

❖ **INMUNOLOGÍA TUMORAL Y AVANCES EN LA TERAPÉUTICA**

**Dra. Yanina Verónica Langle<sup>1</sup>; Lic. María Adela Jasnís<sup>2</sup>; Dra. Ana María Eiján<sup>3</sup>.**

<sup>1</sup> **Investigador, Departamento de Inmunobiología, Área Investigación.**

<sup>2</sup> **Vice-Directora, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.**

<sup>3</sup> **Directora Área Investigación.**

**INDICE**

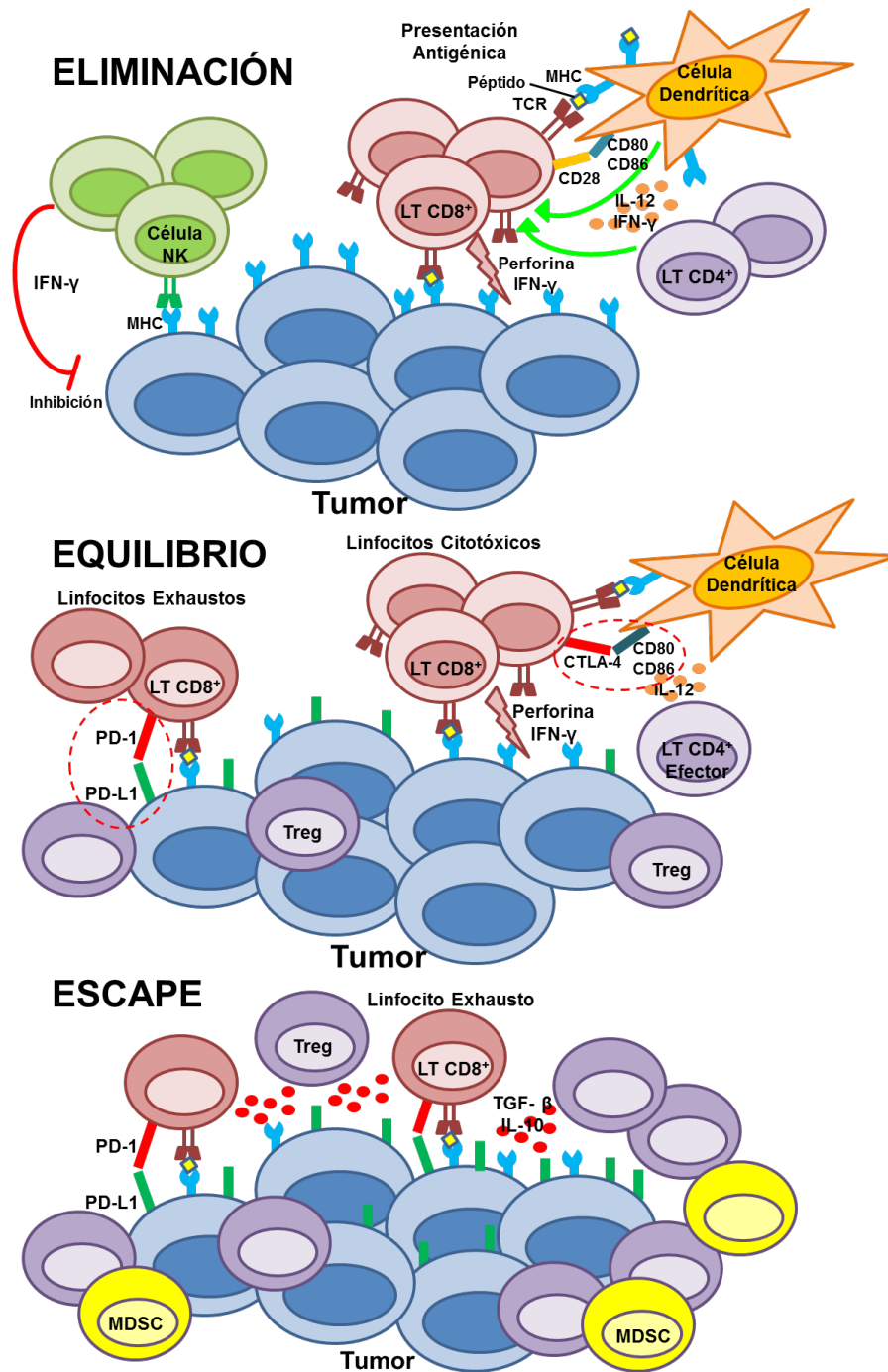
- 1- INMUNOLOGÍA TUMORAL Y AVANCES EN LA TERAPÉUTICA
- 2- INMUNOTERAPIA TUMORAL
- 3- INMUNOTERAPIAS BASADAS EN LA INHIBICIÓN DE LOS CHECKPOINTS INMUNES
  - 3.1- Bloqueo de CTLA-4
  - 3.2- Bloqueo de la vía PD-1
  - 3.3- Bloqueo combinado de CTLA-4 y la vía PD-1
  - 3.4- Nuevas perspectivas de bloqueo de Checkpoints Inmunes
  - 3.5- Inmunoterapia basada en la activación de señales co-estimuladoras
- 4- INMUNOTERAPIAS BASADAS EN TRANSFERENCIA CELULAR
  - 4.1- Re-infusión de Células Dendríticas activadas *ex vivo*
  - 4.2- Transferencia de linfocitos T autólogos con actividad citotóxica
- 5- TERAPIAS CONVENCIONALES COMO INDUCTORES DE RESPUESTA INMUNE
- 6- RESUMEN
- 7- BIBLIOGRAFÍA

## ❖ 1. INMUNOLOGÍA TUMORAL. AVANCES EN LA TERAPÉUTICA

El sistema inmune tiene la capacidad de reconocer y eliminar células malignas con potencial cancerígeno. Este reconocimiento permite controlar el crecimiento de tumores incipientes, sin embargo, muchas veces, cuando esta vigilancia es sobrepasada se desarrolla un tumor. En base a estos conocimientos se ha enunciado la **teoría de la inmunovigilancia**. Las células tumorales, dada su elevada tasa mutacional comienzan a expresar proteínas denominadas neo-antígenos o antígenos tumorales que potencialmente pueden ser reconocidas por el sistema inmune como moléculas extrañas y ser eliminadas. Sin embargo, cuando la cantidad de células tumorales sobrepasa la capacidad de eliminación mediada por el sistema inmune o bien cuando algunos de los neo-antígenos inactivan al sistema inmune o que las hacen invisibles para éste, el tumor va progresará.

Se han descrito, a fines didácticos, tres etapas en la relación del sistema inmune con la evolución tumoral: **eliminación**, **equilibrio** y **escape**. La primera etapa de **eliminación** tumoral es dependiente tanto de células de la inmunidad innata, como las células naturales killer (NK) y células dendríticas (CD) como por células de la inmunidad adaptativa como los linfocitos T (LT) con capacidad citotóxica (LT CD8<sup>+</sup>) y los LT con actividad colaboradora (LT CD4<sup>+</sup>). Es durante esta etapa donde la mayoría de las células tumorales que aparecen en nuestro organismo son eliminadas. Esta presión de selección del sistema inmune, que elimina células tumorales anómalas, va generando una **edición** del tumor. Esta segunda etapa es muy dinámica y permite que aumenten las poblaciones celulares que no expresan antígenos tumorales, y por lo tanto son menos visible para el sistema inmune. En la etapa, el crecimiento del tumor y su eliminación por el sistema inmune se encuentran en **equilibrio**. Las células tumorales adquieren nuevas mutaciones que les permite adaptarse en su desarrollo y, en etapas más avanzadas, ser invisibles al sistema inmune. Entre estos cambios se destacan la pérdida de la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), la secreción de citoquinas inmunosupresoras y la expresión de moléculas que frenan la actividad citotóxica contra el tumor, llevando a un estado de **tolerancia**. Este estado de tolerancia es mantenido por la expresión de moléculas que regulan negativamente la activación del sistema inmune y que se denominan **Checkpoints Inmunes**, como las CTLA-4 y PD-1, y sus ligandos CD86 y PD-L respectivamente (**Figura 1**).

A pesar del “**escape a la inmunovigilancia**”, hay evidencias que indican que es posible inducir respuestas inmunes antitumorales específicas ya sea naturalmente (espontánea) o en forma terapéutica. En primer lugar, las células dendríticas (DC) deben capturar y procesar los antígenos tumorales que pueden ser encontrados *in situ* o incorporados a las DC *ex vivo* como parte de lo que se conoce como “vacunas terapéuticas”. Las DC deben luego recibir señales de activación o maduración (CD maduras presentadoras de antígeno) y migrar hacia los órganos linfoides donde inducen la activación de los LT antígeno-específica contra el tumor. El éxito de la respuesta inmune antitumoral requiere la generación de células capaces de matar a las células tumorales. Los LT citotóxicos CD8<sup>+</sup> son una de las principales células involucradas en la muerte de células tumorales.

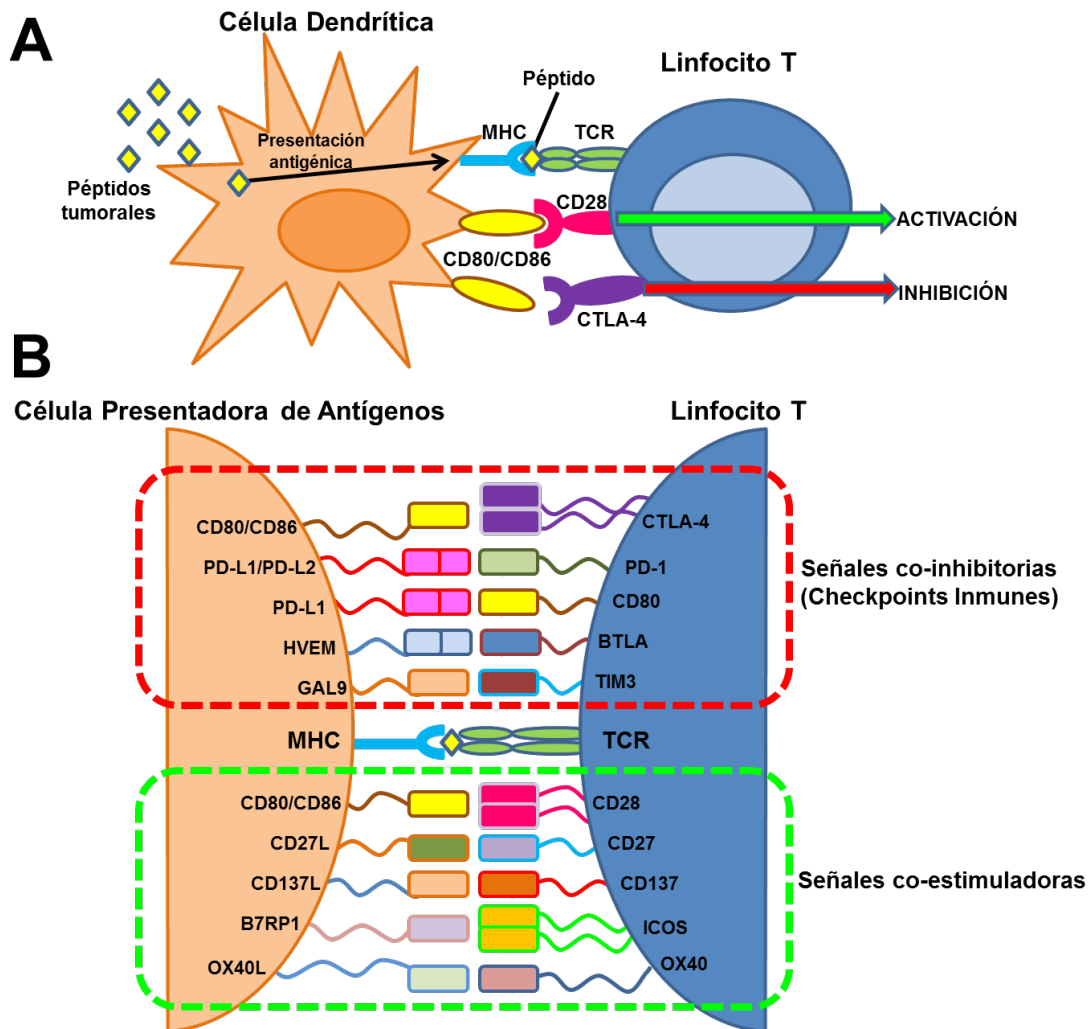


**Figura 1.**

**Las etapas de la Inmunoedición. 1- Eliminación; 2- Equilibrio; 3- Escape.**

Para su activación se requiere una estrecha comunicación entre la CD madura que actuará como célula presentadora de antígeno (CPA) y el LT. Esta activación se inicia con dos señales; la primera es específica y está dada por la unión del receptor del LT (TCR) a un antígeno tumoral unido a moléculas del MHC en la membrana de una CPA. La segunda, es una señal de co-estimulación dada por la unión de la molécula CD28 en de superficie del LT, con CD80/CD86 en la CPA. Esta señal es de alta afinidad y desencadena mecanismos que inducen la activación y proliferación de los LT CD8<sup>+</sup> citotóxicos específicos contra el tumor (**Figura 2A**).

Es en base a estos conocimientos, los primeros intentos para controlar el crecimiento tumoral se realizaron con la transferencia de LT CD8<sup>+</sup> o con CD. Sin embargo, el mayor avance en la inmunoterapia antitumoral fue la identificación de los **Checkpoints Inmunes** (Figura 2B).



**Figura 2.**

**A) Activación de un Linfocito T a través de dos señales, la primera mediada por la unión del receptor T (TCR) a un péptido unido a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC); la segunda señal co-estimuladora mediada por la unión de CD28 en el Linfocito T y CD80/CD86 en la CPA. B) Señales co-inhibitorias (Checkpoints Inmunes) y co-estimuladoras entre la CPA y el Linfocito T.**

## ❖ 2- INMUNOTERAPIA TUMORAL

La terapia inmune para el control de los tumores se enfoca principalmente desde dos aspectos, el primero de ellos es la modulación de los **checkpoints inmunes**, que incluye inhibición de los puntos de control negativos y estimulación de los positivos. El segundo enfoque involucra la transferencia de células inmunes con actividad

antitumoral como LT citotóxicos y CDs activadas para presentación de los antígenos tumorales.

### ❖ 3- INMUNOTERAPIAS BASADAS EN LA INHIBICIÓN DE LOS CHECKPOINTS INMUNES

#### 3.1. Bloqueo de CTLA-4

Actualmente se han identificado numerosas moléculas encargadas de inhibir la activación del sistema inmune denominadas Checkpoints Inmunes. Los más estudiados para el tratamiento del cáncer son CTLA-4 y PD-1, que inhiben la activación de la respuesta inmune a diferentes niveles.

La expresión de CTLA-4 se induce en LT luego de su activación. Esta molécula co-inhibitoria compete con CD28 por los ligandos co-activadores que se encuentran en la CPA (CD80/CD86). CTLA-4 pertenece a la misma familia de proteínas que CD28, pero con mayor afinidad por sus ligandos CD80/CD86, por lo cual desplaza de la unión a CD28. Esto conlleva a menor proliferación y menor síntesis de IL-2 del LT, entrando así en un estado de anergia. Por otro lado, CTLA-4 se expresa constitutivamente en LT<sub>reg</sub> (células supresoras de la respuesta inmune) pero en este caso, su unión a CD80/CD86 induce la activación de estas células supresoras.

Los primeros estudios realizados con anticuerpos bloqueantes de CTLA-4 mostraron un incremento de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) y una reducción de T<sub>reg</sub> en el microambiente tumoral. Es así que, en 2011, la FDA aprobó el uso de un anticuerpo bloqueante de CTLA-4 (**Ipilimumab**) para el tratamiento de melanoma avanzado. Ipilimumab indujo respuestas objetivas en el 15% de los pacientes, siendo de larga duración (incluso mayor a 10 años) en algunos de ellos. Las respuestas observadas son menos rápidas que las de los quimioterápicos y en ocasiones puede observarse un incremento en el tamaño tumoral debido al infiltrado inmune previo a detectarse los efectos antitumorales. Debido a su mecanismo de acción, es habitual observar toxicidades asociadas a su uso del Ipilimumab, siendo frecuentes la enterocolitis, hepatitis inflamatoria y dermatitis. Estos cuadros pueden en general ser controlados con corticosteroides sin detrimento de su eficacia terapéutica. Sin embargo, puede haber eventos adversos como inflamación severa de la glándula tiroides, pituitaria y adrenal, para lo cual es necesario el tratamiento con reemplazo hormonal de por vida.

Actualmente se está poniendo empeño en encontrar biomarcadores de respuesta a tratamiento, lo que permitirá la utilización más racional de estos fármacos. En este sentido, las últimas investigaciones realizadas mostraron que una mayor tasa mutacional a nivel tumoral, un aumento de LT totales en sangre periférica o la inducción de la proteína co-estimuladora ICOS serían eventos relacionados con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento. Sin embargo, aún no hay buenos biomarcadores de respuesta al Ipilimumab.

#### 3.2. Bloqueo de la vía PD-1

PD1 es un receptor que se expresa en linfocitos activados y se encuentra aumentado en linfocitos que han perdido su capacidad citotóxica (exhaustos). La interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2, funciona como señal regulatoria negativa para



**Tabla1. Enfermedades oncológicas para las que están aprobadas terapias con bloqueantes de PD-1 y PD-L1 y probables “blancos” principales de respuesta a la terapia.**

Los bloqueantes de la vía PD-1 tienen una toxicidad aceptable, con efectos adversos que requieren una conducta terapéutica activa (grado 3 ó 4) en un 10 a 15% de los casos, aunque pueden aparecer endocrinopatías severas que pueden requieran terapia de reemplazo hormonal. La búsqueda de biomarcadores de respuesta sigue siendo una prioridad. Hasta ahora, los mejores indicadores de respuesta son la co-localización de PD-L1, PD-1 y CD8<sup>+</sup> en el margen de invasión tumoral. Los tumores con una fuerte expresión de PD-L1 en ausencia de CD8<sup>+</sup> preexistentes suelen no responder a los bloqueantes de la vía PD-1, siendo una excepción el Linfoma Hodgkin.

### **3.3. Bloqueo combinado de CTLA-4 y la vía PD-1**

Basado en el concepto que CTLA-4 y PD-1 inhiben al sistema inmune a través de mecanismos no redundantes, su combinación resulta una estrategia prometedora. Los estudios realizados en melanoma avanzado combinando Ipilimumab + Nivolumab mostraron un perfil de activación de LT distinto al observado con las monoterapias. A pesar de obtener una alta tasa de respuestas objetivas (aproximadamente 60%), también se detectaron toxicidades en el 60% de los casos. Estos datos muestran que se hace necesaria la selección apropiada de los pacientes que recibirán esta combinación.

### **3.4. Nuevas perspectivas de bloqueo de Checkpoints Inmunes**

Estudios recientes muestran que los tumores suelen presentar co-expresión de al menos dos checkpoints inmunes, PD-1, CTLA-4, TIM3, LAG3 y BTLA. Estudios clínicos con bloqueantes de LAG3 o TIM3 no demostraron inhibición del crecimiento tumoral, pero potenciaron la respuesta de los anticuerpos bloqueantes de la vía PD-1 (NCT01968109).

Las células NK, importantes para la eliminación del tumor, luego de su interacción con los MHC-I de la célula tumoral, expresan receptores inhibitorios de muerte (KIR) que inhiben su actividad citotóxica contra el tumor. Un anticuerpo anti-KIR ha ingresado recientemente en etapa de testeo clínico, solo o combinado con Nivolumab (NCT01714739) o con Ipilimumab (NCT01750580).

### **3.5. Inmunoterapia basada en la activación de señales co-estimuladoras**

Además de la primera señal co-estimuladora entre CD28 - CD80/CD86, se han identificado otras señales co-estimuladoras que optimizan la activación del LT (**Figura 2B**): el receptor ICOS y los miembros de la superfamilia de receptores de TNF (CD137, GITR y OX40). Estos Rc no se expresan constitutivamente o lo hacen en forma muy baja y sólo aparecen en el LT luego de su activación. Los ensayos en modelos preclínicos permitieron establecer que los anticuerpos, ligandos

recombinantes o drogas agonistas de estos receptores mantienen el estado de activación de los linfocitos, potenciando la respuesta inmune antitumoral.

Estudios clínicos de Fase I con un anticuerpo agonista de CD28, aún a dosis extremadamente bajas, tuvieron que discontinuarse debido a inflamación sistémica en

múltiples órganos. ICOS se expresa predominantemente en LT CD4<sup>+</sup> y se une a

ICOSL en las DC, linfocitos B y macrófagos, induciendo la proliferación y secreción de citoquinas en el LT. ICOS parece ser menos potente que CD28 y el uso de un agonista en modelos preclínicos no mostró un efecto antitumoral significativo. Sin embargo, este anticuerpo mejoró la respuesta al bloqueo de CTLA-4. Debido a que los pacientes tratados con Ipilimumab presentan un aumento significativo de la expresión de ICOS es que se está analizando la posibilidad de combinar ambos tratamientos para aumentar el éxito de estas terapias.

CD137 es un miembro de la superfamilia de receptores de TNF que se expresa en

LTCD8<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup> (incluyendo T<sub>reg</sub>), células NK, linfocitos B y células mieloides. La unión

a su ligando (CD137L) induce la proliferación del LT y la producción de IL-2. Actualmente dos anticuerpos agonistas de CD137 están en fase de análisis clínico. Uno es Urelumab, que mostró un perfil de seguridad aceptable en los ensayos preclínicos pero que en fase clínica indujo inflamación hepática, teniendo que regresar nuevamente a estudios de dosis seguras para el tratamiento en pacientes. El otro anticuerpo es PFZ-05082566, en estudio clínico en combinación con Rituximab y Pembrolizumab, presentando hasta el momento un perfil seguro durante los ensayos en Fase I.

El uso de terapias con agonistas de las señales co-estimuladoras como herramienta para potenciar la acción antitumoral del sistema inmune es uno de los campos de la inmunoterapia más estudiados en la actualidad. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta activación del sistema inmune no es específica contra el tumor y que con frecuencia se ve acompañada de efectos adversos de consideración

#### ❖ 4- INMUNOTERAPIA BASADA EN TRANSFERENCIA CELULAR

Las estrategias de inmunoterapia basadas en la transferencia adoptiva de células más estudiadas hasta el momento son la re-infusión de DC activadas *ex vivo* o la transferencia de LT citotóxicos autólogos, modificados o no genéticamente (CAR-T).



#### 4.1. Re-infusión de Células Dendríticas activadas *ex vivo*

La pérdida de expresión de antígenos tumorales es uno de los mecanismos de escape. A partir de esta observación, una de las primeras estrategias desarrolladas para inducir una respuesta inmune antitumoral se basa en aislar las DC del paciente y exponerlas *ex vivo* a los antígenos de su propio tumor en presencia de citoquinas que induzcan su maduración. Estas DC “cargadas” se re-infunden en el paciente y migran a los ganglios linfáticos donde encuentran e interactúan con los LT vírgenes induciendo su activación a  $LT_{efec}$ . Esta interacción induce 4 vías de señalización mediadas por la interacción del TCR con el MHC-péptido, la co-estimulación vía CD28 - CD80/86, secreción de las citoquinas proinflamatorias IFN- $\gamma$  e IL12 y la liberación de metabolitos por las DC. Los  $LT_{CD8^+}$  y  $CD4^+$  activados migran hacia el tumor donde ejercen su función citotóxica antitumoral.

Un ejemplo de esta terapia es el *Sipuleucel-T*, una de las primeras vacunas terapéuticas basada en esta estrategia. Aprobada por la FDA en el año 2010 para pacientes con cáncer de próstata hormono independiente. Actualmente hay numerosos protocolos clínicos para diferentes tumores. Con esta tecnología se han logrado obtener algunas respuestas duraderas, sin embargo, las respuestas clínicas aún son limitadas. Uno de los motivos más importantes de la falta de respuesta se debe principalmente al microambiente inmunosupresor tumoral, donde a pesar de lograr una activación antitumoral exitosa en la periferia, los  $LT_{efec}$  no logran ingresar satisfactoriamente al tumor, o de hacerlo, las señales inmunosupresoras en el microambiente los tornan exhaustos, tolerantes o incluso apoptóticos.

En la actualidad se busca combinar estas terapias con otras que puedan neutralizar el microambiente inmunosupresor o aumentar las señales co-estimuladoras para inclinar el balance hacia un estado inmunoestimulador. En este sentido, hay actualmente ensayos clínicos de Fase I que combina a *Sipuleucel-T* con *Ipilimumab* en cáncer de próstata hormono independiente avanzado (NCT01832870).

#### 4.2. Transferencia de linfocitos T autólogos con actividad citotóxica

La presencia de un tumor genera un fenómeno de inmunosupresión sistémica con escasos  $LT_{efec}$  y abundantes  $LT_{reg}$ . La relación entre el número de  $T_{efec}/T_{reg}$  puede ser usado como factor pronóstico en tumores como melanoma, ovario y colorrectal. Estos resultados plantearon la posibilidad de extraer LT de sangre periférica y activarlos *ex vivo* contra al tumor, amplificarlos y luego reintroducirlos en el paciente. Los ensayos fallaron debido a que una vez reintroducidos los  $LT_{efec}$  en el paciente, las señales co-inhibitorias generadas por el tumor frenaban su acción citotóxica. Actualmente se está ensayando este tipo de terapia en combinación con bloqueantes de checkpoint inmunes con el fin de eliminar la respuesta inmune supresora y que los  $LT_{efec}$  medien su acción antitumoral.

Existe una variante de esta terapia en la cual se extraen los linfocitos de sangre periférica o del tumor de un paciente y mediante ingeniería genética se los hace expresar un receptor quimérico que pueda reconocer un antígeno tumoral directamente. Esta estrategia evita la etapa de la presentación antigénica en el contexto del MHC. A estas células se las denominó CAR-T, por su nombre en inglés (Chimeric Antigen Receptor-T cells) que se caracterizan por expresar en su superficie

un fragmento de una molécula de anticuerpo (encargado de reconocer el antígeno tumoral), asociado al dominio de señalización del receptor del LT. La unión de este receptor quimérico al antígeno tumoral produce la activación del CAR-T y su expansión clonal en ausencia de una segunda señal co-estimuladora.

Los ensayos clínicos desarrollados con CAR-T que reconocen el antígeno CD19 demostraron su utilidad para los linfomas B y se encuentran en estudio para linfomas Hodgkin y no Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia mieloide aguda. Recientemente la FDA aprobó el uso de CD19-CAR-T autólogos para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y linfomas B refractarios a los tratamientos convencionales o recaídos. En estos primeros ensayos clínicos los CAR-T mostraron una tasa de respuesta completa de aproximadamente 90% en pacientes con leucemia linfoblástica aguda recaídos o refractarios a la terapia convencional.

A pesar del éxito de los CAR-T en leucemias y linfomas, esta terapia tiene varias limitaciones debido a la complejidad logística de generar las CAR-T autólogas y de las varias semanas que demora obtenerlas; todo esto hace que no sea práctico para pacientes con enfermedad agresiva. Además, es difícil establecer la dosis óptima clínica y muchas veces, a pesar de que son productos autólogos, se desarrolla rechazo o no se logra que las células transfundidas persistan un tiempo suficiente luego de su re-infusión. Así mismo, las terapias con CAR-T demostraron un efecto modesto sobre tumores sólidos, probablemente debido a la dificultad de identificación de un antígeno que esté expresado en la mayoría de las células tumorales, la capacidad migratoria de para ingresar al interior del tumor y la inactivación en el microambiente tumoral inmunosupresor.

En la actualidad se están desarrollando CAR-T de segunda y tercera generación, los cuales presentan diferentes estrategias para sobrepasar el microambiente supresor. Estas CAR-T tiene un receptor fusionado a proteínas co-estimuladoras, con el fin de aumentar su activación. También, se están diseñando CAR-T con capacidad de producir anticuerpos bloqueantes de PD-L1.

## ❖ 5- TERAPIAS CONVENCIONALES COMO INDUCTORES DE RESPUESTA INMUNE

Las terapias oncológicas convencionales como son la Quimioterapia (QT), Radioterapia (RT), terapias dirigidas contra blancos moleculares y los agentes que modifican los cambios epigenéticos del ADN pueden promover la muerte inmunogénica de las células tumorales. Este tipo de muerte genera la liberación de antígenos tumorales conocidos como “señales de daño” o DAMP, los cuales son reconocidos por las CPA e inducen activación y proliferación de LT CD8<sup>+</sup> y pueden disminuir los T<sub>reg</sub> y MDSC. Un ejemplo son las drogas quimioterápicas Gemcitabina, 5-Fluorouracilo y los Taxanos que demostraron capacidad de disminuir la cantidad de MDSC.

El uso de agentes quimioterápicos puede promover la activación de LT y la aparición de TILs en el microambiente tumoral, así como sensibilizar a los tumores a los tratamientos con bloqueantes de los checkpoints inmunes. Un ejemplo de estas combinaciones es un estudio clínico de Fase II con Dacarbazina y un anti-CTLA-4 en pacientes con melanoma metastásico que mostró una mayor tasa de respuesta

comparado con el anti-CTLA-4 solo (NCT00050102). Otro estudio de Fase II en pacientes con NSCLC en estadios IIIb/IV concluyó que es segura la combinación de Carboplatino + Paclitaxel con Ipilimumab. En un esquema de este tratamiento donde se administró primero el régimen de QT, seguido de Ipilimumab se vio un incremento en la sobrevida libre de progresión comparado con QT sola (NCT00527735).

La RT es capaz de modular la respuesta inmune mediante la liberación de DAMP y es una potente activadora de las CPA, con capacidad de reprogramar a los macrófagos asociados a tumor en un perfil antitumoral y así inducir  $LT_{efec}$ . Estudios preclínicos donde se irradia localmente un tumor y se administran bloqueantes de los checkpoints inmunes mostraron inhibición sistémica de las metástasis. En humanos existen numerosos reportes clínicos donde se documenta que la combinación de RT local e Ipilimumab en pacientes con melanoma o NSCLC puede inducir la regresión no sólo del tumor irradiado, sino también de las metástasis (efecto abscopal). Están en marcha diferentes estudios en fase clínica con el fin de dilucidar la utilidad de esta combinación para el tratamiento de los pacientes (NCT01769222).

Las terapias contra blancos moleculares han mostrado sus beneficios en algunos pacientes con cáncer. Entre estas terapias se pueden destacar los: inhibidores de KIT (Imatinib); inhibidores de BRAF (Dabrafenib y Vemurafenib); inhibidores de VEGF, PARP y EGFR (Erlotinib); e inhibidores de HER2 (Lapatinib). A pesar de que los pacientes son cuidadosamente seleccionados contra el blanco tumoral a inhibir, éstos tienden a recaer y/o a desarrollar resistencia a estos tratamientos. Los estudios preclínicos y clínicos que emplean estos agentes junto con los bloqueantes de los checkpoints inmunes mostraron mejor respuesta terapéutica comparado con los tratamiento por separado. En un modelo murino de cáncer gastrointestinal se observó que al combinar Imatinib con un anti-CTLA-4 aumentó en la cantidad de  $LT_{efec}$  y la acción antitumoral.

Vemurafenib inhibe la mutación de  $BRAF^{V600E}$ . Utilizando esta droga se vio un efecto paradójico de activación y proliferación de los LT que presentan BRAF no mutado. Esta acción dual de Vemurafenib pareciera mejorar la actividad inmune antitumoral en pacientes con melanoma. Sin embargo, en un ensayo clínico de Fase I con la combinación de Vemurafenib e Ipilimumab no se lograron resultados ya que la combinación resultó hepatotóxica, requiriendo descontinuar el estudio. Por otro lado, se observó que los inhibidores de BRAF inducían la expresión de PD-L1. En un modelo de melanoma con la mutación de  $BRAF^{V600E}$  se vio que la inhibición de BRAF sumado a bloqueantes de PD-1 o PD-L1 aumentaban el número de TILs, su actividad y sobrevida. Recientemente comenzó un ensayo clínico bloqueando PD-1 sumado a Vemurafenib (NCT01656642) o a Trametinib (NCT02224781).

Las terapias contra VEGF o sus receptores (Bevacizumab, Sorafenib y Sunitinib) aumentan la perfusión del tumor, incrementando los  $T_{efec}$  y disminuyendo los  $T_{reg}$  intratumorales en carcinoma renal. Además, VEGF tiene un rol inmunosupresor, por lo que su inhibición puede aumentar la función de CD8 y LT. En melanoma, estudios de Fase I mostraron que Bevacizumab + Ipilimumab mejoraba la infiltración de células inmunes y aumentaba la eficacia del bloqueo de CTLA-4 (NCT01950390). También se obtuvieron resultados sinérgicos de la combinación de Bevacizumab o Sunitinib con un anti PD-1 o PD-L1 en pacientes con carcinoma renal (NCT03024437; NCT03035630).

El silenciamiento génico producto del cáncer se caracteriza por la modificación de histonas y la metilación de ADN. Estas modificaciones epigenéticas le permiten a la célula tumoral escapar de la inmunovigilancia ya que disminuyen la expresión de antígenos tumorales y de moléculas requeridas para la presentación antigénica. En estudios preclínicos los moduladores epigenéticos aumentaron la expresión de los checkpoints inmunes y la infiltración de LT. Un estudio clínico utilizando Azacitidina y Entinostat falló en mostrar respuesta antitumoral en pacientes con cáncer de pulmón avanzado. Sin embargo, en este estudio, un pequeño número de pacientes con NSCLC avanzado luego de progresar a los moduladores epigenéticos ingresó en un estudio clínico con Nivolumab. El 83% de esos pacientes tuvieron una sobrevida libre de progresión a 6 meses, un resultado inesperado sólo con inmunoterapia. Esto ha despertado un gran interés en la combinación de este tipo de terapias y se encuentra en marcha un ensayo clínico para analizar su utilidad (NCT01928576).

## ❖ 6- RESUMEN

El actual conocimiento del sistema inmune y su actividad antitumoral ha ampliado en la última década las posibilidades terapéuticas. Los tratamientos oncológicos con anticuerpos bloqueantes de los checkpoints inmunes, lograron resultados de larga sobrevida en pacientes hasta entonces desahuciados. Sin embargo, a pesar del éxito observado, estos avances son aún marginales y existe un número importante de pacientes en los cuales estos tratamientos no resultan efectivos. Estos factores, así como los costos de estos agentes para el sistema de salud deben ser cuidadosamente valorados a la hora de pensar en el acceso global a estas terapias. Es por ello que quedan aún muchos puntos en los que se deben profundizar las investigaciones para:

- Aumentar el conocimiento de la biología del tumor para permitir una correcta selección del paciente;
- Identificar biomarcadores de respuesta que predigan qué pacientes van a ser beneficiados con este tipo de terapias;
- Conocer las toxicidades y mejorar el manejo de los efectos adversos, en particular para el uso de las nuevas estrategias combinadas con quimio y radioterapia.

## 7- BIBLIOGRAFÍA

- Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Xiaolei Li, et al. *Journal of Hematology and Oncology*, 2018.
- Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Antoni Ribas, Jedd Wolchok. *Cancer Immunotherapy*, 2018.
- Chimeric Antigen Receptor T-Cells for the Treatment of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. C. Tomuleasa, et al. *Frontiers in Immunology*, 2018.
- Wound-bound checkpoint blockade. M. Mahmoudi, O.C. Farokhzad. *Cancer Immunotherapy*, 2017.

- Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. O. J. Finn. *Annals of Oncology* 23, 2012.
- Cancer Immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Schreiber RD, et al. *Science* 2011; 331: 1565–1570.