

La terapia celular antitumoral

SUSANA INOGÉS SANCHO

Área de Terapia Celular. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

La limitada eficacia de las terapias convencionales (cirugía, quimioterapia, radioterapia) en el tratamiento de la mayoría de los tumores sólidos justifica la búsqueda de nuevas estrategias para intentar mejorar los resultados de los protocolos terapéuticos aplicados hasta la fecha. La propiedad del sistema inmunitario para reconocer y, en muchos casos, destruir células tumorales ha hecho que se considere la inmunoterapia como una modalidad terapéutica complementaria a los tratamientos habituales. El objetivo de la inmunoterapia es establecer, reparar o aumentar los mecanismos inmunitarios implicados en el control de los tumores. De esta forma, se pretende conseguir una destrucción selectiva de las células tumorales, eliminando así los efectos que tienen la radioterapia y la quimioterapia en las células normales. Podemos distinguir básicamente 2 tipos de inmunoterapia: la inmunoterapia pasiva, que consiste en la transferencia a los pacientes de células o anticuerpos previamente generados in vitro, y la

inmunoterapia activa, que pretende inducir in vivo una respuesta inmunitaria. Ambas pueden dirigirse contra antígenos tumorales (inmunoterapia específica) o pretender una activación global del sistema inmunitario (inmunoterapia inespecífica) (tabla 1).

Inmunoterapia pasiva

La inmunoterapia pasiva tiene, básicamente, 2 formas, una que consiste en la transferencia de células con actividad antitumoral y otra que consiste en la transferencia de anticuerpos dirigidos específicamente contra el tumor. En esta revisión nos centraremos sólo en la primera de estas formas.

La inmunoterapia celular adoptiva se define como la transferencia, a pacientes con cáncer, de células inmunológicamente competentes que pueden mediar, directa o indirectamente, una actividad antitumoral. Por tanto, el objetivo principal será identificar estas células capaces de reconocer y eliminar células tumorales con el fin de poder generarlas y expandirlas in vitro a gran escala hasta obtener el número suficiente para que sean eficaces. En los años ochenta, la atención se centró en las células LAK (*lymphokine-activated killer*). Estas células se generaban por incubación de linfocitos no purificados de sangre, bazo o conducto torácico con interleucina-2 (IL-2) recombinante durante varios días. Las células así generadas son células no T, no B, no NK (*natural killer*), capaces de lisar células tumorales sin lisar células normales¹. Como no son células T, carecen de receptores de células T y, por tanto, la lisis se da sin restricción MHC (complejo mayor de histocompatibilidad). Aunque se comprobó que este tipo de tratamiento era eficaz en determinados tumores, incluso metastásicos^{2,3}, la severa toxicidad derivada de la administración de IL-2 recombinante sistémica (necesaria para la eficacia de estas células) hizo que se buscaran otras alternativas terapéuticas.

En este sentido, fue de gran importancia la observación de la existencia de infiltrados inflamatorios en tumores sólidos^{4,5}. Este infiltrado se asocia a un mejor pronóstico de la enfermedad y puede atribuirse a una respuesta inmunológica del huésped frente al tumor y, por tanto, ser indicativo de una respuesta específica⁶. Por eso, se planteó la recuperación, aislamiento, caracterización y expansión in vitro de estas células para utilizarlas en inmunoterapia adoptiva en al-

Puntos clave

- La inmunoterapia no es un tratamiento de primera línea del cáncer, sino que debe considerarse un tratamiento complementario a las terapias convencionales.
- El beneficio de la inmunoterapia celular adoptiva podría aumentarse si antes de la infusión de las células se actúa en el sistema inmunitario del paciente.
- La inmunoterapia activa con vacunas sólo podrá ser eficaz cuando el sistema inmunitario del paciente sea inmunocompetente.
- La adecuada selección del antígeno contra el que se pretende inducir la respuesta inmunitaria es crucial para que la vacuna pueda conseguir un beneficio clínico.
- Las vacunas de células dendríticas o de células dendríticas modificadas genéticamente pueden considerarse una de las principales esperanzas en el campo de las vacunas en enfermedades neoplásicas.

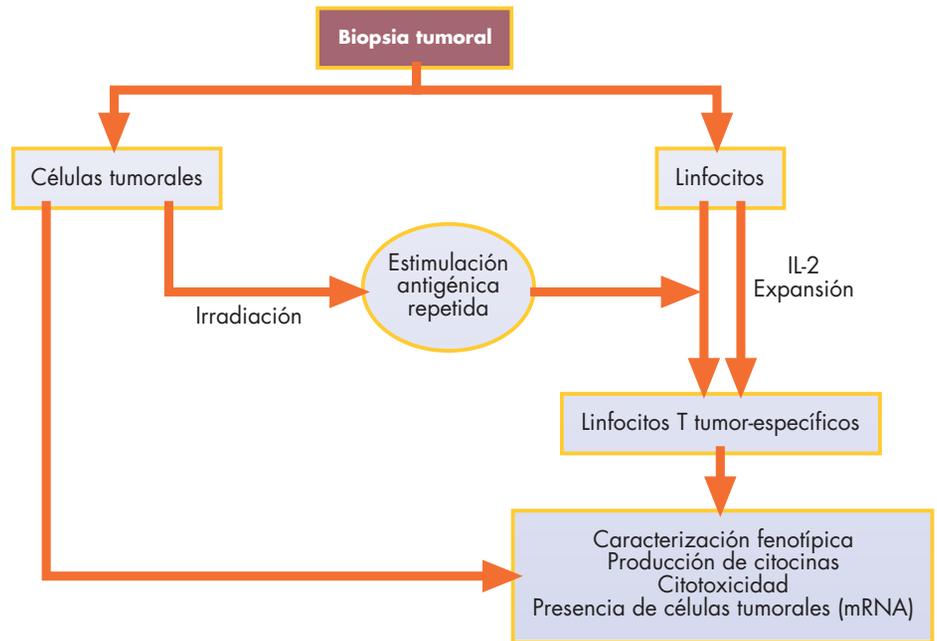


Figura 1. Esquema de generación de células TIL a partir de biopsias tumorales. mRNA: messenger ribonucleic acid “ácido ribonucleico mensajero”

gunos tumores sólidos. Estas células TIL (*tumor infiltrating lymphocytes*) son generalmente linfocitos T CD3+ (principalmente CD8+, aunque también pueden ser CD4+) con actividad citotóxica específica, restringida por MHC y dirigidas, exclusivamente, contra células de los tumores de los que derivan (fig. 1). Las células TIL han demostrado tener una eficacia de 50 a 100 veces superior a las células LAK y, a diferencia de éstas, no necesitan ser administradas con altas dosis de IL-2 para conseguir el efecto terapéutico (aunque hay que tener en cuenta que la administración de bajas o moderadas dosis de IL-2 aumenta su eficacia considerablemente). Por tanto, su mayor efectividad y especificidad junto con su menor toxicidad hacen de estas células una modalidad terapéutica útil en determinados tumores sólidos. Aunque la mayoría de los estudios se han centrado en el melanoma⁷⁻¹², en el que obtienen aproximadamente un 30% de respuestas, también se han obtenido buenos resultados en cáncer de ovario¹³, carcinoma renal^{14,15} y de pulmón¹⁶.

Además de su importancia como forma de inmunoterapia, el estudio de las células TIL ha permitido conocer el sistema de reconocimiento antigénico específico en tumores. Esto, unido a que en los últimos años se ha avanzado en la caracterización molecular de los antígenos reconocidos por las células TIL, ha permitido desarrollar una nueva forma de inmunoterapia celular adoptiva: la generación de CTL (*cytotoxic T lymphocytes*) (fig. 2). Los CTL generados a partir de precursores de sangre periférica mediante estimulación repetida con células presentadoras cargadas con péptidos sintéticos parecen tener una gran afinidad por los antígenos tumorales y, por tanto, pueden ser una alternativa terapéutica que sustituya a las células TIL.

A pesar de todo, los resultados con este tipo de tratamientos no han sido lo buenos que se esperaban, probablemente porque se desarrollan mecanismos de escape tumoral que permiten que el tumor proliferar a pesar de la presencia de linfocitos T antitumorales. En este sentido, para aumentar la eficacia de estas células, se ha intentado manipular el huésped antes de la transferencia de las células: la linfodepleción antes de la infusión de las células puede eliminar las células reguladoras que inhiben la actividad antitumoral en el huésped y puede favorecer la proliferación de las células transferidas¹⁷.

Inmunoterapia activa

La inmunoterapia activa pretende activar in vivo el sistema inmunitario e inducirlo a elaborar una respuesta específica contra los antígenos tumorales. A diferencia de las vacunas

Tabla 1. Formas de inmunoterapia.

Activa	Inespecífica		BCG Citocinas
		Específica	Vacunas
			Segunda generación: Vacunas de ADN Células genéticamente modificadas
Pasiva	Inespecífica	Celular	LAK
	Específica	Celular	TIL CTL
		Humoral	Anticuerpos monoclonales

BCG: bacilo de Calmette-Guérin; CTL: citotoxic T lymphocytes; LAK: lymphokine-activated killer; TIL: tumor infiltrating lymphocytes.

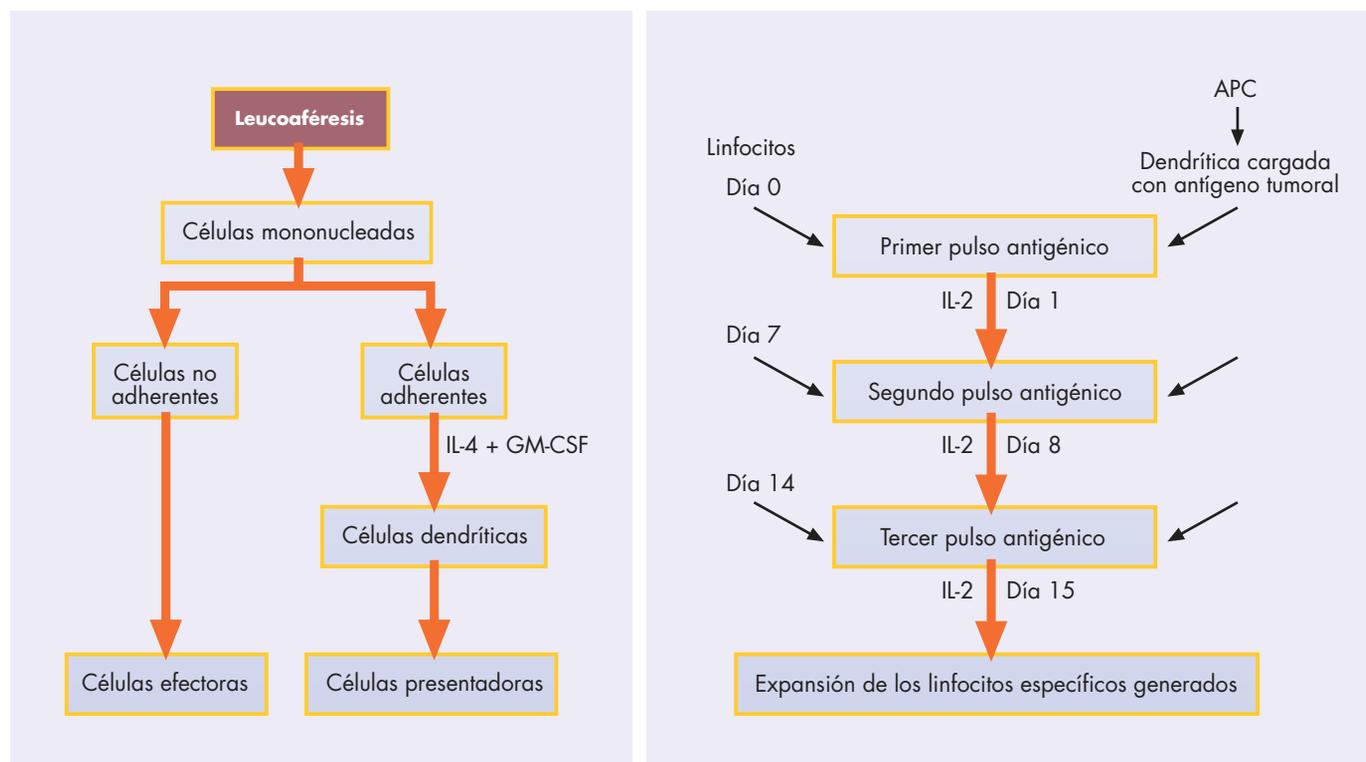


Figura 2. Generación de linfocitos T específicos a partir de células mononucleadas y antígenos tumorales.
 APC: antigen presenting cell; CTL: citotoxic T lymphocytes; GM-CSF: granulocytic and monocytic colony stimulating factor “factor estimulante de colonias granulocíticas y microcíticas”; IL-4: interleucina-4.

en enfermedades infecciosas, en las que el antígeno es bien conocido, muy inmunogénico y la intención es preventiva, en el caso de los tumores, el antígeno no siempre es conocido, es débilmente inmunogénico y la primera intención es terapéutica, aunque también se pretende evitar recurrencias en tumores con una alta posibilidad de recaídas después de obtener respuestas completas con otros tratamientos. Hasta el momento, la agencia reguladora de los Estados Unidos (FDA) no ha aprobado ninguna vacuna para uso en tratamientos convencionales oncológicos, pero, actualmente, hay

cientos de ensayos clínicos que intentan valorar la eficacia de este tipo de terapia.

Este tipo de inmunoterapia ofrece un gran número de alternativas (tabla 2). La utilización de un tipo o de otro de vacunas dependerá de que se conozcan o no los antígenos contra los que debe dirigirse la respuesta y, sobre todo, de que se disponga o no de material procedente de biopsias tumorales. Las vacunas de células completas son especialmente útiles cuando no se conocen los antígenos contra los que debe dirigirse la respuesta. Estas vacunas pueden ser autólogas¹⁸⁻²¹, cuando provienen de biopsias tumorales del propio individuo; o alogénicas^{22,23}, que consisten en una combinación de líneas celulares del mismo tipo histológico, pero de diferentes pacientes. En ambos casos, las células deben ser dañadas de forma irreversible para evitar su propagación cuando se administran al paciente, y normalmente se combinan con adyuvantes. Estas vacunas celulares pueden modificarse mediante técnicas de ADN recombinante para intentar aumentar su eficacia. Así, las células tumorales utilizadas pueden transfectarse con genes del MHC o con moléculas coestimuladoras para mejorar la presentación antigénica o con genes de citocinas que mejoren su capacidad de inducir activación de células T. Cuando se conocen los antígenos tumorales, se pueden diseñar vacunas a partir de ellos. En este caso, el péptido o la proteína pueden administrarse purificados o sintetizados, formando parte de la formulación de la vacuna²⁴⁻²⁶ o bien la vacuna puede consistir en fragmentos de ADN (plásmidos) que codifican antígenos

Tabla 2. Tipos de vacunas

Primera generación
Vacuna de células totales
Células tumorales autólogas
Líneas celulares
Vacunas de células dendríticas
Vacunas de antígenos purificados
Segunda generación
Vacunas de células genéticamente modificadas
Vacunas de ADN

nos tumorales (vacunas de ADN)²⁷ que se transfieren in vivo a células del huésped, creando entonces un lugar ectópico de producción del antígeno tumoral, que será el encargado de inmunizar al paciente.

Finalmente, el papel crítico de las células dendríticas en la respuesta inmunitaria las hace muy atractivas para su uso en distintas formulaciones de vacunas. Las células dendríticas son células centinelas en la periferia del sistema inmunitario que facilitan la llegada de los antígenos a los órganos linfoides secundarios. El transporte de los antígenos por células dendríticas es clave en el inicio de la respuesta inmunitaria. Estas células, especializadas en la presentación de antígenos, pueden inducir la generación y la proliferación de CTL y de células T-helper, presentando el antígeno por la vía MHC-I o MHC-II, respectivamente, así como modular el crecimiento y la diferenciación de células B. Por tanto, las células dendríticas, pulsadas con antígenos tumorales, constituyen una de las formas más prometedoras de vacunas en el tratamiento de enfermedades neoplásicas²⁸⁻³⁰.

Conclusión

La inmunoterapia, tanto activa como pasiva, puede considerarse una alternativa terapéutica complementaria a los tratamientos convencionales. Sin embargo, aunque se ha demostrado que estos tratamientos no producen toxicidad ni efectos secundarios, los resultados, hasta el momento, no han sido lo buenos que se esperaban. El objetivo para mejorarlos es diseñar estrategias que combinen la selección adecuada de los antígenos contra los que inducir la respuesta inmunitaria, que ayuden a superar la inmunosupresión inducida por el tumor y que estimulen la inmunidad específica dirigida contra el tumor.

Bibliografía



1. Rayner AA, Grimm EA, Lotze MT, Chu EW, Rosenberg SA. Lymphokine-activated killer (LAK) cells. Analysis of factors relevant to the immunotherapy of human cancer. *Cancer*. 1985;55:1327-33.
2. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1985;313:1485-92.
3. Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy of cancer using lymphokine activated killer cells and recombinant interleukin-2. *Important Adv Oncol*. 1986;1:55-91.
4. Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science*. 1986;233:1318-21.
5. Fisher B, Packard BS, Read EJ, Carrasquillo JA, Carter CS, Topalian SL, et al. Tumor localization of adoptively transferred indium-111 labeled tumor infiltrating lymphocytes patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 1989;7:250-61.
6. Gold JE, Osband ME, Krane RJ. Adoptive cellular therapy of urological neoplastic disease. *Cancer Treat Rev*. 1994;20:173-90.
7. Kawakami Y, Rosenberg SA, Lotze MT. Interleukin 4 promotes the growth of tumor-infiltrating lymphocytes cytotoxic for human autologous melanoma. *J Exp Med*. 1988;168:2183-91.
8. Rosenberg SA, Yannelli JR, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, et al. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1159-66.
9. Topalian SL, Solomon D, Avis FP, Chang AE, Freerksen DL, Linehan WM, et al. Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2: a pilot study. *J Clin Oncol*. 1988;6:839-53.
10. Dillman RO, Oldham RK, Barth NM, Cohen RJ, Minor DR, Birch R, et al. Continuous interleukin-2 and tumor-infiltrating lymphocytes as treatment of advanced melanoma. A national biotherapy study group trial. *Cancer*. 1991;68:1-8.
11. Arienti F, Belli F, Rivoltini L, Gambacorti-Passerini C, Furlan L, Mascheroni L, et al. Adoptive immunotherapy of advanced melanoma patients with interleukin-2 (IL-2) and tumor-infiltrating lymphocytes selected in vitro with low doses of IL-2. *Cancer Immunol Immunother*. 1993;36:315-22.
12. Schwartzentruber DJ, Hom SS, Dadmarz R, White DE, Yannelli JR, Steinberg SM, et al. In vitro predictors of therapeutic response in melanoma patients receiving tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2. *J Clin Oncol*. 1994;12:1475-83.
13. Aoki Y, Takakuwa K, Kodama S, Tanaka K, Takahashi M, Tokunaga A, et al. Use of adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes alone or in combination with cisplatin-containing chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer Res*. 1991;51:1934-9.
14. Beldegrun A, Pierce W, Kaboo R, Tso CL, Shau H, Turcillo P, et al. Interferon-alpha primed tumor-infiltrating lymphocytes combined with interleukin-2 and interferon-alpha as therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 1993;150:1384-90.
15. Bukowski RM, Sharfman W, Murthy S, Rayman P, Tubbs R, Alexander J, et al. Clinical results and characterization of tumor-infiltrating lymphocytes with or without recombinant interleukin 2 in human metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1991;51:4199-205.
16. Kradin RL, Kurnick JT, Lazarus DS, Pfeffer FI, Dubinett SM, Pinto CE, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in treatment of advanced cancer. *Lancet*. 1989;1:577-80.
17. Rosenberg SA. Development of effective immunotherapy for the treatment of patients with cancer. *J Am Coll Surg*. 2004;198:685-95.
18. Berd D, Maguire HC, Mastrangelo MJ. Treatment of metastatic melanoma with a hapten-modified autologous vaccine. *Ann NY Acad Sci*. 1993;690:147-52.
19. Hoover HC, Brandhorst JS, Peters LC, et al. Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6.5-year median follow-up of a phase III prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 1993;11:390-9.
20. Vermorken JB, Claessen AM, Van Tinteren H, Gall HE, Ezingra R, Meijer S, et al. Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:345-50.
21. Reppmann R, Wagner S, Richter A. Adjuvant therapy of renal carcinoma with active-specific-immunotherapy (ASI) using autologous tumour vaccine. *Anticancer Res*. 1997;17:2879-82.
22. Sosman JA, Unger JM, Liu PY, Flaherty LE, Park MS, Kempf RA, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with allogenic tumor vaccine: Impact of HLA class I antigen expression on outcome. *J Clin Oncol*. 2002;20:2067-75.
23. Jaffee EM, Hruban RH, Biedrzycki B, Laheru D, Schepers K, Sauter PR, et al. Novel allogenic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secreting tumor vaccine for pancreatic cancer: a phase I trial of safety and immune activation. *J Clin Oncol*. 2001;19:145-56.
24. Wang F, Bade E, Kuniyoshi C, Spears L, Jeffery G, Marty V, et al. Phase I trial of a MART-1 peptide vaccine with incomplete Freund's adjuvant for resected high risk melanoma. *Clin Cancer Res*. 1999;5:2756-65.
25. Goydos JS, Elder E, Whiteside TL, Finn OJ, Lotze MT. Phase I trial of a synthetic mucin peptide vaccine. Induction of specific immune reactivity in patients with adenocarcinoma. *J Surg Res*. 1996;63:298-304.
26. Inogés S, Rodríguez-Calvillo M, Zabalegui N, López Díaz de Cerio A, Villanueva H, Soria E, et al. Clinical benefit associated with idiotypic vaccination in patients with follicular lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98:1292-301.
27. Conry RM, Curiel DT, Strong TV, Moore SE, Allen KO, Barlow DL, et al. Safety and immunogenicity of a DNA vaccine encoding carcinoembryonic antigen and hepatitis B surface antigen in colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res*. 2002;8:2782-7.
28. Barrou B, Benoit G, Ould kaci M, Cussenot O, Salcedo M, Agrawal S, et al. Vaccination of prostatectomized prostate cancer patients in biochemical relapse, with autologous dendritic cells pulsed with recombinant human PSA. *Cancer Immunol Immunother*. 2004;53:453-60.
29. Trefzer U, Herberth G, Wohlan K, Milling A, Thiermann M, Sharav T, et al. Tumor-dendritic hybrid cell vaccination for the treatment of patients with malignant melanoma: immunological effects and clinical results. *Vaccine*. 2005;23:2367-73.
30. Small EJ, Schellhammer PF, Hagano CS, Neumanis J, Valone F, Hershberg R. Results of a placebo-controlled phase III trial of immunotherapy with APC8015 for patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *J Clin Oncol*. En prensa 2005.

Bibliografía recomendada

Armstrong AC, Eaton D, Ewing JC. Cellular immunotherapy for cancer. *BMJ*. 2001;323:1289-93.

Sencilla y breve revisión que nos introduce en el amplio campo de la inmunoterapia celular aclarando conceptos inmunológicos que ayudan a entender por qué se plantea este tipo de tratamientos en pacientes con cáncer.

Rosenberg SA. Development of effective immunotherapy for the treatment of patients with cancer. *J Am Coll Surg*. 2004;198:685-95.

Interesante revisión que describe cómo ha sido el desarrollo de la inmunoterapia, teniendo en cuenta importantes preguntas que se han ido planteando en los últimos años: ¿puede inducir regresión de tumores la estimulación del sistema inmunitario?, ¿qué antígenos están involucrados?, ¿se pueden generar in vivo células T antitumorales?, ¿qué mecanismos limitan la regresión de los tumores a pesar de generar células T antitumorales?

Gattinoni L, Powell Jr DJ, Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive immunotherapy for cancer: building on success. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:383-93.

En este artículo se pone de manifiesto la importancia que tiene preparar el sistema inmunológico del huésped antes de la infusión de células en la inmunoterapia celular adoptiva. Demuestra como la linfodepleción previa puede aumentar la capacidad de las células T para destruir tumores metastásicos. Y plantea otras formas para mejorar la eficacia de la inmunoterapia celular adoptiva.

Choudhury A, Mosolits S, Kokhaei P, Hansson L, Palma M, Mellstedt H. Clinical results of vaccine therapy for cancer: learning from history for improvin the future. *Advances in Cancer Research*. 2006;95:147-202.

Extensa revisión en la que se resumen gran parte de los ensayos clínicos con distintas formulaciones de vacunas utilizadas tanto en tumores hematológicos como en otros tumores sólidos: cáncer renal, cáncer de próstata, melanoma, tumores gastrointestinales, ginecológicos, cáncer de pulmón y cáncer de mama.