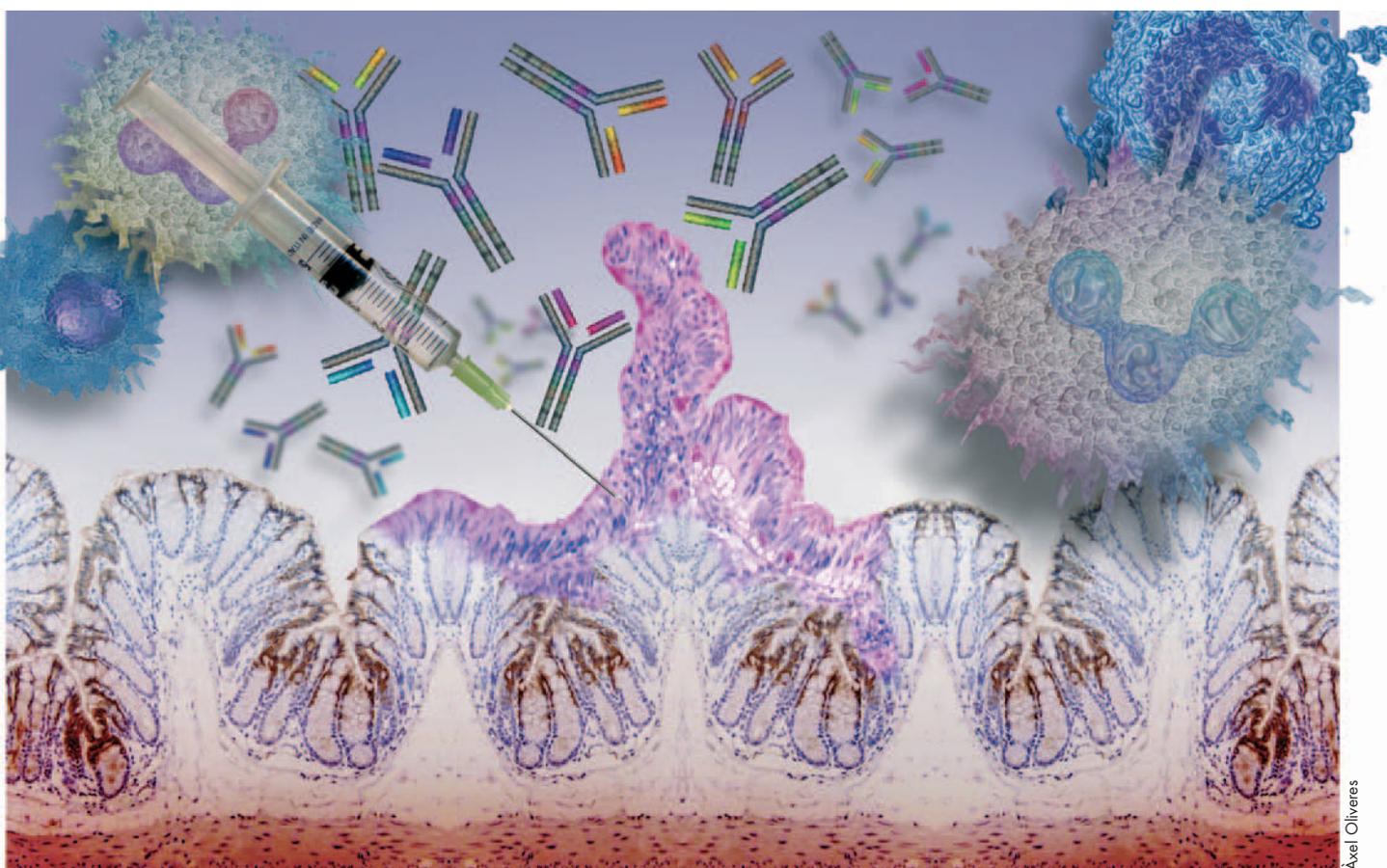


# Inmunoterapia en oncología digestiva: realidad y expectativas

JOSÉ IGNASI ELIZALDE FREZ

Servei de Gastroenterologia. Institut de Malalties Digestives i Metabolisme. Hospital Clínic. Barcelona. España.



Àxel Oliveres

## Puntos clave

- El sistema inmunitario es capaz de controlar el desarrollo del cáncer pero, a su vez, también puede facilitar el crecimiento tumoral por la selección de clones tumorales poco inmunogénicos o induciendo respuestas supresoras.
- Existen 2 grandes modalidades de inmunoterapia antitumoral: inmunoterapia inespecífica e inmunoterapia específica para un antígeno.
- La mayoría de las estrategias de vacunación contra el cáncer pretenden estimular y redireccionar una respuesta inmunitaria preexistente para generar linfocitos citotóxicos CD8+ específicos.
- Además de los linfocitos T CD8+, los linfocitos T CD4+ también son importantes en la respuesta inmunitaria antitumoral.
- Las células tumorales a menudo desarrollan estrategias pasivas y activas para protegerse de la respuesta inmunitaria.
- Las células dendríticas son capaces de capturar antígenos del medio, procesarlos y migrar a los ganglios linfáticos regionales donde interactúan los linfocitos T para generar una respuesta inmunitaria.
- En las neoplasias digestivas, algunas estrategias de vacunación se han demostrado capaces de inducir una reducción en la progresión tumoral.

La utilización de estrategias de vacunación para tratar el cáncer se remonta a finales del siglo XIX, cuando William Coley<sup>1</sup> describió hasta un 10% de remisiones completas en pacientes con sarcomas que habían recibido extractos de bacterias inactivadas. Poco más tarde, Paul Ehrlich propuso que el sistema inmunitario sería capaz de reconocer y eliminar las células neoplásicas de forma espontánea, pero fueron Thomas y Burnett<sup>2</sup> quienes desarrollaron plenamente la teoría de la vigilancia inmunológica a mediados del siglo XX. Según esa hipótesis, existirían células efectoras del sistema inmunitario (más tarde identificadas como linfocitos T) capaces de detectar y eliminar células transformadas en fases iniciales, gracias a la expresión de antígenos tumorales derivados de las alteraciones genéticas y epigenéticas presentes en el cáncer.

La disponibilidad, en la última década, de modelos experimentales de inmunodeficiencia en diversos grados ha permitido finalmente demostrar que el sistema inmunitario es, en efecto, capaz de controlar el desarrollo del cáncer pero, a su vez, también puede facilitar el crecimiento tumoral por la selección de clones tumorales poco inmunogénicos o la inducción de respuestas supresoras, dentro de un concepto ampliado conocido como «inmunoedición del cáncer»<sup>3</sup>. En este contexto, la identificación de diversos antígenos tumorales a principios de la década de los noventa supuso un gran estímulo para la inmunoterapia del cáncer, aunque desde entonces la experiencia clínica basada en estrategias de vacunación activa y/o transferencia pasiva de células T ha obtenido resultados positivos limitados, pues sólo ha conseguido respuestas celulares específicas antitumorales potentes y remisiones clínicas perdurables en algunas situaciones muy concretas<sup>4</sup>. Frente a estos resultados clínicos discretos, en la última década se ha producido una eclosión de conocimientos acerca de los mecanismos celulares y moleculares implicados en el reconocimiento inmunitario, la activación linfocitaria y la regulación de las funciones efectoras de los linfocitos T, lo que ha permitido desentrañar algunas limitaciones para la inducción de respuestas antitumorales eficaces y diseñar nuevas estrategias de inmunoterapia para el futuro inmediato.

## Modalidades de inmunoterapia

Existen 2 grandes modalidades de inmunoterapia antitumoral: inmunoterapia inespecífica, basada en la administración exógena de agentes inmunoestimuladores (BCG), citocinas (interleucina-2, interferón), transferencia pasiva de células inmunitarias no específicas (células NK) o inhibición de moléculas inmunosupresoras producidas por el tumor; e inmunoterapia específica para un antígeno. Esta última modalidad puede ser de tipo pasivo (administración de anticuerpos monoclonales, transferencia pasiva de células efectoras específicas) o activo (vacunación). Finalmente, las estrategias de vacunación contra el cáncer, en las que sobre todo se centrará este artículo, pueden basarse en la administración de células tumorales endógenas o exógenas, células dendríticas, péptidos, proteínas tipo *heat shock*, proteínas recombinantes, gangliósidos, ADN o vectores virales, entre otras posibilidades (tabla 1). En muchas ocasiones, puesto

que la administración aislada de preparaciones antigénicas no es suficiente para inducir una respuesta inmunitaria suficientemente intensa, se ha recurrido a la utilización simultánea de sustancias adyuvantes tales como sales de aluminio, citocinas como el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), ADN bacteriano, lipopolisacárido o BCG<sup>5</sup>.

## Fundamentos

El desarrollo de respuestas inmunitarias antitumorales específicas requiere la existencia de antígenos tumorales (AT). En muchos casos, esos antígenos derivan de moléculas propias que el sistema inmunitario reconoce como foráneas, probablemente por la existencia de fenómenos inflamatorios locales derivados de la rotura de la arquitectura tisular normal<sup>6</sup>. Además, se ha calculado que una célula tumoral presenta más de 10.000 alteraciones genómicas, y esa inestabilidad facilita el desarrollo de AT (proteínas mutadas, sobreexpresión de autoantígenos, expresión ectópica...), algunos de los cuales han sido aislados y caracterizados para su utilización clínica<sup>7</sup>. Otro requisito básico es que haya precursores de células T específicos para esos AT, un hecho que se ha demostrado tanto en modelos experimentales como en humanos<sup>3</sup>.

La mayoría de las estrategias de vacunación contra el cáncer pretenden estimular y redireccionar una respuesta inmunitaria preexistente para generar linfocitos citotóxicos (CTL) CD8<sup>+</sup> específicos<sup>8</sup>. Para que se produzca la activación inicial de esos linfocitos es preciso que sus receptores (TCR) entren en contacto con células presentadoras de antígenos (entre las que destacan las células dendríticas), que hayan procesado antígenos tumorales hasta convertirlos en péptidos y que

**Tabla 1.** Vacunas antitumorales empleadas en ensayos clínicos

<b>Células tumorales</b>
Autólogas/allogénicas
No endógenas/allogénicas
<b>Células dendríticas</b>
Fusionadas con células tumorales
Transfectadas con ADN/ARN tumoral
Expuestas a péptidos derivados de antígenos tumorales o lisados tumorales
<b>Péptidos</b>
<i>Heat shock proteins</i>
<b>Proteínas recombinantes</b>
<b>Anticuerpos antiidiotípicos</b>
<b>Gangliósidos</b>
<b>ADN</b>
<b>Vectores virales</b>
Adenovirus
Lentivirus
Retrovirus

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico.

puedan incorporarse a moléculas de clase I del sistema principal de histocompatibilidad (HLA)<sup>9</sup>. Las células dendríticas son capaces de capturar esos antígenos del medio, procesarlos y migrar a los ganglios linfáticos regionales en los que tiene lugar ese contacto, tras un proceso de maduración que comporta, entre otros cambios, un aumento en la expresión superficial de moléculas coestimuladoras (CD80, CD86) y en la secreción de citocinas (IL-12, IL-15). Además de los linfocitos T CD8<sup>+</sup>, la participación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> también es importante en la respuesta inmunitaria antitumoral, puesto que actúan como colaboradores en el desarrollo de las respuestas citotóxicas, además de participar en la activación de otros tipos celulares (eosinófilos, macrófagos) que ejercen una acción antitumoral a través de la producción de mediadores como el óxido nítrico o radicales libres de oxígeno<sup>10</sup>. De forma simultánea, también se producen respuestas reguladoras que favorecen la supervivencia de las células transformadas, tales como la expresión de receptores inhibitorios (CTLA-4) en los linfocitos o el desarrollo de linfocitos T reguladores (CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>) que inhiben la respuesta antitumoral<sup>11</sup>.

## Limitaciones y dificultades

A pesar de la existencia (espontánea o inducida tras vacunación) de linfocitos T específicos contra antígenos tumorales, esa respuesta inmunitaria puede no comportar efectos que frenen la progresión tumoral. Se han caracterizado diversos mecanismos que justifican esta capacidad de evadirse de la respuesta inmunitaria, entre los que probablemente destaca la inducción de tolerancia<sup>12</sup>. También se ha comprobado una disminución de la expresión de antígenos inmunodominantes, de moléculas del HLA y de otras moléculas implica-

das en el procesamiento antigénico por parte de las células transformadas a lo largo de la progresión neoplásica. Además de estas respuestas pasivas, las células tumorales a menudo desarrollan estrategias activas para protegerse de la respuesta inmunitaria, como la expresión de Fas ligando (que induce apoptosis de linfocitos activados) o la producción local de factores inmunosupresores como el factor beta de crecimiento transformador (TGF- $\beta$ ), IL-10 o prostaglandinas<sup>13</sup>.

## Resultados clínicos

Hasta la fecha, se han publicado decenas de estudios clínicos sobre inmunoterapia en neoplasias del aparato digestivo, sobre todo en pacientes con cáncer colorrectal<sup>14,15</sup>. Las estrategias empleadas han sido muy diversas, desde la administración de anticuerpos monoclonales frente a EpCAM, una molécula de adhesión homotípica frecuentemente sobreexpresada en las neoplasias de estirpe epitelial (con lo que se genera una respuesta antiidiotípica), hasta la vacunación con gastrina-17 combinada con toxoide diftérico o con CancerVax, una vacuna compuesta por células tumorales exógenas. Los estudios más recientes se han centrado en la administración de células dendríticas expuestas a células tumorales lisadas o péptidos derivados de antígenos tumorales tales como CEA, EpCAM, MAGE-3, HER-2/neu, p53 o MUC-1. La mayoría de estos estudios han puesto de relieve que esas estrategias son capaces de inducir respuestas inmunitarias mensurables que sólo en algunos casos han conseguido una reducción en la progresión tumoral. De forma relativamente consistente, la inducción de una respuesta inmunitaria se ha observado con más frecuencia en pacientes con enfermedad menos avanzada<sup>16</sup>. A pesar de los teóri-

**Tabla 2.** Técnicas para medir la respuesta inmunitaria

Técnica	Ventajas	Inconvenientes
Proliferación	Sencilla	No discrimina tipos celulares Útil para CD4+
Dilución limitante	Cuantitativa Información funcional	Compleja; sólo para células con capacidad proliferativa
Citotoxicidad	Semicuantitativa Información funcional	Precisa células tumorales endógenas; precisa incubaciones repetidas; no identifica las células respondedoras
Tetrámeros	Cuantitativa Identificación de subclases	Limitada a algunos epítopes Exige sintetizar el tetrámero
ELISA	Información funcional	No identifica las células respondedoras
Citometría de flujo de citocinas	Cuantitativa Información funcional Identificación de subclases	Compleja; incubación previa No permite obtener células viables
ELISPOT	Cuantitativa Información funcional	No identifica las células respondedoras
RT-PCR	Información funcional (indirecta)	No identifica las células respondedoras Determina ARN y no proteína

cos riesgos de este tipo de tratamiento, tras la inclusión de más de 2.000 pacientes en protocolos de vacunación, no se han observado efectos adversos graves ni fenómenos autoinmunitarios relevantes. Todo ello ha comportado la realización de algunos estudios clínicos en pacientes sin enfermedad residual mensurable (adyuvancia) con resultados algo más prometedores<sup>17</sup>.

## Conclusiones

La baja toxicidad de las diversas estrategias de inmunoterapia supone una enorme ventaja frente al tratamiento antineoplásico convencional. Sin embargo, la disponibilidad de un elevado número de estrategias distintas (casi tantas como estudios publicados), el bajo número de pacientes incluidos en algunos estudios y sus poco llamativos resultados no permiten obtener conclusiones definitivas acerca de la utilidad clínica real de esta modalidad terapéutica en las neoplasias digestivas. La utilización más reciente de componentes bien definidos (epítopes derivados de AT) y técnicas avanzadas para monitorizar la respuesta inmunitaria (tabla 2), asociado a abordajes combinados de vacunación y transferencia pasiva de linfocitos generados *ex vivo* o medidas dirigidas a limitar las respuestas tolerogénicas, probablemente aportará información de gran relevancia en este campo. No existen dudas de que el sistema inmunitario puede llegar a ser un agente antitumoral formidable. Sin embargo, su compleja regulación y sus múltiples interacciones con el cáncer todavía limitan nuestra capacidad de redirigirlo para conseguir una respuesta antitumoral eficaz en las neoplasias del aparato digestivo.

## Bibliografía



1. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipela: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci.* 1893;105:487-511.
2. Burnet FM. Immunological aspects of malignant disease. *Lancet.* 1967;1:1171-4.
3. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoeediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-60.
4. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med.* 2004;10:909-15.
5. Berzofsky JA, Terabe M, Oh S, et al. Progress of new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer. *J Clin Invest.* 2004;113:1515-25.
6. Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annu Rev Immunol.* 2003;188:807-39.

7. Stoler DL, Chen N, Basik M, et al. The onset and extend of genomic instability in sporadic colorectal tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;26:15121-6.
8. Gilboa E. The promise of cancer vaccines. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:401-11.
9. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 1998;392:245-52.
10. Hung K, Hayashi R, Lafond-Walker A, et al. The central role of CD4+ T cells in the antitumor immune response. *J Exp Med.* 1998;188:2357-68.
11. Terabe M, Matsui S, Noben-Trauth N, et al. NKT cell-mediated repression of tumor immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R-STAT6 pathway. *Nat Immunol.* 2000;1:515-20.
12. Igney FH, Kramer PH. Immune escape of tumors: apoptosis resistance and tumor counterattack. *J Leukoc Biol.* 2002;71:907-20.
13. Houston A, Bennett MW, O'Sullivan GC, et al. Fas ligand mediates immune privilege and not inflammation in human colon cancer, irrespective of TGF-beta expression. *Br J Cancer.* 2003;89:1345-51.
14. Moslits S, Ullenhag G, Mellstedt H. Therapeutic vaccination in patients with gastrointestinal malignancies. A review of immunological and clinical results. *Ann Oncol.* 2005;16:847-62.
15. Mocellin S, Rossi CR, Lise M, et al. Colorectal cancer vaccines: principles, results, and perspectives. *Gastroenterology.* 2004;127:1821-37.
16. Basak S, Eck S, Gutzmer R, et al. Colorectal cancer vaccines: anti-idiotypic antibodies, recombinant protein, and viral vector. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;910:252-3.
17. Hanna MG, Hoover HC, Vermorken JB, et al. Adjuvant specific immunotherapy of stage II and stage III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: first randomized phase III trials show promise. *Vaccine.* 2001;19:1576-82.

## Bibliografía recomendada

Riddell SR. Finding a place for tumor-specific T-cells in targeted cancer therapy. *J Exp Med.* 2004;200:1533-7.

*Además de las diversas formas de vacunación, la transferencia adoptiva de células T supone otra opción de inmunoterapia que ya ha demostrado su utilidad en modelos animales de neoplasia y en el tratamiento de infecciones por citomegalovirus o virus de Epstein-Barr, en receptores de trasplante de médula ósea alogénica. Este artículo resume las posibilidades y limitaciones actuales, así como sus posibles soluciones, de la transferencia de células T como tratamiento del cáncer.*

Rosenberg SA. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature.* 2001;411:380-4.

*Este artículo resume la historia de la utilización de citocinas como la interleucina-2 en el tratamiento del cáncer en humanos, su mecanismo de acción, sus limitaciones y su papel en otras estrategias de inmunoterapia.*

Berzofsky JA, Terabe M, Oh S, et al. Progress on new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer. *J Clin Invest.* 2004;113:1515-25.

*Este reciente artículo de revisión es altamente recomendable para todos los lectores interesados en ampliar sus conocimientos acerca de las actuales estrategias empleadas en la vacunación contra el cáncer.*

Ganss R, Arnold B, Hämmerling GJ. Overcoming tumor-intrinsic resistance to immune effector function. *Eur J Immunol.* 2004;34:2635-41.

*La inducción y amplificación de una respuesta inmunitaria es necesaria pero no suficiente para controlar el cáncer, ya que existen diversos mecanismos que impiden las funciones efectoras linfocitarias en el microambiente tumoral.*