

COMUNICACIÓN BREVE

Un candidato vacunal para tumores sólidos con factor de crecimiento del endotelio vascular como diana

A vaccine candidate for solid tumors with vascular endothelial growth factor as target

Katty Hind Selman-Housein Bernal^I, Francisco Hernández Bernal^{II}, Yelenys Morera Díaz^{III}, Yenima Martín Bauta^{IV}, Marta Ayala Ávila^V, Jorge V. Gavilondo Cowley^{VI}, por el grupo de investigadores del estudio CENTAURO.

I Especialista de I y II Grado en Medicina Interna. Máster en Ensayos Clínicos. Investigador Agregado. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

II Especialista de I y II Grado en Higiene y Epidemiología. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Ensayos Clínicos y Salud Ambiental. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

III Licenciada en Biología. Doctor en Ciencias. Profesor Titular. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

IV Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Investigación y desarrollo de medicamentos. Instructor. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

V Licenciada en Bioquímica. Doctor en Ciencias. Investigador Titular. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

VI Licenciado en Biología. Doctor en Ciencias. Investigador Titular. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realiza un reporte breve que brinda información sobre la racionalidad de las inmunoterapias activas y pasivas en cáncer. Se presenta un candidato vacunal para tumores sólidos con el factor de crecimiento del endotelio vascular como

diana; sus principales resultados en preclínica que avalaron su paso a la investigación en seres humanos. Se discuten los beneficios de las inmunoterapias activas sobre las pasivas, exponiendo las diferencias entre ellas, analizando los reportes de seguridad del ensayo clínico fase I del candidato vacunal presentado, contra el antiangiogénico por excelencia aprobado para su uso en seres humanos (bevacizumab).

Palabras clave: inmunidad activa y pasiva, antiangiogénicos, eventos adversos.

ABSTRACT

We present a short report that give information about rationality of active and passive immunotherapies in cancer. It is presented a vaccine candidate for solid tumors with vascular endothelial growth factor as target; it main results in pre-clinic studies that allowed clinical trials in humans. Benefits of active immunotherapies over passive are discussed, presenting differences between them, analyzing safety reports of phase I clinical trial of vaccine candidate presented, against the antiangiogenic by excellence approved for humans use (bevacizumab).

Key words: active and passive immunotherapy, antiangiogenics, adverse events.

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituyó la segunda causa de muerte en el año 2014 a nivel global y se estima un aumento significativo del número de casos en los próximos años⁽¹⁾. En nuestro país se mantuvo como la primera causa de muerte desde el año 2012 – 2014⁽²⁾.

Ha sido necesario buscar nuevas alternativas de tratamiento. La inmunoterapia ha encontrado un espacio y la investigación de vacunas terapéuticas contra el cáncer ha ido en incremento en las últimas décadas.

Esta estrategia suele utilizarse bajo diferentes enfoques terapéuticos: la inmunoterapia pasiva, basada en la transferencia de células inmunológicamente reactivas o la administración regular de anticuerpos y la activa, que estimula una respuesta inmune en el hospedero de naturaleza humoral y/o celular, de larga duración⁽³⁾.

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés “*vascular endothelial growth factor*”) es el principal mediador molecular de la angiogénesis y funciona como un factor de crecimiento con actividad mitogénica altamente específica para las células endoteliales y como elemento que garantiza el mantenimiento de los vasos ya existentes⁽⁴⁾. El efecto de esta glicoproteína soluble está mediado por su interacción con receptores celulares^(1,2). En el caso particular de los tumores, las células que expresan las tres isoformas básicas del VEGF-A: 121, 165 y 189, son las que crecen con mayor rapidez *in vivo*⁽¹⁾ y se asocian con tumores de diferentes orígenes y localización⁽¹⁾. El VEGF-A es también un potente inmunomodulador negativo, por tal motivo su presencia en los tumores impide el desarrollo de una respuesta inmune efectiva por el hospedero⁽²⁾.

Basado en esta racionalidad, son múltiples las moléculas que han entrado en investigación con el VEGF como diana^(2,3) de ellas, el bevacizumab (Avastin), aprobado en el año 2004 por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en seres humanos, resulta el antiangiogénico por excelencia en uso para el tratamiento de varios tumores del hombre⁽¹⁻¹⁵⁾.

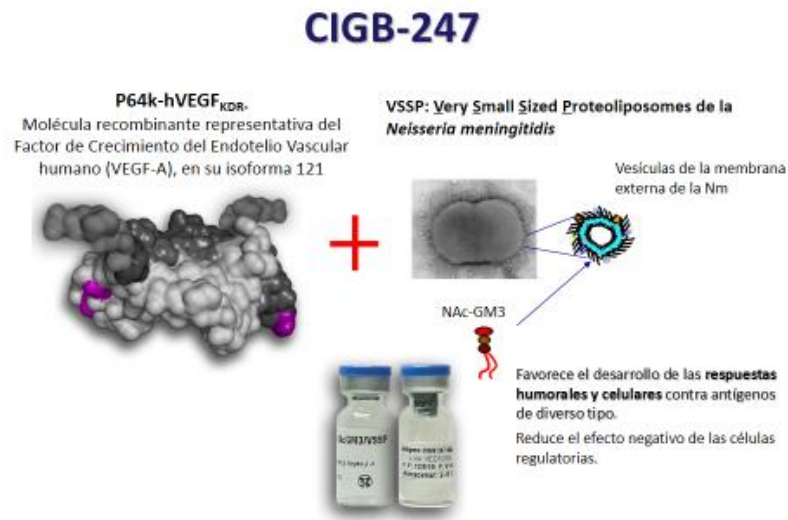
Candidato vacunal

El CIGB-247 es una preparación vacunal, que combina un antígeno recombinante producido en *Escherichia coli*, denominado p64K-hVEGF_{KDR}- del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana y el adyuvante VSSP (Very Small Sized Proteoliposomes), producido en el Centro de Inmunología Molecular de La Habana.

El antígeno seleccionado como base de este candidato vacunal es una molécula recombinante representativa del VEGF-A, en su isoforma 121⁽¹⁾. En el antígeno p64K-hVEGF_{KDR}- se incluyeron mutaciones discretas del VEGF-A que evitan que la vacuna tenga en sí un posible efecto pro-angiogénico y se añadió un fragmento de proteína portadora P64K⁽¹¹⁾ para incrementar potencialmente su inmunogenicidad.

El candidato vacunal CIGB-247 ha sido diseñado para producir una respuesta inmune de anticuerpos capaces de bloquear la interacción entre VEGF-A y sus receptores en las células endoteliales activadas. Estos anticuerpos afectan la neo-angiogénesis y en consecuencia, el crecimiento y la diseminación tumoral.

Su adyuvante (VSSP), también cumple un papel fundamental dentro del candidato vacunal, pues favorece las respuestas humorales y celulares contra antígenos de diversos tipos y permite romper la tolerancia y desarrollar una respuesta inmune efectiva contra un antígeno propio⁽¹⁻³⁾; además de reducir el efecto negativo de las células regulatorias, en el contexto de la respuesta inmune humana⁽¹⁾.



A diferencia de otros candidatos vacunales, en los cuales es imposible desarrollar modelos experimentales para inmunogenicidad y efecto anti-tumoral debido a la especificidad de los antígenos involucrados, el candidato CIGB-247 fue ensayado en varias especies animales, recogidos en publicaciones del equipo de investigadores a cargo de su desarrollo^(1,19) y que demostraron que el CIGB-247 activa las ramas celular y humoral de la respuesta inmune con la inducción de anticuerpos capaces de bloquear la interacción VEGF con su receptor VEGFR-2 y linfocitos T, que están involucrados en los mecanismos del efecto antitumoral y antimetastásico del candidato vacunal; demostró además, que no producía eventos adversos relevantes en ratón y primates no humanos lo que avaló su paso a la fase clínica de la investigación.

El CIGB-247 cursó un ensayo clínico fase I de seguridad (Código IG/CIGB-247I/TS/1101. Número del Registro Público - registro primario de la OMS: RPCEC00000102) desde el 8 de agosto de 2011 hasta el 25 de abril de 2012

que cumplimentó su hipótesis de seguridad, demostrando que el CIGB-247 es seguro y tolerable en su uso en seres humanos.

La investigación no reportó eventos adversos (EA) graves con relación de causalidad demostrada con el candidato vacunal⁽¹⁾, resultado este de gran relevancia en una terapia inmune con VEGF como diana. Los eventos adversos reportados con la vacunación con CIGB-247 en su mayoría fueron locales (en el sitio de la inyección) y de intensidad leve; sólo se reportó un evento adverso de intensidad moderada (fiebre) con relación de causalidad con la vacuna, que resolvió con tratamiento farmacológico.

La ausencia de EA graves en una terapia inmunológica con efecto antiangiogénico es de suma importancia. Los mecanismos asociados a la presencia de eventos adversos en las terapias anti-VEGF en cáncer resultan a consecuencia de la supresión de las vías de señalización celular, importantes en el mantenimiento y regulación de la microvasculatura. La baja regulación de estas vías en órganos sanos puede llevar a disturbios vasculares e incluso a la regresión de vasos sanguíneos. Estos disturbios pueden intensificarse en condiciones patológicas⁽¹⁾.

El bevacizumab es reconocido por sus EA graves: perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización de heridas, hemorragias, eventos tromboembólicos arteriales, crisis hipertensivas, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva y neutropenia severa⁽²¹⁻²³⁾. Se ha descrito que estas terapias pasivas anti-VEGF, producen eventos adversos debido a la expresión de esta proteína en tejidos normales y a su desempeño en diferentes procesos fisiológicos⁽²⁴⁾.

Como la estrategia pasiva y la activa promueven escenarios diferentes, resulta razonable que no se produzcan riesgos similares con la vacunación con el CIGB-247.

Un factor importante en la gran diferencia entre los eventos adversos reportados por el bevacizumab y los del CIGB-247 pudieran explicarse teniendo en cuenta que la administración endovenosa del bevacizumab produce un pico muy elevado de anticuerpos en sangre en muy poco tiempo; en contraste con la vacunación con CIGB-247, donde se produce un incremento lento de los niveles de anticuerpo anti-VEGF, que siempre resultará inferior a la más alta concentración del bevacizumab.

CONSIDERACIONES FINALES

La seguridad a largo plazo del candidato vacunal CIGB-247 ha sido probada con la continuidad de las inmunizaciones (fuera de protocolo) de los pacientes incluidos en el ensayo clínico fase I. No han sido reportados nuevos eventos adversos.

Los resultados de seguridad satisfactorios para el uso del CIGB-247, han avalado la continuidad del desarrollo clínico de este candidato vacunal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). World Cancer Report; 2014.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba; 2014.
3. Schuster M, Nechansky A, Kircheis R. Cancer immunotherapy. J Biotechnol. 2006;1(2):138-47.
4. Senger DR. Vascular endothelial growth factor: Much more than an angiogenesis factor. Molecular Biology of the Cell. 2010;21:377-9.
5. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: Therapeutic implications. Semin Oncol. 2002;29:10-4.
6. Carmeliet P, Collen D. Role of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptors in vascular development. Curr Top Microbiol Immunol. 1999;237:133-58.
7. Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis. EXS. 2005;(94):209-31.
8. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. J Biol Chem. 1992;267:10931-4.
9. Ohm JE. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor induced immune suppression. Blood. 2003;101:48-78.
10. Wei YQ, Huang MJ, Yang I, Zhao x, Tian L, Lu Y, et al. Immunogene therapy of tumors with vaccine based gous vascular endothelial growth factor as model antigen. USA. 2001;98:11545-11550.
11. Jiang C, Xiong W, Lu BY, Gonda MA, Chang JY. Synthesis and immune response of non-native isomers of vascular endothelial growth factor. Biochemistry. 2010;49:6550-6556.

12. Wang B, Kaumaya PT, Cohn DE. Immunization with synthetic VEGF peptides in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;119:564-70.
13. Kyutoku M, Nakagami H, Koriyama H, Tomioka H, Nakagami F, Shimamura M, et al. Development of novel DNA vaccine for VEGF in murine cancer model. *Sci Rep.* 2013;3:3380.
14. Hurwitz H. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-42.
15. Sandler A. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542-50.
16. Miller K. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2666-76.
17. Vredenburgh JJ. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1253-9.
18. Morera Y. Antitumoral effect of active immunotherapy in C57BL/6 mice using a recombinant human VEGF protein as antigen and three chemically unrelated adjuvants. *Angiogen.* 2008;11:381-93.
19. Estevez F. Enhancement of the immune response to poorly immunogenic gangliosides after incorporation into very small size proteoliposomes (VSSP). *Vaccine.* 1999;18:190-7.
20. Mesa C. Very small size proteoliposomes derived from neisseria meningitidis: an effective adjuvant for Th1 induction and dendritic cell activation. *Vaccine.* 2004;22:3045-52.
21. Mesa C. Very small size proteoliposomes derived from neisseria meningitidis: An effective adjuvant for generation of CTL responses to peptide and protein antigens. *Vaccine.* 2006;24:2692-9.
22. Fernández A. Nanoparticulated adjuvant suppressor cell function by a inhibition of tumor induced myeloid derived. *J Immunol.* 2010;40:22-35.
23. Bequet-Romero M. Prophylactic DNA vaccination with the human vascular endothelial growth factor induces anti-tumor response in C57Bl/6 mice. *Angiogen.* 2007;10:23-34.
24. Morera Y. Immunogenicity and some safety features of a VEGF-based cancer therapeutic vaccine in rats, rabbits and non human primates. *Vaccine.* 2010;28:3453-61.

Recibido: 25 de febrero de 2016

Aceptado: 20 de abril de 2016

Dra. Katty Hind Selman Hussein Bernal. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Calle 216 y 11B, Siboney, Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: khselman@cimeq.sld.cu