



Inmunoterapia en oncología veterinaria

La inmunoterapia se define como una forma de terapia biológica que utiliza sustancias para activar o inhibir el sistema inmunitario (término preferido académicamente) para ayudar al cuerpo a erradicar el cáncer. El sistema inmunitario puede específicamente tener como blanco a las células malignas o al microambiente tumoral, minimizando el daño a los tejidos normales, además, las células del sistema inmunitario pueden alcanzar sitios anatómicos quirúrgicamente inaccesibles. Además, al llegarse a establecer una memoria inmunológica, esta puede dar respuestas clínicas de larga duración.

Modalidades de tratamiento tanto pasivas y activas se han utilizado para generar respuestas inmunitarias anti-tumoral. La inmunoterapia pasiva implica la administración de agentes biológicos, tales como anticuerpos monoclonales o células inmunitarias adaptativas específicas de antígeno. La inmunoterapia activa busca causar una respuesta anti-tumoral del propio sistema inmunitario del paciente, generalmente por medio de la vacunación. La inmunoterapia activa tiene una memoria inmunitaria. Una respuesta inmunitaria adaptativa anti-tumoral que sea efectiva, requiere del procesamiento y presentación de antígenos asociados a tumores (TAA) por células presentadoras de antígeno a las células T, seguido por la activación y proliferación de las células T. El principal obstáculo en oponerse a esta respuesta es la tolerancia inmunológica; las células del cáncer pueden presentar muy pocos TAA reconocibles a las células T. Además, el microambiente tumoral evoluciona para crear una barrera altamente inmunosupresora que limita la eficacia de una respuesta inmunitaria contra la neoplasia. Por lo tanto, una inmunoterapia exitosa debe de tratar de evitar o disminuir la tolerancia inmune para así poder restablecer la inmunidad anti-tumoral. Tanto la inmunoterapia pasiva como la activa pueden ser específicas o no específicas, por lo que la inmunoterapia incluye varias estrategias para el control del cáncer como lo son la activación inmunitaria no específica utilizando modificadores de respuesta biológica (la administración de bacterias atenuadas como bacillus Calmette-Guerin (BCG), virus oncolíticos, componentes celulares bacterianos y superantígenos), terapia no específica utilizando citoquinas (interleucinas (IL-2, IL-12, IL-15) e interferones), inmunoterapia específica (vacunas tumorales), anticuerpos monoclonales, y la transferencia adoptiva de células T. Actualmente, en medicina veterinaria se está llevando a cabo investigación en todas estas estrategias en distintos tipos de neoplasias. Dentro de las estrategias de inmunoterapia que actualmente han tenido mayor desarrollo son la administración de anticuerpos monoclonales y la vacunación antitumoral.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos son proteínas producidas por el sistema inmunitario que se unen a su antígeno específico en la superficie celular. En la fisiología normal, son utilizados para combatir patógenos y cada anticuerpo es específico para una o unas pocas proteínas. Los anticuerpos monoclonales (mAb, por sus siglas en inglés), son anticuerpos idénticos porque son producidos por un solo tipo de célula del sistema inmunitario, es decir, todos los clones proceden de una sola célula madre. Es posible producir anticuerpos monoclonales que se unen específicamente con cualquier molécula con carácter antigénico. Los anticuerpos monoclonales que se unen con los antígenos del cáncer son los que se usan en las inmunoterapias de anticuerpos. Estos usualmente reconocen receptores celulares de membrana como por ejemplo el CD20, un receptor de membrana de los linfocitos B. Tres clases principales de mAbs están actualmente en uso: (1) mAbs que se unen directamente a las células malignas y una vez unidos al antígeno de la célula, los anticuerpos pueden inducir una respuesta inmunitaria conocida como citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por

Los anticuerpos son proteínas producidas por el sistema inmunitario que se unen a su antígeno específico en la superficie celular

células (ADCC, por sus siglas en inglés), pueden activar el sistema de complemento (citotoxicidad dependiente del complemento; CDC) o activar la fagocitosis de la célula neoplásica, todo esto llevando finalmente a la muerte celular; (2) mAbs que actúan para evitar que un receptor interactúe con su ligando, bloqueando así las vías de señalización que permiten el desarrollo y crecimiento de las células neoplásicas y (3) mAbs, denominados inhibidores de punto de control inmune, que actúan para modular directamente la actividad de las células inmunitarias adaptativas anti-tumor, previniendo la atenuación de la respuesta de las células T, permitiendo la activación de las células T para matar a las células neoplásicas. Además de sus efectos primarios, mAbs median una respuesta inmunitaria anti-tumoral a través de la interacción de la porción Fc del anticuerpo con el correspondiente receptor en las células efectoras inmunes. Esta interacción desencadena la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC), fagocitosis y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), pudiendo conducir a la presentación del antígeno y la generación de una respuesta inmune adaptativa. En la actualidad, el desarrollo de anticuerpos monoclonales en medicina veterinaria se está llevando a cabo, como es el caso del anticuerpo anti-CD20 para el tratamiento de linfoma de células B en perros y el anticuerpo anti-CD52 para el tratamiento de linfoma de células T en el perro. En los Estados Unidos, la comercialización de estos productos está siendo ya realizada (Aratana Therapeutics), sin embargo, estudios recientes sugieren que los productos elaborados con la primera generación de anticuerpos mononucleares (Anti-CD20 y Anti-CD52) no son tan específicos hacia los blancos como se esperaba, y por lo tanto no han demostrado una eficacia como especulada. Aparentemente, Aratana Therapeutics está llevando a cabo el desarrollo de una segunda generación de anticuerpos monoclonales.

Vacunación terapéutica antitumoral

Las vacunas terapéuticas antitumorales incluyen una variedad de enfoques para inducir la activación inmune, incluyendo la inyección de células enteras o lisadas de células neoplásicas, antígenos peptídicos, ADN plasmídico, utilizando vectores virales o células dendríticas activadas con antígenos asociados al tumor (TAAs). La inmunización antitumoral se basa en la presencia de TAAs que se puede ser presentado eficazmente y ser reconocido por las células T citotóxicas y células B productoras de anticuerpos. El éxito de una vacuna contra el cáncer se basa en su capacidad para superar la tolerancia de las células T hacia estos antígenos con el fin de inducir una respuesta inmunitaria eficaz y durable.

La primera vacuna terapéutica antitumoral en ser aprobada para cualquier especie fue la vacuna de ADN xenogénico, Oncept (Me-

rial) para uso en el melanoma oral en perros. La inserción de ADN plásmido codifica y causa la producción de tirosinasa humana después de ser aplicada. La tirosinasa es una glicoproteína intracelular que es esencial para la síntesis de melanina y su expresión es detectada en aproximadamente 80% de los casos de melanoma canino. La proteína tirosinasa humana es 85% homóloga a la tirosinasa canina; por lo que teóricamente, esta diferencia es suficiente para romper la tolerancia inmunitaria, pero sin dejar de ser suficientemente similar para establecer una respuesta inmunitaria contra el melanoma canino. La aprobación condicional tuvo como base en un estudio con 9 perros con la etapa II a IV melanoma maligno oral donde se demostró su seguridad, pero también se observó un aumento de dos a cuatro veces en los anticuerpos-tirosinasa específica en tres de los nueve perros, y esta respuesta de anticuerpos se asoció con el control del tumor prolongado. La aprobación completa fue obtenida a partir de un estudio posterior en el que la vacuna fue administrada a 58 perros con la etapa II-III de melanoma oral, pero que habían obtenido un control local adecuado de la enfermedad después de la cirugía y/o radioterapia. Los datos fueron comparados con controles históricos (lo cual tiene una baja o nula validez estadística) a partir de dos estudios clínicos anteriores en los que los perros habían sido tratados únicamente con cirugía y/o radioterapia. No se alcanzó el tiempo medio de supervivencia de los perros vacunados por el final del estudio; sin embargo, el percentil 25 de los perros vacunados fue de 464 días, en comparación con 156 días para el control histórico, lo que llevó a los autores a la conclusión de que el tiempo de supervivencia fue significativamente mejor para los perros que recibieron la vacuna Oncept. Sin embargo, la eficacia de Oncept es muy controversial. En un estudio retrospectivo donde se examinó la eficacia del tratamiento adyuvante con Oncept en perros con melanoma oral en etapa I a III después del control local adecuado de la enfermedad no se encontró diferencia en la mediana del tiempo de progresión, en la mediana del tiempo de supervivencia, ni en el intervalo libre de enfermedad entre los 22 perros que recibieron la vacuna Oncept y los 23 perros de control, lo que llevó a la conclusión de que la vacuna Oncept no proporciona un beneficio terapéutico. Otros estudios retrospectivos tampoco han encontrado un beneficio terapéutico de la vacuna de mel-



Las vacunas terapéuticas antitumorales incluyen una variedad de enfoques para inducir la activación inmune

na. Debido a los datos contradictorios, se necesita realizar un ensayo clínico prospectivo, de manera ciega, con placebo como control, aleatorizado y con suficiente poder estadístico, para obtener conclusiones adecuadas sobre la eficacia de la vacuna para melanoma canino Oncept. Otra vacuna antitumoral que ha sido evaluada en ensayos clínicos en perros que codifica una forma catalíticamente inactiva de la transcriptasa inversa de la telomerasa canina (dTERT). TERT es la proteína catalítica del componente de la telomerasa, una enzima que es sobreexpresada en la mayoría de los tipos de tumores para conferir la inmortalidad a las células del cáncer. Como esta proteína se expresa en niveles muy bajos en células normales, es un blanco adecuado para la inmunoterapia. El primer estudio clínico de fase I para establecer la seguridad de esta terapia, demostró un aumento de la supervivencia de los perros tratados con la vacuna en comparación a controles históricos (98 semanas frente a 37 semanas, respectivamente). En un ensayo clínico posterior, prospectivo, la vacunación no demostró aumentar el tiempo de la mediana del tiempo de progresión, sin embargo sí mejoró significativamente la supervivencia en comparación con los perros tratados solamente con quimioterapia sola (76 semanas frente a 29 semanas, respectivamente). Recientemente una vacuna antitumoral para el tratamiento de perros con linfoma de células B también se encuentra disponible (vacuna para linfoma de Merial). Esta vacuna tiene como blanco al receptor de membrana CD20 de los linfocitos B. Sin embargo, hasta el momento, no hay estudios que comprueben su eficacia. Este producto fue aprobado en un ensayo clínico de fase I en 9 perros

noma. Debido a los datos contradictorios, se necesita realizar un ensayo clínico prospectivo, de manera ciega, con placebo como control, aleatorizado y con suficiente poder estadístico, para obtener conclusiones adecuadas sobre la eficacia de

la vacuna para melanoma canino Oncept. Otra vacuna antitumoral que ha sido evaluada en ensayos clínicos en perros que codifica una forma catalíticamente inactiva de la transcriptasa inversa de la telomerasa canina (dTERT). TERT es la proteína catalítica del componente de la telomerasa, una enzima que es sobreexpresada en la mayoría de los tipos de tumores para conferir la inmortalidad a las células del cáncer. Como esta proteína se expresa en niveles muy bajos en células normales, es un blanco adecuado para la inmunoterapia. El primer estudio clínico de fase I para establecer la seguridad de esta terapia, demostró un aumento de la supervivencia de los perros tratados con la vacuna en comparación a controles históricos (98 semanas frente a 37 semanas, respectivamente). En un ensayo clínico posterior, prospectivo, la vacunación no demostró aumentar el tiempo de la mediana del tiempo de progresión, sin embargo sí mejoró significativamente la supervivencia en comparación con los perros tratados solamente con quimioterapia sola (76 semanas frente a 29 semanas, respectivamente). Recientemente una vacuna antitumoral para el tratamiento de perros con linfoma de células B también se encuentra disponible (vacuna para linfoma de Merial). Esta vacuna tiene como blanco al receptor de membrana CD20 de los linfocitos B. Sin embargo, hasta el momento, no hay estudios que comprueben su eficacia. Este producto fue aprobado en un ensayo clínico de fase I en 9 perros

donde se demostró ser segura ya que no se observaron efectos adversos clínicamente significativos. Aparentemente, ensayos clínicos para demostrar su eficacia están siendo realizados. Otras vacunas antitumorales han sido investigados para su uso en perros, gatos y caballos con cáncer. La mayoría de estos ensayos clínicos de fase I no han demostrado efectos adversos significativos y en algunos casos se ha observado una expectativa razonable de eficacia, por lo que ensayos clínicos para demostrar su eficacia están o estarán realizándose.

Inmunoterapia no específica

Otro producto inmunoterapéutico actualmente disponible en oncología veterinaria es Oncept IL-2 (Merial), indicado en combinación con cirugía y radioterapia en gatos con fibrosarcomas asociados al sitio de inyección, con tumores de 2 a 5 cm de diámetro y que no tengan evidencia de metástasis a nódulos linfáticos o pulmonar, para reducir el riesgo de reincidencia y para aumentar el tiempo libre de enfermedad (recurrencia local o desarrollo de metástasis). La cepa vacunal vCP1338 es un virus canarypox recombinante que expresa interleucina-2 felina (IL-2). El virus expresa el gen IL-2 en el lugar de inoculación, pero éste no se replica en el gato. Oncept IL-2 es inyectado en el lecho tumoral, disponiendo una dosis baja de interleucina-2 felina *in situ*, estimulando la inmunidad antitumoral sin causar una toxicidad, que es asociada al tratamiento sistémico con IL-2. Aunque se desconocen los mecanismos específicos por los que la estimulación inmunitaria induce actividad antitumoral, en un estudio clínico (D. Jas, et al.), 71 gatos con fibrosarcoma sin evidencia de metástasis, con excisión

quirúrgica completa o incompleta y además tratados con braquiterapia adyuvante (iridio radioactivo), fueron incluidos de manera aleatoria, en tres grupos: grupo control (23 gatos), Oncept IL-2 en dosis baja (25 gatos) y Oncept IL-2 en dosis alta (23 gatos). A pesar de que no se encontró una diferencia estadística significativa en la tasa de recurrencia local o desarrollo de metástasis a un año y a dos años después del tratamiento, entre los gatos tratados y no tratados con Oncept IL-2, los gatos tratados con Oncept IL-2 presentaron un periodo libre de enfermedad a un año de >365 días en comparación de 287 días del grupo control ($P=0.048$) y a dos años de > 730 días en gatos tratados en comparación de 287 días del grupo control ($P=0.046$). Lo que sugiere que el tratamiento con Oncept IL-2 reduce el riesgo de recurrencia en aproximadamente un 56% después de 1 año y un 65% después de 2 años. Sin embargo otros estudios con mayor poder estadístico y tratados con modalidad estandarizada de tratamiento necesitan ser realizados para confirmar y sostener las conclusiones de este estudio.

Conclusión

Como conclusión, debido al alto grado de variabilidad en las respuestas de los pacientes con cáncer a la inmunoterapia, es necesario que estudios prospectivos, con un grupo control, aleatorios, y con poder estadístico adecuado, deban de realizarse para demostrar la eficacia clínica del inmunoterapéutico en cuestión, antes de su aprobación para su uso clínico. 🐾

Por Francisco Álvarez Berger
MVZ, MSc, DACVIM (Oncología Veterinaria)