

La inmunología saltando barreras sin frenos contra el cáncer

Carmen Campos Silva

Resumen—El cáncer es una enfermedad provocada por células que comienzan a multiplicarse sin control y acaban invadiendo otros tejidos. El sistema inmunológico es capaz de detectar y eliminar las células cancerígenas, sin embargo, en algunas ocasiones éstas son capaces de evadirlo mediante variados mecanismos. En los últimos años, se han desarrollado diversas terapias basadas en el sistema inmunológico, las cuales ofrecen grandes avances en los resultados terapéuticos contra el cáncer. En este artículo se describen las estrategias que emplean las principales inmunoterapias.

Palabras Claves— Anticuerpo, Antígeno, Cáncer, Inmunoliposoma, Sistema Inmunológico.



1. INTRODUCCIÓN

EL cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que comienzan a multiplicarse sin control de manera autónoma; lo que se denomina tumor o neoplasia. De manera sucesiva estas células pueden adquirir capacidad invasiva que les permite colonizar y proliferar en otros tejidos u órganos, proceso conocido como metástasis. Se conocen más de 200 tipos diferentes de cáncer según el tejido en el que se originan. La existencia de esta enfermedad se menciona en documentos históricos muy antiguos, entre ellos papiros egipcios del año 1600 a.C. [1]. Hoy en día se trata de la segunda causa de muerte en los países desarrollados y figura entre las tres principales en adultos en los países en desarrollo [2]. La investigación sobre cómo se originan y desarrollan este grupo de enfermedades, junto con la búsqueda de terapias eficaces para combatirlos, constituye actualmente uno de los mayores retos de la comunidad científica, cuyo trabajo incesante está proporcionando múltiples logros.

Los principales tratamientos utilizados hasta ahora contra el cáncer son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. En los últimos años, se ha desarrollado lo que se denomina terapia dirigida. Ésta se basa en la identificación de características exclusivas de las células cancerosas para poder atacarlas y eliminarlas de manera específica. Sin embargo, las células cancerosas tienen pocas dianas específicas, ya que proceden de células normales y por tanto comparten muchas características comunes con éstas. Esta es la razón por la que encontrar objetivos exclusivos para diseñar fármacos anticancerosos selectivos es una tarea muy compleja.

El Sistema inmunológico de un organismo es una red compleja de estructuras biológicas (moléculas, células, tejidos y órganos) cuya función es detectar la presencia de estructuras extrañas tales como agentes infecciosos o células anómalas y responder contra ellos tratando de elimi-

narlos. El conocimiento detallado de la función del sistema inmunológico ha llevado a la comprensión de que éste no sólo es capaz de identificar y distinguir lo propio y lo ajeno, sino que también puede reconocer lo propio "alterado" en el escenario del desarrollo del cáncer. Aunque esto puede jugar un papel importante en la supresión de la formación o progresión de ciertos tumores, existen escenarios en los que las respuestas inmunes anti-tumorales endógenas son inhibidas a través de una gran variedad de mecanismos. Por lo tanto, es necesario un conocimiento preciso del funcionamiento del sistema inmune para la utilización de técnicas terapéuticas en la inmunoterapia del cáncer [3].

2. EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Según la forma de proceder, el sistema inmunológico se va a dividir en dos ramas diferentes: una inmunidad innata, que supone una respuesta general en contra de todo aquello que sea diferente a lo nuestro propio y una inmunidad adaptativa, adquirida o específica que supone el reconocimiento específico del organismo extraño, su identificación y el diseño de un sistema de ataque específico contra éste, lo que quedará guardado mediante un mecanismo de memoria.

El sistema inmunológico innato está compuesto principalmente por un grupo de células con capacidad fagocítica que engloba a células presentadoras de antígenos (también llamadas APC, entre las que se incluyen los macrófagos y las células dendríticas), neutrófilos y otros tipos de fagocitos diseminados por todo el organismo. Todos ellos presentan en su membrana los péptidos de las moléculas o células que fagocitan. En cuanto a la inmunidad adquirida, está compuesta principalmente por los anticuerpos y sus células productoras: los linfocitos B y los linfocitos T. Estos linfocitos reconocen los péptidos extraños o anómalos presentes en las membranas de las células y les inducen la muerte celular por apoptosis. Si el péptido extraño reconocido se encuentra en una APC, en

su lugar, se iniciará un proceso de activación de la respuesta inmune. Por otro lado, entre ambos tipos de inmunidad, las células NK (Natural Killer) inducen la muerte inespecífica de células que presentan anomalías.

3. INMUNOEDICIÓN DEL CÁNCER

En 2004, Robert Schreiber llevó el concepto de inmunoedición del cáncer a la vanguardia con las tres E: Eliminación, Equilibrio y Escape, que aluden a las tres fases del proceso. Eliminación o vigilancia inmunitaria de las células malignas; Equilibrio, donde las células cancerosas han acumulado alteraciones suficientes para resistir la muerte celular mediada por el sistema inmunológico y sobrevivir en un estado estacionario; y por último la fase de Escape donde las células tumorales han modificado su inmunogenicidad y presentan mecanismos inmunopresores de manera que el tumor crece y aumenta su agresividad [3].

De manera más detallada, tras el crecimiento inicial, las células tumorales presentan normalmente algún tipo de material inmunogénico (antígenos derivados de anomalías genéticas no detectados previamente o de células tumorales muertas). Estos restos celulares son englobados por las células dendríticas que lo transportan y lo presentan en los ganglios linfáticos a los linfocitos T. La unión del TCR (Receptor de células T) al antígeno (señal 1) es necesaria para la activación del linfocito T. Sin embargo, para su activación completa también requiere la participación simultánea de moléculas estimuladoras positivas, que prevalezcan sobre moléculas cohinibidoras, presentes en la APC activada, conocidas como señal 2. Si el tumor, aparte de presentar restos celulares, también emite señales de peligro como proteínas de estrés, las células dendríticas activarán a los linfocitos T desencadenando una respuesta inmunológica más efectiva contra el tumor. La única manera que tendrá el tumor para sobrevivir será la inmunoedición. Por otro lado si el tumor se enmascara como un tejido sano y no produce señales de estrés, los linfocitos T no recibirán las segundas señales para su activación. Estos tumores no requieren del proceso de inmunoedición para poder escapar del sistema inmunológico. [4]

El sistema inmune es extremadamente potente, con el fin de expandirse rápidamente y responder a los patógenos existen bucles de retroalimentación positiva que facilitan la activación. Sin embargo, con el fin de mantener la homeostasis y evitar las complicaciones potencialmente peligrosas de la activación inmunitaria excesiva, son aún más potentes los bucles de retroalimentación reguladores negativos que incluyen la pérdida de antígeno o MHC, el aumento de expresión de moléculas de superficie celular inhibitorias, la secreción de citoquinas inhibitorias, y el reclutamiento de poblaciones de células supresoras. Desafortunadamente, las células tumorales agresivas utilizan estos mecanismos para evadir el sistema inmune [3].

4. INMUNOTERAPIAS CONTRA EL CÁNCER

La inmunoterapia ideal para el cáncer sería inducir una respuesta inmune altamente específica y duradera. Para ello es necesaria la activación de los linfocitos T, reguladores por excelencia de la respuesta inmune. A continuación se describen las principales estrategias terapéuticas que se han desarrollado hasta ahora con este fin.

4.1. Inducción de señales de estrés en tumores

La quimioterapia o la radiación sobre el tumor puede estimular la producción de señales de estrés que mejorarían la capacidad de las células dendríticas para presentar antígenos y para estimular y activar mediante una segunda señal a los linfocitos T e incrementar la capacidad antitumoral del sistema inmunológico [3].

4.2. Activación de las células dendríticas y activación de linfocitos T

Las vacunas contra el cáncer, como las vacunas convencionales que se utilizan para prevenir enfermedades infecciosas, generalmente implican la inoculación de un paciente con un reactivo diseñado para inducir una respuesta inmune específica de antígeno. En el caso del cáncer, los virus oncogénicos son un blanco ideal para vacunas de prevención contra el cáncer, como la del VPH, que previene el cáncer de cuello de útero. Las vacunas terapéuticas, por otra parte, tienen como objetivo tratarlo después del diagnóstico. Éstas incluyen desde las más simples basadas en la inoculación de células tumorales muertas o antígenos tumorales identificados y purificados, o bien vacunas más complejas como células dendríticas del propio paciente estimuladas con antígenos tumorales y seleccionadas, o bien células dendríticas que expresan, en su interior, antígenos propios tumorales. Estas DC actuarán específicamente para activar el sistema inmunitario contra los antígenos del tumor. [3]

Por otro lado, existen atenuadores de la presentación de antígenos en las células dendríticas, tales como SOCS1 y A20, que podrían ser ser inhibidos, por ejemplo mediante la tecnología siRNA. [3]

Otro tipo de terapia consiste en la activación de los linfocitos T basada en la inducción de la segunda señal. Las moléculas coestimuladoras que producen la segunda señal no suelen estar presentes en APCs quiescentes, células tumorales o células normales del huésped. Un ejemplo clásico de una vía coestimuladora es la interacción entre el receptor B7, expresado en una APC, y el CD28 expresado en células T. Después de la activación, las células T expresan receptores cohinibidores tales como CTLA-4, PD-1 y LAG-3. Estos cohinibidores compensatorios atenuan la respuesta inmune y son a menudo utilizados por los tumores (expresando ligandos para ellos) para evadir la respuesta inmune antitumoral natural del huésped. Las estrategias potenciales para inducir respuestas inmunitarias antitumorales sostenidas a menudo se centran en

modificar vías tanto coestimuladoras como inhibitorias. Una terapia propuesta consistiría en aislar y cultivar células de tumor y transformarlas con genes capaces de inducir la segunda señal, como B7, IL-2 o bien el factor estimulador de granulocitos y monocitos. De esta manera, las células del tumor devueltas al organismo activarían al sistema inmunitario y éste una vez activado ya sería capaz de actuar contra las células transformadas y las no transformadas. [3]

La Terapia celular adoptiva (ACT) es otro tipo de terapia encaminada a la activación de linfocitos T. Consiste en la extracción de linfocitos T del paciente (convenientemente linfocitos infiltrados en el tumor; TILs) y su crecimiento en el laboratorio seleccionando aquellos más capacitados para atacar a las células cancerosas, que serán aquellos altamente ávidos contra antígenos específicos de tumores. Estos linfocitos T son posteriormente devueltos al organismo para ayudar al sistema inmunológico en su función. Los pacientes reciben normalmente una inmunosupresión sistémica o linfodepleción de forma previa a la introducción de los linfocitos antitumorales adoptivos, para evitar interacciones represoras sobre la respuesta específica de estos linfocitos. Una vez que se alcanza el éxito, el organismo vuelve a producir un sistema inmunológico normal.

4.3. Terapia dirigida: basada en el uso de anticuerpos específicos contra tumores

Un anticuerpo es una estructura protéica compuesta, por un lado, por una región Fab que se une a fragmentos de un antígeno de manera altamente específica. Y por otro lado contiene un dominio constante o región Fc que controla la respuesta inmune del huésped. Esta última puede interactuar con los receptores Fc de células tales como las células NK, promoviendo esta unión la lisis de la célula diana a través de un proceso conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Los anticuerpos también pueden mediar la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC).

Los anticuerpos anti-tumorales son anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra antígenos asociados a tumores, como CD20 y HER-2. El conocimiento de la estructura y posibles modificaciones de un anticuerpo ha permitido el desarrollo de una serie de tecnologías para el tratamiento del cáncer, entre las que encontramos radioinmunoterapias, conjugados anticuerpo-fármaco (ADC), anticuerpos biespecíficos solapadores de células T (BiTEs, en los que un fragmento se une al TCR sobre los linfocitos T, y el otro es específico para un antígeno tumoral) o receptores de antígenos quiméricos (CAR). [3]

5. SISTEMA DE ENTREGA DE FÁRMACO CONJUGADO A ANTICUERPO ANTI-HER2 PARA CÁNCER DE MAMA

La terapia con anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos (como quimioterápicos) ha contribuido a la es-

pecificidad y el progreso de los resultados en las terapias clínicamente aprobadas contra el cáncer. La conjugación de anticuerpos a nanotransportadores como liposomas, cargados con el fármaco, ha resultado en la siguiente generación de fármacos de entrega: inmunoliposomas. Estos nanotransportadores proporcionan mejoras en la especificidad, farmacocinética, internalización y suministro intracelular, vida media y reducción de la toxicidad sistémica.

Una diana prometedor, HER2 (o ErbB2), es un protooncogén perteneciente a la familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR o ErbB) de los receptores tirosina quinasa (RTK). HER2 está sobreexpresado en el 20-30% de los cánceres de mama y de ovario. Por otra parte, en los tejidos adultos normales, HER2 está presente sólo en ciertos tipos de células epiteliales en niveles bajos. Se han desarrollado varias terapias contra el cáncer dirigidas a receptores ErbB basadas en el anticuerpo monoclonal humanizado que se une a HER2 (anti-HER2 HerceptinTM o Trastuzumab). Un ejemplo de ello es la terapia dirigida con emtansina trastuzumab (TDM-1) aprobada por la FDA en 2013. [5]

Anti-HER2 también se ha utilizado en varios enfoques terapéuticos acoplado a nanotransportadores, dando lugar a inmunoliposomas con resultados exitosos [5], [6], [7]. Recientemente se ha conseguido diseñar un nanotransportador multifuncional con nanopartículas de óxido de hierro y cargado de doxorrubicina (IONP/DOX-

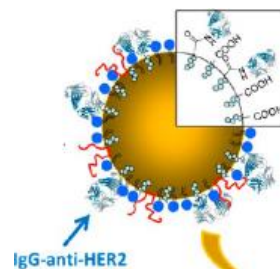


Fig. 1. Inmunoliposoma conjugado con anti-HER2 [6].

CNMF), capaz de, simultáneamente, ser dirigido contra el cáncer a través del anticuerpo monoclonal Herceptin, administrar fármacos contra el cáncer de manera controlada, así como de formar imágenes de resonancia magnética (MRI) y fluorescencia en el infrarrojo cercano (NIRF). En un modelo in vivo de xenoinjertos de tumores, IONP/DOX-CNMF mostró una mayor captación específica por parte de las células de cáncer de mama humano y una mejora de forma significativa en la regresión del tumor que el nanotransportador sin el anticuerpo. Los resultados han demostrado su potencial para el diagnóstico de cáncer en etapa temprana y la terapia simultánea. [8]

6. CONCLUSIONES

En los últimos años se han producido grandes avances en los enfoques inmunoterapéuticos contra el cáncer. Entre ellos destacan vacunas contra el cáncer, anticuerpos anti-tumorales, terapia adoptiva de células T, bloqueo o activación de mecanismos de control inmunomoduladores, y combinaciones de estas estrategias con otras modalidades tales como la quimioterapia o radioterapia.

Aún existen muchos desafíos en el campo, incluyendo la falta de biomarcadores o la determinación de pacientes apropiados, dosis óptima y programación de diversas

terapias. Sin embargo, es indudable que una comprensión exhaustiva de los mecanismos del sistema inmune y su interacción con el microambiente tumoral es fundamental para el desarrollo de estrategias terapéuticas eficaces en el combate del cáncer.

AGRADECIMIENTOS

La autora desea agradecer al Dr. Guillermo López Lluch por brindarle la oportunidad de conocer el campo de la inmunología y de escribir este artículo.

REFERENCIAS

- [1] <http://es.wikipedia.org/wiki/Cáncer>
- [2] Organización Mundial de la Salud y de la Unión Internacional Contra el Cáncer, 2005: <http://www.who.int/cancer/media/AccionMundialCancerful1.pdf> ISBN 92 4 359314 5
- [3] Raju R Raval, Andrew B Sharabi, Amanda J Walker, Charles G Drake, and Padmanee Sharma "Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer" *Journal for Immunotherapy of Cancer*, vol. 2, no. 14, May 2014. doi: 10.1186/2051-1426-2-14
- [4] Daniel S. Chen , Ira Mellman "Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle" *Immunity*, vol. 39, Issue 1, p1-10, 25 July 2013
- [5] Enrique Barrajón-Catalán, María P. Menéndez-Gutiérrez, Alberto Falco, Alfredo Carrato, Miguel Saceda, Vicente Micol. "Selective death of human breast cancer cells by lytic immunoliposomes: Correlation with their HER2 expression level" *Cancer Letters*, vol. 290, p192-203, 2010. doi:10.1016/j.canlet.2009.09.010
- [6] Paola Sanchez-Moreno, Juan Luis Ortega-Vinuesa, Houría Boulaiz, Juan Antonio Marchal, and José Manuel Peula García. "Synthesis and Characterization of Lipid Immuno-Nanocapsules for Directed Drug Delivery: Selective Antitumor Activity against HER2 Positive Breast-Cancer Cells" *Biomacromolecules*, vol. 14, p4248-4259, 2013. doi:10.1021/bm401103t
- [7] Raju Vivek, Ramar Thangam, Varukattu NipunBabu, Chandrababu Rejeeth, Srinivasan Sivasubramanian, Palani Gunasekaran, Krishnasamy Muthuchelian, and Soundarapandian Kannan. "Multifunctional HER2-Antibody Conjugated Polymeric Nanocarrier- Based Drug Delivery System for Multi-Drug-Resistant Breast Cancer Therapy". *ACS Applied Material and Interfaces*, vol. 6, p6469-6480 2014. doi:10.1021/am406012g
- [8] Won Il Choi, Jong Hyun Lee, Ja-Young Kim, Seon U. Heo, Yong Yeon Jeong, Young Ha Kim, Giyoong Tae. "Targeted antitumor efficacy and imaging via multifunctional nano-carrier conjugated with anti-HER2 trastuzumab". *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2014. doi:10.1016/j.nano.2014.09.009



Carmen Campos Silva Estudiante de 4º curso del Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide (Sevilla).