

La Vacuna Anti-Idiotipo 1E10: Experiencias en la Inmunoterapia del Cáncer Avanzado

Darien Toledo¹, Sailyn Alfonso², Eduardo Santiesteban³, Frank Aguirre³,
Ana Maria Hernandez¹, Zaima Mazorra¹, Ana Maria Vázquez¹, Tania Crombet¹, Amparo Macías¹

¹ Centro de Inmunología Molecular. Cuidad Habana. Cuba.

² Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Las Villas. Cuba.

³ Hospital Oncológico Jose Ramon Tabranes. Matanzas. Cuba

Resumen

LOS CARBOHIDRATOS constituyen blancos atractivos para la terapia antitumoral, pues son los antígenos más abundantes en la superficie de las células tumorales. Entre las moléculas de naturaleza sacarídica consideradas de mayor interés para el diagnóstico y la inmunoterapia de tumores se encuentran los gangliósidos. La variante N-glicolilada se expresa en los tejidos normales de la mayoría de los mamíferos, pero no se ha detectado en tejidos normales de humanos y pollos. Sin embargo, la presencia de gangliósidos N-glicolilados ha sido descrita en diferentes tumores.

La vacuna anti-idiotipo 1E10, está basada en la conjugación con alúmina de un anticuerpo monoclonal que mimifica gangliósidos N-glicolilados. La vacuna anti-idiotípica genera una respuesta inmune humoral específica contra el gangliósido NeuGcGM3, mostrándose además un aumento en la supervivencia de los pacientes.

EL presente trabajo describe brevemente algunos de los resultados obtenidos del tratamiento de pacientes de cáncer con vacuna anti-idiotipo 1E10 producida por el Centro de Inmunología Molecular.

Palabras Clave: NSCLC, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales, anticuerpos anti-idiotípicos, 1E10.

Abstract

The carbohydrates are attractive targets for the antitumoral therapy, due to the wide expression in the surface of the tumor cells. Among the molecules of sacaridic nature, the gangliosides, are considered of major interest for the diagnosis and the immunotherapy of tumors. The N-glycolilated gangliosides are expressed by the tissue of the majority of mammalian but are not present in humans and chicken. Nevertheless the presence of the N-glycolilated gangliosides had been described in many humans tumors.

The anti-idiotype vaccine 1E10 is based on the conjugation of an anti-idiotype monoclonal antibody, that mimics the NGcGM3, with alumin hydroxide. The anti-idiotype vaccine generates a humoral immune response specific against the ganglioside NGcGM3, leading to an increase in the survival of patients.

The current paper describes some of the results obtained from the treatment of cancer patients with the anti-idiotypic vaccine 1E10 in the Center of Molecular Immunology.

Key words: Immunotherapy, NSCLC, monoclonal antibodies, anti-idiotype vaccines, 1E10.

Correspondencia:

Darien Toledo Santamaría
e-Mail: darient@cim.sld.cu

Introducción

El conocimiento de que los idiotipos son una categoría especial de antígenos propios, autoinmunogénicos, sin que esto afecte la tolerancia a lo propio, fue una de las principales observaciones que guiaron al desarrollo de la Teoría de la Red Idiotípica propuesta por Niels Jerne en 1974. Esta Teoría describe al sistema inmune como una red de anticuerpos y linfocitos interactuando, en la que el universo de antígenos externos y propios es mimetizado por los idiotipos expresados en los anticuerpos y receptores de células T. (Jerne, 1974) Los gangliósidos son constituyentes ubicuos de las membranas plasmáticas de las células de los mamíferos (1) y de la mayoría de los vertebrados pertenecientes a la familia de los glicoesfingolípidos. (2). Las estructuras del ácido NeuGc y el NeuAc difieren solamente en que la primera presenta un grupo hidroxilo unido al radical acilo que se encuentra sustituyendo al nitrógeno del ácido siálico, mientras que la segunda tiene un hidrógeno en esta posición. Sin embargo, esta pequeña diferencia basta para que ambas moléculas puedan ser diferenciadas por el sistema inmune. Tal capacidad de ser diferenciadas ha permitido la generación de anticuerpos monoclonales AcM que distinguen las variantes N-glicoliladas y N-acetiladas de los gangliósidos (3). Esto también se ha puesto de manifiesto a partir de la caracterización de la respuesta humoral en pacientes vacunados con el anticuerpo 1E10 que mimifica al gangliósido NGcGM3 (4,5,6,7).

La Vacuna Anti-idiotípica 1E10

El AcM anti-idiotípico 1E10 (IgG1, κ) se obtuvo a partir de la inmunización de ratones BALB/c con el AcM P3 acoplado a KLH y en presencia de adyuvante de Freund. Al estudiar su especificidad de reconocimiento frente a un panel de AcM antigangliósidos solamente reconoció al AcM P3, inhibiendo la unión de este al gangliósido NGcGM3 purificado y a la línea de carcinoma ductal infiltrante de mama MDA-MB-435. Aunque el AcM 1E10 generó anticuerpos anti-anti-idiotípicos al ser administrado en animales singénicos, alogénicos y xenogénicos, que compartían idiotipos con el AcM P3, no fue capaz de producir una respuesta de anticuerpos Ab3 con la misma especificidad que los

Ab1, por lo que se clasificó como un Ab2 tipo γ , que reconoce un idiotipo regulatorio potencial en el AcM P3 (8,9). La inmunización de monos, modelo en el que el gangliósido NeuGcGM3 es propio, con el AcM 1E10 indujo una fuerte respuesta de anticuerpos Ab3 de isotipo IgG que compartían idiotipos con el AcM P3, pero que no eran capaces de reconocer a los antígenos de este AcM. En este modelo se demostró la inmunodominancia de los

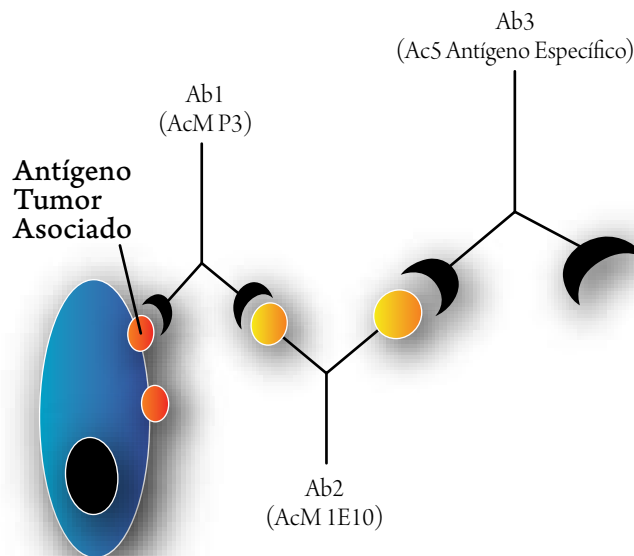


Figura 1 ■
Relación entre los anticuerpos en la cascada idiotípica.

determinantes idiotípicos del AcM 1E10, pero no se detectó respuestas de anticuerpos específicos contra los gangliósidos N-glicolilados. Sin embargo al inmunizar pollos donde al antígeno no es propio, se comprobó que este anticuerpo era capaz de mimificar al gangliósido NeuGcGM3 (7).

Experiencia Clínica

En un ensayo clínico Fase I en 20 pacientes con melanoma avanzado inmunizados con un preparado vacunal consistente en el AcM 1E10 adsorbido en gel de alúmina, se evidenció que la vacuna fue bien tolerada e inmunológicamente activa. En este ensayo se demostró la inmunodominancia del idiotipo del AcM 1E10 con respecto al isotipo. Un resultado importante fue la demostración de la producción de anticuerpos específicos contra gangliósidos N-glicolilados, de isotipo IgM e IgG, en la mayoría de los pacientes. Estos

resultados mostraron que el AcM 1E10 se comportó comounanti-idiotipo “imageninterna” enhumanos (4). Similares resultados se describen en un ensayo clínico Fase I en 15 pacientes con cáncer de mama avanzado, donde se pudo determinar que no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la toxicidad y la inmunogenicidad generadas por el tratamiento con dos niveles de dosis de la vacuna 1E10-Alúmina utilizados (1 y 2 mg). En estos pacientes de cáncer de mama en estadio III/IV los resultados apuntaron hacia una inmunodominancia del idiotipo del AcM 1E10, detectándose anticuerpos Ab3 que además de compartir idiotopos con el AcM P3 reconocían preferentemente el idiotopo del AcM 1E10. Se generó además una alta respuesta de anticuerpos contra el

Cuadro 1

Resumen de la media geométrica del inverso de los títulos de anticuerpos generados contra el AcM 1E10 y el gangliósido NeuGcGM3 en diferentes ensayos clínicos.

	N	1E10 IgG	NeuGcGM3 IgM	NeuGcGM3 IgG
Melanoma (Fase I)	16	23 750	3125	852
Mama (Fase I)	9	63 335	6267	2045
CPCP (Fase I)	8	28 650	500	250
CPCNP (estudio compasional)	20	10 480	3720	1680

gangliósido NeuGcGM3 (5). Posteriormente, se desarrolló un ensayo clínico fase I con la vacuna 1E10/Alúmina en nueve pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. Los resultados de este estudio indican la inmunodominancia del idiotipo del AcM 1E10 así como la capacidad del preparado vacunal de inducir una alta respuesta humoral específica contra el AcM 1E10 caracterizada por altos títulos de anticuerpos de isotipo IgG (1:1000-1:100000).

Además se detectaron anticuerpos específicos contra el gangliósido NeuGcGM3 de isotipo IgM fundamentalmente con títulos entre 1:400 y 1:1600. A pesar de que el pequeño número de pacientes incluidos en este ensayo no permite la determinación de una correlación respuesta inmune y desarrollo clínico, dos pacientes con enfermedad avanzada y tres con enfermedad limitada presentaron una supervivencia de 20 y 36 meses respectivamente posterior al diagnóstico (10). Un ensayo clínico compasional donde se incluyeron 71

pacientes de cáncer de pulmón de células no pequeñas fue realizado con esta vacuna. Los resultados del estudio muestran la inducción de una respuesta de anticuerpos

Cuadro 2

Resumen de los eventos adversos, por estudio y por pacientes considerados como relacionados con la vacuna anti-idiotípica 1E10.

	Fase I CPCP (Cuba)	Fase I Melanoma (Cuba)	Total
Cantidad de Pacientes	9	20	60 (100%)
Eritema	4	19	44 (73%)
Induración	3	18	29 (48%)
Dolor	2	8	15 (24%)
Prurito	-	-	7 (11%)
Rash	-	-	1 (1.6%)
Vesícula y ulceración	-	-	1 (1.6%)
Edema	-	-	1 (1.6%)
Fiebre	1	9	12 (20%)
Escalofríos	1	2	3 (5%)

específica contra el AcM 1E10 con títulos de hasta 1:25600 y de isotipo IgG. También se detectaron altos títulos de anticuerpos contra el gangliósido NeuGcGM3 tanto de isotipo IgM (1:25600) como IgG (1:12800). Además se demostró la capacidad de esta vacuna de inducir una cascada idiotípica autóloga al encontrarse anticuerpos Id-Ag+ y una correlación entre el desarrollo de una respuesta humoral específica contra NeuGcGM3 y el aumento de la supervivencia (14.26 contra 6.35 meses) de los pacientes respondedores al tratamiento con el AcM 1E10 (7). Este ensayo mostró un aumento significativo de la supervivencia de los pacientes incluidos en el mismo con respecto al grupo control histórico (9.93 contra 4.53 meses) así como, un mayor impacto en la supervivencia.

La administración de la vacuna anti-idiotípica AcM 1E10/Alúmina a los pacientes de estos ensayos produjo una toxicidad ligera, clasificada de grado I y II, según la tabla de Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer de EUA, lo cual no es sorprendente si se tiene en cuenta que el gel de alúmina es el adyuvante más ampliamente autorizado para uso en humanos (11) a pesar de no ser de los más potentes, precisamente debido a su baja toxicidad. Actualmente se encuentran en curso tres ensayos clínicos fase II en pacientes de cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de mama metastásico.

Referencias

1. Alfonso, M., Díaz, A., Hernández, A.M., Pérez, A., Rodríguez, E., Bitton, R., Pérez, R., Vázquez, A.M. (2002) "Anti-idiotypic vaccine elicits a specific response to Neuglycolyl sialic acid residues of glycoconjugates in melanoma patients." *Immunol.* : 168: 2523–2529 ▪
1. Fishman, P. H y. B., R. O. (1976) "Biosynthesis and function of gangliosides." *Science.*: 194: 906 ▪
2. Wiegandt, H. (1985). "Gangliosides". *Glycolipids*. Wiegandt H: 199-260 ▪
3. Vázquez, A., Alfonso M, Lanne B, Karlsson KA, Carr A, Barroso O, Fernandez LE, Rengifo E, Lanio ME, Alvarez C. (1995) "Generation of a murine monoclonal antibody specific for N-glycolylneuraminic acid-containing gangliosides that also recognizes sulfated glycolipids." *Hybridoma*: 14: 551-556 ▪
4. Alfonso, M., Díaz, A., Hernández, A.M., Pérez, A., Rodríguez, E., Bitton, R., Pérez, R., Vázquez, A.M. (2002) "Anti-idiotypic vaccine elicits a specific response to Neuglycolyl sialic acid residues of glycoconjugates in melanoma patients." *Immunol.* : 168: 2523–2529 ▪
5. Diaz, A., Alfonso M, Alonso R, Saurez G, Troche M, Catala M, Diaz RM, Perez R, Vazquez AM. (2003) "Immune responses in breast cancer patients immunized with an anti-idiotypic antibody mimicking NeuGc-containing gangliosides." *Clin. Immunol.*: 107: 80-89 ▪
6. Hernández, A. M., Rodríguez, M., López-Requena, A., Beausoleil, I., Pérez, R., Vázquez, A.M. (2005) "Generation of anti-Neu-glycolil-ganglioside antibodies by immunization with an anti-idiotypic monoclonal antibody: A self versus non-self-matter." *Immunobiology*: 210: 11-21 ▪
7. Hernández, A. M., Toledo D, Martínez D, Brito V, Macías A, Alfonso S, Griñán T, Rondón , Vázquez A.M., Pérez R. (2008) Characterization of the Antibody Response against NeuGcGM3 Ganglioside Elicited in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Immunized with an Anti-Idiotypic Antibody. *J. Immunol.*, 181: 6625-6634 ▪
8. Vázquez, A. M., Pérez, A., Hernández, A. M., Macías, A., Alfonso, M., Bombino, G y Pérez, R. (1998) "Syngeneic Anti-Idiotypic Monoclonal Antibodies to an Anti-NeuGc-Containing Ganglioside Monoclonal Antibody." *Hybridoma*: 17: 527 ▪
9. Pérez, A., Mier E. S., Vispo N. S., Vázquez A. M., Perez R. (2002) "A monoclonal antibody against NeuGc-containing gangliosides contains a regulatory idiotope involved in the interaction with B and T cells." *Molecular Immunology*: 39: 103 ▪
10. Neninger, E. D., R.M., de la Torre, A., Saurez G., Gabri, M.R. Alonso, D.S., Wilkinson B, Alfonso A.M., Crombet, T., Perez Rodríguez R. and Vázquez A.M. (2007) "Active Immunotherapy with 1E10 Anti-Idiotypic Vaccine in Patients with Small Cell Lung Cancer. Report of a Phase I Trial." *Cancer Biology and Therapy*: 6(2) ▪
11. Nicklas, W. (1992) "Aluminium salts." *Research in Immunology*: 143: 489 ▪