

Fernando Alfonso Durazo Bustamante, Verónica Ivonne Hernández Ramírez y Luis Varela Rodríguez

Investigación aplicada al cáncer de ovario

El término *medicina traslacional* a partir de hace poco tiempo se ha referido a la aplicación de la ciencia básica en la resolución de problemas médicos. En este artículo se revisarán algunos avances de la inmunooncología, disciplina que aborda el tratamiento del cáncer a través de la activación del sistema inmunológico, así como el planteamiento de nuevos tratamientos y nuevas vías de administración de medicamentos.

Cómo aplicar el conocimiento del laboratorio a la práctica clínica

Los avances científicos en el área de la investigación han sido de gran relevancia para desarrollar tecnología de avanzada, con la subsecuente aplicación del conocimiento en lo que recientemente se ha denominado *investigación traslacional*. Este término es la traducción simple de *translational research*, un anglicismo originado a partir de la palabra *translation* (en el sentido de *desplazamiento*). En ocasiones, surge una confusión entre la investigación traslacional y la investigación aplicada; sin embargo, éstas no son equivalentes. Por lo general –aunque no de manera exclusiva–, la medicina traslacional se refiere al traslado de los conocimientos de la investigación básica hacia la búsqueda de fármacos que curen las enfermedades por medio de estudios en animales y humanos. En tanto, la investigación aplicada se considera como la etapa final de una investigación que ha pasado ya por ensayos clínicos a gran escala y que va en busca de un registro para la eventual comercialización del fármaco de interés. Los estudios que se realizan en la investigación traslacional tienen un carácter preliminar; es decir, son parte de una investigación básica que intenta cubrir las primeras etapas necesarias para el desarrollo de un medicamento.

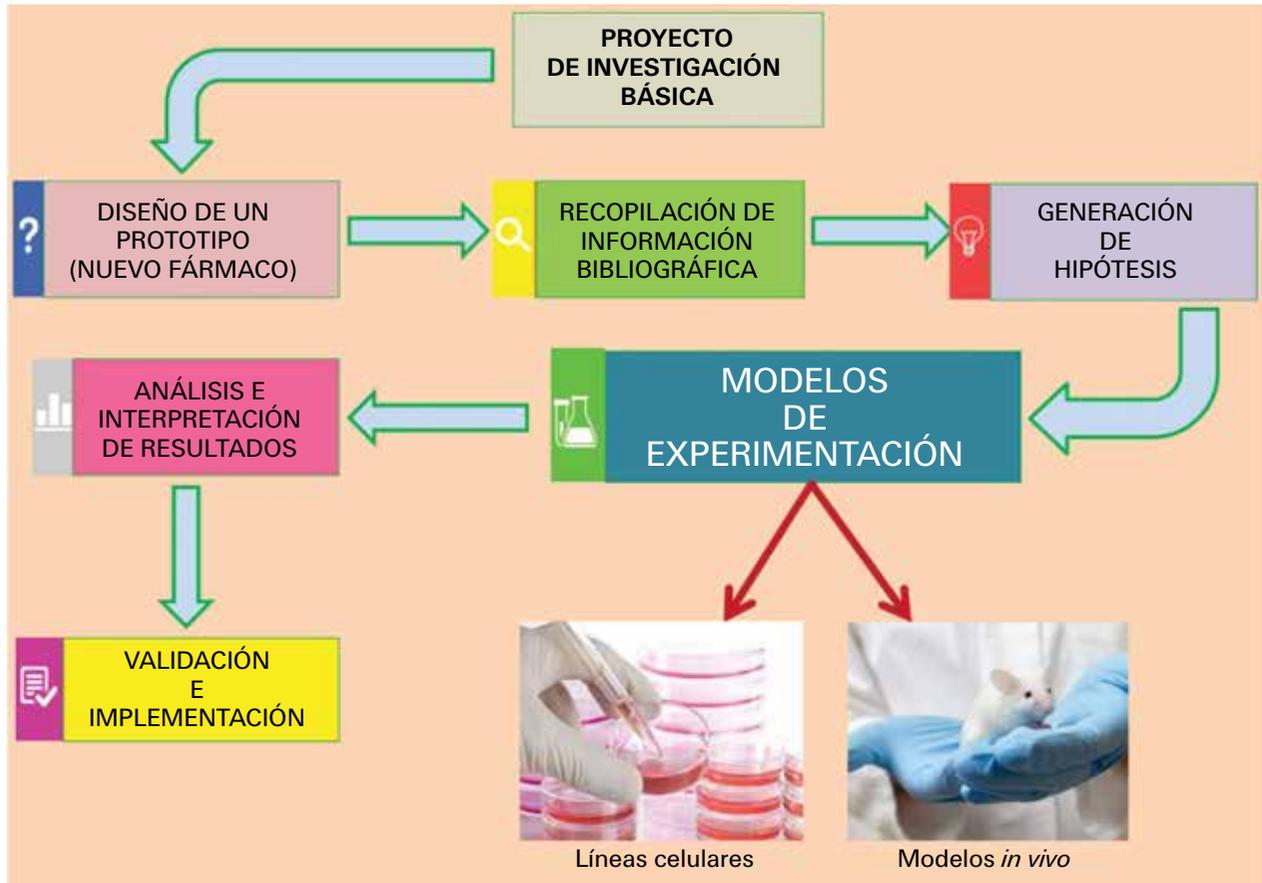
Un ejemplo muy interesante de medicina traslacional es el nuevo campo conocido como inmunooncología, en el cual los conocimientos de ciencia básica desarrollados dentro de la disciplina de la inmunología permiten diseñar estrategias de tratamiento para pacientes con diferentes tipos de cáncer. Esto se hace mediante fármacos que bloquean o activan moléculas presentes en las células del sistema inmunológico, según la función final que se desee enfatizar. Asimismo,

dentro de la investigación básica orientada a la medicina traslacional, se realizan estudios no sólo para el desarrollo de nuevos fármacos, sino también para la creación de vacunas y para la identificación de nuevas vías de administración de los medicamentos, así como nuevos materiales para la administración controlada de los mismos (véase el Cuadro 1).





Cuadro 1. Diagrama de flujo (proceso) que sigue la investigación traslacional (figura original elaborada por el equipo de trabajo del laboratorio de la doctora Patricia Talamás Rohana).



Tumores sólidos

El carcinoma se origina en los tejidos epiteliales de revestimiento (piel, mucosa de las vías aéreas, mucosa del tubo digestivo) o en la formación de las glándulas (tiroides, mama y próstata). El sarcoma son tumores originados en las células de los huesos, músculos, grasa, tendones o vasos sanguíneos. El melanoma, en células que producen el pigmento de la piel. Los tumores de células germinativas son formados por células de los órganos reproductores (testículos y ovarios). En el sistema nervioso, se forman a partir de las células de dicho sistema.

Tumores hematológicos

Cáncer que empieza en el tejido que forma a la sangre, como la médula ósea, o en las células del sistema inmunitario. Entre los ejemplos de cáncer hematológico están la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple. También se llama cáncer de la sangre.

Inmunooncología

El sistema inmune cumple una función muy importante en la regulación del crecimiento de los tumores, por lo que hace más de una década que la inmunooncología ha ganado gran interés entre los investigadores y médicos.

En el año 2001, el término *inmunovigilancia* cobró notoriedad cuando se describieron las tres etapas de la inmunoedición, que consisten en: eliminación, equilibrio y escape. La primera etapa describe cómo el sistema inmune es capaz de identificar y eliminar a las células tumorales. Durante la etapa de equilibrio, el sistema inmune no puede erradicar a todas las células tumorales, pero no permite que exista crecimiento tumoral. En la etapa de escape, las células tumorales que han sido expuestas al sistema inmune logran mutar; de esta forma evaden el ataque y proliferan. El tiempo que transcurre en estas etapas

es variable, pero expone una ventana para realizar diferentes acciones preventivas.

La inmunooncología propone diversas herramientas de diagnóstico, tratamiento y prevención del cáncer. Durante años se ha descrito que los **tumores sólidos y hematológicos** son inmunogénicos; es decir, generan una respuesta inmune en el organismo afectado por el cáncer. Este conocimiento ha propiciado un gran interés en la comunidad científica y clínica para comprender mejor la interacción entre el tumor y el sistema inmunológico. Con el fin de optimizar la respuesta inmunológica del paciente, se han empleado diversos abordajes: uso de citocinas, vacunas anti-tumorales, anticuerpos monoclonales, inhibidores de puntos de control inmunológicos, etcétera.

La meta principal de la terapia inmunológica es lograr que el sistema inmune reconozca y ataque a las células tumorales (véase la Figura 1). La forma

¿Cómo funciona la inmunoterapia?

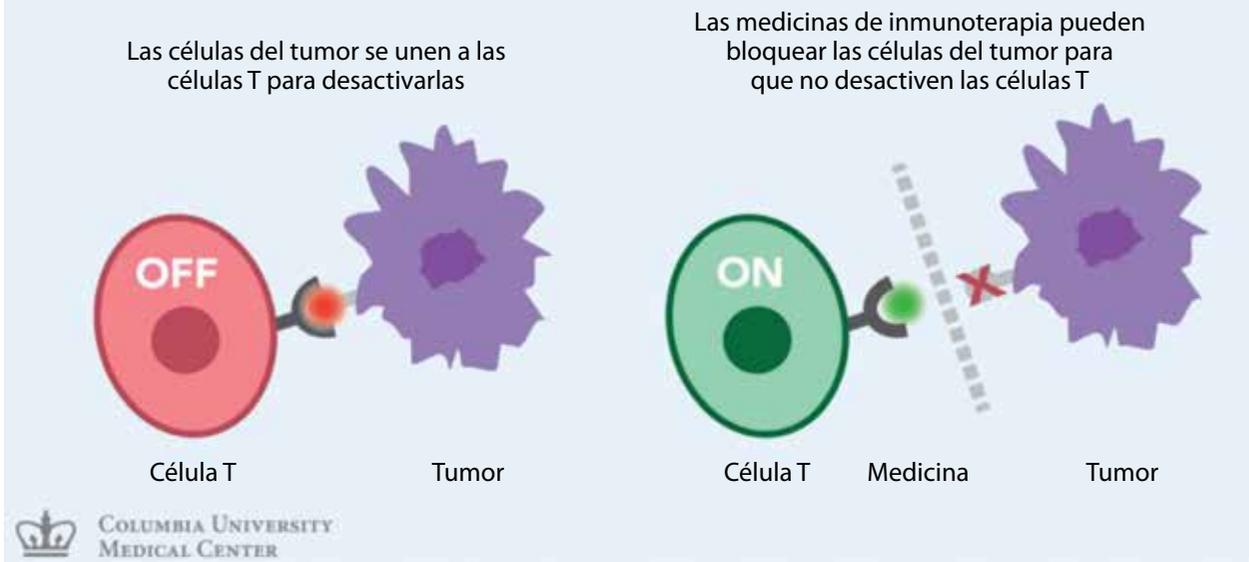


Figura 1. *Science*, una de las revistas científicas más prestigiosas, le otorgó a los avances hechos en investigación básica en inmunoterapia para el cáncer el reconocimiento de Hallazgo Científico 2013. Desde entonces sigue creciendo la investigación y la aplicación de la inmunoterapia para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, inclusive el cáncer de ovario epitelial (imagen tomada de los archivos en línea de Columbia University Medical Center).

más importante es modificando el sistema inmune adaptativo, el cual depende de los **linfocitos T y B** y provee especificidad y memoria inmunológica, lo que permite remisiones más largas; es decir, cuando el sistema inmune es capaz de identificar las células tumorales, hay una disminución o desaparición de los signos y síntomas del cáncer por un periodo mayor. Uno de los puntos más sensibles en el desarrollo de un buen tratamiento inmunológico es lograr identificar un blanco biológico (molécula o célula) cuya inhibición o bloqueo logre un efecto a nivel de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Inmunoterapia para el cáncer de ovario

La inmunoterapia representa una alternativa prometedora en el tratamiento de diferentes tipos de tumores sólidos y hematológicos. La modulación del microambiente tumoral es una herramienta terapéutica para mejorar la respuesta al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Hoy se conoce bien el efecto quimiopreventivo de los antiin-

flamatorios no esteroideos –categoría en la que está la mayoría de los antiinflamatorios– en la estimulación del sistema inmunológico mediante una **respuesta Th1** para la mejora del pronóstico de los pacientes con tumores sólidos. Los tratamientos basados en inmunoterapia que permiten hacer más vigorosas a diferentes subpoblaciones de linfocitos T (CD4+, CD8+ y linfocitos T “killer” o asesinos) en contra del tumor, en un futuro, seguramente, representarán una gran esperanza para combatir todos los tipos de cáncer. Estas inmunoterapias también están siendo probadas en el cáncer de ovario; entre ellas destacan los anticuerpos del tipo ipilimumab, avelumab y nivolumab. También sabemos ahora que hay medicamentos de uso común, como la metformina y los analgésicos inhibidores de la enzima COX-2, capaces de inmunomodular y fortalecer la respuesta de los linfocitos Th1 en contra del tumor. No obstante, por ahora sólo es posible considerar el abordaje de la inmunoterapia en cáncer de ovario bajo ensayos clínicos.

El microambiente inflamatorio presente en el cáncer de ovario detiene la maduración de las células

Linfocitos B

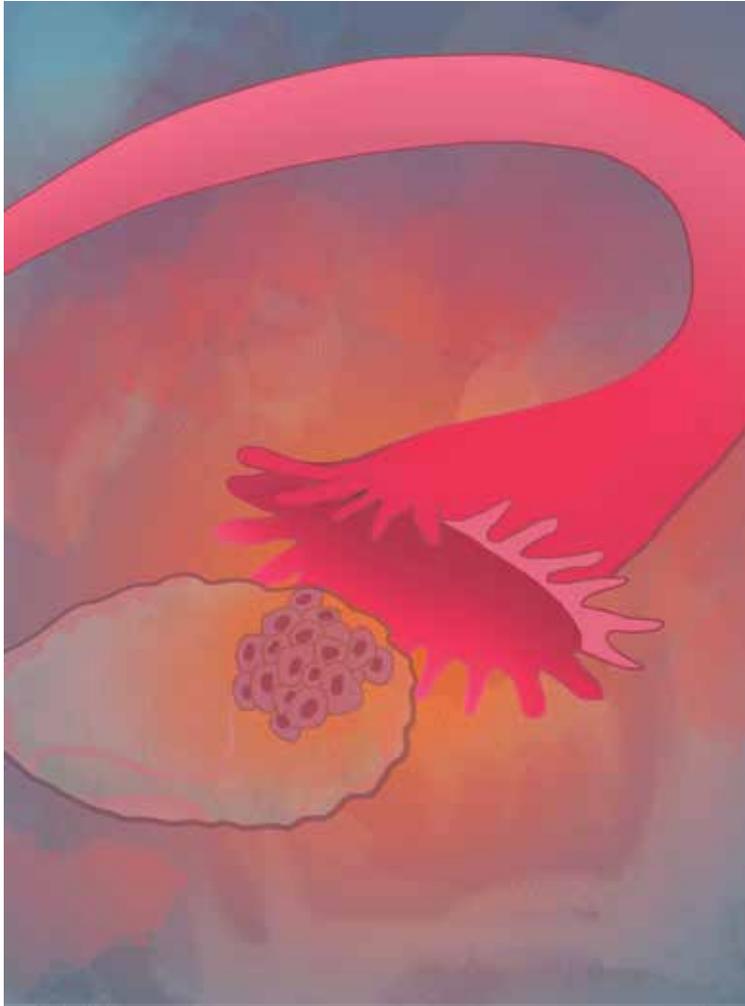
Elaboran anticuerpos que se adhieren a un antígeno. Son capaces de reconocer lípidos, proteínas y carbohidratos.

Linfocitos T

Participan en la destrucción de células tumorales y controlan las respuestas inmunitarias.

Respuesta Th1

Respuesta del sistema inmune, la cual depende de las células, a diferencia de la respuesta tipo Th2, que depende primordialmente de los anticuerpos.



Infiltrado de células T

Células que forman parte del sistema inmune (los leucocitos o glóbulos blancos): macrófagos, linfocitos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos.

Interleucinas

Moléculas pequeñas que pertenecen a un grupo de proteínas relacionadas producidas por los leucocitos (glóbulos blancos) y otras células del cuerpo y que participan en la comunicación entre las células. Ellas pueden ejercer acción sobre la misma célula que las produce (autocrinas), sobre células adyacentes (paracrinias) o en órganos distantes (endocrinas).

Quimiocinas

Familia de pequeños polipéptidos que funcionan como quimioatracantes que inducen la migración. Las quimiocinas son producidas por diferentes tipos de células que sirven para movilizar las células involucradas en la respuesta inmune.

mieloides, que son células derivadas de la médula ósea y de las cuales se desarrollan los monocitos, macrófagos y granulocitos, encargados de destruir células extrañas al organismo (microorganismos patógenos o células cancerosas). También se promueve el desarrollo de células T reguladoras, las cuales son linfocitos T que limitan la actividad de otros linfocitos T conocidos como efectores y que son los encargados de destruir a las células tumorales o cancerosas. Asimismo, se previene la actividad citotóxica de las células efectoras; por lo tanto, se induce la etapa de escape del tumor y provoca la progresión de la enfermedad. Varios estudios han demostrado que la quimioterapia y la cirugía son capaces de modular estos factores y mejorar el pronóstico; sin embargo, este enfoque es insuficiente.

El cáncer de ovario es inmunogénico; esto quiere decir que las células cancerosas poseen epitopos

(pequeños fragmentos de proteínas) que pueden ser reconocidos como extraños al organismo por las células inmunológicas. En varios reportes histológicos se observa una mayor presencia de **infiltrado de células T**, y en varios estudios esto ha demostrado mejores tasas de periodo libre de enfermedad y supervivencia en general.

Los linfocitos infiltrados a tumor representan una forma sencilla de realizar un pronóstico en el cáncer de ovario y varios tumores sólidos. En estudios recientes se ha demostrado que una mayor infiltración de células CD103+ es un mejor pronóstico para la paciente con cáncer de ovario. Otro ejemplo de la complejidad que existe entre los factores inmunológicos y el cáncer de ovario es la influencia de las **interleucinas**; en este caso, se ha reportado que las interleucinas IL-6 e IL-8 se relacionan con un pronóstico desfavorable con respecto a pacientes que mantenían niveles inferiores de estas interleucinas. Además, también se ha demostrado que las altas concentraciones de IL-6 confieren resistencia a la quimioterapia en cáncer de ovario.

Investigación en ciencia básica para el desarrollo de nuevos tratamientos en el cáncer de ovario

La respuesta inmune del cuerpo se basa en una comunicación establecida por moléculas biológicas que poseen actividades y funciones específicas. Existen las denominadas **quimiocinas**, las cuales se unen a su contraparte, los receptores. En este contexto, el receptor CXCR3 y sus quimiocinas CXCL10 y CXCL9 regulan la migración de células llamadas linfocitos T-CXCR3. Estas quimiocinas son responsables de promover el infiltrado linfocitario tumoral, el cual atrae células efectoras capaces de controlar el crecimiento y desarrollo de tumores sólidos; es decir, que promueven una actividad supresora sobre el tumor.

Por su parte, las **ciclooxigenasas** (COX-1 y COX-2) son moléculas responsables de la producción de intermediarios que participan en procesos inflamatorios. Con datos preclínicos se muestra que un aumento de estas enzimas se asocia con un menor número de células efectoras, lo que deviene un pronóstico desfavorable para la paciente con cáncer de ovario epitelial. El único inhibidor probado hasta ahora en un ensayo clínico con pacientes es el Celecoxib, inhibidor específico de la COX-2; la inclusión de este fármaco en una quimioterapia estándar con Carboplatino más Docetaxel no mejoró la supervivencia de la paciente y provocó efectos secundarios. En cambio, en diseños experimentales que emplearon **líneas celulares** provenientes de pacientes con cáncer de ovario (SKOV-3), la inhibición de COX por Indometacina (inhibidor más intenso sobre la COX-1 con respecto a la COX-2) aumentó la secreción de quimiocinas CXCR9 y CXCR10; esto sugiere un sistema operativo que puede mejorar el control del cáncer de ovario del subtipo seroso de alto grado. Los resultados más recientes recomiendan que en ensayos clínicos a futuro se explore el empleo de la Indometacina, en lugar del Celecoxib, con el objetivo de mejorar mediante la infiltración linfocítica el efecto supresor del desarrollo del cáncer de ovario.

Vacunas, vías y materiales de administración

De manera alternativa a estos estudios, se ha analizado la vía de administración de los fármacos. De la convencional, que es sistémica –es decir, por vía circulatoria o intravenosa–, se ha pasado a probar la vía intraperitoneal (por el área del cuerpo que contiene a los órganos abdominales). En este método, se implementó la administración de Paclitaxel y Cisplatino en la cavidad peritoneal y se observó una supervivencia mayor con respecto a las pacientes que recibieron la quimioterapia convencional. Por ahora, dicho procedimiento sólo se lleva a cabo en mujeres con cáncer de ovario que se ha extendido a la cavidad peritoneal y que tuvieron una cirugía citorréductora efectiva, además de presentar un buen estado general. Desafortunadamente, la aplicación

de la quimioterapia intraperitoneal no es tan fácil de llevar a cabo y casi no se practica.

Otra variante de la terapia intraperitoneal es el uso de temperaturas elevadas mientras se administra la quimioterapia. A este procedimiento se le conoce como HIPEC y su mayor indicación es para la variante de cáncer de ovario de tipo mucinoso.

En tanto, también se están desarrollando las nanoemulsiones, es decir, dispersiones que constan de dos fases líquidas con un tamaño entre 500 y 50 nanómetros (unidad que equivale a una mil millonésima parte de un metro). Éstas encapsulan al fármaco en el centro de la emulsión, por lo que se hace eficaz la liberación del fármaco en el tejido tumoral a dosis terapéuticas, se evitan efectos citotóxicos, y a su vez se optimiza la dosis del fármaco para prevenir un efecto de resistencia al medicamento.

Otras posibilidades técnicas incluyen el desarrollo de vacunas que contengan antígenos (componentes de las células cancerosas) asociados al tumor, con la finalidad de prevenir o retardar el crecimiento tumoral mediante la inducción de una respuesta inmunológica (con linfocitos T CD4+ y CD8+) en contra de las células cancerosas. En este sentido, las vacunas de **péptidos** han sido las más estudiadas, y se han identificado como potenciales antígenos a los péptidos llamados CEA, NY-ESO, HER-2/neu, y p53 que inducen respuestas duraderas de células T. Otro tipo de vacunas que pretenden la inducción de una respuesta celular T antitumoral son las terapias con **células dendríticas**, las cuales son eficaces para activar una respuesta celular contra el tumor. Asimismo, se explora la administración de agentes que movilicen a las células dendríticas hacia el tumor. Sin embargo, son tecnologías costosas, por lo que sólo pueden constituir una estrategia de tratamiento a mayor plazo. La vacunación dependerá en gran medida de la vía de administración utilizada; la mayor respuesta antitumoral se ha encontrado a través de la vía transdérmica (a través de la piel).

El rápido desarrollo en nanotecnología y nanomateriales (ácido poliláctico, alginato y quitosano) ha facilitado la creación de nanopartículas con propiedades radioterapéuticas (nanopartículas acopladas a radioisótopos). Un radioisótopo es un elemento que

Ciclooxigenasas COX-2

Enzima que metaboliza el compuesto denominado ácido araquidónico, el cual es convertido a diferentes moléculas que regulan las respuestas fisiológicas y patológicas del cuerpo humano, por lo que es el principal blanco terapéutico de medicamentos como la aspirina.

Líneas celulares

Células de un solo tipo, adaptadas para crecer en condiciones de laboratorio de forma continua.

Péptidos

Componentes de las proteínas, las cuales son biomoléculas importantes para el mantenimiento de nuestro organismo.

Células dendríticas

Fundamentales en la regulación de la respuesta inmune. Son las principales células presentadoras antigénicas por su capacidad de capturar, procesar y presentar antígenos de forma óptima a linfocitos T, y generar respuestas inmunes específicas.

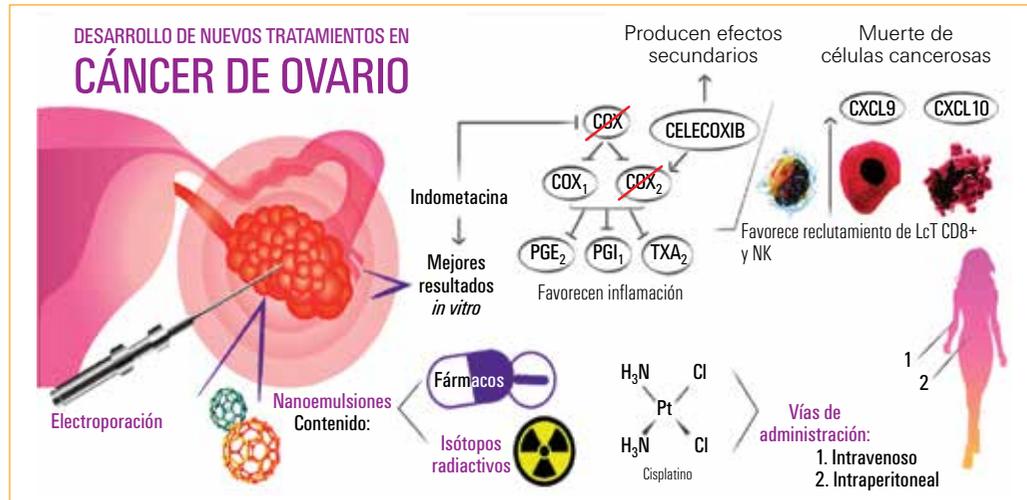


Figura 2. Esquema que resume los tratamientos experimentales con posibilidades de ser aplicados en un futuro (figura original elaborada por el equipo de trabajo del laboratorio de la doctora Patricia Talamás Rohana).

emite radiaciones, las cuales son capaces de destruir a las células cancerosas en sitios específicamente localizados —es decir, en la zona de interés—, lo que provee una alternativa de tratamiento para las metástasis abdominales de cáncer de ovario en etapas avanzadas. La aplicación de isótopos (la radioterapia convencional) provoca una afectación a todo el organismo, en comparación con los radioisótopos acoplados a las nanopartículas, las cuales tienen su mecanismo de acción en el área afectada, y esto resulta en un tratamiento más efectivo y menos invasivo para el paciente.

Conclusión

Actualmente el desarrollo de la investigación orientada en áreas multidisciplinarias que comprenden a la ciencia básica (biología, física y química) para la implementación de nuevos tratamientos en el cáncer de ovario ofrece alternativas terapéuticas

que proveen grandes posibilidades para mejorar la eficacia en la administración de los fármacos convencionales, al tiempo que se reducen la resistencia y los efectos de toxicidad.

Fernando Alfonso Durazo Bustamante

Grupo de Investigación en Cáncer Ginecológico de México, A. C. (GICOM).
fdurazo_md@hotmail.com

Verónica Ivonne Hernández Ramírez

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular, Cinvestav IPN.
arturomvi@hotmail.com

Luis Varela Rodríguez

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular, Cinvestav IPN.
lvarela@cinvestav.mx

Lecturas recomendadas

Becú Villalobos, D. (2014), “Medicina traslacional, ¿moda o necesidad?”, *Medicina*, 74:170-172.
Díaz Rubio, E. (2010), “La investigación traslacional en la oncología clínica: retos y oportunidades”, *Farmacia Hospitalaria*, 34:1-7.
Herrera, L. A. y A. Mohar Betancourt (2009), “La investigación traslacional en cáncer: reto del Instituto Nacional de Cancerología”, *Revista de Investigación Clínica*, 61(6):451-453.

Malvicini, M., G. Puchulo, P. Matar y G. Mazzolini (2010), “Inmunoterapia del cáncer: importancia de controlar la inmunosupresión”, *Medicina*, 70(6):565-570.
Márquez, C. H. (2009), “Futuro de la medicina traslacional en cáncer”, *Cancerología*, 4:7-8.
Rey, R. (2016), “Investigación traslacional en medicina”, *Revista del Hospital de Niños*, 58:142-148.
Valdespino Gómez, V. M. (2010), “La unidad de investigación traslacional como sustento de la medicina actual”, *Cirugía y Cirujanos*, 78(2):195-200.



De actualidad

Comunicaciones libres

In memoriam

Noticias de la AMC