



INMUNOTERAPIA Y TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

UNA ESTRATEGIA PROMETEDORA

Estudios recientes indican que la inmunoterapia se encuentra entre las estrategias más prometedoras de la terapia moderna del cáncer. Su objetivo es robustecer la inmunidad innata y adquirida, altamente específica para las células tumorales, y con baja toxicidad para las células sanas del hospedador. En esta revisión se comentan y discuten los avances recientes en inmunoterapia del cáncer.

SAGRARIO MARTÍN-ARAGÓN Y PALOMA BERMEJO-BESCÓS.

Doctoras en Farmacia. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

MECANISMOS DE TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

El uso de la inmunoterapia depende de la inducción de una respuesta inmune antitumoral específica. Numerosos estudios han demostrado que tanto la inmunidad innata como la adquirida son capaces de reconocer muchos antígenos del tumor y desencadenar una respuesta antitumoral frente a tumores en desarrollo. Estas respuestas antitumorales son mediadas sobre todo por linfocitos T, con la contribución mínima de una respuesta mediada por anticuerpos. Sin embargo, las células tumorales, pobremente inmunogénicas, escapan de la inmunovigilancia haciendo al hospedador incapaz de producir una respuesta inmune adecuada, dirigida hacia la metástasis del tumor.

Una de las estrategias de inducción de una respuesta inmune antitumoral específica consiste en la activación y proliferación de linfocitos T específicos del tumor. Los

diversas moléculas, como el ligando de muerte programada PD-L1 que, al fijarse a su receptor PD-1 que se expresa en linfocitos T, puede inhibir la función efectora de éstos. Más aún, las células tumorales suprimen las respuestas antitumorales del hospedador mediante la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), y la interleuquina 10 (IL-10). Esto puede suprimir la inmunidad inducida por las vacunas de células tumorales.

Los factores de crecimiento inmunosupresores y las citoquinas que están presentes en el microambiente del tumor promueven la diferenciación, la expansión, y el reclutamiento de varias poblaciones de células reguladoras, llamadas linfocitos T reguladores (Treg), y de células supresoras derivadas de la serie mieloide (MDSC).

LAS CARACTERÍSTICAS EVASIVAS DE LOS TUMORES, ASÍ COMO LAS POBLACIONES DE CÉLULAS INMUNOSUPRESORAS QUE SE RECLUTAN EN EL MICROAMBIENTE DEL TUMOR, SE DEBEN CONSIDERAR Y TENER EN CUENTA EN EL PROCESO DE DESARROLLO DE UNA VACUNA EFICAZ FRENTE AL CÁNCER

linfocitos T requieren dos señales para activarse. La primera señal es la unión del linfocito T, por medio de su receptor de antígeno (TCR) con el complejo formado por antígeno-complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), a la membrana citoplasmática de las células presentadoras del antígeno (APC). La segunda señal se produce mediante moléculas coestimuladoras, como CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2), que se expresan en las APC, y tienen como ligandos las moléculas CD28 y CTLA-4 que se expresan en la superficie de linfocitos T CD4+ y CD8+. Para que el linfocito T prolifere e inicie sus funciones efectoras es necesario el reconocimiento del antígeno y de la molécula coestimuladora. Ya que las células tumorales carecen de moléculas coestimuladoras, los linfocitos T *naïve* que interactúan con células tumorales se hacen anérgicos (no producen citoquinas, no proliferan) o experimentan apoptosis debido a la falta de coestimulación. Esto conduce, en última instancia, a una disminución de linfocitos T capaces de desencadenar respuestas antitumorales. Por ello, una aproximación a la inmunoterapia tumoral se basa en la modificación genética de las células tumorales, MHC positivas, con moléculas coestimuladoras y utilizar así las células tumorales como células presentadoras (APC) de los péptidos antigénicos específicos del tumor. Sin embargo, establecer líneas celulares tumorales a partir del tejido tumoral es a menudo una tarea difícil. Además, se ha establecido que las células tumorales sobreexpresan

Los Treg desempeñan un papel crucial en el establecimiento de la tolerancia periférica, reduciendo al mínimo la aparición de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, dentro del microambiente del tumor, la presencia de Treg puede suprimir las funciones efectoras de linfocitos T CD4+ y CD8+, específicos del tumor, promoviendo así el desarrollo tumoral. El mecanismo de supresión inmune que utilizan los Treg implica la secreción de IL-10 y TGF- β , que inhiben la maduración de células dendríticas y la actividad citotóxica de

linfocitos T. Los Treg pueden estimular células dendríticas utilizando un mecanismo dependiente de CTLA-4 para producir indolamina 2,3-dioxigenasa, que convierte el triptófano en quinureninas inductoras de la apoptosis de linfocitos T. Los Treg expresan niveles elevados de la proteína relacionada con el TNF inducido por glucocorticoides (GITR), cuya unión a su ligando GITR-L que se expresa en células endoteliales y APC, atenúa su actividad supresora. Así, anticuerpos monoclonales anti-GITR, agonistas de GITR, pueden conducir a un incremento del número de linfocitos T específicos del tumor y de la actividad antitumoral. Por otra parte, las células tumorales utilizan la interacción GITR-GITR-L para inhibir la capacidad citotóxica de las células *natural killer* (NK) que expresan GITR.

Conjuntamente con los linfocitos Treg, la activación de las MDSC, una población fenotípicamente heterogénea de células mieloides inmaduras, contribuye a la naturaleza inmunosupresora del microambiente tumoral. Diversas citoquinas derivadas de tumores, como IL-1 β , TGF- β e IL-6, promueven la expansión y la activación de las MDSC. Una vez activadas, las MDSC ejercen su actividad represora mediante la expresión de elevados niveles de arginasa I y de óxido nítrico sintasa inducible que cataboliza el aminoácido L-arginina. Las MDSC pueden así causar la disfunción de linfocitos T en el microambiente tumoral agotando la L-arginina extracelular que se

requiere para la óptima proliferación de los linfocitos T. Las MDSC pueden también incrementar la angiogénesis tumoral y la metástasis, y secretar IL-10 y TGF- β que inducen la producción de Treg. Debido a su papel inmunosupresor, la modulación de estas células reguladoras puede servir como una terapia adyuvante eficaz a otras inmunoterapias.

Las características evasivas de los tumores, así como las poblaciones de células inmunosupresoras que se reclutan en el microambiente del tumor, se deben considerar y tener en cuenta en el proceso de desarrollo de una vacuna eficaz frente al cáncer.

ESTRATEGIAS INMUNOTERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La preparación de vacunas basadas en células dendríticas, la administración sistémica de citoquinas, la terapia con anticuerpos monoclonales, y la expresión de moléculas inmunoestimuladoras en las células del tumor mediante tecnología de transferencia génica o transferencia de proteínas, constituyen estrategias inmunoterapéuticas que desencadenan respuestas inmunes antitumorales eficaces. Sin embargo, no están exentas de importantes limitaciones.

VACUNAS DE CÉLULAS TUMORALES

Los estudios recientes de vacunas basadas en células tumorales constituyen la gran promesa para el tratamiento del cáncer. Una estrategia que se está evaluando es la utilización de células dendríticas, que tienen la maquinaria completa para el procesamiento y presentación eficientes del antígeno junto con un arsenal de moléculas coestimuladoras. Las células dendríticas presentan una capacidad única de tomar y procesar antígenos, de movilizarse hacia tejidos linfoides secundarios y de activar tanto linfocitos T *helper* (cooperadores) como linfocitos T citotóxicos. La preparación de las vacunas basadas en células dendríticas implica la carga de éstas con antígenos conocidos y específicos del tumor, péptidos antigénicos, cADN o ARN aislado de células tumorales. La identidad de los antígenos tumorales o los epítomos del péptido específicos del tumor siguen siendo desconocidos para la mayoría de los tumores. Por ello, los estudios recientes se han centrado en desarrollar métodos más eficaces para la liberación de los antígenos tumorales a las células dendríticas.

La inmunoterapia con células dendríticas se ha introducido en la clínica y ha demostrado ser eficaz. El primer estudio clínico de una vacuna basada en células dendríticas fue descrito en 1996 para el linfoma de células B. Actualmente, las vacunas basadas en células dendríticas se están utilizando en ensayos clínicos para tratar el melanoma, el cáncer de mama, el mieloma múltiple, el linfoma no-Hodgkin, la leucemia linfática, el adenocarcinoma prostático, el cáncer de pulmón y el hepatocarcinoma. Los datos iniciales proporcionados por

los estudios clínicos indican que la vacunación basada en células dendríticas puede inducir protección frente al desarrollo del tumor.

En España se ha autorizado la puesta en marcha de un ensayo clínico de inmunoterapia mediante células dendríticas con el objetivo de evitar la recidiva en pacientes con metástasis hepáticas de un cáncer colorrectal, tras la extirpación quirúrgica de éstas (Melero, 2010). El estudio consiste en vacunar a los pacientes con células dendríticas, con el fin de inducir una respuesta inmune que evite la progresión de la enfermedad. Aunque la intervención quirúrgica esté muy bien realizada, aproximadamente la mitad de estos pacientes llega a presentar recidivas de la enfermedad. Por tanto, el objetivo del ensayo es influir en los casos cuya evolución sería la recidiva. El tratamiento de inmunoterapia comienza con la obtención, mediante

LOS ANTICUERPOS TERAPÉUTICOS INDUCEN LA MUERTE DE LA CÉLULA TUMORAL MEDIANTE DIVERSOS MECANISMOS: CITOTOXICIDAD CELULAR DEPENDIENTE DE ANTICUERPO, FAGOCITOSIS, CITOTOXICIDAD DEPENDIENTE DEL COMPLEMENTO Y APOPTOSIS

aféresis, de leucocitos de sangre periférica del paciente. A partir de éstos se obtienen los monocitos que, tras su cultivo *in vitro*, son transformados en células dendríticas. Posteriormente, se añade a dichas células un lisado elaborado a partir de tejido tumoral del propio paciente, obtenido en la cirugía previa efectuada para extirpar las metástasis hepáticas. Con el fin de provocar una respuesta inmune frente al tumor, se adiciona TNF- α , INF- α y un análogo de RNA viral, elementos que conducen a la célula dendrítica a interpretar que posee un virus en su entorno. Se busca, por tanto, imitar la situación de una infección viral aguda ya que constituye uno de los estímulos que induce las respuestas inmunes más fuertes observables en el ser humano. Una novedad en este ensayo es el empleo de ciclofosfamida (dosis bajas) para interferir en la acción inmunosupresora de poblaciones de leucocitos que inhiben la respuesta inmune. Una semana después de la aféresis, el paciente recibe el primer ciclo de cuatro inyecciones de células dendríticas durante cuatro días consecutivos, ciclo que se repite al mes siguiente. Ya que en la preparación de las células dendríticas se emplea tejido tumoral del propio paciente, sólo pueden participar en este ensayo los que son intervenidos quirúrgicamente de metástasis hepáticas (Clínica Universidad de Navarra y Hospital de Navarra). Al tratarse de un estudio aleatorizado, la mitad de los participantes sigue exclusivamente el tratamiento estándar posquirúrgico, la quimioterapia, mientras el resto recibe además el tratamiento de inmunoterapia.

Otra estrategia basada en células consiste en la utilización de células tumorales enteras irradiadas. Esta modalidad permite la inducción de una respuesta inmune más policlonal mediante la presentación de una amplia gama de antígenos tumorales. Un ejemplo es el desarrollo de GVAX, una vacuna basada en células enteras y genéticamente dirigidas a secretar factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF). GVAX ha demostrado que disminuye los niveles séricos del antígeno prostático específico (PSA, serina proteasa que se sobreexpresa en las células de los acini y túbulos de la glándula prostática tumoral) en algunos pacientes en ensayos clínicos de fase I y II. Sin embargo, en los ensayos clínicos de fase III, comparando la eficacia clínica de la inmunoterapia GVAX combinada con docetaxel, con la combinación docetaxel más prednisona, se encontró que había una incidencia mayor de muertes en el grupo de GVAX que en el grupo control de docetaxel.

CITOQUINAS

Con la secreción de citoquinas inmunosupresoras, como TGF- β e IL-10, la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adquirida son inhibidas durante el desarrollo del tumor. Con el fin de superar esta inmunosupresión, la administración sistémica de ciertas citoquinas inmunoestimuladoras, como IL-2, IL-12, e IFN- α , se utiliza para alterar el microambiente tumoral y favorecer el reconocimiento del tumor por las células inmunes. IL-2, IL-12 e IFN- α se han utilizado en monoterapia o en combinación para el tratamiento de diversos cánceres. Se ha establecido que estas citoquinas activan las células inmunitarias, como

ACTUALMENTE SE ESTÁN LLEVANDO A CABO DIVERSOS ESTUDIOS DE TRANSFERENCIA DE PROTEÍNAS EN MODELOS ANIMALES PRECLÍNICOS. EL CONOCIMIENTO OBTENIDO DE ESTOS ESTUDIOS SERÁ ÚTIL EN EL DISEÑO DE VACUNAS PARA SU ENSAYO EN ESTUDIOS CLÍNICOS EN EL FUTURO Y FINALMENTE PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES DE CÁNCER

las células NK y linfocitos T CD8+, y pueden también inhibir la angiogénesis tumoral. Otra citoquina de crecimiento de linfocitos T, IL-15, promueve la activación de una variedad de células inmunes, como NK, NKT (*natural killer* T, grupo heterogéneo de linfocitos T que comparten las propiedades de linfocitos T y de células *natural killer*), y linfocitos T de memoria CD8+. Debido al papel significativo de IL-15 en el aumento de las respuestas de células NK y linfocitos T de memoria, la citoquina IL-15 se está investigando actualmente como un agente inmunoterapéutico del cáncer.

Debido a la potencial sinergia de citoquinas específicas, su uso en terapias combinadas se está evaluando en ensayos clínicos. En un ensayo clínico reciente, aleatorizado, comparando la supervivencia entre pacientes con carcinoma de células renales tratados con IFN- α 2a en monoterapia frente a la combinación de IFN- α 2a, IL-2 y quimioterapia con fluoruracilo, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos. Además, hubo una incidencia mayor de toxicidad entre los pacientes que recibían la terapia combinada. La toxicidad que se produce en los pacientes comprende desde efectos moderados, como náuseas y vómitos, hasta efectos más severos, como hipotensión y toxicidad sistémica. Los niveles elevados de citoquinas en la circulación pueden conducir al daño de órganos vitales, y en última instancia, a la muerte en algunos casos. Con el fin de evitar la toxicidad sistémica de la terapia con citoquinas, se han introducido nuevas estrategias, como por ejemplo la administración intratumoral de citoquinas, la modificación de células tumorales para que secreten citoquinas, y la fusión de citoquinas con anticuerpos. Estas estrategias se han desarrollado con el fin de introducir las citoquinas localmente, en el lugar del tumor. Una de las citoquinas que está siendo investigada como terapia local es el TNF- α , que ha mostrado ser una citoquina antivascular potente a elevadas dosis. El potencial del TNF- α se ha observado en modelos preclínicos de melanoma humano. La administración intratumoral de citoquinas requiere que el tumor sea accesible, lo que es imposible en tumores pequeños metastásicos.

Otras terapias combinadas que se están evaluando en ensayos clínicos incluyen la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), una importante citoquina que promueve la diferenciación y la activación de células dendríticas y macrófagos conduciendo a una mejor presentación de los antígenos del tumor a los linfocitos T. Un estudio de fase II determinó si GM-CSF podría incrementar la tasa de respuesta a IL-2 y a la quimioterapia con talidomida en pacientes con carcinoma metastásico de células renales. Estos estudios indican que mientras la terapia combinada es tolerada por los pacientes, la adición de GM-CSF no conduce a una mejora en la tasa de respuesta. En ensayos de fase I, se observó una elevada incidencia de eventos trombóticos en pacientes con melanoma maligno de elevado riesgo cuando recibían GM-CSF y dosis crecientes de talidomida siguientes a la resección del tumor. Estos estudios indican que se requiere una evaluación de la interacción entre citoquinas con el fin de determinar cuál es la combinación de citoquinas más eficaz, y de minimizar los riesgos de toxicidad.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibody*, mAb) se están convirtiendo en una parte esencial del régi-

men de la terapéutica del cáncer. Las tecnologías de ADN recombinante se están utilizando para la producción de mAb quiméricos altamente específicos o humanizados. Los mAb que se utilizan actualmente en la clínica están dirigidos hacia el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), EGFR-2 (HER-2) humano, CD20 (fosfoproteína transmembrana no glicosilada que se expresa en linfocitos B y T), CD33 (proteína que se expresa en células de la serie mieloide y también en algunas células linfoides), CD52 (proteína glicosilfosfatidilinositol [GPI] anclada en la membrana que se expresa en todos los linfocitos circulantes) y VEGF.

Los anticuerpos terapéuticos inducen la muerte de la célula tumoral mediante diversos mecanismos: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, fagocitosis, citotoxicidad dependiente del complemento y apoptosis. El primero implica la muerte de las células tumorales por reclutamiento de células NK y liberación de granzimas y perforinas por estas células. Este proceso implica la interacción de la porción Fc de los anticuerpos con los receptores Fcγ (FcγRs) que se expresan en las células NK. Células con FcγR pueden ser reclutadas al sitio de las células del tumor revestidas de anticuerpos, fagocitar las células tumorales y conducir finalmente a la muerte de las células tumorales. Este proceso también implica la interacción de la porción Fc del anticuerpo con FcγRs en las células inflamatorias. La unión del anticuerpo a receptores específicos de superficie de las células tumorales conduce a una alteración en las vías de señalización intracelulares y a la apoptosis de las células tumorales. La región Fc del anticuerpo unido a las células tumorales puede activar la vía clásica del complemento que conduce a la lisis de las células tumorales.

En España, trastuzumab está indicado en el cáncer de mama precoz, en el cáncer de mama metastásico y en el cáncer gástrico metastásico, de pacientes con tumores que sobreexpresan HER2 o tengan amplificación del gen HER2. Trastuzumab es un anticuerpo humanizado que reconoce un epítipo en el dominio extracelular de HER-2. HER-2 (erb2/neu), el segundo miembro de la familia de EGFR, se sobreexpresa en el cáncer de ovario, de próstata, de pulmón, y en cánceres del aparato gastrointestinal, y en el 25-30% de pacientes con cáncer de mama. Trastuzumab media su acción inhibiendo la homodimerización de HER-2 y la heterodimerización de HER-2 con otros receptores de la familia de EGF, como HER-1, HER-3 y HER-4, aumentando la destrucción endocítica del receptor, promoviendo la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo e inhibiendo la angiogénesis. En ensayos clínicos, los pacientes que recibían trastuzumab junto con quimioterapia han demostrado tasas de respuesta más altas con respecto a los pacientes que recibían exclusivamente quimioterapia.

Aunque los mAb han revolucionado el campo de la inmunoterapia del cáncer, su uso conlleva ciertos riesgos, como reacciones debidas a la infusión intravenosa, fiebre, escalofríos, erupción cutánea, náuseas, vómitos, dolor de

cabeza, fluctuaciones de la presión arterial, alteraciones oculares, anemia, estomatitis, elevación de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina, hipomagnesemia, síndrome del distrés respiratorio agudo, infarto de miocardio, proteinuria, problemas gastrointestinales, infecciones, granulocitopenia, mielosupresión y linfopenia. Los pacientes tratados son también más susceptibles a infecciones virales y bacterianas oportunistas. Esto puede ser debido a la inmunosupresión inducida por estos anticuerpos, que conduce al agotamiento de células linfoides y mieloides sanas y que es necesaria para la inducción de respuestas inmunes eficaces.

VACUNAS BASADAS EN LA TERAPIA GÉNICA

La terapia génica fue desarrollada sobre todo para corregir genes defectuosos con el fin de tratar desórdenes debidos a la alteración de un único gen. La terapia génica se ha utilizado en enfermedades infecciosas, cardiovasculares y neurodegenerativas, así como en el cáncer.

La terapia génica consiste en la introducción de moléculas inmunoestimuladoras ex vivo o in vivo en las células tumorales. Esta terapia se ha utilizado ampliamente para el tratamiento del cáncer de próstata, de cabeza y cuello, y colorrectal. Sin embargo, ha fracasado en los ensayos clínicos debido a la dificultad de establecer células tumorales primarias. Actualmente, se están utilizando sistemas de liberación de genes basados en vectores virales y no virales, que conllevan limitaciones importantes. El rendimiento de la transducción y la eficacia de la expresión del gen mediante el uso de vectores adenovirales, retrovirales, y lentivirales son relativamente elevados en comparación con los vectores no virales. Sin embargo, la principal desventaja de los vectores retrovirales y lentivirales es la probabilidad de inducción de mutagénesis y activación génica del cáncer debido a la incorporación al azar del genoma viral en el genoma del hospedador. Los vectores adenovirales y vectores virales de viruela aviaria se utilizan generalmente como un medio eficaz de modificación genética de las células tumorales sin riesgo de incorporación en el genoma del hospedador. Sin embargo, los vectores adenovirales son altamente inmunogénicos y pueden conducir a la eliminación rápida del vector del hospedador. Los vectores no virales, como polímeros y liposomas, se han desarrollado para liberar el gen de interés. Aunque los vectores no virales no son inmunogénicos, la eficacia de su transfección es muy pobre, lo que los hace poco atractivos para la liberación del gen.

TRANSFERENCIA DE PROTEÍNAS

Se ha desarrollado una alternativa a la transferencia del gen que permite la expresión de proteínas específicas en la superficie de las células tumorales. Esta técnica permite que cualquier proteína exógena sea incorporada sobre la membrana de una célula tumoral mediante diversos acoplamientos. Por ejemplo, la técnica de transferencia de proteínas mediada por moléculas GPI ha mostrado eficacia en modelos preclínicos y, por tanto, podría constituir una estrategia potencialmente inmunoterapéutica.

Numerosas proteínas que se expresan en las células se unen o anclan a la membrana citoplasmática por medio de una proteína glucosilfosfatidilinositol (GPI). Estas moléculas GPI están distribuidas ampliamente en las células mamíferas y desempeñan diversas funciones celulares (adhesión celular, actividad enzimática, y regulación de la cascada del complemento). Carecen de dominio transmembrana y de dominio citoplasmático que las ancle a la membrana. Están constituidas por una porción fosfatidilinositol que contiene dos cadenas de ácidos grasos que se extienden hacia el interior de la bicapa lipídica, varios residuos de azúcar en la porción intermedia y una etanolamina en el extremo que se une covalentemente al carboxilo terminal de una proteína determinada.

Las moléculas GPI purificadas se pueden incorporar sobre la membrana de la célula espontáneamente. Estas proteínas GPI se puedan purificar a partir de un tipo de célula e incorporarse sobre diferentes membranas celulares, y el proceso de transferencia se lleva a cabo en solamente algunas horas, lo que reduciría el tiempo en la preparación de vacunas. Incluso se pueden incorporar simultáneamente múltiples moléculas sobre la misma membrana celular para ensayar su eficacia en la inmunidad antitumoral inducida. Una característica única de esta tecnología es la capacidad de controlar el nivel de expresión de la proteína simplemente variando la concentración de moléculas GPI que se incorporan. Las moléculas así incorporadas conservan sus funciones asociadas al dominio extracelular. Las moléculas GPI de anclaje se pueden también incorporar sobre la superficie de micropartículas de albúmina. Esto evita la necesidad de realizar un acoplamiento químico de una proteína a las micropartículas, que podría afectar a la actividad funcional de las moléculas inmunostimuladoras.

Esta estrategia permite que prácticamente cualquier proteína sea agregada, ya sea en exclusividad o en combinación con otras, a la superficie de la membrana de la célula tumoral. Incluso las células que son difíciles de transfectar se pueden modificar para que expresen una proteína concreta ligada a GPI. Esta estrategia de transferencia de proteína mediante GPI ha demostrado ser eficaz para las moléculas coestimuladoras B7-1 y B7-2, y citoquinas como GM-CSF IL-2, e IL-12. Las citoquinas adheridas a la membrana de la célula tumoral vía GPI pueden ejercer sus funciones efectoras localmente en el sitio de la vacunación, evitando el riesgo de toxicidad sistémica. Las células tumorales y las vesículas aisladas de las membranas del tumor, modificadas para que expresen estas citoquinas ancladas a GPI, son capaces de inducir respuestas inmunes antitumorales potentes vía estimulación y proliferación de linfocitos T. Actualmente se están llevando a cabo diversos estudios de transferencia de proteínas en modelos animales preclínicos. El conocimiento obtenido de estos estudios será útil en el diseño de vacunas para su ensayo en estudios clínicos en el futuro y finalmente para el tratamiento de los pacientes de cáncer.

Debido a la gran heterogeneidad entre los cánceres, se hace necesario personalizar la vacuna y adaptarla a cada paciente, por lo que la estrategia de transferencia de proteínas se presenta como una alternativa más viable, frente a otras, en el desarrollo de vacunas frente al cáncer. **Of**

CONCLUSIÓN

El desarrollo de vacunas frente al cáncer se enfrenta a desafíos únicos en relación a las vacunas frente a infecciones bacterianas y virales. Ya que la mayoría de los antígenos terapéuticos se expresan tanto en las células tumorales como en los tejidos sanos, el riesgo de auto-inmunidad es significativo. Además, en contraposición a las vacunas virales y bacterianas, las vacunas frente al cáncer que se encuentran en ensayo clínico se centran, sobre todo, en estrategias terapéuticas más que en estrategias profilácticas.

El conocimiento cada vez mayor de la biología del cáncer y de las diferentes rutas mediante las que el sistema inmune es suprimido durante la progresión del tumor ha conducido al desarrollo de diversas estrategias inmunoterapéuticas que incrementan la capacidad del hospedador de detectar una respuesta eficaz y de eliminar tumores emergentes.

Sin embargo, para mejorar los resultados, las vacunas necesitan combinarse con otras terapias que compensen el ambiente represivo del tumor, particularmente en los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad tumoral. Por ejemplo, la administración de dosis subletales de radiación a un tumor modula la expresión de numerosos genes, modificando así la expresión antigénica del tumor y favoreciendo su reconocimiento por el sistema inmunológico. La combinación de la quimioterapia con vacunas terapéuticas tendría su mayor utilidad en las fases terminales de la enfermedad; en las fases más precoces, el sistema inmunológico es aún suficientemente funcional y las vacunas pueden ser efectivas en monoterapia.

En definitiva, es necesario desarrollar protocolos clínicos que combinen vacunas con terapias adyuvantes individualizadas, así como desarrollar y validar herramientas que permitan identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de una forma particular de inmunoterapia, ya que la eficacia es mayor para la enfermedad en la etapa temprana que para la enfermedad avanzada.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Antony GK, Dudek AZ. Interleukin 2 in cancer therapy. *Curr Med Chem.* 2010;29:3297-302.
- Lokhov P, Balashova E. Cellular cancer vaccines: an update on the development of vaccines generated from cell surface antigens. *J Cancer.* 2010;1:230-41.
- Melero I. The Clínica begins a clinical trial of immunotherapy to treat colorectal cancer liver metastases. En: Departmental News, Medical Services, Oncology, Clínica Universitaria de Navarra. **Tuesday, 14 December 2010.**
- Palucka K, Ueno H, Fay J, Banchereau J. Dendritic cells and immunity against cancer. *J Intern Med.* 2011;269:64-73.
- Shashidharamurthy R, Bozeman E, Patel J, Kaur R, Meganathan J, Selvaraj P. Immunotherapeutic strategies for cancer treatment: A novel protein transfer approach for cancer vaccine development. *Med Res Rev.* doi: 10.1002/med.20237.

Las fórmulas más completas para la salud del bebé y la tranquilidad de las madres



Laboratorios Ordesa lleva más de 60 años investigando para conseguir las leches infantiles más completas, que garanticen una óptima nutrición del bebé según sus necesidades. Así las leches **Blemil plus forte** presentan en su composición ingredientes innovadores y exclusivos que favorecen el correcto crecimiento del bebé, así como su desarrollo inmunitario y digestivo:

Refuerzan la primera línea de defensas frente a infecciones:

- Proteínas séricas bioactivas:
 - Inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM
 - Lactoferrina

- α -Lactoalbúmina*

- Probióticos** (*B. infantis* y *L. rhamnosus*)

Aportan ingredientes esenciales para una correcta maduración y desarrollo de las estructuras cerebrales:

- AGPI-CL (ω -6 y ω -3)

- Taurina

- Carnitina

Favorecen el proceso de maduración gastrointestinal:

- Nucleótidos

- Prebióticos (galactooligosacáridos)

- 23% β -Palmitato

* Blemil plus 1 forte

** Blemil plus 2 forte



En farmacias



Investigamos para cuidar a los más grandes de la casa.