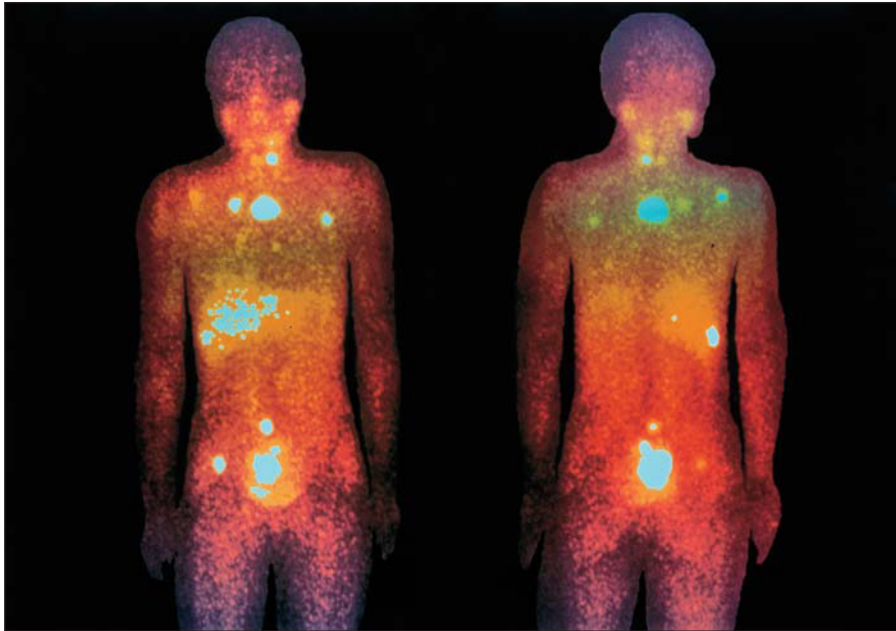


Perspectivas de la PF2 en el tratamiento antitumoral

ÁNGELA BOSCH

Licenciada en Farmacia.



En el Centro del Cáncer de la Universidad de Illinois y en el Centro de Terapia Molecular de Moscú se ha identificado una nueva molécula, PF2, a la que se atribuye actividad antitumoral. Los ensayos clínicos actualmente en proyecto permitirán disponer de resultados concluyentes sobre su actividad como estimulante del sistema inmunitario.

Las plantas medicinales han sido el fundamento de la farmacia durante siglos. Todavía en la actualidad, muchos principios activos seguros y eficaces proceden de plantas. Una de ellas, la caléndula, utilizada de forma tradicional, contiene entre sus componentes una molécula, la PF2, que parece potenciar el sistema inmunológico y reducir la formación de células cancerosas, por lo que ha levantado una gran expectación en la clase médica y en los pacientes.

Actividad inmunomoduladora

El descubridor de la molécula fue John M. Pezzuto, decano asociado

y director del Centro del Cáncer de la Universidad de Illinois. La PF2 procede de un producto, el IN-PFS, que está aprobado en Estados Unidos como complemento dietético. Pezzuto observó los efectos beneficiosos que el suplemento dietético producía en los enfermos cancerosos e inició la realización de ensayos *in vitro* para confirmar su potencial. El IN-PFS procede de una sustancia que se extrae de la *Calendula officinalis*. Las investigaciones realizadas con el producto liofilizado no mostraron ninguna actividad inhibitora del crecimiento de las células cancerígenas humanas, pero se observó estimulación linfocítica, lo que sugiere actividad inmunomoduladora. Median-

te el fraccionamiento por bioactividad y usando la estimulación linfocítica como referente, se consiguió la identificación de varios polisacáridos, que son los principios activos. Los trabajos posteriores de Pezzuto evidenciaron que la PF2 tiene un mecanismo de acción como oncolítico indirecto que estimula el sistema inmunológico del organismo. Su actuación no es incompatible con los tratamientos tradicionales del cáncer, la quimioterapia y la radioterapia. Por ello, puede combinarse con esos tratamientos para conseguir una actuación más eficaz y enérgica frente a la enfermedad, sin que el uso de la PF2 sustituya o reemplace al tratamiento quimioterápico ni a la radioterapia.

El refuerzo del sistema inmunológico potencia una mejora del estado general de los pacientes y alivia, en muchos casos, los efectos secundarios como mareos y astenia asociados al empleo de los tratamientos antitumorales.

La molécula PF2

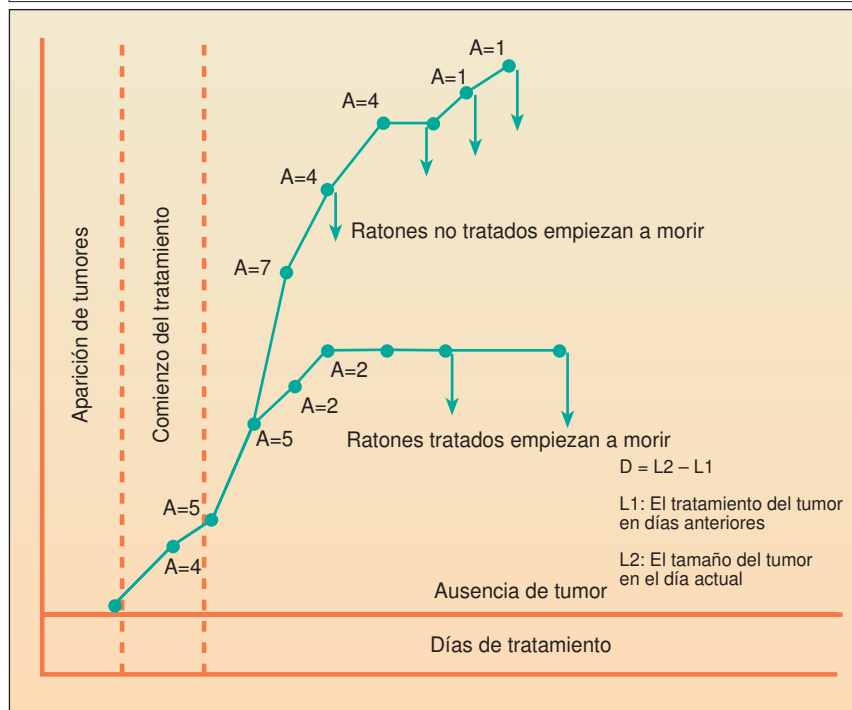
Se trata de una sustancia compleja compuesta de numerosos componentes. Para continuar el desarrollo de PF2 fue necesario purificar e identificar sus componentes activos, diferenciándolos de los inertes. El método seguido fue el proceso de fraccionamiento por bioensayo guiado. Empezando con 300 litros de PF2, se realizó una liofilización para obtener polvo, que fue sometido a pruebas y se descubrió que estimulaba la proliferación de linfocitos con la misma intensidad que la materia prima. A continuación el material fue fraccionado por líquido/partición líquida, así como por cromatografía en columna, y cada una de las fracciones obtenidas fueron sometidas a la prueba de capacidad para estimular la proliferación de linfocitos. El proceso se repitió varias veces hasta obtener un principio activo.

La caracterización estructural preliminar sugiere que se trata de una mezcla de polisacáridos. Algunos de los azúcares presentes en los polisacáridos se han identificado, mientras que falta realizar la definición estructural de otros.

La PF2 es muy prometedora en su uso clínico, debido a una serie de factores:

- Se trata de un material estable, que retiene su actividad una vez liofilizado y fraccionado.
- El material aislado es muy activo en el proceso de estimulación de linfocitos humanos, comparable al Concavalin-A.
- Actúa como un oncolítico indirecto, es decir, como un inmunomodulador, tal y como se especifica en su patente. La quimioterapia habitual en pacientes de cáncer tiene efectos adversos e indeseables sobre el sistema inmunológico, por lo que la inmunomodulación es muy importante para restaurar

Aparición de tumores en función de los días de tratamiento



dicho sistema. Además, la inmunomodulación tiene efectos antitumorales por sí misma.

- Reduce los efectos secundarios de la quimioterapia. También tiene aplicación en los pacientes con sida, casos en los que el sistema inmunológico se encuentra gravemente deprimido. Podría ser de gran valor en el caso de infecciones como la tuberculosis, así como en infecciones virales como la gripe o el resfriado común.

Resultados de las pruebas *in vitro* e *in vivo*

El objetivo del estudio fue investigar y caracterizar la actividad inmunomoduladora de la molécula PF2 y su posible aplicación en la oncología clínica. Casi todas las enfermedades conducen a diferentes cambios en el sistema inmunológico: disminución del suero inmunoglobulino, cambios de actividad de los linfocitos T y B, cambios en el equilibrio de subpoblaciones de los linfocitos T y disminución de la actividad de fagocitos.

Los inmunomoduladores se usan en los métodos modernos de corrección de inmunodeficiencias para facilitar el tratamiento de la enfer-

medad y para evitar infecciones y complicaciones autoinmunes. El empleo de los inmunomoduladores es esencial en la oncología clínica y puede ser dirigido hacia la mejora de la identificación de objetivos por células inmunocompetentes y hacia la selección de un tipo concreto de tumor celular. También se usa para mejorar la resistencia del conjunto del organismo.

La opción y la optimización de la estrategia del tratamiento con inmunomoduladores deben ser ajustadas en cada caso clínico específico. El grupo de inmunomoduladores incluye algunos productos bacterianos, sustancias derivadas de las plantas y linfocinas. Las acciones tumorales de estos medicamentos se basan en la potenciación de los efectos mecánicos o en la inhibición de los componentes supresores y en el incremento de la resistencia del organismo en general.

Los extractos de plantas y las sustancias derivadas de ellas se usan como inmunomoduladores en Rusia, China, Japón y Corea, pero la carencia de resultados bien documentados del uso clínico de estos medicamentos hace difícil evaluar sus efectos sobre la progresión de la enfermedad. El grupo de medicamentos derivados de las

Actividad antitumoral de la PF2

Protocolo de administración del fármaco	Frecuencia de la formación del tumor un mes después del tratamiento (%)	Frecuencia de la completa disminución del tumor	Ratio de la media de supervivencia (días)	Incremento de la media de vida (%)
0,04 ml 4 veces al día	30	20	67,1	61,3
0,1 ml 8 veces al día	30	20	56,7	36,6
0,2 ml 8 veces al día durante 14 días, y luego 0,05 ml 8 veces al día	10	40	72,7	74,6
–	90	0	41,6	–

plantas que se utilizan en oncología clínica y que tienen efectos directos antitumorales incluye la vinblastina, derivada de la *Vinca rosea*, el podofilino, el ellinticin y el kamptotecin. Algunas de las sustancias derivadas de las plantas que no tienen efecto antitumoral parecen ser inmunomoduladores. Este grupo de medicamentos incluye adaptógenos biológicamente activos, como *Eleutherococcus*, *Ganoderma Lucidum*, PSK y OK-432. Estas sustancias se utilizan en combinación con los citostáticos.

Los ensayos realizados permitieron llegar a varias conclusiones:

- La PF2 no tiene efecto sobre la susceptibilidad de células doxorubicin ni cambia su actividad antitumoral. Ello hace posible el uso de PF2 en combinación con los medicamentos empleados contra el cáncer.

- No modifica la susceptibilidad de las células resistentes a los múltiples medicamentos antibióticos.

- No tiene efectos mitogénicos en los PBL humanos *in vitro*.

- No induce la secreción de los factores citotóxicos por humanos PBLs *in vitro*.

- No cambia la actividad de los medicamentos antitumorales.

- No tiene efectos reversibles sobre los múltiples medicamentos resistentes al cáncer celular.

- Incrementa la actividad citotóxica de los linfocitos, monocitos y neutrófilos en la sangre periférica de los pacientes sanos.

- La alta concentración de PF2 es citotóxica contra la rápida proliferación de las células normales y malignas.

- La PF2 induce al incremento de la actividad citotóxica de las

células inmunocompetentes contra las células malignas tanto *in vitro* como *in vivo*.

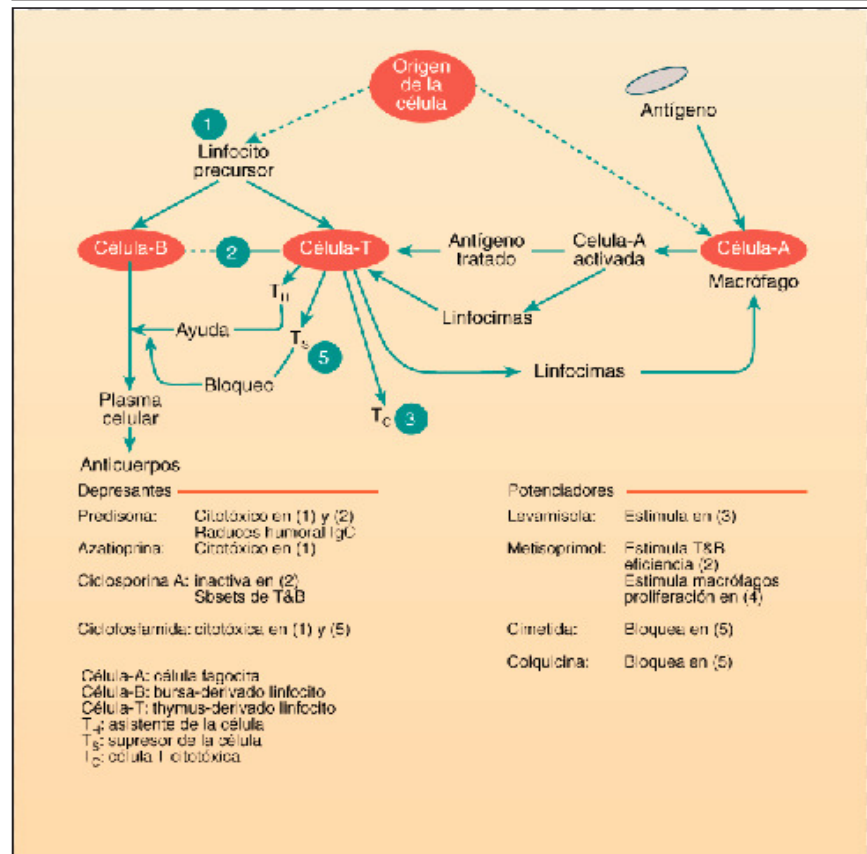
- El fraccionamiento de PF2 y el análisis de sus fracciones mostraron que la estimulación de los efectos de la PF2 sobre la actividad citotóxica de PBL está determinada por los múltiples componentes mixtos de sustancias lipofílicas y por la molécula altamente soluble en el agua, conteniendo la fracción hidratos de carbono.

- La PF2 no es estéril, está contaminada por bacterias y hongos,

que hacen imposible su almacenamiento sin proceder previamente a la esterilización por filtración, aunque este proceder supone la pérdida parcial de su actividad biológica.

- Los estudios realizados en los modelos animales como ratones con tumores, inducidos por inoculación del tumor celular, demostraron que la PF2 reduce significativamente la frecuencia de formación del tumor. Cuando la dosis es muy alta se produce un aumento extraordinario en la duración de la vida de los

Acción del sistema inmunomodulador



Frecuencia de formación de tumores en ratones

Medicamento	Dosis	Frecuencia de la formación del tumor (%)
Control	—	90
α FP-VB	15 μ /kg de VB 7 días i/p	60
PF-2	0,05 ml 8 veces al día	25
α FP-VB + PF-2	Similar a 2,3	25

animales tratados. La PF2 impide el crecimiento del tumor y pareció ser muy efectivo en la prevención de la formación del cáncer, por lo que puede ser útil en su prevención.

Efectos sobre el nivel celular

La investigación consistió en evaluar los efectos de esterilización de PF2 por filtración sobre su capacidad para estimular la actividad citotóxica de leucocitos mononucleares hacia las células tumorales humanas *in vitro*. CTA fue estimada como un superviviente de los objetivos celulares en cocultivación con ML en presencia de PF2 en dilución 1:100. El superviviente de objetivos celulares como SKVLB y SKOV3 (carcinomas ováricos resistentes y sensibles a antracilina y antibióticos, respectivamente), fue medido después del lavado de ML. Se comprobó que la esterilización del PF2 mediante la filtración a través de la membrana con el diámetro de poro de 0,22 micras no tiene influencia sobre su capacidad para incrementar la CTA de ML. Los resultados permiten concluir que PF2 no tiene influencia sobre las actividades antitumorales de doxorubicina en comparación con el verapamil.

Toxicidad

El análisis se realizó en 1995 en el Centro de Investigación de Diagnósticos Moleculares y Terapias de Moscú. La toxicidad de PF2 fue probada en ratones Balb/C (peso 18-20 g). La administración de PF2 en altas concentraciones a 5,5 g/kg no tuvo efectos tóxicos durante los 14 días que constituyen el periodo necesario para el desarrollo de la toxicidad aguda. Según el Criterio higiénico

de las condiciones ambientales, 1981, la PF2 no es tóxica y no tiene efectos perjudiciales relevantes. Su falta de toxicidad permite que la PF2 se emplee de forma compasiva en pacientes en fase terminal, después de la cirugía. El nuevo agente antitumoral podría utilizarse de forma combinada con otros tratamientos quimioterápicos y radioterápicos, puesto que reduce los efectos secundarios de estas terapias al mejorar los parámetros inmunológicos. John M. Pezzulo sostiene en sus trabajos que la acción profiláctica de la molécula, favorecida por su baja o nula toxicidad, podría dar lugar, con el tiempo, a la fabricación de una vacuna contra el cáncer. Si esta línea de investigación diera resultados positivos y se dispusiera de una vacuna antitumoral, en el futuro sería posible vacunar a los miembros de una familia en la que haya antecedentes de cáncer, ya que la enfermedad tiene un factor hereditario importante.

Evaluación de la eficacia

La eficacia de este producto como potenciador del sistema inmunitario se podrá precisar con exactitud cuando se publiquen los resultados del ensayo clínico que actualmente está en fase de proyecto. Los ensayos perfilarán su eficacia y seguridad, la dosis óptima para cada paciente y los tipos de cáncer que son susceptibles de ser tratados con la molécula PF2. A la espera de resultados concluyentes y definitivos, miles de pacientes con cáncer toman el suplemento dietético que contiene PF2, basándose en los resultados alentadores del extracto de caléndula cuando se pone en contacto con células inmunitarias. □