

Papel bivalente del sistema inmune en el crecimiento tumoral

El cáncer ha intrigado a los médicos desde el tiempo de Hipócrates, quien desde el año 400 a.C. dejaba esta enseñanza: "Es preferible no tratar el cáncer porque si se trata, los pacientes mueren más rápidamente mientras que sin tratamiento se mantienen vivos por largo tiempo." Si bien el enfoque hipocrático era empírico, sugería que cualquier "estimulación terapéutica" podía empeorar la situación. Claudius Galeno (138-201) opinaba lo mismo y habló de los tumores como "contrarios a la naturaleza" (*tumores praeter naturam*) dando lugar a un concepto que se convirtió en dogma y que perduró casi hasta nuestros días según connotación que adoptó, en 1977, el eminente epidemiólogo ruso-norteamericano, Michael Boris Shimkin, para el título de su importante monografía sobre la historia del cáncer¹.

La inmunología hizo su aparición a principio del siglo XX con Paul Ehrlich, quien la definía como la defensa del organismo contra todo intruso (o agente *no-propio*) en oposición a la protección de los tejidos normales que eran *lo-propio* con la connotación *horror autotoxicus*. Incluía al tumor dentro de la denominación de no-propio o intruso¹.

A principio del siglo XX surgió "el ratón" como la gran vedette del cáncer experimental. Los primeros investigadores que trasplantaron tumores de un ratón a otro observaron fluctuaciones de 0 a 100% de "tomas" hasta que Bittner, en la década del treinta, seleccionó "altos respondedores" versus "bajos respondedores" a injertos tumorales. Curiosamente, siempre se insistía en "el rechazo" con la connotación "rechazo al intruso, contrario a la naturaleza". Ya en 1910, Peyton Rous, después de muchos experimentos, concluía que "todos los neoantígenos tumorales son compartidos con tejidos normales".

En la década del 30 del siglo XX, Little, Snell, Strong y otros en el *Jackson Memorial Laboratory* iniciaron la endocría programada del ratón, estableciendo distintas cepas singeneicas al cruzar hermana con hermana durante 20 generaciones. Gorer mapeó los antígenos de histocompatibilidad del ratón, el sistema H-2, y demostró que no se rechazaban los tumores trasplantados en ratones singeneicos, ni tampoco en los de cepas que compartían el mismo H-2. Por ese descubrimiento fue Snell quien compartió el Premio Nobel 1980 con Dausset y Benacerraf pues Gorer ya había muerto².

Alrededor de 1950 aparecieron las primeras evidencias a favor de la inmunogenicidad de los tumores en ratones. Prehn y Main² demostraron que tumores inducidos por agentes carcinogénicos, como el metilcolantreno, eran rechazados en ratones previamente inmunizados o "vacunados" con el mismo tumor pero que no había inmunidad cruzada entre un tumor y el otro. En cambio, en los tumores inducidos por virus, ya fuera de Gross, Moloney, Friend, etc., había una fuerte inmunidad cruzada entre tumores inducidos por el mismo virus. En 1960, Klein y col.² demostraron que el tumor autóctono podía inmunizar a su huésped, es decir, al extirparlo y reinocularlo en el mismo ratón no llegaba a desarrollar. Se habló entonces de antígenos tumor-específicos en contraposición a antígenos tumor-asociados (con tejidos normales). Sin embargo, años más tarde, Hewitt² demostraba que tumores nacidos espontáneamente en ratones y ratas no eran inmunogénicos, hallazgo que reabrió la discusión.

En la década de 1950, Medawar y Burnet² introdujeron el concepto de tolerancia inmunológica, y ganaron el Premio Nobel 1960 al demostrar que ratones recién nacidos no rechazaban ni la piel ni los tumores alogeneicos (de otra cepa). Este hallazgo que se convirtió en dogma, ha sido cuestionado recientemente ya que el fenómeno ha demostrado ser dosis-dependiente³.

En 1958, Kaliss⁴ demostró que el pretratamiento de un ratón con extractos acelulares de tumor inoculados 10 días antes del implante subcutáneo del mismo tumor conducía a una exacerbación del crecimiento tumoral (*tumor enhancement*), obviamente un efecto opuesto al rechazo. Esta observación en la época de inicio de nuestro laboratorio, condujo paulatinamente y por *serendipismo* al “modelo del cilindro de vidrio”. Este modelo, que consiste en trasplantar el tumor en la vecindad del cuerpo extraño implantado subcutáneamente en el flanco del ratón, se convirtió en un sistema de balanza que permitía el estudio de factores tanto de rechazo como de exacerbación tumoral. Al estudiar histológicamente el tumor alogeneico implantado dentro del cilindro, con Filippa⁵ demostramos que todos los tumores crecían en forma homogénea hasta el día 14, momento clave a partir del cual el 50% iba al rechazo mientras que el otro 50% crecía rápidamente. Llama mucho la atención que un mismo tumor alogeneico (AKR) trasplantado en huéspedes singeneicos (BALB/c) lleve a un resultado del 50%, como si se tratara de un fenómeno librado al azar o “al caos”. Estos resultados nos llevaron a postular que el sistema inmune responsable del rechazo tumoral era también el responsable de su proliferación, lo que implicaba una llamativa bivalencia con un fino equilibrio, ya que la adición de linfocitos alogeneicos (AKR) al implante tumoral conducía al 100% de rechazo, mientras que el pretratamiento con extractos acelulares del tumor llevaba al 100% de crecimiento tumoral. Esto último apoyaba la teoría de la inmunestimulación tumoral propuesta por Prehn⁶.

En 1970, Burnet⁷ habló de una *surveillance* o vigilancia inmunológica, término acuñado por Lewis Thomas. Tal postulación implicaba que el sistema inmune, a través de sus linfocitos T, eliminaba toda célula neoplásica naciente, simulando “el policía que rechazaba al intruso”. Esta hipótesis se convirtió rápidamente en dogma, más que todo por un fenómeno de *wishful thinking* (uno quería que fuera así). Pero el dogma tambaleó cuando Stutman⁸ demostró que los ratones *nude* o atímicos y por ende desprovistos de linfocitos T, no desarrollaban tumores espontáneos. Además, el descubrimiento de la importancia de los oncogenes y anti-oncogenes en la transformación neoplásica introdujo un nuevo paradigma según el cual la célula neoplásica era propia y no contraria a la naturaleza.

La vigilancia inmunológica fue paulatinamente reemplazada por la “teoría de la red” propuesta por Jerne, la que le valió el Premio Nobel 1984 junto con Milstein y Köhler. Esta teoría postula que para cada antígeno hay un anticuerpo que a su vez genera un anti-anticuerpo, formando una red de reacciones y contrarreacciones que tiende a mantener un equilibrio, una homeostasis inmunológica. En cuanto al tumor, el organismo tanto lo rechazaría como exacerbaría su crecimiento, acentuando la comparación entre la relación tumor-huésped y materno-fetal. Pudimos demostrar⁹ que en ambos casos, el crecimiento inicial dependía de una hiperestimulación de los linfocitos T.

En consecuencia, pronto surgió la dicotomía de los linfocitos T con la separación de los CD4+ en Th1 y Th2 por Mossmann y col.¹⁰ en 1986. En este doble juego, los Th1 favorecerían el rechazo tumoral con la producción de IL-2 (interleukina-2), interferon y TNF (*tumor necrosis factor*) mientras que los Th2 favorecerían la tolerancia o exacerbación tumoral con la elaboración de IL-4, IL-5 y IL-10. Este modelo se ha complicado al introducirse en la balanza cada vez más linfoquinas que distorsionan enormemente el juego homeostático y por ende el resultado final.

Algo parecido pasó con el descubrimiento por Milstein y Köhler¹¹ de los anticuerpos monoclonales que les valió compartir el Premio Nobel 1984 con Jerne. Inicialmente parecía la panacea fabricar un anticuerpo monoclonal contra el supuesto antígeno tumoral específico y el problema quedaba solucionado. Hubo respuestas positivas pero sólo esporádicamente. De nuevo la homeostasis inmunológica lo complicó todo. Se produce una verdadera “sopa” de linfoquinas, como lo señaló recientemente un inmunólogo, con efectos tanto agonistas como antagonistas, junto con una activa metabolización por el organismo, lo que hace imposible predecir el resultado final. Esto explicaría de alguna manera nuestros

resultados comentados anteriormente del 50% de “tomas” y 50% de rechazo tumoral en un sistema lo más homogéneo posible del punto de vista genético⁵, y también muchos de los resultados obtenidos en nuestro laboratorio durante más de cuatro décadas de oncoinmunología experimental¹² tratando de descifrar por qué crece un tumor.

Daría la impresión de que con el advenimiento de la biología molecular se acumularon demasiados datos como para llegar a una explicación coherente del crecimiento tumoral. Hoy sabemos mucho más sobre la transformación neoplásica de una célula y estamos ya adoptando un quinto paradigma¹³. Se trata de la “teoría de la inflamación” que dice que no bastan las sucesivas mutaciones del ADN sino que se necesita el microambiente apropiado para iniciar su proliferación hacia un cáncer. De nuevo, a Darwin necesitamos añadirle Lamarq, es decir, se trataría siempre de la participación de ambos fenómenos, el genético y el ambiente. Las células transformadas quedarían latentes o “dormidas” hasta que su entorno “se inflame” provocando su proliferación y neovascularización, lo que vale decir que no hay crecimiento tumoral sin proceso inflamatorio. Este último consiste en el *cross-talk* entre linfocitos, macrófagos, células dendríticas y polimorfonucleares, etc., junto con la elaboración de una verdadera “sopa” de quimioquinas, linfoquinas, etc., todo lo cual formaría un rompecabezas que por ahora es imposible de armar en su totalidad.

Recientemente, numerosos trabajos apoyan este concepto¹⁴ que algunos llaman *cancer immunoediting*¹⁵. Además, en este mismo número (pág. 235), Isturiz y col.¹⁶ presentan una hipótesis que postula un camino alternativo para la regulación de la inflamación, en un modelo experimental en donde se demuestra que sustancias inflamatorias “clásicas” pueden ejercer, en determinadas condiciones, efectos claramente antiinflamatorios.

Cuán acertada todavía resulta esta nota publicada en *The Economist* en 1994:

Tumor immunologists have attempted to harness and boost the immune system's power in all sorts of ways. Their hopes have often been raised, but never fulfilled. Perversely, their string of failures seems to have immunised them against despair. They are ready to try again.

(Los oncólogos han intentado controlar y estimular al sistema inmune de todas las maneras posibles. Hubo muchas esperanzas, pero nunca fueron satisfechas. Perversamente, la sucesión de fracasos parece haberlos inmunizado contra la desesperanza. Están listos para empezar de nuevo).

Christiane Dosne Pasqualini

Instituto de Investigaciones Hematológicas
Academia Nacional de Medicina
Las Heras 3092, 1425 Buenos Aires

chdosne@hotmail.com

1. Shimkin MB. *Contrary to Nature*. Monograph. Bethesda: National Institutes of Health, 1977.
2. Pasqualini CD. Visión retrospectiva de la inmunidad tumoral. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56(Supl I): 3-12.
3. Ridge JP, Fuchs EJ, Matzinger P. Neonatal tolerance revisited: Turning on newborn T cells with dendritic cells. *Science* 1996; 271: 1723-6.
4. Kaliss N. Immunological enhancement of tumor homografts in mice: a review. *Cancer Res* 1958; 18: 992-1003.
5. Filippa DA, Pasqualini CD. Morphological study of allogeneic tumor growth in mice bearing a glass cylinder. *Medicina (Buenos Aires)* 1975; 35: 29-36.
6. Prehn RT, Prehn LM. Immunostimulation of cancer versus immunosurveillance. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56 (Supl I): 65-73.

7. Burnet FM. Immunological surveillance in neoplasia. *Transplant Rev* 1971; 7: 3-25.
8. Stutman O. Immunodepression and malignancy. *Cancer Res* 1975; 22: 261-422.
9. Pasqualini CD, Nepomnaschy I, Piazzon I. Inmunología de la relación materno-fetal. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 369-73.
10. Mossmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells. Different patterns of lymphokine secretion leads to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.
11. Milstein C. From the structure of antibodies to diversification of the immune system. *EMBO J* 1985; 4: 1083-92.
12. Pasqualini CD. Cuatro décadas de oncohematología experimental. *Bol Acad Nac Med* 1998; 76: 429-44.
13. Pasqualini CD. La etiología del cáncer. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 757-60.
14. Silzle T, Randolph GJ, Kreutz M, Kunz-Schughart LA. The fibroblast: sentinel cell and local immune modulation in tumor tissue. *Int J Cancer* 2004; 108: 173-80.
15. Dunn G, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoeediting: from immune surveillance to tumor escape. *Nature Immunol* 2002; 3: 991-8.
16. Isturiz MA, Beigier-Bompadre M, Barrionuevo P, Alves-Rosa F, Palermo MS, Vulcano M. Hypothesis: an alternative pathway for the regulation of inflammation. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 235-239.

Under the microscope, the most striking and obvious difference between ourselves and all the other great apes is that we have one pair of chromosomes less. The reason, it immediately becomes apparent, is not that a pair of ape chromosomes has gone missing in us, but that two ape chromosomes have fused together in us. Chromosome 2, the second biggest of the human chromosomes, is in fact formed by the fusion of two medium-sized ape chromosomes, as can be seen from the pattern of black bands on the respective chromosomes.

Pope John-Paul II, in his message to the Pontifical Academy of Sciences on 22 October 1996, argued that between ancestral apes and modern human beings, there was an "ontological discontinuity" - a point at which God injected a human soul into an animal lineage. Thus can the Church be reconciled to evolutionary theory. Perhaps the ontological leap came at the moment when two ape chromosomes were fused, and the genes for the soul lie near the middle of chromosome 2.

Bajo el microscopio, la diferencia más asombrosa y evidente entre nosotros y los demás grandes monos es que tenemos un par de cromosomas menos. De inmediato se hace patente que la razón no es que un par de los cromosomas de mono se haya perdido en nosotros, sino que dos cromosomas de mono se han fusionado en nosotros. El cromosoma 2, el segundo más grande de los cromosomas humanos, en realidad está formado por la fusión de dos cromosomas de mono de tamaño medio, tal como puede observarse a partir del patrón de bandas negras sobre los cromosomas respectivos.

El Papa Juan Pablo II, en su mensaje a la Academia Pontificia de Ciencias el 22 de octubre de 1996, sostenía que entre los monos ancestrales y los seres humanos había una "discontinuidad ontológica" - un punto en el cual Dios inyectó un alma humana en una estirpe animal. De este modo, la Iglesia puede resignarse a la teoría de la evolución. Tal vez el salto ontológico llegó en el momento en que dos cromosomas de mono se fusionan, y que los genes del alma se hallan cerca del punto medio del cromosoma 2.

Matt Ridley

Genome: the autobiography of a species in 23 chapters. New York: Harper Collins, 1999, p 24
(Genoma: la autobiografía de una especie en 23 capítulos. Traducción de Inés Cifuentes. Madrid: Grupo Santillana de Ediciones S.A., 2000, p 39.