
CANCER FACTS

National Cancer Institute • National Institutes of Health
Department of Health and Human Services

Terapias biológicas: el uso del sistema inmune para tratar el cáncer

La terapia biológica (a veces llamada inmunoterapia, bioterapia o terapia modificadora de la respuesta biológica) es una adición relativamente nueva a la familia de tratamientos para el cáncer que incluye también la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Las terapias biológicas usan el sistema inmune del cuerpo, ya sea directa o indirectamente, para combatir el cáncer o para disminuir los efectos secundarios que pueden ser causados por algunos tratamientos del mismo cáncer.

El sistema inmune es una red compleja de células y de órganos que trabajan juntos para defender el cuerpo contra ataques de invasores “extraños” o desconocidos que el cuerpo no reconoce como parte de sí mismo. Esta red es una de las principales defensas del cuerpo contra las enfermedades; trabaja contra la enfermedad, incluyendo el cáncer, en formas diversas. Por ejemplo, el sistema inmune puede reconocer la diferencia entre células sanas y células cancerosas en el cuerpo y puede trabajar para eliminar las que se convierten en cancerosas.

El cáncer se puede desarrollar cuando el sistema inmune deja de funcionar o cuando no funciona adecuadamente. Las terapias biológicas están diseñadas para reparar, estimular o mejorar las respuestas del sistema inmune.

Cancer Research • Because Lives Depend On It



Las células del sistema inmune son las siguientes:

- Los **linfocitos** son un tipo de células blancas, leucocitos, que se encuentran en la sangre y en muchas otras partes del cuerpo. Las células B, las células T y las células asesinas naturales son tipos de linfocitos.

Las **células B** (linfocitos B) maduran hasta convertirse en células plasmáticas que segregan anticuerpos (inmunoglobulinas); es decir, las proteínas que reconocen y se adhieren a las sustancias extrañas conocidas como antígenos. Cada tipo de célula B hace un anticuerpo específico, el cual reconoce un antígeno específico.

Las **células T** (linfocitos T) atacan directamente las células infectadas, extrañas o cancerosas. Las células T también regulan la respuesta inmune al hacer señales a otros defensores del mismo sistema. Las células T trabajan principalmente en la producción de proteínas llamadas linfocinas.

Las **células asesinas naturales** (células NK) producen sustancias químicas poderosas que se adhieren a cualquier invasor extraño y lo matan. Estas células matan sin tener que reconocer primero un antígeno específico.

- Los **monocitos** son células blancas de la sangre, leucocitos, que pueden tragar y digerir partículas y organismos microscópicos en un proceso conocido como fagocitosis. Los monocitos pueden también viajar dentro del tejido y hacerse **macrófagos**, o sea “grandes devoradores.”

Las células en el sistema inmune secretan dos tipos de proteínas: anticuerpos y citocinas.

Los anticuerpos responden a los antígenos al enlazarse o adherirse a ellos. Anticuerpos específicos corresponden a antígenos específicos, encajando unos con otros de la misma forma como una llave encaja en una cerradura. Las citocinas son sustancias producidas por algunas células del sistema inmune para comunicarse con otras células. Las linfocinas, los interferones, las interleucinas y los factores estimulantes de colonias son tipos de citocinas. Las citocinas citotóxicas son liberadas por un tipo de célula T llamada célula T citotóxica. Estas citocinas atacan directamente las células cancerosas.

Agentes inmunomoduladores no específicos

Los agentes inmunomoduladores no específicos son sustancias que estimulan o aumentan indirectamente el sistema inmune. Con frecuencia, estos agentes se enfocan en células claves del sistema inmune y causan respuestas secundarias tales como una mayor producción de citocinas y de inmunoglobulinas. Dos agentes inmunomoduladores no específicos que se usan en el tratamiento del cáncer son el **bacilo de Calmette-Guerin (BCG)** y el **levamisol**.

El BCG, el cual se ha usado ampliamente como vacuna para la tuberculosis, se usa en el tratamiento del cáncer superficial de la vejiga después de la cirugía. El BCG puede funcionar al estimular una respuesta inflamatoria y posiblemente una respuesta inmune. Se introduce gradualmente en la vejiga una solución de BCG y se deja allí cerca de dos horas después de lo cual se permite al paciente que vacíe la vejiga al orinar. Este tratamiento se realiza generalmente una vez a la semana por seis semanas.

El levamisol se usa junto con quimioterapia de fluorouracilo (5-FU) en el tratamiento de cáncer de colon en estadio o etapa III (C de Dukes) después de la cirugía. Es posible que el levamisol actúe para restaurar la función inmune deprimida.

Modificadores de la respuesta biológica

Algunos anticuerpos, citocinas y otras sustancias del sistema inmune pueden ser producidos en el laboratorio para usarse en el tratamiento del cáncer. Estas sustancias se llaman con frecuencia modificadores de la respuesta biológica (BRM). Ellos alteran la acción mutua entre las defensas inmunes del cuerpo y las células cancerosas para reforzar, dirigir o restaurar la habilidad del cuerpo para combatir la enfermedad. Los modificadores de la respuesta biológica son los interferones (IF), las interleucinas (IL), los factores estimulantes de colonias (CSF), los anticuerpos monoclonales (MOAB) y las vacunas (vaccines).

Los investigadores siguen descubriendo nuevos modificadores de la respuesta biológica, saben más sobre su funcionamiento y desarrollan formas para usarlos en la terapia del cáncer.

Las terapias biológicas pueden ser usadas para:

- Detener, controlar o suprimir los procesos que permiten que crezca el cáncer;
- Hacer que las células cancerosas se puedan reconocer con más facilidad y, por lo tanto, que el sistema inmune las destruya con más facilidad;
- Reforzar el poder destructor de las células del sistema inmune, como las células T, las células asesinas naturales y los macrófagos;
- Alterar el patrón de crecimiento de las células cancerosas para fomentar que se comporten como células sanas;
- Bloquear o revertir el proceso que hace que una célula normal o célula precancerosa se convierta en célula cancerosa;
- Mejorar la habilidad del cuerpo para reparar o reemplazar las células normales dañadas o destruidas por otras formas de tratamiento del cáncer, como la quimioterapia o la radiación; e
- Impedir a las células cancerosas que se diseminen a otras partes del cuerpo.

Algunos modificadores de la respuesta biológica son parte estándar del tratamiento de ciertos tipos de cáncer, mientras que otros están siendo estudiados en estudios clínicos (estudios de investigación con pacientes). Los modificadores de la respuesta biológica se usan solos o en combinación unos con otros; también se están usando con otros tratamientos, como la radioterapia y la quimioterapia.

Interferones

Los interferones son tipos de citocinas que ocurren en forma natural en el cuerpo. Ellos fueron las primeras citocinas producidas en el laboratorio para usarse como modificadores de la respuesta biológica. Hay tres tipos principales de interferones: el interferón alfa, el interferón

beta y el interferón gama; el interferón alfa es el tipo más ampliamente usado en el tratamiento del cáncer.

Los investigadores han descubierto que los interferones pueden mejorar la forma como actúa el sistema inmune de un paciente con cáncer contra las células cancerosas. Además, los interferones pueden actuar directamente sobre las células cancerosas al hacer más lento su crecimiento o al facilitar que las células se desarrollen con un comportamiento más normal. Los investigadores piensan que algunos interferones pueden también estimular las células asesinas naturales, las células T y los macrófagos al reforzar la función anticancerosa del sistema inmune.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso del interferón alfa para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, incluyendo la leucemia de células pilosas (hairy cell leukemia), el melanoma, la leucemia mieloide crónica y el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA. Estudios han demostrado que el interferón alfa puede también ser efectivo en el tratamiento de otros cánceres como el cáncer de riñón metastático y el linfoma no Hodgkin. Los investigadores están explorando combinaciones de interferón alfa y otros modificadores de la respuesta biológica o quimioterapia en estudios clínicos para tratar varios cánceres.

Interleucinas

Como los interferones, las interleucinas son citocinas que ocurren naturalmente en el cuerpo y se pueden hacer en el laboratorio. Se han identificado muchas interleucinas; la **interleucina-2 (IL-2 o aldesleucina)** ha sido la que se ha estudiado con mayor amplitud en el tratamiento del cáncer. La IL-2 estimula el crecimiento y la actividad de muchas células

inmunes, como los linfocitos, que pueden destruir células cancerosas. La FDA ha aprobado la IL-2 para el tratamiento de cáncer de riñón metastático y de melanoma metastático.

Los investigadores siguen estudiando los beneficios de las interleucinas para tratar otros cánceres diversos, como el cáncer colorrectal, el de ovarios, de pulmón, de cerebro, de seno, de próstata, algunas leucemias y algunos linfomas.

Factores estimulantes de colonias

Los factores estimulantes de colonias (CSF) (llamados algunas veces factores de crecimiento hematopoyético) en general no afectan directamente las células del tumor; más bien, estimulan las células madre de la médula ósea para que se dividan y se conviertan en leucocitos, plaquetas y glóbulos rojos. La médula ósea es crítica para el sistema inmune del cuerpo porque es la fuente de donde se originan todas las células de la sangre.

La estimulación del sistema inmune con los factores estimulantes de colonias (CSF) puede beneficiar a los pacientes que están recibiendo tratamiento del cáncer. Ya que los fármacos anticancerosos pueden dañar la capacidad del cuerpo de producir células blancas de la sangre (leucocitos), glóbulos rojos y plaquetas, los pacientes que reciben fármacos anticancerosos tienen un riesgo mayor de desarrollar infecciones, de tener anemia y de sangrar con más facilidad. Al usar factores estimulantes de colonias para estimular la producción de células de la sangre, los médicos pueden aumentar las dosis de los fármacos anticancerosos sin aumentar el riesgo de infección o la necesidad de transfusión de productos de sangre. Como resultado, los investigadores han encontrado que los factores estimulantes de colonias son especialmente útiles cuando se combinan con quimioterapia de dosis elevada.

Algunos ejemplos de factores estimulantes de colonias y de su uso son los siguientes:

- El **CSF-G (filgrastim)** y el **CSF-GM (sargramostim)** pueden aumentar el número de leucocitos (células blancas) reduciendo así el riesgo de infección en los pacientes que reciben quimioterapia. El CSF-G y el CSF-GM pueden también estimular la producción de células madre como preparación para trasplantes de médula ósea o de células madre;
- La **eritropoyetina** puede aumentar el número de glóbulos rojos y reducir la necesidad de transfusiones de estos glóbulos en pacientes que reciben quimioterapia; y
- El **oprelvekin** puede reducir la necesidad de transfusiones de plaquetas en pacientes que reciben quimioterapia.

Los investigadores están estudiando los factores estimulantes de colonias en estudios clínicos para tratar algunos tipos de leucemia, el cáncer colorrectal metastático, el melanoma, el cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer.

Anticuerpos monoclonales

Los investigadores están evaluando la efectividad de ciertos anticuerpos producidos en el laboratorio llamados anticuerpos monoclonales (MOAbs ó MoABs). Estos anticuerpos son producidos por un solo tipo de células y son específicos para un antígeno en particular. Los investigadores están examinando formas de crear anticuerpos monoclonales específicos para los antígenos que se encuentran en la superficie de las células cancerosas en tratamiento.

Los anticuerpos monoclonales se obtienen al inyectar células cancerosas humanas en ratones para que sus sistemas inmunes produzcan anticuerpos contra estas células cancerosas. Las células de ratón que producen los anticuerpos se recogen y se unen con células que han crecido en laboratorio para crear células “híbridas” llamadas hibridomas. Las hibridomas pueden producir indefinidamente grandes cantidades de estos anticuerpos puros o MOABs.

Los anticuerpos monoclonales pueden usarse para el tratamiento del cáncer en diversas formas:

- Los anticuerpos monoclonales que reaccionan con tipos específicos de cáncer pueden mejorar la respuesta inmune del paciente al cáncer.
- Los anticuerpos monoclonales pueden programarse para que actúen contra los factores de crecimiento de las células y así se interpongan en el crecimiento de las células cancerosas.
- Los anticuerpos monoclonales pueden estar enlazados a fármacos anticancerosos, a radioisótopos (sustancias radiactivas), a otros modificadores de la respuesta biológica o a otras toxinas. Cuando los anticuerpos se enganchan a las células cancerosas, ellos entregan estos venenos directamente al tumor y así ayudan a destruirlo.
- Los anticuerpos monoclonales pueden ayudar a destruir las células cancerosas en la médula ósea que se ha extraído de un paciente en preparación para un trasplante de médula ósea.

Los anticuerpos que llevan radioisótopos pueden también resultar útiles para diagnosticar algunos cánceres, como el colorrectal, el ovárico y de próstata.

El **Rituxan**® (rituximab) y la **Herceptina**® (trastuzumab) son ejemplos de anticuerpos monoclonales que han sido aprobados por la FDA. El Rituxan se usa para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B que ha regresado después de un período de mejoría o que no ha respondido a la quimioterapia. La Herceptina se usa para tratar cáncer de seno metastático en pacientes con tumores que producen cantidades excesivas de una proteína llamada HER-2. (Aproximadamente el 25 por ciento de los tumores de cáncer de seno producen cantidades excesivas de HER-2). Los investigadores están probando los anticuerpos monoclonales en estudios clínicos para tratar linfomas, leucemias, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, tumores cerebrales, cáncer de próstata y otros tipos de cáncer.

Vacunas contra el cáncer

Las vacunas contra el cáncer son otra forma de terapia biológica actualmente en estudio. Las vacunas para enfermedades infecciosas, tales como el sarampión, las paperas y tétanos, son efectivas porque exponen las células inmunes del cuerpo a formas debilitadas de los antígenos que están presentes en la superficie del agente infeccioso. Esta exposición causa que las células inmunes produzcan más células plasmáticas, las cuales producen anticuerpos. Las células T que reconocen el agente infeccioso también se multiplican. Estas células T activadas recuerdan más tarde la exposición. La próxima vez que el agente entre en el cuerpo, las células del sistema inmune ya estarán preparadas para responder y para detener la infección.

Para el tratamiento del cáncer, los investigadores están desarrollando vacunas que pueden estimular el sistema inmune del paciente a que reconozca las células cancerosas. Estas vacunas pueden ayudar al cuerpo a rechazar tumores y a impedir que el cáncer recurra. Al contrario de las vacunas contra enfermedades infecciosas, las vacunas contra el cáncer están diseñadas para ser inyectadas *después* de que se diagnostica la enfermedad, más bien que *antes* de que se desarrolle esta. Las vacunas para el cáncer que se dan cuando el tumor es pequeño pueden ser capaces de erradicar el cáncer. Los estudios clínicos (estudios de investigación con personas) de vacunas para cáncer precoz comprenden principalmente a pacientes que tienen melanoma. Actualmente, se están estudiando también las vacunas para el cáncer en el tratamiento de muchos otros tipos de cáncer, incluyendo los linfomas y cánceres de riñón, seno, ovarios, próstata, colon y de recto. Los investigadores están también investigando las formas en que las vacunas para el cáncer se puedan usar en combinación con otros modificadores de la respuesta biológica.

Efectos secundarios

Como las otras formas de tratamiento del cáncer, las terapias biológicas pueden causar diversos efectos secundarios que pueden variar de un paciente a otro. Pueden desarrollarse ronchas o inflamación en el sitio en donde se inyectan los modificadores de la respuesta biológica. Varios modificadores de la respuesta biológica, incluyendo los interferones y las interleucinas, pueden causar síntomas como de gripe incluyendo fiebre, escalofríos, náuseas, vómito y pérdida del apetito. La fatiga es otro efecto secundario común de los modificadores de la respuesta biológica. La presión de la sangre puede también afectarse. Los efectos secundarios de la IL-2 pueden con frecuencia ser graves, dependiendo de la dosis que se dé. Se necesita observar al paciente de cerca durante el tratamiento. Los efectos secundarios de los factores estimulantes de colonias (CSF) pueden ser el dolor de huesos, la fatiga, la fiebre y la pérdida del apetito. Los efectos secundarios de los anticuerpos monoclonales varían, y pueden ocurrir reacciones alérgicas serias. Las vacunas contra el cáncer pueden causar dolores musculares y fiebre.

Estudios clínicos

La información acerca de los estudios clínicos en curso que comprenden estas terapias biológicas y otras está disponible por medio del Servicio de Información sobre el Cáncer (CIS) (ver más abajo) o de la página Web de los estudios clínicos de NCI en http://cancer.gov/clinical_trials/ en Internet.

###

Fuentes de información del Instituto Nacional del Cáncer

Servicio de Información sobre el Cáncer

Número para llamada sin costo: 1-800-4-CANCER (1-800-422-6237)

TTY (para personas sordas o con problemas de audición): 1-800-332-8615

NCI Online

Internet

Para obtener acceso a información del Instituto Nacional del Cáncer use

<http://cancer.gov>.

LiveHelp

Especialistas en información sobre el cáncer ofrecen asistencia en línea, en inglés, por medio del enlace de *LiveHelp* en el sitio de la Web del NCI.

Cambios editoriales: 6/4/02

Traducción del 5/1/02