

# IMMUNOTERÀPIA GÈNICA CONTRA EL CÀNCER MITJANÇANT CITOQUINES Silvia Carrión Puig

## INTRODUCCIÓ

### 1. Càncer

El càncer és el creixement incontrolat de cèl·lules anormals o malignes en un procés de passos successius.

L'eficàcia del tractament depèn de:

- Potència antitumoral
- Índex terapèutic entre cèl·lules normals i canceroses.

Necessitat de nous enfocaments terapèutics que ofereixin una més gran potència i selectivitat.

### 2. Teràpia gènica contra el càncer.

forma d'intervenció mèdica basada en la modificació del material genètic cel·lular

Es pot aplicar:

- In vivo
- Ex vivo

Dos elements bàsics:

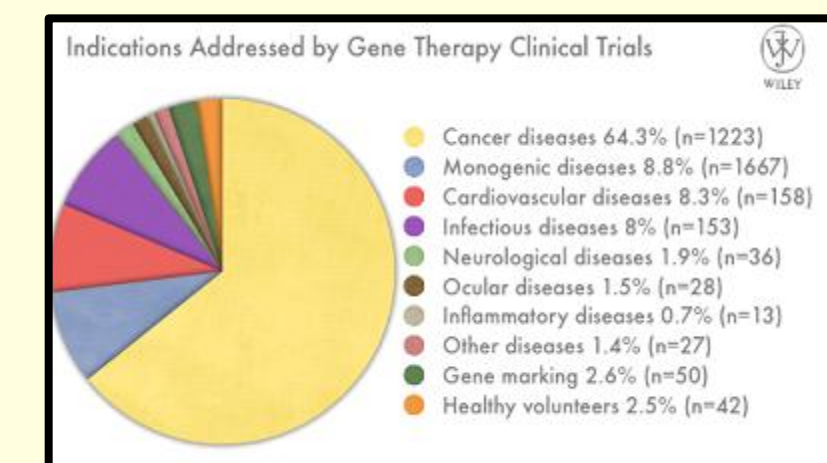
Gens terapèutics

Vectors

- No virals
- Virals

En el càncer, les cèl·lules no modificades continuen proliferant pel que l'objectiu de la teràpia és destruir

la cèl·lula tumoral mitjançant diferents tipus de transgens



### 3. Citoquines

Proteïnes que regulen i medien els processos d'immunitat, inflamació i hematopoiesis.

En la teràpia gènica contra el càncer es fan servir com a transgen per augmentar la immunitat cel·lular.

### 4. Immunoteràpia adaptativa mitjançant citoquines.

Modificació genètica de:

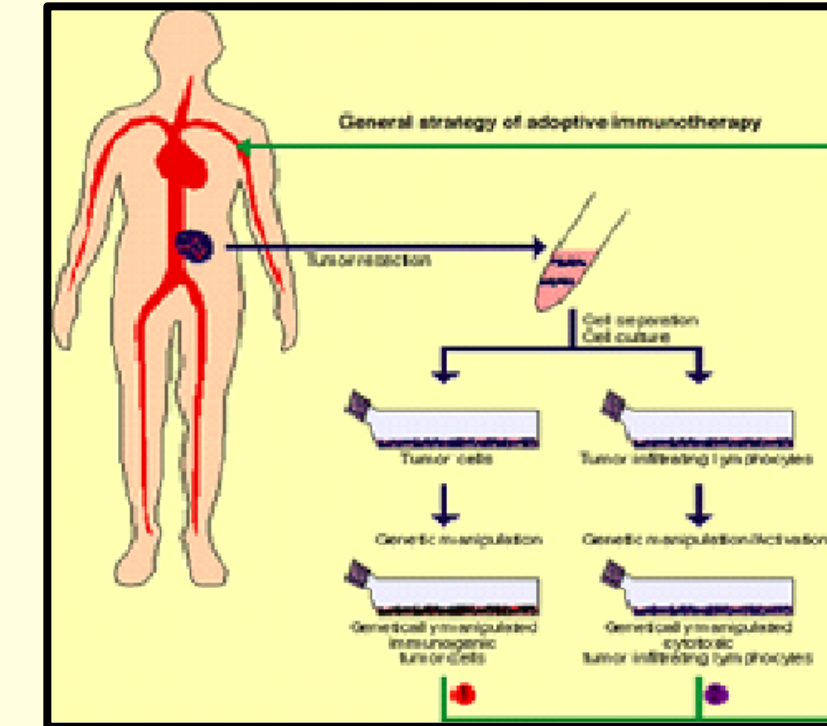
- TIL
- Cèl·lules tumorals

Es mesurarà l'efecte directe

de la immunització amb les

cèl·lules tumorals immunogèniques

avaluant l'impacte en el tumor.



## OBJECTIU

Analitzar i fer un seguiment dels assaigs preclínic i clínic que s'han portat a terme en el camp de la immunoteràpia contra el càncer mitjançant citoquines per tal de:

- Entendre el procés de la teràpia,
- Fer-se una idea de la seva evolució,
- Determinar les característiques i capacitats de les citoquines més rellevant
- Analitzar la importància de la teràpia i la seva projecció en el temps.

## METODOLOGIA

-Recull d'informació general sobre "teràpia gènica", "immunoteràpia", "citoquines", "vectors vírics" per construir una base sòlida.

-Anàlisi de tots els assaigs clínic portats a terme en la immunoteràpia contra el càncer utilitzant citoquines i selecció dels resultats obtinguts més importants. En general, tot i haver dirigit el treball en analitzar les publicacions que s'han fet dels diferents assaigs, s'ha tingut en compte qualsevol tipus de suport en el que hi havia informació útil.

-Posada en comú i raonament final.

## TNF

Estudis preclínic i tests de seguretat:

La transducció gènica mediada per retrovirus es pot fer servir de manera segura i obre la porta als posteriors intents d'introduir gens per millorar la potència terapèutica de TIL

En assaigs clínic (3 d'importants des del 1990):

Contra el melanoma:

- 10%de resposta parcial
- 10% resposta completa (remissió durant 2-38 mesos)

Lliurament de TNFα mitjançant un vector víric per induir apoptosi en les cèl·lules canceroses.

Cytokine	Primary Cell Source	Primary Target Cell	Biological Activity
TNF-α	Macrophages T cells	T cells B cells Endothelial cells Hypothalamus Liver	Co-stimulation Cell activation Inflammation Fever Acute phase reactant

Característiques principals de TNF

## IL-2

Estudis preclínic:

Estudi de la resposta immune in vivo generada per les línies tumorals immunodeprimides productores de resposta:

- La reacció immune induïda evita l'establiment d'un tumor per part de dosis altament tumorogèniques de cèl·lules tumorals no modificades coinjectades.
- Fenomen quantitatiu relacionat amb la quantitat d'IL-2 secretada per les cèl·lules tumorals.
- La secreció de IL-2 en el tumor dona un estat d'immunitat per cèl·lules T de llarga durada mesurada en termes de persistència d'activitat citotòxica específica.

En assaigs clínic (24 d'importants des de 1990):

Actualment és l'únic fàrmac aprovat per la FDA pel tractament del melanoma metastàtic i el carcinoma de cèl·lules renals.

-En melanoma avançat:

- 15-20% resposta parcial
- 5-7% resposta completa i duradora

-En carcinoma de cèl·lules renals:

- 25%resposta parcial
- 7%resposta completa i duradora (54-80 mesos)

-Activitat en limfoma i leucèmia no Hodkin

Cytokine	Primary Cell Source	Primary Target Cell	Biological Activity
IL-2	T cells NK cells	T cells NK cells B cells Monocytes	Cell growth/activation

Característiques principals d'IL-2

## Interferons

### INF

Assaigs clínic:

Única teràpia adjuvant aprovada per la FDA per a pacients amb melanoma d'alt risc en fase II o III.

- Disminució de recaïdes i millorament de la taxa de supervivència global (en un 27% mitjà d'augment de la supervivència al cap de 7 anys) en un primer moment.
- A llarg terme aquests beneficis disminueixen molt notablement

Controvèrsia sobre el benefici real de la teràpia i alta toxicitat associada

- 93% de resposta en el tractament de la tricoleucèmia
- Resposta del 5-10% però consistent en termes de supervivència en càncer de ronyó; pràctica estàndard per aquells pacients més afectats que no poden tolerar l'IL-2.

### INFγ

En assaigs preclínic:

- Els ratolins amb deleció d'INFγ o del seu receptor presenten un increment del risc d'aparició de tumors de manera espontània i/o químicament induïts en comparació als controls.
- En neuroblastoma murí es dona disminució considerable de la taxa de proliferació i a un increment de l'expressió de les molècules de superfície, de receptors funcionals de citoquines i de gens TAA.

En assaigs clínic (10 d'importants des de 1993):

- INF γ demostra citotòxic, una petita activitat anti-angiogènica i ser un regulador important de l'activitat anti-tumoral mediada per altres citoquines.

Cytokine	Primary Cell Source	Primary Target Cell	Biological Activity
INF-α	Plasmacytoid DC NK cells T cells B cells Macrophages Endothelial cells Osteoblasts	Macrophages NK cells	Anti-viral Enhances MHC expression

Característiques principals d'INFα

Cytokine	Primary Cell Source	Primary Target Cell	Biological Activity
INF-γ	T cells NK cells NKT cells	Monocytes Macrophages Endothelial Cells Tissue cells	Cell growth/activation Enhances MHC expression

Característiques principals d'INF-γ

## CM-CSF

En assaigs preclínic:

- 90% de protecció envers tumors posteriors.
- Activitat antitumoral en injectar CM-CSF directament en les lesions metastàtiques relacionada amb la seva capacitat d'activar macròfags i cèl·lules dendrítiques i del fet d'estar involucrats en la presentació d'antígens

En assaigs clínic (22 d'importants des de 1993):

- Prova d'una gran varietat d'estratègies immunoterapèutiques que donaven una evidència prometedora de seguretat i bioactivitat en els assaigs més inicials i van fracassar en arribar a fase III.
- Resultats prometedors en combinació amb altres immunomoduladors, com ara anticossos que bloquegen proteïnes checkpoint.

Cytokine	Primary Cell Source	Primary Target Cell	Biological Activity
GM-CSF	T cells Macrophages Endothelial cells Fibroblasts Mast cells	Bone marrow progenitor cells DC Macrophages NKT cells	Promotes antigen Presentation T cell homeostasis Hematopoietic cell growth factor

Característiques principals de GM-CSF

## CONCLUSIONS

- 1- La teràpia genètica ha sorgit com una eina poderosa per regular les funcions biològiques en teixits malalts amb aplicació en pràcticament tots els camps de la medicina.
- 2- Les citoquines són fonamentals per immunovigilància tumoral, tenen activitat terapèutica antitumoral en models murins i en el tractament clínic de diversos càncers humans i el seu estudi pot portar a tractaments eficaços.
- 3- En el tractament del càncer mitjançant citoquines i vectors virals, l'anterior prova preclínica intensiva en models animals ha garantit la seguretat i funcionalitat dels medicaments i ha permès l'inici dels assaigs clínic
- 4- Els tractaments amb INFα com a agent únic i IL-2 en altes dosis han estat aprovats en el tractament del melanoma i del carcinoma de cèl·lules renals. Altres membres de la família de les interleuquines són objecte d'intensa investigació per aplicacions antitumorals addicionals.

### Problemes:

- Taxes de resposta baixes que no solen augmentar al canviar cap aspecte del protocol.
- Toxicitat associada significativa, que en limita l'aplicació.
- La seva combinació no sempre fa augmentar la taxa de resposta positiva

### Projecció:

- Modificacions genètiques dels vectors per tal d'augmentar la secreció, augmentar l'activitat antitumoral o disminuir la toxicitat.
- Combinació amb teràpies immunomoduladores o de diferents citoquines que tinguin com a objectiu múltiples vies per amplificar la resposta antitumoral.
- Investigació de les propietats biològiques i immunològiques del pacient i del tumor, enteniment de les interaccions de les citoquines amb els inhibidors i els receptors per tal d'aconseguir una predicció personalitzada de la resposta del pacient.