



Volumen 15, Número 3, Febrero 2004

Resúmenes SIIC

● COBRA MAS IMPORTANCIA LA CALIDAD DE VIDA ASOCIADA CON LA SALUD EN LOS PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA

Estocolmo, Suecia

La Organización Mundial de la Salud enfatizó la importancia de la calidad de vida asociada con la salud en la valoración del cáncer de próstata

Pharmacoeconomics 21(4):241-247 2003

Autores:

Adolfsson J

Institución/es participante/s en la investigación:

Center for Surgical Sciences, Karolinska Institute, Estocolmo, Suecia

Título original:

[Health-Related Quality-of-Life Assessment in Patients with Advanced Cancer of the Prostate]

Título en castellano:

Evaluación de la Calidad de Vida Asociada con la Salud en Pacientes con Cáncer de Próstata Avanzado

Concepto de calidad de vida

La pregunta ¿cómo se siente? es la forma más simple de evaluar la calidad de vida asociada a la salud (CDV-AS). El autor destaca que el concepto de CDV-AS es muy subjetivo ya que depende de las percepciones y prioridades del paciente y del profesional. En el ámbito de la investigación clínica, los aspectos de la CDV-AS se centran en los síntomas de la enfermedad, efectos adversos del tratamiento y su impacto en el bienestar del individuo. El autor considera que el paciente debe evaluar la CDV-AS porque es a quien más le importa la percepción de sus síntomas. Además, los médicos pueden subestimar o sobrestimar el impacto de la sintomatología en la CDV-AS del enfermo. La CDV-AS es reconocida como un criterio de valoración válido en la investigación clínica, y la Organización Mundial de Salud enfatizó su importancia en la evaluación de pacientes con cáncer de próstata.

Evaluación de la CDV-AS

La CDV-AS puede evaluarse de manera directa e indirecta.

Generalmente, en la valoración indirecta los pacientes contestan varias preguntas sobre diferentes aspectos pertinentes como dolor, vitalidad, movilidad y reacción emocional, entre otros.

Las respuestas reciben una puntuación para cada aspecto, que posteriormente es sumada y da como resultado el puntaje total.

Por otra parte, la evaluación directa de la CDV-AS, también denominada de aspectos específicos, está centrada en cada síntoma o en el cambio de la función y la molestia que produce la patología. Finalmente, se evalúa el impacto del síntoma o del cambio en la función en el bienestar del individuo. Las respuestas obtenidas probablemente sean más importantes para el paciente y el médico que un puntaje. Sin embargo, este tipo de valoración es de tratamiento más difícil en el análisis. Dado que los puntajes ofrecen una visión global del dominio funcional y el análisis específico de la enfermedad con frecuencia se concentra en los síntomas individuales, el autor considera que la combinación de la evaluación directa e indirecta es la mejor forma de valorar la CDV-AS en un contexto científico. Sin embargo, el análisis directo probablemente sea más

importante en los encuentros diarios entre paciente y médico. Independientemente del enfoque elegido, el instrumento utilizado debe ser válido y confiable. Por otra parte, las pruebas de concesión o intercambio (valoración de utilidad) son una extensión de la investigación de la calidad de vida que permite valorar la percepción individual de la patología. El enfoque permite conocer las preferencias y el significado de los síntomas y funciones. La evidencia indica que la disposición a las concesiones (años de vida por preservación de la función sexual) varía notablemente entre las personas, fenómeno que destaca la importancia de incluir al paciente en las decisiones terapéuticas.

La CDV-AS y el cáncer de próstata

La bibliografía analizada se obtuvo mediante la búsqueda en Medline. Los términos utilizados incluyeron cáncer de próstata, calidad de vida, CDV-AS, metodología, enfermedad avanzada y enfermedad metastática. Los aspectos de la CDV-AS en estos pacientes varían con el transcurso de la enfermedad. El autor destaca que la neoplasia generalmente tiene un curso prolongado, incluso como enfermedad metastática. El tumor incipiente puede estar localizado en la glándula prostática o bien traspasar la cápsula glandular. Estos pacientes generalmente experimentan escasa sintomatología y, debido a que con mayor frecuencia son identificados precozmente mediante la medición del antígeno prostático específico, muchos no presentan síntomas. Además de la ansiedad y otros problemas asociados con el diagnóstico y la elección de la conducta terapéutica, los factores que afectan la CDV-AS en estos pacientes están fundamentalmente relacionados con el tratamiento primario. Específicamente, la prostatectomía radical o la radioterapia afectan las funciones sexual, urinaria y fecal, principales causas de molestia. Inicialmente, los individuos tratados mediante conducta expectante experimentan menor deterioro de la CDV-AS que aquellos sometidos a terapias más agresivas. Varios estudios con instrumentos validados para evaluar la calidad de vida específica de enfermedad mostraron que a los pacientes les molestó la impotencia y la pérdida urinaria posterior a la prostatectomía radical y la urgencia urinaria y fecal asociadas con la radioterapia.

Muchos sujetos con neoplasia local avanzada pueden experimentar escasa sintomatología, aunque los síntomas urinarios son más comunes debido al mayor tamaño de los tumores. Estos pacientes suelen ser tratados con radioterapia y terapia hormonal, solas o combinadas. En otro orden, los efectos adversos a corto y a largo plazo de la terapia endocrina y de la castración quirúrgica o química afectan la CDV-AS. El síndrome de castración, muy similar al síndrome de andropausia de los ancianos, ha sido escasamente estudiado con respecto a la calidad de vida. El síndrome comprende pérdida de la libido y del interés sexual, disfunción eréctil, impotencia, fatiga, disminución de la capacidad intelectual, distrés psicológico, depresión, osteoporosis, reducción de la fuerza muscular y disminución de la actividad.

El pronóstico y la CDV-AS de los pacientes con metástasis varían notablemente. En la fase paliativa temprana, los síntomas asociados con la terapia pueden ser los más molestos, con adición posterior de los síntomas urinarios. En estos casos la terapia se limita al tratamiento endocrino. Aunque no existe diferencia en cuanto a la eficacia entre la castración química o quirúrgica, los pacientes suelen preferir la primera. Aunque la monoterapia antiandrogénica produciría menos efectos adversos sexuales en comparación con la castración, tendría un efecto antitumoral inferior, además de producir ginecomastia dolorosa en algunos casos. Por otra parte, existe controversia respecto de la combinación de la castración con antiandrógenos, bloqueo androgénico total. Un estudio reveló que esta estrategia mejora la CDV-AS, mientras que otro mostró que la flutamina agrega toxicidad a la castración quirúrgica. En la última fase del tratamiento paliativo, en la mayoría de los tumores la respuesta a las manipulaciones hormonales de testosterona es nula o limitada. Los problemas dominantes comprenden dolor, anemia, caquexia, entre otros. Los estudios formales sobre CDV-AS en estos casos son excepcionales. En las dos experiencias identificadas, el tratamiento con corticoides y dosis elevadas de acetato de medroxiprogesterona tuvo cierto valor en la mejoría de la CDV-AS. Por último, el tratamiento citotóxico es notablemente ineficaz respecto de la curación y progresión de la enfermedad metastática, aunque ciertos regímenes podrían reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida.

Conclusión

En general, la información sobre CDV-AS en el cáncer de próstata es escasa, aunque existe la necesidad de aumentar el conocimiento en el tema debido a que es el criterio de valoración más

importante para el paciente. La tecnología para evaluar la CDV-AS requiere mayor investigación y debe ser mejorada. Asimismo, el autor estima necesario mejorar la comunicación de la información al paciente para ofrecerle las mejores posibilidades de tomar decisiones informadas.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué aspecto afecta la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata localizado?

- A. Preocupación por los efectos adversos de la terapia.
- B. Sintomatología urinaria.
- C. Disfunción sexual.
- D. Dolor.

Respuesta Correcta

● EL SISTEMA INMUNE Y LOS TUMORES

Maryland, EE.UU.

Los estudios más recientes parecen indicar que en el proceso de progresión e invasión tumoral y metástasis participan fenómenos proinflamatorios activadores de inmunidad innata y adquirida. La evasión de dichos sistemas involucra mecanismos que bloquean la respuesta del huésped

Annual Review of Immunology 21:807-839 2003

Autores:

Pardoll D

Institución/es participante/s en la investigación:

Sidney Kimmel Cancer Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, EE.UU.

Título original:

Does the Immune System See Tumors as Foreign or Self?

Título en castellano:

¿Cómo ve el Sistema Inmune los Tumores: Como Propios o Extraños?

Introducción

Existe evidencia de que la respuesta inmunitaria del huésped frente a antígenos tumorales es en parte semejante y en parte distinta de la que permite el reconocimiento de lo propio. El fenómeno no debe causar asombro si se tiene en cuenta que los tumores son transformaciones de células normales en las cuales el crecimiento escapó a los controles reguladores.

Sin embargo, las células neoplásicas difieren de las células originarias benignas esencialmente en su composición antigénica y en su comportamiento biológico. El hallazgo molecular distintivo de la carcinogénesis es, sin embargo, la inestabilidad genética que surge como consecuencia de mutaciones de delección o inactivación de secuencias genómicas responsables de la vigilancia, como la p53. De hecho, en muchas neoplasias de aparición familiar (cáncer de colon no polipoideo hereditario) la transformación obedece a mutaciones en los genes que participan en respuestas al daño del ADN. La inestabilidad genética se refleja en la aparición permanente de nuevos antígenos, fenómeno que no se da en células normales, cuyo patrón antigénico permanece sin cambios. Además, cientos de genes inactivos o con sólo una leve expresión en células normales se activan en forma sustancial en las células malignas.

Si bien el crecimiento sin control es una característica particular de todos los tumores, el principal mecanismo fisiopatológico en la morbilidad y mortalidad es la capacidad de las células malignas de invadir tejido normal o metastatizar.

Ambos hechos, que nunca se ven en tejido normal o en tumores benignos, se asocian con alteración profunda de la arquitectura tisular. Una de las consecuencias de este tipo de crecimiento es la elaboración de señales proinflamatorias -citoquinas y quemoquinas- iniciadoras centrales de la respuesta inmune innata y adaptativa. Los cánceres deben, por ende, enfrentarse permanentemente con una respuesta inflamatoria; el balance entre ambos tejidos -neoplásico e inmune- determinará la evolución clínica del tumor.

Renacimiento del concepto de vigilancia inmunológica

Ya en 1959 se propuso la teoría de que el sistema inmune era responsable de vigilar constantemente la aparición de células malignas sobre la base de la expresión de antígenos asociados con el tumor (TAA). La oncología molecular moderna enseña que los TAA son consecuencia de alteraciones genéticas y epigenéticas en las células malignas. Tanto los tumores que surgen en forma espontánea como aquellos que aparecen en respuesta a químicos pueden ser eliminados o pueden crecer progresivamente luego de ser trasplantados en otros huéspedes. La progresión puede ocurrir por la aparición de mecanismos activos de escape o de resistencia a la respuesta del huésped.

En teoría, los individuos con inmunodeficiencia deberían tener una incidencia de cáncer desproporcionadamente alta respecto de los sujetos inmunocompetentes. Sin embargo, en ratones sin timo este fenómeno no parece ser cierto, probablemente por la existencia de algunas células T y por un aumento compensatorio de células asesinas naturales (NK).

En las décadas del '70 y del '80 los estudios epidemiológicos en pacientes con inmunodeficiencias primarias revelaron un patrón más complejo de riesgo cancerígeno, ya que en ellos es más frecuente la aparición de tumores que son infrecuentes en personas normales, como el linfoma linfoblástico y el sarcoma de Kaposi. En cambio, las neoplasias epiteliales más comunes en adultos sanos (de colon, pulmón y próstata, entre otras) no ocurren con más frecuencia. En la medida que se conoció mejor la etiología viral de ciertas neoplasias se comprobó que los cánceres habituales en individuos con inmunodeficiencia son aquellos asociados con virus. La mayoría de los linfomas tienen como origen el virus Epstein-Barr por la incapacidad de las células T de controlar los linfocitos B transformados por el virus. El sarcoma de Kaposi ocurre posteriormente a la infección por herpesvirus tipo 8 y el cáncer de cuello uterino aparece luego de la infección por papilomavirus humano. Las observaciones en conjunto sugieren que la vigilancia inmunológica es eficaz en la protección frente a tumores asociados con diversos patógenos (fundamentalmente virus).

Investigaciones recientes, en ratones genéticamente manipulados, revelaron que varios componentes del sistema inmune pueden, sin embargo, modificar la carcinogénesis espontánea e inducida por distintos carcinógenos.

Los hallazgos en ratones sin el gen RAG-1 (necesario para el reordenamiento de los genes de inmunoglobulinas y del receptor de células T [TCR]) o el gen STAT-1 (primera señal en la transducción del gen del interferón [IFN] γ) sugieren que la sensibilidad del tumor al IFN γ altera en forma significativa la vigilancia inmunológica. Sin embargo, a pesar de que se documentó la pérdida de sensibilidad al IFN γ y en algunos casos de neoplasias en el hombre, la incidencia global de cáncer en este contexto parece relativamente baja (inferior al 5%). Los estudios en animales revelaron que si bien los ratones jóvenes deficientes en los genes RAG o STAT-1 no tienen mayor incidencia de tumores, cuando el seguimiento se prolonga en el tiempo (hasta 18 meses) se observa mayor frecuencia de neoplasia.

El fenómeno se ve especialmente en animales con deficiencia del RAG que presentan, muy comúnmente, tumores de epitelio intestinal. Recientemente también se constató mayor incidencia de linfomas y de tumores epiteliales en ratones con deficiencia de IFN γ o de perforina. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de que el fenómeno sea secundario a la mayor incidencia de infección.

El hecho de que la distribución de los tumores difiere en ratones con ciertas deficiencias sugiere la participación de diversos elementos en la modulación de la carcinogénesis tisular. Una de las células cuyo papel merece aun más investigación es la célula NK, que se supone central en la vigilancia inmunitaria. Algunos tumores expresan ligandos para dichas células pero también moléculas que inhiben la unión a receptores en células NK.

Linfocitos intraepiteliales v NKG2D en la viailancia inmune

Los epitelios de varios órganos representan un sitio fundamental de carcinogénesis y, de hecho, son el origen de la mayoría de los cánceres más comunes en adultos. Es por ello que los linfocitos intraepiteliales (IEL) merecen particular atención. Los IEL son un subgrupo único de linfocitos ampliamente dispuesto en las superficies epiteliales. Los IEL de piel y de aparato digestivo han sido los más estudiados. Los IEL tienen hallazgos típicos del sistema inmune natural y adquirido. La mitad de los IEL de intestino expresan TCR γ - δ y la otra mitad TCR α - β . En el ratón casi todos los IEL de piel son TCR γ - δ y tienen un repertorio TCR muy limitado. Si bien los ligandos de los receptores de los IEL no se han definido con precisión, se considera que son autoantígenos cuya expresión aumenta en situaciones de estrés o de inflamación. Se observó que los animales sin IEL son mucho más susceptibles a presentar cánceres de piel. A nivel molecular, la evidencia indica que el receptor NKG2D interviene en forma crucial en la detección de eventos carcinogénicos en piel, en intestino y probablemente en otras localizaciones. El NKG2D es un receptor activador de NK. A diferencia de la mayoría de los receptores de NK que se expresan sólo en ciertos subgrupos, el NKG2D se expresa en todas las células NK y en una proporción importante de IEL con TCR α - β o TCR γ - δ . Los IEL tienen niveles particularmente altos de NKG2D.

La primera evidencia de que el NKG2D podría participar en la vigilancia inmune frente a tumores se basó en el hecho de que el epitelio colónico normal, así como un porcentaje considerable de tumores expresan dos ligandos para NKG2D: MICA y MICB. Ambas son moléculas no clásicas del sistema mayor de histocompatibilidad; son proteínas de estrés cuyos genes tienen elementos de respuesta al estrés en sus porciones promotoras. Se registró cierta correlación entre la expresión de MICA/B y la infiltración con algunos subgrupos linfocitarios T γ - δ que expresan NKG2D.

El reconocimiento y la muerte de queratinocitos de piel murina o de células epiteliales intestinales γ - δ requiere la expresión de ligandos de NKG2D que son bloqueados por anticuerpos anti-NKG2D. Es probable que en los linfocitos TCR γ - δ + o α - β +, la mayor expresión de NKG2D represente una señal de coestimulación emparentada con el CD28. De hecho, el NKG2D puede reemplazar al CD28 en la coestimulación de linfocitos específicos de virus. El hecho de que tanto el NKG2D como el CD28 (pero no el TCR) activan la fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3) avala aun más la participación del NKG2D como un receptor de coestimulación.

Hasta ahora no se han identificado los ligandos del TCR α - β y del TCR γ - δ de los IEL. En las células NK es posible que el NKG2D actúe como receptor directo de activación más que como receptor de coestimulación.

Todas estas observaciones motivan la idea de que los IEL representan un verdadero sistema inmune de vigilancia ante la aparición de células malignas o infecciones. El evento carcinogénico más importante en piel es la luz ultravioleta que promueve daño del ADN y los linfocitos IEL podrían ser -en combinación con otros mecanismos- parte del sistema de vigilancia inmunológica.

Inducción de tolerancia frente a TAA

Existe amplia evidencia de que en muchas situaciones la respuesta inmunológica no se traduce en activación sino en tolerancia.

Cuando se habla de inducción de tolerancia por tumores es esencial distinguir el mecanismo de anergia o deleción de aquel que involucra resistencia al reconocimiento y muerte de las células tumorales por efectores inmunológicos activados.

Mecanismos de resistencia tumoral

A pesar de que habitualmente se los considera importantes en la progresión maligna, la mayor parte de la evidencia al respecto es circunstancial y no ofrece pruebas específicas. En una amplia variedad de tumores se documentó menor expresión de estructuras que intervienen en el procesamiento antigénico, especialmente moléculas de histocompatibilidad (HLA) clase I. En el hombre, este fenómeno se detectó en cáncer de mama, próstata y pulmón; en muchos casos se pierden específicamente ciertos alelos individuales del HLA. El mecanismo más importante en esta pérdida es la deleción del *locus* de la β 2 microglobulina. En varios tumores se observa menor expresión del gen del transportador asociado con la presentación antigénica (TAP). En la mayoría de los casos, la menor expresión de moléculas clase I puede revertirse con IFN- γ .

Los intentos por correlacionar los niveles de expresión del HLA con el pronóstico clínico en el hombre y el índice de crecimiento tumoral en animales dieron resultados contradictorios. Algunos grupos encontraron que la expresión de moléculas de HLA por las células neoplásicas es un marcador de pronóstico desfavorable. En cambio, otros grupos vieron que la expresión elevada de moléculas HLA clase I se correlaciona con una evolución más benigna.

Aunque la evidencia en relación con la pérdida de TAA como mecanismo de escape al sistema

inmunológico de vigilancia es escasa y discrepante, existen referencias anecdóticas de pérdida antigénica específica luego del tratamiento de pacientes con melanoma con vacunas con péptidos. En conjunto, los hallazgos parecen avalar el concepto de que la pérdida de los TAA es uno de los mecanismos por los cuales las células malignas evitan el reconocimiento y la destrucción por el sistema inmunológico en algunos modelos. En el huésped natural, sin ningún tipo de manipulación, la evidencia no es sin embargo tan firme.

Otro posible mecanismo de resistencia de los tumores es la expresión de moléculas de superficie que destruyen o inhiben componentes celulares de los efectores inmunológicos. El ejemplo más claro está dado por el factor transformante de crecimiento (TGF) β , producido por varios tumores y en particular por aquellos de origen epitelial. Es posible que el TGF- β inhiba respuestas proinflamatorias durante la invasión tumoral y, por ende, bloquee la respuesta inmune desde las primeras etapas. No obstante, este mecanismo podría generar más tolerancia que resistencia inmunológica.

Inducción de falta de respuesta antígeno específica

Numerosos experimentos con animales transgénicos demuestran categóricamente que las células tumorales son capaces de inducir tolerancia a sus respectivos antígenos. La tolerancia parece darse esencialmente en los linfocitos T. La tolerancia de células B es menos probable ya que la respuesta inmune humoral antitumoral suele estar intacta en pacientes con cáncer. Más aun, con excepción de los anticuerpos contra miembros de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico, existe poca evidencia de que la respuesta humoral represente un mecanismo antitumoral relevante. En cambio, múltiples estudios confirmaron la capacidad de destrucción de células malignas por linfocitos T, ya sea en forma directa por citotoxicidad o por mecanismos efectores dependientes de linfocitos T CD4+.

La inducción de tolerancia se confirmó en el compartimiento de células T CD4+ y CD8+. En general, inicialmente se observa activación de células T específicas contra antígenos tumorales pero, en forma típica, este estado de activación no se mantiene en el tiempo. En la mayoría de los casos, la inducción de tolerancia tiene que ver con un proceso activo en el que participa el reconocimiento antigénico. Sin embargo, aún no hay acuerdo en relación con el papel de la presentación antigénica directa *versus* presentación cruzada de los antígenos tumorales y células presentadoras de antígenos. A pesar de ello, la consecuencia más importante que sigue al reconocimiento antigénico es la inducción de tolerancia aun cuando se observe activación de células T específicas de tumor.

El análisis de las consecuencias de la transformación en sistemas tumorales en ratones transgénicos será crucial para entender diversos aspectos de la formación tumoral en distintos tejidos en relación con la activación inmunológica y la tolerancia. Sin embargo, un aspecto común en todos los experimentos es que la naturaleza de la respuesta inmune frente a células malignas se refleja en tolerancia (ignorancia, anergia o delección) o en un nivel de activación insuficiente para eliminar las células malignas. En este contexto vuelve a prestarse enorme atención a las células T supresoras, regulatorias (Treg). Cualquier discusión que se realice en términos de tolerancia sería incompleta si no se tiene en cuenta esta población celular, señalan los autores. Dos estudios muestran firmemente que dichas células limitan significativamente la eficacia de la respuesta inmune antitumoral inducida por vacunas. De allí que su inhibición o eliminación podría aumentar considerablemente la eficacia de distintas estrategias de manipulación inmune antineoplásica. En una investigación, la combinación de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) más anticuerpos contra la molécula CTLA-4 fue mucho más útil en eliminar células malignas cuando los animales eran tratados con anticuerpos antirreceptor de IL-2. En los próximos años seguramente se dispondrá de información adicional en términos de Treg en el bloqueo o supresión de la inmunidad antitumor. Esta subpoblación representa un blanco posible de inhibición con distintas opciones de inmunoterapia.

Vigilancia inmune y tolerancia: una teoría unificadora

La evidencia de vigilancia inmune natural antitumor y la capacidad de los tumores de inducir tolerancia inmune representan una paradoja fundamental en inmunología tumoral. Cualquier hipótesis que intente integrar los hallazgos debe tener en cuenta los cambios genéticos y epigenéticos que ocurren durante las etapas de transformación tumoral, crecimiento y metástasis. Como se mencionara, un hallazgo distintivo de los tumores es su capacidad de invasión tisular y de metastatizar, fenómenos que alteran considerablemente la arquitectura tisular. Cuando esto ocurre se genera una fuerte reacción inflamatoria con producción de citoquinas que activan el sistema

inmune innato, células dendríticas y, en definitiva, células T. En este ambiente, un neoantígeno tumoral podría ser presentado al sistema inmune que lo reconocerá como extraño y lo eliminará. No obstante se considera que este evento abortivo es un fenómeno relativamente infrecuente aun en huéspedes inmunocompetentes. Para que pueda haber invasión tisular y metástasis sin activación inmunológica, el tumor debe inducir sistemas que inhiban la formación de señales proinflamatorias. El TGF- β , habitualmente producido por las células tumorales, reduce el proceso inflamatorio asociado, cuya consecuencia es la transición de activación a tolerancia inmune. De hecho, en ausencia de señales de daño proinflamatorias, las células presentadoras de antígenos derivadas de la médula ósea presentan antígenos a las células T de modo tal que aparezca tolerancia, esencialmente por la falta de expresión de moléculas coestimuladoras.

Puntos que representan un blanco para la inmunoterapia

Un hallazgo común en distintos trabajos que evaluaron la eficacia de vacunas basadas en antígenos tumorales es que la magnitud de la respuesta inmune en pacientes con cáncer establecido es relativamente débil en comparación con la reacción que se desencadena con antígenos virales. Sin embargo, en algunos casos se observó una respuesta clínica muy fuerte aun en sujetos con enfermedad metastática avanzada. La observación de que la activación de STAT-3 en tumores se asocia con inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias y quemoquinas y con liberación de factores que inhiben la diferenciación de las células dendríticas sugiere que el STAT-3 podría ser un excelente blanco terapéutico: su inhibición podría aumentar la inmunidad antitumoral. En forma experimental, la introducción de un gen negativo dominante de STAT-3 en tumores se asocia con regresión de la neoplasia, con infiltración masiva con células inflamatorias y con activación de respuestas T específicas de tumor.

En virtud del papel esencial de las células presentadoras de antígenos en la evolución de la reactividad inmunológica se probaron diversas estrategias de inmunoterapia con moléculas coestimuladoras con la finalidad de incrementar el reconocimiento inmunológico. Las moléculas B7.1 y B7.2 parecen esenciales en este sentido. Aun cuando las células presentadoras de antígeno expresan naturalmente moléculas B7, la inducción de una mayor expresión por medio de vacunas recombinantes podría modificar sustancialmente la evolución de la sensibilización de células T *in vivo*. Una estrategia aun más alentadora consiste en la manipulación de señales inhibitorias, por ejemplo el receptor de B7, CTLA-4, que se expresa luego de la activación de las células T. El CTLA-4 tiene mucha mayor afinidad por B7.1 y B7.2 que el receptor estimulador de B7: CD28. EL CTLA-4 induce señales inhibitorias a las células T que contrarrestan las señales coestimuladoras dependientes de CD28. Se ha visto que el bloqueo transitorio de CTLA-4 con un anticuerpo administrado en el momento de la aplicación de una vacuna antitumoral puede aumentar la potencia de la vacuna y, por lo tanto, la inmunidad antitumoral. Los hallazgos observados con vacunas contra cáncer de próstata y melanoma con GM-CSF en combinación con un bloqueante de CTLA-4 mostraron dos hallazgos esenciales. La modalidad se asoció con eliminación de tumores macroscópicos mientras que la vacuna o el anti-CTLA4 en forma aislada no tuvieron este efecto. En segundo lugar, aunque la estrategia se acompañó de una respuesta autoinmune, la autoinmunidad se limitó al tejido del que derivó la vacuna. Así, el tratamiento de ratones con vacuna antimelanoma más GM-CSF y antiCTLA4 sólo generó vitiligo, una respuesta inmune limitada a los melanocitos.

El PD-1 es una molécula de la membrana inducida luego de la activación de células T; tiene una función inhibitoria semejante a la de CTLA4, por lo que se la considera un potencial blanco terapéutico.

Debido a que el sistema inmune tiene múltiples puntos de regulación es muy probable que las inmunoterapias exitosas requieran una combinación de abordajes específicos para cada punto de regulación. Muy recientemente surgió evidencia de que existen células T específicas de tumor con elevada afinidad tanto en animales como en el hombre. Bajo ciertas circunstancias estas células podrían ser estimuladas. Una subpoblación CD8+ con elevada afinidad por péptidos es capaz de reconocer células de melanoma, diversas investigaciones en sistemas humanos y murinos demostraron que la transferencia de estas células T antígeno específicas se asocia con una respuesta antitumoral significativa sin ninguna secuela autoinmune. Los hallazgos confirman la existencia de células T de afinidad moderada o alta que podrían ser expandidas y activadas *ex vivo*. La mayoría de los enfermos con melanoma avanzado presentan resistencia luego de una respuesta clínica favorable inicial por la pérdida del antígeno hacia el cual están dirigidas las células T transferidas. Este fenómeno pone de manifiesto que cualquier estrategia terapéutica en este sentido deberá incluir varios antígenos que sean absolutamente necesarios para el

crecimiento del tumor con la finalidad de generar una respuesta completa y durable en sujetos con cáncer avanzado. Finalmente es posible que puedan desenmascarse y activarse células T de elevada afinidad antitumor. En conclusión, afirma el experto, cuanto mejor se comprenda la relación natural entre el sistema inmune y los tumores más eficaces serán los métodos destinados a manipular la reactividad antitumoral.

● APLICACION TERAPEUTICA DE LOS AVANCES EN BIOLOGIA MOLECULAR

Houston, EE.UU.

El descubrimiento del defecto molecular *BCR-ABL* que surge por la translocación del cromosoma Philadelphia permitió generar un nuevo tratamiento para las leucemias con células con esta alteración cromosómica

Annals of Internal Medicine 138: 819-830 May 2003

Autores:

Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ y colaboradores.

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Texas, Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

Título original:

[Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias: From Basic Mechanisms to Molecular Therapeutics]

Título en castellano:

Leucemias con Cromosoma Philadelphia Positivo: De los Mecanismos Básicos a la Terapia Molecular

Introducción

Las leucemias con células con cromosoma Philadelphia (CrPh) se consideran en la actualidad el paradigma de la ciencia básica aplicada a la terapia molecular. En la revisión, los autores comentan la evidencia disponible al respecto a partir de una búsqueda en Medline de artículos publicados entre 1966 y 2003.

Heterogeneidad fenotípica de las enfermedades con CrPh positivo

Fue la primera alteración genética identificada en pacientes con cáncer. Consiste en el acortamiento del cromosoma 22 como consecuencia del intercambio de ADN entre los brazos largos de este cromosoma y del cromosoma 9; la ruptura ocurre en las posiciones q34 y q11. El CrPh se encuentra en más del 90% de los enfermos con leucemia mieloide crónica (LMC) y en algunos pacientes con leucemia aguda.

Hallazgos clínicos en LMC y leucemia aguda

La historia natural de la LMC es la evolución inevitable desde la fase crónica de la enfermedad a la fase acelerada (crisis blástica). La fase crónica se caracteriza por leucocitosis neutrofílica que se controla fácilmente aunque no se evita la progresión. La fase de crisis blástica simula una leucemia aguda (mieloide en las dos terceras partes de los enfermos y linfóide en los sujetos restantes); la muerte ocurre por lo general entre los 6 y 12 meses posteriores.

La heterogeneidad clínica de la LMC sigue siendo un enigma. Antes de la introducción del imatinib, la supervivencia promedio era de 5 a 6 años.

En un subgrupo de enfermos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y en algunos individuos con leucemia mieloide aguda (LMA) se detecta el CrPh. La LLA se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células linfoides inmaduras en la médula ósea, sangre, órganos linfáticos y sitios extramedulares con pancitopenia. La presencia del CrPH predice una elevada incidencia de fracaso terapéutico y de recaída luego de la quimioterapia.

Bases moleculares de la translocación del CrPh

Como se mencionó, el cromosoma surge por el intercambio de ADN entre los cromosomas 9 y 22. El gen *ABL* se mueve desde el cromosoma 9 y se ubica en el segmento proximal del gen *BCR* fragmentado en el cromosoma 22. El resultado final es el gen quimérico *BCR-ABL*. Los cortes del gen *BCR* en el cromosoma 22 son variables. En LMC habitualmente ocurre en la parte central, entre los exones 12 y 16, región que se denomina *major breakpoint cluster domain* (M-bcr). En una minoría de enfermos, la fragmentación ocurre entre los exones 19 y 20. En cambio, las células de LLA de casi la mitad de los enfermos con CrPh tienen ruptura en el M-bcr central. La variabilidad en los sitios de corte y la fragmentación aleatoria del ARN mensajero se reflejan en cantidades distintas de ADN del *BCR* que se une al *ABL*. Estas diferencias sutiles pueden ser cruciales en el fenotipo y evolución de las distintas leucemias.

Influencia de los estudios moleculares en células sin CrPh

Entre un 5% y un 10% de los pacientes con LMC carece de CrPh. En forma similar, aproximadamente el 10% de los enfermos con LLA sin CrPh alberga el gen *BCR-ABL*. Los sujetos con LMC con la mutación *BCR-ABL* tienen un curso clínico similar y responden al tratamiento en forma parecida, independientemente de la presencia del CrPh. En cambio, los enfermos con LMC sin el gen *BCR-ABL* difieren de los anteriores ya que en ellos casi nunca ocurre crisis blástica. La exposición a radiación ionizante es un factor de riesgo de LMC y en células hematopoyéticas se puede inducir la fusión *BCR-ABL* mediante la exposición *in vitro* a radiación. La distancia física entre los genes *BCR* y *ABL* en los precursores hematopoyéticos CD34+ es más corta que la esperable y dicha proximidad puede favorecer la translocación.

En forma llamativa se ha visto que algunas personas sanas tienen el gen *BCR-ABL* lo que sugiere que la alteración cromosómica *per se* no es suficiente en la aparición de leucemia. Defectos en la vigilancia inmunológica y otras aberraciones genéticas simultáneas podrían ser cofactores de contribución en la aparición de neoplasia. En forma alternativa, el estadio de diferenciación de la célula con el gen *BCR-ABL* también podría ser un fenómeno carcinogénico crucial.

Gen *ABL*

Es el gen homólogo al gen *ABL* viral murino. Es probable que en algún momento evolutivo, el virus de la leucemia en ratones se incorporara en el gen *ABL* de mamíferos. La proteína humana Abl se expresa en dos isoformas. En las células hematopoyéticas, la cantidad de proteína disminuye con la maduración mieloide. La proteína Abl funciona como una tirosinquinasa sin función de receptor pero con múltiples funciones biológicas.

Si bien la proteína Bcr-Abl se encuentra exclusivamente en citoplasma, la Abl puede también localizarse en núcleo y unirse al ADN. En el citoplasma se une a la actina del citoesqueleto.

Los autores recuerdan que las tirosinquinatas son enzimas que fosforilan tirosina en los sustratos. La fosforilación normal por Abl está estrictamente controlada; cualquier alteración que culmine con aumento de la actividad enzimática constitutiva incrementa el potencial oncogénico de las proteínas Abl.

La Abl tiene capacidad de unirse al ADN, fenómeno que puede participar en la transcripción del ADN al ARN, en la respuesta al daño del ADN y en el proceso de meiosis.

Gen *BCR*

Como se mencionó, se sitúa en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11). Codifica dos proteínas de distinto peso molecular. En forma semejante a lo que ocurre con la proteína Abl, el nivel de Bcr se reduce a medida que ocurre maduración mieloide en las células hematopoyéticas. La Bcr normal se ubica en núcleo y citoplasma.

El gen *BCR* es una molécula compleja con distintas regiones funcionales; participa en dos fenómenos esenciales de la transducción de señales en células eucarióticas: fosforilación y unión a guanósín trifosfato (GTP). La proteína Bcr tiene actividad quinasa en residuos treonina y serina y puede autofosforilarse. La Bcr es muy parecida a las proteínas G, esenciales en la señalización intracelular, organización del citoesqueleto, crecimiento celular y desarrollo celular normal. Además, la Bcr interactúa con la proteína codificada por el gen del *xeroderma pigmentosum*, trastorno hereditario que se caracteriza por un aumento sustancial de la sensibilidad del ADN a la exposición a luz solar. Por ende, también es posible que la Bcr participe en la reparación del ADN.

Biología del *BCR-ABL*

La actividad enzimática tirosinquinasa es crucial en el proceso de señalización intracelular y crecimiento. El aumento constitutivo de la función enzimática se asocia con transformación celular

en diversos sistemas. Si bien la función enzimática de la proteína Abl está bajo un control fisiológico estricto, las proteínas Bcr-Abl tienen actividad constitutiva.

La capacidad de transformación de las proteínas Bcr-Abl ocurre, en parte, mediante la activación de la proteína Ras, vital en el proceso de señalización en el interior celular. Además, esta última proteína puede activarse en forma anómala por diversas mutaciones, comunes en el proceso oncogénico.

La LMC se caracteriza por la liberación de precursores inmaduros de la médula ósea. Es posible que este trastorno obedezca, al menos en parte, a alteraciones en la expresión de moléculas de adhesión. El aumento de la supervivencia celular inducido por Bcr-Abl también podría estar mediado por otras proteínas moduladoras, como la Bcl-2 que suprime la muerte celular programada o la Bad, que promueve muerte celular. Varios estudios mostraron que las células *BCR-ABL* positivas son resistentes a la muerte celular motivada por daño del ADN.

Las Bcr-Abl pueden anular la dependencia por factores de crecimiento, por interacción con los receptores correspondientes o por mayor producción de dichos factores. Las Bcr-Abl afectan la respuesta al daño del ADN en diversas formas. Interactúan con el producto del gen del *xeroderma pigmentosum* y ocasionan aumento de la sensibilidad del ADN a la exposición solar e inducen resistencia a la terapia mediante rupturas en el ADN de doble cadena. La alteración en el proceso de reparación del ADN puede asociarse con errores genéticos sutiles que se expresan en evolución clonal y progresión a crisis blástica.

Consecuencias terapéuticas

La terapia tradicional en pacientes con LMC tenía por objetivo controlar el elevado recuento de leucocitos en la fase crónica de la enfermedad. La intervención, sin embargo, no elimina las alteraciones en el cariotipo ni evita la inestabilidad genómica que culmina inevitablemente en crisis blástica. En cambio, las terapias más modernas están destinadas a la erradicación de las células portadoras del CrPh.

El imatinib es un agente que inhibe la actividad tirosinquinasa del *BCR-ABL* en forma relativamente específica. La investigación inicial tropezó con el hecho de que la fosforilación de residuos de tirosina es un evento crucial en numerosas funciones celulares. La hendidura de unión al ADN -presente en todos los miembros de esta clase enzimática- parecía por lo tanto un mal blanco terapéutico. Sin embargo, el imatinib ocupa el surco de unión al ADN de la proteína Bcr-Abl y bloquea de esta manera el acceso al ATP, con lo cual se evita la fosforilación de los sustratos. El mecanismo no es totalmente selectivo ya que también se inhibe la actividad quinasa del receptor del factor de crecimiento de células precursoras (Kit) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) pero tiene poco efecto sobre otras quinasas.

Estudios clínicos en el hombre

En la primera investigación en pacientes con LMC que no habían respondido al tratamiento con interferón (IFN) alfa, el imatinib en dosis de 300 mg por día o más se asoció con remisión hematológica completa en más del 98% de los casos.

Un amplio estudio en fase II en 454 pacientes sin respuesta al IFN mostró que el tratamiento con 400 mg por día de imatinib se asociaba con respuesta citogenética completa en el 44% de los pacientes.

Los resultados fueron aun más interesantes cuando el fármaco se usó como terapia de primera línea. En esta situación, el 94% de los enfermos logró la remisión hematológica completa y el 69% tuvo respuesta citogénica completa. Otros estudios mostraron resultados igualmente alentadores que motivaron el uso del imatinib como terapia de primera línea en sujetos con LMC.

En forma sorprendente, los enfermos con LMC avanzada también responden al imatinib. El fármaco, en dosis más altas, se asoció con mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad en varios estudios.

El imatinib difiere de otras terapias en su perfil de seguridad.

Los efectos adversos más comunes incluyen náuseas, edema, mialgias, artralgia, diarrea y erupción cutánea que ocurren en el 10% de los pacientes. Más rara vez se observa un síndrome de retención de fluidos y edema periorbitario. Puede ocurrir mielosupresión, pero esta manifestación es más frecuente en la fase blástica que en la fase crónica.

Otros blancos terapéuticos. Perspectivas futuras

La acción del imatinib sobre las quinasas motivó su estudio en otras neoplasias -tumores del estroma gastrointestinal con mutaciones en la quinasa *Kit*, en otros desórdenes mieloproliferativos y en el síndrome hipereosinofílico con mutaciones específicas. El 54% al 81% de los enfermos con

tumor de la estroma gastrointestinal, una neoplasia mesenquimatosa del intestino resistente a la quimioterapia, respondieron al imatinib.

A pesar de los resultados alentadores aún debe superarse el problema de la resistencia. En la LMC en fase crónica no todos los enfermos logran la remisión citogenética; en la fase de transformación blástica y en leucemias agudas CrPh+, la mayor parte de los enfermos que responden recidivan en forma rápida. El papel del fármaco en la sobrevida a largo plazo aún debe ser más estudiado.

Ciertas mutaciones del *BCR-ABL* y la inactivación funcional del imatinib son algunos de los mecanismos que parecen participar en el fracaso terapéutico. Aun al considerar estas limitaciones, la introducción del imatinib representa un excelente ejemplo de aplicación clínica de los avances en biología molecular. De hecho, todas las quinasas que son blanco de la droga (*Bcr-Abl*, *kit* y el receptor del PDGF) son suprimidas *in vivo* y la supresión se acompaña de respuesta clínica, comentan finalmente los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué leucemia es característica la presencia del cromosoma Philadelphia (CrPh)?

- A. *Leucemia mieloide crónica.*
- B. *Leucemia monocítica.*
- C. *Leucemia linfoblástica aguda.*
- D. *Leucemia linfocítica crónica.*

Respuesta Correcta