

Interleucinas y cáncer de colon

La aparición de tumores se interpreta como un fenómeno de escape de la inmunovigilancia. Por otra parte el tejido tumoral parece estar dotado de escaso poder inmunogénico. No obstante se detecta en los tumores una proporción variable de infiltración linfocitaria, y el cáncer colorrectal es un ejemplo de tumor con notable infiltración por linfocitos T en general, lo que parece estar relacionado con un mejor pronóstico (1,2). De hecho, tanto en el cáncer gástrico como rectal en humanos, la infiltración linfocitaria es de predominio Th1 y T citotóxico 1, con predominio de interferon- γ sobre otras citocinas dependientes de Th2, como IL-4, lo que puede ser importante en la respuesta inmunológica antitumoral (3). Por ejemplo, estudiando estos aspectos inmunológicos en el cáncer colorrectal humano, dichos tumores expresaban CCR5, asociado a su ligando RANTES, y CXCR3 (marcadores Th1) en el infiltrado del margen del tumor y, más raramente, CCR4 (marcador Th2), lo que indicaría un reclutamiento de las células Th1 y también de las T citotóxicas CD8 y CD4+ hacia el tejido tumoral (4).

La participación de determinadas citocinas, incluyendo ciertas quimiocinas en la defensa inmunológica frente a la aparición de tumores y su extensión es objeto de múltiples estudios en la actualidad, encaminados a desarrollar un tratamiento inmunobiológico eficaz frente a los tumores. La mayoría de ellos son experimentales, si bien ya existen algunos intentos inmunoterapéuticos en humanos, a la vista de las no muy buenas perspectivas de la cirugía, radioterapia y quimioterapia de los tumores en estadio avanzado.

Editorial

Sin embargo algunas veces determinadas citocinas puede que favorezcan el crecimiento y sobre todo la diseminación tumoral, como es el caso de la IL-1 β y TNF α , liberadas durante el acto quirúrgico, por ejemplo, y que pueden activar moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1 y sus ligandos LFA-1 y VLA-4) a nivel del endotelio vascular pulmonar, favoreciendo las metástasis pulmonares (5). En un estudio llevado a cabo en pacientes con carcinoma de colon, se observó correlación de los niveles séricos de IL-6, TNF α y PCR con el pronóstico, en cuanto a masa tumoral y supervivencia (6), y de los niveles de IL-6 y TGF α , y algo menos de los de TNF α con la calidad de vida de los pacientes (7). A nivel hepático se ha sugerido en estudios experimentales que las células de Kupffer pueden liberar IL-6, IL-10 y TNF α bajo el estímulo del antígeno carcinoembrionario (CEA). Ello puede inducir la expresión de ICAM-1 y la mayor posibilidad de retención de células neoplásicas en los sinusoides, dando lugar a metástasis hepáticas del carcinoma de colon (8).

En lo que respecta a las citocinas, de las más implicadas en la respuesta inmunobiológica antitumoral son IL-2 e IL-12 (9). En relación a IL-2, su administración local en carcinoma de colon trasplantado indujo una reacción macrofágica con necrosis tumoral, mientras que su administración sistémica no tenía ningún efecto, aparte de sus notables efectos secundarios (10). Otros autores detectan en ratones rechazo de ciertos tumores de colon mediante vacunación con células dendríticas cargadas con anticuerpos anti-idiotipo 3H1 (que mimetiza al antígeno carcinoembrionario, CEA). Ello coincide con la inducción de células T efectoras CD8+ antígeno-específicas, capaces de expresar IL-2, interferón- γ y TNF- α (11). En un estudio se intentó la inmunoterapia con linfocitos activados con IL-2 procedentes del tumor extirpado en pacientes sometidos a hepatectomía por metástasis de carcinoma de colon, junto con administración sistémica por infusión de IL-2. Además de los efectos secundarios, tan sólo un pequeño porcentaje de casos respondieron en un seguimiento de 5 años (12).

En cambio con IL-12 existen numerosas experiencias positivas, así como con IL-23 e IL-27, que son miembros de la familia de esta citocina (13,14). En efecto, IL-12 es una citocina heterodimérica producida primariamente por células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas y linfocitos B), que promueven la proliferación y activación de células NK y T citotóxicas. No se conoce claramente el mecanismo de acción antitumoral de la IL-12, pero parece dependiente de la activación de dichas células, además de sus efectos antiangiogénicos y angiostáticos. Teniendo en cuenta también sus efectos tóxicos por administración sistémica se están utilizando vectores sobre todo adenovirales para su localización a nivel del tumor o del tejido invadido por este, y así evitar dichos efectos sistémicos. Por ejemplo, la transfección del gen de IL-12 a un vector adenoviral a nivel hepático en el ratón protegió a este de tumores primarios y metastásicos. Además se observó que el efecto se llevaba a cabo por mediación de las células NK que estaban marcadamente activadas en cuanto a su actividad citolítica y productora de interferón- γ , que parece ser un mediador importante del efecto protector antitumoral. La transferencia adoptiva de células NK de estos ratones previamente transfectados, ejerció asimismo protección frente a metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (15). Otro experimento en ratas con múltiples metástasis hepáticas de cáncer de colon experimental, consistió en inyectar por vía intraportal IL-12 asociada a un vector retroviral, consiguiendo una reducción significativa de la masa tumoral, junto con infiltración del tejido neoplásico por células T CD8+ y NKT, comentando los efectos antiangiogénicos de estas (16). La inoculación intralesional de una mutante de HSV que es inmunogénico en un tumor experimental de colon, ocasionó una respuesta inmunoló-

Editorial

gica local, que se incrementaba por la administración local o sistémica de IL-12 recombinante, con regresión total de los tumores inoculados y de las metástasis en el 67 y 79 % respectivamente de los animales, lo que abre una vía de investigación para el tratamiento de la enfermedad metastásica (17). Un oligodeoxinucleótido también de efecto inmunogénico (CpG ODN) indujo en tumores experimentales de colon necrosis e infiltración linfocitaria, con mayor supervivencia de los ratones, demostrando la expresión de algunas citocinas, como IL-6 y GMC-SF, así como varias quimiocinas (CXCL1, CCL2 y CCL3), que pueden actuar modulando el crecimiento tumoral, actuando sobre la angiogénesis, sobre la activación de la respuesta inmune y/o sobre la proliferación celular (18). También se ha estudiado la activación de las células NK mediante la administración de proteínas HSP (proteínas del golpe de calor) autólogas de pacientes con cáncer colorrectal, que ocasionan un incremento en la producción de IL-12 y efectos citotóxicos (19).

Otros estudios (20) muestran cómo tumores colónicos murinos inoculados por vía intradérmica son erradicados mediante la administración intralesional de células dendríticas productoras de IL-12 (por transfección *in vitro* con vector adenoviral), lo que parecía mediado por linfocitos T CD8+, aunque también se observó la participación de CD4+ y NK, que son estimuladas a producir interferón- γ , como mediador antitumoral. Este efecto se incrementó al administrar por vía sistémica anticuerpos agonistas monoclonales anti CD137 (4-1BB), teniendo en cuenta que el CD137 es un antígeno presente tanto en linfocitos T activados como en células NK. Para que aparezca este efecto sinérgico entre IL-12 y anticuerpos agonistas anti CD137, en otros estudios experimentales (21) se demuestra que las células NK son esenciales, ocasionando mediante la producción de interferón- γ , la activación y expansión de las células dendríticas, lo que merece ser investigado en relación con la inmunoterapia antitumoral.

En un ensayo en fase I en humanos la administración intratumoral (en tumores hepáticos primarios o metastásicos) de un vector adenoviral codificante de genes de IL-12 humana, incrementó la infiltración en el tumor por linfocitos T (CD4 y CD8+), si bien sólo se obtuvo un moderado efecto antitumoral, algo más en tumores primarios (22).

En este número de la revista Coca y cols. (23) presentan un estudio realizado en ratas con cáncer de colon experimental que fue menos frecuente y con menor masa tumoral en las ratas tratadas previamente a la administración del inductor tumoral con inyección intraperitoneal de IL-12, relacionándolo con una mayor densidad de células NK en el infiltrado. La administración concomitante de IL-2 no resultó protectora, posiblemente, como los propios autores comentan, por la menor dosis de IL-12 administrada en el grupo de tratamiento combinado, debido a los efectos secundarios. En este sentido cabe ofrecer una vez más la alternativa de la inmunoterapia dirigida con vectores para favorecer una mayor concentración local del fármaco, con los consiguientes menores efectos sistémicos adversos.

A. Caro-Patón Gómez

*Facultad de Medicina. Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid*