

## El papel de la interleuquina-12 en la inmunoterapia contra el cáncer

Desde su identificación hace poco más de una década pocas citoquinas han despertado tanto interés como la interleuquina-12 (IL-12). Anteriormente denominada "factor estimulante de células asesinas naturales" o "factor de maduración de linfocitos citotóxicos", la IL-12 es una proteína proinflamatoria que desempeña un importante papel en el desarrollo de la respuesta inmunitaria, tanto natural como antígeno específica. La IL-12 se produce en monocitos/macrófagos, neutrófilos y, especialmente, en las células dendríticas, en respuesta a la presencia de gérmenes o productos provenientes de los mismos, como LPS, ADN bacteriano, ARN de doble cadena<sup>1</sup>. Una vez producida, la IL-12 activa a las células NK, NKT y T y facilita el desarrollo de una respuesta *T helper* de tipo 1 (Th1). Es también una molécula con importante actividad antiangiogénica, especialmente al inducir la expresión de IP-10 (proteína inducida por interferón- $\gamma$  IFN- $\gamma$ ). Tras la unión a su receptor específico se desencadena una cascada de señales bioquímicas que conducen, principalmente, a la producción de IFN- $\gamma$ , mediador biológico crítico en los efectos anti-infecciosos y antitumorales de la IL-12. De esta manera se establecen potentes mecanismos de defensa frente a patógenos de origen bacteriano, parasitario, fúngico o viral. Por contrapartida, la producción no controlada de la IL-12 puede dar lugar a fenómenos de toxicidad o favorecer el desarrollo de procesos autoinmunes.

La administración directa de IL-12 como proteína recombinante, o bien la transferencia génica de las secuencias que codifican para sus dos subunidades, p35 y p40, ha demostrado tener eficacia en la erradicación de diversos tumores experimentales<sup>2,3</sup>. Estos resultados tan potentes han conducido al diseño de ensayos clínicos destinados a valorar la seguridad y eficacia de esta citoquina en el tratamiento de pacientes con enfermedades tumorales avanzadas.

Tras el establecimiento de la dosis máxima tolerada (DMT) de IL-12 administrada por vía intravenosa en un ensayo clínico en fase I, un ensayo en fase II debió ser interrumpido por la aparición de acontecimientos adversos graves, incluyendo la muerte de dos pacientes por fallo multiorgánico y hemorragia<sup>4</sup>. La diferencia en la toxicidad encontrada en estos dos ensayos fue atribuida a que, en la fase I, los pacientes recibieron una dosis aislada de prueba dos semanas antes de iniciar la administración diaria de IL-12, mientras que en la fase II se comenzó directamente con la DMT. Según se ha confirmado experimentalmente, esta dosis previa era capaz de inducir una desensibilización del paciente frente a los efectos tóxicos de la IL-12, ya que la producción de IFN- $\gamma$  ante sucesivas administraciones de IL-12 era menor. Parece ser que la mayoría de los efectos tóxicos de la IL-12 están relacionados con la magnitud de la producción de IFN- $\gamma$ . Esto condujo, razonablemente, a un precipitado cambio en el interés por el desarrollo de esta molécula y como consecuencia directa los ensayos clínicos demoraron varios años en restablecerse. Los resultados obtenidos en pacientes portadores de diferentes tipos de tumores como carcinomas de riñón, ovario, colon o melanomas en los que se ha empleado la IL-12 recombinante han sido modestos. Los mejores resultados en cuanto a eficacia se observaron en pacientes con linfoma cutáneo de células T en los que la administración intratumoral de la IL-12 permitió obtener respuestas objetivas muy significativas, incluso dos remisiones completas. Por otro lado, se han realizado algunas aproximaciones terapéuticas combinando IL-12 con otras moléculas<sup>2</sup>. Por ejemplo, en pacientes con linfomas de tipo B, el empleo del anticuerpo monoclonal rituximab (un anticuerpo humanizado que agota el CD20 de los linfocitos B) junto con la IL-12 permitió obtener 43

respuestas objetivas incluyendo 11 respuestas completas. Otras combinaciones han resultado eficaces, esta vez en el tratamiento del melanoma avanzado. En este apartado se incluyen el empleo de péptidos como gp100, MAGE-3 o Melan-A en combinación con IL-12 recombinante o pulsando células dendríticas autólogas con estos péptidos y administrando la IL-12 de manera complementaria.

Una de las medidas ideadas para disminuir la toxicidad ocasionada por la administración sistémica de la IL-12 es el empleo de estrategias de terapia génica que permitan la transferencia local, en el seno del propio tumor o en la vecindad del mismo, con el fin de conseguir elevados niveles locales de la citoquina a la vez que una mínima liberación sistémica<sup>5,6</sup>. Con este fin se han empleado diferentes vectores basados en virus y también vectores físicos o no virales.

Recientemente hemos finalizado un ensayo clínico en fase I destinado a tratar pacientes con carcinomas digestivos avanzados, para determinar la seguridad y la factibilidad de esta estrategia de terapia génica (datos no publicados). Básicamente el estudio consistió en la inyección intratumoral directa de un vector adenoviral de primera generación (caracterizado por su expresión transitoria) que expresa los genes de la IL-12 humana. El tratamiento fue bien tolerado en líneas generales, no observándose ningún acontecimiento adverso grave asociado al vector terapéutico. No se alcanzó una limitante de dosis ni toxicidad acumulativa y entre los efectos secundarios se destacan la fiebre, un cuadro de tipo gripal y linfopenia, todos transitorios. De los 21 pacientes incluidos en el estudio, un paciente con hepatocarcinoma metastásico presentó una respuesta parcial, 6 pacientes mostraron estabilización de la enfermedad y en el resto no se observó respuesta alguna. En algunos pacientes se observó un incremento del infiltrado linfocitario en los tumores tratados con adenovirus IL-12 que principalmente estaba constituido por linfocitos T CD8+. No se detectaron niveles significativos de IL-12 ni de IFN- $\gamma$  en el suero de los pacientes, de manera consecuente con la baja toxicidad encontrada. Tras esta experiencia inicial resta definir la dosis, el intervalo de administración, así como también el estadio tumoral más adecuado para intentar obtener el mayor rédito de esta estrategia terapéutica en las fases siguientes del desarrollo clínico.

Su empleo en combinación con otras estrategias de vacunación contra el cáncer, su aplicación en pacientes con enfermedad mínima residual o en adyuvancia, para disminuir la recidiva tumoral tras la aplicación de tratamientos quimio-radioterápicos y/o quirúrgicos con intención curativa, son algunos de los campos en los que la IL-12 puede ser aún explotada. El reciente descubrimiento de la IL-23 y la IL-27, pertenecientes a la familia de la IL-12, con importantes efectos sobre linfocitos T memoria y la respuesta *T helper* de tipo 1, posibilita el diseño de nuevas combinaciones terapéuticas que puedan resultar sinérgicas en la erradicación de tumores.

El diseño de estrategias de terapia génica destinadas a transducir los tumores o el tejido peritumoral sano, en el caso de los tumores primarios y metastásicos del hígado, con vectores que permitan una expresión prolongada y regulable de la IL-12, o de otras moléculas inmunoestimuladoras, abre un horizonte más que prometedor en la inmunoterapia contra el cáncer.

Guillermo Mazzolini, Ignacio Melero, Jesús Prieto  
Clínica Universitaria de Navarra,  
Pamplona, Navarra, España  
e-mail: gmazzolini@unav.es

1. Trinchieri G. Function and clinical use of interleukin-12. *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 59-66.
2. Mazzolini G., Prieto J., Melero I. Gene therapy of cancer with interleukin-12. *Curr Phar Des* 2003; 9: 1981-91.
3. Melero I, Mazzolini G, Narvaiza I, Qian C, Chen L, Prieto J. IL-12 gene therapy for cancer: in synergy with other immunotherapies. *Trends Immunol* 2001; 22: 113-5.
4. Cohen J. IL-12 deaths: explanation and a puzzle. *Science* 1995; 270: 908.
5. Prieto J., Herraiz M., Sangro B., *et al*. The promise of Gene Therapy in GI and liver diseases. *Gut* 2003; 52, suppl 2: 49-54.
6. Mazzolini G., Prieto J. Terapia génica de los tumores hepáticos. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 364-8.