

La activación de linfocitos T autorreactivos conducen a la **SOBREEXPRESIÓN** de Interleucinas PROINFLAMATORIAS. En a Tabla superior se describen las enfermedades autoinmunes asociadas a un aumento de expresión de ciertas interleucinas.

Por otra parte también aparecen cuadros autoinmunes como **DISMINUYE** la expresión de interleucinas antiinflamatorias, como TGF-beta que en enfermedades autoinmunes puede ocurrir en situaciones en donde no se produzcan T reguladores.

Muchos de estos cuadros autoinmunes se asocian a **ciertos alelos HLA**. La justificación de este hecho puede radicar en la posibilidad de expresar **complejos pMHC propios inmunogénicos**. Esta preferencia de ciertos alelos por unir un determinado péptido propio modificado (citruación) o sin modificar probablemente es responsable de la asociación de ciertas enfermedades autoinmunes a la presencia de ciertos alelos MHC. La protección se puede deber a la imposibilidad de presentar esos péptidos propios contra los que se despierta una respuesta T en ciertos individuos

A veces la asociación no es fácil. En este caso, los pacientes que expresan DQ2 y DQ8 pueden generar una nueva molécula MHC-II compuesta por la cadena beta DQB1*02:01 con la cadena alfa DQA*03, aunque estén en haplotipos diferentes. Normalmente eso no ocurre porque no es fácil que una a una a una cadena alfa de DQ. Si lo hacen las que están en el mismo haplotipo porque se ha seleccionado ese par de cadenas (alelos) ya que se unen bien entre ellos. Sorprendentemente este nuevo alelo DQ se asocia a diabetes más fuertemente que en pacientes que solo expresan DQ2 o D o sólo expresan DQ8.

Alelos asociados a diabetes: DR3,4
Alelos protectores: DR2,x, siendo x aleos diferentes de DR3 o DR4. Ahora DR2 se denomina DR15 o DR16. es una figura un poco envejecida....

En esta figura se especula con los posibles auto-antígenos que pueden presentarse en ciertos alelos MHC asociados a una mayor frecuencia de aparición de cuadros autoinmunes.

HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP	HLA-DM and HLA-DO
Serology	Serology	Serology	Serology
DR4	DQA1	DPA1	DMA, DOA
DRB1*0101-010202	DQB1	DPA1*010301-0109	DMA*0101-0104, DOA*010101-0104N
	DQB1	DPA1*020101-0205	DRB1*0401
	DQB1	DPA1*030101-0303	
	DQB1	DPA1*040101-0403	
	DQB1	DPA1*050101-0509	
	DQB1	DPA1*060101-0602	
	DQB1	DPA1*070101-0702	
	DQB1	DPA1*080101-0803	
	DQB1	DPA1*090101-0903	
	DQB1	DPA1*100101-1002	
	DQB1	DPA1*110101-1101	
	DQB1	DPA1*120101-1202	
	DQB1	DPA1*130101-1301	
	DQB1	DPA1*140101-1401	
	DQB1	DPA1*150101-1501	
	DQB1	DPA1*160101-1601	
	DQB1	DPA1*170101-1701	
	DQB1	DPA1*180101-1801	
	DQB1	DPA1*190101-1901	
	DQB1	DPA1*200101-2001	
	DQB1	DPA1*210101-2101	
	DQB1	DPA1*220101-2201	
	DQB1	DPA1*230101-2301	
	DQB1	DPA1*240101-2401	
	DQB1	DPA1*250101-2501	
	DQB1	DPA1*260101-2601	
	DQB1	DPA1*270101-2701	
	DQB1	DPA1*280101-2801	
	DQB1	DPA1*290101-2901	
	DQB1	DPA1*300101-3001	
	DQB1	DPA1*310101-3101	
	DQB1	DPA1*320101-3201	
	DQB1	DPA1*330101-3301	
	DQB1	DPA1*340101-3401	
	DQB1	DPA1*350101-3501	
	DQB1	DPA1*360101-3601	
	DQB1	DPA1*370101-3701	
	DQB1	DPA1*380101-3801	
	DQB1	DPA1*390101-3901	
	DQB1	DPA1*400101-4001	
	DQB1	DPA1*410101-4101	
	DQB1	DPA1*420101-4201	
	DQB1	DPA1*430101-4301	
	DQB1	DPA1*440101-4401	
	DQB1	DPA1*450101-4501	
	DQB1	DPA1*460101-4601	
	DQB1	DPA1*470101-4701	
	DQB1	DPA1*480101-4801	
	DQB1	DPA1*490101-4901	
	DQB1	DPA1*500101-5001	
	DQB1	DPA1*510101-5101	
	DQB1	DPA1*520101-5201	
	DQB1	DPA1*530101-5301	
	DQB1	DPA1*540101-5401	
	DQB1	DPA1*550101-5501	
	DQB1	DPA1*560101-5601	
	DQB1	DPA1*570101-5701	
	DQB1	DPA1*580101-5801	
	DQB1	DPA1*590101-5901	
	DQB1	DPA1*600101-6001	
	DQB1	DPA1*610101-6101	
	DQB1	DPA1*620101-6201	
	DQB1	DPA1*630101-6301	
	DQB1	DPA1*640101-6401	
	DQB1	DPA1*650101-6501	
	DQB1	DPA1*660101-6601	
	DQB1	DPA1*670101-6701	
	DQB1	DPA1*680101-6801	
	DQB1	DPA1*690101-6901	
	DQB1	DPA1*700101-7001	
	DQB1	DPA1*710101-7101	
	DQB1	DPA1*720101-7201	
	DQB1	DPA1*730101-7301	
	DQB1	DPA1*740101-7401	
	DQB1	DPA1*750101-7501	
	DQB1	DPA1*760101-7601	
	DQB1	DPA1*770101-7701	
	DQB1	DPA1*780101-7801	
	DQB1	DPA1*790101-7901	
	DQB1	DPA1*800101-8001	
	DQB1	DPA1*810101-8101	
	DQB1	DPA1*820101-8201	
	DQB1	DPA1*830101-8301	
	DQB1	DPA1*840101-8401	
	DQB1	DPA1*850101-8501	
	DQB1	DPA1*860101-8601	
	DQB1	DPA1*870101-8701	
	DQB1	DPA1*880101-8801	
	DQB1	DPA1*890101-8901	
	DQB1	DPA1*900101-9001	
	DQB1	DPA1*910101-9101	
	DQB1	DPA1*920101-9201	
	DQB1	DPA1*930101-9301	
	DQB1	DPA1*940101-9401	
	DQB1	DPA1*950101-9501	
	DQB1	DPA1*960101-9601	
	DQB1	DPA1*970101-9701	
	DQB1	DPA1*980101-9801	
	DQB1	DPA1*990101-9901	
	DQB1	DPA1*100101-1001	

Tipaje molecular

Ejemplos de tipaje molecular de los alelos del paciente A25 y DR 11:

- HLA-A*2505
- DRA*0102;
- DRB1*1102

HLA-A		HLA-B		HLA-C	
Serology	Alleles	Serology	Alleles	Serology	Alleles
A1	A*0101-0124	B7	B*0702-0758	Cw1	Cw*0102-0118
A2	A*0201-0299	B8	B*0801-0833	Cw2	Cw*0202-0218
	A*0201-0216	B13	B*1301-1318	Cw3	Cw*0302-0340
A3	A*0301-0329	B14	B*1401-1407N	Cw4	Cw*0401-0427
A11	A*1101-1130	B15	B*1501-1599	Cw5	Cw*0501-0516
A23(9)	A*2301-2315	B*501	B*5001-5029	Cw6	Cw*0602-0615N
A24(9)	A*2402-2476	B18	B*1801-1826	Cw7	Cw*0701-0748
A25(10)	A*2501-2506	B27	B*2701-2737	Cw8	Cw*0801-0814
A26(10)	A*2601-2634	B35	B*3501-3575		Cw*1202-1221
A29(19)	A*2901-2916	B37	B*3701-3712		Cw*1402-1408
A30(19)	A*3001-3021	B39(16)	B*3901-3916		Cw*1502-1520
A31(19)	A*3101-3117	B39(16)	B*3901-3941		Cw*1601-1609
A32(19)	A*3201-3215	B40	B*4001-4075		Cw*1701-1704
A33(19)	A*3301-3310	B41	B*4101-4108		Cw*1801-1803
A34(10)	A*3401-3408	B42	B*4201-4209		
A36	A*3601-3604	B44(12)	B*4402-4453		
A43	A*4301	B45(12)	B*4501-4507		
A66	A*6601-6606	B46	B*4601-4610		
A68(28)	A*6801-6838	B47	B*4701-4705		
A69(28)	A*6901	B48	B*4801-4816		
A*74(19)	A*7401-7412	B49(21)	B*4901-4905		
	A*8001	B50(21)	B*5001-5004		

			fosforilada. Con ello se inhibe la activación del linfocitos T . Tal vez tenga efectos adicionales sobre otras células del sistema inmune.
Rapamicina	Sin efectos de interés	Inhibe la transmisión de señales del receptor de IL-2, por lo que disminuye proliferación de linfocitos T y parcialmente ganancia de función efectora	Inhibe las señales transmitidas por el receptor de IL-2 (tras su unión a IL-2) impidiendo así la síntesis proteica de linfocitos T activados, su proliferación y su ganancia de función.

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS. Sustancia producida con un organismo vivo o sus productos; se usa para prevenir, diagnosticar o tratar el cáncer y otras enfermedades. Entre los **medicamentos biológicos** se incluyen los anticuerpos, las interleucinas y las vacunas. También se llama producto **biológico** y sustancia **biológica**.

Tal y como hemos visto hay autoanticuerpos capaces de reconocer estructuras propias (autoantígenos). Además de activar complemento cuando se unen a la superficie de células o a proteínas de matriz extracelular, en ocasiones son capaces de cumplir otras funciones:

- 1.- Anticuerpos agonistas.** Son capaces de simular el ligando de un receptor de membrana, y hacen que la célula a la que se una se active. Ello ocurre en una enfermedad que se llama Enf de Graves en donde anticuerpos contra el receptor de TSH hace que las células tiroideas secreten T3 y T4
- 2.- Anticuerpos antagonistas o bloqueantes o neutralizantes.** Es el caso opuesto, la unión de un anticuerpo a un receptor de membrana IMPIDE que se una a su ligando y así deja de transmitir señales o de favorecer adhesión o que se cumpla cualquier función que implique una interacción receptor:ligando. Eso ocurre en la Anemia Perniciosa, donde anticuerpos contra el factor intrínseco impide que se una a B12, y que se absorba. Hay muchos otros ejemplos.
- 3.- Anticuerpos depleccionantes.** Son anticuerpos que inducen la fagocitosis o la muerte de las células a las que se unen no por la activación del complejo de ataque, sino por unirse a receptores que interfieren la supervivencia de esas células por mecanismos que en ocasiones no son evidentes.

La existencia de autoanticuerpos que cumplen diferentes funciones al unirse a su ligando en la membrana de células, ha llevado a intentar lograr anticuerpos, tras inmunizar a animales, que cumplan las funciones que deseamos, por ejemplo matar células tumorales o impedir que una interleucina se una a su receptor a activar un linfocito T anti-tumoral al unirse a un co-receptor activados o al revés, bloquear las señales de un receptor-coinhibidor con anticuerpos antagonistas/bloqueantes.

Un problema es que al inmunizar un animal con un antígeno, o con una célula, se produce una **respuesta policlonal**, en donde varios linfocitos B se activan al reconocer diferentes epítomos de un antígeno o diferentes moléculas de membrana (CDs) si inmunizamos a un animal con una célula hematopoyética. Esos diferentes linfocitos B se convierten en plasmáticas que secretan anticuerpos. En el suero de los animales inmunizados tenemos anticuerpos con diferentes regiones VH y VL que reconocen diferentes epítomos o diferentes moléculas del antígeno. Es una **respuesta policlonal** y se dice que los **anticuerpos** que hay en el suero específicos frente al antígeno con el que he inmunizado **son policlonales**, es decir, provienen de la diferenciación de varios linfocitos B.

Desgraciadamente es imposible purificar las células plasmáticas, clonarlas (poner una célula plasmática en un pocillo de una placa de las que utilizamos en la práctica de ELISA o de aglutinación) y crecerla para así tener anticuerpos que provengan de una única célula plasmática y de su progenia. NO se pueden purificar ni cultivar células plasmáticas, mueren.

Por ello si quiero tener anticuerpos bloqueantes anti-TNF (que impida su unión al receptor de TNF al estar unidos a TNF) debo tener ratones o conejos inmunizados a los que le extraigo sangre cada cierto tiempo. El suero contendría anticuerpos anti-TNF policlonales (producidas por plasmáticas que reconocen diferentes epítomos de TNF)

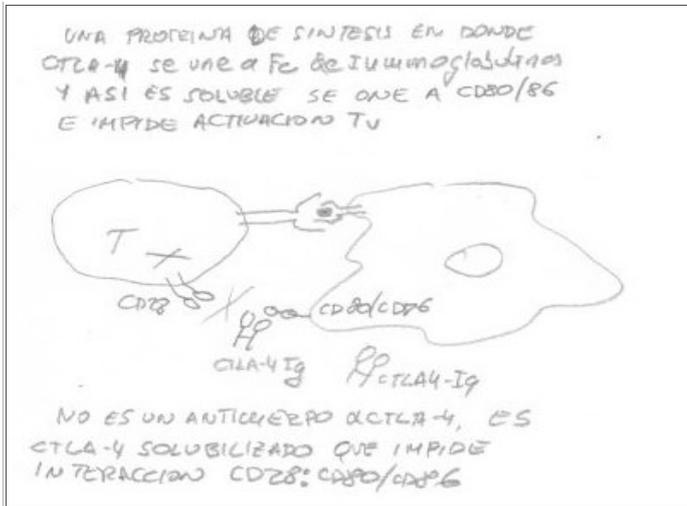
Un investigador argentino que trabajaba en Inglaterra llamado Cesar Milstein tuvo una idea genial Aquí podéis ver un vídeo sobre su vida en el que yo aparezco fugazmente (01:03:17) (<https://www.youtube.com/watch?v=iNmbmOGMcbs>) porque tuve el inmenso privilegio de trabajar con él. en Cambridge unos meses. Dado que no podemos cultivar (crecer) células plasmáticas in vitro podemos **fusionar** las células plasmáticas (en realidad plasmoblastos presentes en bazo) con una célula tumoral que sí crezca in vitro. Así se obtuvieron células denominadas **HIBRIDOMAS**, que era el producto de la fusión de un plasmoblasto con una célula tumoral (mieloma). Estos híbridos secretan el anticuerpo que secretaba el plasmoblasto, pero puede crecerse in vitro y obtener así toda la cantidad de anticuerpo que se quiera.

Estos **HIBRIDOMAS** crecen de manera tumoral (indefinidamente) y es posible hacer experimentos de **dilución límite** en donde se siembra 1 única célula en un pocillo. Esta célula crece aislada de las demás y en su proliferación secreta un único tipo de inmunoglobulina de membrana con una única especificidad, por ejemplo contra una determinada molécula. Los anticuerpos que se encuentran en el medio de cultivo son todos idénticos, porque provienen de una única célula que se ha multiplicado, son **ANTICUERPOS MONOCLONALES**

Después de la fusión se ajusta a una célula híbrida por pocillo. Su expansión produce la secreción de un anticuerpo de una única especificidad que se denomina **anticuerpo monoclonal**. Los híbridos de interés se seleccionan y expanden, lo que permite el aislamiento del anticuerpo monoclonal de interés.

Un investigador argentino que trabajaba en Inglaterra llamado Cesar Milstein tuvo una idea genial Aquí podéis ver un vídeo sobre su vida en el que yo aparezco fugazmente (01:03:17) (<https://www.youtube.com/watch?v=iNmbmOGMcbs>) porque tuve el inmenso privilegio de trabajar con él. en Cambridge unos meses. Dado que no podemos cultivar (crecer) células plasmáticas in vitro podemos **fusionar** las células plasmáticas (en realidad plasmoblastos presentes en bazo) con una célula tumoral que sí crezca in vitro. Así se obtuvieron células denominadas **HIBRIDOMAS**, que era el producto de la fusión de un plasmoblasto con una célula tumoral (mieloma). Estos híbridos secretan el anticuerpo que secretaba el plasmoblasto, pero puede crecerse in vitro y obtener así toda la cantidad de anticuerpo que se quiera.

- En el cuadro A se representan plasmoblastos **de bazo** secretores de anticuerpos, Cada célula tiene un color distinto porque produce un anticuerpo de distinta secuencia y de distinta especificidad (todos por ejemplo dirigidos contra linfocito T pero contra



- La proteína CTLA-4 tiene una gran afinidad por CD80 y CD86. Aunque CTLA4 es una proteína de membrana, se ha logrado generar moléculas solubles de CTLA4 al unirlo a dominios constantes de inmunoglobulina. Se utiliza terapéuticamente para evitar la activación de linfocitos T vírgenes sobre células dendríticas dado que CTLA-4 funciona como un antagonista, que se une a CD80 y CD86 de dendríticas e impidiendo que la molécula CD28 de T_H pueda unirse a CD80/CD86 (bloqueo estéricamente por CTLA4-Ig), imprescindible para la activación de linfocitos T vírgenes. Es análogo a un anti-CD28 antagonista.
- No confundir con los anticuerpos anti-CTLA-4 antagonistas, que lo que hacen es impedir que CTLA-4 transmita señales inhibitorias al unirse a CD80/CD86, que es lo que normalmente hace y que juega tal vez un papel en que no haya respuestas "excesivas". Estos anticuerpos anti-CTLA-4 antagonistas FAVORECEN la activación de linfocitos T efectores, dado que bloquean su inhibición y son los fármacos que se utilizan en la inmunoterapia oncológica (bloquean puntos de control (check point)).

Aquí se aprecia los diferentes pasos que pueden inhibirse con fármacos antiinflamatorios y que impiden la activación y proliferación de linfocitos T.

Aquí se aprecia como hay fármacos o anticuerpos terapéuticos que actúan en diferentes momentos; en la activación y diferenciación de linfocitos B y T, o en su maduración o inhibiendo su función efectora.

CONSECUENCIAS DE LA INMUNOSUPRESIÓN.

- Infecciones por microorganismos. Hongos si inmunosupresión T (microorganismos oportunistas) o neutropenia
- Reactivación de infecciones latentes

CUADRO 86-3 VACUNACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA, PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN Y RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PRIMORDIALES HEMOPOYÉTICAS

Vacuna	Uso en pacientes indicados		
	Quimioterapia intensiva	Enfermedad de Hodgkin	Trasplante de células primordiales hemopoéticas
Difteria-tétanos ^a Poliomielitis ^b	Serie primaria y refuerzos necesarios Serie primaria completa y refuerzos	Sin recomendación especial Sin recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante 12, 14 y 24 meses después del trasplante
Haemophilus influenzae tipo b conjugada	Serie primaria y refuerzo para niños	Inmunización antes de tratamiento y refuerzo tres meses después	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Hepatitis A Hepatitis B	Sin recomendación como rutina Serie completa	Sin recomendación como rutina Sin recomendación especial	Sin recomendación como rutina 12, 14 y 24 meses después del trasplante
Neumocócica polisacárido 23-valente ^c	Cada cinco años	Inmunización antes de tratamiento y refuerzo tres meses después	12 y 24 meses después del trasplante
Meningocócica conjugada 4-valente ^d	Debe aplicarse a pacientes con esplenectomía y los que viven en áreas endémicas, incluidos estudiantes en dormitorios universitarios	Debe aplicarse a pacientes con esplenectomía y los que viven en áreas endémicas, incluidos estudiantes en dormitorios universitarios	Debe aplicarse a pacientes con esplenectomía y los que viven en áreas endémicas, incluidos estudiantes en dormitorios universitarios
Influenza Sarampión-parotiditis-rubéola	Inmunización estacional Contraindicada	Inmunización estacional Contraindicada	Inmunización estacional Después de 24 meses en pacientes sin enfermedad injerto contra hospedador
Varicela-zoster	Contraindicada ^e	Contraindicada	Contraindicada

^a La combinación Td (tétanos-difteria) se recomienda actualmente para adultos. Antes, las vacunas para tos ferina no se recomendaban para personas >6 años de edad. Sin embargo, los datos recientes indican que el producto Tdap (tétanos-difteria-tos ferina acellular) es seguro y eficaz en los adultos.
^b La vacuna de virus vivo está contraindicada; debe usarse vacuna desactivada.
^c Hoy en día, la vacuna neumocócica para 7 serotipos se recomienda sólo para niños. Se espera que las vacunas futuras incluyan más serotipos y se recomendarán para adultos.
^d Por ahora está autorizada para personas de 11 a 55 años de edad.
^e Comuníquese con el fabricante para obtener más información sobre el uso en niños con leucemia linfocítica aguda.

Indicación y contraindicación de vacunas en pacientes sometidos a inmunosupresión o con la inmunosupresión poco definida presente en algunos pacientes oncológicos y que conduce a la aparición de enfermedades infecciosas que participan en la letalidad de estos procesos en fase terminal..

LAS INTERLEUCINAS EN LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Tanto la sobre-expresión de interleucinas pro-inflamatorias (por ejemplo TNF-alfa) como la deficiencia en interleucinas anti-inflamatorias (TGF-beta) se asocian al desarrollo de cuadros autoinmunes.

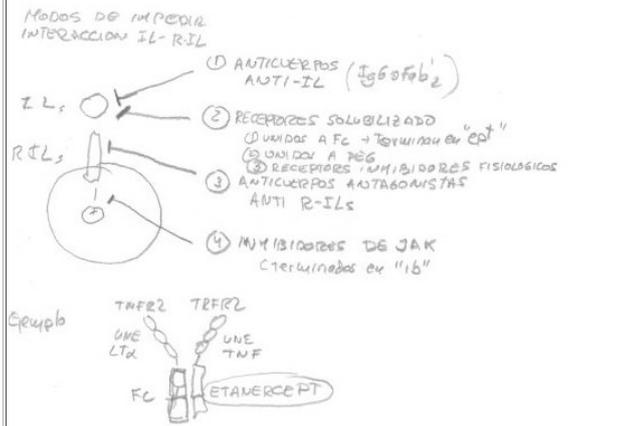
	Anti-TNF	Anti-IL-6	Anti-IL-17
ARTRITIS REUMATOIDE	MEJORA	MEJORA	
ENFERMEDAD CROHN	MEJORA		EMPEORA
PSORIASIS	MEJORA		MEJORA
ESCLEROSIS MULTIPLE	EMPEORA		

CIERTAS INTERLEUCINAS TIENEN UN EFECTO PARTICULARMENTE RELEVANTE EN DIVERSAS ENF. AUTOINMUNES

La mayor parte de las enfermedades autoinmunes que aparecen en esta figura (primera columna) responden al tratamiento con anti-TNF (segunda columna, celda en verde), aunque difiere en la respuesta a anticuerpos frente a otras interleucinas indicando una participación diferente en cada cuadro clínico de estas interleucinas. En la figura se intenta realizar un esquema en

donde se indica la interleucina más relevante en cada grupo de enfermedades autoinmunes. Tiene importancia porque actualmente hay diferentes sistemas por los que se puede impedir la interacción entre las interleucinas proinflamatorias y su receptor específico, y sería mejor inhibir la interacción de la interleucina pro-inflamatoria más relevante

En ocasiones el uso de anticuerpos bloqueantes potencian la gravedad del cuadro clínico (celda en rojo (anti-TNF agrava Esclerosis múltiple y anti-IL-17 agrava la Enf de Crohn). Todavía no se ha encontrado una explicación a este hallazgo clínico que yo sepa.



En esta gráfica se muestra como los receptores de Interleucinas están en la membrana citoplásmica de las células que responden a esas interleucinas. Existen varias estrategias para evitar la unión de la interleucina de interés a su receptor

- 1.- Anticuerpos bloqueantes que se unen a la interleucina e inhiben su unión al receptor (terminan en "ab"), si humanizados terminan en "uab"
2. Anticuerpos antagonistas que se unen al receptor de interleucinas, no transmiten señales e impiden que se una a la interleucina (terminan en ab) No existen estos receptores en el caso de TNF pero sí en el caso de IL-6
3. Solubilización del receptor de interleucina, que puede unirse a las interleucinas y así impedir que se unan a los receptores de la membrana citoplásmica. Su nombre termina en "ept".

Fármacos antiinflamatorios

	Pacientes	Coste medio por paciente (€)	Gasto (€)
Adalimumab ^a	1.368	7.667,19	10.488.720,63
Etanercept ^a	944	5.966,34	5.632.226,09
Infliximab ^a	667	6.746,59	4.499.972,76
Total	2.979		20.620.919,48

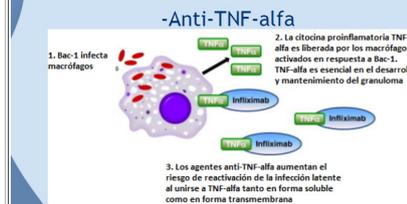
^aanti-TNF; ^binhibidor del TNFα

Se aprecia el coste medio de estos tratamientos, que suponen el 5% del gasto en farmacia hospitalaria de la Región de Murcia

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610114000781>

En esta figura se muestra la estructura de las moléculas que se usan en clínica que impiden la interacción entre TNF y su receptor. Infliximab es un anticuerpo NO humanizado, aunque por ingeniería genética los dominios constantes de cadena pesada y ligera son humanos, pero no los dominios V1 y HL que son de ratón. En los anticuerpos humanizados (terminan un "uab" (Adalimumab)) los dominios VH y VL son humanos. También se muestra como Etanercept es el eceptr de TNF unido a los dominios CH2 y CH3 de IgG humana para que sea soluble y se pueda uir a TNF soluble. Por último hay dos moléculas en donde se une a PEG (pegilados), lo que aumenta la vida media. En un caso se une PEG al receptor de TNF y en la otra a una de las cadenas Fab (V:CH1) formando una estructura F(ab')₂-PEG

Se sustituye las regiones constantes de ratón por humanas para que no se formen anticuerpos contra las regiones constantes de ratón y se formen inmunocomplejos que sean fagocitados.



Lo anticuerpos anti-TNF favorecen la re-activación de tuberculosis latente dado que TNF juega un papel muy importante en el mantenimiento de granulomas. Se debe hacer una prueba de tuberculina cutánea antes de instaurar tratamiento. Si es positiva no administrar anti-TNF o añadir antibióticos anti-tuberculosos

[https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(19\)30143-8](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(19)30143-8)

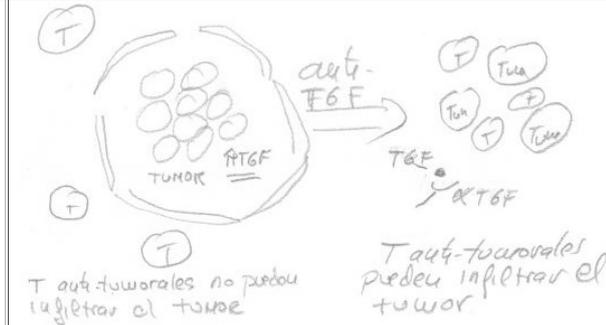
La IL-6 es un elemento esencial en la respuesta inmune, pero su desregulación y producción excesiva induce patologías. Como ya se ha omentado hay anticuerpos tanto anti-IL-6 como antagonistas que se unen al receptor de IL-6. Entre estos anticuerpos destaca **Tocilizumab**, anti-IL-6R que se empleado en el tratamiento de la tormenta de citocinas que ocurre en COVID-19 y en la secundaria a la administración de células Car-T antitumorales (ver más bajo)

En el caso de IL-1 además de anticuerpos anti-IL1 (Canakinumab) o del receptor de IL-1 unido a regiones constantes de IgG (Rinolacept) hay un compuesto que se une al receptor de IL-1 (Anakinra) que es la proteína recombinante de un receptor presente en células humanas (IL-1Ra) que se une al receptor de IL1 pero esta interacción no transmite señales pero sí impide que IL-1 se una al receptor de IL-1 ahora ocupado

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219035/>

[https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(19\)30138-4](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(19)30138-4)

IL-17 (y también IL-23) está implicado en el reclutamiento de neutrófilos que ocurre en psoriasis. Se nuevo hay anticuerpos que se unen a IL-17 o anticuerpos antagonistas que se unen al Receptor de IL-7



ANTICUERPOS ANTI-ILs QUE FAVORECEN LA RESPUESTA INMUNE. Tal y como veremos hay tumores que no se infiltran por linfocitos T y que se denominan tumores fríos. Se ha demostrado que la inhibición de las señales transmitidas por TFG-beta permiten la infiltración por linfocitos T.

Se han descrito tres formas de inhibir esa señalización del receptor de TFG-beta

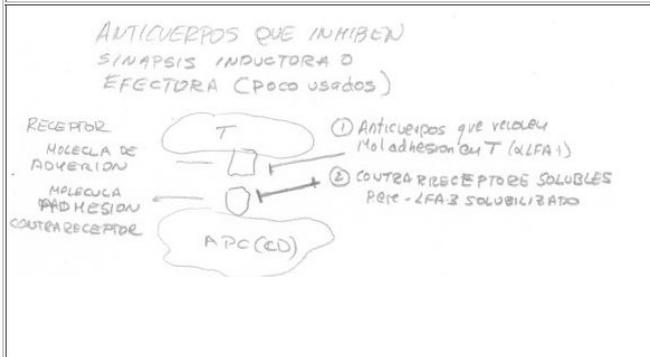
- 1.- **Anticuerpos monoclonales anti-TGF-beta**
- 2.- Inhibición de la actividad quinasa del receptos de TGF-beta
3. Ruptura del RNAm de TGF-beta

ARASTAMIENTO AC MONOCLONALES EN HIPERSENSIBILIDAD

RELACIONADOS CON POLARIZACION IA TH2	anti-IL-25 anti-IL-33 anti-TSLP
MOLECULAS SECRETADAS POR TH2 O POR APLASTMATICAS	anti-IgE anti-IL-5 anti-IL-4 anti-IL-13

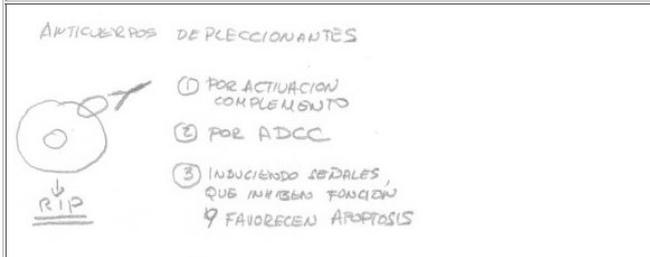
Aquí se refleja como hay otros anticuerpos monoclonales que se intentan introducir en la hipersensibilidad tipo-I, anti-TSLP y anti-IgE, que reconoce el dominio C-epsilon-3 de la IgE e impide su unión al receptor de IgE (Fc-epsilonR).

De nuevo los anticuerpos monoclonales contra interleucinas (anti-IL-5) o anti-IL-4Ralfa (cadena que forma parte del receptor de IL-4 e IL-13) se están intentando introducir en la clínica de hipoersensibilidad. El precio de estos Medicamentos Biológicos, es el principal problema



Otra estrategia es intentar inhibir la formación de sinapsis inductora y efectora. La estrategia utilizada es emplear anticuerpos monoclonales bloqueantes que se unen a moléculas de adhesión implicadas en estas sinapsis. En esta figura se muestran algunos de ellos

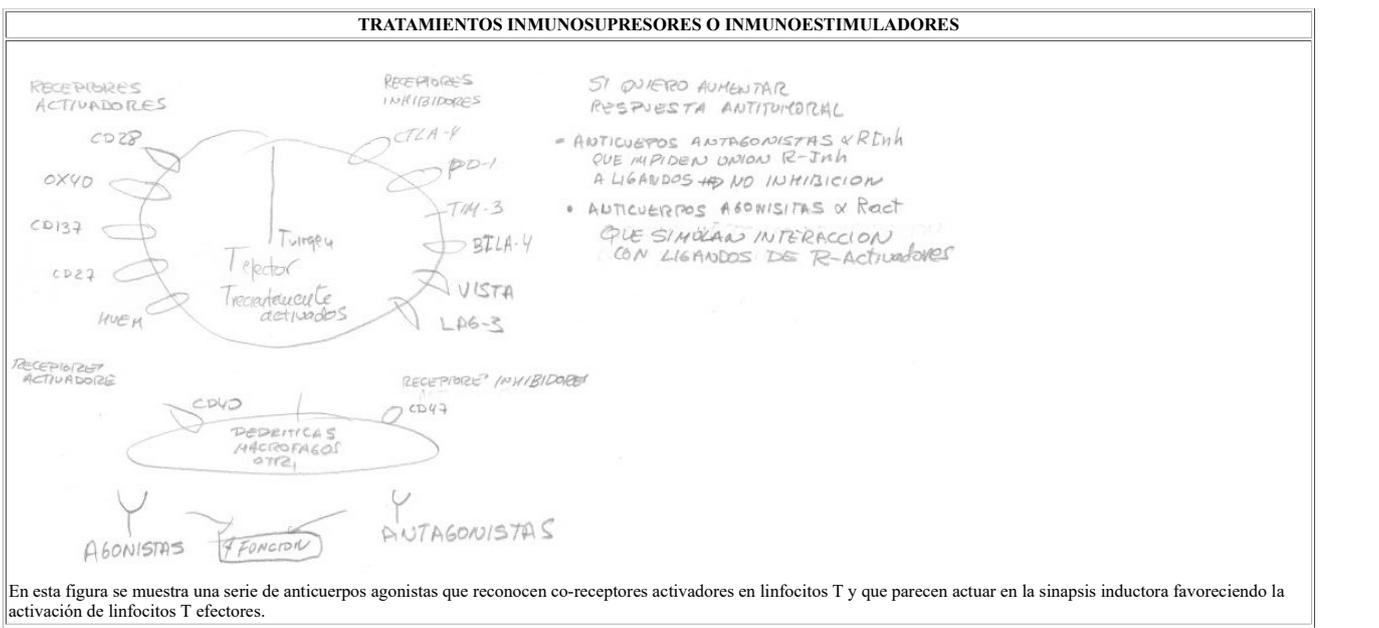
1. Anticuerpos anti-LFA-1 (efalizumab). Impide la interacción entre LFA-1 y su ligando ICAM-1 (CD54) tanto en la sinapsis inductora y efectora como en la extravasación ya que LFA-1 juega un papel en este proceso como vimos en la inmunodeficiencia primaria donde hay una deficiencia en el proceso de adhesión y extravasación (LAD, leukocyte adhesion deficiency).
2. Una molécula soluble en donde la molécula de adhesión LFA-2 se une a los dominios constantes de inmunoglobulina. Esta molécula (Alefacept) se une al ligando de LFA-3, que se denomina CD2, y dificulta la formación de la sinapsis efectora. Por otra parte las células CD2+ podrían ser matadas por ADCC ya que Alecept tiene los segmentos constantes de IgG humana. Como son células T las que expresan CD2, induciría una disminución de la concentración de linfocitos T y una cierta inmunosupresión, que es lo que se busca con estos fármacos.



ANTICUERPOS DEPLECCIONANTES. Por último hay anticuerpos que inducen inmunosupresión pero que no son bloqueantes. El ejemplo más importante es anti-CD20 utilizado en alguna enfermedad autoinmune y en tumores de linfocitos B. El modo por el que estos anticuerpos depleccionan las poblaciones a las que se unen no son fáciles. En la gráfica se señala como la activación del complemento en la membrana de la célula a la que se une puede jugar un papel, o la fagocitosis por parte de macrófagos, que pueden fagocitar células, pero también influye lo que en la figura denomina signaling induction, ya que tanto CD3 como CD20 transmiten señales que pueden colaborar en la deplección de estas células al activarse señales de suicidio

Diferentes posibles dianas terapéuticas en el uso de anticuerpos terapéuticos en enfermedades autoinmunes en donde hay inflamación

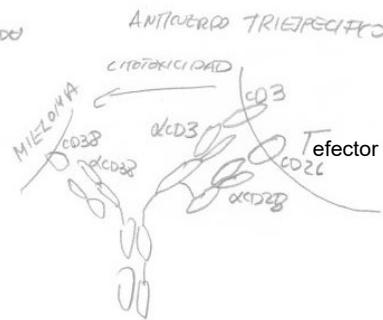
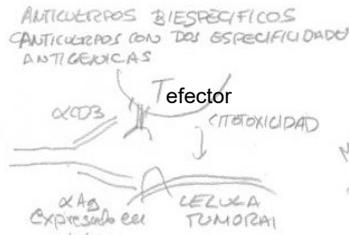
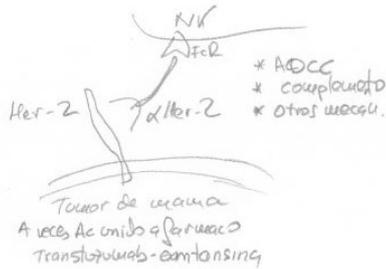
	Anticuerpos frente a Interleucinas o receptores de interleucinas	Anticuerpos frente a integrinas	Anticuerpos depleccionantes de linfocitos T o B o que inhiben su función	Interleucinas añadidas que modulan respuesta inmune
Anticuerpos o interleucinas utilizados que inducen inmunosupresión	Anti-TNF-alfa, Anti-IL1, Anti-IL6, anti-IL17,	Anti-VLA-4 (integrina formada por alfa4 y beta 1) Anti-LFA-1 que inhibe formación de sinapsis	Anti-CD3 (linfocitos T) o anti-CD20 (linfocitos B y plasmoblastos)	
Que activan la respuesta inmune	anti-TGF-beta	Anticuerpos que bloquean señales de receptores inhibidores (check-point blockers) como anti-CTLA-4, anti-PD-1 y anti-PD-L1 Anticuerpos agonistas que reconocen receptores co-activadores		
De Mecanismo por dilucidar				Interferón-I en Esclerosis múltiple



En esta figura se muestra una serie de anticuerpos agonistas que reconocen co-receptores activadores en linfocitos T y que parecen actuar en la sinapsis inductora favoreciendo la activación de linfocitos T efectores.

Tema 17

ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ANTIGENOS EXPRESADOS EN LA MEMBRANA DE CÉLULAS TUMORALES



Algunos cánceres de mama expresan en su membrana la moléculas HER-2. Se dispone de una anticuerpo anti-HER-2 (trastuzumab) que, cuando se administra a una paciente, se une a HER-2 y facilita su destrucción por diferentes mecanismos, entre los que parece incluirse la citotoxicidad mediada por anticuerpos

La ingeniería molecular permite manipular los genes de inmunoglobulinas y crear anticuerpos bi-específicos, en donde uno de los brazos del anticuerpo tiene unas regiones VH y VL anti-Ag presente en tumores y el otro brazo tienen unos VH y VL que les permite unirse a CD3. Estos anticuerpos ponen en contacto linfocitos T de cualquier especificidad (CD3 es igual en todos los linfocitos T) con la célula tumoral, y la mata si el linfocito T es citotóxico.

Incluso se pueden hacer anticuerpos trispecíficos, en donde se ponen en contacto linfocitos T con células tumorales (en este caso el tumor es un mieloma, son plasmáticas que expresan en su membrana CD38)

Otra estrategia para aumentar la capacidad de destruir el tumor por parte del anticuerpo es añadirle un fármaco citotóxico. Es lo que ocurre con el fármaco biológico Trastuzumab emtansina, en donde emtansina tiene un efecto sobre los microtúbulos que favorece la destrucción de la célula que ha internalizado el anticuerpo

Fármacos antitumorales

	Pacientes	Coste medio por paciente (€)	Gasto (€)
Trastuzumab ³	351	11.658,75	4.092.220,26
Trastuzumab emtansina ⁴	30	33.402,23	1.002.066,88
Pertuzumab ³	134	18.316,57	2.454.420,65
Bevacizumab ⁵	331	10.362,96	3.430.138,90
Cetuximab ⁶	164	8.026,86	1.316.405,83
Panitumumab ⁶	65	11.286,19	733.602,21
Rituximab ⁷	526	7.120,02	4.050.207,98
Total	1.601		17.079.062,71

³anti-HER2; ⁴inhibidor microtubular; ⁵anti-VEGF; ⁶anti-EGFR; ⁷anti-CD20

En esta Tabla se muestran los fármacos antitumorales más utilizados en la región de Murcia, el número de pacientes tratados y su coste. El presupuesto ejecutado de la Región de Murcia en farmacia hospitalaria es de unos 400 millones de euros al año

MEDICAMENTOS DE TERAPIAS AVANZADAS. Los medicamentos de terapia avanzada son 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. Constituyen nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo contribuirá a ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces. https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/preg-resp_ta/#preg1

Otra estrategia aplicada a enfermedades infecciosas es la denominada "Transferencia de células T específicas". Como los linfocitos T reconocen complejos pMHC la transferencia de linfocitos T sólo se puede dar entre pacientes que compartan alelos HLA (allogénico) o que sean linfocitos T del propio individuo (autólogos). Los linfocitos T se cultivan in vitro con antígenos del microorganismo (por ejemplo EBV) y se expanden in vitro. Posteriormente estos linfocitos T se inyectan en el paciente. En este caso el propósito de este tratamiento es evitar la aparición de tumores de linfocitos B en trasplantes de médula ósea por la presencia de infecciones crónicas por el virus EBV (Virus de Epstein-Barr). También se está intentando hacer esta transferencia de linfocitos T en tumores. Para ello se **generan linfocitos T anti-tumorales in vitro** (por ejemplo incubando células dendríticas con cuerpos apoptóticos de células tumorales extraídas en una biopsia), crecerlas in vitro y re-inyectarlas en el paciente. Por ahora este tratamiento es anecdótico y en pacientes sin ninguna otra alternativa terapéutica

Receptores CAR Células CAR-T

Transfección a linfocitos T de receptor CAR

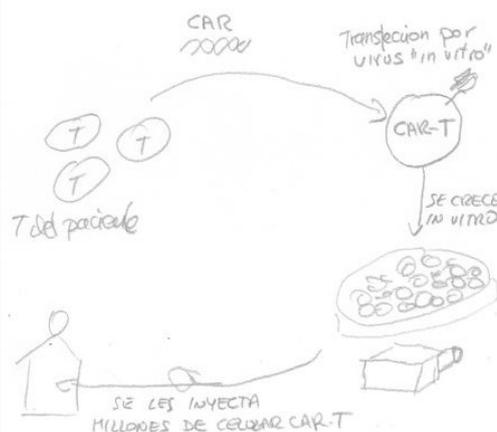
Otra estrategia terapéutica que se está intentando lograr es introducir en los linfocitos T del paciente portador del tumor genes que le permitan reconocer antígenos presentes en las células tumorales. Hay dos estrategias

1. Transfectar las cadenas alfa y beta del receptor de un linfocito T-anti-tumoral a otros linfocitos T, y así tener más linfocitos T anti-tumorales. Reconocerían complejos pMHC-I en las células tumorales. No es fácil de hacer porque hay cientos de neoantígenos en tumores
2. Transfectar unas **moléculas denominadas CAR** a linfocitos T. CAR es un receptor

Aquí se representa de una manera visual como la molécula CAR proviene de un anticuerpo, que por ejemplo reconozca la molécula CD20 o CD38 o HER-2, presente en células tumorales. Esta molécula CAR se debe transfectar en linfocitos T. Al expresarla en membrana se activa el linfocito T CAR-T (se le llama así porque es un linfocito T que expresa la molécula CAR) tras la unión

quimérico que en su región extracelular tiene los dominios VH y VL de un ANTICUERPO y el resto de la molécula CAR (transmembranosa e intracelular) está diseñada para poder transmitir señales a los linfocitos T. Los dominios VL y VH se unen a través de un péptido formando una estructura denominada scFv que se une al antígeno al que se unía el anticuerpo del que se han clonado sus regiones VH y VL

del CAR a su ligando presente en tumores. Por ello la región intracelular del receptor CAR tienen dominios presentes en moléculas que activan linfocitos T.

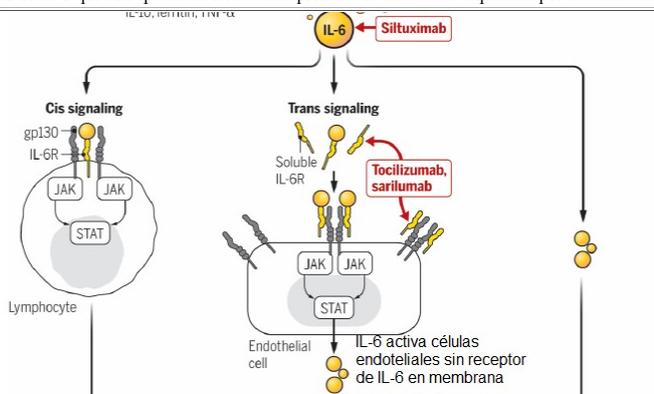


Uso terapéutico de células CAR-T

Una complicación es el desarrollo de una respuesta hiperinflamatoria (tormenta de citoquinas) que se previene con la administración de anticuerpos anti-IL-6, aunque IL-6 no está producida por linfocitos CAR-T

Puede que se produzca IL-6 en respuesta a los DAMPs liberados por células tumorales destruidas que inducen la producción de IL-6 por otras células (macrófagos, etc)

Este es el esquema de tratamiento con CAR-T. Se extraen linfocitos T del paciente, se les introduce (por infección viral) el receptor CAR, se crecen in vitro hasta tener millones de células CAR-T que son específicas frente a una proteína de membrana expresada por la célula tumoral, se le administra al paciente y si todo va bien se puede eliminar el tumor



Cytokine release syndrome

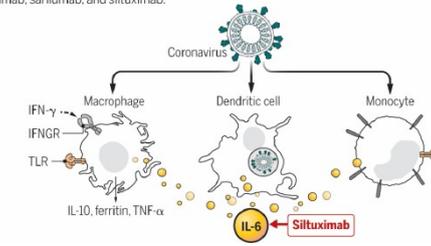
Lymphocyte changes	Blood vessels	Liver
<ul style="list-style-type: none"> ↑ T_H17 differentiation ↑ T_H2 differentiation ↑ CD8⁺ cytotoxic T cells ↑ Activated B cell differentiation ↓ T_{reg} development 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ VEGF ↑ MCP-1 ↑ IL-8 ↑ IL-6 ↓ E-cadherin 	<ul style="list-style-type: none"> Vascular permeability Monocyte recruitment Neutrophil recruitment Signal amplification Vascular leak

C3, complement 3; CRP, C reactive protein; IFN-γ, interferon-γ; IFNGR, IFN-γ receptor; IL, interleukin; IL-6R, IL-6 receptor; JAK, Janus kinase; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3; T_H1, T follicular helper cell; T_H17, T helper 17 cell; TNF-α, tumor necrosis factor-α; TLR, Toll-like receptor; TPO, thrombopoietin; T_{reg}, T regulatory cell; VEGF, vascular endothelial growth factor.

<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/16/science.abb8925>

Pathways leading to cytokine release syndrome

Coronavirus infection results in monocyte, macrophage, and dendritic cell activation. IL-6 release then instigates an amplification cascade that results in cis signaling with T_H17 differentiation, among other lymphocytic changes, and trans signaling in many cell types, such as endothelial cells. The resulting increased systemic cytokine production contributes to the pathophysiology of severe COVID-19, including hypotension and acute respiratory distress syndrome (ARDS), which might be treated with IL-6 antagonists such as tocilizumab, sarilumab, and siltuximab.



Tal y como hemos tratado en el tema 12-coronavirus, los pacientes con COVID-19 grave tienen la IL-6 elevada y ello también ocurre cuando se administra CAR-T cells.

Por ello en estos tratamientos es a veces necesario el uso de anticuerpos anti-IL-6

Un hecho interesante es como IL-6 se puede unir al receptor soluble de IL-6 en espacio extracelular y unirse el receptor soluble unido a IL-6 a otro receptor de membrana expresado en células endoteliales. Por ello IL-6 puede actuar sobre células que NO expresan el receptor de IL-6, algo sorprendente.