

## Inmunoterapia en astrocitomas de alto grado: principios y estado actual

D. Pinilla-Arias; O. Mateo-Sierra; F.A. Gutiérrez; C. Fernández-Carballal y R. Carrillo

Servicio de Neurocirugía. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

### Resumen

Desde hace tiempo se conoce que la presencia de un tumor origina en el organismo una reacción del sistema inmune enfocada a eliminar la amenaza que el desarrollo tumoral implica. Sin embargo, se van averiguando diferentes mecanismos por los cuales los tumores provocan un estado de inmunosupresión que dificulta el desarrollo de una reacción inmunitaria eficaz. La utilización del sistema inmune como arma frente a los astrocitomas de alto grado constituye una de las principales estrategias de investigación desde los primeros ensayos de Bloom en 1960, siendo hoy en día una práctica habitual en la terapia antineoplásica de múltiples disciplinas médicas.

El objetivo de este estudio es describir las características de las reacciones inmunológicas del sistema nervioso central, los mecanismos utilizados por los tumores astrocitarios para despistar las defensas del organismo y las diferentes líneas de investigación llevadas a cabo hasta la fecha, mostrando sus bases fisiopatológicas y los resultados obtenidos, basándonos en una extensa revisión bibliográfica.

**PALABRAS CLAVE:** Inmunoterapia. Tratamiento de gliomas. Citoquina. Linfocitos.

### Immunotherapy in high grade astrocytomas: principles and current state

#### Summary

It is generally accepted that tumour development promotes a systemic response leading to protect the host against cancer. However, tumours may as well elicit a partial immunodeficiency to avoid the development of a complete and active immune response. Since Bloom's first studies on immunotherapy to treat high grade gliomas in 1960, many attempts have been made from

different medical specialties to use the immune system as a weapon against a great diversity of cancers.

Main objective of this study is to outline the basic features of the immune response inside the Central Nervous System, the strategies employed by astrocytic tumours to evade body defences, and to provide an extended literature review on research on immunotherapy, especially concerning its patho-physiology and the clinical results achieved till date.

**KEY WORDS:** Immunotherapy. Glioma treatment. Interleukin Lymphocytes

#### Introducción

Desde que en 1883 el Dr. Rickman Godlee realizara la primera intervención quirúrgica sobre un astrocitoma<sup>19</sup>, se han llevado a cabo múltiples intentos para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con este tipo de tumores. Las pautas tradicionales de tratamiento han conseguido una eficacia muy limitada y los resultados publicados en la literatura son decepcionantes. Por ello, se han desarrollado numerosas estrategias terapéuticas desde la biología molecular, la genética, la inmunología y otras disciplinas científicas. Así, en 1960, Bloom y colaboradores efectuaron el primer intento de vacunación contra un glioblastoma multiforme al realizar el implante subcutáneo de células tumorales<sup>7,8</sup>. De un modo complementario,

*Abreviaturas.* ADCC: respuesta celular mediada por anticuerpos. APC: células presentadoras de antígeno. ASL: linfocitos autólogos estimulados. BCG: bacilo de Calmette-Guérin. BHE: barrera hematoencefálica. CMH: complejo mayor de histocompatibilidad. EFG: receptor de factor de crecimiento epidérmico. GM-CSF: factor de crecimiento de colonias de granulocitos y monocitos. HLA: antígeno leucocitario humano. IFN: interferón. IGF: factor de crecimiento similar a la insulina. IL: interleukina. LAK: células citotóxicas activadas por linfoquinas. MAK: células citotóxicas activadas por mitógenos. NK: natural killer. TGF: factor de crecimiento transformante. Th: linfocitos T helper. TIL: linfocitos infiltrantes de tumor. TNF: factor de necrosis tumoral.

Recibido: 29-09-04. Aceptado: 19-11-04

Scheinberg y Taylor, en 1968, llamaron la atención sobre la importancia de la terapia inmunológica en el tratamiento de los tumores de estirpe astrocitaria<sup>93</sup>. A partir de entonces se ha avanzado mucho en el conocimiento del comportamiento biológico e inmunológico de dichas neoplasias y se han abierto numerosos frentes de trabajo que están consiguiendo éxitos aislados<sup>5,6,108</sup>. En esta revisión pretendemos describir las diferentes tendencias de trabajo en inmunoterapia y los resultados obtenidos con ellas así como anticipar algunas de las nuevas estrategias sobre las que se está trabajando.

### 1. El sistema nervioso central: ¿un lugar privilegiado?

El SNC tiene una manera única de reaccionar frente a las agresiones microbiológicas y tumorales que ha llevado a considerarlo como un lugar privilegiado desde un punto de vista inmune, ya que el desarrollo de una reacción inmunológica completa podría tener unas consecuencias demasiado graves para el cerebro<sup>64</sup>. El parénquima cerebral no impide el desarrollo de reacciones inmunes pero sí precisa un mayor estímulo. Así, por ejemplo, en sus estudios con la inoculación de BCG, Matyszak y Perry<sup>63</sup>, demostraron que la respuesta en el sistema nervioso central requería un mayor volumen de inóculo y nunca fue tan efectiva, comparada con la respuesta en otros órganos de la economía. Otros indicios de este privilegio se vieron reflejados en los experimentos de Medawar con implantes celulares, en los que dicho autor demostró la larga supervivencia de los implantes en el SNC<sup>65</sup>.

El primer obstáculo que se encuentra la respuesta inmune es la barrera hematoencefálica (BHE), con propiedades específicas que dificultan la entrada de los diferentes componentes del sistema inmune. Por un lado, las uniones íntimas u *occludens (tight junctions)* entre las células endoteliales limitan en extremo la difusión paracelular<sup>10</sup>. De manera adicional, las células endoteliales tienen un flujo intracelular limitado por la carencia de vesículas de pinocitosis, a la vez que precisan de sistemas específicos de transporte para la incorporación de metabolitos y la eliminación de residuos. La consecuencia de todo esto es que la concentración de inmunoglobulinas y complemento es mucho menor que las encontradas en el plasma y que el tráfico de células inflamatorias está más limitado que en otros órganos<sup>35</sup>.

Un segundo inconveniente es la ausencia de un sistema convencional de drenaje linfático en el SNC<sup>64,113</sup>, lo que limita el contacto de los antígenos con el sistema linfático cervical<sup>11</sup> y dificulta el desencadenamiento de una reacción inmune completa. Sin embargo, dicha ausencia de drenaje no es absoluta ya que se ha demostrado la llegada de proteínas marcadas a los ganglios linfáticos cervicales desde el cerebro<sup>114</sup>.

Otro obstáculo al desarrollo de respuestas inmunes

competentes en el SNC es la escasa expresión de moléculas del CMH, tanto en células gliales, como en neuronas y en células de microglía en condiciones de reposo<sup>31</sup>, aunque la expresión puede aumentar de manera significativa en caso de ser estimuladas con citocinas, especialmente en el caso de influencia tumoral<sup>101</sup>.

Por último, en el parénquima cerebral, la interacción entre las células del sistema inmune y las llamadas células presentadoras de antígeno es mucho menos eficaz que en el resto del organismo debido a que, en el sistema nervioso la microglia, que es el subgrupo celular que representa dicho papel, necesita activarse para cumplir correctamente su función, retrasando y, en ocasiones, imposibilitando la reacción adecuada. A esto se le añade el hecho de que las respuestas que se producen en el sistema nervioso central son con frecuencia del tipo Th2 (humoral), con lo que disminuye la eficacia inmunológica, o bien son incompletas por la falta de moléculas adyuvantes desencadenando anergia o tolerancia al antígeno.

En definitiva, el sistema nervioso mantiene un lugar inmunoprivilegiado, estando sometido a un riguroso control de la inflamación. Las respuestas inmunes se producen y desencadenan como en el resto del organismo, aunque con mayor limitación.

### 2. Inmunología de los astrocitomas

Los tumores astrocitarios son tumores casi siempre confinados al SNC, con lo que representan un desafío a la inmunovigilancia sistémica por el hecho de estar “protegidos” por la BHE y los mecanismos de regulación de la reacción inmune. Sin embargo, es un hecho común encontrar infiltrados linfocitarios alrededor de los tumores astrocitarios, aunque el valor pronóstico de este hallazgo es controvertido<sup>12,76</sup>.

En general, los pacientes afectados de tumores astrocitarios muestran importantes alteraciones en la función inmune, habiéndose encontrado un cierto grado de anergia cutánea e hipersensibilidad retardada alterada<sup>11,60,61</sup>, una disminución de los linfocitos T circulantes<sup>61</sup>, una reducción de la respuesta de los linfocitos a mitógenos<sup>9,11</sup>, una disminución de la respuesta de anticuerpos<sup>61</sup> y una citotoxicidad mediada por células T deficiente<sup>11,61</sup>. El hecho de que la citorreducción tumoral mejore de manera significativa la función inmune<sup>13</sup> apoya la teoría de que la presencia del tumor es en sí misma el principal factor causal del estado de inmunosupresión<sup>60</sup>.

Se han encontrado diferentes mecanismos por los cuales los astrocitomas consiguen evadir la vigilancia del sistema inmune. Estos mecanismos son de tipo humoral y de tipo celular y se resumen en la tabla 2 y en la figura 1.

#### 2.1. Mecanismos humorales de escape

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9197500>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9197500>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)