

## EDITORIAL

## NUEVAS TERAPIAS PARA EL CÁNCER BASADAS EN EL SISTEMA IMMUNITARIO

En la década de 1890 un cirujano, William Coley, en Nueva York, obtenía resultados espectaculares en algunos pacientes con sarcoma después de inocularles sus tumores con la bacteria causante de la erisipela. Desde entonces el sueño de muchos investigadores en cáncer ha sido el de desarrollar terapias basadas en la exquisita especificidad del sistema inmunitario con el fin de eliminar tumores sin la toxicidad asociada con la quimio y/o radioterapia.

Actualmente, 120 años más tarde, la lista de los logros en esta área comienza a crecer:

1. Tres citoquinas son utilizadas en terapias anticancerosas: la IL-2 a altas dosis en melanoma y cáncer renal metastático, el Interferon- $\alpha$  para la leucemia de células velludas y como terapia adyuvante en melanoma en alto riesgo de recaída, y el TNF- $\alpha$  para el tratamiento de enfermedad locoregional, vía perfusión extracorporeal, en melanoma y sarcoma.
2. Se ha demostrado que la instilación de BCG (*Mycobacterium bovis*, bacille de Calmette et Guérin) es un tratamiento eficaz en carcinoma superficial de vejiga, recurrente.
3. Existen más de una decena de anticuerpos monoclonales que se utilizan en el tratamiento de diversos tipos de tumores; de ellos, el rituximab es un ejemplo de inmunoterapia ya que está dirigido contra la molécula CD20 expresada en los linfocitos B y es útil en el tratamiento de los linfoma de células B.
4. La primera vacuna anti-cáncer la aprobó la Administración de Drogas de los Estados Unidos (FDA) en 2009. Se trata de una proteína recombinante representando un antígeno prostático que debe ser cargada en células dendríticas autólogas antes de su infusión en el torrente sanguíneo.
5. Finalmente, la FDA aprobó en marzo de 2011 el anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor inhibitorio CTLA-4, el cual, al ser administrado repetidamente, duplica el tiempo medio de supervivencia en pacientes con melanoma metastático avanzado. Es el primer tratamiento en muchas décadas que logra prolongar la supervivencia en un cáncer como el melanoma maligno.

Así pues, el estudio de las interacciones entre el

sistema inmune y el cáncer ha sido una fuente continua de nuevas terapias anti-cancerosas. El ritmo de descubrimientos así como el ritmo de los ensayos clínicos para probar nuevos conceptos y nuevos productos inmunoterapéuticos se han acelerado enormemente en los últimos 15 años. Existe hoy en día un gran optimismo sobre la promesa de nuevas terapias basadas en el sistema inmunitario, el cual es compartido por científicos, la gran industria farmacéutica y, más importante aún, por los pacientes con cáncer.

Conceptualmente, la inmunoterapia del cáncer descansa sobre el postulado de la inmunovigilancia de tumores. Éste fue formulado claramente por M. Burnet en la década de 1950. Dicho postulado ha sido recibido con una variedad de actitudes que van desde entusiasmo hasta el escepticismo extremos. No obstante, una cantidad considerable de resultados experimentales obtenidos en modelos de tumores espontáneos de sofisticación creciente ha venido a probar esta hipótesis de manera concluyente. En la actualidad es perfectamente claro que el sistema inmune reconoce de modo específico los tumores y el desenlace de este evento es variable. En algunos casos, el sistema inmune es capaz de suprimir la progresión tumoral resultando en tumores ocultos, clínicamente silenciosos. En otros casos, la progresión tumoral coincide con la inducción de tolerancia inmunológica específica aún durante los estadios precoces de carcinogénesis. En humanos, numerosos estudios han establecido el pronóstico favorable asociado con una infiltración de tumores primarios por abundantes linfocitos T de memoria, sobre todo de la subpoblación de linfocitos T CD8. El significado probable de esta fuerte correlación es que los linfocitos T que infiltran los tumores representan una línea de defensa en marcha contra la progresión tumoral que puede proteger al paciente de una recaída por tiempos prolongados luego de la excisión quirúrgica de la masa tumoral.

Los recientes progresos en inmunología han permitido una comprensión cada vez más detallada de los mecanismos celulares y moleculares que gobiernan la iniciación y mantenimiento de respuestas de linfocitos T que protegen el hospedero de infecciones por virus, bacterias intracelulares y parásitos metazoarios, así como de tumores. Según el modelo general ampliamente aceptado en la actualidad, el sistema inmune ha desarrollado, por un lado, mecanismos que le permiten detectar patrones

moleculares específicamente asociados con microorganismos patogénicos así como con lesiones celulares y tisulares. También ha generado sistemas de reconocimiento extremadamente específicos que permiten una discriminación eficaz entre componentes autólogos y foráneos a nivel de cada célula de la economía. Los componentes principales de estos sistemas son los anticuerpos, capaces de reconocer antígenos en solución y los linfocitos T equipados con receptores de antígeno (TCR) capaces de reconocer antígenos internos asociados con los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad. De acuerdo con este modelo, la expectativa era que los antígenos tumorales reconocidos por los linfocitos que infiltran los tumores deberían ser derivados o bien de virus oncogénicos o bien de genes mutados somáticamente como producto de los procesos de carcinogénesis. Por esta razón, la sorpresa fue general cuando se hizo evidente que la mayor parte de los antígenos tumorales son en realidad autoantígenos, derivados de proteínas normales. Existen en la actualidad cientos de antígenos tumorales identificados que no son otra cosa que combinaciones de péptidos cortos derivados de proteínas no mutadas (10-25 aminoácidos) y moléculas de HLA de clase I (-A, -B, o -C) o de clase II (-DR, -DP o -DQ). Los primeros reconocidos por linfocitos T CD8 con capacidad citolítica y los segundos por linfocitos T CD4 capaces de múltiples funciones inmunoregulatorias.

La información disponible sobre la identidad de los antígenos tumorales ha abierto nuevas rutas de investigación. Primero, ha abierto las puertas al monitoreo de las respuestas anti-tumorales de linfocitos T en pacientes con cáncer. Una riqueza enorme de información se ha ido acumulando permitiendo comprender la dinámica de estas respuestas y entender las razones por las cuáles los tumores progresan a pesar de la presencia de respuestas inmunes anti-tumorales. Segundo, la comunidad científica se ha concentrado en una búsqueda vigorosa de vacunas terapéuticas contra el cáncer. En este caso, ciertos antígenos tumorales son seleccionados en el diseño de vacunas anticancerosas. Hasta la fecha, cientos de ensayos clínicos de fase I y II han sido realizados para probar la seguridad y tolerancia de nuevas vacunas terapéuticas. Dos vacunas prometedoras (MAGE-A3 y MUC-1) son evaluadas en la actualidad en términos de su eficacia clínica en el tratamiento contra el cáncer de pulmón y

melanoma metastático, en ensayos clínicos de fase III aleatorizados, doble ciego con control de placebo. Tercero, ha inspirado la optimización de terapias celulares novedosas consistentes en la expansión *ex vivo* de linfocitos T infiltradores de tumores para una posterior reinfusión de números masivos (miles de millones) de éstas células. También es posible «reprogramar» los linfocitos T autólogos por transducción con un vector retroviral que lleva TCRs específicos de antígenos tumorales.

En el frente de investigación básica, el interés se centra en la comprensión de los múltiples mecanismos que operan al interior de los tumores y que impiden una respuesta inmune anti-tumoral eficaz. Se han identificado nuevos blancos para futuras terapias que deberían neutralizar estos circuitos inmunosupresores y así potenciar la respuesta anti-tumoral. Entre ellos se encuentran receptores inhibidores tales como el CTLA-4, PD-1, Tim-3, BTLA, o linfocitos T CD4 reguladores, o células mieloides inmaduras y a la vez inmunosupresoras. Ciertas enzimas son expresadas en niveles excesivamente altos en el ambiente tumoral tales como Cox-2, IDO, INOS y arginasa. Su actividad suprime por diversas razones la respuesta inmune anti-tumoral. Su inhibición en tumores experimentales ha mostrado un potencial terapéutico claro. Finalmente, componentes del estroma tumoral tales como los fibroblastos activados o los neovasos sanguíneos son también blancos terapéuticos de gran valor.

En conclusión, la inmunoterapia del cáncer es un área en pleno desarrollo. Han surgido recientemente nuevas terapias basadas en la explotación del sistema inmune y es de esperarse que en el futuro el número y la eficacia de nuevas inmunoterapias anti-cancerosas continúen expandiéndose de una manera significativa.

Ante este escenario cabe preguntarse cómo preparar a las comunidades médica y de pacientes con cáncer para las nuevas realidades asociadas con el surgimiento de estas nuevas terapias a nivel nacional. También valdría la pena interrogar a la comunidad científica colombiana por su actitud y disposición a participar en los desarrollos de estos nuevos tiempos.

**Pedro Romero, MD**

*Centro Ludwig de Investigaciones sobre el Cáncer  
Universidad de Lausana, Lausana, Suiza  
e-mail: pedro.romero@unil.ch*