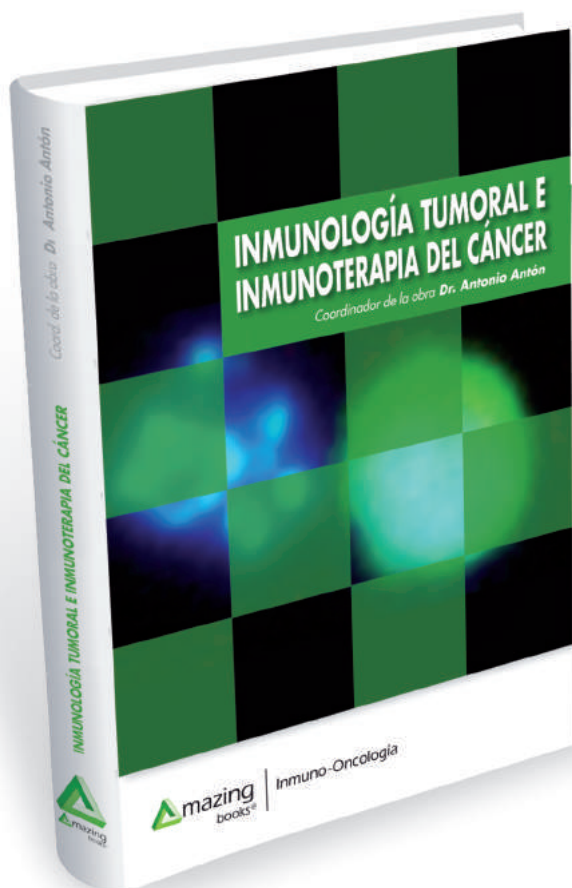


# Presentación del libro



 **mazing**  
books®

**One World, One Health.**

[www.amazingbooks.es](http://www.amazingbooks.es)

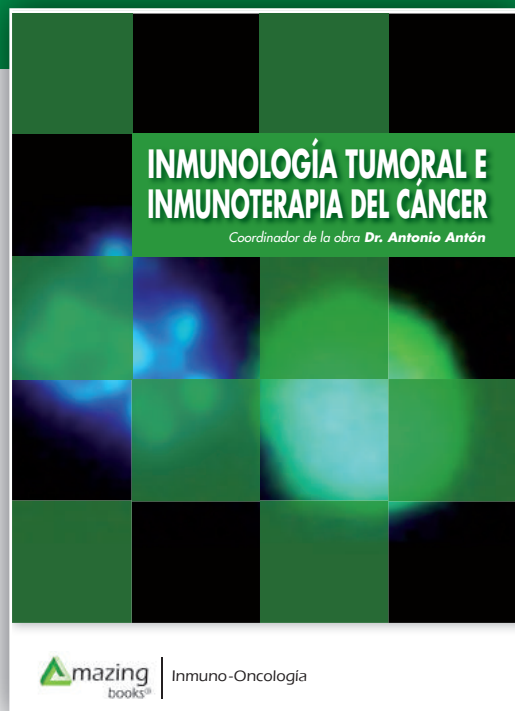


**SEI**  
Sociedad Española  
de Inmunología

# INMUNOLOGÍA TUMORAL E INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

Cuando hablamos de Inmuno-Oncología, cabe decir por su directa relación, que la inmunoterapia tiene ya muchos años de desarrollo, y la inmunoterapia moderna ha evolucionado cuando hemos conocido la presencia de los checkpoints, que son necesarios para activar o frenar el sistema inmunitario del organismo, y los fármacos que inhiben en el avance tumoral de la enfermedad. En base a esto, hay evidencia científica muy importante, y sobre todo, un porcentaje de respuestas con duraciones hasta ahora nunca vistas en algunos tumores sólidos.

En este libro sus autores explican de una forma concisa, los fundamentos de la Inmuno-Oncología a través de un gran equipo de investigadores que trabajan en la materia, explicando al lector de forma práctica los principios y fundamentos científicos al respecto de la inmunología tumoral e inmunoterapia del cáncer. El libro acompaña en diferentes capítulos ilustraciones explicativas dibujadas por el Dr. Luis Martínez-Lostao, lo cual hace que sea un libro mucho más didáctico y cercano a los profesionales de la oncología.



**Coordinador:** Dr. Antonio Antón

**Autores:** Más de 15 autores de diferentes especialidades

**Nº de páginas:** 500 aprox.

**Formato:** 17x24 cm.

**Cubierta:** Rústica.

**Precio:**

52,88 euros sin IVA.

55,00 euros con IVA incluido.

**55€**  
PRECIO  
PROVISIONAL

# Márketing editorial

## Marketing digital

- › Capítulo promocional
- › Presentación del libro en PDF
- › Presentación del autor
- › Visualización de los elementos de marketing en dispositivos móviles

## Marketing en medios

- › Entrevista con el autor
- › Marketing en prensa
- › Entrega de ejemplares a medios



# Objetivos de la Publicación

---

El libro a través de un gran equipo de autores, nos habla de los conceptos básicos y también prácticos sobre la Inmuno-Oncología.

El cáncer es una de las enfermedades más desafiantes para la ciencia. En el momento actual, la quimioterapia continúa siendo el tratamiento base para tratar la enfermedad oncológica, que constituye una de las principales causas de mortalidad.

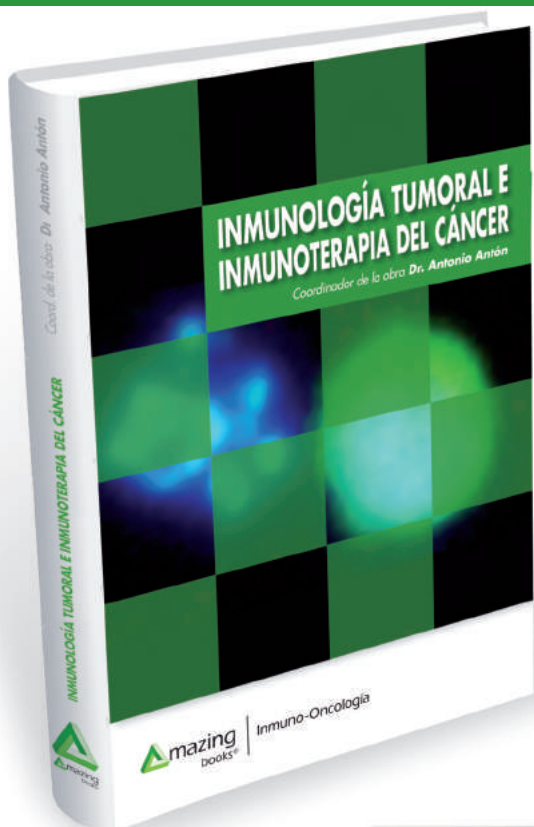
La Inmuno-Oncología irrumpe como una terapia innovadora para combatir el cáncer. Foros de debate relativos a ciencia, revistas científicas y editoriales como la que se ocupa de este libro, escriben para formar e informar a los profesionales médicos, sobre los últimos avances en la Inmuno-Oncología.

A través de la lectura del libro y e-Book, pues el libro acepta actualizaciones, por otro lado, necesarias por el propio dinamismo de la ciencia en este campo, se explica como el sistema inmunológico a través de un conjunto de órganos, células y moléculas ayudan a protegerse de las infecciones, y en concreto también del cáncer y otras enfermedades.

Las células cancerígenas son diferentes de las células normales del organismo y el sistema inmunológico las ataca cuando es capaz de reconocerlas. Sin embargo, las células cancerígenas a menudo encuentran la forma de evadir la respuesta inmunitaria. Además, al igual que los virus, pueden cambiar a lo largo del tiempo, pueden mutar, y, por tanto, escapar así a una respuesta inmunológica específica.

En este libro, un amplio equipo de profesionales de diferentes disciplinas, médicos inmunólogos, oncólogos, bioquímicos y biólogos celulares, explican de una forma concisa, acompañado de amplia infografía, como las terapias de inmuno-oncología activan nuestro sistema inmunológico, haciendo que sea capaz de reconocer a las células cancerígenas llegando a destruirlas y mejorar la supervivencia ante esta enfermedad.

# Avance del contenido del libro



[http://amazingbooks.es/  
inmunolog%C3%ADa-tumoral-e-  
inmunoterapia-del-c%C3%A1ncer](http://amazingbooks.es/inmunolog%C3%ADa-tumoral-e-inmunoterapia-del-c%C3%A1ncer)

## **I. INTRODUCCIÓN AL SISTEMA INMUNITARIO: FUNDAMENTOS CELULARES Y MOLECULARES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA**

**Coordinador: Dr. Luis Martínez-Lostao**

### **1. Estructura y Organización del sistema inmunitario.**

Inmunidad innata y adaptativa. Componentes celulares y moleculares.

**Dr. Luis Martínez-Lostao.** Servicio de Inmunología Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

### **2. Activación de la respuesta inmunitaria innata.**

El complemento. Moléculas y receptores de daño e infección.

Moléculas de adhesión. Respuesta inflamatoria.

**Dr. Cándido Juárez.** Hospital Sant Pau, Barcelona.

### **3. Células presentadoras de antígeno.** Poblaciones. Procesamiento antigénico. Sistema HLA. Presentación antigénica.

**Dr. Salvador Iborra.** CNIC, Madrid.

### **4. Respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T. Células ILC.**

Poblaciones. Mecanismos de reconocimiento antigénico y activación.

Funciones reguladoras y efectoras. Células NK y células ILC.

**Dr. T. Pedro Roda.** Universidad Complutense, Madrid

**Dra. Patricia Castro-Sánchez.** Universidad Complutense, Madrid

### **5. Acs: estructura, isotipos y generación de la diversidad.**

Poblaciones. Anticuerpos. Mecanismos de reconocimiento antigénico y activación. Funciones de las células B y de los anticuerpos.

**Dra. Laura Sanz.** Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

### **6. Mecanismos de citotoxicidad del sistema inmunitario.**

El sistema de exocitosis granular. Los ligandos de muerte

**Dr. Julián Pardo.** Centro de Investigación Biomédica de Aragón, ARAID/IIS Aragón/Universidad de Zaragoza.

### **7. Visión panorámica de la respuesta inmune.**

**Dr. Luis Martínez-Lostao.** Servicio de Inmunología Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

### **8. Homeostasis del sistema inmune.**

Regulación de la respuesta inmunitaria. Puntos moleculares de control.

**Dra. Estela Paz.** Hospital 12 de Octubre, Madrid.

**Dr. Luis Allende.** Hospital 12 de Octubre, Madrid.

## II. SISTEMA INMUNE Y CÁNCER: INMUNOLOGIA TUMORAL

---

**Coordinador: Dr. Alberto Anel**

- 9. Historia de la teoría de la inmunovigilancia anti-tumoral.**  
*Dr. Alberto Anel.* Universidad de Zaragoza. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular.
- 10. Respuesta inmunitaria antitumoral.**  
**Teoría de la inmunoedición de los tumores.**  
*Dr. Alberto Anel.* Universidad de Zaragoza.
- 11. Mecanismos de evasión de la inmunidad anti-tumoral.**  
**El microambiente tumoral.**  
*Dr. Juan José Lasarte.* CIMA, Pamplona.
- 12. Regulación de la citotoxicidad de las células NK.**  
*Dr. Francisco Borrego.* IIS Biocruces, Barakaldo.
- 13. Inflamación y cáncer.**  
*Dr. Llipsy Santiago.* Centro de Investigación Biomédica de Aragón, IIS Aragón/Universidad de Zaragoza.  
*Dr. Maykel Arias.* Centro de Investigación Biomédica de Aragón, IIS Aragón/Universidad de Zaragoza.

## III. INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

---

**Coordinador: Dr. Julián Pardo**

- 14. Historia de la inmunoterapia del cáncer.**  
Clasificación. Modalidades. Perspectivas.  
*Dr. Roberto Pazo.* Hospital Miguel Servet, Zaragoza.
- 15. Adyuvantes y citoquinas en inmunoterapia.**  
*Dra. Sandra Hervás.* CIMA, Pamplona.  
*Dra. Diana Llopiz.* CIMA, Pamplona.
- 16. Vacunas antitumorales y terapia con células dendríticas.**  
*Dr. Daniel Benítez.* Hospital Clinic, Barcelona.
- 17. Historia de los anticuerpos monoclonales.**  
*Dra. África González.* Centro de investigaciones biomédicas (CINBIO). Universidad de Vigo.
- 18. Inmunoterapia con anticuerpos dirigidos contra antígenos expresados por el tumor.**  
*Dr. José Antonio López.* Hospital 12 de Octubre, Madrid.

**19. Inmunoterapia con anticuerpos inmunoestimuladores: mecanismos de acción.**

*Dr. Pedro Berraondo.* CIMA, Pamplona.

*Dr. Marcos Vázquez.* CIMA, Pamplona.

**20. Inmunoterapia celular adoptiva. TILs y CARs.**

*Dr. Manel Juan.* Hospital Clinic de Barcelona y Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona.

*Dr. Miguel Caballero.* Hospital Clinic de Barcelona y Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona.

**21. Inmunoterapia celular adoptiva. Células NK alogénicas.**

*Dr. Lucía Fernández Casanova.* Grupo de Hemopatías Malignas H12O. Unidad de investigación clínica. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

*Dr. Antonio Pérez.* Profesor Titular de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid. Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

## **IV. INMUNOTERAPIA APLICADA**

---

**Coordinador: Antonio Antón**

**22. Inmunoterapia en melanoma.**

*Dr. Teresa Puértolas.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**23. Inmunoterapia en cáncer de pulmón.**

*Dr. Ángel Artal.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**24. Inmunoterapia en cáncer renal y vías urinarias.**

*Dr. Carmen Santander.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**25. Inmunoterapia en cáncer colorrectal.**

*Dr. Vicente Alonso.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

*Eduardo Polo.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**26. Inmunoterapia en tumores de cabeza y cuello.**

*Dr. Javier Martínez Trufero.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**27. Inmunoterapia en cáncer de mama.**

*Dr. Juan Lao.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**28. Inmunoterapia en hemopatías malignas.**

*Dr. Luis Palomera.* Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

**29. Inmunoterapia en tumores gastrointestinales.**

*Dr. Roberto Pazo.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**30. Inmunoterapia en Hepatocarcinoma y tumores vía biliar.**

*Dr. Antonio Antón (provisional).* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.



### **31. Manejo de toxicidades.**

*Dr. Antonio Antón.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

### **32. Valoración de respuestas.**

*Dr. Roberto Pazo.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

### **33. Biomarcadores diagnósticos y predictivos de respuesta.**

*Dr. Diego Márquez.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

## **V. PERSPECTIVAS DE FUTURO: INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA**

---

**Coordinador: Antonio Antón**

### **34. Biomarcadores. Nuevas perspectivas.**

*Dr. Carlos Camps.* Hospital General Univ. de Valencia.

*Dra. Silvia Calabuig Fariñas.* Hospital General Univ. de Valencia.

### **35. Marcadores biológicos. Caracterización histológica, molecular y funcional.**

*Dr. Federico Rojo.* Fundación Jimenez Diaz. Madrid.

### **36. Estrategias clínicas de aplicación.**

#### **36.1 Cómo incrementar la inmunogenicidad de los tumores.**

*Alfonso Berrocal.* Hospital General Universitario, Valencia.

#### **36.2 Combinaciones con otras modalidades terapéuticas antitumorales.**

*Luis de la Cruz.* Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla.

#### **36.3 Combinaciones de tratamientos inmunoterápicos.**

*Iván Márquez.* Hospital General. Gregorio Marañón. Madrid.

### **37. Papel de la microbiota en la inmunoterapia del cáncer.**

*Dr. José Jimeno.* Phosplatin Therapeutics LLC, New York

### **38. Métodos para predecir y evaluar respuesta a inmunoterapia.**

Modelos animales. Dispositivos microfluídicos. Otros.

*Dr. Ignacio Ochoa Garrido.* Dpto. Anatomía e Histología Humanas.

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

*Dra. Sara Olivan García.* Grupo AMB/13A del Centro de Investigación Biomédica En Red (CIBER BBN).

### **39. Ensayos clínicos.**

*Carlos Chaib.* Médico Oncólogo en Bristol-Myers Squibb.

### **40. Aspectos farmacoeconómicos.**

*Dra. Reyes Abad.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

*M<sup>a</sup> José Agustín.* Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

## SECCIÓN II.

---

### SISTEMA INMUNE Y CÁNCER: INMUNOLOGIA TUMORAL

Dr. Alberto Anel



[http://amazingbooks.es/  
inmunolog%C3%ADa-tumoral-e-inmunoterapia-del-c%C3%A1ncer](http://amazingbooks.es/inmunolog%C3%ADa-tumoral-e-inmunoterapia-del-c%C3%A1ncer)

# CAPÍTULO 10.

## RESPUESTA INMUNITARIA ANTITUMORAL. TEORÍA DE LA INMUNOEDICIÓN DE LOS TUMORES.

Dr. Alberto Anel. (Ilustraciones de Luis Martínez-Lostao)

### 1. Introducción

La puesta en marcha de cualquier respuesta mediada por linfocitos T requiere el reconocimiento por parte del TCR del péptido antigénico específico en asociación con el MHC de clase I si es un linfocito CD8<sup>+</sup> o de clase II si es un linfocito CD4<sup>+</sup> (ver tema 4). La presentación antigénica tiene que ser realizada en un tejido linfoide periférico (e.g., un ganglio linfático) por parte de células presentadoras de antígeno profesionales, las células dendríticas ya maduras en última instancia. Previamente, las células dendríticas inmaduras y/o los macrófagos tisulares han tenido que adquirir el antígeno por fagocitosis en el sitio donde se esté produciendo la infección, o, en el tema que nos ocupa, en el sitio del desarrollo tumoral. Las células dendríticas inmaduras han tenido que ser activadas por las señales de peligro que se estén produciendo en este tejido, en este caso debido al desarrollo del tumor, a través de sus receptores de tipo Toll (TLR), o a través de señales pro-inflamatorias que activen a los inflamasomas (ver tema 3). Es extremadamente importante que sean las células dendríticas maduras las que inicien la respuesta mediada por linfocitos T, porque son las únicas que pueden proveer de co-estimulación mediante la expresión de los ligandos de CD28, CD80 ó CD86. Recordemos que si un linfocito T se activa solamente a través de su TCR (señal 1), en ausencia de co-estimulación a través de CD28 (señal 2), no se activa correctamente, entra en anergia, y no se produce la expansión clonal necesaria para que una respuesta inmunitaria adaptativa sea eficaz (ver tema 4). Esta respuesta inmunitaria adaptativa se inicia mediante el reconocimiento por parte de linfocitos T CD4<sup>+</sup> de péptidos antigénicos presentados por las células dendríticas maduras en asociación con el MHC de clase II, cuya expresión también es exclusiva de las células presentadoras de antígeno profesionales. Las células T CD4<sup>+</sup> activadas, a través de la ligación de CD40 por su li-

gando, facultan a las células dendríticas para expresar niveles elevados de CD80 ó CD86, y así activar correctamente a las células T CD8<sup>+</sup> que reconozcan péptidos antigénicos del mismo patógeno, o, en el caso que nos ocupa, del mismo tumor. Por otra parte, las células T CD4<sup>+</sup> activadas sufren expansión clonal, producen citoquinas que promueven la respuesta Th1 (ver tema 6), como IL-2 e IFN- $\gamma$  y ayudan a que se produzca la expansión clonal de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> que se están activando en su proximidad, al mismo tiempo que son necesarias para que éstos adquieran la expresión de moléculas citotóxicas, como perforina y granzima B (ver tema 6). Es necesario recordar (ver tema 3), que los antígenos asociados al MHC-II se presentan mediante la vía exógena de presentación antigénica, y que han sido adquiridos por fagocitosis o por endocitosis, mientras que los antígenos asociados al MHC-I se presentan mediante la vía endógena de presentación antigénica, y que, en principio, sólo son capaces de presentar antígenos intracelulares, es decir, o bien antígenos propios, o bien antígenos virales, ya que los virus parasitan necesariamente la maquinaria de síntesis proteica de las células que infectan. Sin embargo, y esto es muy relevante en la respuesta inmunitaria contra los tumores, los macrófagos tisulares y las células dendríticas inmaduras, con gran capacidad fagocítica, son capaces de llevar a cabo el fenómeno de "cross-priming", de forma que las células dendríticas maduras son capaces de presentar antígenos adquiridos exógenamente tanto en MHC-II como en MHC-I.

## **2. Antígenos tumorales.**

---

### **2.1. ¿Existen realmente los antígenos tumorales?**

Evidentemente, aquellos tumores que son generados como consecuencia de una infección viral, como el linfoma de Burkitt, causado por infección del virus de Epstein Barr, el cáncer cervical causado por infección del papilomavirus, o una buena parte de los hepatocarcinomas causados por infección con el virus de la hepatitis B o C, contienen antígenos tumorales derivados del virus, altamente inmunogénicos. En estos casos, la vacunación contra estos virus se podía considerar también una vacunación preventiva del cáncer, como así se está haciendo en la vacunación contra el papilomavirus. En ciertos linfomas foliculares, u otros tipos de neoplasias hematológicas derivadas de linfocitos B, si éstos conservan la expresión de la IgM de superficie o BCR, dada la gran especificidad de estos receptores, su distribución clonal, y su generación por recombinación genética al azar, también se expresa un antígeno exclusivo del tumor, que sería el idiotipo de esa IgM. Sin embargo, la suma de estos tumores supone un porcentaje muy bajo del total de tumores, y para el resto de tumores no está tan claro que expresen antígenos tumorales que no sean expresados por las células no tumorales.

En este sentido, la existencia de una respuesta inmune adaptativa contra los tumores contradice en cierta medida la concepción clásica de que el sistema inmunitario nos defiende de agentes extraños, pero es tolerante con los antígenos propios. Es evidente que un tumor es algo propio, aunque sea nocivo. Sin embargo, la nueva concepción, enunciada por Polly Matzinger en 1994 (<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.iy.12.040194.005015>), y desarrollada después como la "teoría del peligro", según la cual el sistema inmune reacciona más bien contra aquello que es peligroso (<http://science.sciencemag.org/content/296/5566/301.full>), cambió en gran medida este paradigma.

## **2.2. Definición de cáncer, oncogenes y proto-oncogenes.**

Antes de hablar de antígenos tumorales, o antígenos asociados a los tumores, abreviado como TAA del inglés "tumor-associated antigens", sería útil entender la propia naturaleza de la transformación tumoral. Aunque esa es una cuestión todavía no resuelta al 100% (la causa última de que una persona desarrolle un determinado tumor es muchas veces una incógnita), la investigación biomédica va aportando datos que nos aclaran paulatinamente la cuestión. En la década de los 80, la hipótesis predominante fue que el cáncer se originaba como consecuencia de la expresión de genes inductores de tumores, u oncogenes, y la búsqueda de estos oncogenes fue un hito de gran importancia. Uno de los pioneros fue de hecho el español Mariano Barbacid, que descubrió uno de los primeros oncogenes, el gen *ras*. Sin embargo, pronto quedó claro que estos oncogenes no eran específicos de las células tumorales, sino que sus versiones normales, que se llamaron proto-oncogenes, eran expresados por las células normales del organismo. Estos proto-oncogenes codificaban proteínas muy relevantes en el mantenimiento de la supervivencia y en la proliferación de las células normales, pero su función estaba sometidos a una estricta regulación: factores de crecimiento como *sis*; receptores de factores de crecimiento como *fms*, *erbB*, *neu*, *erbA*, etc.; proteínas implicadas en la transducción de señal como *src*, *abl*, o el propio *ras*; factores de transcripción como *jun*, *fos* o *myc*, etc. Posteriormente, otros genes relacionados con el cáncer que se describieron fueron los genes supresores de tumores, como *Rb*, *p53*, *VWT1*, etc., o genes que regulaban la apoptosis o muerte celular programada, como *Bcl-2*. Todos estos genes tienen una función fisiológica en la homeostasis de los tejidos normales, pero su capacidad para promover el desarrollo del cáncer aparece cuando sufren mutaciones. Estas mutaciones pro-tumorigénicas, que sólo aparecerían en las células tumorales, tendrían pues opciones de generar antígenos tumorales que fueran reconocidos como extraños por parte del sistema inmunitario.

## **2.3. Antígenos oncofetales: AFP y CEA**

Otro tipo de antígenos que se expresan exclusivamente en los tumores son los llamados antígenos oncofetales, de entre los cuales destacan la alfa-fetoproteína (AFP),

específica de los hepatocarcinomas, y el antígeno carcionembrionario (CEA), asociado sobre todo con los carcinomas de colon. Estos antígenos se expresan en abundancia durante el desarrollo embrionario, por ejemplo, la AFP es la albúmina fetal, la proteína sérica más abundante, pero tras el nacimiento su expresión prácticamente desaparece y, en el caso de la AFP, su función es sustituida por la albúmina. El hecho de que la expresión de estos genes reaparezca durante la transformación tumoral tiene que ver con el proceso de retro-diferenciación hacia un estado embrionario y proliferativo que sufren las células durante la transformación neoplásica, concepto ya propuesto en 1975 por el español José Uriel, descubridor también, junto con los rusos Abelev y Tatarinov, de la re-expresión de la AFP en el suero de los pacientes con carcinoma hepático. Podría ser que durante el desarrollo embrionario se hubiera desarrollado tolerancia a estos antígenos, pero al menos en la especie humana, el sistema inmune del recién nacido es todavía bastante inmaduro, con lo cual sí que sería correcto considerarlos como antígenos tumorales *bona fide*.

## **2.4. La búsqueda de los antígenos tumorales: Boon y Melief**

A mediados de los años 80, Thierry Boon en Bélgica y Cornelis Melief en Holanda, iniciaron un arduo trabajo, centrado en el melanoma, para identificar verdaderos antígenos tumorales aislados de las células tumorales de los pacientes. Para ello utilizaron librerías de cDNA obtenidas a partir de los muestras de los tumores o bien elución en medio ácido de los péptidos antigénicos asociados a los HLA-I expresados por las células tumorales. Seguidamente, estos péptidos se presentaban a linfocitos T del paciente por separado y se iba determinando cuáles resultaban más inmunogénicos, en condiciones óptimas de presentación antigénica *in vitro*. Los resultados de estos experimentos fueron en cierta medida frustrantes: los antígenos que se habían encontrado más frecuentemente asociado con estos tumores y que se había demostrado que fueran inmunogénicos, al menos *in vitro*, correspondían a proteínas normales, también expresadas por los melanocitos normales o por otros tejidos. Estos antígenos derivaban de proteínas como MAGE, MART1, gp100 o tirosinasa y en los tumores solían tener un nivel de expresión mucho mayor que en los tejidos normales. Sin embargo, si se generaba una respuesta inmunitaria contra estos antígenos, se generaría también una respuesta autoinmune contra estos antígenos, y sería necesario valorar los pros y los contras de una vacunación con estos péptidos antigénicos. A partir de estos datos, ya a mediados de los 90 se realizaron ensayos de vacunación con péptidos derivados de estos antígenos, que se fueron mejorando utilizando vacunación con células dendríticas del paciente pulsadas con estos péptidos. En gran parte de los casos se observaba respuesta inmunitaria, en un porcentaje de pacientes se observaban regresiones parciales, pero normalmente éstos volvían a recaer, generándose además los mencionados problemas de autoinmunidad sobre los melanocitos normales.

## **2.5. Resultados previos a la era post-genoma humano, o la era NGS**

Para que una respuesta inmune antitumoral no cause problemas de autoinmunidad, los TAAs deberían ser específicos del tumor y, como se ha señalado anteriormente, aquellos antígenos provenientes de mutaciones serían los verdaderos TAAs. Sin embargo, como hemos visto en la sección anterior, en el trabajo realizado buscando estos TAAs no fue fácil encontrar antígenos inmunodominantes que procedieran de mutaciones. Sin embargo, a partir de mediados de los 90, se empezaron a caracterizar TAAs procedentes de mutaciones. En concreto, se describió en varios tipos de cáncer la presencia de TAAs derivados de mutaciones en p53, que es el gen que se encuentra mutado en un mayor porcentaje de tumores, así como TAAs derivados de mutaciones en el gen de la caspasa-8 en cánceres de cabeza y cuello y TAAs derivados de mutaciones en el antígeno prostático específico (PSA) en cáncer de próstata. Estos estudios constituyeron en cualquier caso la prueba de concepto de que existían verdaderos TAAs específicos de los tumores y de que se podrían promover las respuestas inmunitarias contra ellos sin causar problemas de autoinmunidad.

## **2.6. Panorama mutacional de los tumores, neoantígenos e inmunogenicidad de los tumores**

Tras la secuenciación del genoma humano en 2001 y las posteriores mejoras en la sensibilidad y la automatización de los métodos de secuenciación genómica, lo que se ha llamado la secuenciación de siguiente generación, abreviado como NGS, del inglés "next generation sequencing", el panorama del estudio de las mutaciones en los tumores ha cambiado considerablemente. El proyecto internacional "Cancer Genome" ha secuenciado el genoma completo de cientos de pacientes de cada tipo de cáncer y ha conseguido generar una carta del panorama mutacional de cada tipo de cáncer (dentro de este proyecto, en España se realizó la secuenciación de pacientes de leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL), liderada por Elías Campo, del Hospital Clinic de Barcelona y por Carlos López-Otín, de la Universidad de Oviedo). Los resultados indican la presencia de multitud de mutaciones en cada tumor individual, siendo la frecuencia de éstas bastante baja en general si comparamos entre distintos pacientes del mismo tipo de cáncer. Estos datos demuestran, por otra parte, la posibilidad de que existan multitud de TAAs procedentes de estas mutaciones. El panorama mutacional comparado de los distintos tipo de cáncer fue publicado de forma resumida en 2015 (<http://science.sciencemag.org/content/348/6230/69.long>), mostrando una mayor carga mutacional en melanoma o cáncer de pulmón, mientras que otros tumores, como las leucemias agudas, mostraban una carga mutacional mucho menor. Como veremos más adelante en otros capítulos de este libro, ha sido precisamente en melanoma y en

cáncer de pulmón donde estos tratamientos de inmunoterapia han cosechado sus mayores éxitos, demostrando que esta mayor tasa de mutación se correlaciona con una mayor generación de TAAs, o neoantígenos, como se les ha denominado recientemente señalando su procedencia de mutaciones, y con una mayor inmunogenicidad de los tumores. De hecho, en 2016 se demostró la presencia de diferentes neoantígenos en muestras de pacientes de cáncer de pulmón en un estudio pionero (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4984254/>), abriendo la puerta a la era de la identificación de neoantígenos inmunodominantes en cada paciente y al diseño personalizado de vacunas antitumorales eficaces.

### 3. Respuesta inmune antitumoral

---

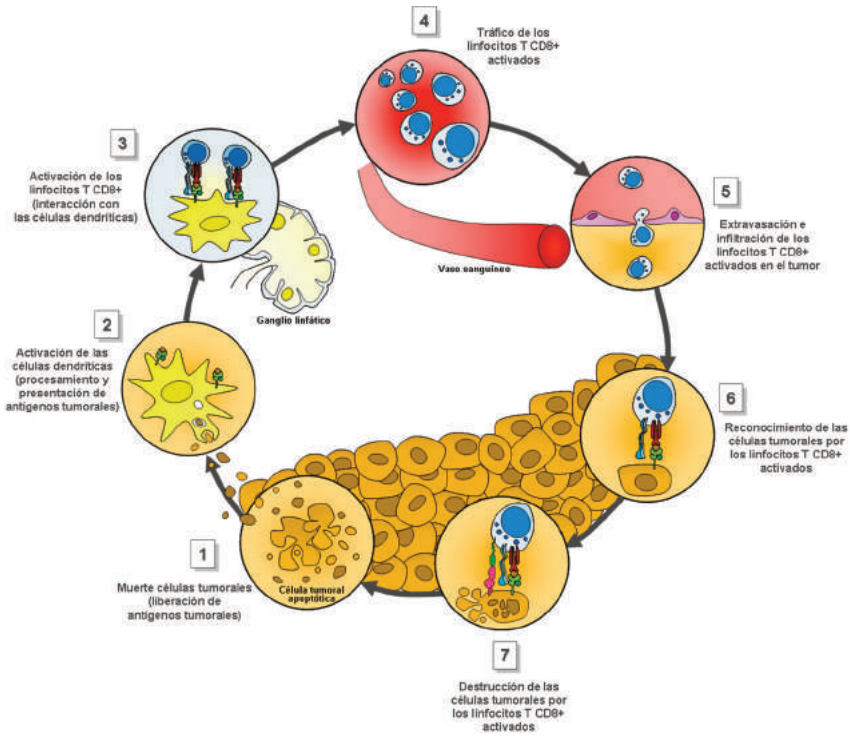
Tras el arduo debate que se estableció durante años en la comunidad científica sobre la existencia o no de respuesta inmune antitumoral (ver capítulo 9), los datos obtenidos por los grupos de Robert Schreiber y Lloyd Old, así como las contribuciones hechas por el ya premio Nobel Rolf Zinkernagel, generaron un modelo sobre cómo se produce la respuesta inmune antitumoral que fue resumido en una revisión realizada en 2002 (<http://www.nature.com/ni/journal/v3/n11/full/ni1102-991.html>). Este modelo fue refinado posteriormente en 2011 (<http://science.sciencemag.org/content/331/6024/1565>) y no dista mucho del modelo aceptado actualmente (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761313002963?via%3Dihub>; ver Fig. 1, basada en una figura de esta publicación).

Las primeras células inmunitarias que acuden a un tejido donde se está desarrollando un tumor son células que pertenecen más bien a la inmunidad innata, como son células NK y NKT, y también linfocitos T  $\gamma\delta$ . Para que esto ocurra, en primer lugar el tumor tiene que generar algún tipo de las llamadas "señales de peligro", lo cual ocurrirá si el tumor está produciendo algún tipo de daño en el tejido circundante. Si el tumor crece de forma silenciosa, al menos en sus primeras etapas, sin apenas producir daño en el tejido, pasará desapercibido al sistema inmunitario. Por otra parte, dentro de cualquier tejido, existen células dendríticas inmaduras o bien macrófagos residentes, que también forman parte del sistema inmune innato. En un primer momento, las mencionadas células NK, NKT y T  $\gamma\delta$ , reaccionan produciendo IFN- $\gamma$  el cual crea un ambiente pro-inflamatorio local, aumentando además la expresión de HLA-I y de Fas en el propio tumor. Posteriormente, las células NK y NKT son capaces de matar a alguna célula tumoral, aunque con baja eficiencia, lo cual genera cuerpos apoptóticos y material celular tumoral (paso 1 de la Fig. 1), que puede ser fagocitado por las células dendríticas inmaduras o los macrófagos tisulares. Estas células son capaces de presentar péptidos derivados de los TAAs en asociación con el MHC de clase II y, mediante el fenómeno de "cross-priming", también en asociación con el MHC de clase I (paso 2 de la Fig.



### Figura 1.

El ciclo de la inmunidad antitumoral (basado en una Figura de Chen, DS & Mellman, I, *Immunity* 39: 1-10, 2013)



1). Estas células presentadoras de antígeno activadas secretan además IL-12, IL-15 e IFN de tipo I, citoquinas que producen una mayor activación y capacidad citotóxica de las células NK y NKT, lo cual amplifica el proceso. El IFN- $\alpha$  producido, por otra parte, produce la secreción por parte de las propias células tumorales o por células tisulares de varias quemoquinas, entre la que destaca CXCL10, la cual promueve una mayor migración de células NK al sitio de desarrollo tumoral. Las células dendríticas inmaduras que han fagocitado material celular, también reciben las señales de peligro presentes en el tejido, a través de los TLR, de los inflamasomas o de los receptores de TNF- $\alpha$  ó IL-1, lo cual produce la maduración, pero también el inicio de la migración de estas células hacia los órganos linfoides más cercanos, normalmente ganglios linfáticos (paso 3 de la Fig. 1). El proceso migratorio está finalmente regulado por gradientes de quemoquinas específicas, cuyos receptores se expresan en las células presentadoras de antígeno activadas, que no vamos a detallar en este capítulo. En estos órganos linfoides, y tras recibir otras señales, las células dendríticas maduran totalmente y presentan

los TAAs de forma eficiente tanto a linfocitos T CD4<sup>+</sup> como CD8<sup>+</sup> que reconocen específicamente a estos antígenos, ofreciendo además la co-estimulación a través de CD28 (paso 3 de la Fig. 1). Los clones de linfocitos T CD4<sup>+</sup> expandidos producen citoquinas de tipo Th1, sobre todo IL-2 e IFN- $\gamma$  que, en el espacio reducido del ganglio linfático, genera una concentración que llega a ser efectiva sobre las células circundantes que expresen los receptores de alta afinidad de estas citoquinas. En el caso de los linfocitos T, solamente las células activadas a través del TCR expresan estos receptores de alta afinidad. Estas citoquinas, junto con la IL-12 producida por las células dendríticas, ayudan a que se produzca la expansión clonal de los linfocitos T CD8<sup>+</sup>, y, por otra parte, convierten a los linfocitos T CD8<sup>+</sup> "naive" (inocente) en verdaderos linfocitos T citotóxicos (CTL) capaces de matar (asesinos). Esto se consigue mediante la inducción de la expresión de las moléculas citotóxicas de estas células, como la perforina y la granzima B, localizadas en los gránulos citoplásmicos característicos de los CTL maduros, y cuya expresión es dependiente de IL-2. Una vez que se ha producido esta expansión clonal, estos clones de CTL antitumorales expandidos tienen que migrar desde el ganglio linfático hacia el sitio del desarrollo tumoral (paso 4 de la Fig. 1) y extravasarse dentro de ese tejido (paso 5 de la Fig. 1). Una vez infiltrados en el tumor, estos CTL reconocerán el TAAs para el cual son específicos en la superficie de la célula tumoral, asociado al MHC de clase I (paso 6 de la Fig. 1), y recibirán señales de activación a través de su TCR. En el caso de los CTL ya maduros, basta con esta señal para que pongan en marcha sus mecanismos citolíticos (ver tema 6), y ya no es necesaria la co-estimulación a través de CD28. El resultado final de este proceso será la muerte de la célula tumoral (paso 7 de la Fig. 1), iniciándose de nuevo el ciclo (ver Fig. 1 en su conjunto), pero de forma cada vez más amplificada, ya que la infiltración de CTL antitumorales es cada vez más masiva, una vez que se ha iniciado la respuesta. Si este proceso no es frenado por mecanismos inmunosupresores asociados al tumor, el resultado final sería la eliminación completa del tumor.

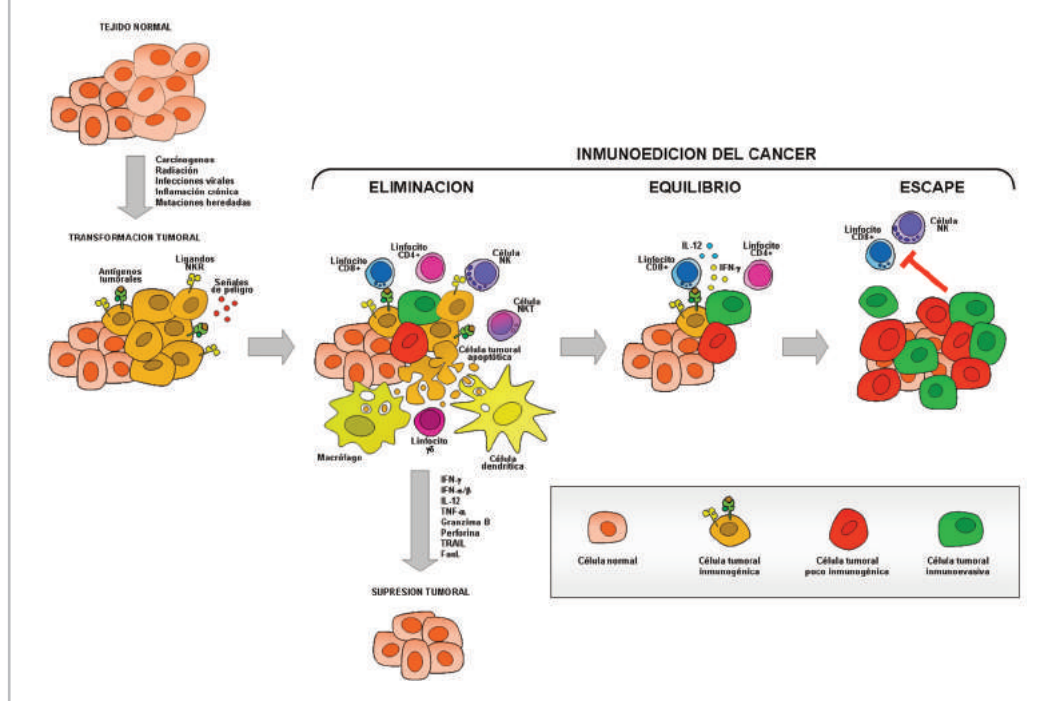
## 4. Las tres Es de la teoría de la inmunoección tumoral

---

Esta misma teoría predecía diversos escenarios, cuyo resultado final no era siempre la eliminación del tumor. De hecho, este proceso de "Eliminación" sería la primera "E" de esta teoría de la inmunoección tumoral (ver Fig. 2, basada en otra figura de la revisión de 2002 de Dunn et al.). Según esta teoría, estos serían los tumores que no llegamos a detectar en humanos, aunque muchos investigadores los hemos visto en modelos de experimentación animal: tumores que se empiezan a detectar cuando el animal está bajo estrecha observación, y que después desaparecen. Sin embargo, estos investigadores predecían que muchos tumores quedarían en un estado de equilibrio, la segunda "E", y que éste podría ser mantenido durante

## Figura 2.

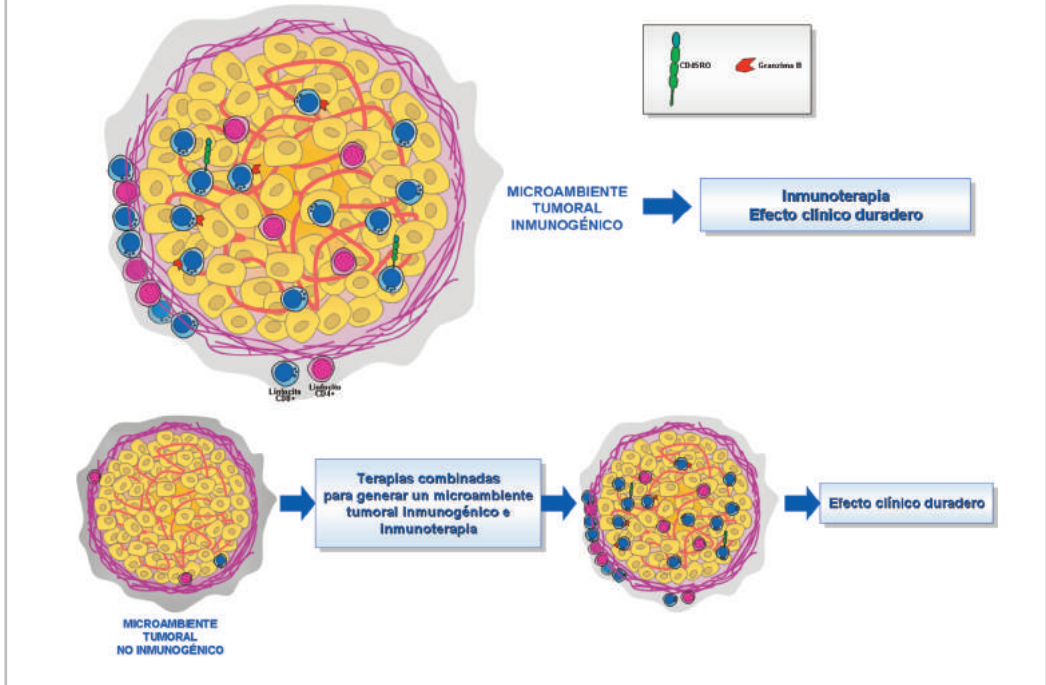
Las tres "Es" de la teoría de la inmunoección tumoral: eliminación, equilibrio y escape (basado en una Figura de Schreiber, RD, Old, LJ & Smyth, MJ), *Science* 331: 1565-1570, 2011)



años por el sistema inmunitario, debido en parte a la existencia de memoria inmunitaria en las respuestas antitumorales llevadas a cabo por linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>. La existencia de este estado de equilibrio era quizá la propuesta más difícil de demostrar en esta teoría, y tuvo sus detractores. Sin embargo, en 2007, los grupos de Schreiber y Old antes mencionados, junto con el del australiano Mark J. Smyth demostraron experimentalmente la existencia de este estado de equilibrio (<http://www.nature.com/nature/journal/v450/n7171/full/nature06309.html>). Los autores inyectaron una dosis baja del carcinógeno metilcolantreno en ratones inmunocompetentes. Al cabo de 6 meses, el 25% de los ratones había desarrollado tumores, mientras que el 75% no los había desarrollado. 3 meses después, se trató a ratones de este último grupo con anticuerpos bloqueantes de diversas células del sistema inmunitario y se observó que alrededor del 60% de estos ratones tratados con anticuerpos anti-CD4, anti-CD8 o anti-IFN-γ, desarrollaban tumores, sin que hubieran vuelto a ser tratados con el mutágeno. Sin embargo, ratones tratados con anticuerpos anti-NK1.1, que bloquearían la función de las células NK y NKT, no

### Figura 3.

Microambiente tumoral inmunogénico y no inmunogénico (basado en una Figura de Sharma, P & Allison JP, *Science* 348: 56-61, 2015)



desarrollaban tumor en ningún caso. Estos resultados demostraban que la fase de equilibrio existía y que era debida a la respuesta inmune adaptativa mediada por linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, mientras que las células NK y NKT no eran necesarias para el mantenimiento de la fase de equilibrio. Sin embargo, es evidente que el sistema inmune no siempre consigue evitar el desarrollo del cáncer. Esto es debido a la gran heterogeneidad de los tumores y a su alta tasa de mutación, de forma que la propia presión que ejerce el sistema inmunitario sobre aquellos tumores que han generado una respuesta inmunitaria en su contra, va seleccionando células tumorales que son resistentes a ser eliminados por las células del sistema inmune. Llegamos de esta forma a la tercera "E" de esta teoría, la del escape de los tumores del control por parte del sistema inmunitario. Por ejemplo, un mecanismo que permitiría el escape del control por parte de los CTL antitumorales, sería la pérdida de expresión del MHC de clase I, con lo cual los TAAs no serían presentados. De hecho, análisis genómicos avanzados recientes han demostrado que mutaciones relacionadas con esta vía de presentación antigénica son las más frecuentes en tumores con peor pro-

nóstico y en los que se ha demostrado la existencia de respuesta inmunitaria antitumoral previa  
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867414016390?via%3Dihub>). No es éste el único mecanismo de escape, y más teniendo en cuenta la descorazonadora evolución quasi-darwiniana que se puede observar en las mutaciones que experimentan los tumores (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113205>), y que pueden, en consecuencia, generar múltiples variantes resistentes a la vigilancia inmunitaria. Además, el propio microambiente tumoral es altamente inmunosupresivo, como se expondrá en detalle en el siguiente capítulo, contribuyendo a la aparición de tumores que entran en la tercera "E", la del escape.

## 5. Tumores inmunogénicos y no inmunogénicos

---

Como se ha señalado en el punto 3, la clave de que la inmunoterapia del cáncer pueda funcionar, es que se haya generado una respuesta inmunitaria que, como veremos en capítulos posteriores, se haya visto frenada y que pueda ser reactivada. Para ello, se tienen que haber generado las mencionadas señales de peligro en el sitio del desarrollo tumoral, señales pro-inflamatorias que activan a las células presentadoras de antígeno. Sin no se generan estas señales pro-inflamatorias, los antígenos tumorales serán presentados por células presentadoras de antígeno no activadas, y, en consecuencia, tolerogénicas. Un estudio desarrollado en 2001 por Rolf Zinkernagel analizó estos diferentes comportamientos en diferentes tumores de ratón y puso las bases de esta concepción, basada en la teoría del peligro de Polly Matzinger (<https://www.nature.com/nature/journal/v411/n6841/full/4111058a0.html>); comentario de Drew Pardoll en <https://www.nature.com/nature/journal/v411/n6841/full/4111010a0.html>. Algunos de los tratamientos de inmunoterapia que han tenido éxito últimamente requieren que se haya generado previamente una respuesta inmune contra el tumor y que células efectoras, preferentemente CTL CD8<sup>+</sup> antitumorales, se hayan infiltrado en el tumor o en su periferia. Estas respuestas se encuentran inhibidas por mecanismos inmunosupresores del microambiente tumoral y estos tratamientos lo que hacen es reactivar o rearmar esta respuesta (ver Fig. 3, panel superior). Esto es lo que propone Jim Allison, uno de los investigadores pioneros en el campo de la inmunoterapia del cáncer, en un artículo reciente (<http://science.sciencemag.org/content/348/6230/56.long>). Sin embargo, hay muchos tumores que no son inmunogénicos y en los que no se ha puesto en marcha una respuesta inmunitaria. Se propone que en estos casos habrá que recurrir a terapias combinadas, en las que por una parte se consiga que el tumor sea inmunogénico, y por otra se utilice la inmunoterapia, que, en estas condiciones, ya será exitosa (Fig. 3, panel inferior). La identificación de terapias que hagan inmunogénicos a los tumores es un trabajo en marcha, aunque la idea de que determinados tratamientos de

quimioterapia son inmunogénicos, mientras que otros no lo son, ya fue lanzada en 2005 por el grupo de Guido Kroemer, y refinada posteriormente ([http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-032712-100008?rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&journalCode=immunol](http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-032712-100008?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&journalCode=immunol)). En resumidas cuentas, determinados tratamientos clásicos de quimioterapia y/o de radioterapia, que producen muerte apoptótica o necroptótica de los tumores, pueden conseguir hacer inmunogénicos a tumores que en principio no lo son y, al combinarlos con tratamientos de inmunoterapia, conseguir buenos resultados terapéuticos. Los principios moleculares de esta aproximación y los últimos avances conseguidos se describirán más adelante por otros autores en este libro.



**One World, One Health.**

[www.amazingbooks.es](http://www.amazingbooks.es)



[http://amazingbooks.es/  
inmunolog%C3%ADa-tumoral-e-inmunoterapia-del-c%C3%A1ncer](http://amazingbooks.es/inmunolog%C3%ADa-tumoral-e-inmunoterapia-del-c%C3%A1ncer)