

VACUNACIÓN CON CÉLULAS T AUTORREACTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Dr. JORGE CORREALE

Departamento de Neurología Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr Raúl Carrea (FLENI), Buenos Aires.

La vacunación con células T autoreactivas fue inicialmente desarrollada en modelos experimentales de diferentes enfermedades autoinmunes, tales como encefalitis alérgica experimental (EAE), tiroiditis autoinmune, artritis experimental y diabetes. Los resultados en estos modelos demostraron la posibilidad de poder modular la respuesta autoinmune y como consecuencia alterar el curso de la enfermedad. Estos resultados iniciales alentaron la utilización de esta técnica para el tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple.

En ensayos clínicos iniciales pacientes con Esclerosis Múltiple fueron vacunados con clones de células T autoreactivos específicos contra péptidos inmunodominantes de MBP (una de las proteínas consideradas como blanco de la respuesta autoinmune durante el curso de la enfermedad). Sin embargo, existen hoy numerosas evidencias que sustentan que durante el curso de Esclerosis Múltiple la respuesta contra MBP es extremadamente compleja. Así, diferentes determinantes antigénicos pueden ser reconocidos por líneas de células T generadas contra la totalidad de MBP. Un mayor nivel de complejidad se suma si se tiene en consideración que la respuesta autoinmune en Esclerosis Múltiple muy probablemente involucra otros determinantes antigénicos tales como PLP, MOG y MAG, todos ellos constituyentes proteicos de la vaina de mielina. A fin de evitar estas limitaciones en un reciente ensayo clínico fase I cuatro pacientes con Esclerosis Múltiple fueron vacunados con células T autoreactivas que reconocen específicamente mielina bovina total. Los objetivos de este ensayo inicial fueron: 1) valorar si existen efectos adversos asociados a la vacunación y 2) definir las respuestas inmunológicas generadas a partir de la administración de estos inóculos.

Los pacientes fueron vacunados a intervalos de 3 meses durante 24 meses y luego seguidos por 12 meses

adicionales sin recibir vacunación. Durante estos 3 años fueron monitoreados por sus respuestas inmunes y características clínicas. Después de la segunda vacunación se observó un progresivo descenso en el número de células T autoreactivas que reconocen mielina total, y los péptidos MBP143-168, PLP104-117, y MOG43-55. Contrariamente las frecuencias de células auto-reactivas contra toxoide tetánico y streptolisina O no sufrieron variaciones significativas. La vacunación con células T fue también asociada con un descenso en el número de células T productoras de IL-2 e IFN- γ . Doce líneas celulares que reconocieron los inóculos fueron aisladas de sangre periférica de dos de los pacientes. Diez de esas líneas celulares expresaron un fenotipo CD8⁺ y fueron capaces de lisar los inóculos a través de un mecanismo restringido por MHC clase I. Las dos líneas celulares restantes expresaron un fenotipo CD4⁺ y lisaron los inóculos a través de actividad citolítica restringida por MHC Clase II. Todas las líneas celulares lisaron no sólo líneas reactivas contra mielina bovina total, sino también contra los péptidos MBP143-168, PLP104-117 y MOG 43-55. Líneas celulares contra toxoide tetánico no fueron lisadas y anticuerpos neutralizantes contra Fas no modificaron el grado de lisis celular, sugiriendo que el mecanismo es independiente de Fas. Sobrenadantes obtenidos de cultivos de dos de las líneas celulares que reconocieron los inóculos, produjeron importantes niveles de IL-10 y fueron capaces de bloquear la proliferación de células reactivas contra mielina bovina total. Este efecto fue bloqueado utilizando anticuerpos monoclonales específicos contra IL-10. Los resultados descritos en este estudio indican que la vacunación con células T autoreactivas contra mielina bovina total promueve una efectiva depleción de células reactivas contra diferentes antígenos involucrados en la patogénesis de Esclerosis Múltiple.

**MESA REDONDA:
AVANCES TERAPÉUTICOS CON
INMUNOMODULARES**

MEDICINA (Buenos Aires) 2000; 60: 723

INTERFERON OTROS USOS CLÍNICOS**Dr. PABLO RENDO***Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr Raúl Carrea (FLENI), Buenos Aires.*

Las principales acciones del alfa Interferon son las de inmunomodulación, antiviral y antiproliferativa. Por estas acciones se utiliza en el tratamiento de leucemias, linfomas, hepatitis, herpes genital, etc.

Por su acción inmunomoduladora se ha utilizado en el tratamiento de la Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) teniendo resultados dispares fundamentalmente en adultos. En la población pediátrica, recientemente finalizamos un estudio en Fase II en 14 niños con PTI crónico resistentes a corticoides y gamaglobulina obteniendo una mejoría del recuento plaquetario en 12 de ellos. Es interesante destacar la paradoja existente con el INF en esta patología ya que el INF es utilizado en pacientes con trombocitosis esencial y otros síndromes mieloproliferativos y uno de los efectos adversos reportados es la trombocitopenia y en algunos casos PTI, sin embargo logra mejorar el recuento plaquetario en estos pacientes probablemente por estimular linfocitos Th1

El alfa interferon tiene otras acciones que lo hacen tentador para su uso terapéutico. Una de estas acciones recientemente descritas es la de inhibir la angiogénesis. En ese sentido existen experiencias clínicas donde se demostró que el uso del alfa interferon fue efectivo en la reducción del tamaño de hemangiomas. Nosotros realizamos un ensayo clínico en 15 niños con angiodisplasias críticas resistentes al tratamiento con corticoides obteniendo una respuesta global del 86.7% (60% respuesta mayor, definida como > de 50% de reducción del tamaño tumoral) similar a lo observado por otros autores. Esta aproximación terapéutica es útil ya que permitiría una reducción del tamaño tumoral siendo más accesible la cirugía posterior.

Estas dos indicaciones terapéuticas ante descritas se encuentran en fase investigacional y requieren de mayor experiencia terapéutica en ensayos clínicos de mayor número de pacientes.

**MESA REDONDA:
AVANCES TERAPÉUTICOS CON
INMUNOMODULARES****TRANSFERENCIA DE GENES TERAPEUTICOS EN EL TRATAMIENTO
DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES****Dr. GABRIEL RABINOVICH**

*Laboratorio de Inmunogenética. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Medicina.
Universidad de Buenos Aires.*

La terapia génica se ha aplicado tradicionalmente al tratamiento de desórdenes hereditarios monogénicos. No obstante, en los últimos años se ha utilizado esta estrategia terapéutica para el tratamiento de diversas enfermedades adquiridas, tales como cáncer, procesos neurodegenerativos y desórdenes autoinmunes. En el amplio espectro de enfermedades autoinmunes describiremos en la presente exposición las estrategias más importantes de transferencia de genes terapéuticos en el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR).

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica con una prevalencia del 1% de la población. Las características distintivas de este desorden autoinmune son: a) inflamación crónica, b) respuesta exacerbada hacia componentes propios de la articulación, c) hiperplasia de fibroblastos sinoviales con producción de altos niveles de citoquinas pro-inflamatorias y metaloproteinasas y d) disregulación de los mecanismos de muerte celular programada. Las principales estrategias de terapia génica en AR tienen como objetivo: a) inhibir la activación de células sinoviales, b) suprimir la producción de citoquinas pro-inflamatorias, c) inhibir factores de transcripción involucrados en el proceso inflamatorio, d) inhibir la osteoclastogénesis y degradación del cartílago y el hueso, e) bloquear la actividad de metaloproteinasas, f) desviar la respuesta autoinmune hacia un patrón inmunológico Th2, g) inhibir señales de traducción intracelular en sinoviocitos activados y h) inducir apoptosis de sinoviocitos o células T infiltrantes.

Utilizando una estrategia de terapia génica recientemente demostramos, que galectina-1 (Gal-1), una proteína que une azúcares β -galactósidos, es capaz de suprimir la patología inflamatoria, en un modelo experimental de AR a través de la inducción de apoptosis de células T activadas. Esta proteína logró desviar la respuesta autoinmune hacia un fenotipo Th2 y disminuir las manifestaciones histopatológicas e inmunológicas de la enfermedad. La investigación de los mecanismos moleculares involucrados reveló que Gal-1 modula la susceptibilidad a la apoptosis de linfocitos T activados y timocitos inmaduros a través de su interacción con la isoforma CD45RO del receptor CD45. Observamos además que Gal-1 en concentraciones inferiores a las necesarias para inducir apoptosis, es capaz de inhibir la producción de citoquinas pro-inflamatorias y la adhesión de células T a componentes de la matriz extracelular tales como fibronectina y laminina. En un intento de extrapolar estos resultados a la AR humana pudimos observar finalmente una disminución marcada de los niveles de Gal-1 en sinovia de pacientes con artritis crónica y juvenil, particularmente en su forma poliarticular, acompañada de una severa disfunción en los mecanismos de apoptosis. El descubrimiento de nuevos mecanismos inmunopatogénicos involucrados en estas patologías y la utilización de vectores adecuados permitirán diseñar nuevas estrategias para la transferencia de genes con fines terapéuticos en el tratamiento de enfermedades autoinmunes