

EL TSUNAMI DE LA INMUNOTERAPIA EN CÁNCER



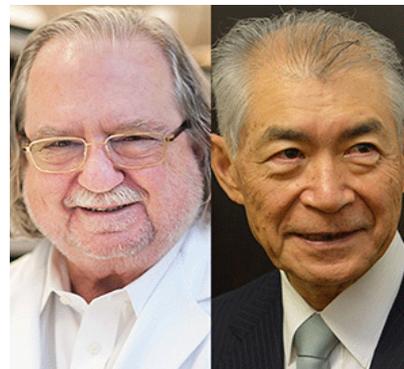
The Tsunami of Immunotherapy in Cancer

HENRY L GÓMEZ ¹ Y JOSEPH A. PINTO ²

El rol de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer se inició con el concepto *inmunología* con Paul Ehrlich, médico alemán y Premio Nobel de Medicina en 1908, quien inició los primeros experimentos de inmunización al preparar un suero para combatir la difteria. Ehrlich es considerado uno de los padres de la inmunología. ⁽¹⁾

Posteriormente, William Coley observó que el desarrollo de erisipelas en pacientes con cáncer se relacionaban con la reducción del tamaño de los tumores y en 1981 trató pacientes con neoplasias avanzadas sin esperanza de mejoría con una combinación de toxinas de bacterias. Existen relatos puntuales de pacientes que mejoraban temporalmente. ⁽²⁾ En la actualidad, en algunos países está a la venta la toxina de Coley. Gracias a este hallazgo, Coley es considerado fundador de la inmunología oncológica.

En 1957 aparece un nuevo concepto, la vigilancia inmunológica o inmunovigilancia tumoral postulado por Frank MacFarlane Burnet y Lewis Thomas. Ellos propusieron que los linfocitos actuaban como centinelas al identificar y eliminar células transformadas



JAMES P. ALLISON Y TASUKU HONJO. (FUNDACIÓN NOBEL)

con el potencial de desarrollar una neoplasia. La vigilancia por el sistema inmunológico es importante para y proteger al hospedero, así mantener la homeostasis celular. Sin embargo, esta teoría era insuficiente para poder explicar mejor el proceso de la carcinogénesis. ⁽³⁾

Hace algo más de una década llegó la teoría de la immunoedición del cáncer desarrollada por Robert Schreiber, Lloyd Old y Mark Smyth, quienes describieron las acciones que realiza el sistema inmunológico sobre tumores en desarrollo donde se produce un esculpido inmune, con acciones tanto positivas como negativas. Esta teoría esta graficada por las tres “E”s. La primera fase es la *Eliminación*

¹ Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

² Unidad de Investigación Básica y Traslacional, Oncosalud-AUNA, Lima.

o inmunovigilancia con destrucción de potenciales células neoplásicas por parte de la inmunidad innata y adaptativa. Si la primera fase falla en eliminar las células neoplásicas, aparece la segunda etapa que consiste en una fase de *Equilibrio* temporal donde existe inestabilidad genómica y se puede generar un estado inmunológico no protector que favorece el desarrollo de tumores. La última fase es la de *Evasión* que ocurre cuando las células tumorales han controlado al sistema inmunológico, la cual concluye en una carcinogénesis irremediamente fatal. ⁽³⁾

Los tumores en la fase de *Evasión* manipulan la respuesta inmune a través de múltiples mecanismos, como disminución de la expresión de MHC (*major histocompatibility complex*), crecimiento acelerado de las células tumorales que no expresan antígenos tumorales, liberación de citoquinas inmunosupresoras y la inducción de linfocitos reguladores o inhibidores de la respuesta. Además, los macrófagos se transforman en favorecedores del desarrollo neoplásico. ⁽³⁾

En esta fase, dos puntos son muy relevantes la estimulación negativa de dos puntos de control (*checkpoints*): *i*) la presentación de antígenos tumorales es inhibida por la presencia del receptor proteico CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito citotóxico), resultando en la supresión de la función linfocitaria y *ii*) el bloqueo de la proteína PD-1/PL-L1 de los linfocitos citotóxicos. En ambos casos se trata de una autorregulación negativa para favorecer el crecimiento tumoral, presentando desde su descubrimiento un gran interés terapéutico. ⁽⁴⁾

El reconocimiento de estos dos puntos de control ha generado el desarrollo de dos clases de anticuerpos terapéuticos logando el bloqueo que es capaz de inducir respuestas duraderas a través de múltiples tipos de cáncer, lo que

ha permitido a la comunidad oncológica comenzar a visualizar enfoques terapéuticos potencialmente curativos.

La aprobación de ipilimumab (anti-CTLA-4) por parte de la FDA (*Food and Drug Administration*) en el 2011 para el tratamiento del melanoma metastásico condicionó un cambio radical la historia natural de esta enfermedad, donde era habitual que todos los pacientes hayan fallecido a los tres años. En contraste, con este tratamiento se espera que entre el 20-25% de los pacientes esté vivo y libre de enfermedad a los 10 años.

Por otra parte, sobre el eje PD-1/PD-L1 se han desarrollado anticuerpos como nivolumab o pembrolizumab que han demostrado una gran actividad antineoplásica en varios tipos de tumores. Además, la terapia de combinación con ipilimumab más nivolumab (anti-PD-1) se aprobó para el tratamiento del melanoma avanzado con resultados favorables en comparación con cualquier monoterapia.

El Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2018 fue obtenido por dos investigadores en inmunoterapia y cáncer, que desde 1990 han trabajado en forma separada. Se trata de James P. Allison de la Universidad de Texas, MD Anderson Cancer Center, por la identificación de CTLA-4 como blanco terapéutico y el desarrollo de la terapia que cambió la evolución natural de muchas neoplasias; y, el Dr. Tasuku Honjo, de la Universidad de Kyoto en Japón, quien identificó la proteína PD-1 como freno de la respuesta inmune. ^(5,6) Ambos desarrollaron las bases de la inmunología para poder atacar el cáncer con nuevas drogas, las que han cambiado el estándar de manejo de múltiples neoplasias y sus hallazgos son en parte responsables del enorme tsunami de investigación y publicaciones que tenemos actualmente en inmunoterapia del cáncer, con

cerca de 83 mil artículos indizados en *Scopus* y más de 86 mil artículos en *PubMed*.

Aún no hemos visto todo el potencial de la inmunoterapia en el cáncer ya que sigue en evolución; no obstante, las investigaciones de Allison y Honjo marcaron un *parteaguas* en el tratamiento de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology*. 2008;82 (3): 171-9.
2. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci*. 1893;105:487-511.
3. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
4. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98-106.
5. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-6.
6. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99 (19):12293-12297.

CORRESPONDENCIA:

hgomezmoreno@gmail.com