

## Actuales y futuras perspectivas para la evaluación inmunotoxicológica.

---

**Daniel Francisco Arencibia Arrebola<sup>1\*</sup>, Luis Alfredo Rosario Fernández<sup>2\*\*</sup>.**

<sup>1</sup> Doctor en Medicina Veterinaria y Zootecnia.

<sup>2</sup> Licenciado en Microbiología.

\* Instituto Finlay, Vicepresidencia de Investigaciones, Calle 17 e/ 198 y 200, Atabey, Municipio Playa, Apartado Postal 16017, Ciudad Habana, Cuba.

\*\* Centro de Química Farmacéutica (COF), Calle 200 y Avenida 21, Atabey, Playa, Apartado Postal 16042, Ciudad de La Habana, Cuba.

**Correspondencia a:** Daniel Francisco Arencibia Arrebola.

**Email:** [darencibia@finlay.edu.cu](mailto:darencibia@finlay.edu.cu)

## Resumen

La inmunotoxicología es un área bastante joven. Hasta hace poco tiempo, los inmunotoxicólogos se han interesado mucho en la inmunosupresión, pero poco en los otros aspectos. Varias regulaciones sobre la evaluación inmunotoxicológica de los nuevos productos farmacéuticos fueron publicadas recientemente, aunque aún no cubren todos los aspectos adecuadamente. En esta comunicación corta damos nuestra opinión sobre las perspectivas de las cuatro categorías en las que se dividen los efectos inmunotóxicos.

**Palabras clave:** Inmunotoxicología, perspectivas, inmunosupresión, inmunoestimulación, hipersensibilidad, autoinmunidad.

## Abstract

### *Current and future perspectives for the immunotoxicological evaluation*

The immunotoxicology is a quite young area. Until recently time, the immunotoxicologists has been interested a lot in the immunosuppression, but little in the other aspects. Several regulations on the immunotoxicological evaluation of the new pharmaceutical products were published recently, although they don't still cover appropriately all the aspects. In this short communication we give our opinion on the perspectives of the four categories in those that the immunotoxic effects are divided.

**Key words:** Immunotoxicology, perspectives, immunosuppression, immunoestimulation, hypersensibility, autoimmunity.

La inmunotoxicología es un área bastante joven. Hasta hace poco tiempo, los inmunotoxicólogos se han interesado mucho en la inmunosupresión, pero poco en los otros aspectos. Varias regulaciones sobre la evaluación inmunotoxicológica de los nuevos productos farmacéuticos fueron publicadas recientemente, aunque aún no cubren todos los aspectos adecuadamente. Entonces, se pueden predecir que ocurrirán evoluciones significativas en los próximos años.

- Efectos inmunotóxicos: Se puede identificar 4 categorías de efectos inmunotóxicos y cada categoría está asociada con diferentes consecuencias clínicas (riesgos), las cuales necesitan distintas estrategias de evaluación.

- Inmunosupresión.
- Inmunoestimulación.
- Hipersensibilidad.
- Autoinmunidad.

## **Perspectivas**

Se deberá mejorar las estrategias actuales de la evaluación inmunotoxicológica de los nuevos productos farmacéuticos en el futuro (próximo). Ha evolucionado significativamente el contexto regulatorio durante los últimos años y aun continúa evolucionando. Entonces, se puede predecir que la situación debería ser bastante diferente dentro de unos pocos años.

### **Perspectivas de inmunosupresión:**

- Aunque se pueden detectar los medicamentos muy inmunosupresores, los ensayos actuales no aseguran que se puede detectar los medicamentos menos activos. Se necesitara demostrar rigurosamente que el examen histológico de los órganos linfáticos es un elemento suficientemente fiable para no exigir sistemáticamente un ensayo inmunológico funcional en el futuro.<sup>1</sup>
- Se necesita desarrollar, estandarizar y validar biomarcadores de inmunotoxicidad (producidos por la toxicogenómica, citometría de flujo o la imagen-ingeniería celular) para

mejorar la sensibilidad de la detección actual. Además, se necesita que la mayoría de esos nuevos biomarcadores puedan utilizarse en estudios preclínicos tanto como clínicos.<sup>2</sup>

- Por fin, el desarrollo de ensayos *in vitro* es una verdadera urgencia para asegurar la detección precoz y más sistemática de los productos farmacéuticos potencialmente inmunotóxicos.<sup>3</sup>

### **Perspectivas de inmunoestimulación:**

- Aunque se utilizan los mismos ensayos para la evaluación de los efectos inmunoestimuladores que los efectos inmunosupresores, esa estrategia no está bien validada. En pocas palabras, es lógico asumir que es bastante fácil reducir una respuesta inmunológica óptima con un producto inmunosupresor, pero también se debería usar una respuesta subóptima para evaluar un producto inmuno-estimulador. Entonces, se necesita desarrollar estrategias adecuadas para la identificación y la evaluación de la inmuno-estimulación.<sup>4</sup>
- La inmunoestimulación o inmunoactivación es común a muchas proteínas terapéuticas lo que puede ocasionar graves efectos adversos. En julio del 2002, la EMEA publica una guía para reducir los riesgos relacionados a la introducción inicial de los nuevos farmacéuticos en estudios clínicos que luego fue modificado en el 2007. La aplicación concreta de esa guía modificará seguramente las modalidades actuales de la evaluación.<sup>5</sup>

### **Perspectivas de hipersensibilidad:**

- Aunque las reacciones de hipersensibilidad medicamentosas son frecuentes y potencialmente graves, hay escasos ensayos predictivos.
- El ensayo del nódulo linfático local es un ensayo en la rata bien evaluado por los productos químicos, pero no por los farmacéuticos. Se debe adaptar y validar en ese contexto en particular.<sup>6</sup>
- Muchas proteínas terapéuticas son inmunogénicas, pero la respuesta de anticuerpos dada en estudios con animales no son útiles para demostrar totalmente el riesgo en humanos.

Recientemente, la EMEA ha publicado una guía provisional para la investigación del poder <http://www.sertox.com.ar/retel/default.htm>

inmunogénico de las proteínas terapéuticas, pero es claro que se necesitan aun muchos esfuerzos científicos para mejorar significativamente las estrategias actuales.

## **Perspectivas de autoinmunidad**

- En primer lugar, se debe mejorar el conocimiento de los mecanismos autoinmunitarios.
- No hay ningún ensayo validado para predecir el riesgo autoinmunitario relacionado a los productos farmacéuticos.<sup>7</sup>
- Se podrían utilizar modelos de animales sensibles a las enfermedades auto-inmunitarias, como el ratón NZBxNZW o la rata Brown Norway, o modelos transgénicos que se debería desarrollar y validar en una perspectiva estrictamente inmuno-toxicológica.<sup>8, 9</sup>
- En nuestra opinión no será posible la predicción del riesgo autoinmunitario de aquí a unos cuantos años, al menos una década, según la prioridad de investigación que se le ha concedido a este tema.

## **Otras perspectivas importantes:**

- Se puede predecir que la aplicación de la guía ICH S8 generará muchos datos preclínicos relacionados a una inmunotoxicidad potencial.
- Se deberá evaluar la significación y la importancia de esos datos preclínicos durante los ensayos clínicos de los nuevos productos farmacéuticos.<sup>9</sup>
- Se necesita desarrollar biomarcadores humanos de inmunotoxicidad y modalidades prácticas para la evaluación clínica de la inmunotoxicidad, a nuestro entender la próxima etapa de la corta historia de la inmunotoxicología será el desarrollo necesario de la inmunotoxicología clínica o humana.

---

## Referencias Bibliográficas

1. Verdier F, Patriarca C, Descotes J. Autoantibodies in conventional toxicity testing. *Toxicology* 1997; 119:51-58.
2. EMEA. Note for Guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products. CPMP/BWP/3088/99; 2001.p.10-12.
3. Huggins J. Alternatives to animal testing: research, trends, validation, regulatory acceptance. *Alternatives to Animal Experimentation* 2003; 20:3-61.
4. Lappin P.B, Black L.E. Immune modulator studies in primates: the utility of flow cytometry and immunohistochemistry in the identification and characterization of immunotoxicity. *Toxicol Pathol* 2003; 31(Suppl):111-118.
5. Putman E. EMEA perspective on immunotoxicology testing of pharmaceuticals. *J Toxicol Sci* 2002; 27(4):320-322.
6. Gerberick G.F, Ryan C.A, Kimber I. Local lymph node assay: validation assessment for regulatory purposes. *American Journal of Contact Dermatitis* 2000; 11(1):3-18.
7. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? *J. Autoimmun* 2000; 14:1-10.
8. Raghupathy R. Th1-type immunity is compatible with successful pregnancy. *Immunol.Today* 1997; 18:478-482.
9. Scardino A, Correale P, Firat H, Pellegrini M, Kosmatopoulos K, Opolon P. *In vivo* study of the GC90/IRIV vaccine for immune response and autoimmunity into a novel humanised transgenic mouse. *Br J Cancer* 2003; 89:199-205.

**Recibida: 12/10/09**

**Aceptada: 13/10/09**