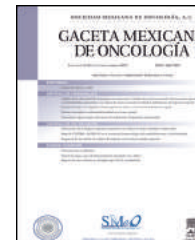




SOCIETAT MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

[www.elsevier.es/gamo](http://www.elsevier.es/gamo)



## EDITORIAL

### El reto de la inmuno-oncología

### The challenge of immuno-oncology



Se ha descrito desde hace mucho tiempo que el sistema inmune (tanto el innato como el adaptativo) y las células neoplásicas de un tumor maligno coexisten en un equilibrio dinámico, y que la interacción entre los tumores en crecimiento y el sistema inmune puede desempeñar un papel determinante en el curso de las muchas enfermedades neoplásicas<sup>1</sup>. El desarrollo de una neoplasia es un proceso gradual que le permite, paso a paso, desarrollar señales proliferativas, evadir los supresores del crecimiento, resistir la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, inducir angiogénesis, reprogramar el metabolismo, evadir el sistema inmune, invadir, migrar, sobrevivir en ambientes adversos y establecer metástasis a distancia<sup>2</sup>.

Adicionalmente, las neoplasias malignas presentan otra dimensión de un grado enorme de complejidad: el microambiente tumoral. Las células neoplásicas comparten un microambiente que no solo está constituido por ellas, sino que reclutan una miríada de células aparentemente normales que contribuyen al desarrollo de lo que llamamos «cáncer»<sup>3</sup>. Este «microambiente tumoral» está constituido por adipocitos, fibroblastos asociados a cáncer, células vasculares endoteliales, células endoteliales linfáticas, pericitos, y una gran variedad de células del sistema inmune (neutrófilos asociados al tumor, macrófagos asociados al tumor, células supresoras mieloides, megacariocitos, células dendríticas, linfocitos T y B de diversos tipos) y células troncales mesenquimatosas<sup>4</sup>.

El reconocimiento de la complejidad y variabilidad biológica del cáncer ha permitido el desarrollo de nuevas áreas de estudio y de nuevos tratamientos.

La teoría de la vigilancia inmune sugiere que el sistema inmune es capaz de eliminar de forma proactiva células anormales y prevenir la formación de cáncer. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con función inmune comprometida o suprimida están en mayor riesgo de desarrollar diversas neoplasias malignas. Por otro lado, el uso de agentes inmunosupresores se ha asociado con una mayor incidencia de ciertas neoplasias malignas<sup>1</sup>. Cierta tipo de respuesta inflamatoria puede promover el crecimiento neoplásico, mientras que una respuesta inmune adaptativa

específica del tumor puede controlar el crecimiento del mismo. No obstante, las neoplasias malignas eventualmente pueden desarrollar la capacidad de evadir el sistema inmune, de tal suerte que el objetivo de la inmuno-oncología es estudiar la memoria inmune específica y el papel a largo plazo de la respuesta inmune adaptativa específica de antígenos neoplásicos así como sus mecanismos de evasión, con la intención de dirigirlos intencionadamente para lograr la regresión de una neoplasia maligna que sea persistente, que evite recurrencias y posiblemente permita la curación<sup>5</sup>.

Se ha investigado una gran variedad de enfoques terapéuticos desde el punto de vista de la inmunoterapia. Estos incluyen la administración de citocinas exógenas o vacunas que permitan el incremento del número de linfocitos T específicos de la neoplasia, la transferencia adoptiva de células T efectoras específicas de la neoplasia y la aplicación de una variedad de inhibidores de puntos de control (checkpoint) inmunes y agonistas de receptores activadores<sup>5</sup>. Las respuestas obtenidas con estos nuevos tratamientos han sido muy variables, en algunos casos muy buenas, de tal suerte que la inmuno-oncología resulta ser un área nueva de investigación básica y clínica que promete producir nuevos tratamientos antineoplásicos, menos tóxicos y más eficaces, capaces de ser utilizados en conjunto con los métodos terapéuticos tradicionales de la oncología, dígame cirugía, medicamentos citotóxicos y radiación ionizante.

La evasión del sistema inmune que logra una neoplasia maligna implica 3 etapas. La fase de *eliminación*, en la que el sistema inmune identifica y elimina satisfactoriamente las células neoplásicas; la fase de *equilibrio*, en la que el sistema inmune es incapaz de eliminar completamente todas las células neoplásicas, pero puede controlar su crecimiento hasta cierto punto; y la fase de *escape*, en la que el sistema inmune es ya incapaz de controlar la proliferación de las células neoplásicas debido a que los procesos evolutivos han permitido la selección de clones capaces de suprimir o evadir la respuesta inmune<sup>1,6</sup>.

Se ha descubierto que existe una importante asociación entre el grado de infiltración por linfocitos dentro del tumor en pacientes con cáncer colorrectal<sup>7</sup>. Este hallazgo

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.11.002>

1665-9201/© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ha llamado la atención sobre la inmunidad del huésped en el control del crecimiento de las neoplasias malignas. Recientemente se ha descrito que más infiltración tumoral por linfocitos T CD3+ y CD45RO+ se asocia con mejor pronóstico ajustando para cada etapa TNM<sup>7</sup>. Sin embargo, las diferentes subpoblaciones de linfocitos T varían en función y en cantidad en diversas regiones de la neoplasia<sup>7</sup>.

El enfoque tradicional de la inmunoterapia ha sido incrementar la presencia de células T específicas de tumor mediante la administración de las vacunas tumorales, citoquinas, y la transferencia adoptiva de TIL<sup>5</sup>.

Las citoquinas son muy diversas, incluyendo interleucinas, factor de necrosis tumoral, quimiocinas, interferones, factores de crecimiento mesenquimal y adipocinas<sup>5</sup>. Algunos se han utilizado desde hace décadas, como la interleucina 2 que se emplea para el melanoma y el carcinoma renal, o el interferón alfa para melanoma, que producen activación de linfocitos T y de células NK. Otro ejemplo es el factor estimulante de colonias de neutrófilos y macrófagos que se utiliza para tratar la neutropenia, y que actúa activando las células presentadoras de antígenos y produciendo citoquinas. Este es un campo muy diverso de investigación y la literatura está repleta de nuevos estudios que exploran la utilidad de estos mediadores del sistema inmune<sup>1</sup>.

Las vacunas antineoplásicas se basan en la idea de incrementar la presentación de antígenos neoplásicos activando células T específicas de la neoplasia y linfocitos B. Estas vacunas pueden basarse en células, en péptidos, o pueden ser genéticas, basadas en ADN, ARN o vectores virales<sup>5</sup>. Los primeros estudios que evalúan la eficacia de estas vacunas han sido más bien desalentadores, pero actualmente existen diversas iniciativas basadas en estos conceptos que se encuentran en fase de investigación. Otro enfoque importante que se está explorando es desencadenar la activación inmune innata y la inflamación en el microambiente tumoral con interferón o agonistas de toll-like receptors<sup>1,5</sup>.

Otras opciones de investigación corresponden a la comprensión de los mecanismos reguladores del sistema inmune: antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos, muerte celular programada 1, genase indoleamina-2,3-dioxygenasa, células T reguladoras, y las células supresoras de origen mieloide han llevado al desarrollo de agentes farmacológicos que pueden modular los llamados «puntos de control» inmunológico y producir depleción de células T reguladoras y células supresoras de origen mieloide. Estos inhibidores de «puntos

de control» inmunológico han generado excitación debido a que estos agentes parecen superar los mismos mecanismos que los tumores secuestran: el fin de suprimir la respuesta inmune antitumoral.

Algunas de estas ideas han dado como resultado nuevos medicamentos que han sido probados en estudios clínicos desde hace más de 20 años, mientras que otros enfoques son totalmente novedosos, aunque algunas estrategias consideradas como obsoletas están siendo reconsideradas con nuevos conceptos sobre el conocimiento del sistema inmune.

## Referencias

1. Prendergast GC, Jaffee EM. Cancer immunotherapy: Immune suppression and tumor growth. Second ed London: Elsevier-Academic Press; 2013.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144:646–74.
3. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012;21:309–22.
4. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci*. 2012;125:5591–6.
5. Disis ML. Mechanism of action of immunotherapy. *Semin Oncol*. 2014;41:53–13.
6. Makohon-Moore A, Iacobuzio-Donahue CA. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nature Rev Cancer*. 2016 (online).
7. Scurr M, Gallimore A, Godkin A. T cell subsets and colorectal cancer: Discerning the good from the bad. *Cell Immunol*. 2012;279:21–4.

Luis F. Oñate Ocaña<sup>a,\*</sup>, Dolores Gallardo-Rincón<sup>b</sup>  
y Francisco Javier Ochoa Carrillo<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

<sup>c</sup> Subdirección de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

\* Autor para correspondencia. Av. San Fernando n.º 22, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, 14080 Ciudad de México, México.

Correo electrónico: lfonate@gmail.com (L.F. Oñate Ocaña).