

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER.

Luis Gallego., Diego Davila.

(II Semestre de Medicina)

Este trabajo se basa en las investigaciones realizadas en el campo de la inmunoterapia y sus distintas aplicaciones en el campo de la medicina.

Empezaremos haciendo un breve comentario acerca de la elaboración de las inmunotoxinas para luego pasar a examinar los beneficios de estas en el tratamiento de melanomas, adenomas, mielomas, linfomas, etc.

Clásicamente la inmunoterapia por inmunización pasiva, es el uso del suero o globulina gamma para tratar o evitar enfermedades infecciosas transfiriendo a un huésped anticuerpos producidos anteriormente en otro.

El éxito de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer radica en que es necesario eliminar la gran masa tumoral mediante métodos quirúrgicos ya que no se puede esperar que el sistema inmunitario deshaga de este.

La adición de terapia genica y otras inmunoterapias a los tratamientos tradicionales del cáncer, pueden ofrecer nuevas esperanzas para pacientes que no pueden ser ayudados por las terapias tradicionales. A pesar de que la cirugía, radiación y quimioterapia usadas aisladamente o en conjunto, son tratamientos efectivos para casi la mitad de la población afectada por algún tipo de cáncer

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia se puede utilizar como un arma adicional al tratamiento del cáncer porque, al igual que la quimioterapia puede atacar células cancerígenas que se han diseminado a distintas partes del cuerpo. Sin embargo, como el sistema inmune normalmente ataca células enfermas e ignora las sanas, la inmunoterapia puede ser diseñada para ser aún más específica que la quimioterapia, la cual mata células en división indiscriminadamente.

Las inmunotoxinas son anticuerpos monoclonales unidos a polipeptidos tóxicos. Estas son desarrolladas para el tratamiento clínico contra el cáncer. Antes de utilizar inmunotoxinas in vivo, su eficacia debe ser evaluada in vitro.

Las inmunotoxinas se pueden enviar selectivamente a un epítopo deseado. Un ejemplo de esto es el exterminio selectivo de linfocitos T los cuales poseen el epítopo Beta V en su receptor. Estudiadas dos líneas celulares leucemia de manera que un inmunoc conjugado (sintetizado utilizando anti-CD3) se dirija en contra del invariable epítopo épsilon y mate a todas las células T debido a la expresión única correspondiente a la inmunotoxina en el complejo del receptor de las células T.

Nuevas técnicas se están desarrollando diariamente entre ellas se encuentran: la terapia de transferencia de células, la cual "educa" células del sistema inmune que han sido removidas del paciente para adoptar presentaciones que luego las llevan a eliminar las células cancerígenas del paciente al ser reinyectadas.

Este proceso de educación consiste, como se mencionó antes, en recombinar el ADN de las células en un laboratorio con un gen capaz de producir una potente toxina antitumoral: Factor de Necrosis Tumoral (TNF).

Las células que eliminan el cáncer removidas del tumor del paciente son Linfocitos Tumorales Infiltrados, o TIL, que han emigrado de otras partes del cuerpo al sitio del tumor. Estas células invaden el tumor y pueden tener la habilidad de reconocer y destruir los tejidos del tumor que se han diseminado a distintas partes del cuerpo. El TNF es una proteína producida por el cuerpo en el transcurso de infecciones bacterianas. La acción de el TNF es cortar el riego sanguíneo en la región afectada.

Usando las TIL para atacar el tumor y llevando el gen TNF hasta este sitio, los científicos esperan maximizar el beneficio del gen y también minimizar la toxicidad potencial que podría resultar si el TNF se distribuyera por todo el cuerpo.

Gran parte de la educación de las TIL consiste en el reconocimiento de células tumorales lo que se ha hecho posible gracias al aumento de la expresión de determinantes antígenicos en la superficie de estas células. Un ejemplo claro de este caso es el receptor ErbB-2 el cual sufre una sobreproducción en un gran porcentaje de adenocarcinomas que se desarrollan en el seno, ovario, pulmón y estómago. Comparado con las células normales, la expresión del tumor enriquecida y su fácil acceso hacen de este receptor un blanco sencillo para la terapia tumoral.

Un gen que expresa la molécula de anticuerpo de cadena simple (ScFv), tiene especificidad por el dominio extracelular de ErbB-2, este fue construido mediante la unión de cDNAs codificando las variables de la cadena ligera y pesada del anticuerpo monoclonal (mAb) FRP5, facilitando así la labor de las TIL.

El primer sitio de enfermedad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (ALL) es la médula ósea y es frecuentemente involucrada en pacientes con linfoma no Hodgkin (NHL). El tratamiento clínico a seguir es el trasplante de médula, este no es completamente exitoso ya que permanecen células malignas. Se realizó un estudio en el cual se empleó la inmunotoxina bloqueador de ricina anti-B4 (anti-B4-bR) para eliminar los restos de células ALL y de NHL de la médula ósea. El anti-B4-bR se pegó al antígeno CD-19 el cual es específico para el linaje B. Cuando esta se utilizó en altas concentraciones mostró toxicidad no específica para los precursores hematopoyéticos. En conclusión una sola y corta exposición es capaz de inducir altos niveles de depleción de leucemia y células linfoblásticas CD-19+ sin una toxicidad significativa para células progenitoras medulares. Como

resultado anti-B4-rB ofrece un interesante acercamiento a la eliminación de células malignas de linaje B antes del trasplante medular.

CONCLUSIONES

1. Un adecuado uso de estas técnicas puede capacitar a los científicos para eliminar células cancerígenas que no fueron destruidas por la cirugía, siendo esta última la mejor para remover masas.
2. Varios casos de múltiple mieloma son detectados al año y son muchos los que mueren a causa de esta enfermedad que hasta el momento no ha tenido cura con los regímenes quimioterapéuticos. Por lo cual es necesario desarrollar nuevas formas de tratamiento para esta fatal enfermedad. Por lo cual se han empezado a evaluar formas de tratamiento como interferones, anticuerpos monoclonales con interleucina 6, trasplantes de médula ósea purificadas con anticuerpos monoclonales y también con inmunotoxinas anti-mieloma que junto con las terapias celulares in vivo están siendo manipuladas para poder ser administradas en humanos.

En especial de las IL-6 y el anti-CD54 han mostrado prometedores resultados, mientras que la proteína antagonista IL-6 y el anticuerpo monoclonal anti-GP130 inhiben el crecimiento de las líneas celulares de los mielomas in vitro.