

## Células dendríticas. Su rol en la terapéutica del cáncer

María Emilia López Lincuez, José Lastiri, Pablo Argibay, Catalina Di Rissio,  
Sergio Specterman, Lidia Puricelli y Guadalupe Pallotta

El reconocimiento de los antígenos tumorales, a partir de la década del '50, permitió abrir un camino para su utilización en seres humanos con el fin de activar y generar una respuesta inmune selectiva.

Los antígenos (Ag) tumorales requieren un reconocimiento, procesamiento y presentación para la elaboración de una adecuada respuesta inmunológica, ya sea de tipo celular o humoral. Entre las múltiples células que participan en la programación de la respuesta inmunitaria, se encuentran aquellas presentadoras de Ag como el caso de las células dendríticas (CD) que se originan en la médula ósea y se distribuyen por todo el organismo, principalmente en los epitelios y mucosas con diferentes nombres, capturando y procesando antígenos. Existen precursores de las CD inmaduros que circulan por la sangre, y se alojan en la piel, mucosas, pulmones y bazo. Estas células utilizan el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), presentando encajado con ellos, los Ag procesados en su superficie.

Durante todo este proceso de elaboración del Ag hasta su presentación, viajan al bazo por la sangre o hacia los ganglios linfáticos por la linfa.

Una vez en su destino, completan su maduración y presentan sus moléculas del complejo cargadas de Ag a los linfocitos T coadyuvantes jóvenes, células que hasta ese momento no habían reconocido ningún antígeno.

Las CD son las únicas capaces de "entrenar" a estos linfocitos T y una vez "adiestrados" generan la intervención de los linfocitos B para la producción de anticuerpos específicos que atacarán e inactivarán al Ag.

A su vez, las CD y los linfocitos coadyuvantes activan a las células T asesinas, capaces de destruir células infectadas por microorganismos. De estas células, algunas adquieren la capacidad de memoria permaneciendo durante años a la espera del retorno del invasor y la consecuente reactivación de la cascada inmune.

El tipo de respuesta, ya sea celular o humoral dependerá de la CD activada y de las diferentes citoquinas que participan en el proceso.

Desde el punto de vista teórico, constituyen un peldaño

interesante para estudiarlo como modelo en el tratamiento del cáncer.

Recientemente, se usaron distintas técnicas para su aislamiento (principalmente leucoféresis) y posterior cultivo in vitro, utilizando citoquinas (IL-4, factor de necrosis tumoral y factor estimulante de colonias granulocito-macrófago) sobre distintas células de origen mieloide, linfoide y monocitos.

Una vez obtenidas, las CD son sometidas a distintos procedimientos de exposición antigénica para lograr la presentación, ya sea agregando al medio de cultivo tejido tumoral macerado, o incorporando antígenos purificados del tumor que luego serían procesados intracelularmente. Otra alternativa es cargar a la célula dendrítica directamente con péptidos HLA de alta densidad, o introducir en las células el ADN que codifica el Ag buscado, o su ARN mensajero, logrando respuestas policlonales contra distintos Ag del mismo tumor.

Por último, la fusión de las CD con células tumorales para generar hibridomas activadores del mecanismo linfocitario T. La detección de antígenos asociados al tumor permitió definir la presencia de moléculas contra las que actuaría el sistema inmune en algunos tumores.

El primer antígeno que se caracterizó en un tumor se llama MAGE 1 asociado al melanoma, detectándose también en cáncer de pulmón, vejiga y próstata, entre otros. Otros antígenos tienen su origen en las mucinas presentes en las membranas, como se ve en el cáncer de mama, páncreas, ovario y mieloma múltiple.

La inducción de la respuesta inmune ante el tumor ha sido estudiada ampliamente en modelos animales, determinándose que la eficacia de las CD en la erradicación del tumor por medio de la estimulación de los linfocitos T estaba relacionada directamente con la masa tumoral, siendo más efectiva con enfermedad mínima.

Hasta el presente, los pocos estudios en humanos fueron efectuados en pacientes con linfoma no Hodgkin, mieloma, melanoma, cáncer de colon, cáncer renal, leucemia mieloide crónica y cáncer de próstata.

Un estudio reciente publicado en la revista *Cancer Immunology Immunotherapy* evaluó la factibilidad, respuesta y beneficio con el uso de CD en pacientes con melanoma estadio IV. Los pacientes fueron tratados con CD derivadas de monocitos, maduradas después en cultivo con células tumorales irradiadas.

Se incluyeron 19 pacientes en el estudio, pero el tumor obtenido fue suficiente para tratar solamente a 17.

De ellos, 12 recibieron una fase de preparación completa de 6 ciclos, aplicando las CD por vía intradérmica (células:  $0,9 \times 10^6$  ó  $5 \times 10^6$ ) con intervalo de 2 semanas, siguiendo las aplicaciones posteriores con una dosis menor con intervalos de 6 semanas.

De 12 pacientes que completaron el tratamiento, 3 presentaron respuesta completa duradera (mayor a 35 meses), 3 respuesta parcial, y los restantes seis pacientes progresaron al tratamiento.

El nivel de toxicidad de la mayoría de los protocolos fue mínimo, mientras la tolerancia y la aceptación fueron excelentes.

En el caso puntual del melanoma, la mayor parte de los trabajos se efectúa con pocos pacientes progresados a múltiples tratamientos. Sin embargo, en casi todos se describen respuestas en lo que hasta la fecha impresiona ser un modelo de fracaso terapéutico.

En el resto de las patologías en estudio, los tratamientos son múltiples y en algunos de ellos con muy buenos resultados, por lo que el uso de CD resulta en una alternativa muy interesante de investigación en pacientes con neoplasias refractarias y/o progresadas a las terapéuticas habituales.

En el Hospital Italiano se ha desarrollado un grupo de trabajo cuyo fin es la obtención de CD humanas, su cultivo, activación por alguna de las técnicas antes descritas, estudios de viabilidad, reconocimiento antigénico tumoral, y una vez logradas todas las metas anteriores, su implementación para el tratamiento en pacientes portadores de neoplasias diseminadas (melanoma, cancer renal, etc.).

---

## BIBLIOGRAFÍA

- Jefford M, Tattersall MH. The use of dendritic cells in cancer therapy. *Lancet Oncol* 2001; 2(6): 343-53. Errata en: *Lancet Oncol* 2001; 2(7): 455.
- O'Rourke MG, Johnson M, Lanagan C y col. Durable complete clinical responses in a phase I/II trial using an autologous melanoma cell/dendritic cell vaccine. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52(6): 387-95.
- Engleman EG. Dendritic cell-based cancer immunotherapy. *Semin Oncol* 2003; 30 (3 Suppl 8): 23-9.
- Coulie PG, van der Bruggen P. T-cell responses of vaccinated cancer patients. *Curr Opin Immunol* 2003; 15(2): 131-7.
- Stift A, Friedl J, Dubsky P y col. Dendritic cell-based vaccination in solid cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 135-42.
- Santini SM, Belardelli F. Advances in the use of dendritic cells and new adjuvants for the development of therapeutic vaccines. *Stem Cells* 2003; 21(4): 495-505.