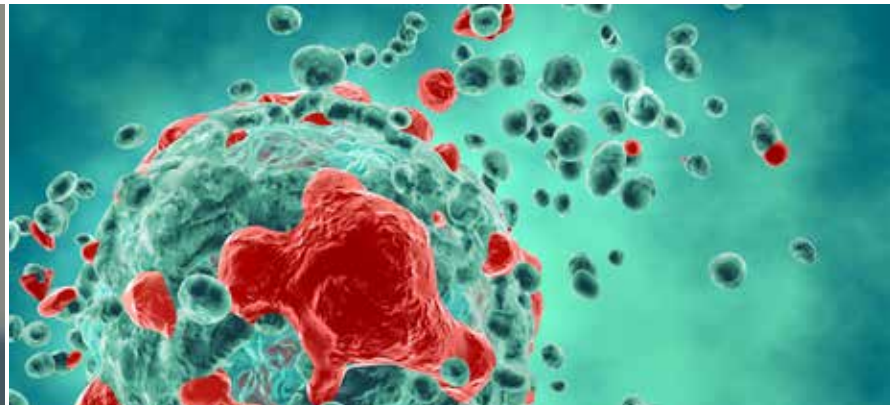




Cáncer de mama - Microinmunoterapia en un enfoque terapéutico multidisciplinar



Inmunometabolismo y cáncer



El papel de los virus en los procesos oncológicos, ilustrado por un caso clínico

Temática de esta edición

Inmunoterapia en bajas dosis en el abordaje integrativo del paciente oncológico



AEMI

Asociación Española de
Microinmunoterapia

FORMACIÓN, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN MICROINMUNOTERAPIA

 @AEMI_es  @microinmunoterapia

www.aemi.es

Edición:

Asociación Española de Microinmunoterapia

Av. Portal de l'Àngel, 36 • 08002 Barcelona • Tel: 93 100 41 14 • Email: info@aemi.es

Coordinación:

Sofía Frau

Impresión:

MANIPULAE

ISSN edición impresa: 2604-269X

ISSN edición electrónica: 2604-2703

Índice de contenidos

- p.4** Editorial
- p.5** Inmunometabolismo y cáncer
Dra. Lourdes Reig (Mallorca, España)
- p.11** El papel de los virus en los procesos oncológicos, ilustrado por un caso clínico
Dra. Josepa Rigau (Tarragona, España)
- p.14** Cáncer de mama - Microinmunoterapia en un enfoque terapéutico multidisciplinar
Dr. Walter Wührer (Salzburgo, Austria)
- p.20** De la mano de la investigación

Actividades de la Asociación

- p.21** Formación online / HelpMi
- p.22** Calendario de cursos y congresos
- p.23** ¡Hágase socio de AEMI!



Editorial

Apreciado compañero de la microinmunoterapia,

La situación actual de la COVID-19 nos ha sumergido en una burbuja monotemática en la cual el resto de enfermedades han quedado relegadas a un segundo plano. Gran parte de la investigación se centra en el SARS-CoV-2; los informativos y los periódicos dedican la mayoría de su espacio a hablar del coronavirus... El bombardeo de nuevas informaciones que recibimos diariamente sobre este tema puede llegar a ser, a veces, hasta incluso desbordante y estresante.

Y es que no podemos dejar de lado el resto de enfermedades y afecciones que siguen conviviendo con nosotros y que también requieren nuestra atención y dedicación. Por ello, este número de la revista **+Mi** está dedicado a los **procesos oncológicos y a su tratamiento integrativo**, en el cual la microinmunoterapia juega un papel fundamental siendo el eje central de la estrategia terapéutica.

En esta edición, la **Dra. Reig** nos habla detalladamente sobre la estrecha **relación entre el inmunometabolismo y el cáncer**, haciendo hincapié en el papel de las diferentes citoquinas en el metabolismo y explicando la importancia de los tratamientos basados en citoquinas, como la microinmunoterapia. Por otro lado, el **Dr. Wührer** nos presenta un caso clínico de una paciente con **cáncer de mama** que fue **tratada con un enfoque terapéutico multidisciplinar** protagonizado por la microinmunoterapia. Por su parte, la **Dra. Rigau** nos habla del **papel de los virus en los procesos oncológicos** apo-

yándose en un caso clínico de un paciente con linfoma del manto.

No se olvide de leer la sección de esta revista “*Del lado de la investigación*” donde, como sabe, encontrará las últimas novedades de investigación en microinmunoterapia.

Hoy más que nunca es crucial seguir formándose y actualizar los conocimientos médico-sanitarios, por lo que le invito a ojear nuestro **calendario de formaciones** para estos **primeros 6 meses del año** (lo encontrará en las últimas páginas de esta revista). A la mayoría de estos cursos **puede inscribirse de forma gratuita** y estoy convencida que despertarán su interés o curiosidad profesional y le serán de mucha utilidad en su práctica profesional del día a día. Recuerde que encontrará más detalles de cada formación en nuestra página web www.aemi.es.

¿Le gustaría conocer más a AEMI? Le animo a que se registre en el **Espacio Profesional de nuestra web** ya que ahí encontrará documentos, artículos, todos los números de **+Mi**, las grabaciones de las formaciones realizadas hasta el momento, etc.

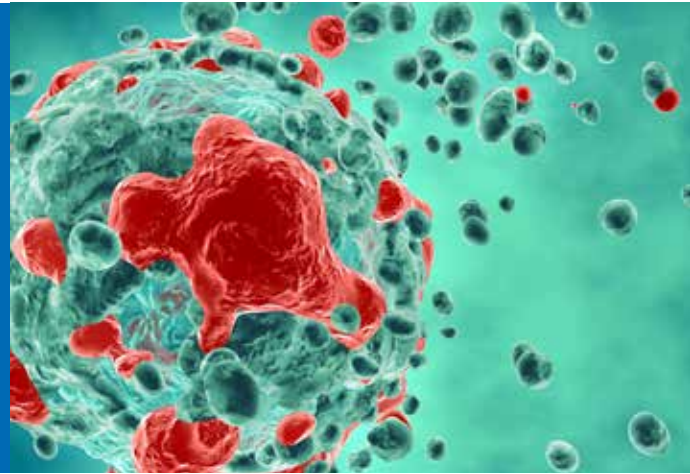
¡Disfrute de la lectura!

Saray Marín

Responsable de comunicación de AEMI



Inmunometabolismo y cáncer



Dra. Lourdes Reig (Alicante, España)

Introducción

Tradicionalmente el cáncer se ha considerado como una enfermedad genética. No obstante, en la actualidad hay cada vez más evidencia sobre el origen metabólico de esta patología¹.

Las células cancerosas se diferencian principalmente de las células normales por su capacidad de proliferación descontrolada. Esto conlleva un aumento importante en sus demandas energéticas, así como de nutrientes que intervienen en la síntesis de lípidos, ácidos nucleicos y proteínas. Para satisfacer estas demandas y así mantener un crecimiento rápido, las células cancerosas modifican su metabolismo energético principalmente a uno glucolítico. Este proceso, denominado “reprogramación metabólica tumoral”, está íntimamente ligado a la transformación maligna^{2,3}. El metabolismo energético aberrante del tejido tumoral, afecta igualmente a las funciones de las células inmunes y contribuye de manera significativa a establecer un ambiente inmunosupresor y tolerogénico, que favorece la progresión tumoral^{4,5}.

En las últimas décadas, se han difundido numerosos hallazgos sobre la interacción estrecha entre los procesos inmunológicos y metabólicos en la salud y en diversas enfermedades como el cáncer, la diabetes o las enfermedades autoinmunes. Todos estos nuevos descubrimientos han abierto un nuevo campo de investigación denominado inmunometabolismo, cuyas implicaciones en procesos oncológicos se describen más en detalle a continuación.

Reprogramación metabólica de las células tumorales

Es importante recordar que, en presencia de oxígeno, la mayoría de los tejidos utilizan la respiración mitocondrial para producir energía a partir de nutrientes, lo que finalmente lleva, a través de la fosforilación oxidativa, a la producción de 36 moléculas de ATP. No obstante, cuando no hay suficiente oxígeno disponible, los tejidos cambian su metabolismo a una glucólisis anaeróbica que produce 2 ATP y que, por la acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), transforma el piruvato en lactato. En la mayoría de las células cancerosas, por el contrario, la producción de energía por la vía de la fosforilación oxidativa se vuelve menos importante, e incluso en presencia de oxígeno, estas utilizan preferentemente la fermentación de nutrientes como la glucosa para producir ATP. Con ello, se genera una gran cantidad de lactato en el espacio extracelular que genera acidosis².

Este fenómeno, conocido como “glucólisis/fermentación anaeróbica” o “efecto Warburg”, fue observado por primera vez en 1924 por el investigador alemán Otto Warburg. Mostró que las células tumorales usaban mucha más glucosa y tenían una mayor actividad de la vía glucolítica que las células normales. En este sentido, sugirió que las células tumorales, por fallo irreversible de las mitocondrias, podrían tener el sistema respiratorio dañado y esto sería la etiología fundamental del cáncer².

No obstante, en la actualidad se sabe que la mayoría de los tumores sólidos, aunque no presenten alteración mitocondrial, utilizan preferentemente la glucólisis aeróbica por las diversas ventajas proliferativas que ofrece esta ruta metabólica. Así pues, a pesar de ser menos eficiente, esta vía proporciona rápidamente ATP además de los componentes básicos necesarios

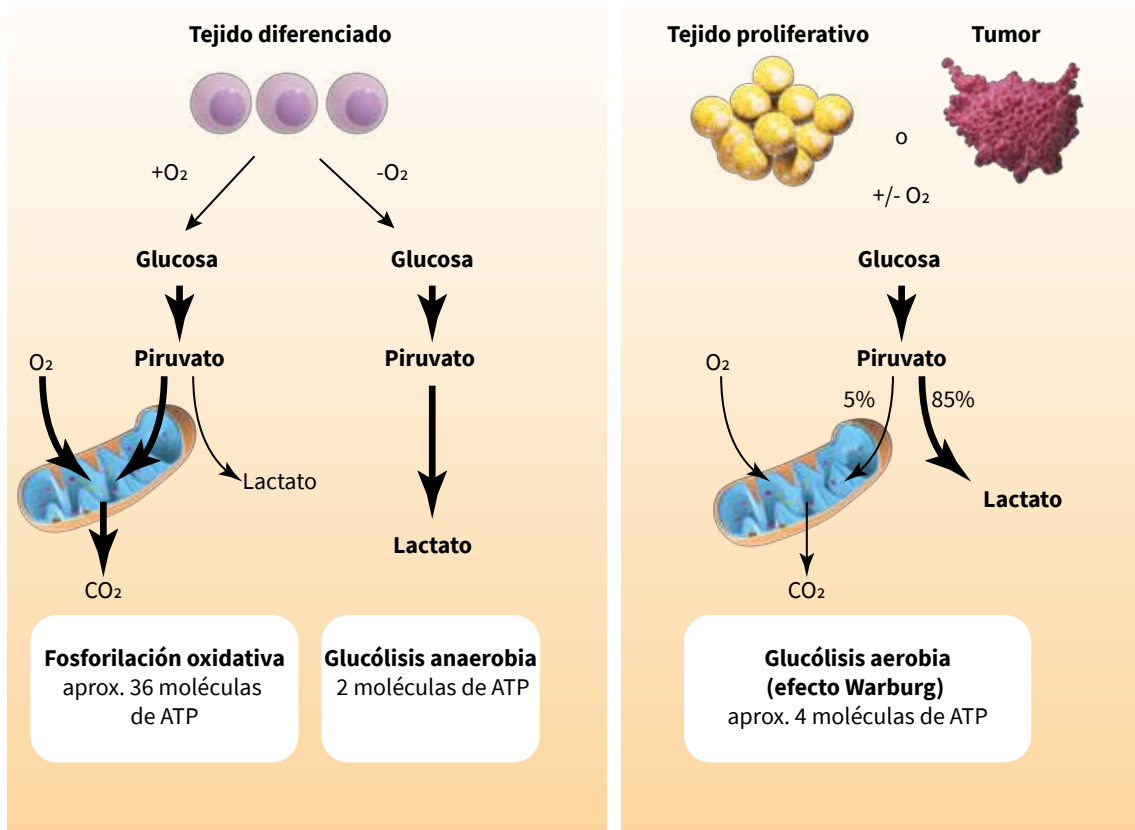


Figura 1: Metabolismo de la glucosa en diferentes tejidos (adaptado según Vander Heiden, Cantley & Thompson 2009²)

para la síntesis de proteínas y nucleótidos, para que las células cancerosas puedan proliferar².

Aparte del metabolismo de la glucosa alterado, las células cancerosas también obtienen energía y materias primas para sus necesidades a partir de cambios en el metabolismo de los aminoácidos y el metabolismo de las grasas^{6,7}. En este sentido, muestran sobre todo un mayor consumo y dependencia de la glutamina. Este consumo elevado de glutamina se logra a través de una elevación marcada de la actividad de la glutaminasa (GLS) en las células cancerosas, que convierte la glutamina en glutamato durante la glutaminólisis⁸. Algunos estudios indican que el lactato secretado al medio extracelular, también se podría emplear como combustible para producir ATP por parte de las células cancerosas adyacentes⁹.

La reprogramación metabólica tumoral está estrechamente relacionada con cambios en las vías de señalización Wnt y mTOR, la activación del factor inducible por hipoxia 1α (HIF1α) y alteraciones en la expresión de genes como p53 y c-Myc.

La vía de señalización Wnt

Es una vía esencial en las actividades fisiológicas normales, como la proliferación y diferenciación celular. Alteraciones en la señalización Wnt se han relacionado con el desarrollo y la progresión de diferentes tipos de cáncer. Esta vía participa activamente en el cambio metabólico de las células hacia la promoción tumoral, suprimiendo la respiración mitocondrial y promoviendo la fermentación de glucosa a lactato. Además, puede contribuir a la evasión inmune^{10,11}.

La vía de señalización mTOR

La vía mTOR está implicada en la regulación de la supervivencia celular, el crecimiento, el metabolismo celular, la síntesis de proteínas y la autofagia. Según los estudios, la señalización mTOR está hiperactivada en más del 70% de los cánceres. En una variedad de cánceres humanos, la actividad de mTOR desregulada puede promover el crecimiento y la progresión del tumor a través de diferentes mecanismos como por ejemplo la angiogénesis, el aumento de la captación de glucosa y de la vía glucolítica, y la supresión de la autofagia^{12,13}.

Factor inducible por hipoxia 1α (HIF1α)

Tanto la vía de señalización Wnt como mTOR pueden contribuir a la activación del factor inducible por hipoxia 1α (HIF1α), factor que regula al alza los transportadores de glucosa (GLUT) y la expresión de diferentes enzimas glucolíticas, además de favorecer la neoangiogénesis tumoral¹⁴.

p53 y c-Myc

Asimismo, algunos genes tumorales clave como el supresor tumoral p53 y la oncoproteína c-Myc son reguladores maestros del metabolismo. c-Myc induce glucólisis y glutaminólisis, dos alteraciones típicas del metabolismo en las células cancerosas. Este protooncogen está regulado negativamente por p53. Tanto la pérdida de actividad de p53 como la sobreexpresión de c-Myc pueden llevar a la inestabilidad genómica y a la progresión tumoral^{15,16}.

Diversos factores en el microambiente tumoral asociados a la reprogramación metabólica pueden alterar el metabolismo y las funciones de las células inmunes, favoreciendo la inmunosupresión, la tolerancia inmune y, por ende, la progresión tumoral⁶. Estos aspectos se describen a continuación.

Metabolismo tumoral & células inmunes

Como comentado anteriormente, las células cancerosas pueden mantener y eventualmente aumentar la absorción de glucosa y la glucólisis, llevando a una disminución de los niveles de este nutriente en el microambiente tumoral. Esto afecta de manera profunda al metabolismo celular y a las funciones de las células inmunes implicadas en la defensa antitumoral, como los macrófagos M1 (activados de forma clásica por el interferón gamma (IFN-γ) o por el lipopolisacárido (LPS)), las células dendríticas, los linfocitos T activados por antígeno y las células NK⁶. Todos estos componentes inmunitarios metabolizan, al igual que las células cancerosas, preferentemente la glucosa como sustrato energético y dependen de la glucólisis aeróbica y de la vía de señalización mTOR, para poder proliferar y ejercer sus funciones efectoras (ej. producción de citoquinas) de manera adecuada. Es por ello que la competencia por glucosa entre las células tumorales y las células inmunitarias en el microambiente tumoral determina de forma directa la progresión del cáncer⁴.

La privación de otros nutrientes esenciales como la glutamina, puede también perjudicar la función de las células inmunes. El elevado consumo de glutamina por parte de las células tumorales altera la diferenciación y función efectora de los linfocitos Th1, que juegan un papel esencial en la defensa antitumoral, promoviendo además la generación de linfocitos Tregs^{17,18}.

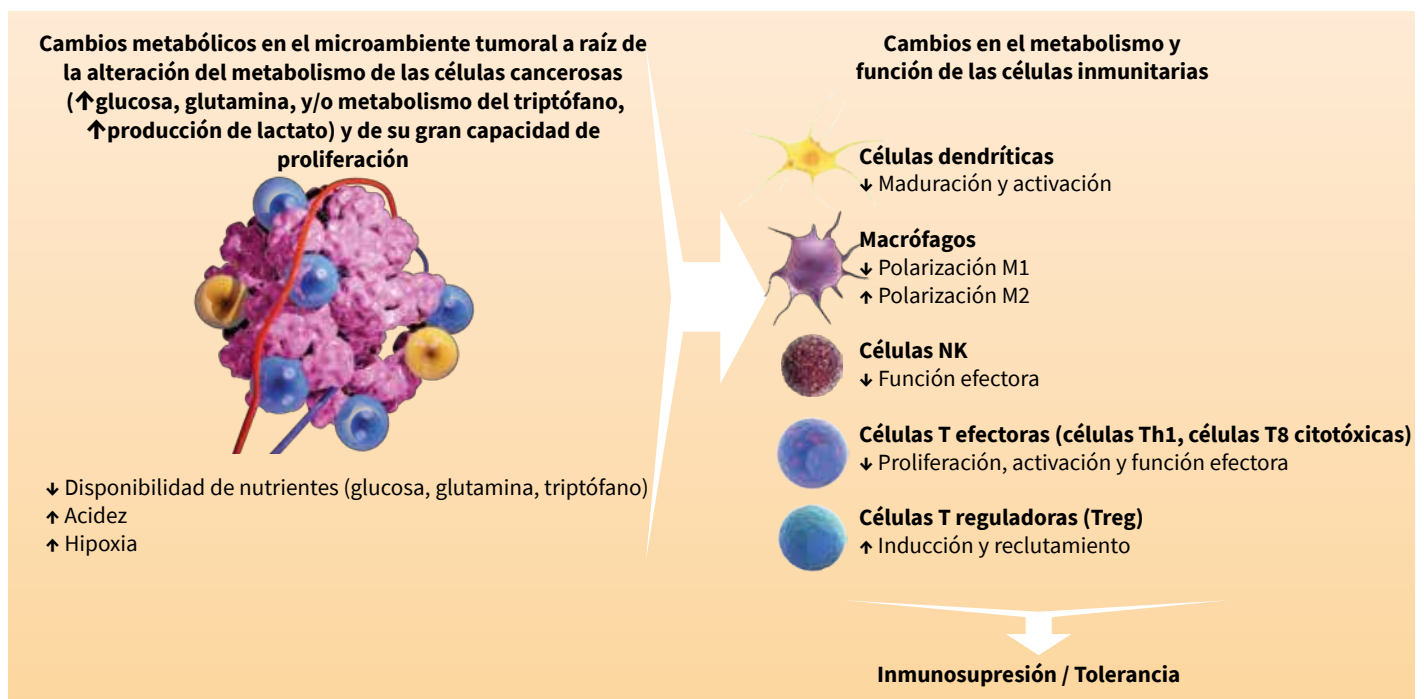


Figura 2: Influencia de las condiciones metabólicas en el microambiente tumoral sobre diferentes tipos de células inmunes

Asimismo, las células tumorales pueden expresar la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) implicada en la degradación del triptófano - un aminoácido esencial para la actividad de las células T. Las bajas concentraciones de triptófano en el espacio extracelular resultan en anergia y apoptosis de estas células¹⁹.

Otras características del ambiente tumoral como la excesiva producción de lactato y la acidosis extracelular también tienen un efecto inmunosupresor. Está descrito que el desarrollo de un ambiente ácido suprime la proliferación y producción de citoquinas de los linfocitos T CD8+ citotóxicos en un 95%. Además, la acidosis extracelular inhibe la capacidad citotóxica de las células NK^{20,21}.

Por otro lado, la hipoxia juega un papel crucial para promover un microambiente inmunosupresor y tolerogénico, al estimular el reclutamiento de los linfocitos T reguladores (Tregs), que suprimen la respuesta antitumoral²².

Inmunometabolismo & sinergia terapéutica

Como hemos visto, la iniciación y progresión del tumor depende de muchos factores, entre ellos la reprogramación metabólica y la evasión de la destrucción de este por el sistema inmune. Sería por ello fundamental poner en marcha un plan de tratamiento estructurado a varios niveles: además de los tratamientos habitualmente utilizados en el paciente oncológico, se pueden combinar tratamientos dirigidos a actuar sobre el metabolismo alterado del tumor y/o de las células inmunes, junto con estrategias enfocadas a contrarrestar la inmunosupresión y promover la defensa antitumoral.

Tratamientos a base de sustancias derivadas de plantas y/o compuestos orgánicos

Existen diferentes vías de señalización y procesos metabólicos que se podrían utilizar como diana terapéutica para reducir la progresión y el crecimiento tumoral. En la siguiente tabla (tabla 1) se presentan diferentes sustancias y compuestos orgánicos de interés para modular vías implicadas en procesos oncológicos.

Tratamientos a base de citoquinas como la microinmunoterapia

Por su rol en la comunicación y regulación del sistema inmunitario, las citoquinas resultan de especial interés para influir sobre la respuesta inmune y el curso de enfermedades como el cáncer. De hecho, diferentes estudios describen que se podría inducir una “reprogramación metabólica” en células inmu-

nes y/o tumorales, inhibiendo o activando determinadas rutas metabólicas mediante terapias basadas en citoquinas. En la siguiente tabla (tabla 2) se describen los efectos de algunas citoquinas a nivel del metabolismo celular.

Tabla 1: Principios activos con propiedades moduladoras sobre el metabolismo tumoral

Dianas terapéuticas	Posibles sustancias para actuar sobre el metabolismo anormal de las células cancerosas
Inhibición de la glucólisis aeróbica o restauración de la oxidación mitocondrial para reducir la formación de lactato	<ul style="list-style-type: none"> Diversas flavonas, polifenoles y alcaloides (ej. fisetina, miricetina, quercetina, catequina, etc.)^{22,23} 2-desoxiglucosa²⁵ Metil jasmonato²⁶ Ácido oleanólico²⁷ Shikonina²⁸ Galato de epigallocatequina²⁹
Inhibición de la actividad de HIF-1	<ul style="list-style-type: none"> Kaempferol³⁰
Regulación a la baja de la expresión del protooncogen c-Myc	<ul style="list-style-type: none"> Ácidos grasos de cadena corta como el butirato³¹
Restauración de la actividad normal de p53	<ul style="list-style-type: none"> Flavonoides^{32,33} Isoflavonoides^{32,33} Ginsenósidos^{32,33} Curcumina^{32,33}
Modificación o inhibición de la señalización mTOR	<ul style="list-style-type: none"> Resveratrol³⁴
Modulación de la señalización Wnt	<ul style="list-style-type: none"> Genisteína³⁵

Entre los tratamientos que existen a base de citoquinas, la microinmunoterapia destaca por su buena tolerabilidad, al usar dichas sustancias en bajas dosis.

En el campo de la oncología, existen a disposición de los médicos diferentes fórmulas de microinmunoterapia compuestas por una combinación específica de citoquinas y otras sustancias inmunomoduladoras, entre ellas las mencionadas en la Tabla 2, en bajas y muy bajas dosis (*low doses* - LD & *ultra-*

low doses - ULD). Con ello se busca regular el metabolismo y las funciones inmunitarias a diferentes niveles. A modo de ejemplo, la **fórmula C1** utilizada en caso de tumores sólidos, tiene por objetivo cambiar el equilibrio a favor de una inmunidad antitumoral mediada principalmente por los linfocitos Th1 y los macrófagos M1, a la vez que contrarresta factores implicados en la inmunosupresión (Figura 1).

Tabla 2: Ejemplos del papel de diferentes citoquinas en el inmunometabolismo

Citoquina	Algunos efectos sobre el metabolismo celular e implicaciones en caso de cáncer
Interferones de tipo I (ej. IFN- α)	<ul style="list-style-type: none"> Promoción del metabolismo glucolítico en células dendríticas necesario para la maduración de estas células, implicadas en la presentación de antígenos y la iniciación de la respuesta inmune efectora³⁶
Interferones de tipo II (ej. IFN γ)	<ul style="list-style-type: none"> Promoción del metabolismo glucolítico en macrófagos M1 y, con ello, de su actividad proinflamatoria y su capacidad de producción de óxido nítrico, que contribuyen a la defensa antitumoral³⁷
Interleuquina 2 (IL-2)	<ul style="list-style-type: none"> Promoción del metabolismo de la glucosa a través de la señalización mTOR, potenciando la diferenciación y funciones efectoras de linfocitos Th1³⁸, linfocitos T citotóxicos³⁹ y células NK⁴⁰, que median la respuesta antitumoral
Interleuquina 10 (IL-10)	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de la captación de glucosa y de la vía glucolítica mediante la supresión de la señalización mTOR en macrófagos, afectando negativamente su polarización en el fenotipo M1⁴¹
Factor de crecimiento transformante beta (TGF β)	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de la vía glucolítica en células antitumorales como las NK⁴² Promoción de diversos cambios metabólicos en las células cancerosas durante la transición epitelio-mesénquima (en inglés EMT)⁴³

Este enfoque terapéutico puede ser una herramienta importante en todas las etapas de la enfermedad: al comienzo del proceso del cáncer, en apoyo a la quimioterapia y/o radiote-

rapia, así como para el tratamiento posterior del cáncer. Una gran ventaja de la microinmunoterapia radica en su buena tolerabilidad y compatibilidad con otros tratamientos.

Conclusión

Los descubrimientos sobre la interacción estrecha entre procesos metabólicos e inmunológicos dentro del campo emergente del inmunometabolismo, abren nuevas perspectivas en la prevención y el tratamiento de diversos trastornos, entre ellos el cáncer. Además, es cada vez más evidente que la combinación sinérgica entre tratamientos dirigidos al metabolismo celular/sistémico y estrategias para regular el sistema inmune como la microinmunoterapia permiten un manejo más preciso del paciente oncológico.

Bibliografía

- Seyfried TN, et al. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis*. 2014;35(3):515-527.
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009;324(5930):1029-33.
- Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab*. 2016;23(1):27-47.
- Chang CH, et al. Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. *Cell*. 2015; 162(6):1229-41.
- Dhup S, et al. Multiple biological activities of lactic acid in cancer: influences on tumor growth, angiogenesis and metastasis. *Curr Pharm Des*. 2012;18(10):1319-30.
- Singer K, et al. Immunometabolism in cancer at a glance. *Dis Model Mech*. 2018;11(8):dmm034272.
- Nakagawa H, et al. Lipid Metabolic Reprogramming in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2018;10(11):447.
- Erickson JW, Cerione RA. Glutaminase: a hot spot for regulation of cancer cell metabolism? *Oncotarget*. 2010;1(8):734-740.
- Faubert B, et al. Lactate Metabolism in Human Lung Tumors. *Cell*. 2017;171(2):358-371.e9.
- Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene*. 2017;36(11):1461-1473.
- Sherwood V. WNT signaling: an emerging mediator of cancer cell metabolism? *Mol Cell Biol*. 2015;35(1):2-10.
- Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*. 2017;168:960-76.
- Tian T, Li X, Zhang J. mTOR Signaling in Cancer and mTOR Inhibitors in Solid Tumor Targeting Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):755.
- Sutendra G, et al. Mitochondrial activation by inhibition of PDKII suppresses HIF1a signaling and angiogenesis in cancer. *Oncogene*. 2013;32(13):1638-50.
- Miller DM, et al. c-Myc and cancer metabolism. *Clin Cancer Res*. 2012;18(20):5546-5553.
- Kuzyk A, Mai S. c-MYC-induced genomic instability. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(4):a014373.
- Nakaya M, et al. Inflammatory T cell responses rely on amino acid transporter ASCT2 facilitation of glutamine uptake and mTORC1 kinase activation. *Immunity*. 2014;40(5):692-705.
- Klysz D, et al. Glutamine-dependent α -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci Signal*. 2015;8(396):ra97.
- Platten M, Wick W, Van den Eynde BJ. Tryptophan catabolism in cancer: beyond IDO and tryptophan depletion. *Cancer Res*. 2012;72(21):5435-40.
- Husain Z, Huang Y, Seth P, Sukhatme VP. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. *J Immunol*. 2013;191(3):1486-95.

IIIa.- Evitar la resistencia a la apoptosis

- C1
- TNF- α
- IFN- γ

IIa.- Limitar la invasión tumoral Y las metástasis

- C1
- TGF- β
- EGF
- DMSO

III.- Resistencia al tumor

Objetivo:
Evitar la resistencia del tumor

II.- Progresión tumoral

Objetivo:
Contención de los mecanismos protumorales

I. Inmunidad antitumoral

Objetivo:
Promover la inmunidad antitumoral
Mantenimiento de la vigilancia inmunológica
Control de la supresión inducida por el tumor

Ia.- Promover la maduración de las CD y la presentación de antígenos

- C1
- TNF- α
- IFN- α
- GM-CSF

Ib.- Promover la actividad antitumoral de M1

- C1
- TNF- α
- IFN- γ
- TGF- β

Ic.- Promover la actividad Antitumoral de NK

- C1
- IL-2
- IL-4
- TGF- β

Id.- Inducir la respuesta inmunológica Medida por los linfocitos CD4 y CD8

- C1
- IL-2
- IL-1
- IL-6
- TGF- β

Figura 1: Microinmunoterapia en tumores sólidos: Objetivos secuenciales de inmunoregulación

21. Fischer K, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 2007;109(9):3812-9.
22. Facciabene A, et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature*. 2011;475(7355):226-30.
23. Pérez A, et al. Hexose transporter GLUT1 harbors several distinct regulatory binding sites for flavones and tyrostatins. *Biochemistry*. 2011;50(41):8834-45.
24. Park JB. Flavonoids are potential inhibitors of glucose uptake in U937 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;260(2):568-74.
25. Pathania D, Millard M, Neamati N. Opportunities in discovery and delivery of anticancer drugs targeting mitochondria and cancer cell metabolism. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(14):1250-75.
26. Cohen S, Flescher E. Methyl jasmonate: a plant stress hormone as an anti-cancer drug. *Phytochemistry*. 2009;70(13-14):1600-9.
27. Liu J, et al. Oleonic acid suppresses aerobic glycolysis in cancer cells by switching pyruvate kinase type M isoforms. *PLoS One*. 2014;9(3):e91606.
28. J. Chen, et al. Shikonin and its analogs inhibit cancer cell glycolysis by targeting tumor pyruvate kinase-M2. *Oncogene*. 2011;30(42):4297-4306.
29. Lu QY, et al. Metabolic Consequences of LDHA inhibition by Epigallocatechin Gallate and Oxamate in MIA PaCa-2 Pancreatic Cancer Cells. *Metabolomics*. 2015;11(1):71-80.
30. Nagle DG, Zhou YD. Marine Natural Products as Inhibitors of Hypoxic Signaling in Tumors. *Phytochem Rev*. 2009;8(2):415-429.
31. Souleimani A, Asselin C. Regulation of c-myc expression by sodium butyrate in the colon carcinoma cell line Caco-2. *FEBS Lett*. 1993;326(1-3):45-50.
32. Qin JJ, et al. Natural product MDM2 inhibitors: anticancer activity and mechanisms of action. *Curr Med Chem*. 2012;19(33):5705-5725.
33. Qin JJ, et al. Natural products targeting the p53-MDM2 pathway and mutant p53: Recent advances and implications in cancer medicine. *Genes Dis*. 2018;5(3):204-219.
34. Tian Y, et al. Resveratrol As A Natural Regulator Of Autophagy For Prevention And Treatment Of Cancer. *Onco Targets Ther*. 2019;12:8601-8609.
35. Zhang Y, et al. Genistein, a soya isoflavone, prevents azoxymethane-induced up-regulation of WNT/ β -catenin signalling and reduces colon pre-neoplasia in rats. *Br J Nutr*. 2013;109(1):33-42.
36. Pantel A, et al. Direct type I IFN but not MDA5/TLR3 activation of dendritic cells is required for maturation and metabolic shift to glycolysis after poly IC stimulation. *PLoS Biol*. 2014;12(1):e1001759.
37. Wang F, et al. Interferon Gamma Induces Reversible Metabolic Reprogramming of M1 Macrophages to Sustain Cell Viability and Pro-Inflammatory Activity. *EBioMedicine*. 2018;30:303-316.
38. Ray JP, et al. The Interleukin-2-mTORc1 Kinase Axis Defines the Signaling, Differentiation, and Metabolism of T Helper 1 and Follicular B Helper T Cells. *Immunity*. 2015;43(4):690-702.
39. Salmond RJ. mTOR Regulation of Glycolytic Metabolism in T Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:122.
40. Kedia-Mehta N, et al. Natural Killer Cells Integrate Signals Received from Tumour Interactions and IL2 to Induce Robust and Prolonged Anti-Tumour and Metabolic Responses. *Immunometabolism*. 2019;1:e190014.
41. Ip WKE, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017;356(6337):513-519.
42. Viel S, et al. TGF- β inhibits the activation and functions of NK cells by repressing the mTOR pathway. *Sci Signal*. 2016;9(415):ra19.
43. Hua W, et al. TGF β -induced metabolic reprogramming during epithelial-to-mesenchymal transition in cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(11):2103-2123.

El papel de los virus en los procesos oncológicos, ilustrado por un caso clínico

Dra. Josepa Rigau (Tarragona, España)



Junio 2020

Introducción

Múltiples factores pueden incidir en el aumento del cáncer colorrectal, de próstata y de mama, considerados en la actualidad como los más prevalentes¹. Entre ellos destacan el envejecimiento de la población, asociado a la inmunosenescencia; los hábitos de vida (exposición a tóxicos y contaminantes ambientales, a rayos ultravioleta, la mala alimentación, el estrés crónico...); factores hereditarios; o la detección precoz. Los desequilibrios nutricionales y el aumento de la obesidad pueden inducir asimismo alteraciones en la expresión de genes, y contribuir al desarrollo del cáncer, pues generan en el organismo por una parte, un estado inflamatorio crónico y en general silente, por otra parte también se produce una falta de oxigenación de los tejidos y la acumulación de tóxicos debido a la alteración en los mecanismos de detoxificación^{2,3}.

Las infecciones son otro de los factores que puede relacionarse con la carcinogénesis, de forma directa y/o indirecta. Se han propuesto distintas características para definir el rol causal de un virus en el desarrollo de un cáncer. Entre ellas, la presencia y persistencia de ADN viral en la biopsia tumoral, la presencia de genes virales con capacidad de promover el crecimiento en modelos sistémicos, la dependencia de un fenotipo maligno de la expresión continua de un oncogén viral o de la modificación de genes del huésped, y la evidencia epidemiológica de que una infección vírica representa un mayor riesgo en el desarrollo del cáncer⁴. Cuatro virus son los más relacionados con procesos tumorales: el virus del papiloma humano (VPH), los virus de la hepatitis B y C (VHB, VHC) y el virus de Epstein-Barr (EBV)⁴.

A continuación, se describe un ejemplo clínico que refleja el interés de explorar y analizar la presencia de infecciones virales en casos de pacientes con cáncer.

Caso clínico

Anamnesis

En marzo del 2015 acude por primera vez a la consulta un paciente, hombre, nacido en 1962, empresario en el sector pesquero, y diagnosticado 5 años antes de linfoma del manto (linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20+) con adenopatías supra e infradiafragmáticas y extranodal pulmonar, gástrico y rectal. El primer tratamiento fue un trasplante de médula ósea propia, que no funcionó, pues al cabo de un año y medio se produjo una recaída. Tras un segundo trasplante de médula no propia, y bajo 3 meses de quimioterapia inició una buena respuesta con remisión.

Dos años después, en 2012, aparece un crecimiento ganglionar con inflamación: ganglios y nódulos pulmonares, en mucosa gástrica y en colon. Inicia tratamiento con inmunoterapia monoclonal con rituximab (Rituxan®) que sigue hasta el 2014. No consigue una remisión total y aparecen diferentes infecciones oportunistas tanto a nivel de vías aéreas altas como a nivel de mucosas urinarias y de colon, entre ello sinusitis. Estas infecciones recurrentes son el motivo que lo llevan a mi consulta.

Cuando llega a la consulta, 5 años después del primer diagnóstico, presenta problemas en la movilidad superior del ojo derecho tras ser sometido a biopsia lagrimal, con resultado: infiltrado linfocitario con un grado de proliferación 10%.

Analíticas y resultados

Los resultados de las analíticas muestran unos valores de lactato deshidrogenasa (LDH) alto 620 U/L (250-450 U/L) y el resto dentro de la normalidad. En este caso no se solicitó un tipaje linfocitario por sospecha de que estaría muy alterado por la propia enfermedad y los tratamientos. Sí se solicitaron serologías virales, pues es sabido que el virus del Epstein Barr (EBV) está detrás de los tumores que afectan a las células del sistema linfocítico y tiene gran afinidad por infectar sobre todo los linfocitos B^{5,6}. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- **Virus herpes simplex 1 IgG:** 2,27 positivo (Valor Negativo (VN) <0.90)
- **Virus herpes simplex 2 IgG:** < 0,5 negativo (VN < 0.90)
- **Virus varicela-zóster IgG:** 1,69 positivo (VN < 0.90)
- **Virus de Epstein-Barr IgM-VCA:** <10 U.arb/ml negativo (VN < 20)
- **Virus de Epstein-Barr IgG-VCA:** >750 U.arb/ml positivo (VN < 20 U.arb/ml)
- **Virus de Epstein-Barr IgG EBNA:** 85,20 U.arb/ml positivo (VN < 5 U.arb/ml)
- **Virus de Epstein-Barr IgG EA:** >150 U/ml positivo (VN < 10 U/ml)
- **Citomegalovirus IgG:** 8,56 positivo (VN < 0.90)

Consideramos el virus del herpes simple tipo 1 controlado. El virus varicela-Zóster y el Citomegalovirus eran positivos con índices bajos de anticuerpos. En cambio, los anticuerpos IgG anti-VCA y las IgG anti-EBNA del EBV eran positivos con un índice alto.

Tratamiento instaurado

La indicación inmediata fue la **fórmula de microinmunoterapia CL1** y la **fórmula EBV**. Desde la medicina integrativa debemos pensar en prevenir y evitar infecciones oportunistas con el fin de no activar los linfocitos y calmar la respuesta inmunológica en las mucosas. Por ello, se recomendó también:

- ▶ Probióticos inmunomoduladores (*Lactophilus lactis*).
- ▶ Aceite de extracto de semillas de pomelo como antiséptico bucal.
- ▶ Fórmulas de homotoxicología para sinusitis y protección de vías aéreas altas.
- ▶ Fórmula para regular inflamación pulmón con cúrcuma y quercetina.
- ▶ Micoterapia con *Ganoderma lucidum* (Reshi).
- ▶ Melatonina.
- ▶ Microinmunoterapia:

- ▶ **Fórmula CL1** - 1 cápsula al día fuera de las comidas, glóbulos sublinguales.
- ▶ **Fórmula EBV** - 1 cápsula al día fuera de las comidas, glóbulos sublinguales.

Seguimiento

A los pocos días de inicio del tratamiento presenta un pico de fiebre por lo que acude a su hospital de referencia. Siguiendo instrucciones recibidas, ingresa en observación y se procede a realizar hemocultivos seriados. Al día siguiente ya no presenta fiebre, y su estado general es bueno. El paciente recuerda que yo le había advertido de que, con el tratamiento, podría tener fiebre, mal estar general o dolores articulares transitorios debidos a la activación de la inmunidad. A los pocos días los resultados de hemocultivos son negativos por lo que es dado de alta con inespecificidad de la causa del pico de fiebre.

El paciente refiere que después de la fiebre empezó a notar una franca mejoría en su estado general y en la astenia que padecía. Se le solicitó que siguiera cuidándose y haciendo reposo habitualmente.

5 meses después, en la visita de control, el paciente se encuentra mucho mejor y quiere volver a trabajar normalmente. Sin embargo, se le avisa que la inmunidad no se recupera tan rápidamente y es importante vigilar porque cualquier otro factor puede provocar un nuevo desequilibrio (estrés, alteración del sueño, dieta no saludable, otras infecciones etc.). Como quería absolutamente volver a trabajar se le solicitaron otros análisis de control:

- **Virus de Epstein-Barr IgM-VCA:** <10 U.arb/ml negativo (VN < 20)
- **Virus de Epstein-Barr IgG-VCA:** >750 U.arb/ml positivo (VN < 20 U.arb/ml)
- **Virus de Epstein-Barr IgG EBNA:** 90,80 U.arb/ml positivo (VN < 5 U.arb/ml)
- **Virus de Epstein-Barr IgG EA:** >150 U/ml positivo (VN < 10U/ml)

Estas analíticas realizadas en julio del 2015, muestran que el nivel de anticuerpos no ha cambiado de nivel entre las dos consultas, aunque se encontraba clínicamente mucho mejor. Sin embargo, ayudaron al paciente a tomar consciencia de lo afectada que estaba su inmunidad y de los efectos que puede estar causando el EBV en su organismo. Se le recomienda, por tanto, esperar unos meses más sin reincorporarse al trabajo, ya que su trabajo es estresante.

Un año después, en septiembre del 2016, se realiza un nuevo control serológico, con los siguientes resultados:

- **Virus de Epstein-Barr IgM-VCA:** 0.01 (VN: inferior a 0.9) – negativo.
- **Virus de Epstein-Barr IgG-VCA:** 70.30 (VN: inferior a 0.9) – positivo.
- **Virus de Epstein-Barr IgG EBNA:** 88.80 U.arb/ml (VN: inferior a 5 U.arb/ml) – positivo.
- **Virus de Epstein-Barr IgG EA:** 2.90 U/ml negativo (VN<10U/ml)

Dado que las nuevas serologías muestran una normalización en los anticuerpos anti-EA, se adapta el tratamiento de microinmunoterapia del siguiente modo:

- ▶ **Fórmula EBV** - 1 cápsula al día/ 10 días al mes fuera de las comidas, glóbulos sublinguales.
- ▶ **Fórmula CL2** - 1 cápsula al día fuera de las comidas, glóbulos sublinguales.

Hasta la actualidad (> de 5 años) no ha tenido más problemas. Los controles por el hematólogo se encuentran dentro de la normalidad, con una vida laboral y social normalizada.

Conclusión

Este caso nos enseña varias cosas: por una parte, a no subestimar a los virus que se encuentran reactivados en aquellos pacientes que están padeciendo un cáncer. En segundo lugar, es importante trasladar al paciente toda la información que creamos necesaria, tanto los efectos que esperamos como los que no esperamos o no deberían darse con el tratamiento establecido y, en tercer lugar, a no correr para volver a la “normalidad” después de un tratamiento tan complejo como son los tratamientos anti-cáncer. La microinmunoterapia presenta unas fórmulas seguras para utilizar en cualquiera de las estrategias terapéuticas que se establezcan para el tratamiento del cáncer.

Bibliografía

1. Las Cifras Del Cáncer En España 2020. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica. Accesible a través de [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf].
2. Casla S, Hojman P, Márquez-Rodas I, et al. Running away from side effects: physical exercise as a complementary intervention for breast cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(3):180-196.
3. Sica A. Role of tumour-associated macrophages in cancer-related inflammation. *Exp Oncol.* 2010;32(3):153-158.
4. Zapatka M, Borozan I, Brewer DS, et al. The landscape of viral associations in human cancers. *Nat Genet.* 2020;52(3):320-330.
5. Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2017;372(1732).
6. Mundo L, Del Porro L, Granai M, et al. Frequent traces of EBV infection in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas classified as EBV-negative by routine methods: expanding the landscape of EBV-related lymphomas. *Mod Pathol.* 2020;33(12):2407-2421.



Regístrese en el espacio profesional
www.aemi.es

Acceda y regístrese de forma gratuita en el Espacio Profesional de nuestra página web (www.aemi.es/espacio-profesional). Allí encontrará información que puede ser de su interés, como documentación sobre la microinmunoterapia y sus aplicaciones, todos los números de la revista de AEMI, las Newsletters mensuales, las grabaciones de los webinars realizados, etc.

Cáncer de mama - Microinmunoterapia en un enfoque terapéutico multidisciplinar

Dr. Walter Wührer (Salzburgo, Austria)



Introducción

El cáncer de mama es la forma más frecuente de cáncer en las mujeres; aproximadamente 1 de cada 10 mujeres sufre este tipo de cáncer a lo largo de su vida.¹

Las causas y los factores pronósticos todavía no se conocen con exactitud. Entre los factores de riesgo aceptados se encuentran la predisposición genética, los desequilibrios hormonales (predominio de estrógenos), el sobrepeso, la alimentación desequilibrada, la falta de ejercicio, el consumo excesivo de alcohol y/o de tabaco, y la exposición a factores mutagénicos químicos y físicos, entre otros muchos.²

En los últimos quince años he tratado en mi consulta a unas 150 mujeres con cáncer de mama, entre otros con microinmunoterapia (*low dose immunotherapy*), y a menudo observo factores que son comunes en el desarrollo de la enfermedad; los ilustraré a continuación con un caso clínico de una paciente que llevo siguiendo desde 2015.

Caso clínico

Antecedentes y anamnesis

Una paciente, nacida en 1965, acudió a mi consulta por primera vez en junio de 2015, a la edad de 48 años. Como su hermana había fallecido a causa de un cáncer de mama antes de cumplir los 40, se le realizan mamografías regularmente como medida de vigilancia y detección precoz. En diciembre de 2014 se detectó en la mamografía una lesión BI-RADS 5 en la mama derecha (en el cuadrante inferior interno) y la subsiguiente resonancia magnética realizada mostró una estadificación a la categoría superior BI-RADS 6 (13x12 mm). La biopsia *punch* (en sacabocados) arrojó los siguientes resul-

tados: carcinoma de mama invasivo, bien diferenciado, altamente positivo para receptores de estrógeno y progesterona, HER 2 positivo, con Ki 67 de aprox. 3%.

La paciente tuvo una experiencia cercana a la muerte en 2013 (es decir, un año antes del diagnóstico del cáncer de mama) y desde entonces estaba muy implicada en temas espirituales. En la primera consulta dejó claro que rechazaba el tratamiento médico habitual y sorprendentemente también la operación.

Debido a su rechazo a la intervención quirúrgica, no se disponía de biopsia de ganglio centinela. La gammagrafía ósea, la radiografía de tórax y la ecografía abdominal no mostraron hallazgos de interés. No se detectaron marcadores tumorales en las pruebas de laboratorio.

En el interrogatorio se recabó además la información siguiente: la paciente había tomado la píldora durante casi 3 años, presentaba alrededor de unas 5 obturaciones de amalgama, y el predominio de estrógenos había sido controlado con crema de progesterona bioidéntica (5%). La supervisión de la terapia hormonal se llevó a cabo por un ginecólogo especializado en terapia hormonal bioidéntica.

De forma regular, en las siguientes revisiones, me aseguré de que tomaba las vitaminas y sustancias vegetales secundarias necesarias para una metabolización hormonal adecuada y que dichas sustancias se encontraban en cantidades suficientes. Es especialmente importante el aporte suficiente de vitamina D y de los cofactores del metabolismo de la vitamina D como el boro (además es antiinflamatorio), la vitamina K2 (promueve la apoptosis), el zinc (también es inhibidor de la aromatasas), el magnesio y el calcio. Suelo recomendar según el caso también sulforafano (brécol) y crisina en formulaciones determinadas.

Nota adicional 1- Reflexión: Mamografía - ¿útil o perjudicial?

Dado que muchas personas no son conscientes de la relación riesgo/beneficio de las mamografías en la detección precoz del cáncer de mama, se presenta aquí un resumen de la Colaboración Cochrane: “Puede ser razonable participar en un programa de detección del cáncer de mama con mamografía, pero también puede ser razonable no hacerlo, porque el procedimiento de detección precoz puede ser tanto beneficioso como perjudicial. Para tomar la decisión correcta, toda mujer necesita saber los pros y los contras de someterse a un programa de detección precoz. Al someter a 2000 mujeres a exámenes de detección regulares durante 10 años, 1 de ellas se beneficiará porque evitará morir de cáncer de mama. Pero al mismo tiempo, el cribado hará que 10 mujeres sanas se conviertan en pacientes de cáncer de mama innecesariamente y que por lo tanto sean tratadas. A estas mujeres se les extirpará parte de la mama o toda, a menudo serán sometidas a radioterapia y a veces a quimioterapia. Además, a 200 mujeres se les dará una falsa alarma. El tiempo que transcurre desde el cribado hasta que se aclara el diagnóstico final de cáncer puede afectar a nivel psicológico a la paciente, de forma considerable”.³

Nota adicional 2 - Reflexión: Beneficios de las diferentes propuestas terapéuticas para el cáncer de mama

Aunque la cirugía es casi siempre recomendable, otros tratamientos como la quimioterapia, la radioterapia, las terapias antihormonales y las inmunológicas pueden ser cuestionados críticamente en casos individuales. Según la herramienta de predicción estadística *Predict Breast Cancer*, en este caso la tasa de supervivencia a 5 años con cirugía es del 98%, mientras que otras terapias no proporcionaban ningún beneficio añadido.

Diagnóstico: análisis y resultados

Electroforesis sérica y perfil de proteínas

En este tipo de pacientes suelo realizar una evaluación del sistema inmunitario aproximadamente cada 6 o 12 meses. La electroforesis sérica y el perfil proteico siempre han sido normales en esta paciente.

Serología

En el examen serológico realizado en julio de 2015, inicialmente no se hallaron pruebas de reactivación del virus de Epstein-Barr (EBV) pero, por razones económicas, no se realizó un análisis de inmunofluorescencia que podría haber arrojado unos resultados más significativos.

Tipaje linfocitario

En los tipajes linfocitarios realizados en el periodo comprendido entre julio de 2015 y enero de 2019 (Figuras 1 a 4), las células CD8+ senescentes (Ts) fueron siempre superiores a las células CD8+ citotóxicas (Tc). Mientras que las células T citotóxicas están implicadas en la defensa antiviral y antitumoral, las células senescentes relativamente elevadas son más bien signo de un bloqueo inmunitario a nivel celular. Si se tienen en cuenta estas barras junto con la relación T8c/T8s, se obtienen unas imágenes características que permiten extraer conclusiones sobre el pronóstico y la duración estimada del tratamiento. En esta paciente se observó ya en 2015 (Figura 1) un bloqueo en la capacidad citotóxica (forma de escalera) que fue evolucionando en los siguientes tipajes hacia un podio, lo que implica que el potencial de defensa citotóxica está más descompensado e indica que el tratamiento a instaurar es de mayor duración. Las causas de este bloqueo pueden relacionarse con el metabolismo tumoral y/o las cargas virales. El patrón en el tipaje de 2016 (Figura 2) sugería más bien una carga viral (células NK1 (CD3-CD8-CD57+) y NK2 (células T Natural Killer, CD3+CD16+CD56+) aumentadas* que no una carga tumoral (NK3 (células Natural Killer convencionales, CD3-CD16+CD56+) en el rango de la normalidad. Sin embargo, de forma general, la imagen global del sistema inmunitario se mostraba en el rango deseable, dado el cuadro clínico de la paciente: las células T reguladoras (Tregs) están justo por debajo del 100%, lo que es bastante ventajoso en las enfermedades tumorales, ya que las Tregs pueden tener un efecto inmunosupresor. Por el contrario, los valores altos de estas células resulta más favorable en las enfermedades autoinmunes.

**Este tipo de célula no forma parte siempre del tipaje linfocitario, si bien en algunos laboratorios se puede solicitar por separado. En ciertos países, como en Austria, forman parte del tipaje habitual. Encontrará más información sobre estos parámetros y sobre la experiencia en la lectura de las poblaciones linfocitarias en el libro “Métodos de diagnóstico en medicina integrativa” (<https://www.aemi.es/seccion-libros/>).*

Nota adicional 3 - Reflexión: El perfil proteico en el cáncer

En el perfil proteico, los valores muy bajos de IgM (<30%) y los valores elevados de IgA se consideran desfavorables para el curso de la enfermedad y pueden ser indicativos de proliferación tumoral. En general, también suelo prestar atención a los parámetros relacionados con la inflamación aguda y crónica.

Nota adicional 4 - Reflexión: Interpretación de las células Tregs en el tipaje linfocitario

Un importante aumento de las células Treg, está relacionado con una disminución en la vigilancia tumoral. Si las Treg están elevadas, es importante descartar también una inflamación crónica (especialmente en la zona de los dientes). De hecho, se ha visto por ejemplo que en las lesiones dentales suele haber una sobreexpresión de la quimioquina RANTES, que interviene en la inflamación. Valores bajos de las Treg son por el contrario indicio de una tendencia a la autoinmunidad.

Representación gráfica de las subpoblaciones linfocitarias.

Los valores que se muestran son desviaciones porcentuales del valor medio de referencia. El 100% se corresponde al valor medio de los rangos de referencia.

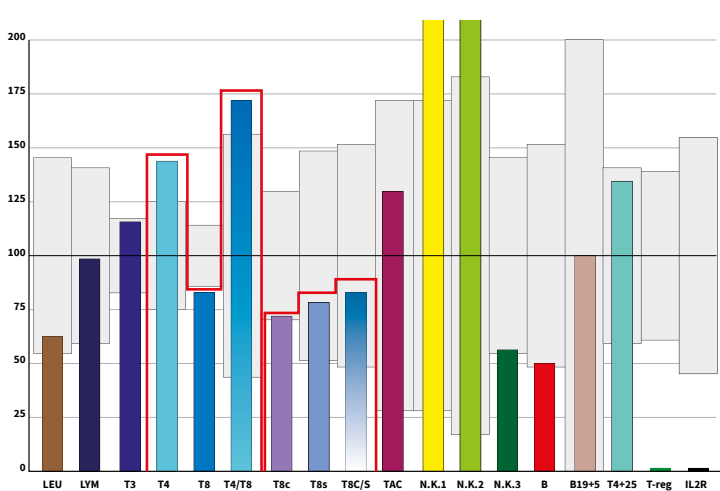


Figura 1: Tipaje linfocitario julio 2015

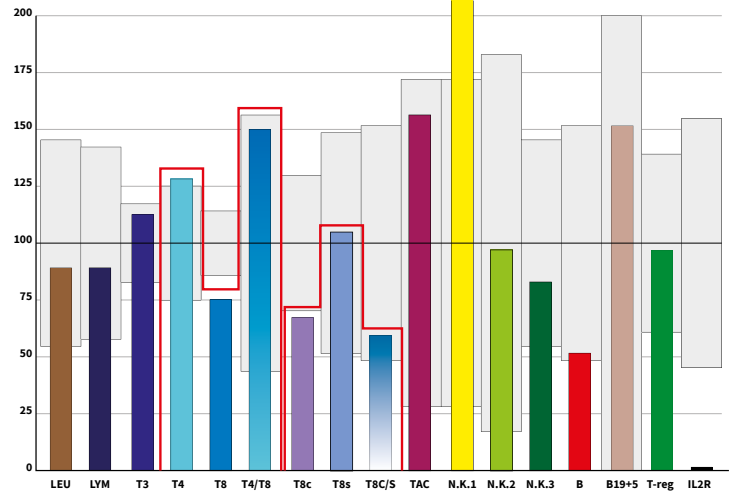


Figura 3: Tipaje linfocitario enero 2018

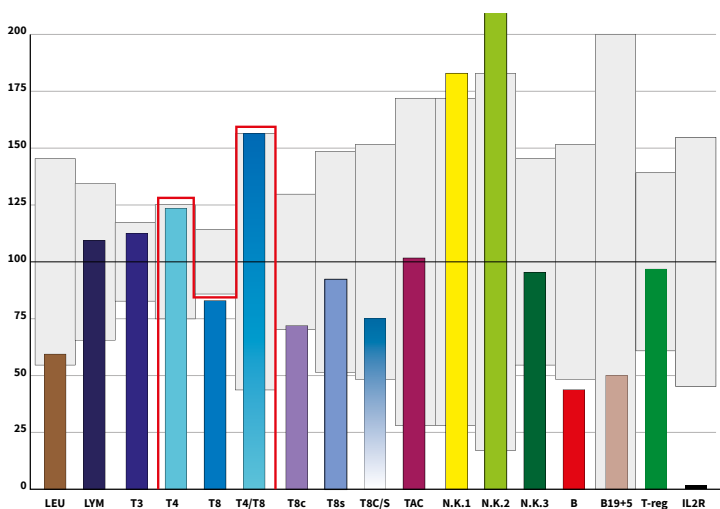


Figura 2: Tipaje linfocitario junio 2016

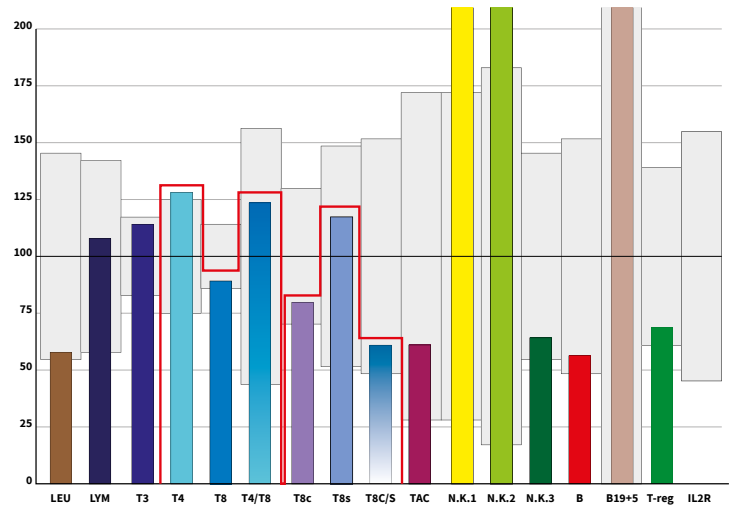


Figura 4: Tipaje linfocitario enero 2019

Estado de los micronutrientes

El estado de los micronutrientes en esta paciente (Figura 5) era bueno, detectándose sólo una deficiencia de magnesio, que se recomendó suplementar en consecuencia. Dado que en la anamnesis la paciente refirió llevar una alimentación equilibrada y un ritmo de deposiciones regular, no me pareció necesario realizar un análisis avanzado de la salud intestinal en heces. Suplementé la vitamina D como suelo hacer habitualmente con 4000 UI diarias por la mañana (reduciendo la dosis en caso de suficiente exposición al sol).

Plan de tratamiento

En base al cansancio y dolor de garganta recurrente referidos por la paciente y a la forma de podio observada en el tipaje linfocitario entre las poblaciones de T8 citotóxicos y senescentes así como su relación (Figura 2), se recomendó durante 6 meses la **fórmula de microinmunoterapia EBV** (apoyo inmunológico para infecciones causadas por el EBV y los trastornos asociados, 1 cápsula/día) durante 10 días/mes al-

ternando con la **fórmula de microinmunoterapia C1** (apoyo inmunológico en tumores sólidos, 1 cápsula/día) durante 20 días/mes. Además, se prescribieron infusiones intravenosas de vitamina C, que la paciente al final no realizó de forma suficiente por no tener tiempo de acudir a la consulta. Suelo recomendar al menos 12 infusiones intravenosas de 15 g (1-2 veces a la semana durante 3 meses) para poder conseguir un efecto antiviral relevante y también un efecto antitumoral.⁵⁻⁷

Tras las primeras visitas, la paciente acudía para seguimiento aproximadamente una vez al año y el plan de tratamiento se iba adaptando respectivamente. Le aconsejé la **fórmula EBV** y la **fórmula C1** como tratamiento a largo plazo (10 días fórmula EBV - 10 días de descanso - 10 días fórmula C1 - 10 días de descanso, y así sucesivamente). Además, le recomendé realizar de forma regular un tratamiento durante 3 meses a base de, entre otros, hongos vitales Reishi⁸⁻¹¹ y Shitake^{12,13} para modular la respuesta inmunitaria frente a patógenos intracelulares, así como peróxidos vegetales como la *Artemisia annua*¹⁴⁻¹⁷ (unos 800 mg/día), que también poseen efecto antitumoral y antimicrobiano.

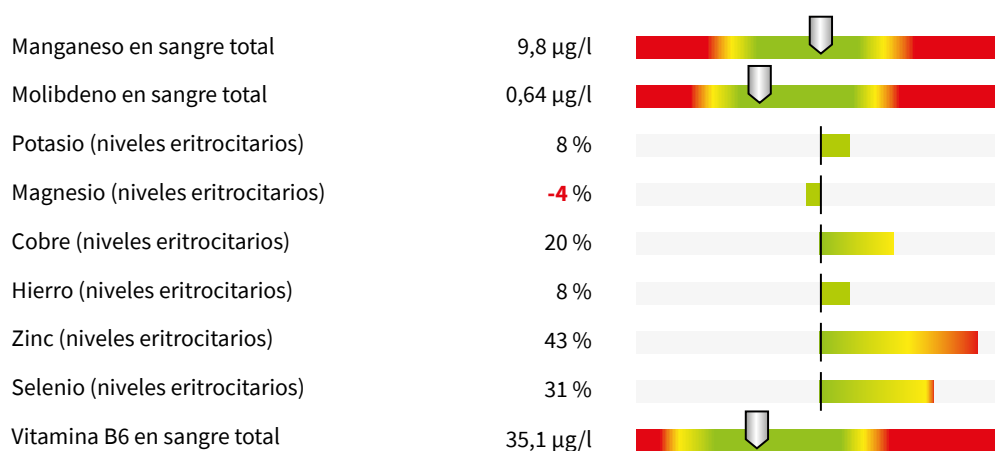


Fig. 5: Estado de los micronutrientes (enero de 2016)

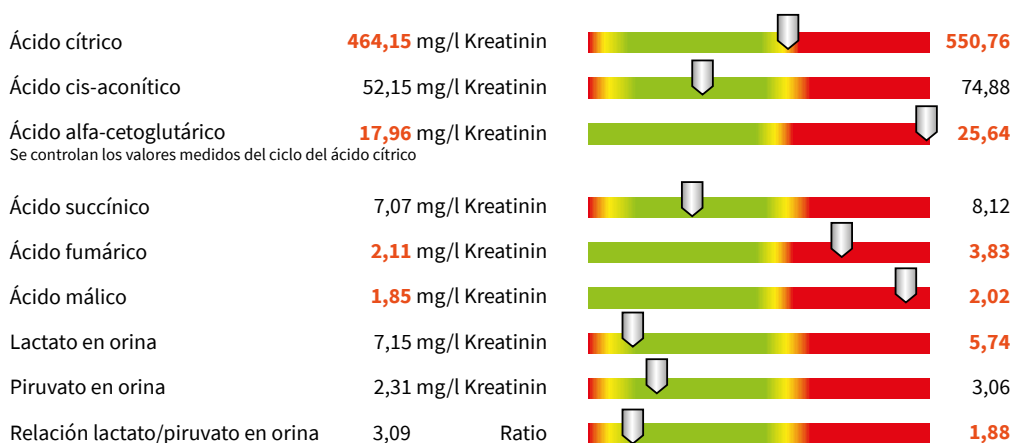


Fig. 6: Análisis del metabolismo energético (valores de enero de 2018 y valores anteriores de junio de 2016)

Evolución y seguimiento

Análisis del metabolismo energético

Debido al “bloqueo intracelular” persistente en el tipaje linfocitario, se analizó el metabolismo energético a través de los ácidos orgánicos en orina (Figura 6). Este examen muestra que el metabolismo celular estaba, en efecto, fuertemente bloqueado. Factores implicados en estas alteraciones suelen ser, además de susceptibilidad genética, deficiencias nutricionales, infecciones o tóxicos. El tratamiento con ubiquinol, complejo vitamínico B y ácido alfa lipoico mejoró el metabolismo celular, como muestra la revisión realizada en enero de 2018 (Figura 6). Después de una dosis inicial más alta durante 6 semanas, los suplementos se administraron posteriormente con una dosis de mantenimiento. En suma, la terapia del cáncer dirigida a las causas siempre supone eliminar las alteraciones del metabolismo energético y fomentar su correcto funcionamiento (por ejemplo, mediante nutrición, ejercicio, aporte de micronutrientes, estimulación de la autofagia, reducción del estrés celular causado por toxinas e infecciones). En estos casos también se puede utilizar la **fórmula MIREG**, que tiene un efecto regulador de las alteraciones genéticas y mitocondriales.

Serología

En el estudio serológico de enero de 2019 los anticuerpos IgM del EBV dieron positivo, lo que apuntaba a una reactivación del virus. La paciente también refirió un aumento del cansancio y de la sensación de malestar. El estrés laboral prolongado que padecía podría haber sido el desencadenante de esta reactivación. En consecuencia, se le recomendó tomar la **fórmula EBV** con una dosis de 1 cápsula/día (mañanas) durante 3 meses. Además, se prescribió la **fórmula MISEN** (1 cápsula por la mañana y 1 cápsula por la tarde durante 1 mes) para mejorar su resiliencia al estrés.

Seguimiento de la evolución mediante la determinación de Apo10 y TKTL1

La determinación de los marcadores de proliferación tumoral como el Apo10 (indicativo de ausencia de apoptosis de las células tumorales) o la TKTL1 (indicativa del aumento del metabolismo glucolítico de las células tumorales) puede utilizarse para el seguimiento de la evolución del cáncer.¹⁸ Algunos estudios han demostrado una mayor sensibilidad en la detección de los tumores que los exámenes PET o TC. Hay que señalar que los aumentos de Apo10 o TKTL1 pueden deberse tanto al metabolismo tumoral (metabolismo fermen-

tativo/efecto Warburg) como a trastornos del metabolismo energético en las mitocondrias (alteración de la respiración celular)¹⁹. En general, la evolución de esta paciente ha sido satisfactoria a lo largo de los años.

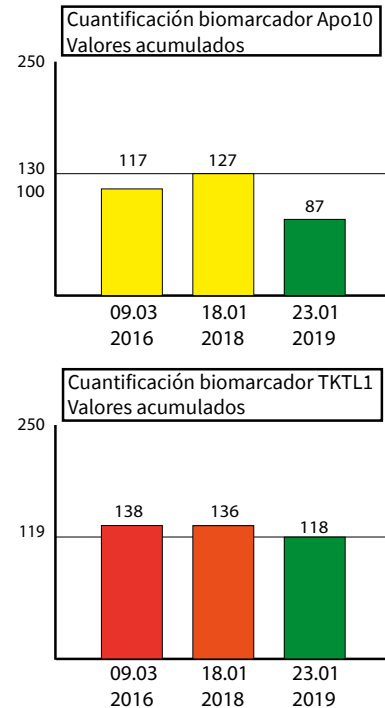


Fig.7: Determinación de Apo10 y TKTL1 (2016-2019)

Principios de 2020

Los estudios ecográficos de la mama muestran que el tumor ha ido retrocediendo gradualmente hasta desaparecer por completo. Todos los resultados de los análisis de laboratorio, incluyendo los marcadores tumorales, permanecen en rangos normales. La paciente presenta un buen estado general y 6 años después del diagnóstico se considera a sí misma completamente curada.

La mejora del potencial citotóxico (configuración Tc/Ts) sigue constituyendo un reto para mí. En una revisión ginecológica de septiembre de 2019 se observó un resultado de PAP-3D en el frotis de Papanicolau y la serología del VPH fue positiva. Esto podría explicar el bloqueo persistente (forma de podio) en la configuración de Tc/Ts. En consecuencia, se modifica el tratamiento de microinmunoterapia: además de las **fórmulas EBV y C1** (1 cápsula/día, por la mañana en intervalos de 10 días), se administra la **fórmula PAPI** (1 cápsula/día) durante 6 meses. A mediados de 2020, se sigue observando una normalización en los marcadores tumorales y no hay evidencias de reactivación en la serología de EBV. Sin embargo, el frotis de Papanicolau sigue mostrando un resultado patológico y se observa un resultado positivo en la

serología a HPV. La paciente refiere no haber seguido todas las pautas de tratamiento instauradas en el último seguimiento. Se le recomienda por tanto continuar con la **fórmula de microinmunoterapia PAPI**, y se le aconsejan también varias medidas para controlar el estado de los micronutrientes. Entre ellas citrato de magnesio (en este momento se observaba una deficiencia en este micronutriente y es conocido que ésta puede tener un efecto negativo sobre el metabolismo de la vitamina D y por consiguiente sobre la inflamación y regulación inmunológica), vitamina E natural, omega 3 y ácidos grasos de cadena media.

Conclusión

Como se muestra en el caso clínico presentado, los pacientes oncológicos requieren un diagnóstico y una estrategia de terapia multidisciplinar y personalizada. La microinmunoterapia representa un tratamiento integrable en todo plan de tratamiento y eficaz para equilibrar el sistema inmunitario de forma específica y contribuir así a la regulación global del organismo.

En los últimos años, he tratado a 2 mujeres con cáncer de mama que rechazaban incluso la operación. Ninguna presenta indicios de actividad tumoral después de más de 5 años, hasta donde se puede valorar. Por muy gratificante que hayan sido estas evoluciones, considero absolutamente necesaria la operación en los casos de cáncer de mama. Lo que estas pacientes tenían en común era una extraordinaria fuerza de voluntad y un suficiente cumplimiento del plan de tratamiento complementario establecido, que frecuentemente resulta complejo de seguir.

Bibliografía

1. WHO (2020). Breast cancer: prevention and control. (Accesible online a través de: <https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>)
2. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. (2004). Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Research*; 6(5):213.
3. Gøtzsche PC et al. Screening for breast cancer with mammography. The Nordic Cochrane Centre. (2012). (Accesible online a través de: <https://www.cochrane.dk/screening-breast-cancer-mammography>)
4. Grant WB. (2020). Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. *Anticancer Res*; 40(1):491-499.
5. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, Taylor P. (2012). Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med*; 10:189.
6. Suh SY et al. (2012). Intravenous vitamin C administration reduces fatigue in office workers: a double-blind randomized controlled trial. *Nutr J*; 11:7.
7. Mikirova N, Hunninghake R. (2014). Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit*; 20:725-732.
8. Bao XF et al. (2002). Structural features of immunologically active polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry*; 59(2):175-181.
9. Zhang J. (2002). Activation of B lymphocytes by GLIS, a bioactive proteoglycan from *Ganoderma lucidum*. *Life Sci*; 71(6):623-638.
10. Hsu HY et al. (2008). Reishi immuno-modulation protein induces interleukin-2 expression via protein kinase-dependent signaling pathways within human T cells. *J Cell Physiol*; 215(1):15-26.
11. Zhang Y et al. (2008). Effect of *Ganoderma lucidum* capsules on T lymphocyte subsets in football players on "living high-training low". *Br J Sports Med*; 42(10):819-822.
12. Kupfahl C, Geginat G, Hof H. (2006). *Lentinan* has a stimulatory effect on innate and adaptive immunity against murine *Listeria monocytogenes* infection. *Int Immunopharmacol*; 6(4):686-96.
13. Shen J et al. (2007). Potentiation of intestinal immunity by micellary mushroom extracts. *Biomed Res*; 28(2):71-7.
14. van der Kooy F, Sullivan SE. (2013). The complexity of medicinal plants: the traditional *Artemisia annua* formulation, current status and future perspectives. *J Ethnopharmacol*; 150(1):1-13.
15. Krishna S, Bustamante L, Haynes RK, Staines HM. (2008). Artemisinins: their growing importance in medicine. *Trends Pharmacol Sci*; 29(10):520-527.
16. Efferth T et al. (2008). The antiviral activities of artemisinin and artesunate. *Clin Infect Dis*; 47(6):804-811.
17. Lai H et al. (2005). Effects of artemisinin-tagged holotransferrin on cancer cells. *Life Sci*; 76(11):1267-1279.
18. Coy JF. (2017). EDIM-TKTL1/Apo10 Blood Test: An Innate Immune System Based Liquid Biopsy for the Early Detection, Characterization and Targeted Treatment of Cancer. *Int J Mol Sci*; 18(4): 878.
19. Biovis Diagnostik. Neue diagnostische Möglichkeiten in der Onkologie durch die EDIM-Technologie. Infobroschüre Biovis.

Un libro para un diagnóstico a varios niveles



20 métodos descritos e ilustrados con casos prácticos



Con la colaboración de médicos a nivel europeo



Una herramienta de consulta para la práctica clínica diaria

Solicite su ejemplar en www.aemi.es/seccion-libros

De la mano de la investigación

¡Siga la actualidad médica y científica de la mano del Dr. Pascal Mensah, director científico de las asociaciones de microinmunoterapia!

La investigación es emocionante, aunque seguir la actualidad... ¡no siempre es tarea fácil! Conocimiento y práctica van de la mano, por eso es de vital importancia seguir de cerca los descubrimientos y las discusiones que se comentan en la bibliografía médico-científica y que aportan nuevos conceptos a la propia experiencia clínica.

Esta sección tiene como objetivo presentarle la actualidad de la investigación en inmunología y en microinmunoterapia, a nivel nacional e internacional.

¿Qué hay de nuevo?

Algunas novedades en microinmunoterapia

1

Un estudio reciente publicado en la revista *Dose-Response* confirma los efectos antiinflamatorios de mediadores tales como la IL-1 y el TNF- α cuando éstos son administrados en muy bajas dosis (*ultra-low doses*). La investigación, realizada *in vitro* en dos modelos celulares de inflamación: monocitos humanos primarios estimulados con LPS y la línea celular THP-1 diferenciada con forbol 12-miristato 13-acetato (PMA), corrobora los resultados ya observados en [2018 *in vitro* en el mismo modelo celular de monocitos primarios humanos](#) y en [2020 *in vivo* en un modelo murino de artritis reumatoide](#). El estudio propone asimismo un modo de acción para explicar este efecto en los medicamentos de microinmunoterapia. Se sugiere así que la inversión del efecto endógeno de estas proteínas cuando son administradas en bajas dosis podría relacionarse con la presencia de partículas submicrónicas (150-1000nm) y con la inducción de un fenómeno de tipo hormético. Aunque se requieren más investigaciones en este campo, tal y como declaran los autores, este estudio supone un paso importante para entender cómo funcionan las bajas dosis a nivel molecular en el organismo.

Floris I, Rose T, Rojas JAC, Appel K, Roesch C, Lejeune B. Pro-Inflammatory Cytokines at Ultra-Low Dose Exert Anti-Inflammatory Effect In Vitro: A Possible Mode of Action Involving Sub-Micron Particles? *Dose-Response*. 2020;18(4):155932582096172. doi:10.1177/1559325820961723

2

Una publicación de este mes de enero de 2021 en *Journal of Periodontology* destaca las propiedades antiinflamatorias y el efecto regenerativo en el metabolismo del colágeno de un tratamiento de microinmunoterapia basado en bajas dosis (*low doses*) de la proteína morfogenética ósea 4 (BMP4) en fibroblastos gingivales humanos. El estudio también resalta una mejora de la viabilidad del tejido gingival en un modelo de cultivo de la mucosa oral en 3D, bajo condiciones inflamatorias. Los resultados de este estudio revelan el uso de BMP4 en bajas dosis como un enfoque terapéutico de interés para prevenir la recurrencia de la enfermedad periodontal y como apoyo en el tratamiento de la periodontitis.

Ferrà-Cañellas M del M, Munar-Bestard M, Garcia-Sureda L, Lejeune B, Ramis JM, Monjo M. BMP4 micro-immunotherapy increases collagen deposition and reduces PGE2 release in human gingival fibroblasts and increases tissue viability of engineered 3D gingiva under inflammatory conditions. *J Periodontol*. January 2021. doi:10.1002/jper.20-0552

3

Las infecciones virales como factores oncogénicos

Cada vez más estudios alertan del vínculo entre algunas infecciones virales y el desarrollo y progresión del cáncer. Algunos virus pueden actuar como carcinógenos, pudiendo iniciar y promover la transformación maligna; por ejemplo se conocen algunos virus con capacidad oncogénica como el virus del papiloma humano (HPV), los virus de la hepatitis B y C, el virus de Epstein-Barr (VEB) o el herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi (KSHV). También hay virus con propiedades oncomoduladoras, como el citomegalovirus (CMV), que pueden actuar indirectamente como carcinógenos mediante la promoción de inflamación crónica e inmunosupresión. Desde un punto de vista terapéutico, conocer la relaciones entre los virus y la aparición o desarrollo de distintas patologías así como elucidar los mecanismos moleculares por los que éstos evaden y modulan el sistema inmunitario, puede abrir nuevas perspectivas de prevención y tratamiento.

Fernandes Q, Gupta I, Vranic S, Al Moustafa A-E. Human Papillomaviruses and Epstein-Barr Virus Interactions in Colorectal Cancer: A Brief Review. *Pathogens*. 2020;9(4):300. doi:10.3390/pathogens9040300 Pathak S, Wilczyński JR, Paradowska E. Factors in Oncogenesis: Viral Infections in Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):561. doi:10.3390/cancers12030561

HelpMi: asesoramiento clínico

HelpMi es una herramienta que AEMI pone a disposición de los profesionales de la salud que se están formando en microinmunoterapia con el fin de que puedan resolver sus dudas mientras utilizan la microinmunoterapia y aprenden cómo interpretar las herramientas biológicas.

El objetivo de la misma no es la consulta médica online.

Puede ponerse en contacto con nuestros médicos asesores a través de la plataforma de consulta HelpMi. Solo tiene que llamarnos durante el horario de consulta al número indicado a continuación.



Horario de consulta: **17h a 19h**

Médicos asesores: **Dra. Josepa Rigau y Dr. Manuel Amatriain**

Tel. **93 100 36 37**

Los próximos días de consulta HelpMi 2021 son

Jueves 4, 11, 18 y 25 de marzo

Jueves 8, 15, 22 y 29 de abril

En el caso de que se precise información para poder responder adecuadamente a la consulta (análisis u otros datos) rogamos los envíen con una antelación mínima de 24h a consultas@aemi.es.



RECUERDE: solo se admitirán y atenderán las consultas en las cuales **se hayan eliminado los datos personales del paciente**, incluso en los archivos adjuntos.

Formaciones 2020-2021 (2º semestre)

	Día	Tipo	Nivel	Lugar	Tema	Ponente
ABRIL	12 20:00h-22:00h	Masterclass online ★	Avanzado	Web	Enfermedades autoinmunes y microinmunoterapia Parte 1: Enfermedad intestinal autoinmune	Dra. J. Rigau
	19 20:00h-22:00h	Masterclass online ★	Avanzado	Web	Enfermedades autoinmunes y microinmunoterapia Parte 2: Poliartritis reumatoide	Dr. P. Mensah
	26 20:00h-22:00h	Masterclass online ★	Avanzado	Web	Enfermedades autoinmunes y microinmunoterapia Parte 3: Tiroiditis de Hashimoto y otras autoinmunes	Dra. J. Rigau y Dr. M. Amatriain
MAYO	22 09:30h-14:00h	Formación online (*)	Intermedio	Web	Módulo II: Microinmunoterapia y herramientas de diagnóstico	Lda. M. García
JUNIO	10 20:00h-22:00h	Formación online	Introdutorio	Web	Síndrome de inflamación de mucosas y microinmunoterapia en pediatría	Dra. M. Begara

Formación online: **Gratuita** • Formación online media jornada (*): **30€** • Masterclass online (3 partes): **35€**
Socios AEMI: Acceso gratuito a todas las formaciones • Más información en www.aemi.es



Objetivos de la formación

- Conocer la microinmunoterapia
- Repasar el sistema inmunitario
- Familiarizarse con las fórmulas de microinmunoterapia del día a día
- Introducirse al uso de la microinmunoterapia en ciertas áreas terapéuticas

Objetivos de la formación

- Profundizar en la aplicación de la microinmunoterapia
- Aprender a utilizar las serologías e introducirse a otras herramientas diagnósticas

Objetivos de la formación

- Perfeccionar la práctica clínica con microinmunoterapia
- Asentar los conocimientos sobre el tipaje linfocitario como herramienta diagnóstica

Queremos acompañarle durante todas las etapas de su camino formativo en microinmunoterapia, desde que inicie su formación introductoria hasta que consiga ser un experto microinmunoterapeuta. Por ello, hemos establecido estos pasos formativos que podrá ir siguiendo según vayan avanzando sus conocimientos.

¿Todavía no es **SOCIO** de AEMI?

En la actualidad, multitud de profesionales sanitarios y pacientes utilizan a diario la microinmunoterapia, tanto en España como a nivel internacional, pues han visto sus beneficios cuando se integra el enfoque inmunitario en un plan de tratamiento.

AEMI es una de las 3 asociaciones de profesionales sanitarios a nivel europeo dedicada a concienciar sobre la importancia de tener en cuenta el sistema inmunitario en las estrategias de prevención y en el manejo terapéutico de distintas enfermedades, así como a promover el desarrollo de la microinmunoterapia como herramienta terapéutica. Con este fin, AEMI dedica sus esfuerzos a compartir informaciones de interés, experiencias profesionales y promover la formación en microinmunoterapia entre profesionales de la salud.

Formación



- ▶ **Cursos** básicos, intermedios y avanzados en microinmunoterapia.
- ▶ **Repaso** a los fundamentos en inmunología.
- ▶ **Aprender a evaluar** el estado del sistema inmunitario a nivel clínico.

Intercambio de conocimientos



- ▶ **Documentos y folletos** sobre microinmunoterapia.
- ▶ **Formaciones** presenciales, webinars online y masterclass.

Networking



- ▶ **Intercambio de experiencias** clínicas regulando el sistema inmune con pacientes reales.
- ▶ **Colaboración** con otras asociaciones en diferentes países.

Ser socio de AEMI le confiere múltiples ventajas:

Formación

- ▶ Acceso gratuito a las formaciones de pago.
- ▶ Acceso a la plataforma de formación online.
- ▶ Descuentos en materiales de formación en inmunología, microinmunoterapia y herramientas de diagnóstico.
- ▶ Obsequio de bienvenida: libro de inmunología, referencia básica para reforzar los contenidos impartidos en las formaciones.

Intercambio de conocimientos

- ▶ Inscripción gratuita a algunos de los congresos en los que AEMI participa.
- ▶ Fomentar la investigación en el campo de la microinmunoterapia.

Networking

- ▶ Acceso gratuito o descuentos a otras actividades lúdicas y formativas que se realizan anualmente.
- ▶ Compartir experiencias con otros profesionales sobre inmunomodulación.
- ▶ Formar parte de las redes de profesionales sanitarios españoles que utilizan la microinmunoterapia en su práctica diaria.

AEMI

Asociación Española de
Microinmunoterapia

Asociación Española de Microinmunoterapia

Av. Portal de l'Àngel, 36

08002 Barcelona

Tel: 93 100 41 14

Email: info@aemi.es

www.aemi.es



[@AEMI_es](https://twitter.com/AEMI_es)



[@microinmunoterapia](https://www.facebook.com/microinmunoterapia)