

## INMUNOTERAPIA TUMORAL. VACUNAS Y TERAPIA GÉNICA

*La idea de obtener una vacuna contra el cáncer es tan antigua como la propia inmunología, y se basa en el concepto de inmunovigilancia o vigilancia inmunológica propuesto por Burnet. Esta teoría sugería la existencia de una proporción relativamente grande de células que continuamente se están transformando en células tumorales, expresando nuevos antígenos que permitirían al sistema inmunitario reconocerlas como extrañas y eliminarlas. No obstante, la interacción tumor-individuo es bastante más compleja. Así pues, la existencia de variantes celulares con diferente capacidad inmunogénica, así como la implantación del sistema inmunitario inespecífico o la capacidad de las células tumorales para evitarlo dificultan las posibilidades de la inmunología tumoral en el campo de la oncología clínica (1).*

*Actualmente se han realizado más de un centenar de ensayos clínicos valorando la efectividad de los diferentes tipos de vacunas para el tratamiento del cáncer. Estos estudios muestran ocasionalmente regresiones objetivas de la masa tumoral en pacientes con enfermedad avanzada o estabilizada durante períodos prolongados de tiempo. Sin embargo, muy pocos estudios consiguen incrementos significativos en la supervivencia alcanzada (2).*

*Los pobres resultados obtenidos hasta ahora vienen determinados, fundamentalmente, por la dificultad en aislar antígenos tumorales específicos que puedan ser reconocidos como extraños y con la suficiente capacidad para estimular el sistema inmunitario. La mayoría de estos antígenos han sido definidos en modelos murinos de tumores inducidos por carcinógenos o virus oncogénicos. En humanos se han identificado algunos antígenos específicos en tumores, por ejemplo, los codificados por los oncogenes de la familia ras, que se encuentran asociados al adenocarcinoma de pulmón (1, 2).*

*Así pues, uno de los principales inconvenientes que presenta el control inmunológico del cáncer, además de la adecuada caracterización de los antígenos tumorales, es su escasa inmunogenicidad. Por ello, las actuales líneas de investigación se orientan a conseguir la estimulación o potenciación de la respuesta inmune.*

### **BASES DE LA INMUNOTERAPIA TUMORAL**

*La inmunoterapia anticancerosa se basa en el control del crecimiento tumoral mediante la activación del sistema inmunológico. La activación de una respuesta antitumoral específica será consecuencia de la expresión por las células cancerosas de nuevos antígenos, denominados tumor-específicos o tumor asociados (1).*

*Por tanto, en inmunología una vacuna constituye el modo de mostrar un antígeno al sistema inmune, de tal forma que éste lo reconozca como extraño y provoque una respuesta inmunitaria hacia todas aquellas células que lo expresen. La identificación de los antígenos tumorales es, por tanto, fundamental para el desarrollo de las distintas vacunas (3).*

*Cuando consideramos el sistema inmune, los linfocitos, tanto los linfocitos T como los linfocitos B, ejercen un papel fundamental en la respuesta inmunológica. Las diferencias existentes entre ambos tipos de linfocitos no estriban únicamente en la función que ejercen, sino también en la forma de localizar y reconocer a los distintos antígenos. Así pues, los linfocitos B a través de los anticuerpos presentes en su superficie son capaces de reconocer antígenos intactos, patógenos inactivos y toxinas circulantes en los fluidos biológicos (2).*

Los linfocitos T, a diferencia de los anteriores, son incapaces de reconocer antígenos intactos. Éstos deben ser captados por células especializadas en las presentación de antígenos (por ejemplo, macrófagos) que los rompen en pequeños péptidos. Posteriormente se asocian a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) para ser expresados, por último, en la superficie del macrófago. Los linfocitos T presentan receptores que les permiten reconocer estas combinaciones péptido-MHC. La identificación de secuencias de aminoácidos extrañas sobre la superficie de las células del huésped provoca la activación del linfocito T y, por tanto, del sistema inmunitario (4).

La activación de los linfocitos T helper provoca la secreción de diferentes linfocinas, como la interleukina-2, que a su vez activará a los linfocitos B y los linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos T citotóxicos constituyen la principal respuesta inmune frente a un antígeno específico, constituyendo la primera línea de defensa contra los antígenos (5).

El sistema inmune actúa como un sistema de supervivencia inmunológica tanto contra células cancerosas como contra células precancerosas, incluso en determinadas situaciones podría ejercer un papel importante en la prevención y retraso de la diseminación tumoral. Así pues, la inmunocompetencia podría influir en la carga total de metástasis. Algunos estudios sugieren que la existencia de un infiltrado linfocitario tumoral, así como la existencia de macrófagos asociados al tumor se relacionaría con un menor número de metástasis y un mejor pronóstico. Los linfocitos T serían los responsables de controlar la carga metastásica, así como los patrones de aparición de las mismas (5).

Recientemente se ha puesto de manifiesto que la presencia de los linfocitos T helper, necesarios para la generación de una respuesta inmune antitumoral, podría ser evitada mediante la transferencia a las células cancerosas del gen que codifica la expresión de determinadas citocinas (6).

## **INMUNOTERAPIA. VACUNAS ANTITUMORALES**

La inmunoterapia suele utilizarse como tratamiento complementario en fases de remisión o cuando aparece un tumor difícilmente eliminable por otros procedimientos. Puede hacerse bajo diferentes enfoques terapéuticos: la inmunoterapia adoptiva, consistente en la transferencia de inmunocompetencia entre individuos; la inmunoterapia pasiva, mediante la administración de anticuerpos monoclonales, y la inmunoterapia activa, donde se intenta la estimulación de los componentes del sistema inmunitario responsables de la respuesta antitumoral y donde quedaría englobada la administración de las vacunas (inmunización activa específica) y de los interferones, interleukina-2 y BCG (inmunización activa inespecífica) (1).

El desarrollo de las vacunas antitumorales se fundamenta en tres características básicas del sistema inmunitario (6):

- La existencia de diferencias cualitativas y cuantitativas en la expresión de los antígenos entre la mayoría de las células no cancerosas y cancerosas.
- El sistema inmunológico es potencialmente capaz de detectar estas diferencias, iniciando la respuesta inmune a través de los linfocitos T citotóxicos.
- La respuesta inmunitaria es capaz de producir la regresión tumoral.

Por otra parte, el sistema inmune es capaz de aprender, mediante la inmunización activa específica (administración de vacunas) a reconocer estas diferencias y provocar una reducción de la masa tumoral. Sin embargo, y como ya se ha comentado anteriormente, la mayoría de los antígenos tumorales presentan una escasa inmunogenicidad, de tal forma que es necesario diseñar estrategias capaces de potenciar este aspecto y poder conseguir una respuesta inmune efectiva. Para ello se ha recurrido a la conjugación del antígeno tumoral con adyuvantes (adyuvante completo o incompleto de Freund, aluminio, liposomas, etc.) de alto poder inmunogénico. Los adyuvantes no necesariamente necesitan hallarse unidos físicamente al antígeno, es el caso del levamisol, el interferón gamma, el sargramostin o la BCG (3).

Otra forma de potenciar la capacidad inmunológica de los antígenos tumorales consiste en la introducción de los genes responsables de su codificación en el interior de vectores víricos o bacterianos.

Así pues, las vacunas pueden clasificarse, en función del método adoptado para incrementar la capacidad de respuesta inmunitaria por el antígeno tumoral, en:

1. **Vacunas víricas.** Los tumores humanos de etiología viral representan aproximadamente el 10-15% de todos los tumores que se desarrollan. En algunos casos la asociación virus-cáncer es directa, como sucede con el virus de la hepatitis B y el posterior desarrollo del carcinoma hepatocelular. No obstante, en otros casos actúan como cofactores en el proceso de inducción tumoral, siendo, por tanto, la relación de tipo indirecto. Por ejemplo, la infestación por HIV y la aparición del sarcoma de Kaposi se ve favorecida por el estado de inmunosupresión asociado al HIV, que permite la reactivación de una infección latente por citomegalovirus y la posterior progresión de las células tumorales (2, 3).

Así pues, las vacunas víricas se basan en la administración de los antígenos víricos, responsables de los cuadros virales, provocando la respuesta del sistema inmunitario, de tal forma que la prevención del cuadro viral se halla igualmente asociada a la prevención del proceso tumoral. Actualmente se encuentran en experimentación diferentes vacunas de tipo vírico. Entre las vacunas disponibles se encuentra la de la hepatitis B (obtenida por recombinación genética). Están en fase de investigación las vacunas contra el HIV, el virus de la hepatitis C, el virus de Epstein-Barr, etc. (6).

2. **Vacunas víricas infectadas con células tumorales.** Otra forma de incrementar la inmunogenicidad tumoral consiste en la administración de homogeneizados de células tumorales infectadas con virus no líticos. De este modo los linfocitos T específicos son capaces de reconocer los complejos virus-célula tumoral, activando mecanismos inmunológicos característicos de los procesos infecciosos. Experimentalmente se ha utilizado el virus de la enfermedad de Newcastle para el tratamiento de linfomas altamente metastásicos, obteniéndose en el 50% de los casos un beneficio terapéutico tanto en el desarrollo de las micrometástasis como en la supervivencia de larga duración. Estos efectos antimetastásicos se explicarían por el incremento del número de linfocitos en el lugar de vacunación y por la generación de una respuesta antitumoral in situ secundaria, mediada por linfocitos T CD8 específicos. También se encuentra en estudio la administración de células de melanoma infectadas por el virus de la estomatitis vesiculosa (7).

3. **Vacunas obtenidas mediante alteraciones genéticas.** Se basan en el uso de líneas celulares, cancerosas o normales, en las cuales se ha transferido un determinado gen. Esto se puede conseguir mediante la utilización de vectores, como son los virus, en los que se les ha introducido el gen correspondiente, o mediante transferencia directa del ADN. Posteriormente, las líneas celulares «alteradas» son inactivadas, generalmente mediante radiación gamma, e inyectadas solas o junto con derivados autólogos de células cancerosas del propio paciente (8).

No obstante, la utilización de virus, alterados genéticamente, como vectores, se caracteriza por la ausencia de tropismo tisular; la rápida inactivación por los anticuerpos cuando se administran sistemáticamente y un tamaño reducido que se asocian a una escasa carga antigénica que puede limitar la eficacia clínica del tratamiento (7).

La tabla 1 muestra algunas de las vacunas que actualmente se están evaluando para su aplicación a diferentes tipos de cáncer.

Tabla 1. Ensayos clínicos con vacunas antitumorales

Vacuna	Cáncer	Tipo de ensayo
Péptidos sintéticos de los epítomos de Ig de linfocitos B tumorales .....	Leucemia linfocítica	Fase 1
Células autólogas tumorales de colon con BCG con estímulo inespecífico .....	Colon	Fase 3
Lisado polivalente de células de melanoma; adyuvante Detox .....	Melanoma	Fase 3
Antígenos múltiples procedentes de cuatro líneas celulares de melanoma; adyuvante de alumbre .....	Melanoma	Fase 3
Células de melanoma irradiadas .....	Melanoma	Fase 3
Antígeno clonado, Jen CRG .....	Colorrectal y pulmón	Fase 1

## TERAPIA GÉNICA. PERSPECTIVAS DE LA TERAPÉUTICA INMUNOLÓGICA

Actualmente se están desarrollando diferentes estrategias en la lucha contra el cáncer basadas en la terapia génica con el fin de conseguir vacunas o tratamientos antitumorales más eficaces.

El principal inconveniente, desde el punto de vista inmunológico, de los tumores humanos es su escasa capacidad inmunogénica. Una de las causas parece ser la incapacidad de algunos tumores para inducir la respuesta de los linfocitos T helper, que son los responsables de la liberación de citokinas que estimulan la producción de los linfocitos T citotóxicos, responsables de la destrucción de las células tumorales. Por ello, la obtención de células tumorales capaces de expresar los genes de determinadas citokinas como la interleukina-2, el factor de necrosis tumoral o interferones, constituirían una opción terapéutica a la necesidad de estimular la respuesta de los linfocitos T helper para la posterior síntesis de linfocitos T citotóxicos (1, 4, 8).

Una alternativa a este problema sería la administración directamente de estas citokinas. No obstante, los efectos secundarios son muy importantes. Con el fin de evitar esta toxicidad se están desarrollando diversas estrategias, consistentes en insertar los genes responsables de la expresión de las citokinas en el interior de aquellas células que potencialmente puedan ser asientos tumorales, liberando de forma localizada una elevada concentración de estos productos. No obstante, los resultados obtenidos son controvertidos. Así pues, los estudios in vitro indican que, por ejemplo, la cantidad de factor de necrosis tumoral expresado por estas células es insuficiente para obtener una respuesta citotóxica significativa. Por otro lado, la inserción de un gen extraño parece limitar la capacidad de los linfocitos para reconocer e introducirse en la masa tumoral (9).

Otros de los factores responsables de la escasa inmunogenicidad que presentan ciertos tipos de tumores es la ausencia de los productos del complejo mayor de histocompatibilidad. Estas moléculas son necesarias para la presentación del antígeno y su ausencia se convierte en una vía de escape de las células tumorales a la respuesta inmune. Estudios realizados en ratones han demostrado que las células tumorales a las cuales se les ha transferido el gen del complejo de histocompatibilidad clase II pueden ser utilizadas no solamente para prevenir la diseminación tumoral, sino también para inducir la remisión de leucemias, linfomas, carcinomas y sarcomas ya establecidos (10).

Otras líneas de investigación se centran en lograr la optimización del tratamiento quimioterápico para cada paciente y en potenciar la selectividad de la quimioterapia administrada. Para ello se basan en la identificación de genes que expresen proteínas capaces de transformar profármacos en fármacos activos y que además sólo se realice en las células cancerosas. Existen muchos genes que se expresan de forma preferencial en las células tumorales. En algunos casos han sido aislados sus promotores y acoplados a enzimas activadoras de profármacos. Por ejemplo, las células tumorales del cáncer de pecho o cáncer gastrointestinal presentan niveles elevados de la proteína codificada por el oncogén *c-erbB2*. Por otro lado, el gen de la citosina desaminasa, que transforma la flucitosina en fluoruracilo, sólo se expresa cuando existen concentraciones elevadas del producto de este oncogén. Así pues, la administración de un retrovirus como vector que presente acoplado el promotor *c-erbB2* y el gen de la citosina desaminasa provocará la transformación de la flucitosina únicamente en las células tumorales. Otros genes aislados con expresión selectiva en las células tumorales son la alfa-fetoproteína, la tirosinasa y el antígeno de próstata específico (10, 11).

También se puede actuar suprimiendo la expresión de los oncógenes. Se ha observado que los procesos de regulación a niveles inferiores en la expresión de los oncógenes anormales puede revertir su fenotipo de malignidad. Es posible desarrollar sistemas tales que permitan la inserción de genes que codifiquen una cadena de mRNA complementaria a la sintetizada por el oncogén. Dicho proceso detendría la producción anormal de la proteína. Así, la mayoría de los pacientes con carcinoma pancreático presentan una forma mutada del gen *c-ras*, que codifica una proteína anómala. La reversión de esta alteración conduce a la restauración en el control del crecimiento celular (12).

El principal problema de esta metodología es conseguir que todas las células tumorales se encuentren infectadas por estos vectores. Si alguna célula tumoral escapa de la infección presentará una mayor capacidad de supervivencia y podrá generar líneas celulares resistentes. Por ello los tratamientos deberán estar basados en esquemas terapéuticos que requerirán la administración repe-

*titiva de los vectores, de forma similar a los actuales tratamientos radioterápicos y quimioterápicos fraccionados.*

*La inserción de genes supresores tumorales podría estar también asociada a la reversibilidad de las células tumorales. La dificultad que reside en esta línea de investigación se basa en la obtención de vectores específicos para cada tumor. Actualmente se están realizando estudios en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico a los que se les administra el gen WTP53 vectorizado en un retrovirus durante la broncoscopia. No han sido publicados datos clínicos respecto a la efectividad de esta modalidad terapéutica (10).*

*Así pues, hay pruebas suficientes para abrigar la esperanza sobre una intervención inmunológica útil en ciertos tipos de tumores. Durante los últimos años se han conseguido avances importantes en el conocimiento de las alteraciones genéticas existentes en las células tumorales. La mejor comprensión tanto del sistema inmune como de las alteraciones genéticas de las células tumorales facilitarán el desarrollo de nuevas vacunas antitumorales. Por otra parte, la identificación de los genes que codifican algunos de los antígenos de las células tumorales abre un amplio campo de investigación para la obtención de vacunas. La etapa inicial de empirismo ha quedado atrás y se ha entrado en una era donde los continuos avances sobre la genética y la biología molecular cambiarán radicalmente los planteamientos futuros en el tratamiento del cáncer.*

**FRANCISCO FERRIOLS LISART**

**Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Valencia**

**RAFAEL FERRIOLS LISART**

**Servicio de Farmacia. Hospital General. Castellón**

**JAVIER COLOMINA RODRÍGUEZ**

**Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia**

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Dawson M, Moore M. Inmunidad frente a los tumores. En: Roitt M, Brostoff J, Male D. Inmunología. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Salvat; 1991. p. 18.1-18.17.
2. Zwiebel J, Su N, Mac Pherson A, Davis T, Ojeifo J. The gene therapy of cancer: transgenic immunotherapy. *Sem Hematol* 1993;30(suppl 14):119-29.
3. Baltz J. Vaccines in the treatment of cancer. *Am J Health-Syst Pharm* 1995;52:2574-85.
4. Sikova K. Genes, dreams and cancer. *BMJ* 1994;308:1217-21.
5. Nossal GJ. Life, death and the immune system. *Sci Am* 1993;269:53-62.
6. Schirmacher V. Tumor vaccine design: concepts, mechanisms and efficacy testing. *Int Arch Allerg Immunol* 1995;108:340-4.
7. Dalglish AG. Cancer vaccines. *Eur J Cancer* 1994;30:1029-35.
8. Schirmacher V. Biotherapy of cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995;121:443-51.
9. Gilboa E. Immunotherapy of cancer with genetically modified tumor vaccine. *Sem Oncol* 1996;23:101-7.
10. Mastrangelo M, Berd D, Nathan F, Lattime E. Gene therapy for human cancer: an essay for clinicians. *Sem Oncol* 1996;23:4-21.
11. Brenner MK, Rill DR, Moen RC, Krance RA, Mirro J, Anderson F, et al. Gene marking to trace origin of relapse after autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 1993;341:85-6.
12. Cohen J. Cancer vaccines get a shot in the arm. *Science* 1993;262:841-3.