

## Proteína A: inmunomodulador en pacientes con cáncer

M. L. Subirá\* / A. Sánchez Ibarrola\* / L. M. Antón Aparicio\*\* / S. Martín Algarra\*\*

### RESUMEN

La proteína A estafilocócica, uno de los componentes de la pared del estafilococo aureus Cowan I, se ha comprobado como un potente modificador de la respuesta inmune. Los efectos demostrados incluyen, cambios en receptores celulares, activación policlonal de linfocitos T y B, liberación de linfoquinas, aumento de la producción de gamma interferón, activación de las células NK. Los resultados obtenidos nos permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. El estudio de la actividad citotóxica natural frente a la línea celular K-562 no es un parámetro suficientemente específico de dicha actividad.

2. La citotoxicidad tumor-específica varía de acuerdo con el tipo histológico del tumor.

3. La proteína A es un potente inductor de la actividad citotóxica tumor-específica, en mayor grado que el gamma interferón.

1970, es una generalización que explica coherentemente diversos fenómenos: mayor incidencia de cáncer en los estados de inmunodeficiencia o inmunodepresión; incremento del cáncer con la edad; rechazo inmunológico de ciertos tumores experimentales portadores de antígenos tumorales (TAA); evidencia de respuesta inmune (humoral y celular) contra los TAA; pérdida de la inmunocompetencia en cánceres avanzados; regresión espontánea de ciertos tumores; y ocasionalmente resultados favorables con inmunoterapia, tanto en sistemas experimentales animales como en el hombre<sup>1-4</sup>.

Sin embargo, el concepto de la inmunovigilancia del cáncer sigue siendo una hipótesis sujeta a estudio porque no ha resuelto satisfactoriamente algunos aspectos:<sup>5,6</sup> escape tumoral a la inmunovigilancia; estimulación del crecimiento tumoral por medios inmunológicos<sup>7</sup>; existencia de tumores escasamente inmunogénicos; participación inmunológica en el proceso de la selección clonal de los tumores; y baja incidencia de tumores en animales inmunodeprimidos sujetos a diversos carcinógenos.

Se han avanzado algunas respuestas a estas consideraciones: débil antigenicidad tumoral; presencia de factores bloqueantes de la inmunidad<sup>8</sup>; inmunorreactividad defectuosa; respuesta específica antitumoral ineficaz; participación de otros sistemas para-

inmunológicos distintos de las células T (macrófagos, células K y células NK).

Afortunadamente el obstáculo más importante para la investigación consistente en la falta de precisión en las determinaciones y valoraciones inmunológicas, ha sido recientemente superado mediante las técnicas de los anticuerpos monoclonales de Kohler y Milstein<sup>9</sup>, en las cuales, linfocitos de animales inmunizados hibridados con células de plasmocitoma, producen células secretoras de anticuerpos específicos, cuya selección, identificación y cultivo seriado permite disponer de anticuerpos para fines diagnósticos y tal vez terapéuticos. Esta aportación ha supuesto una contribución fundamental para comprobar con rigor científico la actividad y el efecto de los diversos métodos de inmunoterapia, permitiendo al mismo tiempo generar nuevas hipótesis y planteamientos.

La inmunoterapia del cáncer está dirigida a restaurar o incrementar los mecanismos inmunológicos específicos de control o erradicación tumoral. Se han utilizado dos formas principales de inmunoterapia: *inespecífica*, que pretende estimular y aumentar la reactividad del sistema inmune y reticuloendotelial; y *específica*, que se dirige a la generación o aumento de inmunidad hacia los antígenos específicos o asociados del tumor. Una tercera modalidad consiste en la *inmu-*

### Introducción

La hipótesis de la inmunovigilancia del cáncer, propuesta inicialmente por Lewis Thomas en 1959, y elaborada después por MacFarlane Burnet en

\* Servicio de Inmunología.

\*\* Dpto. de Oncología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

terapia adoptiva administrando linfocitos u otras células sensibilizadas, suero inmune o factores linfocitarios<sup>10</sup>.

Steven A. Rosenberg y colaboradores del National Cancer Institute de los EEUU<sup>11</sup> han comunicado recientemente respuestas antitumorales en 11 de 25 pacientes con neoplasias avanzadas resistentes a tratamientos convencionales: 1 respuesta completa y 3 parciales entre 7 pacientes con melanoma, 3 respuestas parciales en 3 pacientes con carcinoma renal, 3 respuestas parciales entre 9 pacientes con carcinoma colorrectal, y 1 respuesta parcial en 1 paciente con adenocarcinoma de pulmón. Estos pacientes han recibido en total  $4,2 - 18,4 \times 10^{10}$  células activadas mediante linfoquina (células LAK), obtenidas mediante separador de células sanguíneas en el procedimiento denominado on-line (extracción-separación-reinfusión continua).

Adicionalmente se ha administrado interleukina 2 por vía intravenosa, 10.000-100.000 u/kg peso<sup>11</sup>. Existe amplia documentación indicando que las células LAK son distintas de los linfocitos T-citotóxicos y de las células asesinas NK, ya que corresponden a una subpoblación de células sin antígeno de superficie T o B ("null"), distribuidas en el hombre en la sangre, ganglios linfáticos, médula ósea y conducto torácico<sup>12, 13</sup>. La toxicidad del tratamiento de Rosenberg y cols. ha consistido en fiebre, escalofríos, malestar, náuseas y vómitos, diarrea, disnea, aumento de peso, anemia, eosinofilia, prurito, eritema o rash, trombocitopenia y elevación de la bilirrubina y creatinina séricas y posiblemente ha sido originada por la administración de interleukina 2.

### Proteína A

La proteína A (SpA) ha sido caracterizada como una proteína de la pared celular del *Staphylococcus aureus* Cowan I que se une selectivamente a la fracción Fc de la mayoría de los inmunoglobulinas y en mayor proporción a las subclases IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub>. Forma complejos asimismo con la IgA e IgM y se une a la IgE a través de la fracción Fab.

Trabajos en Kronvall<sup>14, 15</sup>, Stalenheim<sup>16</sup>, Hanson<sup>17</sup> y Dima<sup>18</sup> han demostrado en animales de experimentación y en el hombre que la formación de complejos SpA-IgG, se produce en dos etapas: En la primera y en moderado exceso de SpA, se forman

complejos SpA-IgG de distintos tamaños y con constantes de sedimentación de 7, 10, 13 y 155. Esta formación es inmediata (comienzo aproximado a los 2 minutos), iniciándose poco después su disociación (5 minutos), dejando SpA libre, que a su vez forma nuevos complejos. Aquellos complejos formados por 2 moléculas de IgG y 1 de SpA, prácticamente no

activan el complemento, ya que la IgG tiene el Fc unido totalmente a la SpA.

En la segunda etapa, producido un exceso de IgG, se forman complejos AS, formados por 10 moléculas de IgG unidas a 1 de SpA. En este caso el Fc de la IgG se une solamente por una cadena a la SpA, uniéndose la otra al C19 y provocando un fuerte consumo de complemento.

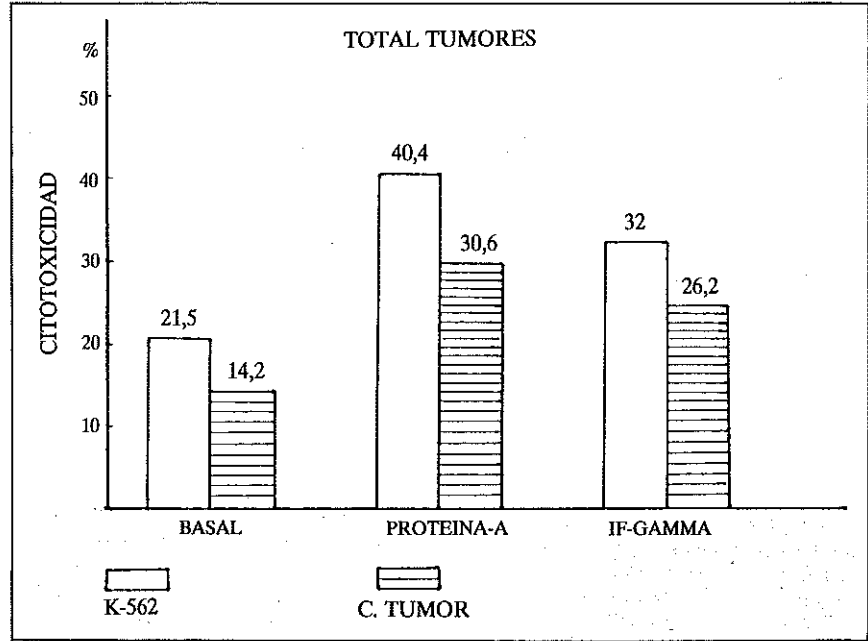


Fig. 1.

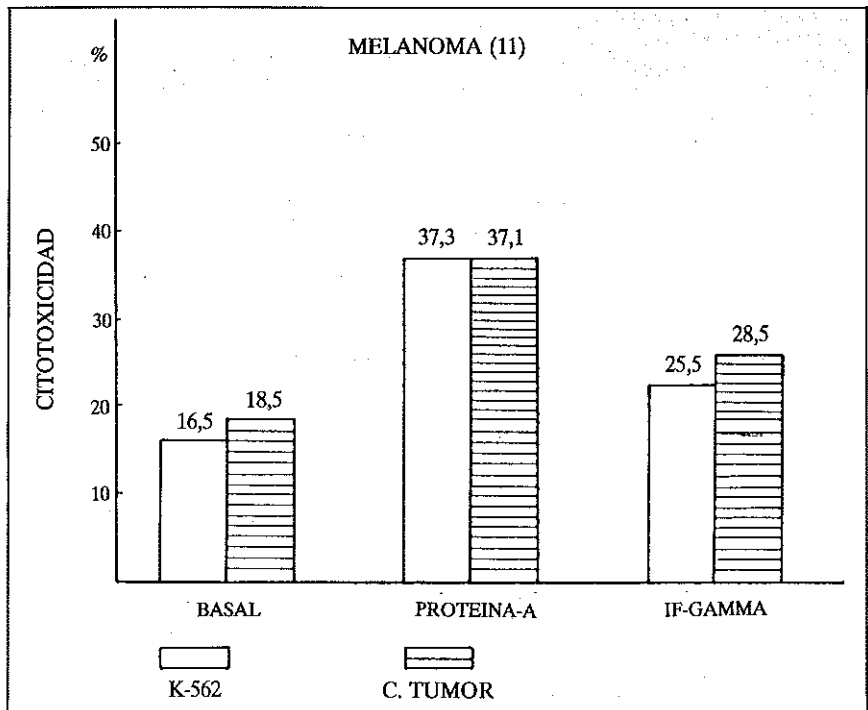


Fig. 2.

Dima y cols.<sup>18</sup>, estudiando la formación de complejos SpA-IgG en ratones y conejos tras inyección intravenosa de SpA, han definido la vida media de esta proteína de aproximadamente 30 horas en el conejo y 9 horas en el ratón. Su distribución en los tejidos es: hígado 43,4 %, riñón 28,8 %, bazo 9,4 %, pulmón 4,4 % e intestino delgado 14 %. La liberación

renal del SpA a las 48 horas es de 95 %.

Estudios acerca de los efectos del SpA "in vitro" han demostrado las siguientes acciones:

A) Actividad mitogénica sobre linfocitos T y B. Independientemente de la acción activadora de los complejos SpA/IgG sobre los linfocitos, la proteína A estimula por sí sola los linfocitos T y B activando la síntesis de DNA<sup>19, 20</sup> probablemente a través de la activación de linfocitos "T helper".

B) Aumento de la producción de interferon gamma e inducción de la citotoxicidad NK. Estudios "in vitro", han demostrado la producción de IF gamma a partir de linfocitos T estimulados con SpA. Los sobrenadantes de los cultivos aumentan la actividad NK, probablemente por acción del interferon gamma sobre las células pre-NK. Este aumento de citotoxicidad "in vitro", alcanza su máxima acción a partir de las 18 horas de cultivo<sup>21</sup>.

### Estudios clínicos

En 1976, Bansal comunicó la aparición de necrosis tumoral en un paciente con carcinoma de colon metastásico, tratado con plasma absorbido en una columna que contenía *Staphylococcus aureus* Cowan I (SAC) inactivado por el calor y estabilizado con formalina<sup>22</sup>. Dicho tratamiento había tenido la finalidad de extraer del plasma del paciente los inmunocomplejos circulantes, que se pretendía fijar a la proteína A del SAC.

Posteriormente Terman y colaboradores han conseguido demostrar actividad antitumoral con plasma absorbido con SAC en el carcinoma mamario del perro, observando necrosis tumoral, signos inflamatorios locales y depósito de IgG y fracción C<sub>3</sub> del complemento en las membranas de las células tumorales<sup>23</sup>. Dicho efecto ha sido atribuido a la proteína A porque no ha podido observarse al absorber el plasma en una columna que contiene *Staphylococcus aureus* Wood 46, carente de proteína A<sup>23</sup>. Por este motivo, posteriormente el grupo de Terman ha utilizado una columna de absorción con carbón activado y proteína A, encontrando resultados favorables en el adenocarcinoma del perro<sup>24</sup>. En otra comunicación posterior, se ha indicado actividad antitumoral en el cáncer de mama metastásico de la mujer, con 4 respuestas parciales entre 5 pacientes<sup>25</sup>. Estos resultados han originado una serie de estudios cuyos resultados son superponibles, aunque la tasa de respuestas ha variado significativamente<sup>26-29</sup>. Recientemente, la utilización de columnas de sepharose-proteína A, que impiden la liberación en el plasma perfundido de proteína A y complejos IgG-proteína A, ha sido considerada responsable de la pérdida de la actividad antitumoral: 4 respuestas entre 25 pacientes en la serie de Mackintosh

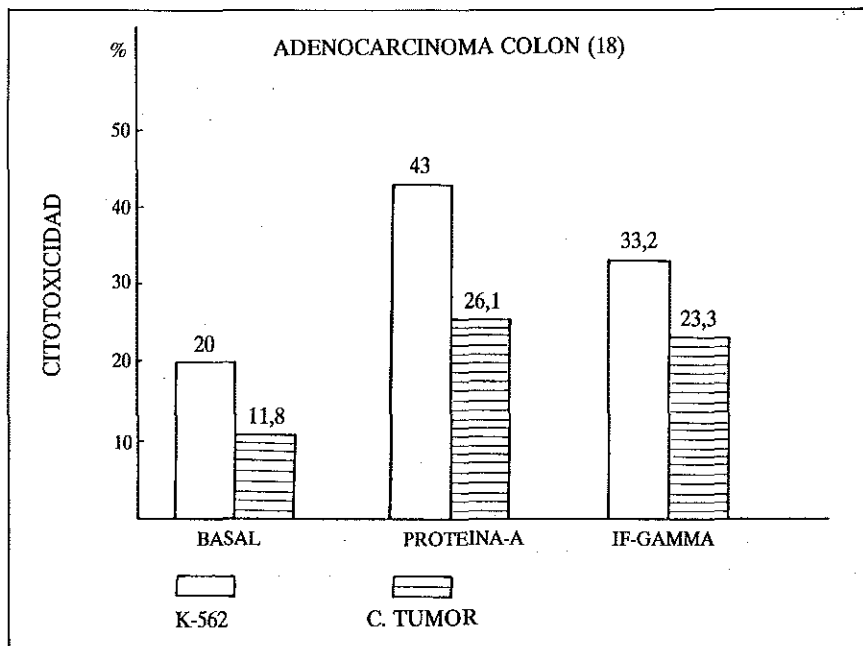


Fig. 3.

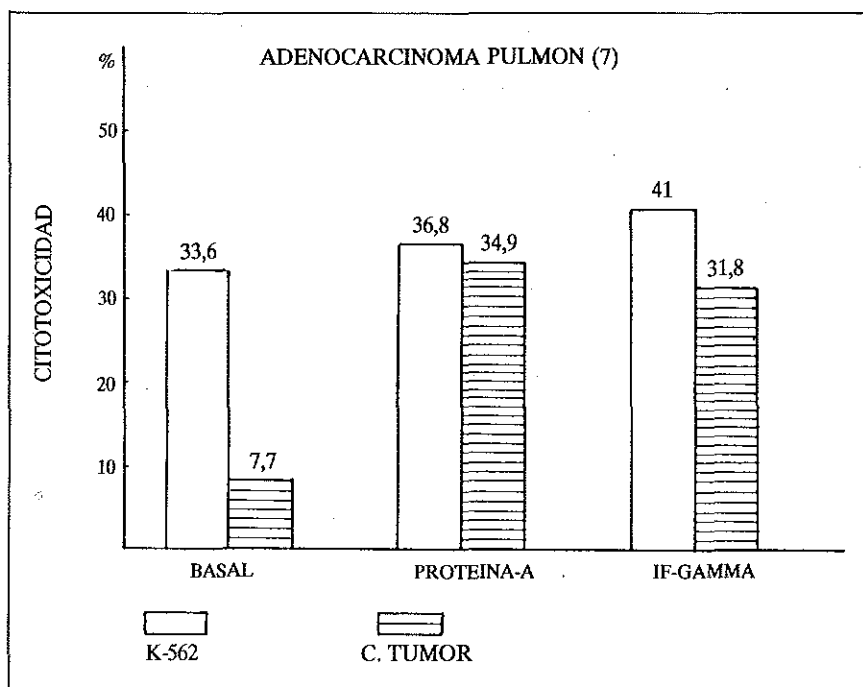


Fig. 4.

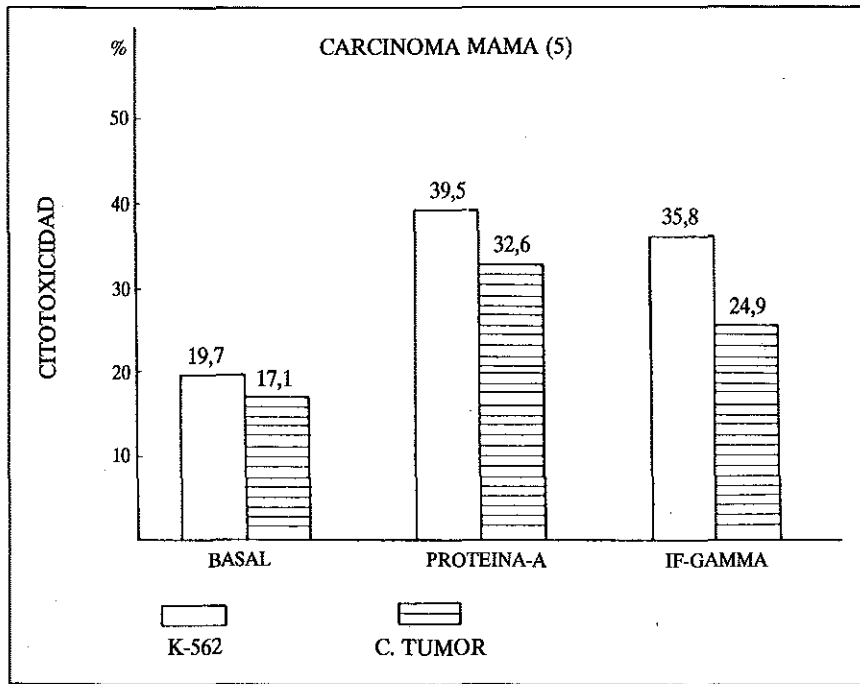


Fig. 5.

y colaboradores<sup>30</sup> y no respuestas entre 5 pacientes con carcinoma de mama en la reciente serie de Fer y colaboradores (que incluye a Terman como coautor)<sup>31</sup>.

Los efectos secundarios encontrados han consistido en: fiebre y escalofríos, hipotensión, taquicardia y disnea. Todo ello atribuido a una forma leve de shock endotóxico y controlado con fármacos antitérmicos, vasoconstrictores y vasopresores<sup>32-34</sup>.

En el plasma absorbido con proteína A se han detectado formas macromoleculares de proteína A, oligómeros de IgG-proteína A, factores citotóxicos y enterotoxina A<sup>33</sup>, así como otros componentes bacterianos<sup>35</sup>. En un estudio de Klausner y cols. se ha postulado que la actividad antitumoral del plasma absorbido con proteína A depende precisamente de los extractos bacterianos presentes en el plasma ya que al efectuar la absorción a través de columnas purificadas de sepharosa-proteína A solamente han observado 1 respuesta entre 11 perros con carcinoma mamario, mientras que al utilizar SAC han observado respuesta en 4 perros entre los 5 tratados, uno de los cuales no ha respondido al tratamiento previo con plasma absorbido con sepharose-proteína A<sup>36</sup>.

Aunque inicialmente ha sido diseñado este método para extraer inmunocomplejos del plasma y efectivamente se ha podido comprobar que

tal hecho ocurre<sup>37, 38</sup>, los resultados actualmente se han atribuido a varios mecanismos: a) formación de oligómeros IgG-proteína A con diversas acciones inflamatorias<sup>33, 39</sup>; b) estimulación de la respuesta mitogénica de los linfocitos<sup>40, 41</sup> y c) activación de

factores séricos efectores de diversas reacciones (por ej. tumor necrosis factor). Los cambios inmunológicos que se han encontrado en el paciente que recibe plasma absorbido con proteína A han sido: disminución de IgG, IgA e IgM y disminución de C<sub>3</sub><sup>33</sup> aumento de la relación T-helper/T-supresor (CD4/CD8)<sup>31</sup> y linfocitosis (incremento del 60 %-100 %) con formas celulares grandes en las primeras 48 horas<sup>40</sup>.

Todos estos efectos han apuntado hacia la proteína A como un inmunomodulador. Es conocido que la proteína A reacciona con el receptor Fc de la IgG y forma complejos capaces de interactuar con el complemento, especialmente la fracción C<sub>1</sub>. Los complejos formados por IgG-proteína A inhiben la opsonización, la fagocitosis y la quimiotaxis de los leucocitos neutrófilos y de los macrófagos peritoneales. Se ha atribuido también a la proteína A un efecto mitogénico sobre los linfocitos B y T, la estimulación de la producción de interferon y el aumento de la actividad NK<sup>42</sup>.

Aunque no se ha estudiado todavía adecuadamente la proteína A como un inmunomodulador en pacientes con neoplasias, los datos previamente señalados indican actividad antitumoral. Harper y cols. se han planteado esta cuestión y han efectuado un es-

Tabla I. PROPORCION CELULAR (EFECTORA/TARGET)

|  | 50:1  |       | 20:1  |       | 6:1   |       |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|  | K-562 | TA    | K-562 | TA    | K-562 | TA    |
| Melanoma <sup>11</sup>                 |       |       |       |       |       |       |
| Basal                                  | 26,38 | 19,39 | 16,98 | 18,57 | 13,43 | 13,80 |
| IF                                     | 30,59 | 47,08 | 25,51 | 28,56 | 18,70 | 24,10 |
| Proteína A                             | 48,20 | 43,44 | 37,32 | 37,32 | 30,87 | 31,28 |
| Carcinoma colorrectal <sup>16</sup>    |       |       |       |       |       |       |
| Basal                                  | 28,77 | 13,92 | 20,02 | 11,86 | 14,05 | 10,40 |
| IF                                     | 44,01 | 30,12 | 33,28 | 23,31 | 25,18 | 18,66 |
| Proteína A                             | 63,37 | 33,01 | 43,07 | 26,12 | 33,09 | 22,10 |
| Carcinoma de pulmón <sup>7</sup>       |       |       |       |       |       |       |
| Basal                                  | 41,44 | 12,36 | 33,67 | 7,77  | 26,02 | 5,19  |
| IF                                     | 57,56 | 42,31 | 41,00 | 31,86 | 30,71 | 21,81 |
| Proteína A                             | 59,79 | 52,70 | 36,85 | 34,90 | 27,84 | 22,18 |
| Carcinoma de mama <sup>5</sup>         |       |       |       |       |       |       |
| Basal                                  | 32,40 | 22,31 | 19,78 | 17,14 | 12,52 | 11,32 |
| IF                                     | 41,98 | 33,13 | 35,85 | 24,90 | 32,40 | 18,03 |
| Proteína A                             | 53,38 | 41,84 | 39,52 | 32,16 | 35,53 | 24,68 |
| Sarcoma de partes blandas <sup>5</sup> |       |       |       |       |       |       |
| Basal                                  | —     | 21,90 | —     | 18,72 | —     | 14,34 |
| IF                                     | —     | 34,63 | —     | 26,42 | —     | 19,26 |
| Proteína A                             | —     | 36,87 | —     | 29,33 | —     | 17,27 |

Ensayo de citotoxicidad NK dependiente. Los resultados se expresan en % de liberación de Cr<sup>51</sup> en células target K-562 y células tumorales autólogas (TA). Las células efectoras fueron tratadas con Proteína A (0,06 µg/106) e IF (1.000 U/106) e incubadas 18 horas en estufa de CO<sub>2</sub> a 37° C.

tudio con la administración de proteína A, 0,5-10 mg intravenosa directa, obteniendo respuesta en 3 de 6 gatos con leucemia y en 1 de 8 gatos con linfosarcoma<sup>43</sup>.

## Estudios de la Clínica Universitaria de Navarra

En la Clínica Universitaria de Navarra se han iniciado investigaciones "in vitro" para valorar el efecto inmunomodulador de proteína A, en pacientes con neoplasia avanzada y/o metastásica<sup>44</sup>.

En el estudio inicial sobre 46 pacientes con tumores sólidos se ha valorado el efecto de la proteína A y el interferon gamma sobre la actividad NK, utilizando como células diana las K-562 (específicas para NK) y las del tumor autólogo (TA). Los resultados han sido tabulados en las figuras 1-5, para concentraciones celulares 20:1. La tabla I indica los valores obtenidos en términos de liberación (%) de Cr<sup>51</sup> para concentraciones celulares 50:1, 20:1 y 6:1. Los resultados han indicado que la proteína A es un potente inductor de citotoxicidad tumoral específica (NK), en mayor grado que el interferon gamma<sup>44</sup>. Otros estudios no publicados todavía han indicado: efecto mitogénico sobre los linfocitos T, con aumento marcado de linfocitos T helper. Los datos obtenidos en las series recientes sobre 100 pacientes son similares a los obtenidos en el primer estudio<sup>45</sup>.

Estos estudios apoyan las evidencias que sugieren que la proteína A, un componente bien identificado de la membrana del SAC, utilizado como reactivo de laboratorio (para extracción de inmunoglobulina G), y más recientemente como inmunomodulador, puede ejercer actividad antitumoral.

## Conclusiones

1) El efecto terapéutico citolítico antitumoral, obtenido al pasar plasma autólogo a través de *Staphylococcus aureus* Cowan I, y/o proteína A, pero no con otras bacterias. Se ha invocado, en base a estudios analíticos y clínicos, que el efecto antitumoral se ha debido a la contaminación con proteína A del suero inyectado al paciente. Al inyectar directamente proteína A endovenosa se han obtenido remisiones en tumores animales.

2) La proteína A estimula «in vitro» la citotoxicidad NK dependiente y es un mitógeno de los linfocitos T,

además de otras propiedades de inmunomodulación (tal como se ha comprobado por el equipo investigador, véase referencia 44).

## Bibliografía

1. Thomas L. En *Cellular and humoral aspects of the hypersensitivity states*. Editado por Lawrence H.S. Cassell, Londres 1959, pp. 529-531.
2. Burnet MF. *The concept of immunological surveillance*. Progr Exp Tumor Res 13: 1-27, 1970.
3. Woodruff MF. En *The interaction of cancer and host: Its therapeutic significance*. Grune and Stratton, Nueva York 1980, pp. 133-147.
4. Parker CW. En *Clinical Immunology*. Vol. I. W. B. Saunders, Filadelfia 1980.
5. Moller G y Moller E. Prólogo: *The concept of immunological surveillance against neoplasia*. Transplant Res 28: 3-15, 1976.
6. Woodruff MFA. *Prospects for immunotherapy*. Dev Biol Stand 38: 573-580, 1977.
7. Prehn RT. *Perspectives on oncogenesis: does immunity stimulate or inhibit neoplasia?* J Reticuloendothel Soc 10: 1-16, 1971.
8. Hellstrom I y Hellstrom KE. *Some aspects of the immune defence against cancer*. Cancer 28: 1.269-1.271, 1971.
9. Kohler G y Milstrein C. *Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumour cell lines by cell fusion*. Eur J Immunol 6: 511-519, 1976.
10. Fahey JL y Zigelboim J. *Tumor immunology*. En "Clinical Immunology". Editado por Parker CW. Vol I. W. B. Saunders, Filadelfia 1980, pp. 446-472.
11. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, Matory YL, Skibber JM, Shiloni E, Vetto JT, Seipp CA, Simpson C y Reichert CM. *Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer*. New Engl J Med 313: 1.485-1.492, 1985.
12. Grimm EA, Mazumber A, Zhang HZ y Rosenberg SA. *Lymphokine-activated killer cell phenomenon: lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes*. J Exp Med 155: 1.823-1.841, 1982.
13. Grimm EA, Ramsey KM, Mazumber A, Wilson DJ, Djen JY y Rosenberg SA. *Lymphokine-activated killer cell phenomenon. II. Precursor phenotype is serologically distinct from peripheral T lymphocytes, memory cytotoxic thymus-derived lymphocytes and natural killer cells*. J Exp Med 157: 884-897, 1983.
14. Kronval G y cols. *Immunochemical studies on the interaction between staphylococcal protein A and IgG*. J Immunol 105: 1.353, 1970.
15. Kronval G y Gewurz H. *Activation and inhibition of IgG mediated complement fixation by staphylococcal protein A*. Clin Exp Immunol 7: 211, 1970.
16. Stalenheim G y cols. *Consumption of human complement components by complexes of IgG with protein A of staphylococcus aureus*. Immunochemistry 10: 501, 1973.

17. Hanson DC y cols. *A model for the formation and interconversion of protein A immunoglobulin G soluble complexes*. J Immunol 132 (3): 1.397, 1984.
18. Dima S y cols. *Effect of protein A and its fragment B on the catabolic and Fc receptor sites of IgG*. Europ J Immunol 13 (8): 605, 1983.
19. Sumiya M y cols. *Stimulation of human lymphocyte subpopulation by protein A from staphylococcus aureus*. Int Arch All Appl Immunol 61: 394, 1980.
20. Schumman RK y cols. *Polyclonal activation of human lymphocytes "in vitro": I. Characterization of the lymphocyte response to a T cell-independent B cell mitogen*. J Immunol 125: 820, 1980.
21. Rutliff TL y cols. *Interferon induction and augmentation of natural killer activity by staphylococcus protein A*. Cell Immunol 57: 1-12, 1981.
22. Bansal SC, Bansal BR, Thomas HL y cols. *Ex-vivo removal of serum IgG in a patient with colon carcinoma: some biochemical, immunological and histological observations*. Cancer 42: 1-18, 1978.
23. Terman DS, Yamamoto T, Mattioli M y cols. *Extensive necrosis of spontaneous canine mammary adenocarcinoma after extracorporeal perfusion over staphylococcus aureus Cowan I. Description of acute tumoricidal response, morphologic, histologic, immunochemical, immunologic and serologic findings*. J Immunol 124: 795-805, 1980.
24. Terman DS, Yamamoto T, Tillquist RL y cols. *Tumoricidal response induced by cytosine arabinoside after plasma perfusion over protein A*. Science 209: 1.257-1.259, 1980.
25. Terman DS, Young JB, Shearer WT, Ayus C, Lehane D, Mattioli C, Espada R, Rowell JF, Yamamoto T, Zaleski HL, Miller L, Frommer P, Feldman L, Henry J, Tillquist R, Cook G y Daskal Y. *Preliminary observations of the effects on breast adenocarcinoma of plasma perfused over immobilized Protein A*. New Engl J Med 305: 1.195-1.200, 1981.
26. Bensinger WI, Kinet JP, Hennen G, Frankeue F, Schans C, Saint-Remy M, Hoyoux P y Mahieu P. *Plasma perfused over immobilized protein A for breast cancer*. New Engl J Med 306: 935, 1982.
27. MacKintosh FR, Bennet K, Schiff S, Shield J y Hall SW. *Treatment of advanced malignancy with plasma perfused over staphylococcal protein A*. West J Med 139: 36, 1983.
28. Hakensson L, Jonsason S, Soderberg M, Enestrom S, Lieden G y Lindgren S. *Tumour regression after extracorporeal affinity chromatography of blood plasma across agarose beads containing immunoglobulin-Fc reactive protein A of Staphylococcus aureus*. Eur J Cancer Clin Oncol 1984, en prensa.
29. Ray PK, Idiculla A, Mark R y cols. *Extracorporeal immunoabsorption of plasma from a metastatic colon carcinoma patients by protein A-containing non viable Staphylococcus aureus*. Cancer 49: 1.800-1.809, 1982.
30. MacKintosh FR, Bermet K, Schiff SA, Shields JA y Hall SW. *Treatment of advanced malignancy with plasma passed over staphylococcal protein A (SPA): A Phase I study*. Proc ASCO 2: 54, 1983.
31. Fer MF, Bernan J, Stevenson HC, Malnash A, Moratz C, Foon KA, Herberman RB, Oldham RK, Terman DS, Young JB y Daskal I. *A trial of autologous plasma perfused over Protein A in patients with breast cancer*. Proc ASCO 3: 63, 1984.

32. Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA y Thomas ED. *Clinical trials with staphylococcal protein A*. J Biol Res Modifiers 3: 347-351, 1984.
33. Terman DS. *Staphylococcal protein A in neoplastic disease*. J Biol Res Modifiers 3: 316-324, 1984.
34. Korec S, Smith FP, Schein PS y Phillips TM. *Clinical experiences with extracorporeal immunoperfusion of plasma from cancer patients*. J Biol Res Modifiers 3: 330-335, 1984.
35. Bandyopadhyay SK y Ray PK. *Introduction of bacterial components in portadsorbed plasma during adsorption with staphylococcus aureus*. Cancer 56: 266-272, 1985.
36. Klausner JS, Miller WJ, O'Brien TD y Branda RF. *Effects of plasma treatment with purified protein A and staphylococcus aureus Cowan I on spontaneous animal neoplasms*. Cancer Res 45: 1.263-1.269, 1985.
37. Chin KM, Saffold PC, Taylor IV SG y Harris JE. *Removal of inhibitory plasma factors with staphylococcal protein A (SPA)*. Proc Amer Assoc Cancer Res 24: 200, 1983.
38. Gupta RK, Leitch AM y Morton DL. *Tumor associated antigen in eluates of protein A columns used for ex-vivo immuno adsorption of melanoma patients*. Proc Amer Assoc Cancer Res 24: 201, 1983.
39. MacKintosh FR, Bermet H y Hall SW. *Tumoricidal effects of staphylococcal protein A (SPA) treated plasma in vitro: clinical correlation and possible mechanism of action*. Proc Amer Assoc Cancer Res 24: 198, 1983.
40. Korec S, Phillips TM, Djeu JY, Rosenoff SH, Smith FP y Schein PS. *Complex immunological changes in cancer patients induced by perfusing of plasma over filters containing staphylococcal protein A (SPA)*. Proc Amer Soc Clin Oncol 2: 51, 1983.
41. Smith EM, Johnson HM y Blalock JE. *Staphylococcus aureus protein A induces the production of alpha-interferon in human lymphocytes and alpha-beta interferon in mouse spleen cells*. J Immunol 130: 773-776, 1983.
42. Langone JJ. *Protein A: Staphylococcus aureus and related immunoglobulin receptors produced by streptococci and pneumococci*. En "Advances in immunology". Academic Press, Nueva York 1982, pp. 157-252.
43. Harper HD, Sjoquist J, Hardy WD y Jones FR. *Antitumor activity of protein A administered intravenously to pet cats with leukemia or lymphosarcoma*. Cancer 55: 1.863-1.867, 1985.
44. Subira ML y Sánchez Ibarrola A. *Protein A as an stimulator of natural killer (NK) activity of tumor cells*. Proceedings First Congress of the Spanish Society for Cell Biology, Madrid, diciembre 12-14, 1985. En "Revisión sobre biología celular". Suppl 1, Servicio Editorial Universidad del País Vasco, Bilbao 1985.
45. Subira ML. *Comunicación personal*.

## STAPHYLOCOCCAL PROTEIN A AS IMMUNOMODULATOR IN TUMORAL PATIENTS

### Summary

Protein A defined as one of the components of the wall of Staphylococcus Aureus Cowans 1 has shown its effects as modifier of the immune response: it induce changes in cellular receptors, polyclonal activation of T and B lymphocytes, liberation of lymphokines, increase in the production of gamma-interferon (probably as the result of activation of NK cells). In the present work we have studied NK activity and its modifications by Protein A and gamma-interferon in blood of 50 patients with solid tumours. The method used was the Cr 51 liberation assay. The effectors cells were non-adherent lymphocytes treated with different doses and times of incubation of Protein A and gamma-interferon. As target cells we utilized the cellular line K-562 for NK activity and autologous tumoral cells isolated from surgical specimen for tumour-specific cytotoxicity.

The results obtained allow us to state the following conclusions:

1. NK activity against K-562 cells is not always a specific parameter of such activity.
2. Tumour-specific cytotoxicity can vary according to the histological type of tumour.
3. Protein A is a potent inducer of tumour-specific cytotoxicity in a higher degree than gamma-interferon.

**ACCION TERAPEUTICA.** El besilato de atracurio, principio activo de TRACRIUM es un agente bloqu neuromuscular que paraliza los músculos esqueléticos al inhibir la transmisión colinérgica y que posee la taja de degradarse espontáneamente en condiciones fisiológicas de pH y temperatura. La duración de queo neuromuscular que produce el TRACRIUM no depende de su metabolismo y excreción por higrifión. Por tanto, la duración de su acción no está afectada por las alteraciones renal, hepática o circula. Es posible que las esterases plasmáticas no específicas produzcan un cierto grado de descomposición análisis realizados en plasma de pacientes con deficiencias de pseudocolinesterasas han demostrado q inactivación de TRACRIUM no se encuentra afectada. **COMPOSICION.** Cada ampolla de TRACRIUM contiene: besilato de atracurio, 50 mg; agua c.s. para, 5 ml. Cada ampolla de TRACRIUM 25 ml con besilato de atracurio 25 mg; agua c.s. para, 25 ml. **INDICACIONES.** TRACRIUM es un agente bloqu neuromuscular competitivo o no despolarizante altamente selectivo. TRACRIUM se utiliza en anestesia relajar la musculatura esquelética durante una amplia variedad de procedimientos quirúrgicos y para facil ventilación controlada. TRACRIUM está especialmente indicado para la práctica de la intubación endotra cuando se desee una subyacente relajación muscular. TRACRIUM está indicado para el mantenimiento la relajación muscular durante la sección cesárea. **POSOLOGIA. Administración por inyección. Adu** La dosis recomendada es de 0,3-0,6 mg/kg por vía intravenosa (dependiendo de la duración del bloque se precise) que proporcionará una relajación durante 15-35 minutos. El bloqueo total puede prolongarse dosis suplementarias sucesivas de 0,1-0,2 mg/kg, sin que se produzcan riesgos de acumulación del fárm. Normalmente la intubación endotraqueal se puede realizar a los 90 segundos de administrada una inye intravenosa de 0,5-0,6 mg/kg de TRACRIUM. El bloqueo neuromuscular producido por TRACRIUM pue verse de una forma rápida y permanente ampliando dosis normales de neostigmina precedidas administración de atropina. La recuperación del paciente con bloqueo total, sin utilizar neostigmina, se p ce en unos 35 minutos según se ha podido determinar mediante el ensayo de la restauración de la resp telénica al 95% de la función neuromuscular normal. **Administración por infusión.** TRACRIUM pued utilizado para el mantenimiento del bloqueo neuromuscular durante operaciones quirúrgicas largas med la administración en forma de infusión continua de 0,3-0,6 mg/kg/hora. TRACRIUM puede ser adminis por infusión durante el curso de bypass cardiopulmonar a los niveles recomendados de infusión. La hipot inducida a temperatura corporal de 25° C a 26° C reduce el grado de inactivación del atracurio; por t se deberá mantener el bloqueo neuromuscular completo mediante la mitad de los niveles de infusión on las estas temperaturas. TRACRIUM es compatible con las siguientes soluciones para infusión en los tie establecidos: **Solución para infusión:** infusión intravenosa de cloruro sódico BP (0,9% p/v); período de bilidad 24 horas; infusión intravenosa glucosada BP (5% p/v); período de estabilidad 8 horas; solución Ringer USP; período de estabilidad 8 horas; infusión intravenosa BP de cloruro sódico (0,18% p/v) y glu (4% p/v); período de estabilidad 8 horas; infusión intravenosa compuesta de lactato sódico BP (solució manrí para inyección), período de estabilidad 4 horas. Cuando se diluye en estas soluciones para propo nar concentraciones de besilato de atracurio de 0,5 mg/ml o superiores, las soluciones resultantes serán bles a la luz natural para los períodos establecidos a temperaturas superiores a 30° C. **Niños:** La dosis mendada para los niños mayores de un año de edad es similar a la de los adultos sobre la base de mg. **Anclanos y pacientes de alto riesgo.** TRACRIUM puede ser utilizado a la dosis normal en ancianos y aqu pacientes que presenten fallos respiratorios, renales o hepáticos. **NORMAS DE ADMINISTRACION.** TRACR sólo deberá ser administrado por vía intravenosa. TRACRIUM no deberá mezclarse en la jeringa con topo na ni con ninguna sustancia alcalina, ya que su pH inactiva al TRACRIUM. **CONTRAINDICACIONES Y CAUCIONES.** No se han descrito contraindicaciones para la utilización de TRACRIUM, excepto en los c conocidos de hipersensibilidad al besilato de atracurio. **AL IGUAL QUE SUCEDER CON OTROS BLOQUE TES NEUROMUSCULARES, TRACRIUM PARALIZA LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS ADEMAS DE OTROS MUSCULOS ESQUELETICOS, CON LO QUE SE DEBERA APLICAR EN LUGAR DONDE SE GA FACIL ACCESO A LA INTUBACION ENDOTRAQUEAL Y VENTILACION ARTIFICIAL. TRACRIUM se be administrar con precaución en pacientes con miastenia gravis, otras enfermedades neuromusculares y sórdenes electrolíticos severos en los que se ha evidenciado una potenciación de otros agentes no despazantes. Aun cuando los estudios en animales han indicado que TRACRIUM no tiene efectos adversos s el desarrollo fetal, es importante que se utilice con mucha precaución, como sucede con otros fármacos queantes neuromusculares, en mujeres embarazadas. TRACRIUM puede ser utilizado para el mantenimie de la relajación neuromuscular durante la sección cesárea, ya que el atracurio no atraviesa la placenta proporciones clínicamente significativas. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave pueden ser susceptibles a los efectos de una hipotensión transitoria. En estos pacientes, TRACRIUM debe ser admini do lentamente en dosis fraccionadas. Cuando se seleccione una vena pequeña como lugar de inyección TRACRIUM, se recomienda su lavado con suero salino fisiológico. Cuando se administren otros fármacos a tésicos a través de la misma aguja o cánula fija utilizados para la administración de TRACRIUM, es import que entre la administración de cada fármaco se infunda solución salina fisiológica. **INCOMPATIBILIDAD E INTERACCIONES.** El bloqueo neuromuscular producido por TRACRIUM puede incrementarse por el simultáneo de anestésicos inhalantes como el halotano. El bloqueo neuromuscular producido por TRACR puede aumentarse si se administra simultáneamente con antibióticos aminoglucosídicos (tales como la neona) y polipeptidos (como la polimixina). No se debe administrar un relajante muscular despolarizante c cloruro de suxametonio para prolongar los efectos del bloqueo neuromuscular producidos por agente bloqueo no-despolarizantes como atracurio, ya que esto desembocaría en un bloqueo en fase 2 difícil d venir con fármacos anticolinérgicos. **EFFECTOS SECUNDARIOS.** TRACRIUM no tiene efectos vagales bloqueante ganglionar, pero al igual que sucede con otras sustancias bloqueadores neuromusculares, no p ser excluida la posibilidad de que aparezca una liberación de histamina con sus efectos hipotensores ban rios. Se han señalado casos asociados al uso de TRACRIUM de rubor e hipotensión transitoria, que han atribuidos a liberación de histamina. También se han señalado rarísimos casos de broncoespasmo y reaes anafiláticas. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO.** En el hipotético caso de una sobredosis el paci deberá ser tratado con atropina y neostigmina y mantenido bajo ventilación artificial hasta que aparezca respiración espontánea. **CONDICIONES DE CONSERVACION.** Consérvese, entre 2 y 8° C, protegido d luz. Evítese la congelación. Son admistibles períodos cortos de tiempo a temperaturas de 30° C, sólo permitir el transporte o almacenamiento temporal. No deberán utilizarse ampollas de TRACRIUM que li abiertas cierto tiempo. **PRESENTACION Y P.V.P. I.V.A.** TRACRIUM 5 ml. Envase con 5 ampollas de 5 3.747,- Pts. TRACRIUM 25 ml. Envase con 5 ampollas de 25 ml, 1.948 Pts.**

ESPECIALIDAD DE USO HOSPITALARIO

\*MARCA DE FARM

