

Terapia adjuvantă cu imunomodulatori în oncologie

Adjuvant therapy with immunomodulators in oncology

Ioana Chițescu^{1,2}, Diana Mihaela Alexandru¹, Răzvan Ionuț Dobre¹, Maria Crivineanu^{1,*}

¹ Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară București, Facultatea de Medicină Veterinară; ² ROMVAC Company

[*maria_crivineanu@yahoo.com](mailto:maria_crivineanu@yahoo.com)

Cuvinte cheie: cancer, imunomodulatori, oncologie veterinară, terapie adjuvantă

Key words: cancer, immunomodulators, veterinary oncology, adjuvant therapy

Rezumat

În domeniul imunoterapiei oncologice, în ultimii ani s-au făcut descoperiri remarcabile. Scopul acestei lucrări este să prezinte descoperirile recente în imunoterapia tumorală, inclusiv utilizarea celulelor T inhibitoare, celulelor T modificate, vaccinurilor anticancerose și anticorpilor anti B și T. Imunoterapia în oncologie veterinară este din ce în ce mai utilizată datorită rezultatelor impresionate. Terapia cu celule T modificate a demonstrat un control tumoral remarcabil și regresie la subiecții umani, iar vaccinurile anticancerose au demonstrat recent perioade lungi lipsite de boală și timp de supraviețuire crescut la câinii cu limfom. Astfel, datorită efectelor clinice obținute, imunomodulatorii sunt utilizați cu succes în terapia oncologică veterinară.

Abstract

In the field of oncology immunotherapy, remarkable discoveries have been made in recent years. The aim of this paper is to cover recent findings in oncology immunotherapy, including the use of inhibitory T cells, modified T cells, anti-cancer vaccines and anti-B and T antibodies. In veterinary oncology, immunotherapy is increasingly used due to impressive results. Modified T-cell therapy has demonstrated remarkable tumour control and regression in human subjects, and anticancer vaccines have recently demonstrated long disease-free periods and increased survival time in dogs with lymphoma. Thus, due to the clinical effects obtained, immunomodulators are successfully used in veterinary oncology therapy.

Introducere

Atât în medicina veterinară cât și în cea umană imunitatea joacă un rol important în tratarea și salvarea organismului afectat.

Există un număr variat de boli ce țin de imunitate, cea mai cruntă fiind neoplasmul malign, mai generic cancerul, un fenomen patologic complex care afectează întreg organismul având manifestări clinice variate și

diferite de la individ la individ chiar și în cadrul aceluiasi tip histologic tumoral. Tumora malignă ca și manifestare clinică este cunoscută pentru capacitatea de a disemina loco-regional, metastaza, recidiva post operator, ducând în final la exitus.

Cancerul este de fapt un complex de sindroame având drept caracteristică comună proliferarea celulară necontrolată de tip malign.

Dezideratul major urmărit în terapia acestei cumplite entități patologice este prelungirea duratei și calității vieții.

Vindecarea pacientului care dezvoltă această maladie, este posibilă doar în stadiile incipiente, dar având în vedere lipsa simptomelor clinice, sunt rar întâlnite cazurile depistate din timp.

Datorită faptului că boala canceroasă este de natură sistemică, afectând întregul organism, reiese obligativitatea efectuării unui diagnostic de certitudine cât mai din timp, astfel încât să se permită instituirea terapiei în fazele inițiale.

Strategiile terapeutice fiind obligatoriu bazate pe asocierea simultană a cât mai multor tehnici terapeutice, polichimioterapia citostatică atât ante cât și post operator, protocoale de chirurgie oncologică, imuno și hormonoterapia, terapii adjuvante (4, 6).

Terapia adjuvantă, cea cu imunostimulatoare reprezintă un principiu terapeutic modern, oprirea totală a răspunsului imun patologic în numeroase boli autoimune sau în chirurgia grefelor și transplantelor, este un deziderat dorit dar destul de greu de realizat în condițiile neselectivității efectului agenților medicamentoși (5).

Terapia cu modificatori ai răspunsului biologic (MRB)

Imunoterapia este o modalitate biotehnologică modernă, neconvențională care reprezintă și o posibilitate terapeutică care s-a adăugat trialului clasic în oncologie (chirurgie, chimioterapie citostatică și radioterapie) (1).

Scopul este stimularea activității mecanismelor imune ale organismului atât în

caz de oncopatii cât și în afecțiuni sistemice nemaligne pentru a sista, respinge sau a obține regresia pe cale imunologica a respectivului proces patogen.

În anul 1908, Paul Ehrlich a arătat că imunitatea naturală reprezintă cheia privind cancerul, că imunitatea nu depinde de substanțele antimicrobiene, ci de activități pur celulare.

După previziunile lui, în viața fetală și postfetală, celulele anormale devin extraordinar de comune, însă datorită mecanismelor de apărare ale organismului ele rămân latente timp de 20, 30 sau chiar 40 de ani mai înainte de a genera o tumoare și numai când are loc o diminuare a activității celulare vitale poate să urmeze dezvoltarea rapidă "parazitară" a acestor celule (1, 9).

S-a descoperit că, datorită activității unor populații de celule cu funcții supresoare (Perry), de mai multe ori reacțiile imune nu inhibă, ci stimulează procesul neoplazic.

Toate aceste constatări justifică studiile întreprinse în vederea folosirii rezistenței imune a organismului în limitarea proliferării tumorale și constituirea ca ramură distinctă a imunoterapiei.

Un lucru poate fi destul de evident, respectiv faptul că dincolo de multitudinea de verigi, unele cât se poate de prompte, ale apărării antitumorale, lanțul în ansamblul lui poate fi depășit de proliferarea de tip invadant a celulelor maligne, instalându-se o stare de imunodeficiență secundară profundă.

Imunoterapia reprezintă o opțiune terapeutică ce are ca scop stimularea sistemului celular al imunității (SCI), care funcționează ca un mecanism de

supraveghere continuă, depistând celulele canceroase și împiedicând, în stadiile tardive ale bolii, extinderea procesului, deoarece aceste celule pot scăpa supravegherii imune.

Astfel, subiecții cu stare generală bună și care prezintă un sistem imunitar funcțional normal tind să prezinte un prognostic favorabil (9, 18).

În condiții normale, orice celulă cu tendință de malignizare este recunoscută și eliminată de către limfocite sau alte celule efectoare ale imunității.

În consecință, activitatea mecanismelor umorale și celulare ale sistemului imun ar putea inhiba dezvoltarea tumorii și eliminarea celulelor neoplazice. Imunoterapia, în multiplele ei forme practicate astăzi în oncologia clinică veterinară, urmărește prevenirea instituirii malignizării, dar și oprirea evoluției și regresia procesului neoplazic, prin citoreducția selectivă (2).

Imunoterapia reprezintă o abordare terapeutică mai apropiată și mai puțin dăunătoare pentru organismul canceros comparativ cu radioterapia și chimioterapia, permițând reactivarea sistemului celular al imunității supresat de agresiunea neoplazică prin:

- stimularea imună specifică sau nespecifică sau limitarea prin mijloace specifice a progresiunii neoplazice și sindroamelor paraneoplazice, astfel încât să prevaleze mecanismele imunoreactive asupra celor imuno-facilitatoare.
- refacerea în parametri normali a funcției organelor hematopoetice și imunocompetente.
- să reducă pe cât posibil starea de

imunodeficiență secundară determinată de evoluția clinică a tumorii prin antagonizarea efectelor limfocitelor t supresoare.

- creșterea rezistenței naturale imune a organismului cu inhibarea proliferării tumorale.
- determinarea regresiei maligne, reducerea în volum a masei tumorale prin realizarea la nivel celular a citoreducției (11).

Se utilizează ca imunomodulatori diverse produse biologice:

- naturale, celule eucariote întregi dar modificate prin factori fizici sau chimici (temperatură, diverse substanțe potențializatoare ale imunogenității), fragmente celulare eucariote sau procariote imunogenice (membrană, perete celular, ribozomi, citoschelet, etc) dar mai ales moleculele constitutive naturale;
- sintetizate prin recombinarea genetică sau alte căi artificiale. Acestea induc atât răspunsul imun dar pot acționa și ca adjuvante în stimularea sintezei anticorpilor specifici (9).

Actualitatea imunoterapiei cancerului este determinată de faptul că cele trei modalități clasice de tratament, chirurgie, radioterapie și chimioterapie au ajuns la o limită la care cel puțin în momentul de față nu se întrevăd progrese majore în privința eficienței și rezultatelor vis-a-vis de durata supraviețuirii sau a măririi intervalului liber de boală.

Pentru ca imunoterapia să fie eficientă, este necesar ca numărul celulelor tumorale din tumora primară să nu depășească valoarea de 10^6 corespunzând la stadiul T_0 (tumora primară

in situ), nedepistabilă clinic (5, 17).

Imunoterapia preventivă oncologică

Pentru evitarea declanșării bolii neoplazice este obligatoriu a fi respectate o serie de reguli generale și specifice.

Din acest punct de vedere, efectele imunoterapeutice maxime se obțin în cazul leziunilor premaligne de tip epitelio-displazii, nefiind recomandată hiperstimularea antigenică, în special cea specifică dar și nespecifică, mai ales în mielo sau limfo-displazii.

Măsurile de profilaxie specifică și nespecifică vizează:

- evitarea contactului organismului sănătos cu agenții etiotropi cancerigeni;
- îndepărtarea surselor sau factorilor susceptibili de a determina oncopatii (fizici, chimici, biologici);
- creșterea reactivității imunologice nespecifice a animalelor susceptibile să dezvolte cancer (antecedente ereditare), expuse unor factori de risc onco-inductori, purtătoare ale unor leziuni precanceroase sau tumori benigne cu potențial mare de malignizare (14).

Profilaxia în oncologie urmărește prevenirea instalării malignizării, conform principiului “este mai ușor să previ decât să tratezi” și este împărțită în specifică și nespecifică (11).

Profilaxia nespecifică are ca scop creșterea reactivității antitumorale a organismului (stimularea ridicată a celulelor NK), întrucât ele sunt elemente nespecifice ce se opun creșterii elementelor tumorale și urmărește trei deziderate:

- ecologizarea arealului;
- eliminarea pe cât posibil a factorilor cauzali determinanți și favorizanți;
- stimularea Sistemului Celular al Imunității (SCI); aceasta se realizează printr-o imunoterapie profilactică, în populațiile sau la indivizii purtători ai unor afecțiuni premaligne încadrabile în grupa celor cu risc crescut de apariție a cancerului.

Profilaxia specifică se poate face prin vaccinare pentru agentul etiologic bine precizat ce poate determina cancerul la animale.

Vaccinul anti Marek este primul vaccin antitumoral, a doua reușită a fost vaccinul împotriva leucemiei pisicii (primul vaccin contra unui retrooncovirus) cu un procent de protecție foarte ridicat asupra acestei boli (3, 8).

Imunoterapia curativă oncologică

Vizează citoreducția selectivă a celulelor neoplazice fără afectarea celor normale, prin inducerea simultană a câtorva efecte.

O primă posibilitate o reprezintă reducerea imunodepresiei organismului canceros, indusă malign sau consecutiv terapiei citostatice, un alt efect putând fi citoliza imunologică specifică, respectiv numai a celulelor neoplazice (13).

Etiologia plurifactorială, screening-ul complex, prin mijloace de supraveghere imunologice și paraclinice, este indicat să fie efectuat periodic pentru a se evita instituirea stării de malignitate celulară.

Malignizarea este un proces etapizat, de lungă durată, care presupune numeroase modificări citogenetice exprimate morfo-funcțional, inclusiv prin “ascunderea” antigenității sau a stării de self alterat,

conceptul de NON SELF nefiind în totalitate corect, celula neoplazică provenind dintr-o celulă normală a organismului.

Eficacitatea imunoterapiei este condiționată de prezența unor molecule marker specifice pe suprafața celulelor maligne.

Există antigeni tumorali unici, care se găsesc numai pe celulele tumorale ale unui individ anume și antigene tumorale comune întâlnite la toți indivizii cu același tip de tumoră, dar lipsesc pe suprafața celulelor normale.

Antigenele tumorale de tip M sunt comune celulelor tumorale și celulelor normale (11, 20).

Imunoterapia activă

Urmarește activarea sistemului celular al imunității al organismului canceros, dar pentru aceasta, trebuie să fie îndeplinite două condiții: tumora malignă să aibă caractere antigenice distincte și organismul gazdă să fie imunocompetent.

Este important să nu se confunde cu situația în care tumora prezintă un suport microbial (suprainfectare); în această situație există antigenitate nespecifică bacteriană, deci stimularea S.C.I. este realizată predominant umoral.

Imunoterapia specifică poate fi specifică sau nespecifică, iar cea nespecifică poate fi la rândul ei de zonă sau de sistem (sistemică).

Stimularea S.C.I. se realizează cu ajutorul unor imunomodulatori care pot fi biotici (microbieni), celule tumorale inactivate prin mijloace fizice sau chimice precum adjuvanți.

Acești imunomodulatori nu interacționează cu tumora sau cu agenții tumorali, ei având doar acțiune generală:

- nespecifică: constă în administrarea de

imunomodulatori care se poate realiza: in situ, prin grataj, administrare intradermică sau intratumorală; sau de zonă (loco-regională).

- specifică – situație în care se folosesc celule tumorale sau extracte de antigene tumorale (6, 15, 16).

Imunoterapia pasivă (seroterapia)

Reprezintă operațiunea prin care se preiau anticorpi sau factori umorali de la donator și se inoculează la acceptor; se transferă partea lichida. În acest mod se efectuează:

- administrarea de anticorpi monoclonali;
- îndepărtarea factorilor blocați și a complexelor imune circulante;
- imunochimioterapia țintită
- administrarea de interleukine

În esență, seroterapia constă în transferarea (transfuzia) de anticorpi antitumorali specifici de la un organism donator imunizat specific contra aceluiasi tip tumoral malign, la un organism acceptor.

Aceasta presupune terapia cu ser sau anticorpi izolați din ser, dar rezultatele sunt inconstante, deci discutabile.

Biotehnologiile și utilizarea proteinelor de tip imunoglobuline (Ac) modificate genetic, precum și doar a fragmentelor structurale caracterizate printr-o mare specificitate și afinitate, responsabile de efecte antitumorale, reprezintă un domeniu de avangardă al imunoterapiei specifice (10, 12).

Imunoterapia adoptivă

Tehnica e la fel ca imunoterapia pasivă, dar se transferă celule imune (limfocite,

monocite) sau produși ai acestor celule (mesageri sau molecule informaționale reprezentate de IL-2, interferon, citokine).

Prin transferul lor la organismul primitor, are loc și transferarea informației antigenice.

Constă în transferarea către organismele bolnave a celulelor imunocompetente alogene prelevate de un organism.

Celulele grefate se imunizează împotriva tumorii, dar această metodă riscă să provoace o reacție imunitară a grefonului împotriva tumorii (19).

Imunoterapia restaurativă

Urmărește restabilirea funcțiilor imunogene, restabilirea populațiilor celulare imune deficitare (celule STEM, limfocite T) - pentru aceasta se intervine prin inhibarea sau scoaterea din competiție a celulelor imunosupresoare.

Revigorează SCI, inhibă celulele supresoare (limfocite, monocite, macrofage) și elimină factorii solubili de supresie. Se realizează prin factori timici, chiar hormoni sau prin folosirea unor factori sintetici (levamisolul).

Cele mai bune rezultate au fost obținute prin asocierea hormonilor timici cu interleukine-IL-2.

Polipeptidele imunomodulatoare sunt activatoare ale macrofagelor, celulelor NK, având o mare rezistență la proteaze, specificitate înaltă față de receptorii liganzi, și biodisponibilitate (21, 22).

Acemanan este un complex mucopolizaharidic, care a fost izolat și purificat în anul 1983 din planta Aloe vera. Efectele imunomodulatoare sunt complexe, interacțiune cu sistemul imun realizându-se prin

următoarele mecanisme:

- interacționează cu sistemul imun, în sensul stimulării macrofagelor și a limfocitelor T și NK. Favorizează eliberarea locală de TNF (tumor necrosis factor), secretat de macrofage, cu rol de distrugere a celulelor tumorale;
- scade producerea de oxid nitric sintetizat de macrofage cu rol inflamator și acțiune foarte toxică celulară;
- stimulează sinteza și eliberarea de interleukine (IL-1 și IL-6) amplificând răspunsul imun mediat celular (sporește eficacitatea limfocitelor T și NK);
- efect antiviral prin diminuarea sintezei ARN-ului, la virusuri anvelopate: lentivirusuri (HIV, FIV, PIV), ortomyxovirusuri (influenza), paramyxovirusuri (New Castle), Herpes virus;
- diminuează proliferarea fibroblastelor.

Eliberarea complexului de citokine asociat cu efectul antiviral și cel de inhibare a proliferării fibroblastelor recomandă acest medicament în terapia fibrosarcomelor cu etiologie virală la câine (inclusiv epulis) și feline.

Leucomax este un stimulator și inductor al creșterii numărului de celule dendritice și NK.

Ethyol este un modulator al genei supresoare WT-p53, având și acțiune antimitogenă și reversoare.

Bonephos are efect inhibitor al enzimelor metaloproteinazice, de tip matrix, având efect inductor al apoptozei (10).

Concluzii

Imunoterapia constituie o metodă complementară destinată atât prevenirii

aparitiei cancerului cât și eliminării (citoreducției) celulelor maligne care persistă în organism după aplicarea metodelor terapeutice clasice: chirurgie, radioterapie, chimioterapie, aplicate după scheme terapeutice consacrate.

Astfel se urmărește îmbunătățirea prognosticului, fiind considerată de optimiști “piatra unghiulară” în creșterea eficacității terapiei convenționale.

Imunoterapia oncologică este utilizată în tratamentul cancerului, obținându-se rezultate remarcabile atât în medicina umană, cât și în medicina veterinară.

Bibliografie

1. **ADDISSIE S., KLINGEMANN H. (2018).** Cellular immunotherapy of canine cancer. *Veterinary sciences*, 5(4):100.
2. **ALMELA R.M., ANSÓN A. (2019).** A Review of Immunotherapeutic Strategies in Canine Malignant Melanoma. *Veterinary sciences*, 6(1):15.
3. **BERGMAN P.J. (2007).** Anticancer vaccines. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(6):1111-1119.
4. **BERGMAN P.J. (2009).** Cancer immunotherapy. *Topics in companion animal medicine*, 24(3):130-136.
5. **BERGMAN P.J. (2018).** Veterinary oncology immunotherapies. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48(2):257-277.
6. **BRODY J., KOHRT H., MARABELLE A., LEVY R. (2011).** Active and passive immunotherapy for lymphoma: proving principles and improving results. *Journal of Clinical Oncology*, 29(14):1864-1875.
7. **CRÎNGANU D, CRIVINEANU M. (2009).** Terapie oncologică veterinară. Ed. Printech, București.
8. **CROSSLEY R.A., MATZ A., DEW T., KALINAUSKAS A., FAUCETTE N., POFF B., SUCKOW M.A. (2019).** Safety Evaluation of Autologous Tissue Vaccine Cancer Immunotherapy in a Canine Model. *Anticancer Research*, 39(4):1699-1703.
9. **DAY M.J., SCHULTZ R.D. (2014).** *Veterinary Immunology-Principles and Practice*, CRC Press.
10. **DUFFY M.J., SYNNOTT N.C., MCGOWAN P.M., CROWN J., O'CONNOR D., GALLAGHER W.M. (2014).** p53 as a target for the treatment of cancer. *Cancer treatment reviews*, 40(10):1153-1160.
11. **GATTINONI L., POWELL J.R., ROSENBERG S.A., RESTIFO N.P. (2006).** Adoptive immunotherapy for cancer: building on success. *Nature Reviews Immunology*, 6(5): 383.
12. **GU Z., WANG C., YE Y. (2019).** *U.S. Patent Application No. 16/081,188.*
13. **ICHIM T., KOOS D. (2019).** *U.S. Patent Application No. 16 / 044,347.*
14. **KENSLER T.W., SPIRA A., GARBER J.E., SZABO E., LEE J.J., DONG Z., FOTI M. (2016).** Transforming cancer prevention through precision medicine and immunoncology. *Cancer Prevention Research*, 9(1):2-10.
15. **MITCHELL M.S., HAREL W., GROSHEN S. (1992).** Association of HLA phenotype with response to active specific immunotherapy of melanoma. *Journal of clinical oncology*, 10(7):1158-1164.
16. **PAI C.C., KUO T.F., MAO S.J., CHUANG T.F., LIN C.S., CHU R.M. (2011).** Immunopathogenic behaviors of canine transmissible venereal tumor in dogs following an immunotherapy using

- dendritic/tumor cell hybrid. *Veterinary immunology and immunopathology*, 139(2-4):187-199.
17. PEYMAN G.A. (2019). *U.S. Patent Application No. 16 / 200,195*.
18. REGAN D., GUTH A., COY J., DOW S. (2016). Cancer immunotherapy in veterinary medicine: current options and new developments. *The Veterinary Journal*, 207:20-28.
19. ROSENBERG S.A., RESTIFO N.P., YANG J.C., MORGAN R.A., DUDLEY M.E. (2008). Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 8(4):299.
20. SONNTAG A., WEINSCHENK T., MAHR, A., SCHOOR O., FRITSCHKE J., SINGH H. (2019). *U.S. Patent Application No. 16/165,121*.
21. TREON S.P., MITSIADES C., MITSIADES N., YOUNG G., DOSS D., SCHLOSSMAN R., ANDERSON K.C. (2001). Tumor cell expression of CD59 is associated with resistance to CD20 serotherapy in patients with B-cell malignancies. *Journal of immunotherapy*, 24(3):263-271.
22. TREON S.P., SHIMA Y., GROSSBARD M.L., PREFFER F.I., BELCH A.R., PILARSKI L.M., ANDERSON K.C. (2000). Treatment of multiple myeloma by antibody mediated immunotherapy and induction of myeloma selective antigens. *Annals of oncology*, 11 (suppl 1):107-111.