

La oncología en el siglo XXI:  
de las terapias personalizadas  
a la inmunoterapia // **Mariano Barbacid**



**LECCIONESCAJAL**

## **LECCIONESCAJAL // 2**

La oncología en el siglo XXI:  
de las terapias personalizadas  
a la inmunoterapia // **Mariano Barbacid**



Vicerectorado de Cultura y Proyección Social  
**Universidad de Zaragoza**

## **LECCIONESCAJAL // 2**

*18 de enero de 2021*

La **Lección Cajal** es una conferencia anual dictada desde 2019 en la Universidad de Zaragoza por una figura académica relevante en su campo del saber, impulsada por el Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social para conmemorar el 150 aniversario de la entrada de Santiago Ramón y Cajal en esta universidad, su «venerada *alma mater*».

### **UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

*Rector Magnífico*

José Antonio Mayoral Murillo

*Vicerrectora de Cultura y Proyección Social*

Yolanda Polo Redondo

© Mariano Barbacid

Edita: Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social  
Prensas de la Universidad de Zaragoza

Diseño: Fernando Lasheras / M.Á. Pérez Arteaga  
Compuesto con la tipografía «Carmen» de Andreu Balius

ISBN 978-84-1340-341-0

**MARIANO BARBACID** estudió Ciencias Químicas en la Universidad Complutense y se doctoró en 1974. Entre 1974 y 1977 completó su formación postdoctoral en el Instituto del Cáncer (NCI) de Estados Unidos. En 1978 formó su propio grupo de investigación en el NCI, donde trabajó hasta 1988. Durante la siguiente década (1988-1998) fue vicepresidente de Oncología Preclínica de la multinacional Bristol-Myers Squibb. En 1998 regresó a España para fundar y dirigir el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

El Dr. Barbacid es miembro extranjero de la Academia de Ciencias de EE. UU., un honor que tan solo ostentan otros siete investigadores españoles. En 2014 fue nombrado *Fellow* de la Academia de la Asociación Americana de Investigación en Cáncer (AACR), el primer español en recibir esta distinción. Es doctor *honoris causa* por la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (1995), la Universidad de Cantabria (2011) y la Universidad de Barcelona (2014). En 2011 recibió la Gran Cruz del Dos de Mayo, la más alta distinción que otorga la Comunidad de Madrid.

Entre los premios internacionales destacan la Medalla Burkitt (Irlanda, 2017), la Medalla de Honor de la Agencia Internacional del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (Francia, 2007) y el Premio Charles Rodolphe Brupbacher (Suiza, 2005).

En la actualidad, el «Índice h» (Hirsch Index) del Dr. Barbacid es de 121, el más alto de España en las áreas de Bioquímica y Biología Molecular y el segundo más alto en Oncología.

**M**UCHÍSIMAS GRACIAS, QUERIDO RECTOR.

Aunque esta vez tengamos que celebrar la conferencia virtualmente, podéis contar con que, en cuanto sea posible, os visitaré.

Es un grandísimo honor haber sido elegido para impartir esta segunda Lección Cajal. Cajal, para mí, siempre ha sido un referente. De hecho, a veces comento que, si se otorgase un Premio Nobel a los premios nobel, es decir, una especie de «renobel», Cajal sería uno de los principales candidatos, porque no todos los descubrimientos que han merecido un Nobel tienen la importancia que tuvieron los hallazgos de Santiago Ramón y Cajal. Por lo tanto, para mí, solamente el nombre de Cajal ya representa un estímulo muy importante para seguir investigando. Así que muchísimas gracias: es para mí un gran honor impartir la II Lección Cajal.

Mi ponencia va a versar sobre cáncer y es importante tener unos conceptos básicos que conviene recordar, aunque la mayor parte de la gente que nos esté escuchando ya los conozca.

La palabra *cáncer* abarca más de ciento cincuenta enfermedades distintas dependiendo, fundamentalmente, del órgano donde se produce, del tipo de células que lo originan (un adenocarcinoma, un sarcoma, una leucemia) y de las mutaciones que lo causan. De hecho, en la última década, con el establecimiento de las técnicas de ultra-secuenciación, se ha determinado la secuencia del genoma de miles de tumores y, hasta ahora, nunca se han encontrado ni tan siquiera dos tumores con el mismo contenido mutacional. Es decir, puede ser que los tumores se inicien con la misma mutación, como veremos

más adelante, pero, después, la diversidad y la gran variedad de mutaciones que pueden irse incorporando a un tumor hacen que cada tumor, realmente, sea un ente distinto y no haya dos tumores iguales.

Las principales armas contra el cáncer son, en primer lugar, la eliminación de riesgos. Dejar de fumar, por ejemplo, es el más paradigmático. En Estados Unidos la incidencia del cáncer de pulmón ha disminuido considerablemente gracias a las restricciones sobre el consumo de tabaco. En segundo lugar, hay que mencionar la detección temprana, que es primordial, porque un tumor que no se haya diseminado, que no haya metastatizado, puede ser curado mediante la cirugía, mediante su eliminación quirúrgica. Esa es la forma más «radical» de eliminar un tumor. Desgraciadamente, la mayoría de los tumores no avisan y, una vez que se manifiestan, ya están diseminados. Pero, como es evidente, todo aquello que pueda incrementar las probabilidades de detección temprana va a ayudar mucho como arma contra el cáncer. La mejora en las técnicas diagnósticas y moleculares así como de imagen ayudará mucho a identificar y a tipificar los distintos cánceres. Conforme pasan los años disponemos de mejores técnicas quirúrgicas, que, por supuesto, cada vez son menos invasivas. Además, contamos con terapias más efectivas y menos tóxicas para aquellos casos en los cuales la cirugía ya no es una solución.

Este va a ser el tema principal de la conferencia, aunque también, y de forma tangencial, aludiré a las técnicas diagnósticas moleculares, porque, en realidad, estos dos conceptos, estas dos «armas», van unidas en la lucha contra el cáncer.

Hasta 1998 todos los tratamientos antineoplásicos estaban basados en fármacos que inhiben procesos básicos de la célula como, por ejemplo, la síntesis (platinos) o reparación (inhibidores de topoisomerasas) del DNA o la mitosis (taxanos), entre otros. Todos estos compuestos, todos estos fármacos forman parte de lo que se conoce genéricamente como «quimio», la quimioterapia. Estos

fármacos, desgraciadamente, presentan una alta toxicidad, puesto que, al actuar en procesos básicos de las células, también afectan en dichos procesos a las células normales. De hecho, la utilidad de estos fármacos se debe exclusivamente a la existencia de una «ventana terapéutica», es decir, que son más tóxicos para las células tumorales que para las normales. Y esto, desgraciadamente, no se puede establecer mediante estudios *in vitro* o mecanismos moleculares, sino que solamente se puede determinar de una forma empírica mediante ensayos clínicos.

En la etapa que pasé en Bristol-Myers Squibb, institución que poseía la exclusividad de paclitaxel —conocido como taxol—, teníamos docenas de inhibidores de microtúbulos y, sin embargo, solamente paclitaxel y docetaxel —que fue un fármaco de Rhône-Poulenc Rorer— pudieron ir a la clínica. Esto fue así porque el resto de los inhibidores de microtúbulos eran más activos en las células normales que en las tumorales. Nunca fue posible establecer unos mecanismos y unos diagnósticos que pudieran determinar qué inhibidores iban a tener la ventana terapéutica y cuáles no.

En las dos décadas que llevamos del siglo XXI se ha producido una auténtica revolución en las estrategias terapéuticas empleadas para el tratamiento de los distintos tumores. La gran mayoría de estas nuevas terapias aprobadas desde el año 1998 están basadas en dos conceptos nuevos, a los que se alude a continuación.

En primer lugar, la medicina de precisión, también conocida como terapias personalizadas o dirigidas, y, más reciente, la inmunoterapia, basada en los inhibidores de los llamados *checkpoints* inmunitarios, que son mecanismos responsables de la inhibición de nuestro sistema inmune.

La *medicina de precisión* consiste en el desarrollo de fármacos selectivos contra las proteínas producidas por los genes mutados en cada tipo tumoral, independientemente del órgano de origen o de sus características anatomopatológicas.



Los albores de la medicina de precisión, como he mencionado antes, se remontan al año 1998, cuando se aprobó Herceptina, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor HER2 y que se utiliza para el tratamiento de algunos tipos de cáncer de mama. Tres años después se aprobó Gleevec, un quimiotipo, es decir, una pequeña molécula química, que era selectivo de la actividad quinasa del oncogén Bcr-Abl, responsable, o causante, de la leucemia mieloide crónica.

Desde entonces se ha generado toda una pléyade de inhibidores específicos dirigidos tanto contra dianas mutadas, —es decir, los productos de los denominados «Cancer Genes», o genes de cáncer— como contra dianas no mutadas que participan en el proceso tumoral, como pueden ser los efectores de la actividad oncogénica de las dianas mutadas.

Dentro del grupo de las dianas mutadas, también es importante distinguir aquellas que son responsables de la iniciación y progresión del tumor, que se denominan *drivers*, como, por ejemplo, los oncogenes KRAS o el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) mutado, de aquellas dianas cuya mutación simplemente colabora en la progresión tumoral —denominadas *dianas accesorias*— y que, por sí solas, no serían capaces de inducir cáncer. Esto es importante porque explica los distintos resultados que se han obtenido con los fármacos dirigidos contra dianas específicas. Es decir, la llamada medicina de precisión.

En la tabla 1 aparecen los principales fármacos frente a dianas mutadas o *drivers*. Solo se hace referencia, por supuesto, al fármaco original. Como ya es sabido, en la industria farmacéutica todas las grandes compañías quieren tener su portafolio de fármacos. Así, más adelante por cada fármaco descubierto se van sintetizando nuevos fármacos frente a esas dianas. Los nuevos fármacos son importantes porque en muchas ocasiones combaten las resistencias que se producen cuando son tratadas con los fármacos originales.

Tabla I  
Fármacos aprobados frente a dianas mutadas/*drivers*

<i>Diana Molecular/ Driver</i>	<i>Fármaco original</i>	<i>Indicación principal</i>	<i>Año</i>
HER2	Trastuzumab (MAb)	Cáncer de mama HER2+	1998
Bcr-Abl	Gleevec	CML	2001
EGFR amplificado	Cetuximab (MAB)	Cáncer de colon	2004
	Necitumumab (MAB)	Cáncer de pulmón escamoso	2015
EGFR mutado	Erlotinib	Adenocarcinoma de pulmón	2004
ALK mutado	Crizotinib	Cáncer de pulmón (ALK mut)	2011
B-Raf <sup>V600E</sup>	Vemurafenib	Melanoma (B-Raf <sup>V600E</sup> )	2011
IDH1/2 mutados	Ivosidenib	AML (IDH1 mutado)	2018
	Enasidenib	AML (IDH2 mutado)	2017
TRK (fusiones)	Larotrectinib	Tumores agnósticos	2018
PI3K $\alpha$ mutado	Alpelisib	Cáncer de mama (PI3K mutado)	2018
KRAS <sup>G12C</sup>	Sotorasib	Tumores con mutación KRAS <sup>G12C</sup>	2020

En la columna de la izquierda vemos las dianas, los *drivers*, contra los cuales se han dirigido estos fármacos. Y a la derecha, la indicación principal del tipo de cáncer para el cual se usan, así como el año en el que fueron aprobados. Como se puede observar, solamente hay diez dianas *driver*, aunque es posible que haya alguna otra que no esté incluida en la tabla. Si se tiene en cuenta que existen más de quinientos genes de cáncer, aunque quizás no todos ellos sean *drivers*, se llega a la conclusión de que todavía, a pesar de lo conseguido en estas dos últimas décadas, queda muchísimo trabajo por hacer.

La medicina de precisión o las terapias dirigidas no son nada sin un diagnóstico molecular que las identifique. Es decir, de

nada nos sirve tener un fármaco específico, como por ejemplo Gleevec contra Bcr-Abl, si no hay capacidad de identificar esta mutación en un paciente, sobre todo en aquellos casos en los que la mutación no esté directamente relacionada con el tipo tumoral, como pasa, por ejemplo, con los oncogenes KRAS. Los oncogenes KRAS aparecen en el 25 % de los adenocarcinomas de pulmón. Entonces, si hubiese, como ya empieza a haber, inhibidores contra una de las mutaciones de KRAS, si no se identifica la mutación exacta, evidentemente, no tiene sentido aplicar este fármaco en la estrategia terapéutica que va a recibir el paciente. Es decir, es esencial que se conozca la mutación para poder aplicar el fármaco correspondiente.

Un ejemplo muy claro lo encontramos en el cáncer de pulmón, donde se dan dos casos completamente distintos, con un origen diferente y unas características heterogéneas: el microcítico y el no microcítico. Quizás no sea una definición muy científica, pero se emplea en el mundo clínico. La mayoría de los tumores de cáncer de pulmón tienen un origen epitelial, que son los no microcíticos, y estos, a su vez, se dividen en varias clases. Las más conocidas, o las más generales, son el adenocarcinoma, el carcinoma escamoso y el carcinoma de célula grande.

A su vez, el adenocarcinoma de pulmón ya no se estratifica en la actualidad por criterios anatomopatológicos, sino por criterios moleculares. Se conoce la presencia de mutaciones *driver* en más de la mitad de estos tumores. En cuanto a su frecuencia, la más común es KRAS en un 25 %, después EGFR en un 15 % y, a continuación, el receptor tirosina quinasa denominado ALK en un 4 %. El resto tiene porcentajes más pequeños.

Hoy en día es esencial acometer un análisis molecular de los adenocarcinomas de pulmón porque, dependiendo de la mutación que se identifique, se puede determinar la terapia, y, de hecho, de no realizarlo, se puede causar un grave perjuicio al paciente.

De esta manera, se deben mencionar las tres mutaciones más frecuentes. Si se analiza el patrón mutacional del tumor y se encuentra una mutación en el receptor ALK, hay que administrar al paciente crizotinib. Si se localiza la mutación en EGFR, hay que suministrarle erlotinib o cualquiera de los otros fármacos similares (el gefitinib, el osimertinib, etcétera) que ya han sido aprobados por las agencias del medicamento. Es decir, si a un paciente no se le realiza el análisis molecular, el clínico no puede saber cuál va a ser el fármaco óptimo para prescribir a dicho paciente.

Por desgracia, en el caso de KRAS, al no haber fármacos específicos todavía, no hay más remedio que aplicar quimioterapia al paciente. Normalmente, se suelen administrar las combinaciones de taxanos y platinos y, a partir de ahí, depende de las características del paciente y cómo vaya reaccionando. Después de casi cuatro décadas desde que se descubrió el oncogén KRAS, por fin se cuenta con un fármaco (sotorasib), que acaba de ser aprobado recientemente. Sin embargo, solo funciona contra una de las muchas mutaciones que activan KRAS de forma oncogénica. KRAS se activa de forma oncogénica al reemplazar el residuo de glicina que está en la posición 12 por cualquier otro residuo, y sotorasib solo actúa contra el reemplazo de esa glicina por una cisteína, no por otro aminoácido. Sería complicado, y prolongado, explicar el porqué de esta situación, por qué sotorasib es específico únicamente para esta mutación, pero es lo que sucede. Al menos, tenemos la fortuna de contar, después de casi cuatro décadas, con un inhibidor contra una forma oncogénica de KRAS.

Este tema del oncogén KRAS y su existencia en distintos tipos tumorales lleva a definir una idea que está empezando a introducirse en el mundo clínico: los denominados *tumores agnósticos*. Los tumores agnósticos son aquellos cuyo tratamiento viene principalmente determinado por la mutación, en lugar de por sus características anatomopatológicas, o incluso clínicas. ¿Qué significa esto?

Siguiendo el ejemplo de la mutación de KRAS con cisteína en lugar de glicina, esto genera que, al disponer ya de sotorasib, sea esencial identificar dicha mutación con independencia del tumor en el que se encuentre. Normalmente, estas mutaciones se encuentran en tumores de pulmón y de colon, pero eso no excluye que pueda ocurrir en un tumor de endometrio o en algún otro tipo de tumor donde sea relativamente frecuente que se active KRAS. Por ejemplo, en carcinoma de páncreas, donde KRAS es responsable nada más y nada menos que del 95 % de los adenocarcinomas ductales pancreáticos, la mutación G12C también puede encontrarse, pero de forma mucho menos frecuente. Por lo tanto, es esencial que exista un mecanismo de identificación molecular de estas mutaciones para poder determinar y decidir el uso de fármacos específicos contra ellas.

De todas formas, el ejemplo más paradigmático de los tumores agnósticos son aquellos tumores portadores de fusiones en los receptores de neurotrofinas. En este punto cabe realizar una breve digresión, puesto que los receptores TRK los descubrimos nosotros hace ya muchos años, en 1982, cuando se publicó el primer oncogén humano; y este oncogén fue el primero que no era un miembro de la familia RAS. Al principio solo se descubrían miembros de la familia RAS, y llegamos a pensar que los únicos oncogenes humanos eran los oncogenes RAS. Este fue el primer oncogén que publicamos en la revista *Nature*,<sup>1</sup> como un artículo; y resultó ser un gen de la fusión de una tropomiosina con un nuevo receptor tirosina quinasa. Me gustaría mencionar a Dionisio Martín-Zanca, de la Universidad de Salamanca, que fue el primer autor de este trabajo.

---

1 D Martin-Zanca, SH Hughes, M Barbacid. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature*. 1986;319(6056):743-748. PMID: 2869410. DOI: 10.1038/319743a0.

La figura 1 presenta la larga historia de los oncogenes, o de los genes y oncogenes TRK. Curiosamente, también se puede utilizar este ejemplo, puesto que implicó una breve incursión en el mundo de la neurobiología de mi laboratorio en los noventa, antes de regresar a España. La historia realmente comenzó en el año 1950, cuando Stanley Cohen y Rita Levi-Montalcini descubrieron el primer factor de crecimiento, el *nerve growth factor*, factor de crecimiento nervioso, que les valió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1986.

Nosotros, en 1982, como ya se ha indicado, descubrimos el oncogén TRK. Luego vimos que en realidad el oncogén TRK era el representante de una pequeña familia de tres receptores con actividad tirosina quinasa. En 1991 descubrimos que el receptor TRK, que luego se ha denominado TRKA, era precisamente el receptor del factor de crecimiento nervioso.

Después, realmente, mi laboratorio se desvió, por decirlo así, del mundo del cáncer y pasó al mundo de la neurobiología. Fue una época muy interesante porque fue cuando empezamos a hacer ratones genéticamente modificados y pudimos ver que ratones sin el receptor TRKA no tenían ni sensación de calor ni sensación de dolor, porque el receptor TRKA es esencial para la formación de las neuronas nociceptivas. Al mismo tiempo vimos que los ratones sin el receptor TRKC no tenían propiocepción.

Más tarde, como ya he mencionado, al regresar a España e iniciar el establecimiento del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, no me pareció oportuno trabajar en neurociencias, y ello determinó que volviera a dedicarme exclusivamente al cáncer, pero fue una época muy interesante: disfrutamos mucho en el laboratorio con estas investigaciones.

Como todo en ciencia, a veces el círculo se cierra, y lo que pasó de cáncer a neurobiología volvió al cáncer. Se comenzó a ver que esa mutación que nosotros descubrimos y que parecía que era única, un evento fortuito, aunque no muy frecuente, resultó no ser un

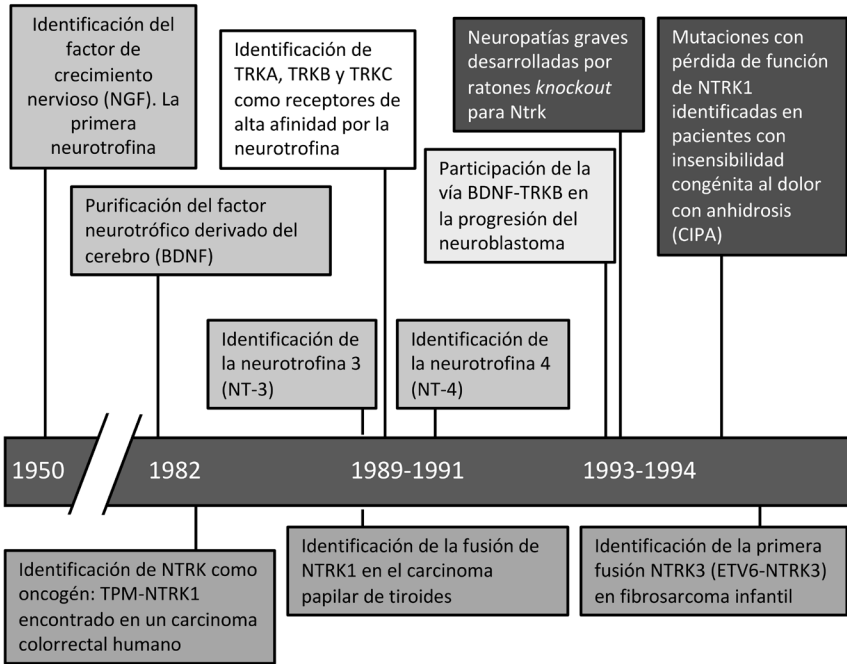
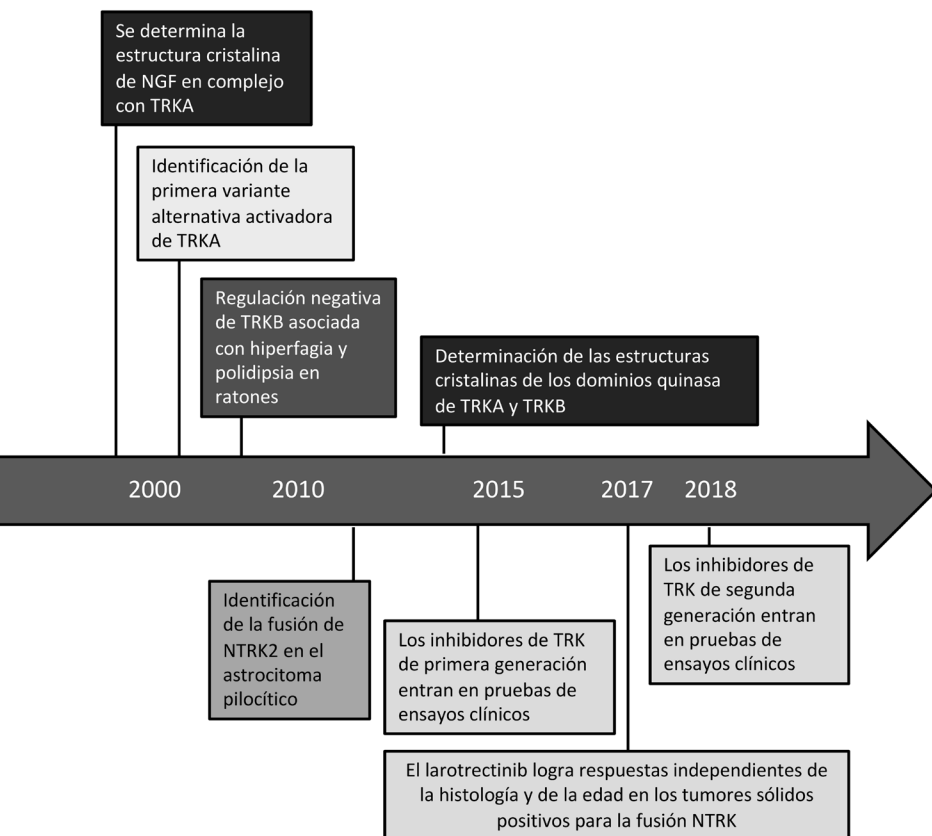


Figura 1. Oncogenes TRK y los Receptores de la Neurotrofinas. Resumen de los principales hitos derivados del descubrimiento del NGF (1950) y de los oncogenes TRK (1982-1991), tanto en cáncer como en el sistema nervioso. Adaptada de E Cocco *et al.*<sup>2</sup>



2 E Cocco, M Scaltriti, A Drilon. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018; 15:731-747.



evento fortuito. Y desde entonces se han descubierto muchos oncogenes que llevan la parte quinasa, la zona que codifica por la actividad quinasa, tanto de TRKA, TRKB o TRKC. En muchos tumores se forma una fusión entre un gen que dona la parte amino-terminal de la proteína que codifica y la parte carboxi-terminal de los receptores TRK. Esto hizo que se reanudara el interés por desarrollar fármacos contra estos oncogenes. En el año 2014 se estableció la estructura tridimensional del dominio quinasa y eso ha permitido el desarrollo de inhibidores selectivos contra estos oncogenes. Uno de ellos, larotrectinib, fue aprobado en 2018. El grupo del doctor D. M. Hyman, en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, vio que este fármaco tenía una gran actividad antitumoral.

Los oncogenes TRK aparecen, o bien de forma muy frecuente en tumores poco frecuentes e incluso en algunos tumores pediátricos, o bien todo lo contrario, es decir, con muy poca frecuencia en tumores muy frecuentes. De hecho, el doctor Luis Paz-Ares menciona que en cáncer de pulmón la frecuencia de los oncogenes TRK es de alrededor del 0,5 %. ¿Por qué esto es importante? Por una parte, el 0,5 % de los tumores de pulmón se corresponde con un gran número de pacientes porque, desgraciadamente, en el mundo hay muchos pacientes con cáncer de pulmón. Pero la importancia se debe a la actividad antitumoral del larotrectinib.

En los estudios realizados hasta la fecha se observa que la gran mayoría de los pacientes, independientemente del tipo de tumor que tengan, responden muy bien. Incluso un 20 % se han podido curar, es decir, el tumor ha desaparecido al 100 % con el tratamiento del larotrectinib. De hecho, la media de los pacientes que tienen esta mutación sobreviven sin progresión de la enfermedad, es decir, más que sobrevivir, viven sin progresión de la enfermedad más de dos años. Por ejemplo, un paciente con cáncer de páncreas, si se le detecta esta mutación y se le administra larotrectinib, tiene muchísimas más probabilidades de curarse que si se usa la quimio-

terapia clásica. Así, en el adenocarcinoma de páncreas la quimioterapia clásica solamente permite una supervivencia a cinco años del 4 %. Sin embargo, en el caso del cáncer de páncreas podría ser del 50 % gracias a larotrectinib. De esta manera queda clara la importancia de detectar dichas mutaciones, a pesar de su poca frecuencia.

Por ello, ya se está implementando en los hospitales, en los departamentos, en los servicios de oncología. Existen empresas que por un precio bastante razonable —hace un par de años costaban 400 o 500 euros, mucho menos que una inmunoterapia, un escáner de tomografía por emisión de positrones (PET) o un PET con tomografía computerizada (PET/CT)— secuencian los 300 o 400 genes más frecuentes, que, por supuesto, incluyen KRAS, EGFR, ALK y también los oncogenes TRK. Detectan la mutación e incluso ofrecen una sugerencia sobre las opciones terapéuticas. Esto se irá implementando poco a poco, porque sería un «crimen» no identificar pacientes con la mutación TRK que pueden salvar la vida gracias a la actividad terapéutica de larotrectinib. Y no es una excepción: así es como va a ir avanzando la medicina de precisión.

Cabe abordar también el tema de la *inmunoterapia*. Una de las preguntas más frecuentes entre los inmunólogos interesados en cáncer es cómo es posible que el sistema inmune no reconozca y, por consiguiente, no ataque a los tumores, dado que son muy distintos de las células normales. Ha sido un misterio desde hace muchísimos años. Por ello, para tratar de resolver este *conundrum*, numerosos investigadores intentaron incrementar la actividad del sistema inmune, pero, desgraciadamente, todos los intentos por aumentarla terminan en toxicidad. El sistema inmune, si es demasiado activo, produce efectos tóxicos. Es el caso, por ejemplo, de las personas que tienen enfermedades autoinmunes. Entonces, hace más de una década, los inmunólogos se dieron cuenta de que lo importante no es activar el sistema inmune, sino impedir que el sistema inmune se desactive. ¿Y cómo se desactiva? El sistema inmune

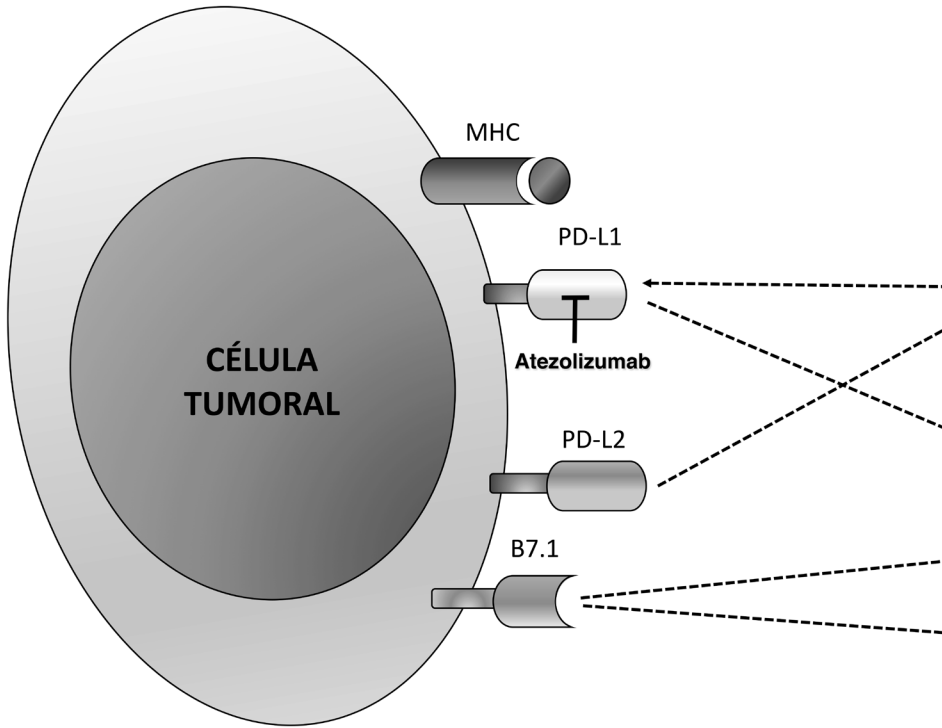
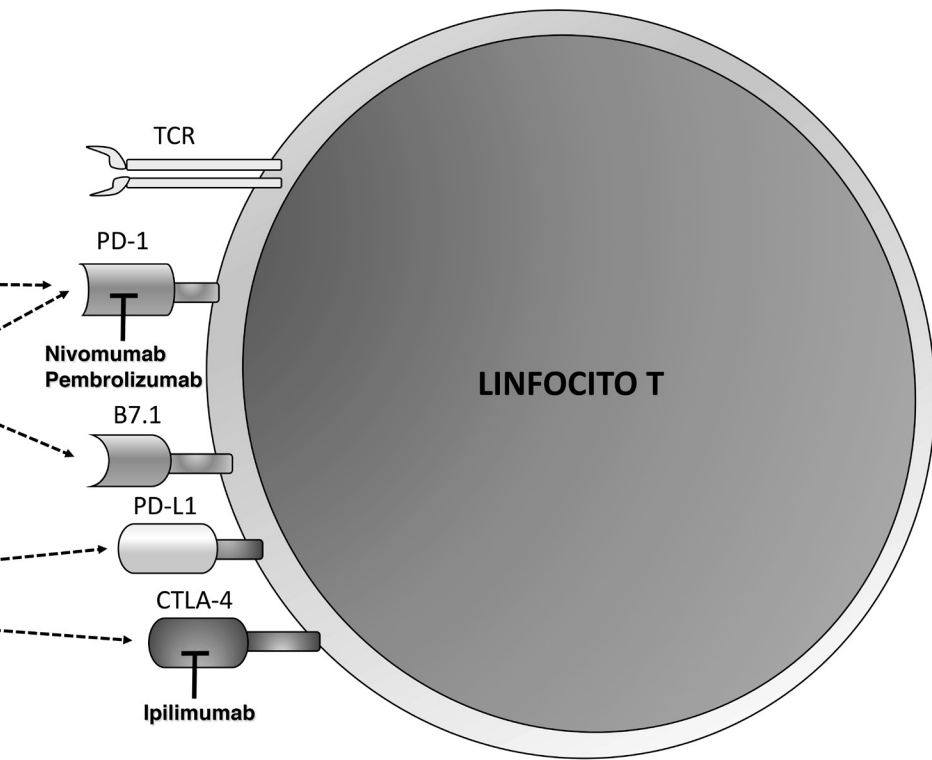


Figura 2. Inmunoterapia: inhibidores de *checkpoints*. Entre los múltiples *checkpoints* existentes en nuestro organismo, solo dos han funcionado hasta el momento en la clínica: el complejo B7.1/CTLA-4 y sobre todo el PD-1/PD-L1. Basándose en estos estudios, varias compañías farmacéuticas han desarrollado fármacos consistentes en anticuerpos monoclonales contra las proteínas responsables de desactivar nuestro sistema inmune, especialmente CTLA-4 (Ipilimumab), PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab) y su ligando PD-L1 (Atezolizumab). Adaptada de JC Soria *et al.*<sup>3</sup>



3 JC Soria, A Marabelle, JR Brahmer *et al.* Immune Checkpoint Modulation for Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2015; 21:2256-2262.

está preparado para activarse y para desactivarse: cuando se padece una infección, el sistema inmune se activa, pero no puede continuar activado durante un largo periodo de tiempo, puesto que, si se mantuviese una respuesta inmune de forma constitutiva, se terminarían desarrollando enfermedades autoinmunes o degenerativas. Por ello, el organismo humano ha desarrollado mecanismos para que esa respuesta inmune desaparezca una vez que la infección ha remitido. Es lo que se conoce hoy en día como los *checkpoints* del sistema inmune, una serie de inhibidores que son los responsables de mantener el sistema inmune inactivo siempre que no haya que combatir elementos extraños.

¿Qué tiene que ver esto con el cáncer? Durante la última década, los investigadores que han trabajado en este campo han descubierto que los tumores «utilizan» estos *checkpoints* para «desactivar» el sistema inmune del paciente y hacerse «invisibles» al sistema inmunológico. Sus descubrimientos han permitido desarrollar nuevas terapias que se conocen como *inmunoterapia* o, en términos más científicos, *immune checkpoint inhibitors*. Por estos trabajos los doctores Jim Allison y Tasuku Honjo recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2018.

Se han descubierto muchos *checkpoints*, pero, de todos los existentes, solo dos, hasta el momento, han tenido implicación clínica, es decir, han funcionado en la clínica: el sistema de ligandos B7.1 y de receptor CTLA-4 y, sobre todo, el sistema PD-L1, por ligando, y el receptor PD-1 (figura 2). En estos sistemas de comunicación entre células normales —no tienen por qué ser tumorales, pero ahora se mencionan las células tumorales—, estas se expresan en ligando y el ligando interacciona con el receptor en el linfocito T y lo desactiva. Es decir, PD-1 y CTLA-4 son receptores que desactivan la función citotóxica de los linfocitos y, así, se está combatiendo el cáncer desactivando a los inhibidores del sistema inmune para que este no se inhiba y siga funcionando.

Por lo tanto, basándose en estos estudios, varias compañías farmacéuticas han desarrollado fármacos consistentes en anticuerpos monoclonales contra las proteínas responsables de desactivar el sistema inmune, especialmente CTLA-4 (Ipilimumab), PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab) y su ligando PD-L1 (Atezolizumab). Estos inhibidores desarrollados actúan contra los inhibidores para evitar que el tumor desactive el sistema inmune. La presencia de estos ligandos en la célula tumoral hace que el linfocito T se inhiba, deje de atacarles, y dichos fármacos, que son anticuerpos monoclonales, bloquean a los receptores que inhiben la función del linfocito T.

También hay otro fármaco (Atezolizumab), de Roche, que inhibe al ligando (PD-L1). Ambas estrategias son posibles, aunque los dos fármacos más utilizados son Nivolumab y Pembrolizumab (figura 2). Esto genera que la célula T se active y pueda atacar a la célula tumoral.

El primer experimento se publicó en el año 2011 y se trabajó con Ipilimumab, un fármaco desarrollado en Bristol-Myers Squibb contra CTLA-4. En un principio, cuando nos fijamos en la supervivencia de los pacientes tratados, parece que la actividad no es extremadamente importante en melanoma metastásico comparado con el citotóxico, pero se trataba del primer trabajo y la actividad clínica se ha ido mejorando. Por ejemplo, se puede mencionar el Anti-PD-1, el Nivolumab —también de Bristol-Myers Squibb, año 2015—, que, en comparación con el citotóxico clásico (docetaxel), supone una diferencia muy notable. A un año el 24 % de pacientes tratados con el citotóxico no presentaba progresión tumoral, mientras que había un 42 % en el caso de los pacientes tratados con la inmunoterapia. Además, esta diferencia se mantiene en el tiempo.

Hoy en día también ha habido ensayos clínicos en los que se han combinado los dos *checkpoints* (Ipilimumab y Nivolumab). Ipilimumab es menos activo que Nivolumab, es decir, el CTLA-4 es menos activo clínicamente que el PD-1, pero cuando se combinan hay un 60 % de supervivencia en el cáncer de pulmón esca-

moso a cinco años, mientras que con la quimioterapia el porcentaje de supervivencia se encontraría alrededor del 12 %. Es decir, se ha mejorado en la supervivencia ni más ni menos que cinco veces.

Sobre las ventajas de la inmunoterapia, se puede afirmar que es más efectiva que las terapias existentes en ciertos tumores, tiene menos efectos secundarios y sus efectos son más duraderos y presentan menos resistencias. Sin embargo, el investigador siempre tiene que ver el vaso medio vacío. También hay que estudiar los inconvenientes, puesto que permiten apreciar cómo se debe seguir trabajando y dónde se debe seguir investigando. Y, como ocurre en la medicina de precisión, la inmunoterapia también tiene sus limitaciones. En primer lugar, estos anticuerpos no son efectivos en muchos tipos de tumores, como, por ejemplo, en la mayoría de mama, en colon o en páncreas. Incluso en aquellos tumores en los que sí son efectivos, como sobre todo melanoma o pulmón, no todos los pacientes responden a la inmunoterapia. Y lo que es peor: se desconoce por qué unos pacientes responden y otros no, y, además, en estos casos no se pueden identificar las mutaciones de TRK. Se desconoce por qué ocurre esto, por qué un paciente responde y otro paciente, en la habitación de al lado, con un tumor similar no responde. Por lo tanto, es fundamental que en los próximos años se encuentren biomarcadores efectivos que puedan predecir la respuesta, para ayudar a que la inmunoterapia sea más eficiente y solo se aplique a aquellos pacientes que se sepa que van a responder. Asimismo, quizás el hecho más preocupante sea que, de todos los *immune-checkpoints* que se conocen, únicamente los dos ya mencionados han funcionado en la clínica y todavía la ciencia no sepa por qué. Por último, una cuestión que no debe olvidarse es el coste tan elevado de esta terapia, que es muy superior al de las terapias de medicina de precisión. Aunque el precio va bajando, el tratamiento de un año oscila

entre los 50 000 y los 60 000 euros en España, y es mucho más elevado en Estados Unidos.

En esta conferencia se ha pretendido resumir y dar unas pinceladas de todo lo que se ha avanzado en terapias oncológicas en las dos primeras décadas del siglo XXI, que no solamente ha significado el fin de la quimioterapia como primera opción terapéutica, limitándola a aquellos tumores para los que ni la medicina de precisión ni la inmunoterapia puedan ofrecer mejores soluciones (tumores de páncreas, de pulmón microcíticos, glioblastoma, mama, entre otros) o para aquellos pacientes que, desgraciadamente, no respondan a estas terapias innovadoras.

A medida que avancen los años, el porcentaje de pacientes que pueda beneficiarse de estas terapias irá aumentando y aquellos que no tengan más remedio que seguir utilizando la quimioterapia irán disminuyendo.

A pesar de los avances, también hay que ser conscientes de que todavía nos queda mucho camino por recorrer, y, por lo tanto, es importante que toda la sociedad tenga muy presente que el cáncer no es una enfermedad, sino un conjunto de muchas y muy distintas enfermedades, y, por supuesto, que sin investigación, tanto clínica como preclínica, será imposible seguir avanzando.

Muchas gracias.



*El presente discurso  
fue leído el 18 de enero de 2021,  
152 años después de que Santiago Ramón y Cajal  
se incorporara a las aulas  
de la Universidad de Zaragoza*



## **LECCIONESCAJAL**

- 1 Las nuevas neurotecnologías y su impacto en la ciencia, medicina y sociedad // **Rafael Yuste**
- 2 La oncología en el siglo XXI: de las terapias personalizadas a la inmunoterapia // **Mariano Barbacid**

# IAIACAIAI



Vicerrectorado de Cultura  
y Proyección Social  
**Universidad Zaragoza**