Las **alergias**, por otro lado, son también procesos susceptibles de ser abordados mediante la inmunoterapia. La alergia pertenece a las llamadas reacciones de hipersensibilidad, que son respuestas inmunitarias nocivas capaces de producir lesiones en los tejidos y que pueden provocar enfermedades graves. El término hipersensibilidad hace referencia precisamente a la excesiva respuesta frente a antígenos ambientales, habitualmente no patógenos, que causan inflamación tisular y malfuncionamiento orgánico. La inmunoterapia frente a pacientes alérgicos buscará, por tanto, la hiposensibilización progresiva del paciente.

La inmunoterapia a través de **alérgenos desensibilizantes** es la única estrategia capaz de modificar el curso natural de los procesos alérgicos. Un tratamiento durante 3-5 años consistente en la administración, a dosis progresivamente crecientes y en intervalos regulares de tiempo, de un extracto del alérgeno – o mezcla de alérgenos– responsable de la enfermedad (identificado tras un diagnóstico adecuado) consigue por lo general inducir la tolerancia necesaria a los alérgenos implicados para controlar la respuesta inflamatoria alérgica: disminuye el nivel de sensibilización y consigue suprimir al menos parcialmente los síntomas que ésta causa. Además, evita que la persona afectada aumente su capacidad de respuesta alérgica, sensibilizándose a nuevos alérgenos o progresando a asma bronquial u otras complicaciones.

Los extractos alérgicos son mezclas de proteínas que se preparan de forma individualizada para cada paciente concreto según su alergia. Se obtienen incubando la materia prima natural (por ejemplo, ácaros del polvo doméstico, pólenes, hongos como *Alternaria* y *Cladosporium*, epitelio de gato, etc.) en tam-

⁶ La leucoféresis es el procedimiento mediante el cual los glóbulos blancos se separan del resto de los componentes de una muestra sanguínea. Puede utilizarse con distintos propósitos, como el aislamiento de un tipo concreto de célula, como ocurre en la obtención de vacunas basadas en células dendríticas.

pones acuosos, con el fin de reproducir las condiciones en que dicha materia prima interacciona con las mucosas del organismo. La mezcla se purifica mediante filtración y diálisis y posteriormente se comprueba la presencia de todos aquellos alérgenos que se consideran relevantes y que deben encontrarse en los diferentes extractos para que sean útiles en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas.

Los principales biomarcadores para determinar la eficacia clínica de este tipo de inmunoterapia son la inmunoglobulina E (IgE) y algunas subclases de IgG (IgG1 e IgG4, principalmente). La detección de IgE puede realizarse en ocasiones a través de métodos escasamente invasivos utilizando hisopos que se introducen en la nariz y que permiten obtener una muestra (Alvaro-Lozano *et al.*, 2020).

Para este tipo de terapias se utilizan actualmente dos **vías de administración**, aunque los mecanismos inmunológicos que intervienen son similares en ambos casos; la elección dependerá de múltiples factores, como la eficacia demostrada en cada caso para cada alérgeno o la duración prevista del tratamiento. Por un lado, la administración **subcutánea** del extracto en dosis crecientes es la modalidad estándar, en una pauta preestablecida (fase de iniciación) –generalmente semanal– hasta llegar a la dosis máxima o de mantenimiento, que se repite de forma mensual (fase de mantenimiento); es la preferida para las conocidas como “vacunas individualizadas”. La vía subcutánea tiene como principales inconvenientes: las molestias locales originadas por la inyección (prurito, eritema, edema), la incomodidad que supone acudir periódicamente a un centro médico para recibir el tratamiento, y el riesgo de reacciones adversas graves, tales como rinitis, asma, urticaria, y hasta de shock anafiláctico, que obligan a interrumpir el tratamiento.

Como solución a estos problemas se han desarrollado productos de administración por vía **sublingual**. En España están autorizados tres medicamentos: extractos estandarizado de varias plantas gramíneas (Oralair®) o de solo una de ellas –*Phleum pratense*– (Gra-zax®), indicados en el tratamiento de la rinitis

y la conjuntivitis inducidas por polen de gramíneas en pacientes adultos con síntomas clínicamente relevantes y diagnosticados mediante prueba cutánea de *prick*⁷ positiva y/o test de IgE específica a polen de gramíneas; y otro más reciente, Acarizax®, un extracto estandarizado de los ácaros del polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae* en forma de liofilizado oral que se debe colocar debajo de la lengua y que está indicado en adultos diagnosticados por historia clínica y prueba positiva de sensibilización a los mismos, que presenten rinitis alérgica y/o asma alérgico. Por esta vía de administración pueden aparecer reacciones adversas locales (prurito bucal o bucolabial, sensación de ardor bucolabial, edema labial o sublingual y efectos gastrointestinales), pero suelen ser leves y autolimitadas, y no obligan a modificar la pauta de administración; las reacciones sistémicas son poco frecuentes y consisten en la reaparición de los síntomas del proceso alérgico o en urticaria (Mesa *et al.*, 2021).

Inmunoterapia antiinfecciosa

La **inmunoterapia de las enfermedades infecciosas**, por otra parte, se ha fundamentado en buena medida en el uso de vacunas, especialmente en enfermedades causadas por virus y bacterias, pero también por parásitos. La investigación actualmente se centra en terapias avanzadas como la terapia celular y en el posible empleo de anticuerpos monoclonales (Ramamurthy *et al.*, 2020), aunque en la práctica los resultados en estos campos son todavía muy preliminares.

Los avances más recientes en el ámbito de la inmunoterapia antiinfecciosa han consistido en la introducción de vacunas de ARN mensajero (ARNm) frente al SARS-CoV-2, que con-

⁷ La prueba *prick* o prueba de punción se emplea para investigar la alergia mediada por la IgE (reacción de hipersensibilidad inmediata). Consiste en disponer una gota de extracto del alérgeno a evaluar en la cara anterior del antebrazo, y hacer una ligera punción con una lanceta a través de la gota del extracto y la capa más externa de la piel (epidermis). Así se permite que el extracto penetre y contacte directamente con los mastocitos. Por lo general, las pruebas *prick* son suficientes para detectar la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, si bien en la actualidad se tiende a hacer estudio de bioquímica sanguínea (medida de niveles de IgE específicas) para el diagnóstico de alergias.

tienen ARNm sintético que guía la producción de un antígeno (en este caso, la proteína de la espícula del virus) en las células y permitirá el establecimiento de una respuesta inmune. La amplificación intracelular de los transcritos de ARNm permite la expresión de grandes cantidades de antígeno utilizando dosis muy reducidas de ARNm (Chaudhary *et al*, 2021). Este tipo de vacunas han constituido una de las principales vías de inmunización de la población a nivel internacional frente a la COVID-19.

El incremento de resistencias antibacterianas también ha estimulado la investigación en

torno a nuevas aproximaciones de tratamiento que permitan erradicar infecciones multi-resistentes. Por ejemplo, actualmente están en marcha distintos ensayos clínicos que estudian la eficacia y seguridad de diversos anticuerpos monoclonales en infecciones severas por *Staphylococcus aureus*, con resultados todavía preliminares pero que indican potencial neutralizante en algunos casos frente a infecciones del tracto respiratorio superior (Ruzin *et al*, 2018) y también en caso de neumonía e infección del tracto urinario (François *et al*, 2018).

PERSPECTIVAS DE FUTURO EN LA INMUNOTERAPIA

El desarrollo de las distintas aplicaciones terapéuticas de la inmunoterapia ha supuesto ya una revolución en el campo de la medicina, a pesar de que muchos de los procesos que abarca esta disciplina tienen un potencial de progreso y perfeccionamiento técnico todavía por implementar.

Por motivo de la gravedad de la enfermedad, es innegable que el potencial terapéutico más esperanzador de la inmunoterapia se ha concentrado en el ámbito de la **oncología**. Prueba de ello es el amplio número de estudios clínicos actualmente en curso. Considerando únicamente aquellos dedicados a la investigación de dianas de PD-1 o PD-L1, están en marcha actualmente más de 5500 estudios, de acuerdo a los datos del *Cancer Research Institute*⁸, incluyendo tratamientos combinados que se dirigen a aproximadamente 300 dianas o vías de señalización diferentes. La investigación respecto a nuevas dianas y vías específicas, así como de biomarcadores que permitan avanzar el diagnóstico y establecer pronósticos y estrategias terapéuticas individualizadas, se considera uno de los grandes retos en el futuro de la inmunoterapia (Ventola, 2017). Las terapias individualizadas, fundamentadas en los avances de la genómica y la proteómica, son un área de creciente interés, que ha conocido importantes avances en los últimos años en buena medida gracias a los positivos resultados cosechados por las vacunas de ARNm destinadas a la prevención de la COVID-19.

En este sentido, recientemente se han hecho públicos los resultados de un estudio en marcha de fase 2b aleatorizado en el que se analizó la eficacia de la adición de una **vacuna de ARNm personalizada** al tratamiento con pembrolizumab en pacientes con melanoma en estadio avanzado (III/IV), en términos de supervivencia libre de recidivas. Los resultados, divulgados en una nota de prensa⁹, indi-

can una reducción del riesgo de recidiva o muerte del 44% (HR: 0,56; p= 0,027) en comparación con pembrolizumab en monoterapia. La vacuna consiste en ARNm sintético que codifica para 34 neoantígenos¹⁰ expresados por las células tumorales del paciente y su administración tiene el objetivo de desencadenar una respuesta inmunitaria específica con células T frente a las células tumorales.

Las **terapias con células CAR-T** son otra estrategia terapéutica cuyo potencial está actualmente en pleno desarrollo. La utilidad de esta terapia en cáncer, especialmente en tumores sanguíneos, se ve respaldada por esperanzadores resultados de eficacia. No obstante, en la práctica clínica habitual su utilidad se ve limitada por factores como su elevado coste o la posibilidad de eventos adversos graves derivados de la inmunogenicidad asociada al uso de células distintas a las del propio paciente (alógenas). Con el objetivo de reducir las reacciones de rechazo frente a las células infundidas, se ha planteado una estrategia que consiste en la eliminación de la cadena α del receptor de las células T alógenas con el fin de prevenir la *enfermedad de injerto contra huésped* (EICH) utilizando para ello la tecnología *CRISPR-Cas9*. De este modo, se podrían conseguir células potencialmente universales, lo que reduciría su coste y los tiempos de obtención del cultivo celular. Esta posibilidad se ha analizado (Ottaviano *et al.*, 2022) en un estudio de fase 1 abierto, con una muestra reducida (N= 6) de niños con leucemia linfoblástica aguda de precursores B CD19+ recidivante o refractaria al resto de tratamientos. Se trata, por tanto, de una población altamente pretratada y para la que no existían alternativas terapéuticas. Tras la infusión de las células, se observó expansión celular del clon T en 4 de los 6 pacientes, que posteriormente se sometieron a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. De esos 4

⁸ Datos disponibles en:

<https://www.cancerresearch.org/es/media-room/2022/pd1-pdl1-clinical-trials-combo-mono>.

⁹ La nota de prensa puede consultarse en: <https://www.merck.com/news/moderna-and-merck-announce->

[mrna-4157-v940-an-investigational-personalized-mrna-cancer-vaccine-in-combination-with-keytruda-pembrolizumab-met-primary-efficacy-endpoint-in-phase-2b-keynote-94/](https://www.merck.com/news/moderna-and-merck-announce-mrna-4157-v940-an-investigational-personalized-mrna-cancer-vaccine-in-combination-with-keytruda-pembrolizumab-met-primary-efficacy-endpoint-in-phase-2b-keynote-94/).

¹⁰ Los neoantígenos o antígenos tumorales específicos son el resultado de mutaciones somáticas específicas en las células tumorales, por lo que únicamente se expresan en estas células.

pacientes, en 2 se observó remisión completa de la leucemia tras 18 meses de seguimiento, mientras que otros 2 pacientes recayeron en la enfermedad. Se observó un caso de EICH cutánea que se resolvió con tratamiento.

No obstante, las posibilidades de la terapia CAR-T no se limitan al campo oncológico. Ejemplo de ello es la publicación de un estudio en el que esta terapia se aplicó a 5 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) refractario al tratamiento con inmunosupresores. Tras la infusión de las células T, previamente sometidas a un proceso transducción con un vector lentiviral para introducir en ellas un CAR anti-CD19, en estos pacientes se observó expansión del clon asociada a una mejora de los síntomas y a una normalización de los parámetros bioquímicos, con una remisión sostenida durante un periodo de seguimiento de 17 meses (Mackensen *et al.*, 2022).

En relación con esta terapia se hallan otras opciones que cuentan con un menor grado de desarrollo pero que actualmente están recibiendo una amplia atención, como la terapia basada en células CAR-NK, que teóricamente cuentan con algunas ventajas respecto a las células CAR-T como la citotoxicidad independiente del antígeno y una mayor superviven-

cia *in vivo* (Mishra *et al.*, 2022), aunque por ahora no existe ninguna terapia aprobada basada en células CAR-NK.

Por otro lado, se están estudiando diferentes diseños de anticuerpos biespecíficos, cuyo objetivo es combinar las especificidades de al menos dos anticuerpos para que reconozcan de manera simultánea diferentes antígenos. A pesar de que en España no se encuentra comercializado ningún fármaco de este tipo, actualmente hay dos medicamentos autorizados en la Unión Europea consistentes en este tipo de anticuerpos (Tabla 6).

Tabla 6. Anticuerpos biespecíficos autorizados por la Comisión Europea.

Principio activo	Medicamento®	Dianas	Indicación
Blinatumomab	Blinicyto	CD3 y CD19	Leucemia linfoblástica aguda
Amivantamab	Rybrevant	Receptores de EGF y MET	Cáncer de pulmón no microcítico

EGF: factor de crecimiento epidérmico; MET: transición mesenquimal-epitelial.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Los farmacéuticos, especialmente aquellos cuya carrera profesional se desarrolla en el ámbito de la investigación o en la farmacia hospitalaria, son una parte esencial del desarrollo y la aplicación práctica de los nuevos tratamientos basados en la inmunoterapia.

A nivel de investigación básica, los farmacéuticos que se desempeñan en el ámbito de la docencia y la investigación están capacitados y familiarizados con la identificación y aislamiento de principios activos de distintas fuentes, incluyendo la biotecnología, así como con los estudios farmacológicos a diferentes escalas.

En el área de la investigación clínica, los farmacéuticos especialistas participan con frecuencia como figuras relevantes en el desarrollo de ensayos clínicos desde la farmacia hospitalaria, ya que el investigador principal delega por lo general las tareas relacionadas con la gestión de los medicamentos en investigación, siendo los farmacéuticos los encargados de la recepción, custodia y preparación de los mismos. Entre sus tareas se encuentran las de registrar todos los movimientos del producto en investigación, su entrada, dispensación, devolución o gestión de los restos/residuos, incluyendo su posible destrucción.

Además del papel en la investigación, el **farmacéutico hospitalario** desempeña una función clave en la optimización del tratamiento, de gran relevancia si se tienen en cuenta los posibles eventos adversos asociados al tratamiento con agentes inmunoterapéuticos. La gran variedad de terapias que se encuentran en investigación obligan al farmacéutico hospitalario a una constante necesidad de reciclaje formativo con el objetivo de mantenerse actualizado en el perfil farmacológico de estos novedosos tratamientos.

La selección de un medicamento de inmunoterapia deberá someterse a la evaluación por la Comisión de Farmacia y Terapéutica con el objetivo de garantizar su calidad, seguridad, eficacia y eficiencia. Una vez seleccionado un medicamento y realizada su adquisición por parte del servicio de farmacia hospitalaria, deberá garantizarse su adecuada recepción y almacenamiento, teniendo en cuenta que muchos de estos tratamientos presentan características especiales de conservación. Por ejemplo, las terapias CAR-T tisagenlecleucel o axicabtagén ciloleucel se deben conservar en un contenedor criogénico de nitrógeno a -120°C o -150°C , respectivamente.

A pesar de que la gran mayoría de los nuevos medicamentos aprobados en el campo de la inmunoterapia son de dispensación o uso hospitalario, la farmacia comunitaria cumple con una importante función de seguimiento de estos pacientes. En la mayor parte de los casos se tratará, probablemente, de pacientes sometidos a algún grado de inmunosupresión,

bien por acción directa de un agente inmunoterapéutico o bien como consecuencia de un tratamiento concomitante, por ejemplo en el marco terapias antineoplásicas, de enfermedades autoinmunes o de la prevención del rechazo al trasplante de órgano sólido.

Dada la capilaridad de la red de más de 22 000 farmacias con las que cuenta España, en las que trabajan más de 50 000 farmacéuticos, resulta fundamental contar con su colaboración en la provisión de educación sanitaria y en los procesos de seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia.

En lo que respecta a la **educación sanitaria**, se debe hacer hincapié en las medidas útiles para prevenir complicaciones derivadas de la inmunosupresión, a fin de minimizar los factores de riesgo que puedan facilitar el desarrollo de infecciones o la aparición de tumores. Por ejemplo, se aconsejará llevar una vida saludable y físicamente activa (previniendo el sedentarismo y la obesidad), dieta variada y equilibrada, evitar el tabaco u otras sustancias tóxicas (alcohol, drogas...) y la exposición solar excesiva o sin protección o el uso de mascarillas quirúrgicas o FFP2 en contextos de aglomeración.

El **seguimiento farmacoterapéutico** de los pacientes debe incluir el registro y comunicación de los eventos adversos observados y la posibilidad de interacción tanto con el resto de los tratamientos como con otros productos (por ejemplo, complementos alimenticios o plantas medicinales) utilizados por el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Ficha técnica de Nucala® (mepolizumab). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043001/FT_1151043001.html.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Ficha técnica de Proleukin® (aldesleucina). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62287/FT_62287.html.
- **Agencia Europea de Medicamentos (EMA)**. Bimervax®: Product Information. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimervax-epar-product-information_en.pdf.
- **Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S et al**. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 25(Suppl 25): 1-101. DOI: 10.1111/pai.13189. PMID: 32436290.
- **Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J et al**. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33(25): 2780-8. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3377.
- **Caballero Portero P, Fernández Moriano C**. Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) y Sacituzumab govitecán (Trodelvy®) en cáncer de mama. *Panorama Actual Med*. 2023; 47(460): 52-63.
- **Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA**. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov*. 2021; 20(11): 817-38. DOI: 10.1038/s41573-021-00283-5.
- **Cuéllar Rodríguez S**. Perspectivas de la inmunoterapia del cáncer. *Panorama Actual Med* 2018; 42(412): 273-303.
- **Delgado J, Ortiz-Maldonado V**. Complicaciones de la terapia celular CAR-T. En: *Terapia celular con linfocitos CAR-T: presente y futuro*. Sant Just Desvern: Medical Media SCP; 2020. p. 57-88.
- **Fernández Moriano C**. La infección por papilomavirus y su prevención. *Panorama Actual Med*. 2022; 46(451): 151-72.
- **François B, Mercier E, Gonzalez C, Asehnoune K, Nseir S, Fiancette M et al**. Safety and tolerability of a single administration of AR-301, a human monoclonal antibody, in ICU patients with severe pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*: first-in-human trial. *Intensive Care Med*. 2018; 44(11): 1787-96. DOI: 10.1007/s00134-018-5229-2.
- **Liau LM, Ashkan K, Brem S, Campian JL, Trusheim JE, Iwamoto FM et al**. Association of Autologous Tumor Lysate-Loaded Dendritic Cell Vaccination With Extension of Survival Among Patients With Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma: A Phase 3 Prospective Externally Controlled Cohort Trial. *JAMA Oncol*. 2022. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.5370.
- **Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M et al**. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2022; 28: 2124-32. DOI: 10.1038/s41591-022-02017-5.
- **Mesa del Castillo M, Martínez-Cañavate AM, Tortajada-Girbés M**. Inmunoterapia específica con alérgenos inhalantes en alergia respiratoria. *Protoc diagn ter pediátr*. 2019; 2: 87-102.
- **Ministerio de Sanidad (MS)**. Calendario Común de Vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado para el año 2023. 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf.
- **Mishra AK, Ali A, Dutta S, Banday S, Malonia SK**. Emerging Trends in Immunotherapy for Cancer. *Diseases*. 2022; 10(3): 60. DOI: 10.3390/diseases10030060.
- **Murphy K, Weaver K**. *Janeway's Immunobiology*. 2016. 9ª ed. Garland Science: Nueva York.
- **Muthukutty P, Woo HY, Ragothaman M, Yoo SY**. Recent Advances in Cancer Immunotherapy Delivery Modalities. *Pharmaceutics*. 2023; 15(2): 504. DOI: 10.3390/pharmaceutics15020504.
- **Ottaviano G, Georgiadis C, Gkazi SA, Syed F, Zhan H, Etuk A et al**. TT52 CRISPR-CAR group. Phase 1 clinical trial of CRISPR-engineered CAR19 universal T cells for treatment of children with refractory B cell leukemia. *Sci Transl Med*. 2022; 14(668): eabq3010. DOI: 10.1126/scitranslmed.abq3010.
- **Pérez-Ruiz E, Melero I, Kopecka J, Sarmiento-Ribeiro AB, García-Aranda M, De Las Rivas J**. Cancer immunotherapy resistance based on immune checkpoints inhibitors: Targets, biomarkers, and remedies. *Drug Resist Updat*. 2020; 53: 100718. DOI: 10.1016/j.drug.2020.100718.
- **Ramamurthy D, Nundalall T, Cingo S, Mungra N, Karaan M, Naran K et al**. Recent advances in immunotherapies against infectious diseases. *Immunother Adv*. 2020; 1(1): ltaa007. DOI: 10.1093/immadv/ltaa007.
- **Ruzin A, Wu Y, Yu L, Yu XQ, Tabor DE, Mok H et al**. Characterisation of anti-alpha toxin antibody levels and colonisation status after administration of an investigational human monoclonal antibody, MEDI4893, against *Staphylococcus aureus* alpha toxin. *Clin Transl Immunology*. 2018; 7(1): e1009. DOI: 10.1002/cti2.1009.
- **Salles G, Schuster SJ, Dreyling M, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PEM et al**. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv*. 2022; 6(22): 5835-43. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008150.
- **Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H et al**. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021; 22(10): 1403-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2.

- **Stahlie EHA, Mulder EEAP, Reijers S, Balduzzi S, Zuur CL, Klop WMC et al.** Single agent Talimogene Laherparepvec for stage IIIB-IVM1c melanoma patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022; 175: 103705. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103705.
- **Villaescusa Castillo L, Zaragoza Arnáez C, Zaragoza García F.** Definición y aspectos diferenciales de los fármacos biológicos. En: *Medicamentos biológicos. Innovadores y biosimilares.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 1-19.
- **Ventola CL.** Cancer Immunotherapy, Part 3: Challenges and Future Trends. *P T.* 2017; 42(8): 514-21.