

01 DE ABRIL DE 2003

Nuevo tratamiento mejora vacuna contra el cáncer

Los primeros ensayos clínicos de un nuevo tipo de tratamiento contra el cáncer, que le quita el freno a las células inmunes, indican que esta metodología mejora los ataques contra los tumores y al mismo tiempo evita el daño del tejido normal del cuerpo.

Los resultados de los ensayos clínicos de fase I de la terapia de bloqueo del antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico fueron publicados en Internet, el 1 de abril de 2003, en la Edición Avanzada de *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Entre los investigadores involucrados en el estudio se encontraban James Allison, investigador del Instituto Médico Howard Hughes, de la Universidad de California, en Berkeley, Glenn Dranoff, Steven Hodi y sus colegas del Instituto para el Cáncer Dana-Farber (DFCI, por sus siglas en inglés), del Hospital Brigham and Womens, Hospital General de Massachusetts y Facultad de Medicina de Harvard.

"Lo bueno de este tratamiento es que los anticuerpos por sí mismos son benignos. Después de que se eliminan del sistema, la regulación inmunitaria vuelve a ser normal."

— James P. Allison

Durante la última década, la investigación básica realizada en el laboratorio de Allison y en otros laboratorios ha demostrado que la molécula de regulación inmunitaria, antígeno 4 citotóxico asociado al linfocito T (CTLA-4, por sus siglas en inglés), inhibe a las células T activadas del sistema inmune, y evita que ataquen a los tejidos normales del cuerpo. En estudios realizados con ratones, Allison y sus colegas identificaron un anticuerpo que bloquea al CTLA-4 y mostraron que mejora la actividad contra el cáncer de ciertas vacunas anticancerígenas. Su investigación demostró que el bloqueo del CTLA-4 mantiene la respuesta de las células T que las vacunas inducen para atacar el cáncer.

El éxito de los experimentos con ratones hizo que los investigadores comenzaran estudios clínicos iniciales para probar si podían obtener el mismo tipo de respuesta en seres humanos. El ensayo clínico de fase I cuyo objetivo

era principalmente establecer la seguridad del tratamiento incluyó a nueve pacientes con cánceres avanzados, los cuales habían recibido previamente vacunas contra el cáncer.

Tres de los pacientes con melanoma metastático y dos con cáncer ovárico habían recibido una vacuna producida mediante la extracción de sus propias células cancerígenas. Las células cancerígenas fueron manipuladas de forma que produjeran la molécula de estimulación inmunitaria, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés), y los pacientes fueron vacunados con esas células. Esta vacuna fue desarrollada por Dranoff y sus colegas en DFCI. Otros cuatro pacientes con melanoma metastático habían recibido distintas vacunas que se basaban en antígenos estimulantes del sistema inmune que eran específicos para los melanomas.

Aunque ninguno de los cinco pacientes tratados con la vacuna GM-CSF había respondido totalmente a esa vacuna, los investigadores encontraron evidencias claras de que el anticuerpo anti CTLA-4 mejoraba el ataque del sistema inmune contra los tumores. Sin embargo, el tratamiento con los anticuerpos no mejoró la eliminación del tumor en los cuatro pacientes con melanomas tratados con antígenos de melanoma.

El Dr. Dranoff observó un sarpullido en la piel, el cual es signo de una reacción positiva, en los pacientes con melanomas que respondieron al tratamiento con anti-CTLA-4, dijo Allison. Tales sarpullidos indicaban que las células T estaban atacando a los melanocitos normales de la piel, lo que se considera un signo de buen pronóstico para las personas con melanomas. Indica que el melanoma está siendo atacado. Y a pesar de que el tamaño del tumor no disminuyó necesariamente de forma inmediata en estos pacientes, los estudios patológicos mostraron claramente que las células tumorales eran eliminadas y substituidas por estas células T inflamatorias. Según Allison, los pacientes con cáncer ovárico presentaron un aumento en la circulación sanguínea de una molécula marcadora que indicaba que las células cancerígenas estaban siendo eliminadas.

Allison dijo que se están realizando otros ensayos clínicos del anticuerpo anti CTLA-4 y que los primeros resultados de todos los ensayos le hacen pensar que el tratamiento resultará ser de gran utilidad. En mi opinión, lo más interesante es que no hay motivo para que este enfoque de terapia tumoral esté limitado a un tipo particular de cáncer, dijo. Sin embargo, hasta que tengamos más experiencia con el tratamiento, debemos tener un cuidado extremo antes de extender el bloqueo con el CTLA-4 obtenido de cánceres que surgen en tejidos que no son absolutamente esenciales.

Según Allison, el bloqueo con el CTLA-4 podría mejorar la inmunorrespuesta contra el cáncer para ayudar a los distintos tipos de terapias. Tenemos datos preliminares que indican que el tratamiento no sólo se puede sinergizar con inmunoterapia, sino también con radiación y quimioterapia, dijo. Bajo circunstancias en las cuales estos tratamientos también activan al sistema inmune, la terapia anti CTLA-4 podría intensificar esas terapias.

Allison enfatizó que los anticuerpos anti CTLA-4 sólo estimulan el sistema inmune durante un breve lapso del tratamiento. Lo bueno de este tratamiento es que los anticuerpos por sí mismos son benignos. Después de que se eliminan del sistema, la regulación inmunitaria vuelve a ser normal, y dejan al paciente con una población amplificada de células T antitumorales.