
Inmunoterapia en hematología

J. Besalduch

Introducción

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 epítopes de células tumorales.

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.

Desde entonces disponemos de unos 14 ACMO's dirigidos al tratamiento de diversas patologías.

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).

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 tam-

bién se observa en las curvas de supervivencia global y en las de supervivencia libre de recidiva.

Otra área de investigación, en la que el rituximab ha demostrado su utilidad, es en el mantenimiento de la respuesta. Así se ha visto que en linfomas foliculares, en un estudio aleatorizado entre mantenimiento con rituximab una vez conseguida la respuesta y abstención terapéutica, la rama de mantenimiento con rituximab obtenía significativamente mayor supervivencia.

En ciertas enfermedades benignas hematológicas también se ha utilizado el fármaco para obtener remisiones, al fallar los tratamientos de primera línea. Se ha utilizado en pacientes con Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), anemia hemolítica autoinmune (AHAI), síndrome de Evans y en hemofílicos con inhibidores.

Todas estas patologías son de carácter autoinmune. Se piensa que la inhibición de los linfocitos B pudiera frenar la respuesta inmune hacia los tejidos del propio organismo.

Otra patología en la que el Rituximab se ha encontrado efectivo es el la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). Se ha utilizado en pacientes refractarios a las plasmaféresis y recambios plasmáticos.

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. 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

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.

Eculizumab

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad adquirida de escasa incidencia, que en general es grave y cursa con anemia hemolítica crónica con crisis agudas, trombosis venosa y aplasia medular. 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 mas susceptibles a infecciones meningo-

cócicas, 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 alogénico 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.

Bibliografía

Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, et al, The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica* 2007; 92:1173-1179.

Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358:1215-28.

Dmytrijuk A, Robie-suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The Oncologist* 2008;13:993-1000

Plsker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003;63(8):803-43

