

Inmunología del Cáncer

*Elier Solano Madrigal**

*Carlos Carvajal Laurent***

INTRODUCCION

Para comprender mejor cómo funciona la inmunoterapia del cáncer, daremos algunos conocimientos sobre los "posibles" orígenes del cáncer. Lo más probable es que el cáncer sea reacción a muchos agentes. Sin embargo, aunque hay muchas causas comprobadas de cáncer en animales, no se conocen a ciencia cierta los mecanismos por los cuales actúan.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Se acepta en general la premisa de que la célula cancerosa en alguna etapa presenta alteración genética irreversible encaminada a síntesis protéica más activa, que conduce a la reproducción continuada incluso después de que ha cesado de actuar la causa desencadenante. Cuando ha comenzado la proliferación celular existen probabilidades de mutaciones. La mayor parte de las mutaciones secundarias probablemente sean letales o mortales, pero algunas pudieran entrañar crecimiento más rápido y autónomo. Pudiera ser que el cambio inicial fuera una mutación genética o efigenético: esto es que afecte el estado metabólico de la célula. Solo una teoría acerca de la carcinogénesis no incluye alteraciones genéticas en alguna etapa. La teoría postula un agente virósico que se replica junto con la célula tumoral, y, por ello, es causa continuada de cáncer que no afecta el genoma de la célula cancerosa. En muchas células cancerosas hay alteraciones genéticas morfológicamente muy patentes por ejemplo en los cromosomas. La concentración verdadera de DNA en las células tumorales presentan variaciones, unas poseen más que otras, además mitosis anormales son presentes en tumores malignos. En realidad las formas nucleares extrañas y las mitosis anormales

pudieran ser sencillamente la etapa final de células envejecidas, resultantes de mutaciones al azar junto con la proliferación rápida en la neoplasia.

Pueden ocurrir mutaciones más sutiles, a nivel de un gen (locus).

TEORIA SOBRE EL CANCER

1. Teoría Multifactorial:

Es una teoría sinérgica. Algunos agentes químicos, virus y energía radiante carcinógenos comprobados, tienen la facultad de experimentar sinergismo. Está comprobado que estos tumores malignos evolucionan por una serie sucesiva de cambios celulares que culminan en transformación cancerosa manifiesta en las células. Hay pruebas importantes de que actúen éstos y muchos factores en distintas etapas en la lenta progresión del tumor maligno.

2. Teoría Multifásica o de Etapas Múltiples:

Evolución lenta por dos o más etapas progresivas. La evolución puede necesitar meses o años. Es posible que la alteración de las células, que produce lo que pudiera llamarse neoplasia incipiente, ocurra en etapas muy tempranas de la vida, incluso que sea hereditaria. La alteración incipiente puede permanecer inactiva durante toda la vida, o ser activada por influencias adicionales, según la teoría multifactorial de la carcinogénesis. La proliferación ulterior de estas células puede originar mutaciones al azar, con selección natural de las células autónomas más progresivas. Como alternativa, se ha supuesto que el cambio inicial pudiera ser hiperplasia y no mutación, y que quizás vaya seguida de mutaciones espontáneas al azar que terminan en cáncer. La teoría multifásica también entraña la

* Microbiólogo C.C.S.S., Hospital de Limón.

** Microbiólogo C.C.S.S., San José.

noción de que no todos los atributos del cáncer se adquieren simultáneamente, sino aparecen en sucesión, quizás al azar, durante largo tiempo. Esta adquisición gradual de caracteres malignos se llama progresión. Según lo anterior, el cáncer se desarrolla durante largo tiempo y adquiere un número de atributos, quizás por un camino muy variable y al azar. En cada etapa del camino se plantea la elección entre regresión, persistencia inactiva y progreso.

3. Teoría del Campo: Origen Multicelular del Cáncer:

No se ha precisado si los cambios que conducen al cáncer se originan en una célula o si ocurren más o menos simultáneamente en muchas células adyacentes. Esta es la llamada teoría del campo. En las etapas incipientes del cáncer humano identificable por estudio histológico, el tumor no es de una célula sino de una zona celular. Los bordes de la neoplasia no terminan bruscamente como sería lógico esperar si el cáncer se originara de una célula y de sus descendientes. Al crecer las células cancerosas los cambios celulares máximos ocurren en el centro, que es el nido del tumor; sin embargo las células marginales también pueden presentar anomalías variables, como si estuvieran afectadas en menor medida por la misma influencia. A pesar de la aceptación general de la hipótesis de que el cáncer nace de muchas células transformadas, algunas pruebas indican que no siempre ocurre así. Sin embargo, es probable que los cánceres, en general, se originen de una cepa de "células intranquilas".

4. Teoría de la Mutación Somática:

Es la modificación moderna de la teoría cromosómica, como consecuencia del refinamiento de la genética, aunque el cambio grueso en el número de los cromosomas fue sustituido por la existencia de mutaciones distinguibles solo por métodos especializados. A pesar del amplio apoyo que la teoría de la mutación somática ha tenido entre numerosos investigadores, el consenso actual es que su papel es más importante en la progresión que en la iniciación de los tumores. Aún en los casos típicos de tumores génesis, como los producidos por agentes

físicos o químicos, en los que sería posible esperar la iniciación del cáncer por mutación, no hay datos experimentales en qué apoyar esta teoría.

CAUSAS POSIBLES DEL CANCER

Pueden clasificarse en:

1. Carcinógenos químicos

Se ha comprobado que más de 1.000 compuestos químicos tienen facultad de producir cáncer. Ejemplo: Hollín, alquitrán de hulla, 3-4 benzopireno, 20 metil colantreno. La 2-B naftilamina, utilizada en la industria de colorantes de anilina, ha causado cáncer visceral en humanos. Carcinogénesis química tiene gran importancia clínica en cuanto a la relación que guarda el tabaquismo con el cáncer. Mohos que se desarrollan en cacahuates como *Aspergillus flavus* que produce varios factores tóxicos.

2. Carcinógenos virósicos: Cinco henos básicos apoyan la etiología viral del cáncer humano:

a) Comprobado en laboratorio que los virus producen neoplasias en animales como aves de corral, ratas, ranas, monos, etc.

Virus carcinógenos son: Papovavirus, Adenovirus, Poxvirus. Sería raro que el hombre, que adquiere infecciones virales, se escapara del cáncer inducido por virus.

b) Etiología viral del linfoma de Burkitt en el hombre

1 En el microscopio electrónico se ha visto en material de biopsia y concentrados de plasma sanguíneo muestran estructuras que parecen partículas de virus en el cáncer humano.

c) Desarrollo del cáncer después de infección viral en el mismo tejido es muy sugestiva.

3. Agentes Físicos:

Formas de energía tienen actividad carcinogénica. Ejemplos: radiaciones ionizantes

producidas por rayos X y fisión atómica, luz solar, rayos ultra violeta. Estas formas que se han relacionado producen cáncer dérmico en zonas descubiertas del cuerpo.

4. Factores humorales: Producen las hormonas cáncer?:

No se sabe su papel exacto, pero son importantes en la producción de tumores. Se cree es improbable en el ser humano. En laboratorio sí se ha visto que produce cáncer. Se desconoce si actúan a manera de carcinógenos completos o solo como estimuladores. También es posible que el papel de las hormonas sea sencillamente permisivo, que consista en mantener la actividad fisiológica de un tejido de manera que pueda reaccionar a influencias carcinógenas.

RESPUESTA INMUNOLOGICA AL CANCER

Se ha visto que los antígenos tumorales pueden provocar una variedad de respuestas inmunes en animales de experimentación que llevan a la adquisición de resistencia contra el crecimiento del tumor. Anticuerpos circulantes pueden ser citotóxicos para tumores que crecen en forma de células aisladas, pero las células T y B parecen que necesitan un tumor sólido para el ataque. Tenemos evidencia de que existen mecanismos inmunológicos efectivos en el cáncer humano. Por ejemplo: se han encontrado anticuerpos citotóxicos en parte de los pacientes con melanoma maligno que aparentemente actúan previniendo las metástasis del tumor. Sujetos que padecen linfoma de Burkitt producen anticuerpos séricos que reaccionan con antígenos de sus propias células. En la actualidad se le da gran importancia a las células B como inhibidoras del crecimiento de las células tumorales por su actividad citotóxica y no a los linfocitos T. En la implantación de un cáncer se puede ver en forma indirecta la importancia de la inmunidad con respecto a las neoplasias. La implantación puede ocurrir cuando hay deficiencia inmunológica: esto se demuestra con un ejemplo.

1. Se tomaron cien ratones y se les inyectaron veinte células cancerosas. Se observó que murieron por cáncer el 50% de los ratones.
2. Se tomaron nuevamente cien ratones. Se les paralizó su aparato inmunológico, se les inyectó una célula cancerosa, murieron el 100% de los ratones.

De lo anterior se deduce que individuos carentes de inmunidad celular son más propensos al cáncer. Individuos que han sufrido un trasplante, por represión del sistema inmune son más propensos al cáncer. Otro aspecto que demuestra la importancia de la inmunidad con respecto al cáncer es el hecho de la tolerancia inmunológica con la cual la labor de policía del sistema inmune fracasa su tarea de eliminar antígenos extraños. Esto puede deberse a:

- a. Que la cantidad de antígenos expulsados por la célula cancerosa no sea adecuado para estimular el aparato inmune.
- b. Que el antígeno se produzca en lugares inmunitariamente protegidos.
- c. La aparición de anticuerpos bloqueadores. Estas muchas veces no poseen antígenos o son complejos formados en un exceso de antígenos. Estos ocuparían lugares antígenicos de la célula cancerosa sin producirle daño y bloqueando la acción de los factores humorales y celulares de la inmunidad, permitiendo así que el cáncer se desarrolle.

INMUNODIAGNOSTICO

La base del inmunodiagnóstico son las diferencias antigénicas entre las neoplasias y sus tipos celulares. Durante los procesos embrionicos y fetales de la diferenciación, especialización y organización que ocurren durante la mayor parte de la estación humana, los tejidos en desarrollo contienen componentes específicos que desaparecen hacia el final de la gestación, por lo que no aparecen en la vida adulta. Pero durante la transformación maligna (procesos de diferenciación o desespecialización), esos componentes reaparecen como Antígenos Tumores Específicos que no se encuentran en los Tejidos Adultos Normales Homólogos. Hay pues una ausencia de antígenos embrionarios en las células adultas normales, pero reaparición de estos constituyen en tejidos cancerosos.

ANTIGENO CARCINOEMBRIONICO DEL SISTEMA DIGESTIVO HUMANO

Antígeno presente en adenocarcinoma del color, se encuentra en la circulación de casi todos los pacientes de este tipo de cáncer, el 97% es detectado por prueba de radioinmunoensayo. Como resultó idéntico a un componente de la

mucosa del colon embrionario se le llamó Ag carcinoembrionario. Pero también se ha encontrado A C E circulante en neoplasias de mama, próstata, vejiga y ovario, también con cirrosis, enfermedades pulmonares por lo cual se pueden tener falsos positivos. Se ha encontrado en un 70% de pacientes con cáncer localizado en el sistema digestivo Ac contra el Ag carcinoembrionario. Pero cuando el tumor ha sufrido diseminación metastásica no se encuentra el Ac en el suero debido posiblemente por la gran cantidad de Ag que lo neutraliza. Se encuentra este Ac en señoras embarazadas cerca del 70%, durante el embarazo y en el período post partum inmediato, como respuesta contra los Ag del hijo. Entonces se puede deducir de esto que la aparición de este Ac en personas no embarazadas es signo de cáncer localizado en el tracto gastro intestinal. Que con la remoción total de tejido tumoral resulta una rápida desaparición del Ag de la circulación.

Alfafeto-proteína:

Es encontrada en suero de pacientes con Hepatoma y es antigénicamente parecido a un componente de suero Humano fetal (es ausente en adultos normales). Esta proteína es de alta frecuencia entre los Bantu quienes tienen alta incidencia de cáncer primario de hígado. Es apreciable en 50-100% de pacientes con Hepatoma, dependiendo del origen étnico del paciente y de la sensibilidad del método usado. Se ha detectado también en pacientes con hepatitis viral.

Tiro-globulina:

Es una Beta glicoproteína en el suero de pacientes con cáncer y mujeres embarazadas, que aglutina células tumorales uniéndose al glicolípido componente (citolípina H) de la membrana celular. La T globulina es un producto de la reacción inmunológica ante el cambio estructural de la célula cancerosa. La prueba se efectúa por inmunoelectroforesis con el suero del paciente y una anti T globulina producida en conejos.

INMUNOTERAPIA DE CANCER EN EL HOMBRE

La idea de esta posibilidad es muy vieja, hace 80 años atrás, cuando Erlich descubrió los anticuerpos, hipotizó que los pacientes podían ser inmunizados contra sus propios cánceres.

Pero luego esta idea perdió momentum, al descubrirse rechazo debido a antígenos de trasplante. En 1940 Gross y en 1950 Foly, observaron antígenos tumorales e inmunidad tumoral en el sistema tumoral animal y otra vez se interesaron en una posible inmunidad contra el cáncer. En los últimos 8 años se ha visto antígenos asociados a la superficie celular de tumores y una respuesta inmunológica ha sido encontrada en varios tipos de tumores humanos; tales como sarcomas, melanoma maligno, cáncer de colon, cáncer renal, y un número de leucemias y linfomas. Además, los mejoramientos en la terapia convencional también han aumentado la posibilidad de desarrollar inmunoterapia adecuada. Vemos que un 35% de pacientes son curados en la remoción quirúrgica del tumor 1°, los demás pasan un tiempo libre de tumor, lo cual implica una baja población tumoral. También, personas con cáncer inoperables son curados o tienen una remisión por radio terapia (radiaciones), como ocurre con personas con tumor de Wilson, mieloblastoma, enfermedad de Hodgkins, carcinoma de mama y leucemia, pueden ser llevados a remisión aun desde estadios avanzados de la enfermedad.

POSIBLES METODOS DE INMUNOTERAPIA

Inmunoterapia Pasiva:

De todas las posibilidades es menos probable que sea un método efectivo en la terapia de cáncer, esto debido a que tiene muchos problemas.

1. Es difícil producir y conseguir antisuero de títulos altos dirigidos solamente contra los antígenos tumorales.
2. Cuando existe un antisuero de títulos altos es posible que tiene un efecto estimulador como fue visto por Raliss en experimentos con ratones.
3. Debido a que las inmunoglobulinas son moléculas grandes por lo cual tienden a entrar y salir lentamente de la circulación, vemos que van a tener efecto solamente contra aquellas células cercanas a los capilares.

Las primeras pruebas con inmunoterapia pasiva no tuvieron éxito debido a estos problemas y a la producción de la enfermedad del suero.

Hoy en día se produce un suero antilinfocito humano el cual es relativamente específico para los linfocitos humanos y puede ser preparado como una inmunoglobulina pura. Se ha usado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Empero, se ha visto que estos sueros no tienen efecto sobre los problemas extravasculares como ocurre en la médula ósea. La inmunoterapia pasiva puede tener su utilidad cuando es usado en cooperación con otros métodos. En el caso de melanoma maligno y en sarcoma, se ha visto un anticuerpo citolítico en pacientes en remisión, este anticuerpo es activo contra células cancerosas en presencia de complemento *in vitro*, por lo cual han hipotizado que es capaz de lisar células malignas liberadas al torrente circulatorio; previendo de tal modo metástasis.

Inmunoterapia Adoptiva:

1. Células alogénicas sensibilizadas específicamente. Nadler & Moore en 1968 usaron una técnica de cruces de injertos mediante la extranfusión de linfocitos. Consiste en trasplantar pequeñas secciones de tumor entre dos pacientes ambos teniendo el mismo tipo de tumor. Cuando aparece evidencia de rechazo al tumor trasplantado, usualmente a los 10 días empieza una serie de transfusiones de linfocitos entre los pacientes que dura varias semanas, los leucocitos son recogidos por plasmaféresis. Otros investigadores, como Andrerros y Congdon, estudiaron 4 pacientes con leucemia aguda y melanoma maligno. Sus células malignas fueron inoculadas en pacientes normales después de lo cual recogieron células del ducto torácico para ser transfundido al paciente. No hubo ningún efecto terapéutico, lo que viene a explicar que estos mecanismos no sean bien entendidos.

2. Extractos Celulares:

a) Factor de Transferencia:

La razón de usar este método es la de conferir hipersensibilidad retardada al paciente, ya que el uso de ella evita peligro de rechazo de injerto al huésped. Oetten y colaboradores, hipotizan que personas libres de cáncer, tienen una inmunidad natural al cáncer y vieron que era de tipo celular, la cual podía ser transferida a los pacientes de

cáncer mediante el factor de transferencia. Ellos preparan un factor de transferencia a partir de leucocitos obtenidos de mujeres normales y lo administran a 5 mujeres con cáncer de la mama metastásica por vía intradérmica por espacio de un año. Se vió que un paciente tuvo regresión parcial que duró 6 meses.

b) Trasplante de médula ósea:

El uso de la enfermedad injerto contra huésped ha sido usado en los tratamientos de leucemia aguda en consideración con trasplantes de médula ósea por radiación y quimioterapia antes del trasplante. La alta mortalidad debido a infecciones hemorrágicas y la enfermedad de injerto vs. huésped quita algo de éxito de este método.

Inmunoterapia Activa:

1. No específica:

Este método ha tenido resultados favorables. Es basado en la observación de que los adyuvantes disminuyen la aceptación de tumor en animales experimentales e inclusive causa represión de lesiones ya establecidas en los animales. Se cree que funciona debido a la estimulación de la respuesta inmunológica celular del paciente. Mathé ha hecho el trabajo más extenso en este ramo en el tratamiento de pacientes con leucemia aguda. Esta inmunoterapia consiste en la aplicación de BCG y células allogénicas leucémicas o solamente células allogénicas leucémicas.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Aunque en el pasado se hizo inmunización con células tumorales autologas o allogénicas, extractos de células y la preparación de células tumorales con adyuvantes, se ha visto que no ha tenido éxito. Los últimos trabajos, aunque no demuestran respuesta del cáncer ante tratamientos si se ha visto el aumento en la respuesta de inmunidad tumor específica. Por lo cual tiene mucha esperanza en el futuro con mejor entendimiento de sus mecanismos y la mejor purificación de antígenos tumorales. Tal vez uno de los

más activos en este tipo de terapia es Mathé y su grupo. Basado en la presunción de que las células de leucemia linfática aguda comparten los mismos antígenos en la superficie celular, ellos administraron a sus pacientes células leucémicas allogénicas recolectadas como un componente de inmunoterapia. Estas células fueron irradiadas en 4.000 rads. antes de su administración al paciente en dosis semanales de 4×10 células. De los pacientes que solo recibieron inmunoterapia 3 de 5 estaban en remisión después de 130 días. Después de 480 días de inmunoterapia 83% de los pacientes así tratados estaban en remisión, aun comparado con 40% de los con inmunoterapia tratados con vincristina o amantadina. Así los efectos inmunosupresores de estas drogas se ve que pueden afectar la efectividad de la terapia. Además, ellos han visto que solo las leucemias de tipo microlinfoblástico o proliferocítico responden a este tratamiento, mientras que leucemias macrolinfoblásticas son insensibles a la inmunoterapia. El descubrimiento de Ag específicos en tumores y respuestas inmunológicas en animales y humanos ha traído como consecuencia que la defensa inmunológica sea un mecanismo importante en la etiología y patogenia del cáncer. Otro hecho importante es que la inmunosupresión predispone la formación de neoplasias, ejemplos de inmunosupresión pueden ser: Terapia inmunosupresora crónica para el mantenimiento de trasplantes. Enfermedades autoinmunes. Agama globulinemias.

SUMMARY

Even though in the past, immunization was made with tumourous cells, autologous —or allogenic, extracts of cells and the preparation of tumourous cells; exit has not been yet accomplished. The latest studies do not show an answer to cancer by treatments, but we can see augmentation in the answer to specific tumour immunity. This is why immunization, with a better understanding of its mechanisms and a better purification of tumourous antigens, gives us hope for the future. Perhaps one of the most active in this type of therapy is Mathé and his group. Based on the presumption that the acute lymphatic leucemia cells share the same antigens in the cellular surface, they administered to their patients recollected allogenic leucemic cells, as a component to immunotherapy. These cells were irradiated in 4.000 rads before being administered to the patient in weekly

doses of 4×10 cells. Among the patients which just received immunotherapy, 3 out of 5 were in Remission after 130 days. After 480 days of Immunotherapy 83% of the patients that were in Remission still compared with 40% of the Immunotherapy patients treated with —vincristina or amantadina—. In this way the immunosupresory effects of these drugs show that they can affect the therapy's effectiveness. Besides that, they have seen that only the microliphoblastic proliferocitic leucemias respond to this treatment, while the macroliphoblastic leucemias are unsensible to immunotherapy. The discovery of specific Ag-agents in tumours and immunologic responses in animals and human-beings have brought as a consequence that the immunologic defense becomes an important mechanism in the etiology and pathogenesis of cancer. Another important fact in that the immunosuppression predisposes the formation of neoplasias, the following could be examples of immunosuppression: Cronic Immunosupresory Therapy for the maintenance of transplants. Autoinmuned diseases. Agamaglobulineamias.

BIBLIOGRAFIA

1. ABELEV, G.I. "Alpha-fetoprotein: Biological and Clinical Aspects". Bulletin Cancer Vol. 12, No. 1, April 1974.
2. ALPERT, ELLIOT. "Alpha-1-Fetoprotein: Serologic Marker of Human Hepatoma and Embryonal Carcinoma". Conference on . . .
3. BURNET, MACFARLANE. Immunological Surveillance. Pergamon Press, Oxford, England, 1970.
4. HANNA, M. G. et al. "Histopathology of Mycobacterium novis (BCG) Mediated Tumor Regression". Conference on Immunology of Carcinogenesis, etc.
5. HERSH, E.M. GUTTERMAN, I.U., MAVLIGIT, Immunotherapy of Cancer in Man. Charles C. Thomas, Springfield Illinois. 1973.
6. KLEIN, E., HOLTERMANN, O. "Immuno Therapeutic Approaches to Management of Neoplasmas" Conference on . . .
7. MATHE, et al. "Attempts at Immunotherapy of 100 Patients with Acute Lymphoid Leukemia: Some Factors Influencing Results". Conference on Immunology . . . etc.
8. MORTON, P.L. "Immunotherapy of Human Melanomas and Sarcomas". Conference on . . . etc.

9. ROBBINS STANLEY L. "Patología Estructural y Funcional". Nueva Editorial Interamericana 1975.
 10. ZBAR, B. "Tumor Regression Mediated by Mycobacterium novis (Strain BCG)". Conference on Immunology of Carcinogenesis U.S. DH E W, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland December 1972.
-