

LETTER TO EDITOR / CARTA AL EDITOR

Inmunoterapia activa en cáncer de pulmón, nuevas opciones terapéuticas. Active immunotherapy in lung cancer, new therapeutic options.

Thelvia I Ramos.

DOI. 10.21931/RB/2018.03.03.2

El tratamiento con anticuerpos monoclonales (del inglés mAb) está siendo cada vez más utilizada como blanco terapéutico novedoso en la oncología clínica. Estos anticuerpos inhiben específicamente las vías de señalización en el crecimiento tumoral provocando una inducción de respuestas inmunológicas contra las células tumorales. Al combinar anticuerpos monoclonales, se pueden redirigir a diversas vías simultáneamente, lo que puede conducir a efectos aditivos o sinérgicos. Teóricamente, los anticuerpos son muy adecuados para su uso en terapia de combinación, debido a la toxicidad de superposición limitada y la falta de interacciones farmacocinéticas¹.

Los mAb son una modalidad terapéutica eficaz comprobada para la tumorigénesis humana. Varios mAb están aprobados para objetivos críticos en la señalización oncogénica dentro de los tumores y su microambiente lo que ha mejorado significativamente su efectividad. Los avances en cuanto al perfil de expresión génica, la proteómica, la secuenciación profunda y el descifrado de redes de señalización complejas han revelado nuevas dianas terapéuticas donde se han potencializado los mAb².

Existen evidencias de su eficacia en las diversas investigaciones clínicas sobre anticuerpos y sus derivados. Un progreso notable en la inmunología tumoral, incluye trabajos sobre vigilancia inmunológica, blancos antigénicos y puntos de control inmunológico. Una de las áreas terapéuticas más atractivas con el uso de los anticuerpos lo constituye la inmunoterapia inducida activamente, que incluye combinaciones de los mismos en vacunas que pueden inducir respuestas antitumorales, al aprovechar el poder estimulador y desencadenante de una respuesta sostenida del sistema inmunitario³. La inmunoterapia inducida activamente es uno de los campos más prometedores en la investigación del cáncer y se están estudiando numerosos enfoques para diseñar vacunas eficaces contra el cáncer⁴. Los objetivos finales de la terapia de vacuna es aprovechar la inducibilidad y especificidad inherentes del sistema inmune para producir memoria activa de larga duración, que a su vez produciría respuestas más rápidas y sólidas a la re-exposición.

Uno de los mAbs estudiados y con aplicaciones clínicas desde aproximadamente 20 años y que propone una inmunoterapia combinatoria, es el Racotumomab-alum o su forma comercial Vaxira[®], es una vacuna terapéutica para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Este producto contiene racotumomab adyuvado a hidróxido de aluminio y constituye una vacuna anti-idiotipo dirigida al gangliósido asociado al tumor NeuGcGM3⁵.

El Racotumomab-alum logra generar una respuesta inmune efectiva contra antígenos asociados a tumores al usar un anticuerpo monoclonal anti-idiotipo (mAb Ab2). El uso de Ab2 como vacuna es una consecuencia de la teoría de red idiótica de Jerne, que postula que, debido a la gran diversidad potencial de las regiones variables de las inmunoglobulinas, el repertorio idiotipo puede imitar el universo de epitopos propios y extraños⁶. Lo que indica que los anticuerpos anti-idiotípicos seleccionados adecuadamente, podrían actuar como sustitutos de antígenos asociados a tumores. Varios enfoques han

sido probados con el objetivo de estimular el sistema inmune para desarrollar una respuesta antitumoral efectiva, en este caso los gangliósidos, en particular NeuGcGM3, es un objetivo atractivo para la inmunoterapia del cáncer, ya que se sobre-expresan en las células tumorales, pero no en las células normales⁷. Un grupo de investigadores japoneses evidenciaron que los gangliósidos que contienen NeuGc se expresan en más del 90% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (de sus siglas en inglés Non-small cell lung cancer, NSCLC)⁸.

Uno de los tumores sólidos que más se ha trabajado, en busca de nuevas opciones terapéuticas es el cáncer de pulmón, el cual se considera el más común y la principal causa de muerte relacionada con neoplasias en todo el mundo. A pesar de la amplia investigación clínica en los últimos años, solo el 15,9% de los pacientes con cáncer de pulmón están vivos 5 años o más después del diagnóstico⁹. La doble quimioterapia basada en platino todavía se considera la mejor opción como tratamiento de primera línea y el tiempo medio de supervivencia global con estas combinaciones es de aproximadamente 8 a 11 meses¹⁰. Se han estudiado y propuesto diversos medicamentos de segunda línea como: docetaxel, pemetrexed y erlotinib, con tasas de respuesta del 7% - 15% y un tiempo de supervivencia medio de 5 - 8 meses¹¹. No obstante todavía hay poca orientación sobre la elección de los regímenes más adecuados para pacientes con diferentes características en la práctica clínica.

Hasta hace poco, la experiencia con la terapia de la vacuna en el cáncer de pulmón ha sido desalentadora; sin embargo, ha habido una serie de avances prometedores en la evolución del tratamiento sistémico individualizado para NSCLC avanzado y para el cáncer de pulmón de células pequeñas¹². El desarrollo de los agentes anticancerosos, especialmente la proliferación de agentes antitumorales dirigidos a moléculas, ha prolongado la sobrevida libre de progresión y la sobrevida general, variables principales de los estudios clínicos para demostrar la eficacia de las nuevas propuestas¹³.

En este número de la revista Bionatura se propone un artículo "Evaluación del Racotumomab para el tratamiento del cáncer de pulmón: meta-análisis de ensayos controlados del CIM", el cual presenta una opción terapéutica novedosa para NSCLC, mostrando una acertada evidencia clínica.

La vacuna está compuesta por un anticuerpo monoclonal de origen murino de isotipo IGI contra el AcM P3, con hidróxido de aluminio como adyuvante. Esta formulación se encarga de inhibir la unión al gangliósido NeuGcGM3, permitiéndola unión y muerte de las células de NSCLC que expresan el antígeno. Esta vacuna podría constituir el régimen de mantenimiento más eficaz para prolongar la sobrevida libre de progresión en estos pacientes.

En la actualidad esta vacuna ya ha sido aprobada y registrada en Cuba y Perú como terapia de mantenimiento para pacientes con NSCLC y se encuentra bajo estudios de eficacia terapéutica en marcha el Reino Unido y China.

La vacunación con Racotumomab-Alum ha demostrado ser segura y altamente inmunogénica en pacientes con me-

lanoma avanzado, mama y cáncer de pulmón. Este producto biotecnológico es efectivo para prolongar la supervivencia general en pacientes con NSCLC. Datos preliminares sugieren una correlación entre la inducción de anticuerpos contra NeuGcGM3 y el aumento de los tiempos de supervivencia de pacientes vacunados. Se requiere que además de explorar la eficacia y la seguridad, tenerse en cuenta las posibles combinaciones con la terapia de mantenimiento y su magnitud y sostenibilidad en el tiempo. Además, se requerirán estudios para determinar la combinación más eficiente con la quimioterapia u otras intervenciones inmunes para prevalecer sobre el tumor inducido inmunosupresión.

Otros anticuerpos se exploran, y están dirigidos a ubicar funciones para amortiguar los puntos de control inhibitorios. Lográndose resultados significativos en varios tipos de cáncer, incluido el melanoma. Estos y otros anticuerpos relacionados continúan siendo investigados en el entorno clínico y preclínico. Nuevas estructuras de anticuerpos que se dirigen a dos o más antígenos también han llegado al uso clínico. Los anticuerpos dirigidos a tumores también pueden conjugarse con agentes quimioterapéuticos o radioterapéuticos, o toxinas catalíticas, como un medio para administrar cargas útiles tóxicas a las células cancerosas¹⁴.

A pesar de los muchos esfuerzos dedicados a desarrollar terapias antitumorales, las neoplasias siguen siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Exhortamos al área clínica-oncológica que establece las mejores opciones terapéuticas, desde el punto regulatorio a continuar el desarrollo de este producto como un futuro candidato internacional para el cáncer de pulmón. La vacuna Racotumomab-alum ha demostrado un beneficio potencial de supervivencia en la población de NSCLC no seleccionada y continua con su desarrollo clínico.

Referencias bibliográficas

1. Linda M. Henricks Jan H.M. Schellens; Alwin D.R. Huitema; Jos H. Beijnen. The use of combinations of monoclonal antibodies in clinical oncology. *Cancer treatment review* December 2015 Volume 41, Issue 10, Pages 859–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.10.008>.
2. Manjari Pandey & Daruka Mahadevan Monoclonal antibodies as therapeutics in human malignancies *Future Oncology* vol. 10, no. 4. Published Online: 23 Apr 2014 <https://doi.org/10.2217/fon.13.197>.
3. Freeman-Keller M1, Goldman J1, Gray J2. Vaccine immunotherapy in lung cancer: Clinical experience and future directions. *Pharmacol Ther.* 2015 Sep;153:1-9. doi: 0.1016/j.pharmthera.2015.05.004. Epub 2015 May 16.
4. Ana M. Vázquez1*, Ana M. Hernández1, Amparo Macías1, Enrique Montero1, Daniel E. Gómez 2, Daniel F. Alonso2, Mariano R. Gabri 2 and Roberto E. Gómez 3. Racotumomab: an anti-idiotypic vaccine related to N-glycolyl-containing gangliosides – preclinical and clinical data. *Frontiers in Oncology* 23 October 2012 doi: 10.3389/fonc.2012.00150.
5. Ana María Hernández,* Nely Rodríguez,* Jorge E. González,† Emma Reyes,‡Teresa Rondón,* Tania Griñán,* Amparo Macías, Sailyn Alfonso, Ana María Vázquez,*and Rolando Pérez*. Anti-NeuGcGM3 Antibodies, Actively Elicited by Idiotypic Vaccination in Nonsmall Cell Lung Cancer Patients, Induce Tumor Cell Death by an Oncosis-Like Mechanism. *J Immunol* 2011; 186:3735-3744; February 2011. doi: 10.4049/jimmunol.1000609
6. Jerne NK. Recent advances in immunology. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1974 Dec 17;63(50):1493-4.

7. Irie, A. and Suzuki, A. (1998) CMP-Neu-Acetylneuraminic Acid Hydroxylase Is Exclusively Inactive in Humans. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 248, 330-333. <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1998.8946>
8. Hayashi, N., Chiba, H., Kuronuma, S., Go, S., Hasegawa, Y., Takahashi, M., et al. (2013) Detection of N-Glycosylated Gangliosides in Non-Small-Cell Lung Cancer Using GMR8 Monoclonal Antibody. *Cancer Science*, 104, 43-47. <http://dx.doi.org/10.1111/cas.12027>
9. Howlader, N., Noone, A., Krapcho, M., et al. (2012) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations) Based on November 2011 SEER Data Submission. National Cancer Institute, Bethesda.
10. Grossi, F., Gridelli, C., Aita, M. and De Marinis, F. (2008) Identifying an Optimum Treatment Strategy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 67, 16-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.12.002>
11. Shepherd, F.A., Dancey, J., Ram Lau, R., Mattson, K., Gralla, R., O'Rourke, M., et al. (2000) Prospective Randomized Trial of Docetaxel versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Platinum-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 2095-2103.
12. Harper, J., & Sainson, R.C. (2014). Regulation of the anti-tumor immune response by cancer-associated fibroblasts. *Seminars in Cancer Biology* 25, 69–77.
13. González, G., Crombet, T., Neningen, E., Viada, C., and Lage, A. (2007). Therapeutic vaccination with epidermal growth factor (EGF) in advanced lung cancer: analysis of pooled data from three clinical trials. *Hum. Vaccines* 3, 8–13.
14. Janice M Reichert*. Antibodies to watch in 2015. *mAbs* 7:1, 1–8; January/February 2015; © 2015 Taylor & Francis Group, LLC. <http://dx.doi.org/10.4161/19420862.2015.988944>