

Utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales murinos

Alguien ha escrito que con la introducción por Kholer y Milstein¹ de la técnica de hidridación somática para la obtención de anticuerpos monoclonales de especificidad predefinida, comenzó una *minor revolution*. Revolucionaria ha sido, desde luego, su influencia, y no pequeña precisamente si la enfocamos en el contexto de la evolución de la ciencia, puesto que ha permitido franquear una nueva frontera tras la cual ha aparecido un vasto territorio de posibilidades antes inimaginables para la investigación y aplicaciones prácticas en inmunología, medicina y biología en general, comportando a la vez grandes repercusiones económicas por sus implicaciones en el campo de la biotecnología. De hecho, ya en 1975, año de su publicación, no resultaba difícil vislumbrar que dicha innovación encerraba, entre otras muchas, la perspectiva de una nueva era de seroterapia heteróloga. Transcurridos apenas 6 años, en enero de 1982, Ritz y Schlossman² han publicado ya una revisión sobre la utilización terapéutica de los anticuerpos monoclonales (Acm) murinos en pacientes con leucemias linfáticas y linfomas.

A medida que la hibridación somática fue demostrando su eficacia para derivar anticuerpos monoclonales (Acm) murinos dirigidos contra antígenos de membrana de células humanas normales y neoplásicas, y muy especialmente los grandes resultados, a partir de 1979, en la obtención de Acm murinos definidores de antígenos de membrana linfocitarios, capaces de delimitar estadios diferenciativos distintos dentro del linaje de células T (y de algunos de sus subtipos funcionales), de células B, monocitos y de células linfáticas leucémicas y linfomatosas, el potencial terapéutico de dichos Acm murinos resultaba evidente. (Detallado en referencias bibliográficas³⁻⁷.)

La idea de utilizar anticuerpos para el tratamiento de los tumores es tan antigua como la noción de anticuerpo, pues se halla ya implícita en propuestas hechas por Paul Erlich a principios de este siglo⁸.

La seroterapia pasiva antitumoral con heteroantisueros ha supuesto, a lo largo de muchos años, un cuerpo importante de estudios experimentales e incluso clínicos (véase referencia bibliográfica⁹) con resultados decepcionantes, pues si bien la administración de los antisueros podía tener una eficacia antitumoral, ésta era siempre pasajera, y en algunos casos podía incluso producir efectos facilitadores del crecimiento tumoral. Por otro lado, esta aproximación terapéutica iba indefectiblemente acompañada, como era de esperar, por graves efectos secundarios debido a lesiones por enfermedad del suero y por la producción de anticuerpos frente a la proteína heteróloga con reacciones de tipo Arthus generalizadas.

En la mencionada revisión se analizan primero los trabajos sobre utilización de Acm en modelos experimentales murinos, tratándose en este caso de seroterapia homóloga, y por tanto de un valor superior, por cuanto elimina el factor distorsionante de la respuesta a las inmunoglobulinas xenogénicas. Es sorprendente e incluso preocupante que, coetáneamente a seis trabajos con pacientes, se contemplan tan sólo tres en modelos experimentales, todos ellos efectuados con la leucemia murina. En dos de estos estudios se utilizó un Acm dirigido contra el antígeno Thy1.1, propio de las células T murinas normales y presente también en las células leucémicas. En el otro se empleó, por el contrario, un Acm dirigido contra un antígeno de la membrana de las células leucémicas, no presente en las células normales. La conclusión general podría ser que el Acm administrado pocas horas después del implante de células leucémicas retarda el desarrollo de la misma, e incluso puede evitarlo si el número de células implantadas es muy pequeño. Sin embargo, los mecanismos efectores determinados por el Acm y sus diferentes isotipos para erradicar o afectar las células leucémicas es una cuestión sin aclarar. Ciertos isotipos podían determinar además un efecto de facilitación. Cuando se utilizó el Acm anti-Thy1.1 se comprobó también una inmunodepresión del número, distribución y funcionalidad de las células T. Se omiten o no se analizan con detalle otros estudios de gran relevancia para extraer conclusiones acerca de los posibles mecanismos de acción y posibilidades estratégicas^{10,11}.

Son seis los estudios analizados con detalle sobre tratamiento de pacientes con linfomas y leucemias en estadios muy avanzados con administración intravenosa de Acm murinos. En cuanto a la especificidad de los Acm utilizados, pueden dividirse en cuatro tipos: *a*) un Acm (AB89) reactivo sólo con las células linfomatosas de B y no con las células hemáticas normales de ningún órgano linfático, obtenido frente a las propias células del paciente; *b*) un Acm (J5) anti-CALLA (antígeno común de la leucemia linfoblástica) expresado por las células leucémicas del 80% de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) no T, pero presente también en una pequeña proporción de células de la médula ósea normal; *c*) un Acm dirigido contra un antígeno presente en las células T normales y en leucemias de células T y linfoma cutáneo de células T, y *d*) un Acm reactivo tanto con los linfocitos B de la leucemia linfática crónica como con células T normales. Los resultados no fueron muy distintos de los obtenidos con la seroterapia pasiva con heteroantisueros convencionales: mejorías pasajeras, cuando se produjeron. En cambio, las reacciones de hipersensibilidad frente a la proteína heteróloga

sólo se presentó en un caso y de forma muy leve, sin que en realidad pueda asegurarse que no se debiera a otro factor tóxico. Además, sólo en uno de los enfermos se observó una débil producción de anticuerpos frente a la inmunoglobulina murina. Ello puede deberse a que los Acm presentan un título muy elevado, siendo además muy fácil su purificación sin necesidad de absorciones, en comparación con los heterosueros convencionales, lo que permite una administración intravenosa de una cantidad mucho menor de inmunoglobulina heteróloga. También el estado de inmunodepresión que presentan estos pacientes puede contribuir a explicar esta falta de respuesta a las proteínas xenogénicas.

En el análisis de los factores que obstaculizaron la eficacia del tratamiento con Acm, los autores de la revisión que venimos comentando enfatizan: a) la presencia de antígeno tumoral circulante que bloquea la llegada del anticuerpo a las células tumorales, hecho que pudo objetivarse en algunos pacientes; y b) la modulación del antígeno por el Acm J5 (anti-CALLA) en el tratamiento de las LLA con dicho anticuerpo, lo cual determinaba que después de una eficacia fugaz la seroterapia dejaba de ser efectiva, ya que las células leucémicas habían perdido el antígeno, y esto no era debido a la generación de nuevas células tumorales carentes de dicho antígeno, puesto que lo recuperaban una vez desaparecía el Acm circulante. Esta última posibilidad no puede, sin embargo, descartarse para otros Acm ya que ha sido comprobado en un modelo experimental¹¹.

Hay que señalar que en dicha revisión no se incluye (por ser de aparición posterior a ella) el único ensayo clínico de este tipo que ha logrado una remisión clínica espectacular y duradera de 6 meses antes a su publicación¹². Un paciente con un linfoma nodular de células B pobremente diferenciado, en un estadio muy avanzado y en el que había fracasado la quimioterapia, fue tratado con administración intravenosa de un Acm murino antiidiotipo de la inmunoglobulina monoclonal que las células linfomatosas presentaban en su membrana, la cual fue obtenida en cantidades importantes para la inmunización, mediante híbridos obtenidos de la fusión de las células linfomatosas humanas y las células de la línea mielomatosas murina NS1. El mecanismo de acción no pudo determinarse, pero se pudo descartar que fuera por citotoxicidad mediada por complemento. Es evidente que esta aproximación carece por el momento de viabilidad práctica, al tener que obtener un antiidiotipo para cada célula linfomatosas, pero tiene una gran relevancia no sólo por el éxito sino por plantear la participación posible de interacciones idiotípicas en el control del desarrollo de los procesos linfoproliferativos, y por cuanto el idiotipo puede ser considerado como el antígeno tumor-específico más genuino de una célula B.

Otra aproximación que se ha revelado prometedor, no abordada en dicha revisión, son los ensayos del propio grupo de Schlossman¹³, utilizando el Acm

(J5) antiCALLA para el tratamiento *in vitro* de un aspirado medular de pacientes con LLA con el fin de erradicar las células leucémicas y realizar un posterior autotrasplante de la médula ósea.

Del conjunto de datos relativos a esta aproximación terapéutica, y haciendo abstracción de los problemas inherentes a la administración de una proteína heteróloga, podemos resumir las bases racionales de la misma, en los siguientes puntos:

1. Que el Acm posea una especificidad restringida a las células diana, sin reactividad con células normales no sólo para impedir la lesión sobre éstas sino también para evitar que compitan con el anticuerpo.

2. Que todas las células diana expresen el antígeno contra el que va dirigido el Acm y que las nuevas células que emerjan sigan expresándolo, y que dicho antígeno no pueda ser removido de la membrana por un fenómeno de modulación por su unión al Acm.

3. Acceso y recubrimiento de todas las células diana por el Acm lo que implica que el tratamiento debe iniciarse cuando la masa tumoral sea lo más reducida posible.

4. Que el Acm determine una acción tóxica o inhibidora del crecimiento tumoral por acción directa y/o por los mecanismos efectores que los Acm pueden desencadenar por su unión con el antígeno: citotoxicidad por complemento, citotoxicidad dependiente del anticuerpo, fagocitosis y aclaramiento por el sistema retículo endotelial.

Parece de un cierto aventurismo pasar a la experimentación clínica con entusiasmo un tanto frenético sin antes no haber efectuado más estudios experimentales que intenten dilucidar dichos extremos.

Por otro lado, en estos momentos se están dedicando notables esfuerzos en dos líneas de trabajo que pueden significar grandes avances o aproximaciones más válidas. En primer lugar la utilización de las llamadas inmunotoxinas, esto es Acm conjugados con drogas o toxinas, de forma que el Acm sea el transportador específico de aquellas hasta las células diana en donde van a realizar su acción de forma selectiva. (Una reciente recopilación de trabajos experimentales en modelos animales se indica en cita bibliográfica 14). Asimismo, el desarrollo de líneas continuas de células mielomatosas humanas permitiría la fusión con linfocitos humanos y la obtención de inmunoglobulinas humanas con diversas especificidades¹⁵. Mientras tanto la obtención de anticuerpos monoclonales humanos se ha tenido que lograr por las fusiones xenogénicas, entre células B humanas y células mielomatosas murinas¹⁶.

Finalmente, hay que hacer todavía otra llamada a la cautela ante la aplicación de los Acm en pacientes, por dos razones que la mayoría de los autores soslayan y que sin embargo constituyen peligros potenciales incontrolables hasta el momento, o al menos incógnitas inquietantes. La primera es que los Acm pueden presentar reacciones cruzadas entre células o moléculas aparentemente no relacionadas, dando reacciones cruzadas completamente disparata-