

### **Investigación original:**

*Sagiv-Barfi et al. Eradication of spontaneous malignancy by local immunotherapy. Science Translational Medicine. 31 Jan 2018: Vol. 10, Issue 426, eaan4488 DOI: 10.1126/scitranslmed.aan4488*

### **Comentarios:**

Dr. Hector Peinado, ASEICA

Una de las mayores ventajas de la inmunoterapia en cáncer es su capacidad de re-establecer la respuesta inmune efectiva y su capacidad de aniquilar a las células tumorales. Desgraciadamente, en la actualidad eso solo ocurre en un bajo porcentaje de los pacientes tratados con inmunoterapia. Se han desarrollado diversas técnicas para tratar de inducir una respuesta inmune contra las células tumorales como el uso de anticuerpos bloqueantes que promueven la actividad de las células T o el desarrollo de vacunas contra epítomos tumorales específicos. En un artículo recientemente publicado por el grupo de Ronald Levy en Stanford, proponen el uso de agentes “inmunoestimuladores” directamente inyectados en el tumor primario para fomentar la respuesta inmune anti-tumoral.

Estos autores usaron una estrategia previamente conocida para estimular las células del sistema inmune en el tumor primario mediante la activación de los Toll-like receptors (TLRs). La inyección de un análogo del DNA (CpG-oligodeoxynucleotide (SD-101)) se sabe que estimula la respuesta inmune innata y adaptativa de una forma dependiente de TLR9. En base a esto, los autores analizaron los niveles de expresión de diversas moléculas inhibitoras y activadoras de la respuesta inmune en los linfocitos T intratumorales. Observaron que después de la inyección de CpG las células T efectoras y reguladoras aumentaban los niveles de OX40, una molécula co-estimuladora de la familia de TNFR. De manera importante estos autores demuestran mediante diversos métodos incluyendo PET en modelos pre-clínicos, que el aumento de OX40 se produce localmente en el tumor tras la inyección. La inducción de OX40 en las células T parece que se debe a la secreción de citoquinas como IL-12, IFN  $\gamma$  y TNF- $\alpha$  por parte de las células mieloides que activan su expresión. Basados en estos resultados, los autores plantean que el uso de anticuerpos anti-OX40 podría ser una buena terapia para prevenir el crecimiento tumoral mediante la re-activación de la respuesta anti-tumoral.

En una serie de experimentos de uso de terapias con el agente CpG y anti-OX40 en modelos pre-clínicos de linfoma los autores demuestran que la combinación de agente CpG y anti-OX40 produce una regresión completa del crecimiento tumoral, cosa que no ocurre con los agentes por separado. De manera importante, describen que este efecto es duradero en tiempo permitiendo una respuesta total en periodos de varios meses. En estos experimentos los autores validan la reactivación casi inmediata de la respuesta inmune efectiva anti-tumoral mediante la presencia de linfocitos T CD4 y CD8. Los autores comparan la efectividad de esta terapia con otras terapias como anti-PD1, anti-PD-L1 que, aunque retrasaron la aparición del tumor, no curaron la enfermedad. Curiosamente, los ratones que tuvieron recaída de la enfermedad (un bajo porcentaje) fueron sensibles al tratamiento con la combinación. Esta combinación también resulto efectiva en modelos singénicos de cáncer de mama, melanoma y colón, sugiriendo su efectividad en diversos tipos tumorales. Asimismo, los autores usaron este mismo tratamiento en modelos genéticos de cáncer de mama produciendo una reducción del

tamaño de los tumores, de la metástasis y un aumento de la esperanza de vida. Por último, los autores definen que el uso de la terapia anti-OX40 junto con diversos ligandos de TLR puede re-activar una respuesta inmune efectiva anti-tumoral mediante la activación de células NK, inhibición de células Treg y activación de células T efectoras.

En base a este trabajo, los autores sugieren que análogamente a sus estudios, en individuos con cáncer se podría administrar esta combinación en el tumor primario antes de la cirugía en pacientes con alto riesgo de recaída o aquellos con pre-disposición a desarrollar tumores secundarios en grupos de riesgo como BRCA positivos. Será interesante ver los resultados de los ensayos clínicos realizados con el agente CpG usado en este estudio (SD-101) que actualmente se está utilizando en diversos estudios clínicos. De igual manera, el anticuerpo anti-OX40 se está usando en fase 1 en varios estudios clínicos. Los autores proponen la combinación de SD-101 y anti-OX40 como una nueva terapia para reactivar la respuesta inmune anti-tumoral en linfomas y tumores sólidos.