

REVERSION DEL ECLIPSE INMUNOLOGICO Y VACUNACION TERAPEUTICA
CONTRA EL CANCER EN UN MODELO EXPERIMENTALPAULA CHIARELLA¹, MARISA VULCANO², EVANGELINA LABORDE², MONICA VERMEULEN³, JUAN BRUZZO¹,
BARBARA REARTE², OSCAR D. BUSTUOABAD¹, RAUL A. RUGGIERO¹

¹División Medicina Experimental, ²División Inmunología, ³División Inmunología Oncológica,
Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

Resumen Aunque existen vacunas para prevenir la aparición de tumores en animales de experimentación, la mayoría de los intentos por aplicar aquellas vacunas con fines terapéuticos contra tumores establecidos no han sido exitosos. Para comprender la naturaleza de esta refractariedad, estudiamos un tumor de ratón fuertemente inmunogénico inducido por el carcinógeno químico metilcolantreno. En nuestro modelo, el inicio de esta refractariedad coincidió con el comienzo de un estado de inmunosupresión conocido como "eclipse inmunológico" caracterizado por una pérdida o bloqueo de la respuesta inmune antitumoral después que el tumor ha superado cierto tamaño crítico. Este eclipse inmunológico fue acompañado por un proceso de inflamación sistémica en el organismo. El tratamiento de los ratones portadores de tumor con una única dosis del corticoide sintético dexametasona (DX) redujo los parámetros de inflamación sistémica e indujo la reversión del eclipse. Esta reversión no fue por sí misma curativa pero permitió que un tratamiento inmunológico basado en células dendríticas estimuladas con antígenos tumorales, que por sí solo era absolutamente ineficaz, pudiera ejercer un significativo efecto inhibitorio sobre un tumor en crecimiento. El esquema de dos pasos que comprende, primero, un tratamiento antiinflamatorio para revertir el eclipse y segundo, una estrategia de vacunación basada en células dendríticas destinada a estimular la respuesta inmune antitumoral, podría servir, eventualmente, como un modelo de inmunoterapia contra tumores en animales y seres humanos.

Palabras clave: tumor, inmunoterapia, inflamación sistémica

Abstract *Reversion of the immunological eclipse and therapeutic vaccination against cancer in an experimental model.* Although animals can be prophylactically immunized against the growth of tumor implants, most of the attempts to use immunotherapy to cause the regression of animal and human tumors once they become established have been unsuccessful. To understand the nature of this refractoriness we have studied a methylcholanthrene-induced and strongly immunogenic murine fibrosarcoma. In our model, the onset of this refractoriness was associated with the beginning of an immunosuppressive state known as "immunological eclipse" characterized by a loss of the antitumor immune response when tumor grows beyond a critical size. This immunological eclipse was accompanied by the emergence of a systemic inflammatory condition. Treatment of tumor-bearing mice with a single dose of a synthetic corticosteroid, dexamethasone (DX), reduced significantly all parameters of systemic inflammation and simultaneously reversed the immunological eclipse. The reversion of the eclipse upon DX treatment was not curative itself, but allowed an immunological therapy based in dendritic cells pulsed with tumor antigens, which was itself absolutely ineffective, to exert a significant inhibitory effect against an established growing tumor. The two-step schedule using an anti-inflammatory treatment to reverse the immunological eclipse plus a dendritic cell-based vaccination strategy aimed to stimulate the anti-tumor immune response, could serve eventually as a model of immunotherapy against animal and human tumors.

Key words: tumor, immunotherapy, systemic inflammation