



Inmunología

www.elsevier.es/inmunologia



Revisión

Células dendríticas II: utilización clínica en vacunación antitumoral

Manuel Sureda*, M. Begoña Vázquez y Joseba Rebollo

Plataforma de Oncología, USP Hospital San Jaime, Torrevieja, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de mayo de 2011

Aceptado el 21 de octubre de 2011

On-line el 17 de enero de 2012

Palabras clave:

Inmunoterapia

Células dendríticas

Carcinoma de próstata

Sipuleucel-T

Keywords:

Immunotherapy

Dendritic cells

Prostate cancer

Sipuleucel-T

R E S U M E N

La inmunoterapia contra el cáncer busca obtener un beneficio terapéutico a través de la movilización del sistema inmune. Puede hacerse de forma activa, mediante vacunación.

Las células dendríticas (CD) ejercen un papel central en la respuesta inmune. El tipo de respuesta inmune generada depende de la regulación ejercida por las CD. La generación de CD ex vivo y la carga de las mismas con antígeno ha permitido utilizarlas con éxito en la vacunación para mejorar la inmunidad de pacientes con cáncer e infección crónica por HIV, dando así la prueba preliminar de la validez de las vacunas con CD. Nueve preparados para vacunación antitumoral en pacientes han alcanzado los estudios fase III. De ellos, únicamente el sipuleucel-T, para tratamiento del carcinoma de próstata diseminado independiente de andrógenos que utiliza CD, ha recibido la aprobación preliminar de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos.

© 2011 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

DENDRITIC CELLS II: Clinical use for antitumor vaccination

A B S T R A C T

Cancer immunotherapy seeks to mobilize the patient's immune system for therapeutic benefit. It can be active, as in vaccination. Dendritic cells play a central role in immune response. The type of immune response obtained depends on the regulation by the DC. Ex vivo generated and antigen-loaded DC have been used as vaccines to improve immunity in patients with cancer and chronic HIV infection, thus providing a "proof-of-principle" that DC vaccines can work. Nine preparations for antitumoral vaccination in patients have achieved phase III studies. Between them, only sipuleucel-T, for the treatment of metastatic hormone refractory prostate cancer, using DC, has received a preliminary approval of the FDA of the United States.

© 2011 Sociedad Española de Inmunología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuel.sureda@usphospitales.com (M. Sureda).

0213-9626/\$ – see front matter © 2011 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.inmuno.2011.10.002

Introducción

La inmunoterapia contra el cáncer busca obtener un beneficio terapéutico a través de la movilización del sistema inmune. Puede ser pasiva mediante la transferencia al paciente de células citotóxicas activadas como los *tumor infiltrating lymphocytes* (TIL) o las *lymphokine-activated killer* (LAK) o de anticuerpos, o activa mediante vacunación¹.

Desde las observaciones de Cohn y Steinman y Steinman et al, se conoce el papel central de las células dendríticas (CD) en la respuesta inmune^{2,3}. Las CD maduras presentan una morfología característica, definida por la presencia de numerosos procesos membranosos que pueden tomar la forma de dendritas, pseudópodos o velos. Contienen altas concentraciones de estructuras intracelulares relacionadas con el procesamiento de antígenos, como endosomas, lisosomas o los gránulos de Birbeck de las células de Langerhans de la epidermis. Están presentes en tejidos y órganos linfoides y no linfoides, así como circulantes en linfa aferente y sangre periférica. Reciben diferentes nombres según la ubicación, pero guardan características y funciones similares entre sí.

Los diferentes tipos de CD y sus correspondientes aspectos morfológicos y funcionales básicos se han descrito ampliamente en la primera parte de esta revisión.

Algunas observaciones sugieren que las CD pueden eliminar directamente células tumorales⁴. Por otro lado, constituyen las células presentadoras de antígenos más potentes que se conocen, superando a los macrófagos o los linfocitos B. Pueden activar linfocitos T citotóxicos o inducir la estimulación de linfocitos T reguladores, dependiendo así el tipo de respuesta inmune generada del control de las CD. Además de su papel central en la activación de los linfocitos T, las CD interactúan directamente con células NK, células NKT y linfocitos B.

A pesar de que la aparición clínica del cáncer se asocia habitualmente con condiciones del medio que dificultan la activación de CD, hay estudios que sugieren que pacientes con cantidades elevadas de CD en su tumor viven más que los que tienen cantidades escasas de las mismas⁵.

Las estrategias necesarias en inmunoterapia han de limitar la generación o la función supresora de los linfocitos T reguladores, evitando la aparición de tolerancia, y favorecer el desarrollo de CD4+ *helper* y T citotóxicos¹, promoviendo la reactividad inmune antitumoral.

La capacidad de las CD para generar respuestas antitumorales *in vivo* ha sido documentada en modelos animales y en estudios clínicos humanos¹. Además en los últimos años, diferentes trabajos han establecido una clara relación entre la efectividad de la radioterapia o determinados citostáticos y su capacidad para desencadenar respuestas antitumorales mediadas por el sistema inmune del paciente e inducidas a través de sus CD⁵⁻⁸. Se han estudiado y definido algunos de los mecanismos moleculares instaurados en el proceso de daño celular, críticos para la adecuada activación de la respuesta, como la exposición de calreticulina, *heat shock protein* 90 (HSP90), o *high-mobility group box 1 protein* (HMGB1)⁵.

Obtención y preparación de las CD

La mayoría de los estudios referidos en la literatura especializada implican el aislamiento de CD o sus precursores, seguido de la carga con antígenos tumorales y la posterior infusión de estas CD portadoras de antígenos.

En humanos se intentó inicialmente la obtención de precursores de CD de sangre periférica mediante centrifugación en gradiente de densidad, método poco útil por la baja frecuencia de los mismos (constituyen menos del 2% de las células mononucleares circulantes).

La introducción de la técnica de aféresis ha permitido mejorar notablemente el rendimiento del proceso, al obtenerse cifras elevadas de precursores que pueden ser manipulados y expandidos *ex vivo*. Si los precursores obtenidos son monocitos se seleccionan por inmunoselección, elutriación o adherencia, diferenciándose posteriormente en presencia de factor estimulador de colonias de linfocitos y macrófagos (GM-CSF) e interleuquina 4 (IL4).

Para la obtención de células CD34+, otra fuente de precursores, puede utilizarse la médula ósea o sangre de cordón umbilical. También pueden obtenerse mediante aféresis. En este caso cabe efectuar previamente una movilización de las mismas desde la médula ósea hacia sangre circulante con citoquinas como el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) para aumentar el rendimiento de la aféresis. Finalmente se cultivan con GM-CSF, factor de necrosis tumoral (TNF), IL 6, IL 1b y prostaglandina E2 independientemente del modo de obtención.

La exposición al antígeno puede hacerse siguiendo diferentes estrategias. La más frecuente es la incubación de las CD con péptidos derivados de proteínas tumorales restringidos por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y con epítomos definidos para la estimulación de linfocitos T, principalmente CD8+. Se han utilizado para ello péptidos derivados de antígenos tumorales como MART-1, MAGE-1, gp100, CEA, PSMA o HER-2/neu⁹⁻¹¹. Esta metodología se basa en algoritmos predictivos que identifican péptidos con alta afinidad por la molécula de antígeno leucocitario humano (HLA), más comúnmente con los alelos HLA*A0201. Tiene las ventajas de evitar procesos autoinmunes y el no requerimiento de células o tejido tumoral. Sus principales inconvenientes son la necesidad de conocer los epítomos tumorales y la posibilidad de aplicarla únicamente a los pacientes cuyo HLA sea el adecuado. Para evitar los mecanismos de escape tumoral, es frecuente el uso de varios péptidos simultáneamente, en lugar de un único péptido.

En caso de que el epítomo no esté definido, se puede utilizar la proteína tumoral completa. De esta forma se evita la restricción por un HLA concreto. Se han utilizado diferentes métodos para introducir las proteínas solubles en interior de las CD, como microinyección¹², fusión mediada por liposomas¹³, electroporación¹⁴, o a través de su unión a otras moléculas que faciliten su transporte, como pueden ser fragmentos de receptor de la porción Fc de las inmunoglobulinas¹⁵, toxinas bacterianas¹⁶ o proteínas víricas¹⁷.

Con el objeto de intentar inducir una respuesta dirigida contra el mayor número de antígenos tumorales posibles, se han desarrollado estrategias en las que se cargan las CD con

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3358218>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3358218>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)