

DOI: 10.26820/recimundo/5.(1).enero.2021.99-109

URL: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/988>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIMUNDO

ISSN: 2588-073X

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de Revisión

CÓDIGO UNESCO: 3205 Medicina Interna

PAGINAS: 99-109



Inmunoterapia en hematología: avances y novedad

Immunotherapy in hematology: advances and novelty

Imunoterapia em hematologia: avanços e novidade

Henry Willan Sacoto Carranza¹; Verónica Deniss Intriago Cevallos²;
Wilfrido Alejandro Suarez Loo³; Jessica Marlene Gallegos Saucedo⁴

RECIBIDO: 28/11/2020 **ACEPTADO:** 06/12/2020 **PUBLICADO:** 31/01/2021

1. Médico Cirujano de la Universidad Técnica de Manabí; Investigador Independiente; Portoviejo, Ecuador; henry20sacoto@hotmail.com;  <https://orcid.org/0000-0002-7098-1946>
2. Médico de la Universidad de Guayaquil; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; draintriago@live.com;  <https://orcid.org/0000-0001-8244-4286>
3. Médico de la Universidad de Guayaquil; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; alejandrosuarez98@hotmail.com;  <https://orcid.org/0000-0002-8571-7814>
4. Médico de la Universidad de Guayaquil; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; jegallegossa@gmail.com;  <https://orcid.org/0000-0002-6477-2195>

CORRESPONDENCIA

Henry Willan Sacoto Carranza
henry20sacoto@hotmail.com

Portoviejo, Ecuador

RESUMEN

Las enfermedades hematológicas, como su nombre lo indica, son enfermedades de la sangre, que generalmente han sido combatidas con quimioterapia, terapias combinadas y trasplantes de medula ósea, en el caso de las leucemias mieloide aguda, entre otras. Sin embargo la evolución de la medicina en el estudio de nuevos tratamientos para el combate de las enfermedades hematológicas ha traído la introducción de la inmunoterapia como uno de los avances para el combate del mismo. En este caso no es más que la modificación genética de elementos claves del organismo para la destrucción de las células cancerígenas. La metodología de la investigación, es una revisión bibliográfica, apoyada en medios electrónicos como fuente primaria de la obtención de la información. Los últimos avances efectivos y prometedores para algunas enfermedades hematológicas como la leucemia linfoblástica aguda de precursores B en niños y adultos jóvenes y del linfoma difuso de células grandes B del adulto, gracias a la aprobación de tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel fármacos creados por medio de la manipulación de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T). Sin embargo no hay que dejar de tomar en cuenta los puntos de control inmunitario y sus inhibidores (ICIS) como el Ipilimumab y el Pembrolizumab para el combate de neoplasias ginecológicas, aprobados desde hace algunos años y otros en estudios.

Palabras clave: Inhibidores, Cáncer, Inmunoterapia, Hematológicas, Leucemia.

ABSTRACT

Hematological diseases, as their name indicates, are diseases of the blood, which have generally been combated with chemotherapy, combined therapies and bone marrow transplants, in the case of acute myeloid leukemias, among others. However, the evolution of medicine in the study of new treatments to combat hematological diseases has brought the introduction of immunotherapy as one of the advances in the fight against cancer. In this case, it is nothing more than the genetic modification of key elements of the organism for the destruction of cancer cells. The research methodology is a bibliographic review, supported by electronic media as the primary source for obtaining information. The latest promising and effective advances for some hematologic diseases such as B-precursor acute lymphoblastic leukemia in children and young adults and adult diffuse large B-cell lymphoma, thanks to the approval of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel drugs created by manipulation chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells. However, we must not fail to take into account the immune checkpoints and their inhibitors (ICIS) such as Ipilimumab and Pembrolizumab for the combat of gynecological neoplasms, approved for some years and others in studies.

Keywords: Inhibitors, Cancer, Immunotherapy, Hematologic, Leukemia.

RESUMO

As doenças hematológicas, como seu nome indica, são doenças do sangue, que geralmente têm sido combatidas com quimioterapia, terapias combinadas e transplantes de medula óssea, no caso de leucemias mielóides agudas, entre outras. No entanto, a evolução da medicina no estudo de novos tratamentos para combater doenças hematológicas trouxe a introdução da imunoterapia como um dos avanços na luta contra o câncer. Neste caso, nada mais é do que a modificação genética de elementos-chave do organismo para a destruição de células cancerígenas. A metodologia de pesquisa é uma revisão bibliográfica, apoiada por meios eletrônicos como a principal fonte para a obtenção de informações. Os últimos avanços promissores e eficazes para algumas doenças hematológicas, como a leucemia linfoblástica aguda B-precursora em crianças e adultos jovens e o linfoma de grandes células B difuso em adultos, graças à aprovação dos medicamentos tisagenlecleucel e axicabtagene ciloleucel criados pela manipulação de células quiméricas do receptor de antígeno T (CAR-T). Entretanto, não podemos deixar de levar em conta os pontos de verificação imunológica e seus inibidores (ICIS), como o Ipilimumab e o Pembrolizumab para o combate às neoplasias ginecológicas, aprovados há alguns anos e outros em estudos.

Palavras-chave: Inibidores, Câncer, Imunoterapia, Hematológicos, Leucemia.

Introducción

El término “hematología” proviene del griego “hema”, que significa “sangre”, y “logia” que significa “estudio”, por lo que esta especialidad médica, se dedica al “estudio de la etiología, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y prevención de las enfermedades de la sangre y órganos hemolinfoproducentes”, es decir, tanto los que son productores de sangre como los que producen la linfa, dos elementos que a su vez, se relacionan directamente uno con el otro (Martínez Pacheco, 2018, pág. 9).

La función básica del sistema inmune en los humanos incluye la generación de respuestas a diferentes tipos de organismos, como las bacterias y los virus. Las sumas de todas estas respuestas representan el repertorio del sistema inmune el cual puede analizarse en términos de los dos tipos básicos de respuesta: la humoral, que implica la activación de los linfocitos B, con la consiguiente formación de anticuerpos y la celular, que incluye la activación y las respuestas efectoras de citotoxicidad específica, que resultan en la destrucción de las células blancas por el linfocito T citotóxico. La activación de los dos tipos de células T y B depende de la acción de otro linfocito T, el T cooperador. Por lo general el linfocito T cooperador se activa al fijar varios determinantes antigénicos presentes sobre las células presentadoras de antígenos, como los macrófagos, los que inician una respuesta inmune normal (Rugama Castillo, Luna Valdivia, & Balladarez Munguía, 2017, pág. 1).

Los científicos tuvieron la idea de manipular el sistema inmunitario para que éste ataque al cáncer hace más de 100 años. Sin embargo, lograr que el sistema inmunitario hiciera eso fue un proceso lleno de desafíos y contratiempos. Antes de que se pudiera administrar una inmunoterapia de forma segura y eficaz a los pacientes, la comunidad médica debía lograr una comprensión más profunda tanto de la biología del cán-

cer como del sistema inmunitario. Como sabemos la respuesta inmune consta de dos componentes principalmente: La inmunidad innata e inmunidad adaptativa, ambas se relacionan de forma obligatoria para que el sistema inmunológico funcione correctamente (Iglesias Carrasco, 2020).

GENES IMPLICADOS EN LA FORMACIÓN DEL CÁNCER			
	Función normal de los genes	Ejemplos de productos génicos	Efecto de la mutación
Protooncogenes (dominante)	Promueven la supervivencia o la proliferación	Proteínas antiapoptóticas, factores de transcripción, componentes de vías de señalización y transducción de señales de proliferación	Ganancia de función, permiten la proliferación y supervivencia no reguladas
Genes supresores de tumores (recesivo)	Inhiben la supervivencia de la célula o la proliferación	Proteínas que promueven la apoptosis, proteínas que actúan en los puntos de control del ciclo celular. Ej. p53 (mutación presente en más del 50 % de los cánceres)	Pérdida de función, permiten la proliferación y supervivencia no reguladas
Genes cuidadores (recesivo)	Reparan o previenen el daño en el DNA	Enzimas de reparación del DNA	Pérdida de función, permiten la acumulación de mutaciones

Figura 1. Genes implicados en la formación del cáncer

Fuente: (Zambrano Croche, 2018).

Si bien es cierto, el cáncer es un tipo de enfermedad que genera altas tasas de mortalidad a nivel mundial, la inmunoterapia ha servido como tratamiento de vanguardia y líder en el desarrollo de investigaciones y terapias que brindan un panorama muy asertivo, sólido y natural que ofrece una visión amplia del potencial que promete la inmunoterapia en neoplasias hematológicas (García, Morán, Amores, & Avilés, 2020, pág. 104).

A nivel mundial las enfermedades no transmisibles tienen un gran peso en los fallecimientos. El cáncer se encuentra solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares como principal causa de muerte, siendo responsable de 1 de cada 6 muertes en el mundo. La incidencia de esta enfermedad está creciendo, esto se debe al aumento en la esperanza de vida, al crecimiento de la población y a distintos factores socioe-

conómicos que se encuentran detrás de distintos tipos de cáncer que sobre todo encontramos en los países desarrollados. En 2018 el número estimado de casos nuevos de enfermos de cáncer a nivel mundial fue de 18,1 millones y los fallecimientos de 9,6 millones. Según la base de datos GLOBOCAN, para el 2040 la incidencia será de 29.5 millones, y la mortalidad de 16.3 millones (Zambrano Croche, 2018, pág. 8).

Desde la introducción de la administración de la inmunoglobulina anti-D para profilaxis de la isoimmunización Rh del recién nacido, en madres Rh negativas, no ha existido ningún tratamiento inmunológico efectivo en Hematología hasta la aparición de los anticuerpos monoclonales, dirigidos contra epitopes de células tumorales (Besalduch, 2008, pág. 17).

Las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR T) son un nuevo tipo de tratamiento emergente clasificado entre las inmunoterapias de transferencia de células adoptivas, que en general consiste en extraer células del sistema inmune del paciente y modificarlas. Como su nombre lo indica, este tratamiento requiere de la extracción de sangre del paciente diagnosticado con alguna alteración neoplásica y la posterior separación de linfocitos T de esta. Luego se realiza la transferencia del gen que codifica para la construcción del antígeno quimérico al genoma del linfocito T. Este paso de información se realiza por medio de transfección con el uso de vectores virales, como adenovirus, lentivirus y retrovirus, o por medio de otros mecanismos como la electroporación, transposones o sistemas de edición de genes. Dicha incorporación genera una modificación del genoma de las células T que conduce a la expresión del receptor de antígeno quimérico en la superficie de la membrana (Martínez-Sánchez, Álvarez-Hernández, & Roldán-Isaza, 2018).

Metodología

La metodología de la investigación, es una revisión bibliográfica, apoyada en medios electrónicos como páginas web, artículos científicos, libros, entre otros. Que abordan el tema de estudio, de una manera simple y de gran ayuda a la hora de tomar los aspectos más relevantes que ayuden al desarrollo de la presente investigación.

Resultados

Células t con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)

De forma resumida se puede decir que la terapia CAR-T, es un tipo de inmunoterapia, en la que se le extraen al paciente sus linfocitos T para manipularlos genéticamente en el laboratorio, y así dotarlos con un CAR que va a reconocer a un TAA determinado. Después, se le infunden los linfocitos T modificados al paciente. El fármaco vivo, las células CAR-T, se unen a un TAA, y como ya hemos comentado anteriormente, se activan, proliferan, secretan citocinas y finalmente matan a las células cancerosas. (Zambrano Croche, 2018).

El primer paso en este tratamiento consiste en la evaluación de los pacientes para saber si esta terapia es la indicada, y si es segura en ellos. Algunas características que tienen que tener los pacientes son: poseer un cáncer que sea positivo para el antígeno al que se dirige CAR, tener un número suficiente de linfocitos que se puedan recolectar para fabricar las CAR-T, no tener una infección activa no controlada, no tener ciertas afecciones cardiovasculares, neurológicas o inmunológicas, y en general un buen estado funcional (Zambrano Croche, 2018).

El segundo paso es la extracción de los linfocitos T mediante un proceso denominado leucoaféresis, en el cual se debe recoger un número mínimo de células T CD3 +, este procedimiento puede durar entre 2-3 h, en

el caso de niños es más lento. La aféresis debe realizarse pasado más de 3 meses, en pacientes con alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), además tienen que dejar de tomar fármacos inmunosupresores, y no tener EICH. La quimioterapia, la L-asparaginasa, y los corticoides no deben tomarse, al menos durante las 2 semanas, 4 semanas y 72 horas (respectivamente) antes de la aféresis. El producto de aféresis se etiqueta, se crioconserva, y se almacena hasta su transporte al lugar de fabricación (Zambrano Croche, 2018).

En el tercer paso, ya en el centro de fabricación, las células T se activan. En esta etapa se quiere producir una expansión ex vivo de los linfocitos T, para ello se pueden utilizar diferentes estrategias como: utilización de APC como las células dendríticas, o activación de los linfocitos por medio de células presentadoras de antígeno artificiales (AAPC), también para dicha expansión se recurre a perlas magnéticas recubiertas de anticuerpos, o nanopérlas también cubiertas con anticuerpos o simplemente se activan mediante anticuerpos e interleuquinas (Zambrano Croche, 2018).

El cuarto paso se trataría de la manipulación genética de las células T, para introducirle el gen que exprese el CAR que se dirige a un TAA específico. Para la transferencia del gen CAR las 3 formas principales que existen son mediante: vectores retrovirales, vectores lentivirales, y el sistema transposición/transposasa (ej. sistema "sleeping beauty"). También se puede introducir el ARNm mediante electroporación, de esta forma la expresión del CAR es transitoria. La transducción viral es el método más usado y más eficaz para la expresión del CAR de forma permanente, empleándose más los vectores lentivirales, estos a diferencia de los retrovirales tienen menos probabilidad de ser oncogénicos (Zambrano Croche, 2018).

En el quinto paso se produce la expansión de las células T ya modificadas, es decir,

de las células CAR-T. La expansión se puede realizar en: matraces de cultivo celular (necesitan mucha mano de obra, lo que no es apropiado para una manufacturación a nivel industrial), bolsas de cultivo estáticas, biorreactores GE WAVE, biorreactores G-Rex, o utilizando el dispositivo CliniMACS Prodigy System. Luego, las células CAR-T se lavan, concentran, criopreservan y transportan al centro donde se las administrarán al paciente. En la producción es necesario realizar pruebas de control de calidad del producto, dichas pruebas se pueden encontrar explicadas en documentos elaborados por la FDA (Zambrano Croche, 2018).

El sexto paso consiste en la quimioterapia de linfodepleción que debe realizarse días antes de la infusión de las células CAR-T. Es recomendable tener el producto en el hospital antes de comenzar con esta quimioterapia de dosis bajas (suele ser con fludarabina y ciclofosfamida), pues si hubiese un retraso en el envío del fármaco vivo y el recuento de linfocitos fuese de más de 1000 células, habría que repetir la quimioterapia. Desde la aféresis hasta la llegada del producto pueden transcurrir unas 3 o 4 semanas. El objetivo de la linfodepleción es conseguir una mejor expansión y persistencia de las CAR-T, además de reducir la carga tumoral y así tener una eficacia mayor y una toxicidad menor. Durante el tiempo de espera de la terapia CAR-T, puede ser necesario una quimioterapia puente para controlar la enfermedad en caso de cáncer agresivo (Zambrano Croche, 2018).

En el séptimo paso se administra la infusión de las células CAR-T, antes de ello para evitar reacciones agudas por la infusión, se puede administrar paracetamol o difenhidramina u otro antihistamínico H1, pero no corticoides. Estas recomendaciones se recogen en la ficha técnica de los dos productos ya comercializados, de los cuales se hablará posteriormente. El paciente debe encontrarse en buen estado general, si no se retrasará la perfusión. La dosis de célu-

las infundidas varía según el protocolo. Se alcanzan unos niveles máximos de las células CAR-T a la primera o segunda semana después de la infusión. Se ha relacionado la expansión y la persistencia de estos linfocitos T modificados con la eficacia (Zambano Croche, 2018).

En la actualidad, la suma de ensayos clínicos a nivel mundial para la investigación de las terapias CAR-T en neoplasias hematológicas y tumores sólidos, asciende a más de 400. La mayoría de estos ensayos se llevan a cabo en EE. UU y China, también en Europa se realizan, pero en menor cantidad. Los pacientes que han sido tratados en Europa con esta terapia, la mayoría, el 95 %, lo han hecho a través de ensayos clínicos (Zambano Croche, 2018).

Las terapias CAR-T que más se han investigado, y que han tenido un mayor éxito en los ensayos clínicos, han sido aquellas que tratan neoplasias hematológicas, en concreto, los cánceres malignos de células B. La mayoría de los CAR que se utilizan para estas neoplasias, se dirigen al antígeno CD19, presente en la superficie de las células B (Buechner et al., 2018). Se eligió el objetivo CD19, por su alta y amplia extensión en leucemias y linfomas de células B, en comparación con otros antígenos que también se pueden utilizar como objetivos, algunos ejemplos son CD20 o CD22 (Zambano Croche, 2018).

En 1990, se comenzaron a realizar los primeros estudios preclínicos de las células CAR T para el tratamiento del cáncer, en un principio de ovario. En 2003, se publicaron los primeros estudios preclínicos que demostraron la actividad, tanto in vitro como in vivo, de las células CAR T dirigidas al antígeno CD19 (Martínez-Sánchez, Álvarez-Hernández, & Roldán-Isaza, 2018).

En el 2010, se publicaron los primeros reportes sobre la actividad anticáncer de las células CAR T contra el antígeno CD19, en

el cual se describió el caso de un paciente con linfoma folicular con múltiples recaídas tratado en el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI, por sus siglas en inglés). A este se le administró un régimen de quimioterapia consistente en fludarabina y ciclofosfamida y, posteriormente, se le añadió una infusión de células T autólogas, las cuales expresaron un CAR anti-CD19. Luego de la administración de las células, se suministró interleucina 2(IL-2) en altas dosis. Los resultados del tratamiento fueron bastante prometedores: en primera instancia alcanzó una remisión parcial (RP) de una duración de 7 meses; posteriormente con la administración del mismo tratamiento se logró otra RP, permaneciendo durante 7 años libre de progresión aunque no recibió más dosis de células CAR T. A pesar de que el paciente sufrió una aplasia de células B prolongada a causa de la muerte de todas las células que presentaran el antígeno CD19, no tuvo ninguna toxicidad crónica. También observaron éxito con el trasplante de células madre alogénicas en cuatro pacientes con linfomas de células B refractario a todos los tratamientos, siguiendo el mismo procedimiento clínico. Esto sirvió para dar paso a conclusiones sobre el posible funcionamiento de este tratamiento no solo para masa de linfoma, sino también para otras hemopatías malignas (Martínez-Sánchez, Álvarez-Hernández, & Roldán-Isaza, 2018).

A pesar de que esta terapia se use principalmente en las hemopatías malignas, existen otros órganos que pueden ser diana en este tratamiento, como es el caso de los cánceres primarios y metastásicos del hígado; donde cerca del 85 % de los tumores primarios se deben al carcinoma hepatocelular. Por tratarse de un órgano especializado con características linfoides se han realizado numerosos ensayos clínicos que prometen un futuro diferente en el tratamiento de los tumores hepáticos (Martínez-Sánchez, Álvarez-Hernández, & Roldán-Isaza, 2018).

Puntos de control inmunitario y sus inhibidores (ICIs)

Para el desarrollo correcto de la respuesta inmune, es de vital importancia que esta respuesta no sea excesiva para evitar dañar al tejido sano. Para ello, el S.I. dispone de ciertos mecanismos de autorregulación de la activación leucocitaria. Estos mecanismos son llevados a cabo principalmente por moléculas de membrana que, al interactuar con sus respectivos ligandos, inhiben la respuesta inmune de las células que las presentan, deprimiendo su activación. Estas moléculas son los llamados puntos de control inmunitario (immune checkpoints), dentro de los cuales tenemos dos moléculas muy importantes: (I) el PD-1 (programmed cell death protein) y su ligando el PD-L1 y (II) la molécula CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4).

Como ya sabemos, el reconocimiento de los complejos antígeno-MHC por el receptor de antígeno de células T (TCR) no es suficiente para la activación de los linfocitos T vírgenes: se requieren señales coestimuladoras adicionales. Estas señales son proporcionadas por la unión de CD28 presente en la superficie de los linfocitos T con moléculas B7 (CD80 y CD86) presentes en la célula presentadora de antígeno (APC). Niveles suficientes de CD28 y su consecuente unión a B7 conducen a la proliferación de células T, a una mayor supervivencia y diferenciación a través de la producción de citocinas como la interleucina-2 (IL-2), un aumento del metabolismo energético y una regulación positiva de genes de supervivencia celular.

Los ICIS y sus aplicaciones

Dependiendo de la vía sobre la que actúen los ICIs, podemos distinguir dos grupos principalmente, los anti CTLA-4 y los anti PD-1/PD-L1. Alrededor de 1994 se demostró que la señalización mediada por CTLA-4 restringe la actividad de las células T. A

partir de entonces se comenzó a trabajar en la hipótesis de que la inhibición de esta molécula “inhibidora” podía convertirse en una nueva estrategia terapéutica en el cáncer, en combinación con otras terapias ya existentes en ese momento (Iglesias Carrasco, 2020).

En 2010, un estudio clínico de fase III realizado en pacientes con melanoma no reseccable en estadio III/IV tratado previamente, mostró el primer resultado sorprendente de Ipilimumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 anti-CTLA-4 totalmente humano. Se observó que los pacientes tratados con este AcM, solo o en combinación con la vacuna peptídica gp-100 (Ag tumoral glicoproteína 100), mostraron una supervivencia mucho mayor que los pacientes tratados solo con vacunación con gp100. Así mismo, en 2011 surgió otro estudio que comparaba del tratamiento con dacarbacina asociada a Ipilimumab con respecto a dacarbacina asociada a placebo en pacientes con melanoma metastásico. Este estudio apoyó los resultados prometedores previos mostrando mayor supervivencia a largo plazo en los pacientes tratados con terapia combinada con Ipilimumab. Finalmente, Ipilimumab se convirtió en el primer ICI aprobado para la terapia contra el cáncer por la FDA de EE.UU en 2011 indicado como terapia adyuvante en pacientes con melanoma metastásico avanzado incluyendo el melanoma sometido a resección completa y linfadenectomía total de ganglios linfáticos regionales infiltrados por el tumor (Iglesias Carrasco, 2020).

De hecho, un metaanálisis realizado en 2015 de 10 estudios prospectivos y 2 retrospectivos que evaluó la supervivencia a largo plazo de 1861 pacientes con melanoma avanzado estimó una tasa de supervivencia del 22% a los 3 años para los pacientes que recibieron terapia con ipilimumab extendiéndose la supervivencia en algunos pacientes hasta casi 10 años (Iglesias Carrasco, 2020).

El Nivolumab, un anticuerpo monoclonal Ig-G4κ completamente humano, surgió como la primera opción terapéutica anti-PD-1 para el cáncer. Se administró por vez primera a pacientes en octubre de 2006 en un ensayo de fase 1 realizado en pacientes con diversos tipos de cáncer avanzado y refractario a las terapias convencionales. Los resultados mostraron que el 37.5% de los pacientes presentaron respuesta tumoral objetiva, incluidos pacientes con melanoma, carcinoma de células renales y cáncer no microcítico de pulmón (CPNM) (Iglesias Carrasco, 2020).

Tras estos resultados prometedores un número importante de estudios fueron llevados a cabo para el Nivolumab y finalmente en 2014 fue aprobado por la FDA convirtiéndose en el primer agente anti-PD-1 para el cáncer. Poco después, en 2015, fue aprobado también como terapia para el cáncer no microcítico de pulmón avanzado (CPNM). Además de su eficacia en el tratamiento del melanoma y el CPNM, ensayos de fase III realizados en pacientes con carcinoma avanzado de células escamosas de pulmón (CPCE), carcinoma renal avanzado y carcinoma recurrente de células escamosas de cabeza y cuello han demostrado resultados beneficiosos con Nivolumab en cuanto a supervivencia, en comparación con terapias convencionales (Iglesias Carrasco, 2020).

Pembrolizumab también se ha convertido en el primer ICI aprobado para el tratamiento de neoplasias ginecológicas, recibiendo aprobación como tratamiento en el cáncer de cérvix recurrente o metastásico previamente tratado, ofreciendo una nueva opción como tratamiento de segunda línea en pacientes con este tipo de cáncer. De la misma forma hace apenas unos meses recibió aprobación para el tratamiento del carcinoma endometrial en pacientes que presentan progresión de la enfermedad tras recibir terapia sistémica previa y que no son candidatas a cirugía curativa o radiación. Los estudios realizados en las pacientes

demonstraron una TRO (tasa de respuesta objetiva) de 12.0% y 39.6% respectivamente en las pacientes tratadas con Pembrolizumab (Iglesias Carrasco, 2020).

En 2018, recibió aprobación para una segunda neoplasia hematológica, un subtipo de linfoma no Hodgkin, el linfoma primario mediastínico difuso de células B grandes, que afecta principalmente a mujeres jóvenes y es el subtipo más común de linfoma no Hodgkin en Estados Unidos. La aprobación se basaba en dos estudios que demostraron respuestas tanto en pacientes con linfoma primario refractario como en pacientes que habían recaído tras terapias previas, con TRO de 48% y 45% en ambos estudios respectivamente e incluso con el 33% y 13% de respuestas completas (Iglesias Carrasco, 2020).

Terapias Combinadas

En los pacientes con cáncer, los beneficios clínicos de las terapias consistentes en el bloqueo de los puntos de control, dirigidas a la vía CTLA-4 o a la vía PD-1/PD-L1, han supuesto un notable avance. Sin embargo, aún existe un amplio margen de mejora. Por ello, y dado que ambas vías inhibitorias de los puntos de control regulan la función de los linfocitos T de forma no redundante y mediante mecanismos que actúan en vías particulares y en distintos momentos de la diferenciación de los linfocitos T, se ha pensado que la combinación de terapias que inhiban ambas vías podría incrementar los ratios de mejoría clínica. Además, estudios preclínicos realizados en modelos con ratones habían demostrado la eficacia de las terapias combinadas (Iglesias Carrasco, 2020).

En diciembre de 2009 se comenzó el primer estudio de terapia combinada, usando Ipilimumab (anti-CTLA-4) y Nivolumab (anti-PD-1). La sinergia entre ambos AcMs ha mostrado respuestas sin precedentes en pacientes con melanoma metastásico y

se aprobó en 2015 su empleo en pacientes con melanoma de tipo salvaje con la mutación BRAF V600. Un año más tarde se amplió su utilización, desligándola de la existencia o no de mutación de BRAF (Iglesias Carrasco, 2020).

Anticuerpos monoclonales (ACMO)

El primer fármaco que ha abierto un camino para el tratamiento de las enfermedades hematológicas es el rituximab, un anticuerpo monoclonal híbrido de ratón y humano fabricado por ingeniería genética. A partir de este, existe una larga lista de anticuerpos monoclonales (ACMO) diseñados para incidir en células que poseen un determinado antígeno contra el cual van dirigidos. Existen dos ACMO's aprobados antes que el rituximab; el ortoclone CD3 para evitar el rechazo de los trasplantes de órganos y el Reo-Pro, dirigido contra las glicoproteínas de membrana GP2a/3b de las plaquetas en la angioplastia (Besalduch, 2008).

1. Rituximab:

ACMO de actividad anti-CD20. Molécula quimérica de ratón y hombre. Se une a los receptores de membrana de las células con CD 20 produciendo su destrucción. El mecanismo de apoptosis parece ligado a la actividad del complemento de la acción natural killer (NK) (Besalduch, 2008).

Los estudios clínicos disponibles indican que unido a la quimioterapia convencional produce un porcentaje mayor de respuestas si lo comparamos sólo con la quimioterapia. Esta acción es especialmente importante en el ámbito de los linfomas foliculares, linfomas del manto, la leucemia linfática crónica y linfomas difusos de célula grande. Esta ventaja también se observa en las curvas de supervivencia global y en las de supervivencia libre de recidiva (Besalduch, 2008).

Los estudios clínicos disponibles indican que unido a la quimioterapia convencional produce un porcentaje mayor de respuestas

si lo comparamos sólo con la quimioterapia. Esta acción es especialmente importante en el ámbito de los linfomas foliculares, linfomas del manto, la leucemia linfática crónica y linfomas difusos de célula grande. Esta ventaja también se observa en las curvas de supervivencia global y en las de supervivencia libre de recidiva (Besalduch, 2008).

2. Ibritumomab (Zevalin):

Se trata de un ACMO de especificidad anti-CD20 unido a un isótopo radiactivo (Itrio 90), mediante el tiutexano. Este isótopo radiactivo emite radiación beta que origina un fuego cruzado hacia el tumor en donde se ha adherido el ACMO. Al ser una radiación beta permite su utilización en régimen ambulatorio sin peligro de irradiación para las personas que conviven con el paciente (Besalduch, 2008).

Hace que los tejidos normales queden sin dañar y en comparación con la irradiación exógena permite dirigir la irradiación hacia los tejidos tumorales exclusivamente. Está aprobado para el tratamiento de los linfomas foliculares en segunda línea (Besalduch, 2008).

3. Mepoluzimab:

El síndrome hipereosinofílico (SHEO) no tenía un tratamiento eficaz a pesar de la respuesta parcial a los corticoides en algunos pacientes, hasta la aparición del Imatinib (inhibidor específico de una serie de tirosin-quinasa). Sin embargo este efecto terapéutico solamente se produce en aquellos SHEO que presentan la fusión del gen del receptor del factor derivado de las plaquetas (PDGFR) con el gen FIPILI del cromosoma 4, que codifica una tirosin-quinasa anómala. En aquellos pacientes de SHEO sin dicho reordenamiento, el ACMO mepoluzimab, dirigido contra la interleuquina 5, produce respuestas que hacen posible la reducción o suspensión del tratamiento con corticoides (Besalduch, 2008).

4. Eculizumab:

El eculizumab es un ACMO humanizado que se une a la proteína C5 del complemento impidiendo su separación en C5a y C5b previniendo la generación del complejo terminal C5b-9, que es responsable de la lisis de los hematíes afectados por esta alteración. Es altamente eficaz en la prevención de las crisis hemolíticas, aunque tiene dos inconvenientes, uno su gran coste económico, ya que debe darse de forma continuada y otro que los enfermos que lo reciben son más susceptibles a infecciones meningocócicas, siendo imprescindible la vacunación antes de comenzar el tratamiento. Antes de la aparición de este fármaco el tratamiento de la HPN se basaba en las transfusiones periódicas o el trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos, que está reservado en los casos de pacientes jóvenes que disponen de un donante.

Se encuentra en fase de investigación el galiximab para tratar el linfoma folicular y el lumiliximab para la leucemia linfática crónica (Besalduch, 2008).

Enganchadores de células T biespecíficas (BiTE)

Estos agentes tienen dos fragmentos variables de anticuerpos, uno que incluye anti-CD3, que están unidos por un enlazador y, por lo tanto, tienen una especificidad dual para CD3 en las células T, así como un antígeno de superficie tumoral. Estos agentes unen físicamente las células T y las células tumorales para catalizar la formación de la sinapsis inmunológica y dar lugar a una respuesta de las células T policlonales y la citotoxicidad de la célula tumoral. Es importante destacar que este proceso es independiente de la expresión de MHC, evitando así uno de los mecanismos de evasión inmunitaria tumoral (García, Morán, Amores, & Avilés, 2020).

El CD19 es un marcador en la mayoría de las neoplasias malignas de células B y es

específico de las células B, lo que lo convierte en un objetivo ideal en la inmunoterapia para estos cánceres, que se destacará en BiTE y en la discusión de las células T del receptor de antígeno quimérico (CAR). El prototipo de los BiTE es blinatumomab, que tiene una especificidad dual para CD3 y CD19, y se ha demostrado que es eficaz en pacientes con LLA de células B en recaída o refractaria (García, Morán, Amores, & Avilés, 2020).

Conclusiones

Desde hace algunos años hasta la actualidad y gracias al avance de la tecnología en el área de la medicina, se han logrado tener avances muy prometedores en el tratamiento de enfermedades hematológicas, utilizando la inmunoterapia para este fin, es decir, creando los elementos necesarios que se encuentran dentro del propio organismo para combatir los distintos tipos de cáncer que hematológicamente se pueden presentar.

Hay varios tipos de inmunoterapias que han sido utilizadas para el combate del cáncer en hematología, en primera instancia los puntos de control inmunitario y sus inhibidores (ICIS), que se empezó a aplicar en los años 90, y que han tenido resultados muy positivos en estudios y ensayos clínicos realizados a pacientes en fases III/IV del cáncer, donde se ha logrado aumentar la tasa de supervivencia del paciente, gracias a la administración de inhibidores, tanto es así que la FDA autorizó el uso del inhibidor Ipilimumab en el año 2011 para el combate del cáncer. En el año 2015 de 10 estudios prospectivos y 2 retrospectivos que evaluó la supervivencia a largo plazo de 1861 pacientes con melanoma avanzado estimó una tasa de supervivencia del 22% a los 3 años para los pacientes que recibieron terapia con ipilimumab extendiéndose la supervivencia en algunos pacientes hasta casi 10 años. En los últimos dos años se ha aprobado el Pembrolizumab para el combate de

neoplasias ginecológicas.

En los últimos años ha surgido los estudios y ensayos de las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T), que no es más que modificación genética de los linfocitos T, para atacar y destruir las células tumorales en leucemias y linfomas B. En un estudio clínico realizado en España fue aprobado el tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel, CAR-T comerciales, para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de precursores B en niños y adultos jóvenes y del linfoma difuso de células grandes B del adulto. Sin embargo los estudios y ensayos clínicos continúan para a aprobación de otros CAR-T, para el combate de otras enfermedades hematológicas y seguir avanzando en otras terapias de inmunización.

Bibliografía

- Besalduch, J. (2008). Inmunoterapia en hematología. *Medicina balear*, 23(3), 17-18.
- García, N. D., Morán, C., Amores, A., & Avilés, D. (2020). Inmunoterapia en hemopatías malignas. *RECIAMUC*, 4(4), 104-115. doi:10.26820/reciamuc/4.(4).diciembre.2020.102-112
- Iglesias Carrasco, C. (2020). Avances en inmunoterapia antitumoral.
- Martínez Pacheco, M. G. (2018). Proceso musicoterapéutico en un paciente con cáncer hematológico.
- Martínez-Sánchez, L. M., Álvarez-Hernández, L., & Roldán-Isaza, M. (2018). Células T CAR: proeza que traspasa los avances en el tratamiento de las hemopatías malignas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 34(4), 1-10.
- Rugama Castillo, L. M., Luna Valdivia, K., & Balladarez Munguía, M. (2017). Biología del Sistema Antígeno Leucocitario Humano y su importancia en la Hematología.
- Zambrano Croche, M. D. (2018). Inmunoterapia de células t con receptor de antígeno quimérico (CAR-T): la nueva era en el tratamiento del cáncer.

CITAR ESTE ARTICULO:

Sacoto Carranza, H. W., Intriago Cevallos, V. D., Suarez Loor, W. A., & Gallegos Saucedo, J. M. (2021). Inmunoterapia en hematología: avances y novedad. *RECIMUNDO*, 5(1), 99-109. [https://doi.org/10.26820/recimundo/5.\(1\).enero.2021.99-109](https://doi.org/10.26820/recimundo/5.(1).enero.2021.99-109)



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.