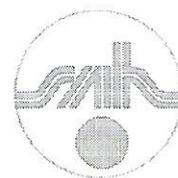


# Modulación terapéutica del sistema inmune

Carlos Ponzinibbio



*Cátedra de Patología B - Facultad de Cs Médicas  
Universidad Nacional de La Plata*

HEMATOLOGIA, Vol. 10 N° 2: 54-56  
Mayo-Agosto, 2006

En el contexto de este módulo educativo, se presentan –necesariamente, por tiempo y espacio– tan sólo algunos elementos que puedan constituir para la audiencia ideas fuerza motivadoras para el estudio y comprensión acabada del tema.

El análisis de la intervención terapéutica sobre el sistema inmune se centra en la inmunidad adaptativa. Pueden considerarse dos situaciones básicas: en el primer caso, la afectación le pertenece al sistema inmune, bien por una incapacidad de respuesta congénita o adquirida, o, por el contrario, por el desarrollo de una respuesta agresiva contra el mismo huésped, por falla en el reconocimiento de lo propio (autoinmunidad). En el segundo caso, el operador intenta modificar la respuesta inmune del huésped con un fin específico diferente al espontáneo.

Dentro de este segundo ítem, cabe a su vez reconocer tres objetivos-vía de acción:

La estimulación de la respuesta inmune, la supresión, o finalmente la modulación de la misma. Si bien cabe esta diferenciación, la misma puede, fácilmente desdibujarse en relación al tiempo e intensidad del elemento interviniente. La estimulación del sistema inmune se ejemplifica en la vacunación profiláctica habitual, pero también en los intentos de provocar una respuesta inmune inespecífica útil para colaborar en el control de un desarrollo neoplásico. Cabe en este punto recordar las experiencias precursoras de Mathé y cols de la década del 70 para el tratamiento de la leucemia, y la actual aplicación de la instilación de BCG para el tratamiento de neoplasias del urotelio en vejiga. Un gran caudal de trabajo está hoy enfocado en el desarrollo de sistemas diversos de inmu-

noterapia, tanto activa, como pasiva –por transferencia de células– para el tratamiento del cáncer. Vinculado a este tópico, en nuestro laboratorio, desarrollamos un modelo murino de inmunoterapia adoptiva basado en la obtención de células linfoides ganglionares provenientes de una respuesta inmune secundaria al tumor.

La inmunosupresión es el objetivo de la intervención terapéutica en enfermedades autoinmunes y en el intento de evitar el rechazo en términos de trasplante.

La inmunomodulación comprendería la intención de re-direccionar la respuesta inmune con un fin determinado, tal y como dirigirla contra una neoplasia que intenta evadirla.

Teniendo en claro que esta división entre estimulación, supresión y modulación puede no ser más que variantes cuantitativas o cualitativas dependientes de la interacción huésped-operador los elementos inmunomoduladores utilizables podrían agruparse en las siguientes categorías:

– Estímulos antigénicos (La primera categoría no se considera en este análisis).

– Drogas farmacológicas (de la aspirina hasta el FTY 720)

– Moléculas naturales o similares: interferones, inmunoglobulinas inespecíficas y específicas, péptidos, oligonucleotidos antisentido.

Se presenta a continuación el análisis de algunos aspectos del conocimiento disponible de productos farmacológicos considerados como prototipos de modo de acción, comenzando por la más simple y usada droga con potencial de acción sobre el sistema inmune: la aspirina.

A la antigua aspirina, Kopp & Ghosh en 1994 le asignaron la capacidad de bloquear el factor de transcripción nuclear NF- $\kappa$ B abriendo la puerta a una nueva forma de pensar los anti-inflamatorios. El factor NF- $\kappa$ B, descrito en 1986, es una pieza clave en el control genético de la respuesta inmune-inflamatoria. NF- $\kappa$ B es el nombre que se le asigna a un conjunto de proteínas, que tienen en común un dominio Rel utilizado para la dimerización, la capacidad de trasladarse al núcleo y unirse a un segmento de ADN promotor de la transcripción de genes de moléculas proinflamatorias tal y como: IL-1, TNF $\alpha$ , e IL-8. El AAS y otros salicilatos actúan por inhibición de liberación del NF- $\kappa$ B de su inhibidor<sup>1</sup>. Otra vía de acción inmunomoduladora de la aspirina estaría dada por la formación de epilipoxina. La AAS acetila en forma permanente el sitio activo de COX-2 desviando la conversión de ácido araquidónico a 15R-HETE en las células endoteliales, el cual es tomado en forma transcelular por los leucocitos para formar 15-epilipoxina A4. Esta molécula es un inhibidor potente de la función leucocitaria y estimula la síntesis de ON ejerciendo su acción antiinflamatoria en la interfase endotelio-leucocito<sup>2</sup>.

Desde la observación clínica de Hench y cols referida a la mejoría de la artritis reumatoidea por el compuesto E (punto de partida del conocimiento estructural de los corticoides) los glucocorticoides constituyen una de las más formidables herramientas de acción sobre el SI. Está claro que los gluco-corticoides (GC) actúan a través de la unión a un receptor de la familia de receptores nucleares (GCR), ampliamente difundidos en el citosol de las células, capaces de regular la expresión génica tanto positiva como negativamente. Cuando los GC se unen al GCR, éste, que estaba unido a una proteína chaperona, se disocia y sufre un cambio de conformación, se dimeriza y traslada al núcleo para ejercer su acción.

En el proceso llamado trans-represión, la unión ligando receptor inhibe el traslado al núcleo de NF- $\kappa$ B impidiendo la promoción de genes proinflamatorios, e inhibe también la activación de AP-1 en timocitos. Alternativamente, las moléculas CG-CGR ya trasladadas al núcleo se unen a sitios promotores específicos, para promover la expresión de diversos genes. Algunos de ellos con efecto anti-inflamatorio y otros con efectos indeseables para el huésped. Este proceso conocido como trans-activación sería el principal responsable de la toxicidad de los GC. Sin embargo, aparecería otra explicación adicional para el efecto modulador de los GC basado en la interacción con las vías de señalización de las MAPKs, responsables también de la fosforilación y activación de NF- $\kappa$ B y AP-1 en los timocitos. La exposición de las células a los GC determinaría la expresión de dos

genes codificantes para dos proteínas que interactúan con la vía de las MAPKs. Una es GILZ, proteína de 134 aminoácidos con acción inhibitoria directa sobre NF- $\kappa$ B y AP-1. La otra proteína es una fosfatasa de MAPK: MKP-1 que defosforila e inactiva las MAPKs. La acción promotora de la apoptosis de los GC depende de la célula blanco y su estado de activación. En timocitos, que no han ligado su TCR, la proteína GILZ promueve la apoptosis. La activación de MAP-1 podría también promover la apoptosis por alguna vía aun no descrita<sup>3</sup>. Tratando de explorar la activación de genes que puedan participar en la destrucción celular, en un trabajo reciente Schmidt y cols, expusieron células de ptes con LLA a micromatrices hallando al menos cinco genes candidatos posibles para explicar la capacidad inductora de apoptosis en células linfoides<sup>4</sup>.

Otro grupo de drogas está integrado por los clásicos inmunosupresores empleados en trasplante, cuyo prototipo es la Ciclosporina. Este producto derivado del hongo *hypoclaudium inflatum* se une en el citoplasma de las células T a la ciclofilina A con alta afinidad. El complejo así formado tiene la propiedad de unirse a una proteína citosólica dependiente de Ca y calmodulina: calcineurina. Normalmente, la calcineurina defosforila el NFAT factor promotor de la expresión del gen de IL-2, de modo que la ciclosporina deviene un potente inhibidor de la expansión linfocitaria T inducida por IL-2<sup>5</sup>. La Ciclosporina también se ha visto inhibe la vía de las MAPKs, inhibiendo la p38 y JNK, con lo cual acentuaría su efecto inhibitorio al impedir la conformación del factor de transcripción AP-1.

Como prototipo de moléculas naturales re-direccionadas para un efecto particular se analiza el anticuerpo murino humanizado anti CD 20 que ha mostrado particular utilidad. Este anticuerpo dirigido contra un epítipo constante de la diferenciación B, se sabe que actúa en forma eficiente, pero su mecanismo de acción es menos claro. Se ha propuesto que incrementa la fagocitosis de las células B por los macrófagos, que estimula la citotoxicidad mediada por anticuerpos y la lisis mediada por complemento. A estas explicaciones lógicas se añade una experiencia reciente que pone en evidencia una estimulación de células NK degranulantes CD 107<sup>a+</sup>, que estimularían la apoptosis de las células B a través de la acción sobre el receptor FcRIIIb<sup>6</sup>.

En el léxico hematológico se habla actualmente de un grupo de drogas inmunomoduladoras efectivas sobre el mieloma. Esta historia comenzó con el empleo de la talidomida, que el ECOG empezó a emplear en el tratamiento de neoplasias resistentes en la década del 60. Posteriormente, el auge de la trascendencia de la angiogénesis en neoplasias y la ob-

servación del efecto inverso por la talidomida, concurren para que el grupo de Arkansas la ensayara en mieloma refractario. El resultado obtenido renovó el interés por esta droga. El modo de acción es complejo y se reconocen diferentes vías de acción: además de inhibir el VEGF, la talidomida tendría un efecto citotóxico sobre las células plasmáticas, induciría la apoptosis de las mismas por activación de tirosinquinasa de adhesión focal, y activación de caspasa-8. Mas aun, esta droga y otras drogas inmunomoduladoras, como lenalidomida, intervienen en la interacción células estromales/matriz/células plasmáticas, regulando en baja estímulos de la sobre-vida celular. Mas aun, estimularían una respuesta por células T CD3 con producción de  $IFN\gamma$ , y reducirían la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria<sup>7</sup>. Mas recientemente, se ha postulado que la lenalidomida actuaría por estimulación de células NKT CD1 restringidas, activando la producción de  $IFN\gamma$ .

Gran cantidad de diferentes tipos de moléculas se están ensayando con el fin de re-direccionar la respuesta inmune: péptidos, glucocorticoides disociados, oligonucleótidos antisentido, otros anticuerpos, toxinas modificadas, y varios grupos mas. Como prototipo de otra vía de acción se menciona al FTY 720, una clase de inmunomodulador que modifica el tráfico linfocitario. Se ha reconocido que el ingreso y egreso de las células linfoides de los órganos linfoides, ganglios, bazo, timo, placas de Peyer está regulada por la interacción de esfingosina 1 fosfato (S1P) y su forma fosforilada. Pues bien, esta droga, actúa como agonista de del S1P promoviendo su regulación en baja. Con este mecanismo, retira de la circulación a las células T y se ha puesto en evidencia que tanto en sitios de reclutamiento por inflamación, como en trasplante, la adición de este producto reduce el aporte de células linfoides contribuyen-

do en forma significativa a reducir la inflamación o el rechazo. Mas aun, actuando por un camino diferente potenciaría a inmunosupresores clásicos como ciclosporina o tacrolimus<sup>9</sup>.

En fin, el campo es vastísimo y las posibilidades tecnológicas moleculares cada vez mayores de modo se permite vislumbrar no solo un mejor conocimiento de los mecanismos de acción de las drogas conocidas, sino también la posibilidad de desarrollar nuevas drogas muy específicamente dirigidas, de acción inmunomoduladora potente y escasos efectos colaterales.

## BIBLOGRAFÍA

1. D'Acquisto F, Ianaro A. From willow bark to peptides: the ever widening spectrum of NF- $\kappa$ B inhibitors. *C O Pharmacol* 2006; 6:387-392.
2. Gilroy D, Peretti M. Apirin and steroids: new mechanistic findings and avenues for drug discovery *C O Pharmacol* 2005; 5: 405-411.
3. Clark A, Lasa M. Crosstalk between glucocorticoids and mitogen activated protein kinase signalling pathways. *C O Pharmacol* 2003; 3: 404-411.
4. Schmidt et al. identification of glucocorticoid-reponse genes in children with acute leukemia. *Blood* 2006;107: 2061-2069.
5. Matsuda S., Koyasu S. mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000; 47: 119-125.
6. Fischer L et al. The anti-lymphoma effect of antibody mediated immunotherapy is based on an increased degranulation of peripheral blood natural killer (NK) cells) *Exp. Hematol* 2006; 34: 753-759.
7. Kumar S., Rajkumar V. Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Eur J Cancer*, online 2006.
8. Chang et al. Enhancement of ligand-dependent activation of human natural killer T cells by lenalidomide: therapeutic implications. *Blood* 2006; 108: 618-621.
9. FTY 720, a new class of immunomodulators, inhibits lymphocyte egress from secondary lymphoid tissues and thymus by agonistic activity at sphingosine 1-phosphate receptors. *Pharmacol & Theraput* 2005; 108: 308-319.