



Editorial

Autoanticuerpos: una manifestación de los eventos adversos inmunológicos de la inmunoterapia en cáncer



Autoantibodies: A manifestation of immune related adverse events of cancer immunotherapy

Las inmunoterapias contra el cáncer han cambiado el panorama del tratamiento de esta enfermedad durante las últimas décadas. Entre ellas, los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI, por sus siglas en inglés), que se dirigen a PD-1, PD-L1 y CTLA-4, los cuales han tenido un éxito notable en el tratamiento de diversos tipos de cáncer¹.

Los ICI inhiben las señales coestimuladoras negativas de las células T y activan la respuesta antitumoral para atacar las células cancerosas de una manera no específica de antígeno. Sin embargo, también pueden (re)activar las células T autorreactivas, lo que a su vez podría conducir a una rotura en la tolerancia de las células T, no solo hacia antígenos tumorales sino también hacia autoantígenos, lo que podría dar como resultado la activación de células B autorreactivas y, en última instancia, la formación de autoanticuerpos que podrían asociarse con eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico (irAE, por sus siglas en inglés). Los autoanticuerpos pueden unirse directamente a tejidos normales y mediar la destrucción por citotoxicidad celular mediada por anticuerpos o pueden unirse al complemento y desencadenar una cascada bioquímica de lisis y destrucción celular².

La detección de autoanticuerpos antes del tratamiento se asocia con el desarrollo sucesivo de irAE relacionados con los ICI, lo que respalda una etiología mediada por células B para algunos irAE. Varios irAE imitan claramente condiciones patológicas en las cuales se ha implicado el desarrollo de autoanticuerpos, como el penfigoide ampolloso, la tiroiditis, el fenómeno de Raynaud y la dermatomiositis, entre otros. No obstante, para la mayoría de los irAE aún se desconoce la

relación de los niveles iniciales o aumentados de los autoanticuerpos, y los casos han sido principalmente anecdóticos, lo que sugiere que hasta ahora los autoanticuerpos indefinidos pueden asociarse con el desarrollo de los ICI irAE².

Se ha establecido que los autoanticuerpos dirigidos contra el tumor y los autoantígenos podrían servir como biomarcadores de respuesta antitumoral y autoinmunidad, en la medida que pueden medirse de rutina clínica en el suero de los pacientes. Así, algunos pacientes con irAE pueden tener condiciones autoinmunes subclínicas preexistentes que se manifiestan clínicamente como una enfermedad autoinmune completa después de la terapia con ICI. Por ejemplo, análisis de sueros pretratamiento y postratamiento de pacientes con melanoma tratados con anti-CTLA4 han puesto en evidencia que, con independencia del estado de los autoanticuerpos antes de ipilimumab, los pacientes con autoanticuerpos positivos después del tratamiento experimentaron más irAE que pacientes que no los desarrollaron. Sin embargo, no se observó una asociación significativa entre la positividad de autoanticuerpos y el desarrollo de irAE, excepto en pacientes que desarrollaron anticuerpos antitiroideos después de ipilimumab, y que subsecuentemente recibieron terapia anti-PD-1, quienes presentaron una disfunción tiroidea³. De manera similar, no se encontró correlación entre ANA preexistentes y el desarrollo de alteraciones cutáneas, disfunción tiroidea, neumonitis intersticial, hipofisitis y diabetes, salvo una estrecha relación entre ANA preexistentes y el desarrollo de colitis⁴. Igualmente, se reportó que los anticuerpos antitiroideos preexistentes están altamente correlacionados con la disfunción tiroidea^{5,6},

mientras que los anticuerpos preexistentes contra el receptor de acetilcolina se relacionan estrechamente con el desarrollo de miastenia *gravis*⁷. En otro estudio, la preexistencia de anticuerpos se asoció de manera independiente con el desarrollo de EAI en pacientes con cáncer de pulmón de células escamosas no pequeñas (NSCLC) tratados con nivolumab o pembrolizumab, pero, lo que resulta interesante, presentaron un mejor beneficio clínico⁸. Asimismo, en otros estudios con pacientes de NSCLC se observó que la detección temprana de autoanticuerpos anti-ANA, ENA o ASMA asociados con el tratamiento con ICI puede ser un marcador sustituto de autoinmunidad, además, puede ser fuertemente predictivo de la respuesta al tratamiento con nivolumab en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global⁹.

En la actualidad, con el desarrollo de nuevas tecnologías, usando una matriz de proteoma humano (HuProt), se analizaron los niveles de anticuerpos iniciales de pacientes con melanoma tratados con ICI para identificar firmas de anticuerpos previas al tratamiento que podrían predecir el desarrollo de irAE, y se encontraron firmas de anticuerpos asociadas con apoptosis, inmunidad/autoinmunidad, incluida la señalización de TNF α , señalización del receptor tipo toll y biogénesis de microARN con la aparición de irAE asociados con el bloqueo de PD1, con una precisión, sensibilidad y especificidad >90¹⁰. En otro estudio, haciendo uso de una matriz Luminex[®], la cual evalúa la presencia de anticuerpos contra 832 antígenos, se analizaron 333 pacientes tratados con ICI para la detección de autoanticuerpos séricos, y se encontró que los anticuerpos contra el receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1) se asociaron con una tasa más baja de EAI y una supervivencia más corta, mientras que los anticuerpos contra el antígeno B4 asociado con el melanoma (MAGEB4) se asociaron con una mayor tasa de irAE y una mayor supervivencia¹¹.

En conclusión, a pesar del gran número de estudios, todavía no se encuentran fuertes evidencias que argumenten para recomendar la detección universal de autoanticuerpos antes de iniciar la ICI, ya que incluso si un individuo tiene una prueba de detección positiva, no sería una contraindicación para tratarlo con ICI para la terapia del cáncer. Sin embargo, en pacientes con antecedentes personales o familiares de enfermedad autoinmune, o en aquellos que presentaron signos o síntomas sugestivos de una enfermedad autoinmune subyacente, se puede considerar la detección de autoanticuerpos antes de iniciar un tratamiento con ICI, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune completa después del tratamiento y, por lo tanto, debe seguirse más de cerca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:38, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>.

2. Sullivan RJ, Weber JS. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: Mechanisms and mitigation strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1038/s41573-021-00259-5>.
3. de Moel EC, Rozeman EA, Kapiteijn EH, Verdegaal EME, Grummels A, Bakker JA, et al. Autoantibody development under treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Res*. 2019;7:6–11, <http://dx.doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0245>.
4. Sakakida T, Ishikawa T, Chihara Y, Harita S, Uchino J, Tabuchi Y, et al. Safety and efficacy of PD - 1/PD - L1 blockade in patients with preexisting antinuclear antibodies. *Clin Transl Oncol*. 2020;22:919–27, <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-019-02214-8>.
5. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Tsunekawa T, Onoue T, et al. Patients with antithyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: A prospective study. *J Endocr Soc*. 2018;2:241–51, <http://dx.doi.org/10.1210/je.2017-00432>.
6. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017;28:583–9, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw640>.
7. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology*. 2017;89:1127–34, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000004359>.
8. Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, Ono H, Kawashima Y, Aiba T, et al. Profiling preexisting antibodies in patients treated with Anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5:376–83, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5860>.
9. Giannicola R, D'arrigo G, Botta C, Agostino R, del Medico P, Falzea AC, et al. Early blood rise in auto-antibodies to nuclear and smooth muscle antigens is predictive of prolonged survival and autoimmunity in metastatic-non-small cell lung cancer patients treated with PD-1 immune-check point blockade by nivolumab. *Mol Clin Oncol*. 2019;11:81–90, <http://dx.doi.org/10.3892/mco.2019.1859>.
10. Gowen MF, Giles KM, Simpson D, Tchack J, Zhou H, Moran U, et al. Baseline antibody profiles predict toxicity in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Transl Med*. 2018;16:82, <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-018-1452-4>.
11. Hassel JC, Zucht HD, Mangana J, Dummer R, Pföhler C, Wistuba-Hamprecht K, et al. Autoantibodies as predictors for survival and immune-related adverse events in checkpoint inhibition therapy of metastasized melanoma. *J Clin Oncol*. 2020;38 Supl., http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20203815_suppl.10011.

Alba Lucía Cómbita Rojas

Departamento de Microbiología, Facultad Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Grupo Investigación Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Correo electrónico: alcombitar@unal.edu.co

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.11.001>