

# Inmunoterapia y Checkpoints inmunes en el tratamiento del mieloma múltiple

## Immunotherapy and Immune Checkpoints in the Treatment of Multiple Myeloma

Enrique M. Ocio y María-Victoria Mateos

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA-IBSAL).  
Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC).  
Universidad de Salamanca (USAL). España.

emocio@usal.es // mvmateos@usal.es

Fecha de recepción: 25/06/2015  
Fecha de aprobación: 27/07/2015



NUEVAS  
DROGAS

HEMATOLOGÍA: 155 - 158  
Volumen 19 nº 2  
Mayo - Agosto 2015

### Resumen

El tratamiento del Mieloma Múltiple ha sufrido una revolución en las últimas décadas con la aparición de nuevos fármacos con nuevos mecanismos de actuación. Entre estos, uno de los más relevantes ha sido la utilización de la inmunoterapia, como lo demuestra la eficacia de los fármacos inmunomoduladores (IMiDs) en su tratamiento y los prometedores resultados de otras estrategias con base inmune, como son los diferentes anticuerpos monoclonales. En esta misma línea, el bloqueo de los “checkpoints inmunes”, utilizando anticuerpos monoclonales específicos como anti-CTLA4 o anti-PD1, que inhiben estos puntos de control del sistema inmunológico permitiendo su actividad antitumoral, ha demostrado clara eficacia y ya ha sido aprobado para su utilización en oncología. En este artículo se revisa brevemente el mecanismo de actuación de estos inhibidores de “checkpoints inmunes” y los datos clínico actualmente disponibles, así como su promotor futuro en monoterapia o en combinación con otros tratamientos en el Mieloma Múltiple.

**Palabras clave:** Inmunoterapia,  
Checkpoints,  
Mieloma múltiple

### Abstract

Multiple Myeloma treatment has experienced a significant revolution in the last decades with the development of novel agents with novel mechanisms of action. Among them, one of the main ones has been the use of immunotherapy, as it is demonstrated by the efficacy of immunomodulatory agents (IMiDs) and the promising results of other strategies with immune bases such as the different monoclonal antibodies that are being evaluated. In this same line, the blockade of immune checkpoints with specific monoclonal antibodies, such as anti-CTLA4 or anti-PD1, which inhibit this regulators of the immune system allowing its antitumoral activity, has demonstrated clear efficacy and has already been approved for its use in oncology. In this manuscript we briefly review the mechanism of action of these immune checkpoints inhibitors and the clinical data currently available, as well as its promising future either as monotherapy or, probably better, in combination with other treatments in Multiple Myeloma.

**Keywords:** Immunotherapy,  
Checkpoints,  
Multiple Myeloma

### Resurgimiento de la inmunoterapia en MM

El tratamiento en onco-hematología ha sufrido una revolución en las últimas décadas, pasando de estar basado en la quimioterapia, radioterapia y cirugía, al empleo de terapias dirigidas, mediante las cuales los fármacos atacan mecanismos específicos de la célula tumoral. El Mieloma Múltiple (MM) ha experimentado esta misma evolución: así, los alquilantes como el melfalán, en combinación con esteroides, fueron el estándar de tratamiento para estos pacientes durante más de 30 años. Sin embargo, en la última década, diferentes fármacos (inhibidores de proteasoma y fármacos inmunomoduladores) con mecanismos de actuación particulares (revisado en<sup>1</sup>) han sido desarrollados y aprobados, resultando en una clara mejora en la supervivencia de los pacientes con MM.<sup>2</sup> Además, siguiendo esta misma línea, fármacos que constituyen segundas o terceras generaciones de estas familias de fármacos e incluso fármacos con diferentes mecanismos de actuación están siendo desarrollados y evaluados tanto en estudios preclínicos como clínicos.<sup>3</sup> En este sentido, la resurgimiento de la inmunoterapia y la profundización en los mecanismos y formas de activación de la misma con efecto antitumoral han supuesto uno de los principales progresos en este campo. Particularmente en el terreno del MM, hemos utilizado tratamientos basados en la modulación inmunológica desde hace años como se demuestra por la aprobación y utilización del interferón como tratamiento de mantenimiento post-trasplante. Además, como se ha mencionado, uno de los grupos farmacológicos que han cambiado el pronóstico de los pacientes con MM han sido los fármacos inmunomoduladores: talidomida inicialmente, lenalidomida después, y más recientemente la pomalidomida. El mecanismo de actuación de los componentes de esta familia es muy pleiotrópico, pero, como su nombre indica, uno de los principales responsables de su acción es el efecto modulador del sistema inmune a través de su actuación tanto sobre las células tumorales como sobre los linfocitos T o las células NK. Por último, en los últimos años se han evaluado con resultados realmente prometedores diferentes anticuerpos monoclonales (AcMo) frente a dianas específicas de la célula plasmática tumoral: entre estos destacan los AcMo anti CD38, daratumumab o isatuximab (antes SAR-650984) que han demostrado ya actividad como agente único en MM,<sup>4,5</sup> o el elotuzumab (an-

ti-SLAMF7) que ha demostrado eficacia en combinación con lenalidomida y dexametasona.<sup>6</sup> Estos fármacos, además de inducir apoptosis directa de la célula tumoral, presentan un mecanismo preferencial que es la activación del sistema inmune frente al tumor, mediante citotoxicidad dependiente de complemento, citotoxicidad dependiente de las células del sistema monocito-macrófago y citotoxicidad dependiente de anticuerpo.

### Checkpoints inmunes y su función

En esta misma línea, una de las estrategias recientemente desarrolladas ha sido inhibir checkpoints inmunes para potenciar la vigilancia inmunológica frente a las células tumorales. La base para el empleo de esta estrategia reside en que nuestro sistema defensivo dispone de complejos mecanismos de control (“puntos de control” inmunológicos) con el fin de evitar respuestas exacerbadas o inapropiadas y que permiten mantener la tolerancia a antígenos propios.<sup>7</sup> Las células tumorales han utilizado estos mecanismos para escapar del sistema inmune (evasión inmune), lo que ha supuesto una de las mayores limitaciones para utilizar la inmunoterapia en oncología.

Existen varias moléculas expresadas por los linfocitos T que tienen función de checkpoints inmunes (CTLA-4, PD1, TCR, LAG-3, TIM-3, CEACAM-1, CD200R o TIGIT), pero los que tienen una mayor relevancia clínica actualmente son CTLA-4 (de cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) y PD1 (de programmed cell death 1).<sup>8</sup>

CTLA-4 fue el primer checkpoint inmune utilizado clínicamente. En situación de reposo, este receptor reside en el citoplasma de los linfocitos T CD4 y CD8, pero la activación de estas células mediante la unión del TCR (T cell receptor) induce la expresión de CTLA-4 en la membrana celular donde se une a sus ligandos fundamentales (B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86)), presentes en las células presentadoras de antígenos. Su función reguladora se basa fundamentalmente en la inhibición de los linfocitos T citotóxicos y la activación de linfocitos T reguladores.<sup>9-11</sup> PD-1 es otro regulador negativo de la actividad de los linfocitos T que se une a sus ligandos PD-L1 (B7-H1, CD274) y PD-L2 (B7-DC, CD273). PD-L1 se expresa en numerosos tejidos normales y en células tumorales, mientras que PD-L2 está fundamentalmente expresado en células presentadoras

de antígenos.<sup>12</sup> Cuando se produce la interacción receptor-ligando, PD-1 se produce una inhibición de la activación de los linfocitos T.<sup>13</sup> Dada la mayor selectividad del eje PD-1/PD-L1, es previsible que su bloqueo induzca una mayor actividad antitumoral con menos efectos adversos que el bloqueo de CTLA-4.<sup>14</sup>

### Actividad clínica de bloqueo de estos checkpoints inmunes

Como se ha señalado, el primero de los checkpoints inmunes que fue inhibido con propósitos antitumorales fue CTLA-4. Así, la utilización del anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab en un estudio fase III resultó en una mejoría de la supervivencia de pacientes con melanoma metastásico,<sup>15</sup> lo que condicionó su aprobación por la FDA para esta indicación. Respecto a PD-1/PD-L1, el anticuerpo monoclonal pembrolizumab demostró un 38% de respuestas en pacientes con melanoma metastásico,<sup>16</sup> lo que también llevó a su aprobación por la FDA en septiembre de 2014. Otro anticuerpo monoclonal anti-PD-1, nivolumab también fue aprobado ese mismo año por la FDA para la misma indicación, basado en resultados similares.<sup>17</sup>

Estos anticuerpos se están evaluando en otras histologías como pulmón, mama, renal, o Hodgkin refractario<sup>18</sup> con resultados prometedores.

Otra vía de progreso en este campo es la combinación de varios de estos anticuerpos con el fin de potenciar su eficacia. En este sentido, nivolumab (anti-PD-1) se ha combinado con ipilimumab (anti-CTLA-4) en melanoma en varios estudios con buenos resultados en comparación con monoterapia, aunque con un incremento de la toxicidad.<sup>19-21</sup>

### Resultados del bloqueo de checkpoints inmunes en MM

Como se ha reseñado, la modulación del sistema inmune ha jugado un papel importante en el tratamiento del MM a lo largo de los años, por lo que el empleo de anticuerpos frente a los checkpoints inmunes, bien solos o en combinación con los estándares de tratamiento, es una estrategia muy atractiva para el tratamiento de esta enfermedad. De hecho, diversos resultados preclínicos apoyan el papel del eje PD-1/PD-L1 en el tratamiento del MM.<sup>22-24</sup> Sin embargo, los resultados clínicos disponibles hasta ahora con nivolumab en monoterapia no han pro-

ducido los resultados esperados ya que solo se han reportado un 67% de estabilizaciones de la enfermedad, sin respuestas objetivas.<sup>25</sup> Sin embargo, aún hay que esperar a los resultados con el otro anticuerpo monoclonal anti-PD-1, pembrolizumab, en monoterapia y, fundamentalmente en combinación con lenalidomida y dexametasona para conocer el verdadero alcance de esta estrategia en el tratamiento del MM.<sup>26</sup>

### Conclusión

En resumen, basándonos en los estudios mencionados en pacientes con melanoma y otros tumores, podemos decir que la inmunoterapia y, más concretamente, el bloqueo de los checkpoints inmunes va a representar y, posiblemente, representa ya una revolución en el tratamiento antitumoral. Es lógico pensar que estos avances son también una estrategia muy atractiva para el tratamiento de los pacientes con neoplasias hematológicas, como ya se ha demostrado en pacientes con enfermedad de Hodgkin, y también en el futuro, posiblemente en combinación con otros agentes, en el mieloma múltiple.

### Conflicto de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Mateos MV, Ocio EM, San Miguel JF. Novel generation of agents with proven clinical activity in multiple myeloma. *Seminars in oncology*. 2013;40(5):618-633.
2. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516-2520.
3. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2014;28(3):525-542.
4. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Phase II study of daratumumab (DARA) monotherapy in patients with  $\geq 3$  lines of prior therapy or double refractory multiple myeloma (MM): 54767414MMY2002 (Sirius). *ASCO Meeting Abstracts*. 2015;33(15\_suppl):LBA8512.

5. Martin TG, Hsu K, Strickland SA, Glenn MJ, Mikhael J, Charpentier E. A phase I trial of SAR650984, a CD38 monoclonal antibody, in relapsed or refractory multiple myeloma. ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(15\_suppl):8532.
6. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. ELOQUENT-2: A phase III, randomized, open-label study of lenalidomide (Len)/dexamethasone (dex) with/without elotuzumab (Elo) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). ASCO Meeting Abstracts. 2015;33(15\_suppl):8508.
7. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. Annual review of immunology. 2004;22(329-360).
8. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. J Clin Oncol. 2015;33(17):1974-1982.
9. Shin DS, Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next? Curr Opin Immunol. 2015;33(23-35).
10. Riley JL, Mao M, Kobayashi S, et al. Modulation of TCR-induced transcriptional profiles by ligation of CD28, ICOS, and CTLA-4 receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(18):11790-11795.
11. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. Science. 2008;322(5899):271-275.
12. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annual review of immunology. 2008;26(677-704).
13. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. The Journal of experimental medicine. 2000;192(7):1027-1034.
14. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-264.
15. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-723.
16. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med. 2013;369(2):134-144.
17. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443-2454.
18. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(4):311-319.
19. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015;372(21):2006-2017.
20. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015;
21. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2013;369(2):122-133.
22. Paiva B, Azpilikueta A, Puig N, et al. PD-L1/PD-1 presence in the tumor microenvironment and activity of PD-1 blockade in multiple myeloma. Leukemia. 2015;
23. Gorgun G, Samur MK, Cowens KB, et al. Lenalidomide Enhances Immune Checkpoint Blockade Induced Immune Response in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res. 2015;
24. Ray A, Das DS, Song Y, et al. Targeting PD1-PDL1 immune checkpoint in plasmacytoid dendritic cell interactions with T cells, natural killer cells and multiple myeloma cells. Leukemia. 2015;29(6):1441-1444.
25. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Preliminary Results of a Phase I Study of Nivolumab (BMS-936558) in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies. Blood. 2014;124(21):291-291.
26. Siegel DSD, Moreau P, Avigan D, et al. A phase 1 (Ph1) trial of MK-3475 combined with lenalidomide (Len) and low-dose dexamethasone (Dex) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(15\_suppl):TPS3117.