

Caracas 18 de junio de 2008

Ciudadano

Dr. José Avilán Rovira

Director de la Gaceta Médica de Caracas

Presente

Estimado Dr. Avilán Rovira:

Me permito enviarle esta nota producto de nuestro trabajo con la Dra. Marian Urlich: "Desarrollo de una vacuna autológica en el tratamiento del cáncer de mama" publicado en la Gaceta Médica 2006;114:300-304.

Mi intención de enviarle esta nota es con la finalidad de que usted considere la posibilidad de publicarla en la Gaceta Médica, como producto inicial del trabajo anterior.

Con un atento saludo, amigo

Jacinto Convit

Director del Instituto de Bimedicina

## Inmunidad celular y su importancia en el cáncer de la mama

El cáncer de mama durante su desarrollo ejerce una influencia depresiva sobre el sistema inmune, especialmente sobre los fenómenos de inmunidad celular, que constituyen uno de los aspectos defensivos más importantes en este contexto.

Esto significa que el desarrollo del cáncer crea una especie de círculo vicioso al influir de manera desfavorable sobre el sistema inmune, acelerando el desarrollo de la afección, lo que hace casi imposible su curación en las etapas avanzadas. Este trastorno inmune puede contribuir al desarrollo de metástasis, que es otro de los aspectos que agravan la afección.

Por tanto, es fundamental en la aplicación de

cualquier terapia antitumoral determinar previamente la situación del sistema inmune y actuar corrigiendo dicha situación a fin de evitar su parálisis, uno de los hechos que con frecuencia acompaña a las etapas avanzadas del cáncer.

Considerando que la depresión inmune acelera la agravación de la afección, es necesario tener muy en cuenta la depresión de este sistema que pueda ocasionar la aplicación de algunos medicamentos, especialmente en el área de la quimioterapia. Esto es muy importante, ya que la parálisis inmunológica puede ser irreversible y significa que debemos tener muy en cuenta que el funcionamiento del sistema inmune es un elemento básico en el tratamiento del cáncer de la mama.

El cáncer es una afección mortal cuando el sistema inmune es profundamente deficiente y por tanto mantener el sistema inmune en un nivel normal debe formar parte del tratamiento regular de dicha afección.

Las consideraciones anteriores han servido de base para la introducción de una vacuna (1) que sea capaz de actuar positivamente sobre la enfermedad actuando a la vez sobre el sistema inmune. En nuestro trabajo (2-6) hemos encontrado que si la persona vacunada no cuenta con un sistema inmune de nivel adecuado, la vacunación queda sin efecto. Este fenómeno lo hemos podido apreciar al observar que el inóculo de la vacuna no se desarrolla en los casos avanzados de cáncer de mama con respuestas inmunodeficientes.

Como consecuencia, el desarrollo de un procedimiento efectivo para estimular el aparato inmune debe formar parte instrumental del tratamiento del cáncer de mama.

Aparte de evitar la aplicación de terapias que podrían actuar deprimiendo el sistema inmune, sería muy importante contar con un compuesto que actuara como estimulante activo. En este sentido, consideramos que el BCG, que hemos usado durante muchos años en la inmunoterapia de la leishmaniasis podría cumplir este rol. El BCG tiene la importancia de producir pocos fenómenos secundarios, que generalmente se limitan a una reacción local que deja

una pequeña cicatriz, además de que ha sido utilizado durante muchos años en millones de personas en todo el mundo sin consecuencias importantes. Su uso combinado con el parásito leishmánico en la vacuna desarrollada en el Instituto de Biomedicina demostró una influencia muy positiva en el desarrollo de la inmunoterapia de esa enfermedad.

La utilización del BCG junto con el macerado de células tumorales ha tenido un efecto muy positivo en algunos casos de cáncer mamario. En algunos casos, la respuesta obtenida se inicia como un fenómeno reaccional presentando edema y enrojecimiento, y estructuralmente aparece como un granuloma de tipo tuberculoide con células gigantes tipo Langhans y cuerpo extraño, unido a una fuerte infiltración de células linfoides y plasmáticas. La vacunación repetida con BCG aumenta la respuesta de tipo tardío al PPD.

El BCG utilizado se suspende en una dilución de entre 0,01 % y 0,02 % de formalina tamponada, lo que impide que se reproduzca, evitando fenómenos secundarios tales como a BCGitis, pero al mismo tiempo conservando su capacidad de estimulación. Además, hemos elegido este vehículo tomando la capacidad demostrada de la formalina para aumentar la estimulación antigénica, así como la importancia de evitar los posibles fenómenos secundarios.

Otro producto que podría usarse para estimular los fenómenos inmunes en estos pacientes podría ser el Gamma Interferón.

También es muy importante tener en cuenta la influencia que una alimentación bien balanceada, a la cual se debe agregar productos antioxidantes por su influencia sobre la salud general del paciente.

Debemos tener muy en cuenta que para establecer un nuevo instrumento para tratar el CA de mama tal como una autovacuna, es fundamental que el sistema inmune sea capaz de funcionar con alta eficiencia.

Entre los casos de cáncer de mama que pueden ser tratados con autovacuna figura en primer lugar el grupo denominado triple negativo (estrogen E receptor Progesterone P receptor Her2).

La noción de la importancia de la preservación del aparato inmune, especialmente en referencia a los fenómenos de inmunidad celular, en el cáncer ha sido resultado de la observación de la respuesta a la inyección de una autovacuna cuyos componentes producen a las 72 horas una reacción local (inóculos) que llega a tener entre 40 a 50 mm. En las personas con cáncer avanzado de mama, o no tiene respuesta

alguna, o su tamaño por lo general no es mayor de 15 mm. Otro aspecto de interés es la duración de la respuesta local que va de 6 semanas a 8 semanas. Esta prueba puede estar afectada en su tamaño y tiempo de duración inclusive en los casos de personas no anémicas pero con un nivel de hemoglobina y glóbulos rojos en un límite inferior normal. Otro hecho interesante es la ausencia de positividad al PPD. Como una respuesta muy negativa hemos observado altos valores de fosfatasa alcalina.

Otra respuesta en dicho estudio fue la negatividad de la producción de Gamma Interferón después de la vacunación, así como la negatividad de la prueba de proliferación linfocitaria.

Agradecimientos: Agradecemos al Dr. Jacobus De Waard por su colaboración en el estudio del BCG, realizado en el Laboratorio de Micobacterias del Instituto de Biomedicina.

## REFERENCIAS

1. Convit J, Ulrich M. Desarrollo de una autovacuna + BCG y su posible uso en el tratamiento del cancer. Gac Méd Caracas 2006;114:300-304.
2. Convit J, Pinardi ME, Rodríguez Ochoa G, Ulrich M, Avila JL, Goihman M. Elimination of *Mycobacterium leprae* subsequent to local in vivo activation of macrophages in lepromatous leprosy by other mycobacteria. Clin Exp Immunol. 1974;17:261-265.
3. Convit J. Leprosy and leishmaniasis. Similar clinical-immunological-pathological models. Ethiopian Medical J. 1974;12:187-195.
4. Convit J, Castellanos PL, Ulrich M, Rondón AJ, Aranzazu N, Zúñiga M, Pinardi ME. New projections in the development of a vaccination model using two microorganisms and its application in leishmaniasis and leprosy. Interciencia. 1986;11,5:239-241.
5. Convit J, Castellanos PL, Ulrich M, Castés M, Rondón A, Pinardi ME, et al. Immunotherapy of Localized, Intermediate and Diffuse Forms of American Cutaneous Leishmaniasis. J Infect Dis. 1989;160:104-115.
6. Convit J, Ulrich M, Zerpa O, Borges R, Aranzazu N, Valera M, et al. Immunotherapy of American cutaneous leishmaniasis in Venezuela during the period 1990-99. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2003;97:469-72.