

Inmunología y linfoma. Dos conceptos que siempre estarán unidos

Immunology and lymphoma. Two concepts that will always be united.

Luis Villela,^{1,2} José A Hernández-Hernández,³ Rosa López-Sánchez,³ Vittorio García-Zamudio¹

Desde la historia clínica podemos advertir que la existencia de linfomas está relacionada con aspectos inmunológicos, es decir, un paciente con artritis reumatoide, postrasplantado de órgano sólido con inmunosupresión, paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con administración de medicamentos que bloquean el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Pero no sólo eso, la repetición de un estímulo infeccioso también es capaz de provocar la generación de linfomas y el ejemplo más claro es el linfoma asociado con tejido de mucosas o MALT por sus siglas en inglés; producido por el estímulo directo incesante del *Helicobacter pylori*.

También es muy claro que existe un tipo de inmunidad celular innata ejercida por las células NK (*natural killer*), una subpoblación de linfocitos distintos de los B y T que destruye células infectadas por virus o microorganismos intracelulares mediante mecanismos líticos directos y a través de la secreción de INF- γ . Las células NK no expresan receptores de antígeno y su activación está regulada por la combinación de receptores de la superficie celular que son estimuladores e inhibidores.¹ Estos receptores –receptores tipo inmunoglobulina de las células NK (en inglés, *killer immunoglobulin-like receptor*, KIR)– son un conjunto de proteínas de superficie cuyos ligandos principales son moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (en inglés, *major histocompatibility complex*, MHC), cuya función es el reconocimiento e interacción con moléculas de clase I de MHC, también conocidas como moléculas HLA clase I (por las siglas en inglés de *human leukocyte antigen*).¹ La interacción KIR con sus ligandos HLA resulta en la inhibición o activación de los mecanismos efectores de las células

¹ División de Medicina Interna y servicio de Hematología. Banco de Sangre, Centro Médico Dr. Ignacio Chávez, ISSSTE-SON, Hermosillo, Sonora, México.

² Universidad del Valle de México, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Campus Hermosillo, Hermosillo, Sonora, México.

³ Escuela de Medicina, Tecnológico de Monterrey, Tec Salud, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 19 de marzo 2019

Aceptado: 25 de marzo 2019

Correspondencia

Luis Villela
l.villela@isssteson.gob.mx

Este artículo debe citarse como

Villela L, Hernández-Hernández JA, López-Sánchez R, García-Zamudio V. Inmunología y linfoma. Dos conceptos que siempre estarán unidos. Hematol Méx. 2019 abril-junio;20(2):65-67.

NK sobre una célula blanco, en este caso un linfocito neoplásico. Bajo ciertos estímulos las NK sintetizan una gran variedad de receptores de superficie y sus interacciones son dirigidas de manera preferente, pero no exclusiva, hacia células hematopoyéticas, en particular células dendríticas.²

En 2014, Kahl y colaboradores publicaron los resultados de un estudio fase 3 creado por ECOG-ACRIN en linfomas foliculares (LF) de baja masa tumoral (según los criterios del grupo francés para el estudio de LF-GELF-) con rituximab en monoterapia y posteriormente aleatorizarlo en una rama de observación vs rama de mantenimiento con rituximab cada 3 meses por 2 años (E4402); con la pregunta científica si el mantenimiento con rituximab podría incrementar la supervivencia libre de progresión (SLP), llegando los autores a la conclusión de que no era factible que el mantenimiento incrementara la SLP estadísticamente significativa y por tanto no lo recomendaban.³ En el mes de marzo de este año (2019), Erbe y colaboradores publicaron en la revista *Journal Immunotherapy Cancer* el análisis genético de ciertos receptores KIR en el estudio E4402 del grupo ECOG-ACRIN publicado y mencionado con anterioridad.⁴

Creemos que vale la pena comentarlo en un editorial porque nosotros –los autores– creemos en una medicina personalizada, ya que es importante no sólo para el paciente que reciba una terapia con altas expectativas de respuesta y que incline la balanza hacia un lado más positivo; sino también para proponer terapias donde la institución o el gobierno involucrado puedan invertir dinero de forma más efectiva y al final de cuentas más barata, que se traduzca en ahorros e integración del individuo a la sociedad para continuar siendo productivo a la misma.

Los autores analizaron a 408 pacientes afectos de linfomas foliculares de los que 70.8% tuvo

respuesta con la inducción de monoterapia y se distribuyeron al azar a mantenimiento con rituximab cada tres meses o a observación y la enfermedad se evaluó cada 13 semanas. De los 289 pacientes que tuvieron respuesta, 74% tenía ADN e información clínica evaluable para este estudio (mantenimiento = 79, observación = 80).⁴ El estudio genético de los receptores KIR fue realizado con PCR-*real time* (los ligandos HLA se efectuaron con sondas de secuenciación específica), lo que lo hace ser una prueba accesible en nuestro entender, porque esa plataforma, incluso, puede utilizarse para otras pruebas y no exclusivamente para determinar receptores KIR, lo que la hace atractiva. La pregunta científica que se realizaron Erbe y su grupo fue si existe o no asociación en la respuesta y que ésta se sostenga o mejore en el tiempo dependiendo de la presencia vs ausencia de receptores-KIR/KIR-ligandos. La idea de evaluar estos receptores de células NK se basa en la contribución del efecto antitumor de las células NK sobre la célula neoplásica, en este caso sobre el linfoma folicular, esto originado por la interacción de la citotoxicidad mediada por las células dependientes de anticuerpo, por el rituximab (ADCC de sus siglas en inglés).⁵ La primera observación de Erbe y su grupo fue que la ausencia o presencia de los KIR/ligandos en forma global (mantenimiento + observación) no tuvo asociación con el tiempo de falla al rituximab, duración de la respuesta o disminución del tamaño tumoral, es decir, lo que clínicamente Khal y colaboradores reportaron en un inicio.^{3,4} Sin embargo, cuando se analizó el grupo de linfomas foliculares con KIR-ligando presente vs ausente en los tratados en mantenimiento con rituximab, sí se observó prolongación en la duración de la respuesta y disminución en el tamaño tumoral de los 79 pacientes que conformaron este grupo.⁴

Es claro que estos hallazgos iniciales deben ser comprobados en estudios diseñados para responder la pregunta específica de si la existencia de receptores KIR/ligandos puede ayudar a detectar

grupos que responderán a un tratamiento en mantenimiento. En este estudio, sólo 28% de los pacientes será beneficiado con el mantenimiento, mientras que en 72% no se encontró evidencia, es decir, el número necesario a tratar sería aproximadamente de 15 pacientes para beneficiar a uno.

Creemos que es necesario diseñar un estudio para intentar responder la pregunta de si este biomarcador puede ayudar a seleccionar mejor a nuestros pacientes con linfomas foliculares de baja masa tumoral para ofrecer una terapia de mantenimiento. Creemos que el estudio ayudará a seleccionar terapias con mejor costo-beneficio en nuestros sistemas de salud e instituciones.

REFERENCIAS

1. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;343:108-117.
2. Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. *Nat Rev Immunol* 2005;5:201-214.
3. Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol* 2014;32(28):3096-102.
4. Erbe AK, Wang W, Carmichael L, et al. Follicular lymphoma patients with KIR2DL2 and KIR3DL1 and their ligands (HLA-C1 and HLA-Bw4) show improved outcome when receiving rituximab. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):70. doi: 10.1186/s40425-019-0538-8.
5. Du J, Lopez-Verges S, Pitcher BN, et al. CALGB 150905 (Alliance): rituximab broadens the antilymphoma response by activating unlicensed NK cells. *Cancer Immunol Res* 2014;2(9):878-89.