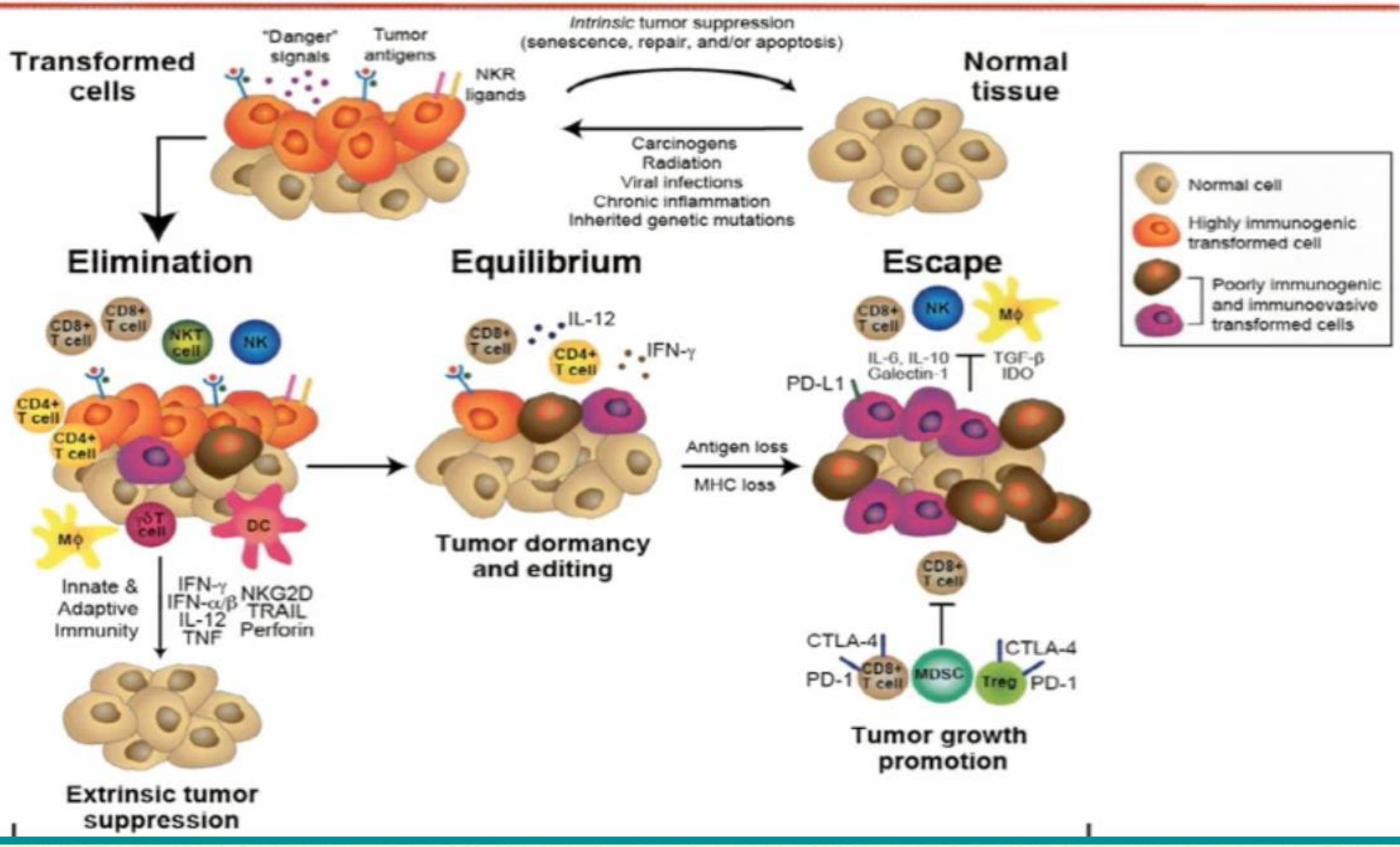
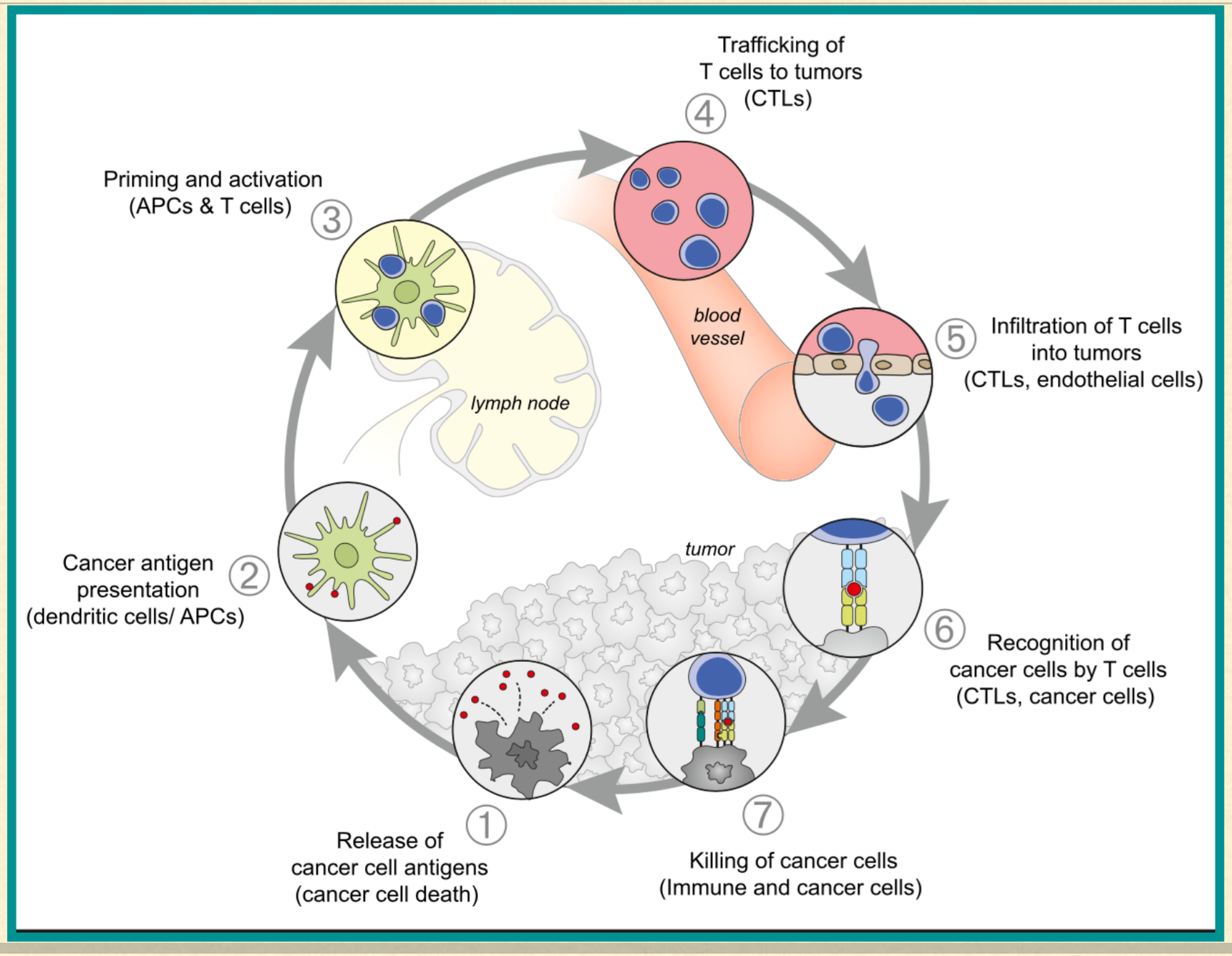
RADIOTERAPIA E INMUNIDAD

Marisa Chust
Servicio de Oncología Radioterápica , IVO.

The 3 Es of Cancer Immunoediting



CICLO INMUNITARIO



RT

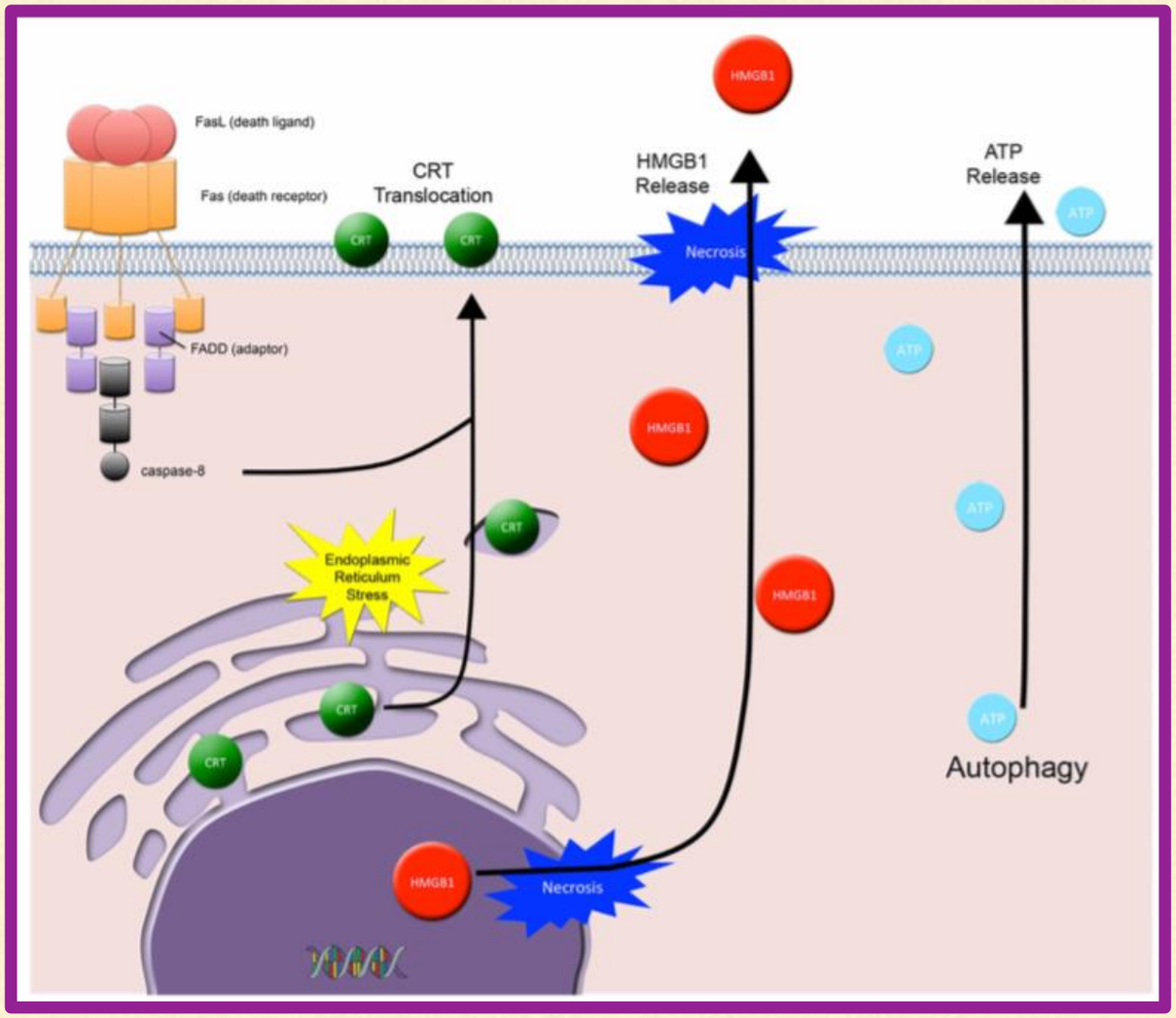
- Modelo radiobiológico:
  - Acción directa sobre elementos atómicos de ácido nucleicos , proteínas, lípidos.
  - Acción indirecta mediada por productos derivados de la exposición a RT como radicales libres.
    - Cascadas que llevan a la reparación del daño o a la muerte celular
  - Diferentes tipos de muerte celular:
    - Apoptosis
    - Necrosis
    - Catástrofe mitótica
    - Autofagia
    - Senescencia
- No explica determinadas observaciones de experimentos in vivo y clínicas, como el efecto abscopal.
- Modelos experimentales se observó que la RT no inducía regresión tumoral en ratones deficientes en linfocitos T pero si en wild type, por lo que se postuló que el sistema inmune juega algún papel en el efecto antitumoral inducido por RT.

RT

- *Formenti y Demaria (2004),* establecieron el primer modelo para explicar el efecto abscopal:
  - Sistema inmunológico intacto
  - El tejido dañado por la irradiación genera fuertes señales de stress :
    - Muerte celular inmunogénica inducida por RT
      - liberación de antígenos de células tumorales irradiadas que son capturadas por células dendríticas, dando lugar a la preparación y activación de linfocitos T capaces de reconocer y destruir a células tumorales tanto a nivel local como a distancia.

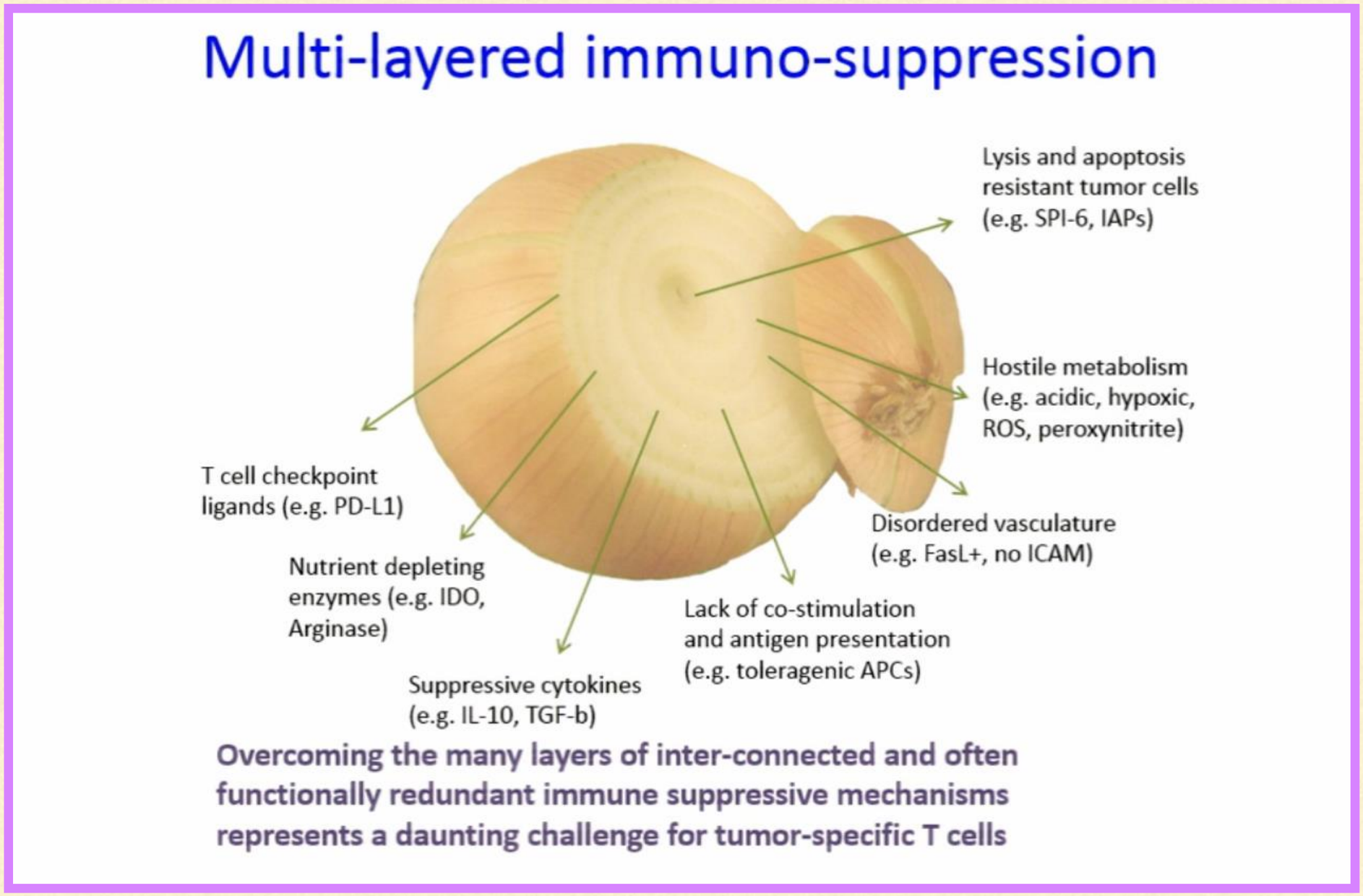
MCI

- 1) Translocación de calreticulina:
  - Señal “eat-me” para las células dendríticas.
    - Presentación de Ag apoptóticos a CD, activando respuesta específica de Linf T
    - Facilita unión MHC-péptidos
- 2) Liberación extracelular de HMGB:
  - Liberada, en fases finales de apoptosis y post muerte celular, al estroma
  - Se une a TLR4 de CD promoviendo la transcripción de genes inflamatorios en células inmunes.



- 3) Liberación extracelular ATP:
  - Activa céls. inmunes via receptor purinérgico P2XR7 de CD:
  - + inflammasome de CD…síntesis de IL-1β, que inicia eventos proinflamatorios:
    - Activación de linfocitos γδ: propiedades de inmunidad innata, con función citolítica de manera independiente a MHC.

RT: MICROAMBIENTE TUMORAL



RT: MICROAMBIENTE TUMORAL

- Aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias:
  - TNF alfa, IL-1 alfa, GM-CSF , IL-6
- Sobreexpresión de “death receptors”:
  - Fas/Fas L, MHC-R, NKG2D
- Aumenta la expresión en superficie de MHC-1 en células tumorales:
  - presentación de antígenos tumorales
- Aumenta expresión VCAM-1 en el endotelio de las vasos tumorales
  - facilita la adhesión de linfocitos y monocitos al endotelio vascular facilitando su translocación a través de los vasos.
- Expresión de RAE-1 en células tumorales , ligando de NKG2D:
  - favorece el reclutamiento de CD8+ y la producción de sinapsis inmunogénicas.
- Inducción de quemoquinas:
  - promueven el reclutamiento de linfocitos CD8 y CD4 Th
- Disminución de la masa tumoral por RT favorece la infiltración peritumoral de célulasT.

ACTIVACIÓN RESPUESTA INMUNE POR IRRADIACIÓN

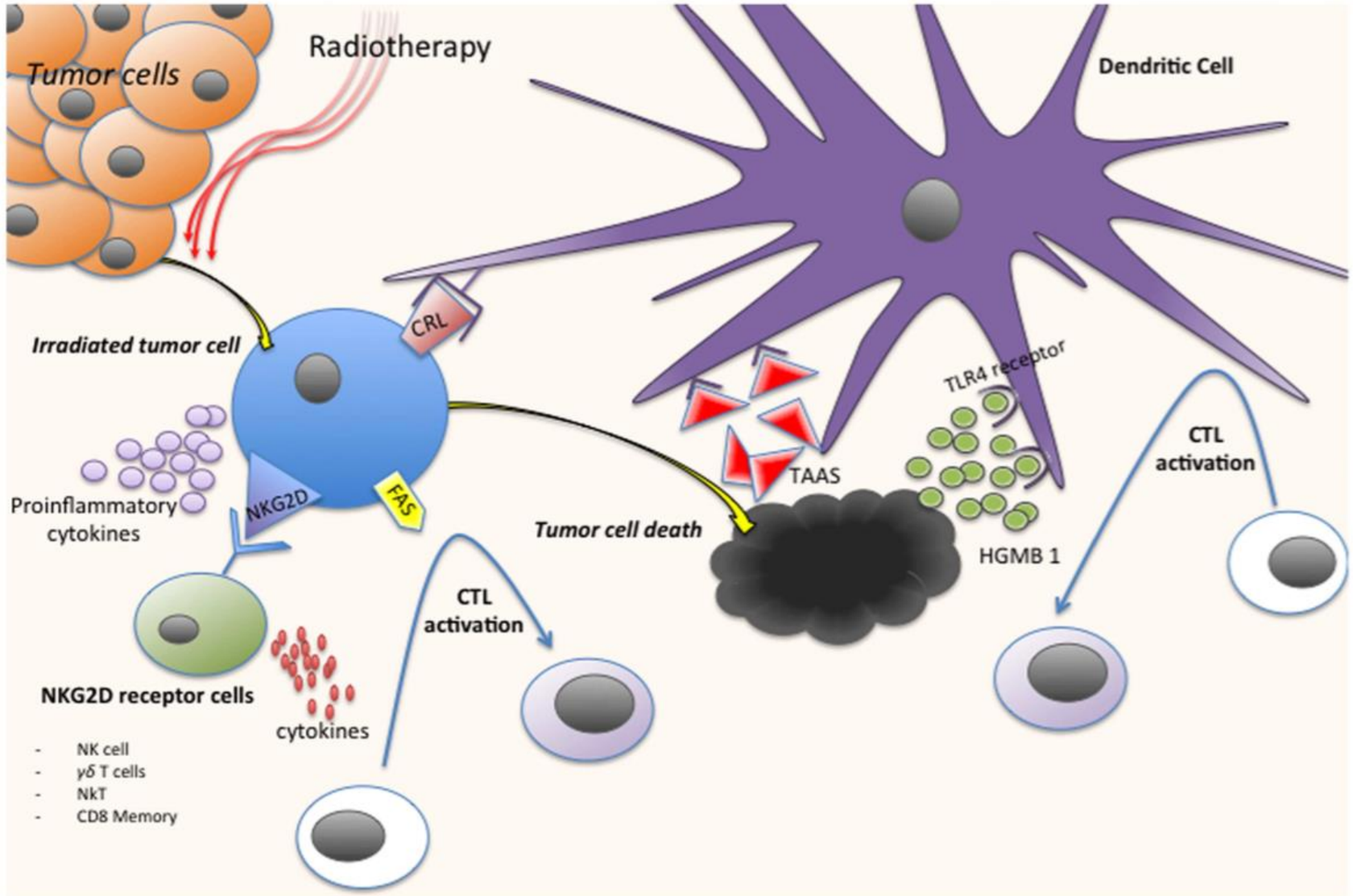


FIGURE 1 | Immune response activation process after tumor cells irradiation. CRL, calreticulin; CTL, cytotoxic cell; TAAS, tumor-associated antigens; HMGB1, high-mobility group box 1.

EFECTO ABSCOPAL

- Regresión del tumor a distancia del lugar irradiado.
  - RT:
    - reconocimiento y destrucción de células tumorales a través de la presentación de antígenos tumorales
      - Tejido irradiado como centro inmunogénico: fuente de identificación de células tumorales.
      - Sistema inmune reconoce céls. tumorales fuera de la zona irradiada
    - “tormenta sistémica de citoquinas”:
      - TNF alfa, IL-4, IL-18, Il-2, GM-CSF
      - INF β
    - Citoquinas inducen efecto inmune antitumoral humoral y como consecuencia respuesta inmune
    - La inoculación de quemoquinas exógenas + RT es capaz de reproducir efecto abscopal

¿PORQUÉ ES INFRECUENTE EL EFECTO ABSCOPAL?

- Eliminación del tumor por células T:
  - 1)extravasación e infiltración del microambiente tumoral
  - 2)retener funciones efectoras
  - 3)formar sinapsis inmunogénicas estables
  - 4)necesario una concentración mínima de células T funcionantes activadas

- Microambiente tumoral es inmunosupresor:
  - citoquinas inmunosupresoras: TGF β
  - receptores de superficie Θ céls T: PD-L1
  - Células mieloides:
    - M2 (+ post muerte celular por RT, expresan citoquinas que promueven el crecimiento tumoral)
    - MDSC
    - CD inmaduras
    - CD4 Tregs (radioresistentes)

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA INMUNE -RT

- 1) Relacionados con el huésped
  - Polimorfismos
    - gen TLR4, reduce la unión a HMGB1, disminuyendo la presentación de DC dependiente de HMGB1.
    - gen P2XRT
  - Estado inmunológico pre-tratamiento.
    - Pacientes con niveles bajos de MDCS en sangre periférica pueden responder mejor a tratamientos con ipilimumab
- 2) Relacionados con el tumor
  - Efecto abscopal descrito en carcinoma de pulmón, linfomas y melanoma
  - Con asociación a inmunoterapia también en mama

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA INMUNE -RT

- 3) Relacionados con el tratamiento
  - Dosis /fraccionamiento
    - Dosis clinicamente relevantes 2-20 Gy pueden tener influencia en los efectos inmunomoduladores producidos por RT:
      - Dosis bajas : proliferación de M1…liberación de TNF que facilita la infiltración por células T mejorando la respuesta local.
      - Sobreexpresión de MHC1: 10-25 Gy.
    - Resultados variables con distintas dosis y fraccionamientos:
      - Anti CTLA-4+ RT:
        - 20 Gy x1
        - 8 Gy x3
        - 6 Gy x 5
        - los tres esquemas pueden inducir respuesta local pero solo los fraccionados puede inducir respuesta local y a distancia :
        - >> 8 Gy x 3.
      - Schaue:
        - Nivel mínimo de dosis de RT para inducir respuesta inmune óptima (efectos inmunoestimuladores >> que inmunosupresores):
        - 7.5 Gy

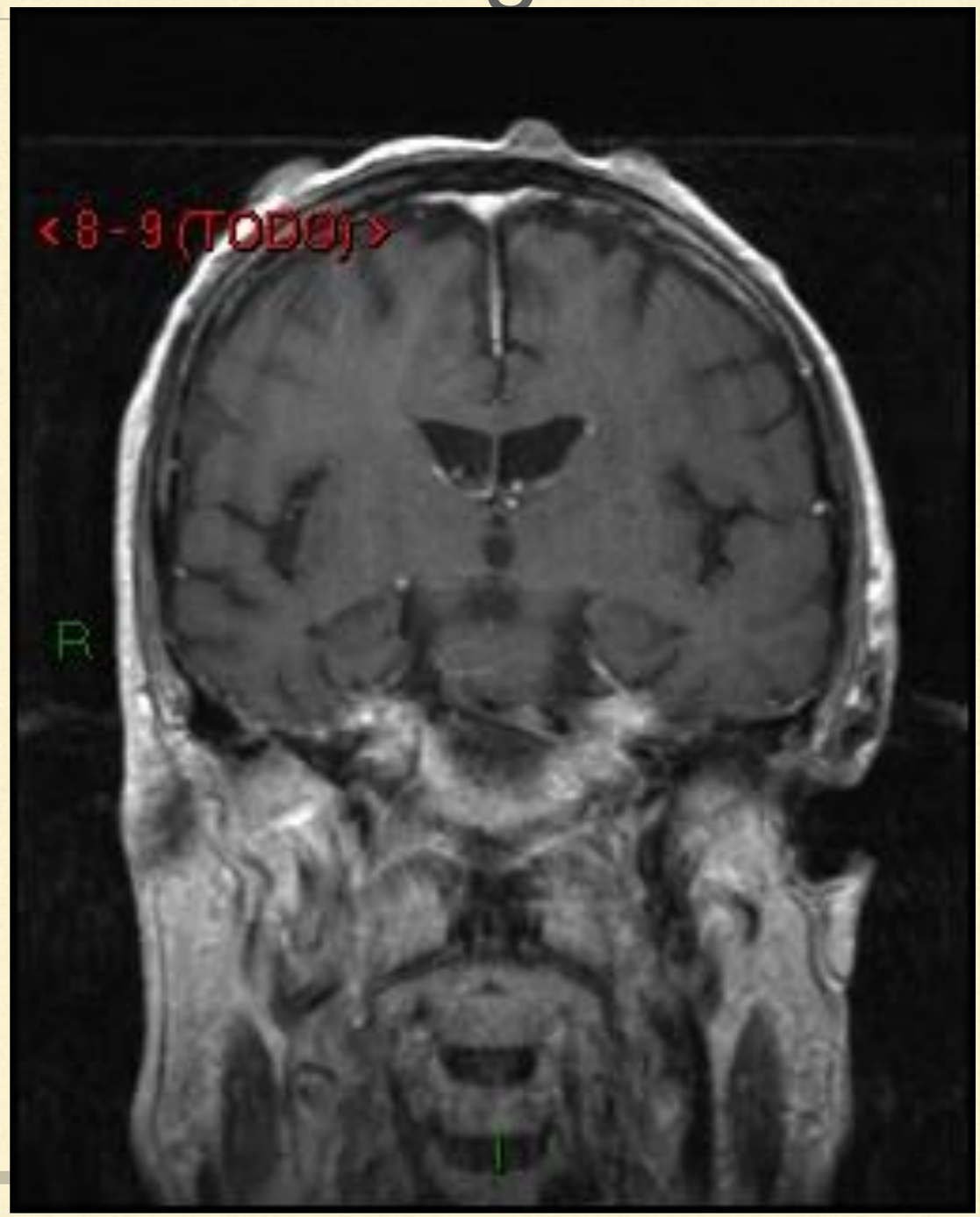
POTENCIACIÓN DE RESPUESTA INMUNE RADIOINDUCIDA

- La asociación de inmunoterápicos puede potenciar el efecto de la RT:
  - 1) Presentación de Antígenos:
    - GM-CSF: factor crecimiento C
    - Inyección intratumoral de CD
    - Agonistas TLR1
    - Terapia génica citotóxica:
    - Vacunas
  - 2) Estimulación de función efectora de linf T citotóxicos:
    - INFα + QT-RT en ca páncreas
    - IL-2 + SBRT en ca renal M1

POTENCIACIÓN DE RESPUESTA INMUNE RADIOINDUCIDA

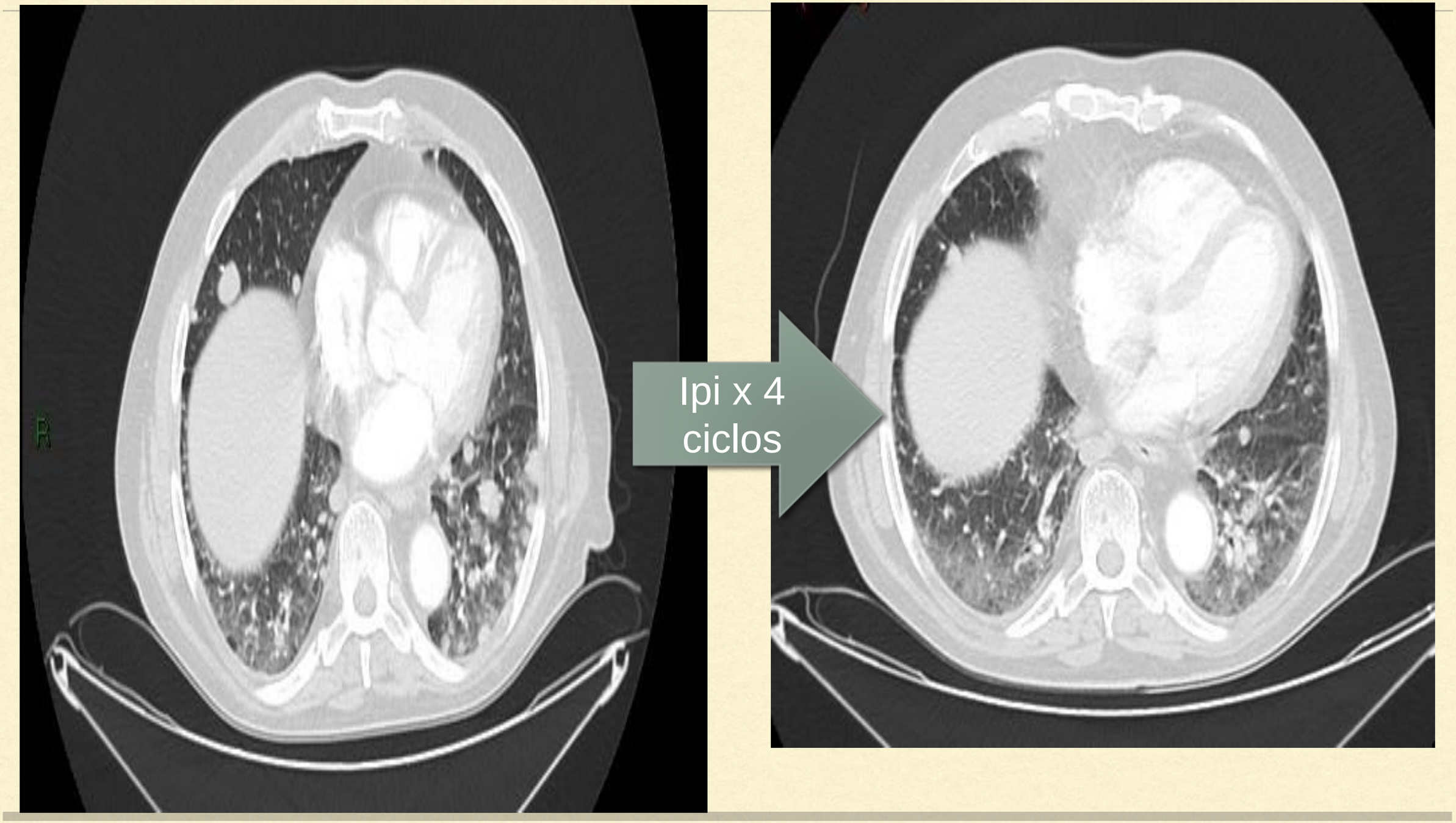
- 3) Potenciación de la co-estimulación de células T:
  - Agonistas receptor OX40 .
- 4) Ɵ checkpoint:
  - Ɵ CTLA-4 + RT efecto abscopal en modelos murinos con RT
  - Ɵ PD1

Varón 87 años. Melanoma metastásico (cutánides, pulmonares y hepáticas) Radioterapia sobre lesión sangrante

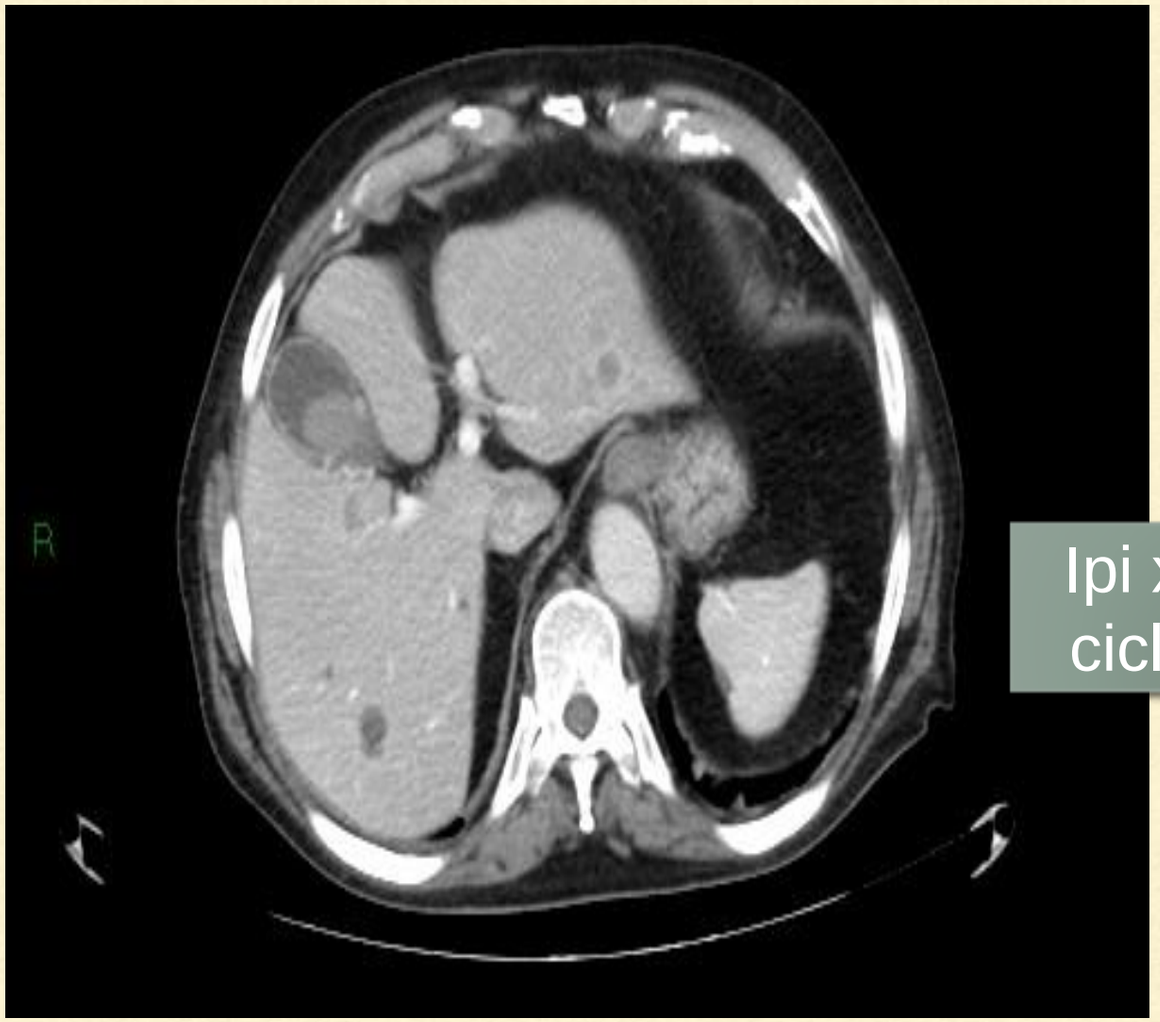


Respuesta a Ipilimumab

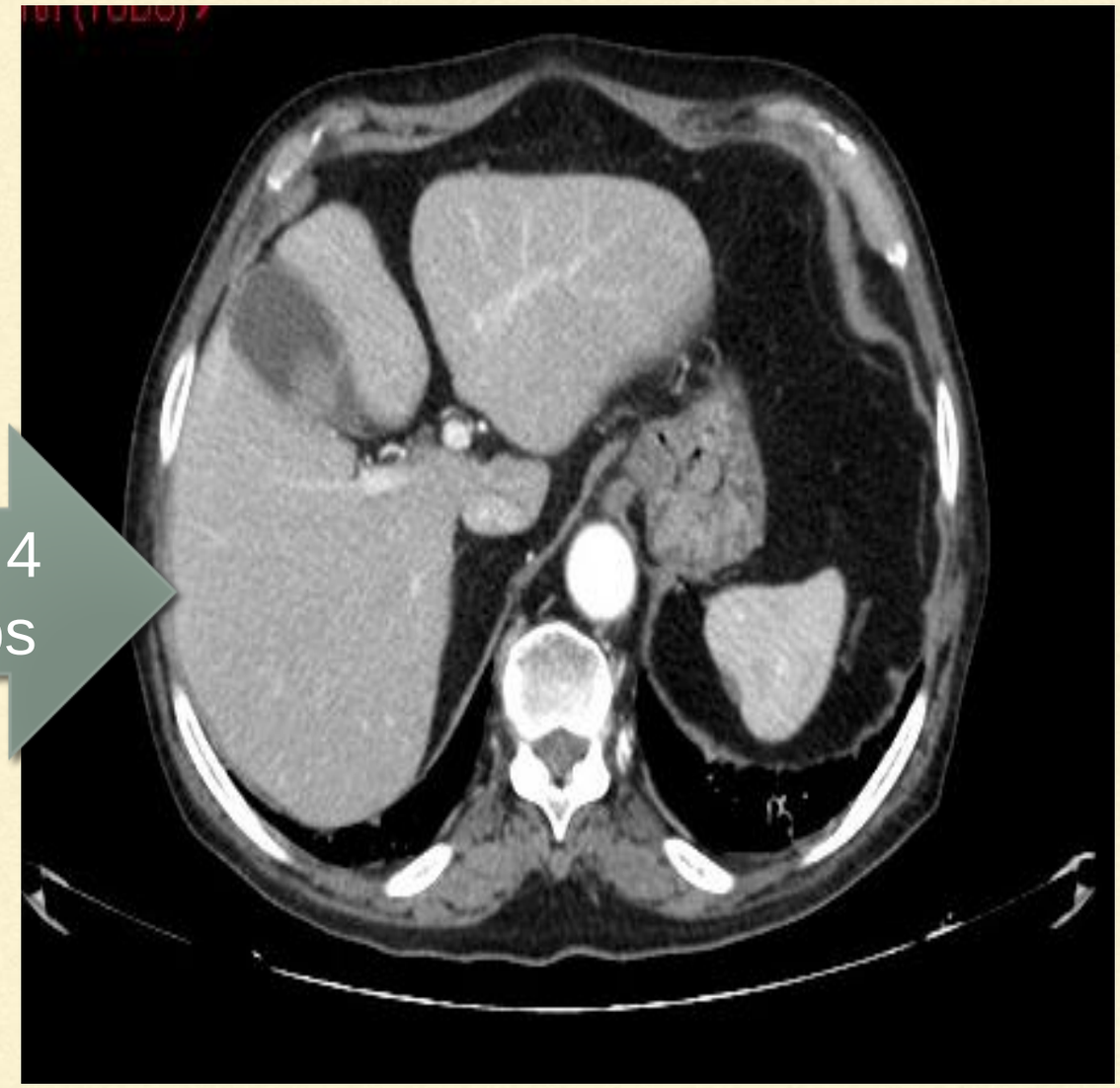
Respuesta tras Ipilimumab



Respuesta tras Ipilimumab



Ipi x 4 ciclos



POTENCIACIÓN DE RESPUESTA INMUNE RADIOINDUCIDA

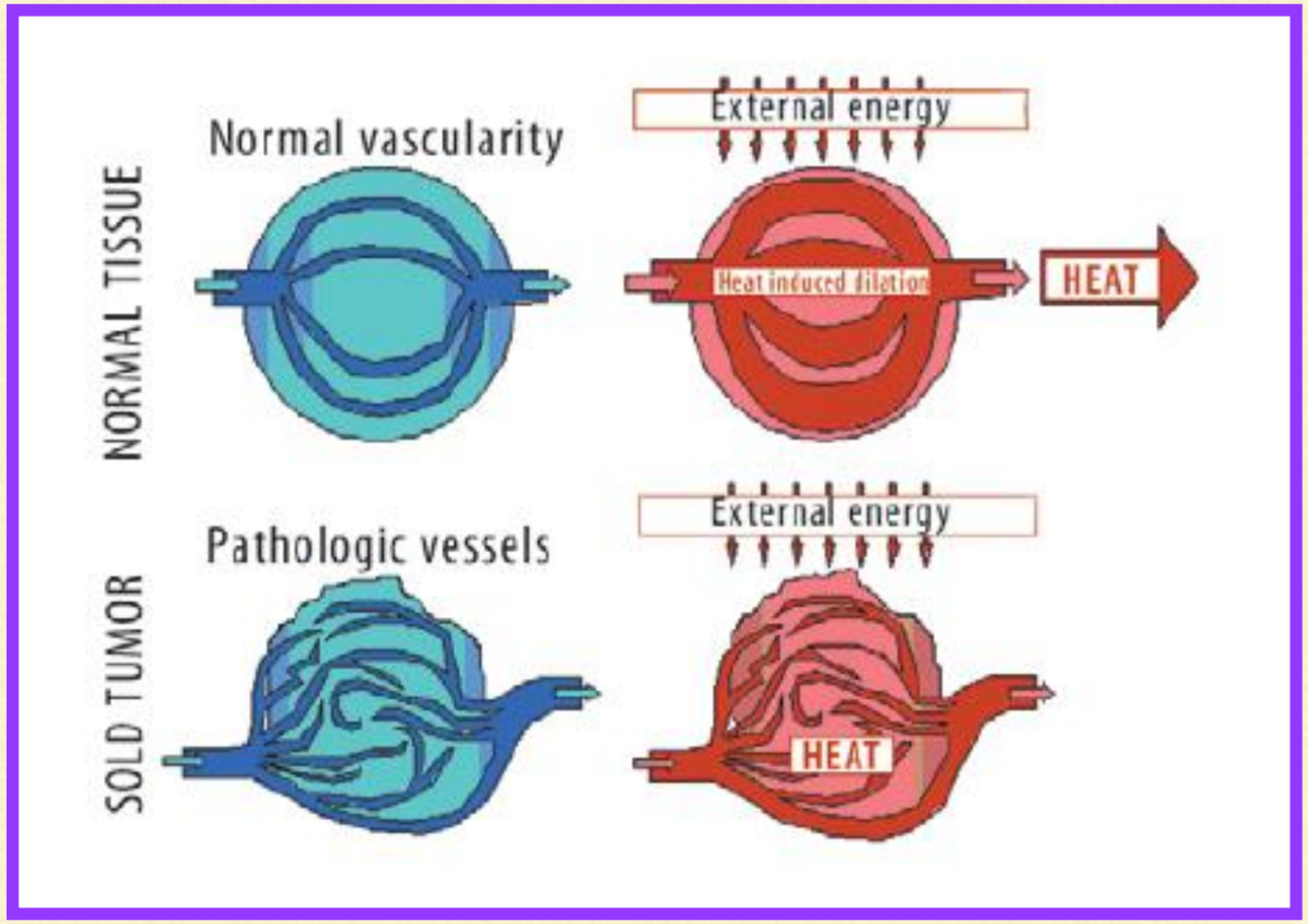
- Optimizar forma de administrar RT:
  - SBRT:
    - Fraccionamientos más efectivos en modelos experimentales:
    - 7-8 Gy / fracción ,hipofraccionado
    - Dosis convencionales de RT pueden aumentar respuesta inmune dependiente de céls. T pero con poca relevancia clínica
    - Mecanismos implicados en la muerte celular por SBRT:
    - Acción directa sobre DNA celular
    - Daño vascular del tumor y estroma:
      - -“muerte secundaria” 2-3 días posterior al tratamiento.
      - -obliteración vasos tumorales es infrecuente < 12 Gy.
    - Liberación masiva de antígenos:
      - -activa respuesta inmune 1-2 semanas post RC:
        - - inhibe la proliferación de células supervivientes , disminuyendo la probabilidad de recidiva o M1.
    - Irradiación de pequeños volúmenes de pulmón inducen expresión de genes relacionados con el desarrollo del órgano y con la respuesta inmune. Este patrón de respuesta también se observa en el tejido pulmonar adyacente no irradiado.

POTENCIACIÓN DE RESPUESTA INMUNE RADIOINDUCIDA

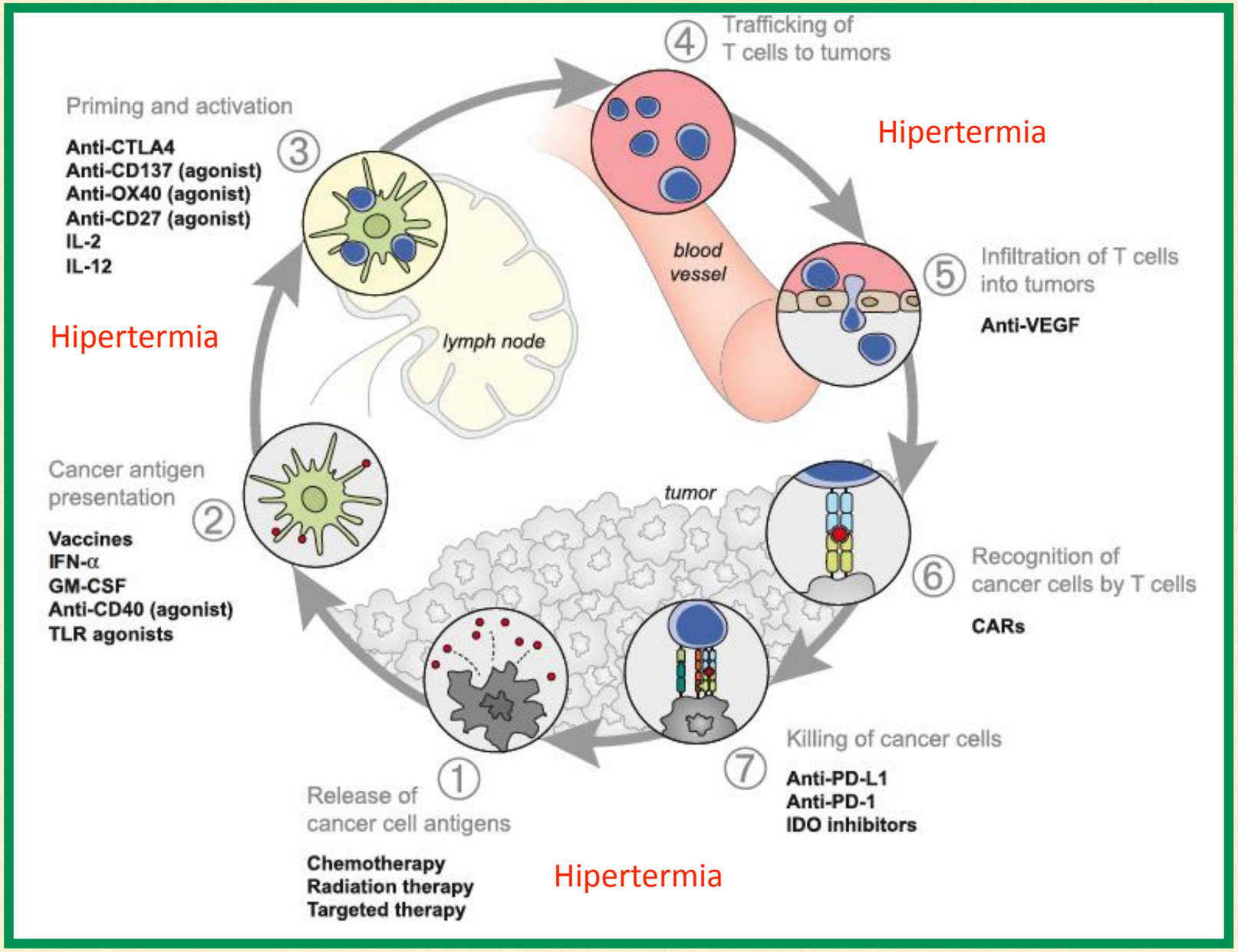
- Hipertermia
  - Elevación artificial y controlada de la temperatura en el interior de un tumor, entre 39-45 °C , sin superar los límites de tolerancia de los tejidos vecinos normales, durante 30-60 min .
  - Temperaturas por encima de 45 son ablativas.
  - Debe administrarse en combinación con RT o QT
    - potencia acción de RT y QT

HIPERTERMIA

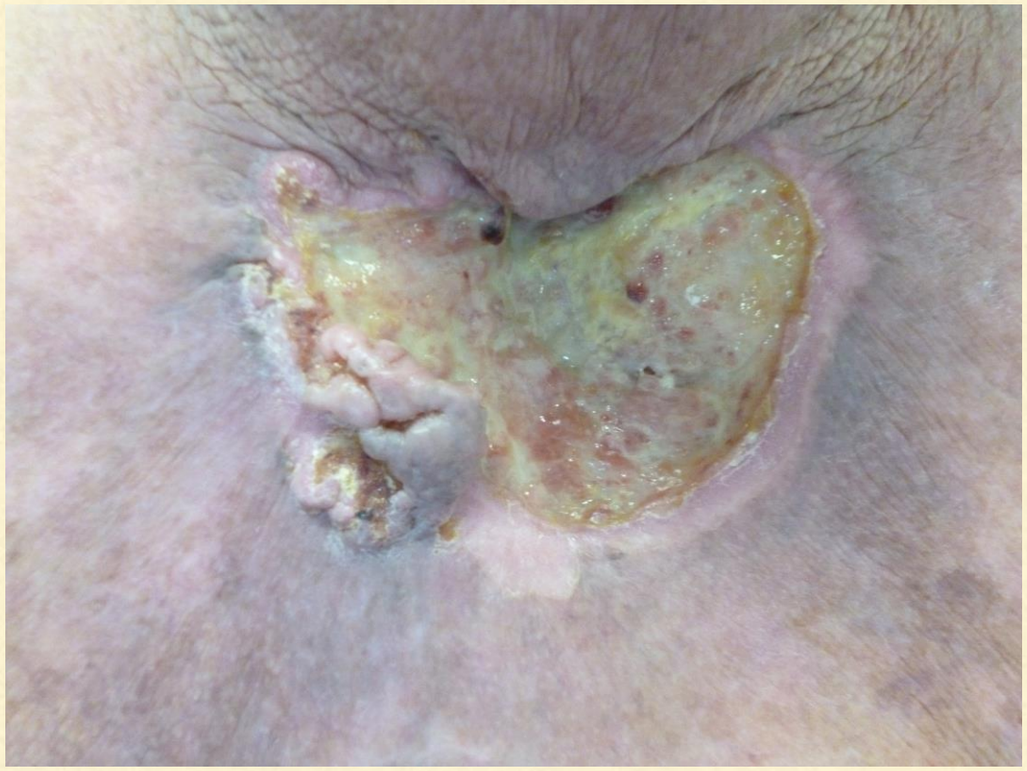
*«La disipación del calor por el flujo sanguíneo en el tumor es **menor** y **más lento** que en el tejido normal por lo que la Temperatura que se alcanza en el tumor es mayor «* (Song CW, 1984)



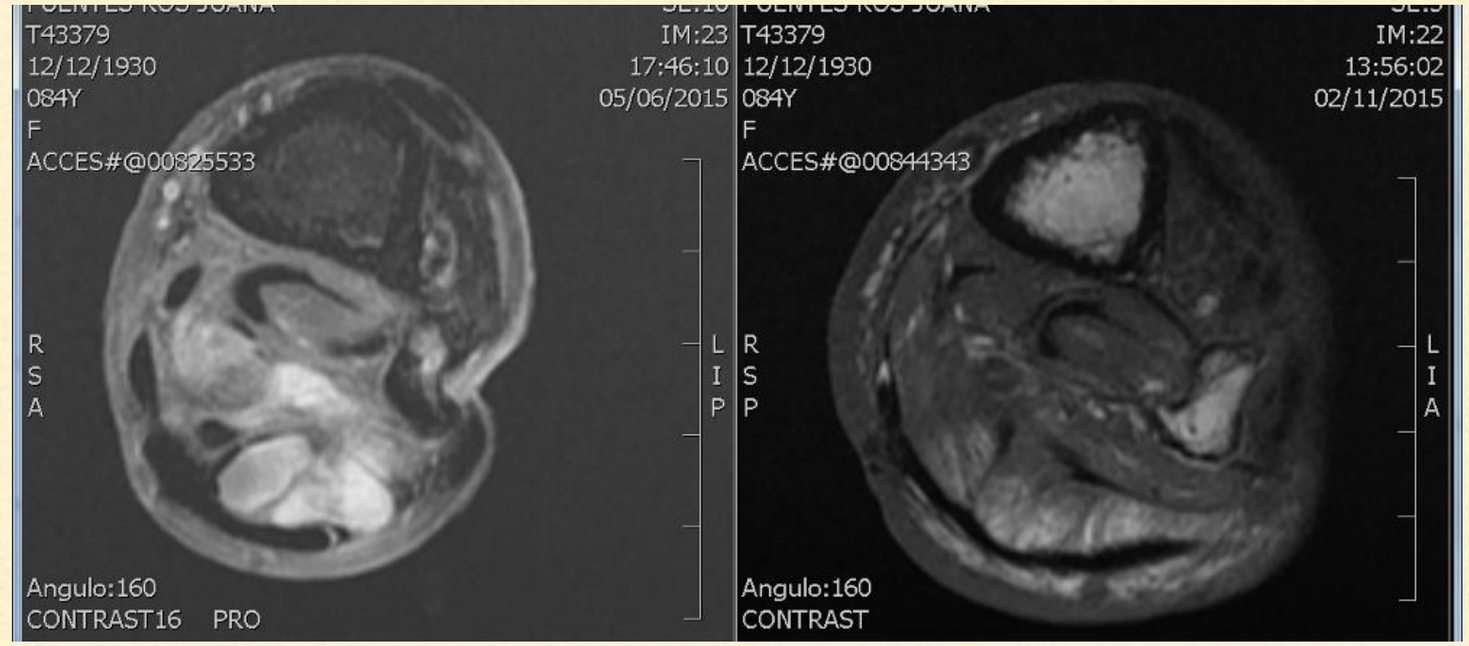
HIPERTERMIA



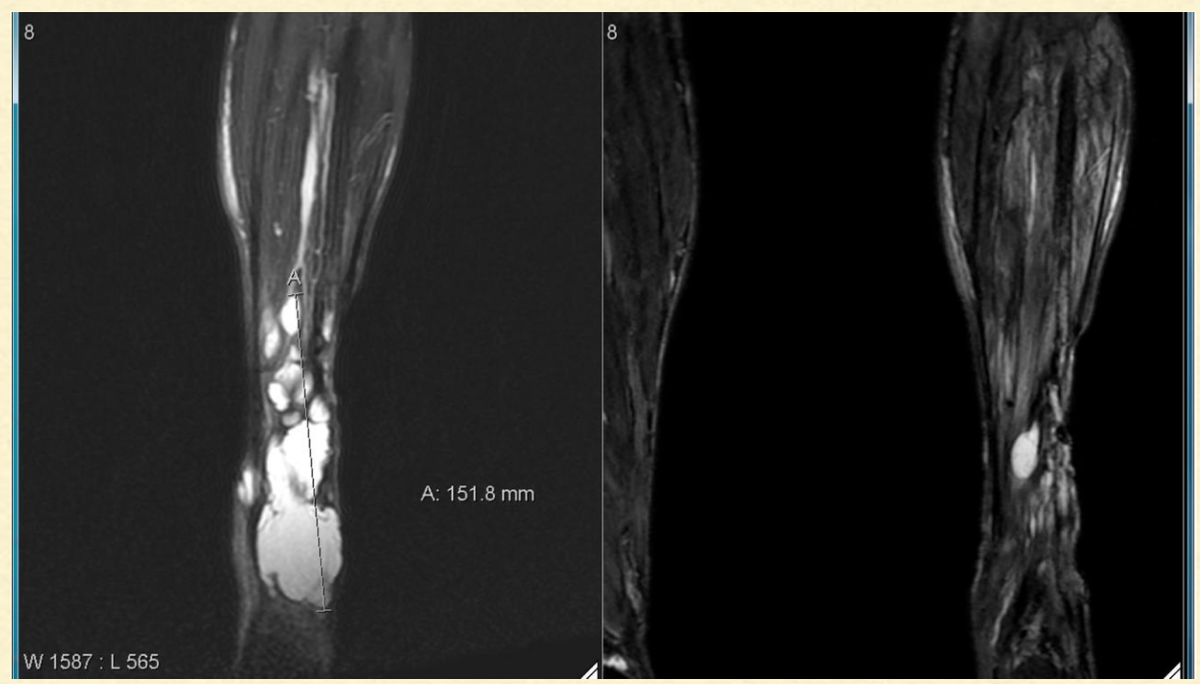
Ca. Epidermoide cutáneo



RT/HpT/QT en recidivas de mama



3 meses después



9 meses después

CONCLUSIONES

- RT induce cambios en el fenotipo de células tumorales y en el microambiente tumoral aumentando su vulnerabilidad frente al sistema inmune.
  - RT puede producir estímulos inmunosupresores.
  - Microambiente tumoral es inmunosupresor
  - El efecto inmunomodulador positivo de la irradiación es generalmente predominante, pero puede ser insuficiente
- Potenciación de respuesta inmune radioinducida:
  - Inmunoterapia
  - Optimización de dosis y fraccionamiento
  - Asociación a hipertermia