

Inmunomoduladores e inmunosupresores en inmunodeficiencias

Teresa Español

Unidad de Inmunología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

RESUMEN

La modulación de la respuesta inmune se ha empleado durante muchos años para aumentar la respuesta, por ejemplo con el uso de vacunas, o para disminuirla o suprimirla, con el uso de fármacos específicos.

Las inmunodeficiencias pueden ser primarias, como resultado de un defecto congénito molecular, generalmente transmitido genéticamente, o secundarias a infección, fármacos, malnutrición, etc. En el grupo de las primarias se usan ampliamente diversos tipos de terapia de sustitución, sobre todo gammaglobulinas (G.G), citocinas y trasplante de médula ósea. En algunos pacientes con linfoproliferación dañina puede requerirse el uso de inmunosupresores (CyA y corticoides) para controlar la enfermedad gastrointestinal o pulmonar.

Las inmunodeficiencias secundarias se pueden modular en relación a su etiología, por ejemplo, uso de G.G en algunas infecciones. Sin embargo la indicación más frecuente de inmunosupresión es el control de enfermedades proliferativas malignas, o por contraste, para evitar la respuesta inmune "normal" en los trasplantes. El extenso uso de estas terapias en muy variadas situaciones (fallo renal, hepático, respiratorio, etc.) está dando lugar a una larga lista de nuevos productos, sobre todo anticuerpos monoclonales con dianas específicas y sus ulteriores aplicaciones a otras enfermedades inmunológicas.

Palabras clave: Inmunodeficiencias. Inmunomoduladores. Inmunosupresores.

La manipulación de la respuesta inmunológica es utilizada desde hace años en enfermedades diver-

sas. Para saber como modular la respuesta inmunológica primero hay que conocer como responde ante la estimulación antigénica¹. Los avances en los conocimientos moleculares de la función de las células de este complejo sistema fisiológico, ha facilitado que en los últimos años se disponga de medicamentos con acciones bien definidas, que permiten la monitorización de los efectos producidos y por lo tanto "escoger" las indicaciones con una mayor base científica².

La *inmunomodulación* comprende todos aquellos mecanismos utilizados para potenciar o disminuir la respuesta inmunológica. Ejemplos extremos de la inmunomodulación serían: *a)* la vacunación para evitar infecciones, provocando una respuesta inmunológica de memoria capaz de eliminar la infección contra la que se ha vacunado, en un posterior encuentro; *b)* la inmunosupresión que se utiliza para la aceptación de un órgano o células no totalmente compatibles, en los trasplantes.

Entre las enfermedades que pueden beneficiarse de la manipulación inmunológica están los procesos derivados de *defectos* (inmunodeficiencias) y los procesos por exceso y/o "diana equivocada" (procesos alérgicos y autoinmunes) de dicha respuesta.

Para la utilización de inmunomodulación en situaciones de inmunodeficiencia se requiere definir los distintas formas de presentación de esta patología según su origen: Las inmunodeficiencias (ID) pueden ser *primarias*: producidas por defectos congénitos, habitualmente genéticos y hereditarios o *secundarias*, producidas por: *a)* agentes infecciosos (CMV, VEB, VIH); *b)* falta de aporte de elementos esenciales para la respuesta inmunológica (malnutrición, enfermedades hepáticas...), y *c)* la acción de fármacos utilizados para tratar otras enfermedades (tumores, rechazo en los trasplantes...).

Las *Inmunodeficiencias primarias* (IDP) son enfermedades producidas por defecto de algunos de los

mecanismos normales de la respuesta inmunológica, que dan lugar a patología diversa, especialmente infecciosa³ pero también autoinmune y tumoral.

Los tratamientos mas utilizados en las IDP, según el tipo de defecto inmunológico, son los *substitutivos* que van desde las GGev⁴ las citocinas y factores estimuladores del crecimiento hematopoyético, hasta el trasplante de precursores hematopoyéticos. El tratamiento con *citocinas* en las IDP es de utilización mas reciente que los anteriores y muy selectivos. Se ha utilizado *IL-2 recombinante* en la Inmunodeficiencia común variable (IDCV), con resultados irregulares, y el IFN- γ ⁵ en pacientes con alteraciones de las células fagocíticas (enfermedad granulomatosa crónica, candidiasis, etc). Recientemente se ha indicado este tratamiento en los defectos de la vía IL-12/IFN- γ ⁶ que presentan infecciones por micobacterias de difícil eliminación. Los factores estimuladores de colonias (GM-CSF)⁷ se administran habitualmente en la recuperación del trasplante de médula ósea, algunas neutropenias congénitas, fases de neutropenia en algunas infecciones graves, etc.

En los defectos de la producción de anticuerpos, (todas las formas de hipogammaglobulinemia, sin incluir el déficit aislado de IgA), por definición, hay escasa o nula respuesta a las vacunas, por lo que la utilización de las mismas *no está indicada en estos pacientes*. Además los pacientes en tratamiento, están protegidos por los anticuerpos presentes en las GGev que se administran. Únicamente en la fase de diagnóstico de la IDCV, que tenga unos valores bajos de IgG pero no ausentes, se utilizan las vacunas del H. Influenza b y Neumococo para realizar una valoración de su capacidad de respuesta frente a las mismas. En niños se puede utilizar la valoración de la respuesta frente a las vacunas administradas en la infancia. En otras IDP y secundarias, se debe valorar en cada enfermedad y paciente, su capacidad de respuesta para que la utilización de vacunas sea efectiva⁸ y no perjudicial.

Aunque parezca ilógico, en ocasiones se debe realizar un tratamiento *inmunosupresor* en pacientes con IDP que presentan alteraciones derivadas de su mala respuesta inmunológica como son los procesos inflamatorios o autoinmunes, como la utilización de corticoides en las AHAi o PTI en las hipogammaglobulinemias⁹ y/o anticuerpos monoclonales (AcMo) en procesos inflamatorios como la enfermedad de Crohn en pacientes con IDCV¹⁰.

En algunos procesos infiltrativos linfocitarios, no tumorales y en defectos combinados como la IDCV con infiltración T en distintos órganos (en intestino, como en la hiperplasia nodular linfóide con malabsorción, en el pulmón, etc.)^{11,12}, se precisa tratamiento supresor de la síntesis de IL-2 y de la consiguien-

te activación celular, con inmunosupresores, evidentemente bajo la protección del tratamiento substitutivo correspondiente.

Las *inmunodeficiencias secundarias* son mucho mas frecuentes, si bien en la mayoría de las ocasiones el tratamiento de la causa de la ID, como los antibióticos adecuados en las infecciones, es capaz de eliminar la causa desencadenante y restituir la respuesta inmune a la normalidad. En algunos casos con evolución tórpida o con riesgo de producir una ID duradera, como en infecciones por CMV, VEB y VIH especialmente, se utilizan las GG. hiperinmunes (policlinales, como la anti-varicela-zóster), y AcMo como anti-virus respiratorio sincitial en prematuros de alto riesgo¹³.

En los *procesos tumorales*, en los que se ha producido un defecto en la respuesta inmunológica adecuada, y hay una proliferación incontrolada, se hace tratamiento con inmunosupresores para disminuir el crecimiento celular y por lo tanto evitar o tratar el rechazo y obtener tolerancia frente a un trasplante.

El *crecimiento/proliferación celular* se produce gracias a la acción de moléculas extracelulares y otras intracelulares¹⁴:

- Extracelulares son las citocinas, hormona de crecimiento, etc y los receptores de las mismas, que permiten su acción sobre las moléculas intracelulares.
- Intracelulares, como las señales de transducción y transcripción posterior.

Así los tratamientos anti-crecimiento celular (incontrolado en los procesos tumorales) deben ser inhibidores o bloqueadores de estas moléculas. Hay muy diversos tipos de medicamentos inmunosupresores/inhibidores del crecimiento celular que se utilizan tanto en los tumores, como en los trasplantes, aunque con dosis y fármacos distintos.

Los *Inmunosupresores* mejor conocidos y mas utilizados son:

- Antiinflamatorios (esteroideos, no esteroideos...).
- Inhibidores del crecimiento celular: inespecíficos (AZT, CFM, etc.). Este capítulo no se va a desarrollar ya que es imposible en una revisión como esta.
- Inhibidores de la señales de transducción: cinasas (JAK's –STAT's...), factores de transcripción
- Inhibidores de citocinas o de sus receptores: de la síntesis de IL-2 como la CyA, IFN, factores de crecimiento como el epidermal growth factor¹⁵.
- Bloqueantes de moléculas de membrana para evitar la transcripción de señales intracelulares, como el AcMo anti-CD3¹⁶ o anti-CD4, que a distintas dosis produce la muerte de estas células por apoptosis (en

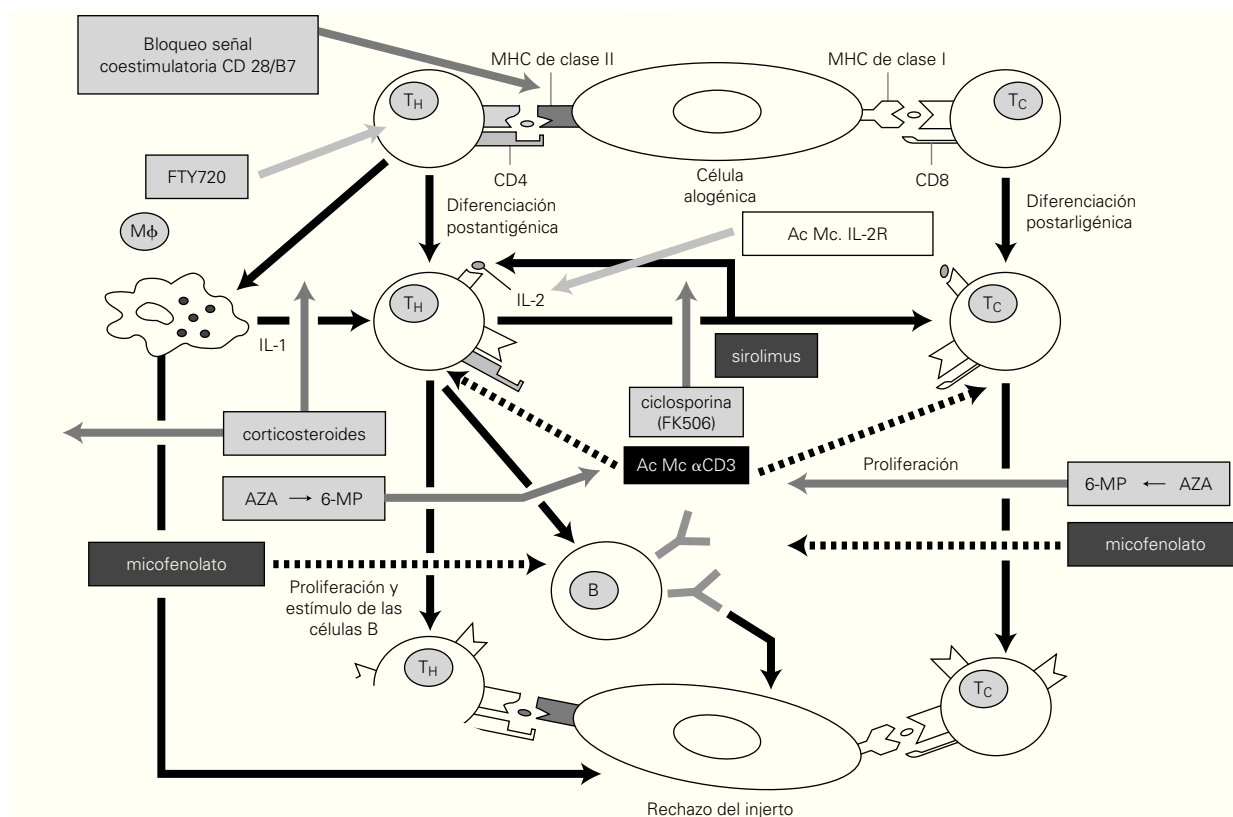


Figura 1.—Lugar de actuación de los fármacos inmunosupresores. Modificada de Ballow M.

el tratamiento del rechazo de un trasplante) o su bloqueo funcional (tolerancia), o modulación de la respuesta como en la diabetes¹⁷.

Los inmunosupresores clásicos (azatioprina, metotrexato, etc.)¹⁸ tienen acciones diversas para conseguir disminuir o parar el crecimiento celular, muchas de ellas inhibiendo los factores necesarios para la síntesis de ADN. Son muy efectivos con las células tumorales de crecimiento rápido, pero también tienen efectos supresores sobre otras células en crecimiento como son las células procedentes de médula ósea, dando lugar a citopenias marcadas que, en algunos casos, obligan a suspender su utilización, y/o incrementan el riesgo de infecciones secundarias a la inmunosupresión.

Los problemas derivados de la utilización de estos tratamientos inmunosupresores y los avances en los conocimientos sobre las características de las células, tumorales o no, causantes de la enfermedad, han llevado a buscar tratamientos dirigidos a frenar los mecanismos específicos responsables del crecimiento celular, muy especialmente en los trasplantes y enfermedades autoinmunes.

Así la utilización de CyA como inhibidor de la síntesis de IL-2 ha sido un paso adelante en el trata-

miento del rechazo en los trasplantes, su primera utilización, y posteriormente en procesos autoinmunes evitando la proliferación de células T responsables de las lesiones en el tejido transplantado, o en el tejido lesionado. Ya se dispone de distintos fármacos derivados, con acciones similares (fig. 1) pero evitando algunas consecuencias de la CyA (menor toxicidad renal, por ej con FK506)¹⁹.

En la figura 2 se muestra como diferentes fármacos inhibidores de la proliferación de las células T puede dar lugar a la muerte de todas las células CD3+, o un efecto modulador por la síntesis de algunas citocinas y no otras²⁰. Esta diversidad de acción, por el tipo de medicamento y por las dosis utilizadas, permite su uso en una amplia serie de enfermedades.

Un gran avance en la disminución de la respuesta inmunológica frente a los trasplantes en primer lugar, y actualmente frente a diversas enfermedades inmunológicas, ha sido la obtención de *Anticuerpos monoclonales (AcMo)*²¹ dirigidos contra moléculas de membrana, evitando así la interacción celular o induciendo apoptosis.

Los primeros AcMo se utilizaron en el tratamiento del rechazo en los trasplantes renales y muy pronto

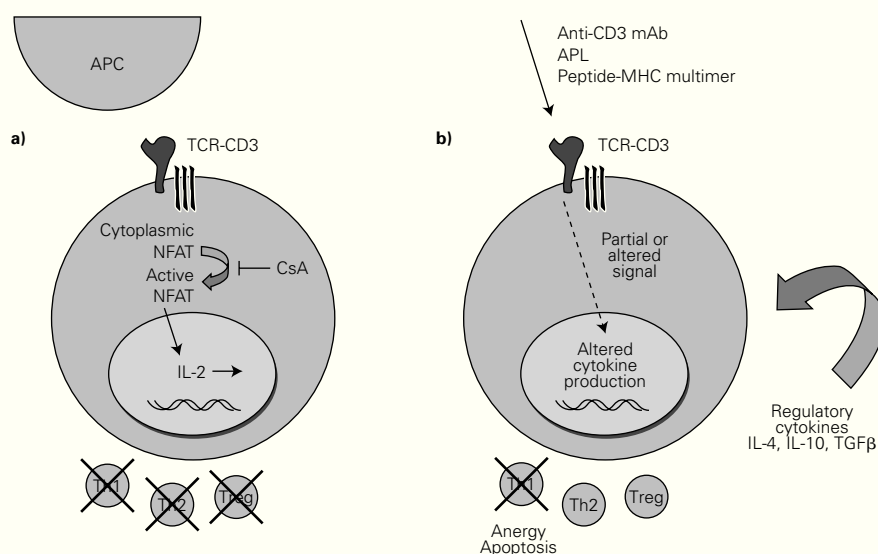


Figura 2.—Muerte celular por diferentes fármacos inhibidores de linfocitos T.

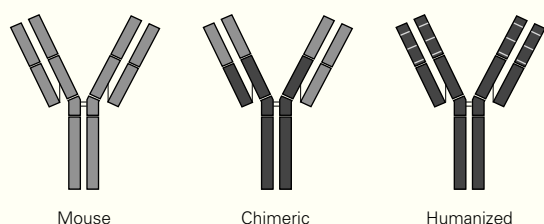


Figura 3.—Distintos tipos de anticuerpos monoclonales.

en los trasplantes de otros órganos y de precursores hematopoyéticos en las IDP combinadas y en los procesos malignos hematológicos.

Inicialmente los AcMo, como el anti-CD3, eran de origen murino, que daban lugar a la producción de anticuerpos-anti-AcMo y por lo tanto su neutralización en usos repetidos (como se demostró en los pacientes tratados por un rechazo renal). Posteriormente se crearon los AcMo quiméricos que tienen un máximo de 30 % de la molécula de la Ig de origen murino y en la actualidad la mayoría de AcMo son humanizados que significa que únicamente son murinas menos del 10 % de la región variable de la Ig. (fig. 3).

Las consecuencias del tratamiento con AcMo dependen en buena parte de la dosis administrada. Así a dosis altas son inductores de muerte celular por apoptosis y con otras dosis son únicamente moduladores.

Los *efectos adversos* de los AcMo también dependen de las dosis, pero en todos los casos se da un síndrome tipo “gripal”, por la síntesis de citoquinas inflamatorias, con una intensidad variable. El tiempo de duración del tratamiento (en procesos

agudos o crónicos) es también un factor importante en la aparición de efectos adversos.

INMUNOSUPRESORES EN PROCESOS TUMORALES

Muchos antígenos tumorales tienen poca capacidad antigénica para poder realizar AcMo contra ellos (y utilizarlos como “balas mágicas”)²², pero sí que los avances en los conocimientos sobre el crecimiento tumoral, han facilitado la utilización de AcMo contra algunas moléculas de la membrana celular induciendo la muerte de la misma, o la inhibición de las moléculas de transducción de señales de crecimiento intracelulares. Un ejemplo muy significativo de la primera estrategia, es el tratamiento de leucemias de células B (CD20 +) con AcMo anti-CD20²³. Una de las consecuencias, si el tratamiento es prolongado, es la hipogamaglobulinemia, pero los tratamientos con GGeV pueden substituir esta función.

En la mayoría de procesos tumorales se utilizan diversos inmunosupresores, que actúan en distintas fases de la proliferación celular, evitando dosis muy altas excepto en momentos puntuales.

Ejemplos de AcMo en uso o en ensayo clínico:

- Anti-CD3 y antirreceptor IL-2 (CD25) en trasplantes.
- Anti-TNF o su receptor en procesos reumatológicos.
- Anti-VRS en RN con sospecha/susceptibilidad de infección.
- Anti-receptores tirosincinasas en tumores sólidos.

– Anti-CD20 y CD22 en leucemias y linfomas B (y procesos autoinmunes?), etc.

En un futuro próximo: AcMo para la modulación de la respuesta innata²⁴, mayor número de proteínas de fusión (cadenas recombinantes de algún receptor unidas a la porción Fc de la IgG humana)²⁵, anticuerpos biespecíficos²⁶, etc.

La gran expansión en la industria para la obtención de nuevos fármacos inmunomoduladores mediante biotecnología, se evidencia en la lista publicada en 2004 sobre fármacos en desarrollo (Diario Médico-Fuente PhFMA, y más información en²⁷) en la que las vacunas van en primer lugar seguidas de 90 fármacos en desarrollo, y de los AcMo con 76, dirigidas, en primer lugar al control del cáncer, seguido de las enfermedades infecciosas.

Sin embargo no hay manipulación de la respuesta inmunológica sin efectos adversos. Las consecuencias infecciosas y aparición de tumores secundarios a la inmunosupresión no son raras. Por lo tanto su utilización debe ser precedida de un gran conocimiento de los mecanismos que se quieren modular y de las indicaciones²⁸ precisas en cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

- Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. *Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. Ed. Masson. 4.ª edición. 2000. p. 537-78.
- Nelson RP Jr, Ballow M. Immunomodulation and immunotherapy: drugs, cytokine, cytokine receptors and antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111 Suppl 2):S720-43.
- Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Rosen F, Seger R, et al. Primary Immunodeficiency diseases: an update. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:677-87.
- Ballow M. Clinical and investigational considerations for the use of IGIV therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; Suppl 3:S12-8.
- Platanias LC. Mechanisms of type-1- and type II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:375-86.
- Depuis S, Doffinger R, Picard C, Fieschi C, Altare F, Jouanguy E, et al. Human interferon gamma-mediated immunity is a genetically controlled continuous trait that determines the outcome of mycobacterial invasion. *Immunol Rev*. 2000;178:129-37.
- Yang KD, Hull HR. Neutrophil function disorders: pathophysiology, prevention and therapy. *J Pediatr*. 1991;119:343-54.
- Lesprit PH. Vaccination et protection anti-infectieuse chez les patients atteints de déficit immunitaire acquis ou congénital. *La Press Medical*; 2001;30:759-66.
- Arkwright PD, Abinun M, and Cant A. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood*. 2002;99:2694-702.
- Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:24-32.
- Kalish I, Sellin JH. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6:377-83.
- Sander CA, Medeiros LJ, Weiss LM, Yano T, Sneller MC, Jaffe ES. Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:1170-82.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. The prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab: an update on the use of RSV-IVIG. *Pediatrics*. 1998;102:1211-6.
- Ravandi F, Talpaz M, Estrov Z. Modulation of cellular signalling pathways: prospects for targeted therapy in Hematologic malignancies. *Clin Cancer Research*. 2003;9:535-40.
- Ritter CA, Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor-tyrosin kinase: A promising therapeutic target in solid tumors. *Semin Oncol*. 2003;30 (Suppl 1):3-11.
- Chatenoud L. CD3-specific antibody-induced active tolerance: from bench to bedside. *Nat Rev Immunol*. 2003;2:123-32.
- Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346:1692-8.
- Fahraeus R, Fisher P, Krausz E, Lane DP. New approaches to cancer therapies. *J Pathol*. 1999;187:138-46.
- Brazelton TR, Morris RE. Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), mycophenolate mofetil and leflunomide. *Curr Opin Immunol*. 1996;8:710-20.
- Wekerle T, Kurtz J, Bigenzahn S, Takeuchi Y, Sykes M. Mechanisms of transplant tolerance induction using costimulatory blockade. *Curr Opin Immunol*. 2002;14:592-600.
- Alkan SS. Monoclonal antibodies: the story of a discovery that revolutionized science and medicine. *Nature Rev Immunol*. 2004;4:153-6.
- Ballow M. –ximab this and –zumab that! has the magic bullet arrived in the new millennium of medicine and science? *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:738-43.
- Anti-CD20 mAbs: modifying therapeutic strategies and outcomes in the treatment of lymphoma patients. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2002;2:323-9.
- Liossis SC and Tsokos GC. Monoclonal antibodies and fusion proteins in medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:721-8.
- Van Laan S. Monoclonal antibodies. Available at: www.ama-assn.org/ama/pub/category/13280.html. (Accessed April 11, 2005).
- Ulevitch RJ. Therapeutics targeting the innate immune system. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:512-20.
- Cao Y, Lam L. Bispecific antibody conjugates in therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55:171-97.
- Presta LG. Selection, design, and engineering of therapeutic antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:731-6.