

## OPINIÃO/ATUALIZAÇÃO

### O TRATAMENTO DO CÂNCER COM INTERLEUCINA-2

VIVIAN M. RUMJANECK

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ

A imunoterapia, como forma de tratamento contra o câncer, tem tido ciclicamente seus momentos de glória e decadência. Houve a fase do BCG, a esperança do Interferon, e agora temos Interleucina-2.

Interleucina-2 (IL-2) é parte de uma família de substâncias conhecidas pelo nome genérico de linfocinas, liberadas por linfócitos T ativadas. Acredita-se que IL-2 seria o fator de crescimento de linfócitos T, responsável "in vivo" pela modulação de uma série de respostas imunes dependentes ou mediadas por estas células. No entanto a atuação de IL-2 "in vivo" é na realidade inferida do que se conhece de sua atuação em cultura de células, pois ainda não estão bem conhecidas as interações que sofre quando produzida fisiologicamente no animal. Este quadro está sendo modificado somente agora como resultado da recente produção de IL-2 por engenharia genética, permitindo acesso a grande quantidade de IL-2 recombinante e tornando então possíveis experiências utilizando a inoculação de IL-2 "in vivo" em larga escala.

A razão para o uso de IL-2 no tratamento de doenças malignas é baseada no fato de que existe normalmente uma imunodeficiência contra o tumor, que poderia teoricamente ser revertida por IL-2. Vários estudos em outros modelos experimentais demonstraram que IL-2 pode ser capaz de restaurar ou aumentar a resposta imune em situações de deficiência imunológica. Essa amplificação de resposta obtida por IL-2 é o resultado de interações dessa linfocina com várias células do sistema imune.

No caso de doenças malignas, a resposta imune possui vários mecanismos de citotoxicidade contra células tumorais. Entre os mecanismos mediados por células é possível destacar o mediado por células "natural killer", que é não-específico e sem necessidade de ativação prévia, o mediado por células T citotóxicas, que é específico e precisa ser ativado previamente por antígeno; e finalmente o mediado por célula "LAK" (Lymphokine activated killer) que é um mecanis-

mo não-específico, de largo espectro, mas que necessita de ativação prévia por linfocinas.

Os precursores de células LAK são encontrados no sangue circulante e podem dar origem às células LAK propriamente ditas após incubação "in vitro" em cultura de células na presença de IL-2<sup>1, 2</sup>. Essas células são então capazes de lisar uma série variada de células tumorais obtidas de tumores frescos (não cultivados) recém-extirpados. A incubação com IL-2 não só transforma os precursores de LAK em células citotoxicamente ativas, mas também leva à divisão e conseqüente expansão dessa população celular, sendo que um período longo de cultivo dessas células (por meses) permite uma expansão de 10<sup>20</sup> vezes sem perda de sua capacidade lítica.

A possibilidade de que IL-2 fosse capaz de induzir a ativação e expansão de células LAK "in vivo" foi levantada, e realmente verificou-se que em animais experimentais a injeção sistêmica de altas doses de IL-2 era capaz de ativar e expandir essas células levando à redução de certos tumores<sup>3, 4, 5</sup>. No entanto, em seres humanos, a tentativa inicial de obter efeitos terapêuticos contra tumores utilizando-se a administração sistêmica de IL-2 não foi coroada de êxito<sup>6, 7, 8</sup>. Isso talvez esteja relacionado ao fato da vida média de IL-2 na circulação ser muito curta, com desaparecimento bifásico de 7 minutos na 1ª fase e de 30 a 120 minutos na 2ª fase<sup>6, 7, 8</sup>. Alguns experimentos em animais e no homem sugerem que a administração local de IL-2 seja uma forma mais eficiente de tratamento. A experiência do nosso grupo, em animais experimentais, é de que o sistema pode ser melhorado pela combinação de IL-2 local com ciclofosfamida<sup>9</sup>.

Os resultados pouco alentadores causados por IL-2 sozinha quando injetada sistemicamente, sugeriram ao grupo de Rosemberg combinar injeções repetidas de IL-2 com células LAK previamente cultivadas "in vitro" na presença dessa linfocina<sup>10</sup>. Trabalhos em animais experimentais demonstraram que, em sistemas em que IL-2 sozinha ou células LAK não causavam grande efei-



to terapêutico, a combinação de ambos levava a regressão praticamente total de metástase em animais com uma extensa variedade de tumores<sup>12, 13, 14</sup>. Quando o sistema foi transposto para o homem, os resultados foram bastante alentadores: de 25 pacientes tratados com câncer metastático, regressão de mais de 50% do volume foi observada em 11 dos 25 pacientes e regressão completa do tumor em 1 paciente com melanoma metastático<sup>15</sup>.

Sob o ponto de vista prático o tratamento combinado de células LAK e IL-2 envolve alguns problemas técnicos. A leucoferese por 4 horas, seguida de separação de linfócitos e cultura dessas células por 4 dias em presença de IL-2, apresenta inúmeras possibilidades de contaminação, além de exigir que o procedimento seja feito em um centro que possua uma boa seção de cultura de tecidos com espaço, material e condições para cultivar vários litros de células em suspensão, pois cada leucoferese dá origem a 14 litros de cultura e o procedimento é repetido por pelo menos 5 dias consecutivos para completar 1 ciclo de tratamento, sendo que alguns dos pacientes de Rosemberg tiveram até 3 ciclos de tratamento. Por outro lado a toxicidade causada pelo tratamento não é grande, sendo que o mais importante efeito colateral foi ganho de peso graças a retenção de fluido, levando às vezes a edema intersticial pulmonar. O mesmo não se aplica a doses elevadas de IL-2 que podem ser altamente tóxicas<sup>8</sup>.

Entretanto, o certo é que apesar do embasamento experimental, o tratamento de pacientes com IL-2 e LAK ainda está sendo feito de forma empírica, e é bem possível que outros protocolos combinando injeções localizadas ao invés de sistêmicas e o tratamento prévio do paciente com ciclofosfamida, por ex., levem a resultados mais espetaculares.

O que é importante lembrar é que um trabalho que foi baseado exclusivamente a nível de pesquisa básica dos sistemas celulares, fatores de crescimento e mecanismos de lise, pode ser transposto para a clínica com sucesso.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grimm EA, et al: Lymphokine - activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer - resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2 - activated autologous human peripheral blood lymphocytes. *J. exp. Med.* 1982; 155: 1823-1841.
2. Rayner AA, et al: Lymphokine - activated killer (LAK) cells. Analysis of factors relevant to the immunotherapy of human cancer. *Cancer* 1985; 55: 1327-1333.
3. Bubeník I, et al: Growth inhibition of an MC - induced mouse sarcoma by TCGF (IL-2) - Containing preparations. *Cancer Immunol. Immunother.* 1983; 14: 205-206.
4. Donohue IH, et al: In vivo administration of purified jurkad derived interleukin 2 in mice. *Cancer res.* 1984; 44: 1380-1386.
5. Rosemberg SA, et al: Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high dose recombinant IL2. *J. exp. Med.* 1985; 161: 1169-1188.
6. Bridon C, et al: Clearance rates and systemic effects of intravenously administered interleukin-2 (IL-2) containing preparations in human subjects. *Brit. J. Cancer* 1983; 47: 123-133.
7. Lotze MT, et al: In vivo administration of purified interleukin 2. I-Half life and immunologic effects of the jurkad cell line derived IL2. *J. Immunol.* 1985; 134: 157-166.
8. Lotze MT, et al: In vivo administration of purified interleukin 2. II - Half life, immunologic effects, and expansion of peripheral lymphoid cells *in vivo* with recombined IL-2. *J. Immunol.* 1985; 135: 2865-2875.
9. Castro-Faria H, et al: Immunochemotherapy of established mouse tumors. 5<sup>th</sup> International Congress of immunology Tokyo-Japan, 1983.
10. Eltinghausen SE, et al: Recombined interleukin 2 stimulated *in vivo* proliferation of adoptively Transferred lymphokine - activated killer (LAK) cells. *J. Immunol.* 1985; 135: 3623-3635.
11. Cheever MA, et al: Augmentation of the anti-tumor therapeutic efficacy of long-term cultured T lymphocytes by *in vivo* administration of purified interleukin 2. *J. exp. Med.* 1982; 155: 968-980.
12. Cheever MA, et al: Potential for specific cancer therapy with immune T lymphocytes. *J. Biol. Response mod.* 1984; 3: 113-127.
13. Mulé II, et al: Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant Interleukin-2. *Science* 1984; 225: 1487-1489.
14. Lafrenière R and Rosemberg LA: Adoptive immunotherapy of murine hepatic metastases with lymphokine activated killer (LAK) cells and recombinant interleukin 2 (RIL 2) can mediate the regression of both immunogenic and non immunogenic sarcomas and an adenocarcinoma. *J. Immunol.* 1985; 135: 4273-4280.
15. Rosemberg SA, et al: Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant Interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *New Eng. J. Med.* 1985; 313: 1485-1492.