
Respuesta inmune y cáncer

F. Garrido

Departamento de Análisis Clínicos e Inmunología. Universidad de Granada.

Introducción

Es conocido desde hace años que los tumores tanto experimentales como espontáneos no crecen de una forma autónoma sino que están sometidos a un control por parte del huésped y este control es, en parte, inmunológico.

Desde el desarrollo de las cepas endogámicas en ratones¹ en la década de los cuarenta ha sido posible poner de manifiesto que los tumores inducidos por agentes químicos, virus, oncogenos o radiaciones ionizantes pueden ser rechazados por el huésped. Este rechazo es inmunológico dado que posee las características de especificidad y memoria propias del sistema inmune^{2,3}.

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos que utiliza el sistema inmune para reconocer y atacar antígenos asociados a membranas y para distinguir los tejidos propios de los extraños⁴. Estos mecanismos, tanto celulares como moleculares, tienen como principales protagonistas a los linfocitos T y su receptor clonotípico, así como a los antígenos de histocompatibilidad como moléculas presentadoras de antígenos⁵.

Presentación antigénica

Tras los trabajos de A. Townsend y A. McMichael^{6,7} ha podido demostrarse que los antígenos son procesados dentro de las células y presentados al sistema inmune, en concreto a los linfocitos T, como pequeños péptidos alojados en las moléculas de los sistemas mayores de histocompatibilidad⁸. Este conocimiento ha supuesto una gran revolución en el conocimiento de la función biológica y el polimorfismo de estos antígenos definidos durante muchos años sólo por la reacción del aloinjerto: los antígenos mayores de histocompatibilidad. El polimorfismo de estas moléculas se entiende actualmente como un sistema para generar diversidad en la capacidad de presentar péptidos previamente procesados intracelularmente.

Antígenos de rechazo tumoral

Paralelamente a estos descubrimientos el Grupo de Thierry Boon⁹ ha podido demostrar en tumores experimentales (mastocitoma P815) y en melanomas humanos que también los antígenos tumorales son presentados al sistema inmune concretamente al receptor de los linfocitos T en forma de pequeños péptidos procesados también por las propias células tumorales.

En concreto, han sido definidos varios antígenos de rechazo tumoral reconocidos por linfocitos T. Se ha comprobado que los genes que codifican estos antígenos no presentan homología con genes conocidos. Estos genes pueden activarse por mutaciones puntuales en algunos casos y en otros sólo incrementando su expresión.

Los antígenos mayores de histocompatibilidad

Estas moléculas que fueron descritas hace muchos años por P. Gorer¹⁰ en ratones y por J. Dausset¹¹ en el hombre, han sido hasta hace relativamente poco tiempo conocidas sólo por su capacidad de generar respuestas de aloinjerto. Sin embargo, tras los trabajos anteriormente mencionados se sabe que estas moléculas son vehículos a través de los que la célula procesa, transporta y presenta en la membrana antígenos muy variados que pueden ser reconocidos como propios o en otros casos como extraños y atacados por el sistema inmune¹².

Este metabolismo intracelular de moléculas de los sistemas mayores de histocompatibilidad unidas a péptidos supone uno de los mayores avances conceptuales en la biología celular de los últimos años. Estos hallazgos implican que el sistema inmune puede monitorizar de manera directa y rápida cambios en el genoma de las células dado que cualquiera de estos cambios puede generar péptidos que sean nuevos para el sistema inmune y, por lo tanto, estas células

TABLA I
PORCENTAJE DE ALTERACIONES
DE ANTÍGENOS HLA DE CLASE I
EN TUMORES HUMANOS

<i>Tumores</i>	<i>Porcentaje</i>
Adenocarcinomas de colon	25
Adenocarcinomas de mama	42
Adenocarcinomas y carcinomas escamosos de cérvix	20
Carcinomas de laringe	32

puedan ser atacadas y destruidas. De alguna manera, la vigilancia inmunológica puede ser probada utilizando estos nuevos conceptos y no sólo a antígenos externos de la célula, sino que puede ser ejercida incluso sobre genes que no se expresan habitualmente en la membrana celular.

Alteraciones en la expresión de los antígenos HLA en tumores humanos. Implicaciones biológicas

Nuestro laboratorio ha estado interesado desde hace ya bastantes años en las alteraciones en la expresión de los antígenos de histocompatibilidad que se producen en tumores experimentales y en tumores humanos¹³⁻¹⁵. Con los nuevos hallazgos expuestos anteriormente se pone de manifiesto que cualquier alteración tanto cuantitativa como cualitativa de estas moléculas pueda tener importancia decisiva en la presentación antigénica, incluyendo la presentación de antígenos de rechazo tumoral. Es lógico pensar que las células tumorales puedan utilizar estas alteraciones (disminución de la expresión, alteración de distintos *locus* HLA) para alterar y escapar de la respuesta inmune fundamentalmente producida por células T¹⁶⁻¹⁸. Además, es conocido que los mecanismos efectores NK también son capaces de reconocer niveles de estas moléculas por lo que este segundo mecanismo puede también verse afectado^{19,20}.

Hemos podido poner de manifiesto con los reactivos actualmente disponibles que los tumores humanos pierden estas moléculas en una proporción importante, alcanzando niveles del 15 al 40%²¹⁻²³ (tabla I). A medida que se han ido desarrollando anticuerpos monoclonales más específicos contra antígenos HLA, la detección de estas alteraciones se ha ido incrementando. Nuestro laboratorio está, pues, interesado en conocer la frecuencia de estas altera-

ciones, de los mecanismos que hacen que se produzcan y las implicaciones biológicas. Trabajos recientes de nuestro grupo indican que la alteración se produce en pasos muy concretos: de tumores benignos a carcinomas invasivos. No hay duda de que el conocimiento de los mecanismos que producen las alteraciones de expresión de estas moléculas puede suponer un gran avance para poder manipularlos y hacer que los tumores sean más inmunogénicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Snell GD, Cherry M, Demant P. H-2: its structure and similarity to HLA. *Transplant* 1973; 15: 3-12.
2. Fidler IJ, Caines S, Dolan Z. Survival of hematogenously disseminated allogeneic tumor cells in athymic nude mice. *Transplantation* 1976; 22: 208-214.
3. Bishop JM, Varmus H. Functions and origins of retroviral transforming genes. En: Weiss RA, Teich NM, Varmus H, Coffin JM, editores. *RNA Tumor Viruses*. Nueva York, Cold Spring Harbor, 1982: 999.
4. Townsend ARM, Rothbard J, Gotch FM, Bahadur G, Wraith D, McMichael AJ. The epitopes of influenza nucleoprotein recognized by cytotoxic T lymphocytes can be defined with short synthetic peptides. *Cell* 1986; 44: 959-968.
5. Bomer W. Immunobiology of HLA. En: Dupont B, editor. *Immunogenetics and Histocompatibility*. Berlín, Springer, 1990; 2: 1-9.
6. Townsend A, Öhlen C, Bastin J, Ljunggren HG, Foster L, Härre K. Association of class I major histocompatibility heavy and light chains induced by viral peptides. *Nature* 1989; 340: 443-448.
7. McMichael A. Recognition structures for cytotoxic T lymphocytes. En: Knapp W, editor. *Leucocyte Typing I*. White Cell Differentiation Antigens Oxford University Press, 1989; 1.068-1.070.
8. Kast WM, Boog CJP, Roep BO, Voordouw AC, Melief CJM. Failure or success in the restoration of virus-specific cytotoxic T lymphocyte response defects by dendritic cells. *J Immunol* 1988; 140: 3.186-3.193.
9. Boon T, Van Pel, De Plaen E, Van de Eynde B, Hainaut P, Knuth A. Identification of point mutations in genes coding for tum-antigens. A step towards the understanding of mouse and human tumor-specific transplantation antigens? En: Schirmmacher V, editor. *Cancer Metastasis*. Heidelberg 1989; 129-135.
10. Gorer PA. The genetic and antigenic basis of tumour transplantation. *J Pathol Bacteriol* 1937; 44: 691.
11. Dausset J. Leuko agglutinins and blood transfusion. *Vox Sang* 1954; 4: 190.

12. Schendel DJ. On the peptide model of allorecognition: cytotoxic T lymphocytes recognize an alloantigen encoded by two HLA-linked genes. *Human Immunol* 1990; 27: 229-239.
13. Garrido F, Schirmmacher V, Festenstein H. H-2 like specificities of foreign haplotypes appearing on a mouse sarcoma after vaccine virus infection. *Nature* 1976; 259: 228-230.
14. Garrido F. The biological implications of the abnormal expression of histocompatibility antigens on murine and human tumors. En: David C, editor. *H-2 Gene Complex: Genes, Molecules, Function*. Nueva York, Plenum Press; 1987; 44: 623-639.
15. Schirmmacher V, Garrido F, Hubsch D, García Olivares E, Koszinowski U. Foreign H-2 like antigens on a murine tumor (MCG4). Target antigens for alloreactive cytolytic lymphocytes (CTL) and restricting elements for virus specific CTL. *Transplant Proc* 1980; 1: 32-37.
16. Esteban F, Concha A, Pérez Ayala M, Pedrinaci S, Ruiz-Cabello F, Garrido F. Histocompatibility antigens in primary and metastatic squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Cancer* 1989; 43: 436-442.
17. Redondo M, Ruiz-Cabello F, Cabrera T, Esquivias J, Concha A, Garrido F. Altered HLA class I expression in NSCLC is independent of c-myc activation. *Cancer Res* 1991; 51: 2.463-2.468.
18. López Nevot MA, Esteban F, Ferrón A, Gutiérrez J, Oliva MR, Ruiz-Cabello F et al. HLA-class I gene expression on human primary tumours and autologous metastasis: Demonstration of selective losses of HLA antigens on colorectal, gastric and laryngeal carcinomas. *Br J Cancer* 1989; 59: 221-226.
19. Pérez M, Algarra I, Ljunggren HG, Klein G, Kärre K, Garrido F. A low tumorigenic phenotype with high MHC class I expression is associated with increased metastatic potential after surgical removal of the primary tumor in a murine fibrosarcoma. *Int J Cancer* 1990; 46: 258-261.
20. Algarra I, Öhlen C, Pérez M, Ljunggren HG, Klein G, Garrido F. MHC class I deficient cells within a heterogeneous fibrosarcoma show elevated NK sensitivity and reduced survival in the lungs after intravenous administration. *Int J Cancer* 1989; 44: 675-680.
21. Esteban F, Ruiz-Cabello F, Concha A, Pérez Ayala M, Sánchez Rozas JA, Garrido F. HLA-DR expression is associated with excellent prognosis in squamous cell carcinoma of the larynx. *Clin Exp Metast* 1990; 4: 319-328.
22. López Nevot MA, García E, Martín J, Ruiz-Cabello F, Garrido F. Differential expression of HLA class I and II antigens between primary and metastatic melanomas. *J Immunogenet* 1986; 13: 219-227.
23. López Nevot MA, García E, Romero C et al. Phenotypic and genetic analysis of HLA class I and HLA-DR antigen expression on human melanomas. *Exp Clin Immun* 1987; 5: 203-212.

DISCUSIÓN

F. LLUÍS: En su exposición se ha referido a que los antígenos tumorales escapan a la respuesta inmune. ¿Podría concretar a qué antígenos tumorales se refiere?

F. GARRIDO: Los auténticos antígenos tumorales son aquellos que son reconocidos por los mecanismos efectores inmunes en el individuo singénico. Para los linfocitos T son pequeños péptidos que están enclavados en la gruta de las moléculas HLA de clases I o 2. Un grupo de investigadores en Bruselas han descrito en el mastocitoma P815 en ratones DBA/2 un conjunto de genes que bien por mutación puntual o simplemente por sobreexpresión codifican unas moléculas en las que tras el procesamiento intracelular había unos péptidos presentados a través de moléculas de clase I, que son reconocidos por linfocitos T. Según mi información, este es el único modelo experimental donde dichos antígenos tumorales han sido identificados. El mismo grupo

ha identificado en el melanoma humano una familia de genes, a la que denominan familia MAGE, que codifican proteínas de función desconocida, pero que cuando son procesadas y presentadas, en este caso el gen MAGE 1 a través de la molécula HLA1 como elemento de restricción, generan un péptido que es reconocido por el paciente que en su día tenía ese melanoma. En clínica, generalmente se habla de marcadores tumorales, es decir, moléculas que están expresadas, y que cambian su expresión en distintos tumores pero que no son reconocidos nunca por el huésped donde está el tumor. Esos marcadores son reconocidos gracias a anticuerpos que son generados en otra especie, no en la especie humana. Por lo tanto, los marcadores tumorales no tienen nada que ver con estos antígenos tumorales a los que yo me refería.

M. MUÑOZ: Querría saber si ha encontrado diferencia en el pronóstico de los pacientes que

expresan antígenos de histocompatibilidad, y aquellos que no lo expresan.

F. GARRIDO: Parece ser que sí; por ejemplo, en el cáncer de pulmón publicamos un trabajo hace 2 años en el que la pérdida de expresión de antígenos HLA se asociaba a un mayor grado de desdiferenciación, con peor pronóstico. En el cáncer de laringe humano tenemos datos de que la pérdida de antígenos HLA está también relacionada con un mayor grado de agresividad tumoral de forma estadísticamente significativa. Por lo tanto, la respuesta es afirmativa, aunque no existe concordancia entre todos los grupos que trabajan en este campo.

S. RAMÓN Y CAJAL: Querría hacer una pregunta un tanto futurista: ¿cuáles son las perspectivas actuales del tratamiento citotóxico? Me refiero al tratamiento con linfocitos citotóxicos específicos en algunas neoplasias como el melanoma.

F. GARRIDO: Estoy totalmente de acuerdo en que la inmunoterapia del cáncer es una asignatura pendiente, pero debemos ser conscientes de que quizá el error ha sido empezar a trabajar como ocurrió con la BCG sin tener un

conocimiento sólido de cuáles eran los antígenos tumorales, la presentación antigénica, o los mecanismos efectores. Debemos ser humildes y admitir que nuestra comprensión de los antígenos tumorales es muy precaria.

A. FABRA: En relación con la pérdida de expresión de los antígenos de clase I en tumores humanos, ¿han observado algún tipo de pérdida clonal?, ¿existe uniformidad entre los resultados obtenidos en tumores primarios y las metástasis?

F. GARRIDO: Existe una clara heterogeneidad aunque a veces es difícil de detectar en tumores primarios. Tenemos los cuatros ejemplos posibles en el mismo individuo: tumor primitivo positivo para clase I, metástasis negativa; tumor primitivo positivo, metástasis positiva; tumor primitivo negativo, metástasis positiva, y tumor primitivo negativo metástasis negativa.

A. FABRA: Entonces, ¿usted supone una progresión?

F. GARRIDO: Tiene que haber procesos selectivos que hacen cambiar el fenotipo. Estoy convencido de ello.