

INMUNOLOGÍA E INMUNOINGENIERÍA

Prof. Luis Álvarez-Vallina

Immunotherapy and Cell Engineering, Department of Engineering, Aarhus University, Dinamarca

1. INMUNOLOGÍA

La inmunología es una rama de la biología que estudia los mecanismos de defensa de la integridad biológica del organismo. Se denomina Sistema Inmune al conjunto de células, órganos y tejidos que tienen como objeto la identificación de lo extraño y su destrucción. La actuación coordinada de los diversos elementos celulares y moleculares que conforman el Sistema Inmune para la defensa contra las amenazas biológicas se denomina respuesta inmune. Además de esta función de defensa frente a agresiones externas, el Sistema Inmune contribuye al normal funcionamiento de todos los sistemas orgánicos, participando en la identificación y eliminación de células anómalas y en los procesos de reparación tisular.

1.1. Armas y estrategia defensiva del Sistema Inmune

El Sistema Inmune consta de dos brazos: 1) el **Sistema Innato**, también denominado natural o inespecífico, que representa la primera línea de defensa, frente a un amplio rango de patógenos, en los diferentes puntos de entrada al organismo; y 2) el **Sistema Adaptativo**, también denominado adquirido o específico, que proporciona respuestas duraderas y "a medida" frente a patógenos individuales. Ambos sistemas trabajan de forma coordinada y, de hecho, la activación del Sistema Adaptativo depende de la previa activación del Sistema Innato. Igualmente, es importante destacar el papel

defensivo que desempeñan las barreras naturales: epitelios, sustancias antimicrobianas secretadas localmente y microbiota normal, evitando la colonización por microorganismos patógenos.

1.1.2. Inmunidad innata

Este sistema es responsable del reconocimiento temprano de las amenazas biológicas¹. El Sistema Inmune Innato está muy conservado evolutivamente y está formado por diversos tipos celulares y humorales (solubles). Los principales componentes celulares son los neutrófilos y los macrófagos, células fagocíticas implicadas en la destrucción microbiana y las células dendríticas especializadas en la captación y procesamiento de antígenos para su presentación a las células del Sistema Inmune Adaptativo. Las células del Sistema Inmune Innato expresan unas proteínas especializadas denominadas receptores de reconocimiento de patrones (PRRs, del inglés *Pattern Recognition Receptors*), que reconocen estructuras muy conservadas en grandes grupos de patógenos microbianos y que se denominan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, del inglés *Pathogen-Associated Molecular Patterns*)¹. El Sistema Inmune Innato también reconoce señales de peligro producidas por células endógenas dañadas, denominadas patrones moleculares asociados a peligro (DAMPs, del inglés *Damage-Associated Molecular Patterns*)¹.

Los PRRs se agrupan en varias familias

y son capaces de reconocer diferentes estructuras de origen microbiano: lípidos bacterianos, ARN viral, ADN bacteriano, proteínas y carbohidratos microbianos¹. Estos receptores se localizan en diferentes compartimentos celulares, para poder detectar patógenos extra e intracelulares. La activación celular a través de los receptores PRR induce la secreción de mediadores solubles que promueven respuestas inflamatorias (citoquinas) y el reclutamiento de otras células inmunes (quimioquinas), así como la activación del sistema del complemento y la activación del Sistema Inmune Adaptativo.

Las células asesinas naturales (NK, del inglés *Natural Killer*) también forman parte del Sistema Innato y de la primera línea defensiva². Las células NK expresan receptores activadores, que reconocen moléculas expresadas por células infectadas o transformadas y receptores inhibidores que reconocen moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *Major Histocompatibility Complex*) de clase I. Se trata de un mecanismo de control muy eficiente, puesto que casi todas las células "normales" expresan moléculas MHC de clase I y, por tanto, están protegidas del ataque NK; lo que se denomina "reconocimiento de lo propio". **Durante el proceso de reconocimiento, las células NK "suman" las señales activadoras y las inhibidoras y el balance final determinará si esa célula NK se activa o no para destruir a la célula diana**².

El **sistema del complemento** representa el componente humoral del Sistema Inmune Innato, y está constituido por más de 20 proteínas que circulan por la sangre y los fluidos tisulares en estado inactivo³. En respuesta al reconocimiento de componentes moleculares microbianos, éstas se activarán secuencialmente a través de una cascada enzimática que se traduce en un potente efecto antibacteriano. **Sus funciones biológicas son la opsonización ("marcado selectivo") de**

microorganismos para favorecer su fagocitosis, la quimiotaxis e incremento de la permeabilidad vascular y la formación de complejos líticos de ataque a membrana para destruir los patógenos³.

1.1.3. Inmunidad adaptativa

Las células clave del Sistema Inmune Adaptativo son los linfocitos T y B. Ambos tipos celulares se originan en la médula ósea a partir de un precursor linfocítico común, pero mientras los linfocitos T migran al timo para finalizar su proceso de aprendizaje, los linfocitos B lo realizan en la médula ósea⁴. Durante las fases tempranas del desarrollo ontogénico, se produce un gran número de células T y B, cada una de las cuales expresa en su membrana un receptor específico con capacidad para reconocer un único antígeno ("repertorio"). En los linfocitos B el receptor específico para el antígeno (BCR, del inglés *B Cell Receptor*) es una molécula de inmunoglobulina (Ig), mientras que en los linfocitos T la especificidad es proporcionada por una estructura denominada "receptor de la célula T" (TCR, del inglés *T Cell Receptor*)⁴. El BCR reconoce el antígeno en su forma nativa, mientras que el TCR reconoce un complejo bimolecular formado por fragmentos peptídicos derivados del antígeno, asociados con moléculas MHC, de clase I o II, expresadas en la membrana de otras células⁵. Las moléculas MHC de clase II tienen una distribución celular muy restringida, siendo expresadas por unos pocos tipos celulares, tales como las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B, que son capaces de iniciar respuestas inmunes adaptativas y se denominan "células presentadoras de antígeno" (APC, del inglés *Antigen Presenting Cells*)⁵.

Los péptidos presentados por las moléculas MHC de clase II derivan de proteínas extracelulares que son capturadas por fagocitosis y/o endocitosis. Las células dendríticas están continuamente

rastreando los tejidos para capturar y procesar antígenos proteicos que, tras su migración a los ganglios linfáticos regionales, son presentados a los linfocitos T. **Si un complejo MHC II/péptido es reconocido por el TCR con una determinada afinidad, esto indicaría origen "no propio" (debido a la eliminación fisiológica de las células T que reconocen "lo propio") y se iniciaría una respuesta inmune adaptativa celular**⁵. Por el contrario, las moléculas MHC de clase I se expresan en prácticamente todas las células del organismo, y están constantemente exhibiendo un repertorio peptídico derivado del procesamiento de las proteínas intracelulares que es "revisado" por el repertorio de TCRs expresado por los linfocitos T, en una especie de "interrogatorio molecular" continuo. En condiciones normales los péptidos presentados por las moléculas MHC de clase I son fragmentos de proteínas citosólicas autólogas que al ser considerados como "propios" son ignorados por los linfocitos T. En situaciones patológicas las moléculas MHC pueden presentar péptidos de origen viral en células infectadas o "péptidos alterados" en células transformadas. En este contexto, el TCR detecta la "señal de peligro" (infección o malignidad), y se inicia el proceso de activación del linfocito T⁵.

Una vez activados los linfocitos T y B se diferencian hacia distintos tipos de linfocitos efectoras. Los linfocitos T colaboradores (CD4+) son un subgrupo de linfocitos que desempeñan un papel esencial en la modulación y optimización de las capacidades de defensa del Sistema Inmune. Se han identificado diferentes subpoblaciones de linfocitos T colaboradores o *helper* (Th) responsables de dirigir la respuesta adaptativa hacia un perfil celular (Th1) o humoral (Th2). Los linfocitos T citotóxicos (CD8+) son el brazo ejecutor del Sistema Inmune Adaptativo celular, las células efectoras que reconocen y destruyen células infectadas o transformadas⁵. Los linfocitos B reconocen el

antígeno nativo a través de sus BCRs, sin necesidad de procesamiento y presentación; una vez activados se diferencian en células plasmáticas, capaces de producir grandes cantidades de anticuerpos que constituyen el componente humoral del Sistema Inmune Adaptativo⁶. Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Igs) son proteínas solubles con vida media larga que reconocen de forma muy eficiente antígenos específicos y son capaces de mediar funciones efectoras, como citotoxicidad dependiente de la activación del sistema del complemento (CDC, del inglés *Complement-Dependent Cytotoxicity*) y citotoxicidad mediada por células (ADCC, del inglés *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*)⁶.

El desarrollo de las respuestas adaptativas no es inmediato, debido a que solo un reducido número de células del repertorio de linfocitos B y T *naive* expresan receptores que son específicos para el antígeno o antígenos de interés y, por tanto, una vez activadas deben proliferar y expandirse para generar un número suficiente de células efectoras y poder desencadenar una respuesta efectiva. Al mismo tiempo, un reducido número de estos linfocitos se convertirán en células de memoria, lo que permitirá que en contactos posteriores con el mismo antígeno se genere una respuesta adaptativa secundaria mucho más rápida y efectiva.

El Sistema Inmune tiene una extraordinaria potencia destructiva y, en consecuencia, dispone de numerosos mecanismos de control para minimizar el daño de los tejidos normales que podría ocurrir en el curso de una respuesta inmune normal. Estos mecanismos de auto-regulación son esenciales para ajustar las necesidades defensivas a cada amenaza y para prevenir respuestas inmunes contra componentes propios, y contra antígenos ambientales inofensivos, como los microorganismos de la microbiota normal. El Sistema Inmune es muy redundante y existen nu-

merosos mecanismos de control, tanto a nivel central como periférico, cuyo objetivo es garantizar el respeto a los componentes propios, proceso que se denomina **tolerancia inmunológica**⁷. Durante el desarrollo madurativo de los linfocitos T en el timo aquellas células con TCRs autorreactivos son eliminadas (tolerancia central). Este proceso de eliminación de clones autorreactivos (selección negativa) no es exhaustivo ya que podría reducir dramáticamente el repertorio efectivo de linfocitos T para responder a los antígenos extraños, por lo que algunos linfocitos T con TCRs capaces de reconocer componentes propios se escapan a la periferia. En condiciones fisiológicas, estos clones autorreactivos no responden a los antígenos propios debido a la intervención de mecanismos de tolerancia periférica, entre los que destacan la ignorancia clonal debido a la existencia de barreras anatómicas interpuestas (privilegio inmunológico), la anergia y/o eliminación clonal como consecuencia de una activación linfocitaria incompleta por falta de señales de coestímulo, y la supresión ejercida por una subpoblación de linfocitos T CD4+ denominada linfocitos T reguladores (*Tregs*)⁷. Estos linfocitos representan un 10% de los linfocitos CD4+ y desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la tolerancia frente a antígenos propios a nivel periférico. Otro mecanismo mediante el cual el Sistema Inmune mantiene el balance entre activación e inhibición es a través de la expresión de receptores inhibidores como CTLA-4 y PD-1⁸. Está bien documentado que muchas células tumorales sobreexpresan el ligando de PD-1 (PD-L1), para evadir el control del Sistema Inmune Adaptativo y promover la progresión tumoral⁸.

1.2. Inmunovigilancia e inmuoedición

Desde el inicio de la Inmunología como disciplina científica, ha existido un gran interés por el estudio de la relación entre

el Sistema Inmune y el cáncer. **A mediados del siglo XX, se acuñó el término de vigilancia inmunológica⁹, para describir la capacidad del Sistema Inmune para reconocer y destruir células tumorales.** Sin embargo, la hipótesis de la vigilancia inmunológica fue muy cuestionada. Uno de los principales obstáculos para validar esta teoría fue la dificultad para identificar antígenos tumorales específicos, puesto que la mayoría de los antígenos expresados en las células tumorales son propios, por lo que son ignoradas por el Sistema Inmune. En los últimos años, gracias al desarrollo de las nuevas tecnologías de secuenciación, se ha observado que algunos tumores acumulan muchas mutaciones somáticas. Algunas de estas mutaciones ocurren en regiones codificantes y por lo tanto se transcriben en ARN, que luego son traducidos a proteínas. En este contexto, **péptidos derivados de estas proteínas anómalas serán presentados por las moléculas MHC en la superficie de células tumorales donde serán detectados por los linfocitos T como péptidos extraños, denominados "neoantígenos"**¹⁰. **Otros grupos de antígenos tumorales lo constituyen los antígenos oncofetales que se expresan en los tejidos en desarrollo, pero no en las células de individuos adultos, así como las proteínas de algunos virus oncogénicos.**

La teoría de la inmuoedición del cáncer¹¹ propone la interacción del tumor y del Sistema Inmune como un proceso de 3 fases: **eliminación**, basada en el reconocimiento y destrucción de las células tumorales por el Sistema Inmune; **equilibrio**, proceso de selección de variantes tumorales con capacidad para sobrevivir al control inmunológico; y **escape**, caracterizada por el desarrollo de mecanismos de resistencia que permiten a las células tumorales evadir la respuesta inmune. **Las células tumorales utilizan numerosos mecanismos de evasión a la respuesta inmune, como la modulación de la expresión de algunas moléculas de**

superficie o de los mecanismos implicados en la presentación antigénica, el reclutamiento de subpoblaciones inmunosupresoras y la sobreexpresión de receptores inhibidores (por ejemplo, PD-L1).

2. INMUNOINGENIERÍA

La mejora en el conocimiento sobre las bases celulares y moleculares del Sistema Inmune, combinado con la aplicación de conceptos y metodologías de la Biología sintética y de la Ingeniería, ha permitido el **desarrollo de novedosas estrategias no existentes en la naturaleza, que permiten reactivar, redirigir o modular el Sistema Inmune para obtener beneficios terapéuticos**. Las áreas básicas que configuran esta disciplina denominada "Inmunoingeniería" son la Ingeniería molecular y celular, así como el empleo de biomateriales.

2.1. Ingeniería molecular

La ingeniería molecular inicia su desarrollo en los años 80 y 90 del pasado siglo para superar las limitaciones asociadas con los anticuerpos monoclonales (AcMos) de ratón y generar moléculas menos inmunogénicas. Con este fin, se desarrollaron los **AcMos quiméricos**, moléculas híbridas en las que las regiones variables provienen de un anticuerpo murino y las regiones constantes de un anticuerpo humano. Los anticuerpos quiméricos son menos inmunogénicos y reclutan funciones efectoras más eficientemente que los anticuerpos de ratón. Esta metodología se perfeccionó y se desarrollaron los anticuerpos humanizados en los cuales únicamente las regiones hipervariables provenientes de la región variable de un anticuerpo de ratón, se insertan entre las regiones marco de una región variable humana¹². **Los AcMos actualmente en desarrollo son totalmente humanos y se generan mediante la inmunización de ratones transgénicos**

portadores de genes de anticuerpos humanos, y mediante tecnologías de selección de repertorios in vitro (tecnología phage display)¹².

Los AcMos son las "balas mágicas" del éxito actual de la Inmunoterapia. Más de sesenta moléculas de este tipo han sido aprobadas para uso clínico. Estas moléculas pueden ejercer su función terapéutica de manera directa, a través del reconocimiento antigénico, y/o indirecta mediante la activación de CDC y ADCC, a través de la unión de la región Fc a receptores específicos expresados en diferentes células del sistema inmune¹². Sin embargo, los AcMos convencionales IgG (**Figura 1A**) presentan limitaciones. El desarrollo de nuevas técnicas de ingeniería molecular ha permitido superar, en parte, las limitaciones que presentan los AcMo convencionales mediante el desarrollo de los anticuerpos de diseño: moléculas multivalentes, con mayor afinidad funcional (efecto avidéz), mono- o multiespecíficas, mayor capacidad de retención tisular y adquisición de nuevas funciones efectoras. Las estrategias más utilizadas se basan en la generación de proteínas de fusión compuestas por dominios de unión derivados de un anticuerpo, generalmente un fragmento recombinante de cadena única o scFv (del inglés, *single chain Fv*) y dominios de oligomerización; y en la asociación de dos o más scFvs a través de conectores peptídicos de longitud variable (**Figura 1B**)¹³.

Este tipo de anticuerpos ha demostrado su potencial para la generación de inmunocitoquinas, moléculas formadas por la fusión de una citoquina (por ejemplo, IL-2, IL-12) con un anticuerpo dirigido frente a un antígeno tumoral, y varias se encuentran en desarrollo clínico¹³. **El diseño molecular ha permitido también generar anticuerpos biespecíficos más efectivos y menos tóxicos, capaces de redirigir la respuesta de las células NK y de las células T hacia las células tumorales (Figura 1A y B)**. Los estudios

realizados con anticuerpos biespecíficos en formato BiTE (*Bispecific T cell Engager*) (**Figura 1B**), han obtenido resultados muy positivos en ensayos clínicos realizados en pacientes con neoplasias hematológicas. **A finales de 2014, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso clínico de un BiTE anti-CD19 x anti-CD3 (blinatumomab) para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocitoide aguda (LLA) y se convirtió en el primer anticuerpo de diseño aprobado en EE.UU.** Otras moléculas similares se encuentran actualmente en desarrollo clínico¹³.

2.2. Ingeniería celular

La terapia celular adoptiva (ACT, del inglés *Adoptive Cell Therapy*) consiste en la administración de células inmunes específicas con actividad antitumoral, expandidas y manipuladas previamente ex vivo¹⁴. Entre las múltiples formas de Inmunoterapia celular, la ACT basada en el uso de linfocitos T ha sido la que ha obtenido mejores resultados en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Las células efectoras pueden obtenerse a partir de células mononucleares de sangre periférica o pueden aislarse del propio tumor (TILs, del inglés *Tumor Infiltrating Lymphocytes*)¹⁴. Diferentes ensayos clínicos han demostrado que la ACT con TILs es uno de los tratamientos más efectivos en pacientes con melanoma metastásico. Algunos trabajos han demostrado una regresión tumoral significativa en el 50% de los pacientes tratados¹⁵. Sin embargo, **existen algunas limitaciones para la universalización de este tipo de terapias, como son la dificultad para la obtención y expansión de un número suficiente de células autólogas específicas.**

En los últimos años, se han desarrollado protocolos de modificación genética de linfocitos T con cadenas del TCR que reconoce específicamente un antígeno tumoral asociado con un particular alelo MHC. Esta terapia ha demostrado su uti-

lidad en clínica humana¹⁶, pero presenta limitaciones debido al reducido número de antígenos tumorales conocidos y a la diversidad alélica poblacional. Una aproximación muy interesante consiste en modificar linfocitos humanos para la expresión de receptores de antígeno quiméricos (CARs, del inglés *Chimeric Antigen Receptors*)¹⁷. Los CARs (**Figura 1C**) son proteínas de fusión formadas por un scFv y por la porción citoplasmática de una cadena del complejo TCR/CD3 del linfocito T, que aporta la capacidad de señalización necesaria para la activación de las células efectoras. Esta interacción antígeno-específica es independiente del MHC y puede mediar la lisis de las células diana que expresan el antígeno reconocido por el CAR¹⁷. El hecho de que la activación sea independiente del MHC aporta una ventaja fundamental frente al uso de los TCRs, ya que los linfocitos T modificados pueden ejercer sus funciones efectoras incluso en ausencia de moléculas de MHC de clase I en la célula tumoral. Con el objetivo de incrementar la eficacia de los CAR, se han incorporado dominios de señalización de moléculas co-estimuladoras como el CD28 y CD137 (**Figura 1C**). Las señales co-estimuladoras favorecen la supervivencia y proliferación de los linfocitos T activados a través del CAR. Diferentes formatos de CAR se han utilizado con éxito en el tratamiento de procesos hematológicos malignos¹⁷. El antígeno más estudiado como diana de las terapias CAR-T es CD19. **Aunque los primeros estudios clínicos sobre CAR-T CD19 (CAR-T19) se centraron en linfomas no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica, los resultados más espectaculares se han obtenido en LLA de tipo B, donde se han documentado respuestas hasta en un 85% de los casos en pacientes refractarios a quimioterapia. En el momento actual, ya existen pacientes adultos y pediátricos con más de 4 años de evolución libres de leucemia.** Este tipo de terapias han recibido la aprobación de las agencias reguladoras norteamericana y europea. **Sin embar-**

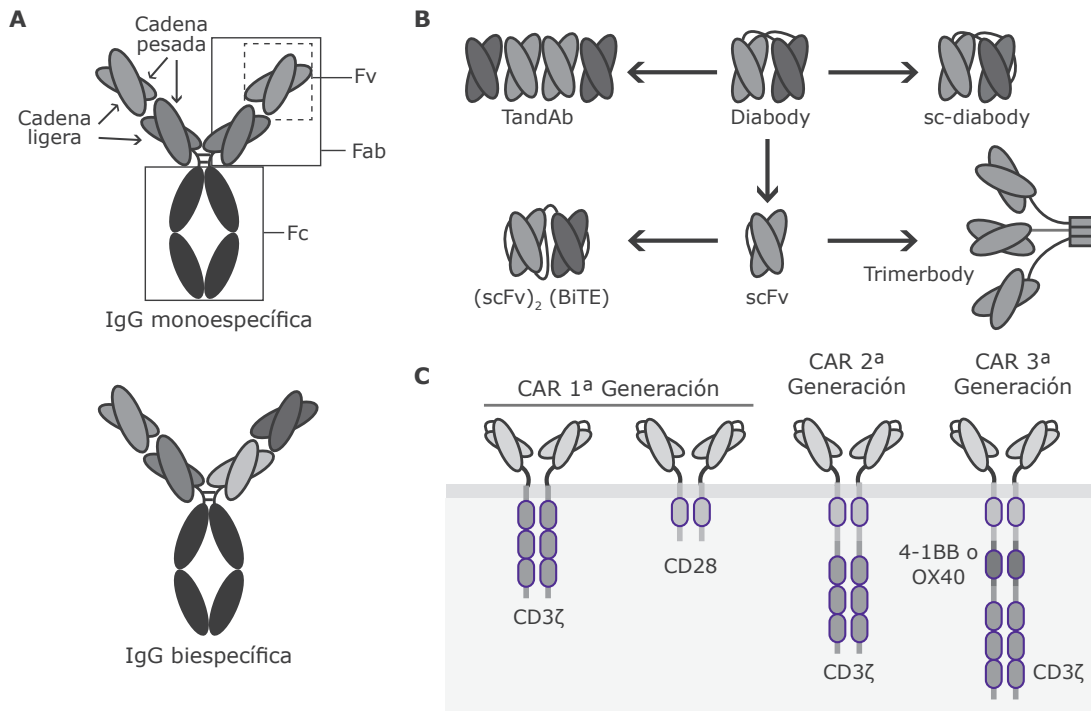
go, presentan una notable toxicidad, asociada con la liberación masiva de citoquinas debido a la activación de las células CAR-T, y cuadros de neurotoxicidad. Otra de las grandes limitaciones de las ACT es su coste, derivado del proceso de producción siguiendo las normas de correcta fabricación GMP (del inglés, *Good Manufacturing Practice*). El desarrollo de equipos de producción automatizadas, así como la generación de células CAR-T universales, a partir de donantes sanos, son esenciales para garantizar el acceso de este tipo de terapias a la población general en un futuro inmediato¹⁷.

2.3. Biomateriales

Una metodología novedosa se basa en el empleo de biomateriales en protocolos de vacunación, que tratan de imitar la inflamación asociada con la infección, pero en el contexto del cáncer¹⁸. La generación de biopolímeros macroporosos "cargados" con la citoquina GM-CSF (del inglés *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*); un agonista de los PRRs (oligonucleótidos sintéticos con motivos repetidos CpG, que imitan el ADN bacteriano e interaccionan con TLR9); y el lisado tumoral específico como fuente de antígenos tumorales específicos; permite un rápido reclutamiento de APCs gracias al GM-CSF, mientras que la lenta liberación de CpG proporciona señales de activación duraderas. La captación antigénica y la activación de las APCs con su migración posterior a los ganglios linfáticos regionales induce respuestas efectoras en modelos de cáncer experimental¹⁸. Otra aproximación para mejorar la eficacia de las vacunas está basada en el desarrollo de nanomateriales para dirigir el antígeno o antígenos a tejidos y compartimentos subcelulares concretos dentro de las APCs¹⁹. En los protocolos actuales, los antígenos inyectados por vía intradérmica pueden ser capturados por las células dendríticas que pueden o no ser activadas por señales de peligro

mientras viajan hacia los ganglios linfáticos regionales. Los antígenos conjugados con nanopartículas, dependiendo de su tamaño, pueden ser dirigidos directamente hacia los ganglios linfáticos donde son captados por las APCs con notable eficiencia¹⁹. **El empleo de nanomateriales para liberar antígenos en mucosas es particularmente atractivo para inducir respuestas inmunes contra patógenos transmitidos por vía oral, respiratoria o sexual, y por lo tanto, para proteger frente a virus como el influenza virus o bacterias, tales como el *Mycobacterium tuberculosis*.**

Figura 1. Estrategias de Inmunoingeniería basadas en la Ingeniería molecular y celular.



(A) Representación esquemática de una molécula de IgG (imagen superior), donde se indican las cadenas pesadas (H) y ligeras (L), así como las regiones Fv (Fragment variable), Fab (Fragment antigen-binding) y Fc (Fragment crystallizable); y de un anticuerpo bispecífico convencional en formato IgG (imagen inferior).

(B) Representación esquemática de diferentes formatos de anticuerpos mono y bispecíficos, generados a partir de fragmentos scFv, en desarrollo clínico.

(C) Evolución de los receptores quiméricos de antígeno (CARs, *Chimeric Antigen Receptors*). Los CARs de primera generación están formados por un scFv fusionado a la región transmembrana y al dominio intracelular de señalización del CD3ζ o del CD28. Los CARs de segunda generación incorporan un dominio de coestimulo en tándem con el dominio CD3ζ. La tercera generación de CARs incorpora dos dominios de coestimulo en tándem con el dominio CD3ζ.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
2. Berraondo P, Minute L, Ajona D, Corrales L, Melero I, Pio R. Innate immune mediators in cancer: between defense and resistance. Immunol Rev. 2016;274(1):290–306.
3. Sarma JV, Ward PA. The complement system. Cell Tissue Res. 2011;343(1):227–35.
4. Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. New York: Garland Science; 2017.
5. Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. Annu Rev Immunol. 2009; 27:591–619.
6. Yelamos J. Mecanismo de generación de diversidad de anticuerpos. En: Alvarez-Vallina L Editor. Anticuerpos Monoclonales. Realidades y Perspectivas. Madrid: Editorial Complutense; 2004. p.31-47.

7. William EP Editor. Fundamental Immunology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
8. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. Immunol Rev. 2010;236:219–42.
9. Burnet FM. Immunological aspects of malignant disease. Lancet. 1967;1:1171–4.
10. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science. 2015;348(6230):69–74.
11. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Three Es of Cancer Immunoediting. Annu Rev Immunol. 2004;22(1):329–60.
12. Álvarez-Vallina L. Ingeniería de anticuerpos. En: Álvarez-Vallina Luis Editor. Anticuerpos Monoclonales. Realidades y Perspectivas. Madrid: Editorial Complutense. 2004. p.111-138.
13. Núñez-Prado N, Compte M, Harwood S, Álvarez-Méndez A, Lykkemark S, Sanz L, et al. The coming of age of engineered multivalent antibodies. Drug Discov Today. 2015;20(5):588–94.
14. Yannelli JR, Hyatt C, McConnell S, Hines K, Jacknin L, Parker L, et al. Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from human solid cancers: summary of a 5-year experience. Int J cancer. 1996;65(4):413–21.
15. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Restifo NP, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2005;23(10):2346–57.

COMENTARIOS BIOÉTICO-LEGALES

1. ASPECTOS BIOÉTICOS

Como es sabido, **la autonomía del paciente es uno de los principios clásicos de la bioética, que llevado a la práctica se traduce normalmente en reconocer al paciente su capacidad de decisión respecto de su asistencia sanitaria.** Se habla entonces del derecho al consentimiento informado como un derecho conectado con otros de carácter fundamental como son la dignidad humana, la intimidad o la autodeterminación sobre el propio cuerpo.

En consecuencia, autonomía e información son dos elementos que van necesariamente unidos y entrelazados, de manera especial cuando se trata de tratamientos médicos. Al mismo tiempo, **la información tiene que ser adecuada para el paciente al que va dirigida, lo que significa que tiene que adaptarse a su nivel de comprensión, que variará en función de su formación, conocimientos previos, vinculación al campo sanitario o no, etc.**

Cuando las terapias son complejas, como es el caso de los tratamientos farmacológicos a los que se refiere este

capítulo, **los profesionales tienen un deber de información más exigente todavía, que no queda solventado por la existencia de un documento como el prospecto.** Hay que hacer un esfuerzo por rebajar la terminología técnica y conseguir que el paciente comprenda de qué se le está hablando. En definitiva, **es necesario un plus de dedicación al proceso de información respecto de otras terapias convencionales, y no debe olvidarse que esa labor es esencialmente un procedimiento dialógico, que exige conversar con el interesado en el contexto de una entrevista clínica, más allá de la utilización complementaria de formularios escritos de consentimiento informado.**

Este deber ético reforzado de la información en este tipo de tratamientos, tiene su reflejo en la normativa cuando, por ejemplo, refiriéndose a los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial, proclama que incluso aquellos de uso consolidado, irán acompañados de la suficiente información dirigida al paciente o usuario.

Además, afirma que dicha información formará parte de la autorización de uso y deberá ser legible y clara, asegurando su comprensión por el paciente y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica. Esta información se podrá adaptar a las particularidades que concurren en un tratamiento específico con medicamentos de terapia avanzada. Asimismo, como norma general, **el documento de información destinado al paciente deberá formar parte de las hojas de consentimiento informado que cada institución hospitalaria tenga homologadas por sus respectivos Comités de Ética Asistencial para cada uno de los procedimientos en los que se administre un medicamento de esta naturaleza** (art. 7 del Real Decreto 477/2014).

En última instancia, esmerarse y cuidar los aspectos relativos a la información, y más aún cuando ello pueda suponer un esfuerzo notable por la complejidad de la terapia, es respetar al paciente, su dignidad personal y también salvaguardar valores éticos importantes en nuestra sociedad.

2. ASPECTOS LEGALES

Los anticuerpos monoclonales son unos medicamentos biológicos sujetos a prescripción médica restringida. Su encuadre dentro de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios se hallaría dentro de los denominados "medicamentos de terapia avanzada"; etiqueta que abarca a los medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular), e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico.

En particular, dentro de los citados medicamentos de terapia avanzada, se considera en la norma "medicamento de terapia celular somática" (art. 47.2), la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas, procedentes del propio paciente, como alogé-

nicas, procedentes de otro ser humano, o xenogénicas, procedentes de animales, cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas *ex vivo*, tal como la Inmunoterapia adoptiva, y la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados *ex vivo* o *in vivo*, tales como microcápsulas, matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables.

Estos medicamentos de terapia avanzada tienen su desarrollo reglamentario, que varía en función de si trata de medicamentos fabricados industrialmente (Parte IV, Anexo I, del Real Decreto 1345/2007 de 11 de octubre) o son de fabricación de manera no industrial, esto es, preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, en una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente (Real Decreto 477/2014, de 13 de junio).

Uno de los aspectos de este tipo de medicamentos en los que pone énfasis la normativa es en el sistema de trazabilidad que ha de diseñarse para garantizar que pueda seguirse el rastro de cada medicamento y sus materiales de partida y materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con las células o los tejidos que contenga, durante el abastecimiento, la fabricación, el empaquetado, el almacenamiento, el transporte y el suministro al hospital, institución o consulta privada en que vaya a utilizarse.

A los medicamentos de terapia avanzada, que solo pueden dispensarse bajo prescripción médica, la Agencia Española de Medi-

camentos y Productos Sanitarios (AEMPS), les incluye la condición adicional de que la dispensación sea bajo prescripción médica restringida, esto es, de utilización reservada a determinados medios especializados.

El Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, sobre procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano, es el que **fija las reglas para determinar que los medicamentos se sometan a prescripción médica restringida y a dicho efecto especifica las siguientes situaciones:**

- a) **Medicamentos que exigen particular vigilancia**, supervisión y control del equipo multidisciplinar de atención a la salud, los cuales a causa de sus características farmacológicas o por su novedad o, por motivos de Salud Pública, se reserven para tratamientos que solo pueden utilizarse o seguirse en medio hospitalario o centros asistenciales autorizados (Medicamentos de Uso Hospitalario).
- b) **Medicamentos que se utilicen en el tratamiento de enfermedades que deban ser diagnosticadas en medio hospitalario** o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital (Medica-

mentos de Diagnóstico Hospitalario de prescripción por determinados médicos especialistas).

- c) **Medicamentos destinados a pacientes ambulatorios, pero cuya utilización pueda producir reacciones adversas muy graves**, lo que requerirá, en su caso, prescripción por determinados médicos especialistas y una vigilancia especial durante el tratamiento (Medicamentos de Especial Control Médico).

No obstante, lo dispuesto en los apartados anteriores, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá establecer excepciones a los mismos teniendo en cuenta lo siguiente:

- a) La dosis máxima única o la dosis máxima diaria, la dosificación, la forma farmacéutica, determinados envases.
- b) Otras condiciones de utilización que garanticen el uso adecuado del medicamento.

En definitiva, por las características singulares de los anticuerpos monoclonales, "balas mágicas" del éxito actual de la Inmunoterapia, como afirma el autor de este capítulo, estos medicamentos están sometidos a fuertes garantías de seguridad y a controles específicos en cuanto a su prescripción y dispensación.

BIBLIOGRAFÍA

- Abellán F, Sánchez-Caro J. La responsabilidad médica por la información del medicamento. Comares, Granada 2007.
- Martín Sánchez I, Sánchez-Caro J, Abellán F. Libertad de conciencia y medicamento. Una guía práctica. Comares, 2011.

