

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA. APARTADO 8070.
CIUDAD DE LA HABANA

Inmunología tumoral

Por el Dr.:

PORFIRIO HERNANDEZ*

Hernández, P. *Inmunología tumoral*. Rev Cub Med 20: 3, 1981.

Se señalan los diferentes estudios que han contribuido al desarrollo de la inmunología tumoral. Se destacan los antígenos existentes en la célula neoplásica, fundamentalmente los ubicados en su superficie. Se exponen los distintos mecanismos inmunológicos que actúan en presencia de un tumor, favoreciendo o inhibiendo su crecimiento. Se sintetizan los métodos inmunoterapéuticos más empleados.

La inmunología es una ciencia que se ha desarrollado rápidamente en los últimos años. En la actualidad se amplían los conocimientos en el campo de la inmunología tumoral y se ha logrado un mayor progreso en la aplicación de métodos inmunológicos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neoplásicas.

Un tema ampliamente debatido ha sido la posible existencia de antígenos tumorales.¹ Como dato histórico debe señalarse que ya desde principios de siglo se hacían injertos tumorales en animales, pero los resultados eran confusos, ya que se realizaban en ratones con estructura genética diferente. El tumor transplantado en estos animales era rechazado completamente por los linfocitos. Este rechazo era mucho más rápido si el receptor había sido previamente inmunizado con células tumorales.

Con posterioridad se pudo comprobar que esta acción inmunológica no estaba dirigida contra antígenos tumorales, sino contra los llamados

antígenos del trasplante, presentes tanto en las células normales como neoplásicas.² Los antígenos del trasplante o de histocompatibilidad (AHC) reflejan, por tanto, diferencias genéticas y no diferencias entre el tejido normal y el maligno.

Los estudios avanzaron con la utilización de líneas puras de animales, obtenidos mediante entrecruzamiento múltiple entre sí. Esto proporcionó, por consiguiente, animales con AHC idénticos.

El rechazo del injerto tumoral entre estos animales fue una prueba convincente de la existencia de antígenos asociados al tumor (AAT) diferentes a los AHC.

En 1943, *Gross* y más tarde *Foley*, observaron que mediante la utilización de líneas puras era posible la inmunización de ratones con células de algunos tumores, de modo tal que posteriormente estos animales quedaban con la capacidad de rechazar un injerto de las mismas células neoplásicas, lo cual no ocurría en el grupo control de ratones no inmunizados.³ En las experiencias de *Foley*

*Especialista de I grado en medicina interna. Servicios de Clínica de Adultos.

se usaron tumores provocados por el metilcolantreno. Pudo comprobarse que el trasplante tumoral seguido de su resección, aumentaba la resistencia del animal ante un segundo injerto del mismo tumor.

En 1957, *Prehn y Main* demostraron que el ratón que rechazaba la implantación de un tumor procedente de un animal isogénico, aceptaba sin dificultad en forma permanente un injerto de piel obtenida del mismo animal donante del tumor. Estos resultados señalaron en forma indudable la existencia de AAT, que habían surgido en el proceso de transformación maligna de una célula normal. Sin embargo, aún quedaba la duda de que el rechazo fuese secundario a la persistencia de diferencias genéticas mínimas entre los animales. La comprobación de que los ratones en los cuales se produjo originalmente el tumor, podían ser inmunizados contra las células malignas de su propia neoplasia, eliminó la sospecha de que el rechazo tumoral fuera debido a los AHC.¹ En un determinado momento, cualquier célula puede encontrar los estímulos y las condiciones necesarias para malignizarse. Esto puede ocurrir en forma espontánea o se puede provocar experimentalmente. En el proceso de malignización se pierden antígenos, pero también se forman nuevos determinantes antigénicos que el sistema inmune puede reconocer como ajenos al organismo y contra los cuales emite una respuesta, tanto humoral como celular.

Thomas en 1958 y después *Burnet* en 1970, desarrollaron la hipótesis de la "vigilancia inmunológica".^{1,3,5} Por medio de ella plantearon que la respuesta del sistema inmune contra la neoplasia constituye un mecanismo de vigilancia que protege normalmente al organismo contra el cáncer. Se plantea que las células malignas se están produciendo constantemente en todos los individuos, pero son reconocidas inmediatamente como elementos extraños, y eliminadas mediante mecanismos inmunológicos.

Esta hipótesis es apoyada por varias evidencias. En los pacientes inmunodeficientes e inmunosuprimidos se ha en-

contrado una mayor incidencia de neoplasias y los ratones "desnudos" (congénitamente atímicos y por tanto sin linfocitos T) aceptan los trasplantes tumorales que normalmente son rechazados por ratones con una función tímica normal.^{1,3,5}

Sin embargo, también existen algunos datos en contra de esta concepción. Un estudio realizado en más de 10000 ratones "desnudos" reveló que ninguno de ellos tenía tumores espontáneos, lo que para algunos autores significó el final de la hipótesis de *Burnet*.

Los ratones "desnudos" pueden recibir injertos de células tumorales, pero la neoplasia injertada se comporta como un nódulo benigno, pues se desarrolla en forma localizada y ocasiona metástasis sólo en muy raras oportunidades.

Otros autores han manifestado que los argumentos mencionados no invalidan las pruebas existentes a favor del sistema de inmunovigilancia, con la intervención destacada de los linfocitos T, y mantienen su apoyo a esta discutida hipótesis.

Todo esto ha conducido a la búsqueda de una explicación para esos hechos discordantes. Existe el criterio de que en la defensa del organismo contra la neoplasia, además del sistema inmune, interviene un complejo defensivo constituido por diferentes mecanismos que participan también en la lucha contra la célula maligna.

Antígenos de la célula tumoral

En la superficie de las células normales se encuentran los AHC. Recientemente se ha comprobado que existen también otros antígenos llamados fetales o embrionarios por hallarse en los tejidos durante este período del desarrollo.^{1,7,8} En la célula tumoral se encuentran además de los antígenos normales, los AAT (figura 1). Estos pueden ser distinguidos de acuerdo con su localización en internos (nucleares y cito-plasmáticos) y superficiales (ubicados en la membrana celular).⁹ En el suero pueden aparecer los antígenos solubles, producto generalmente de su desprendimiento de la membrana celular (figura 2).

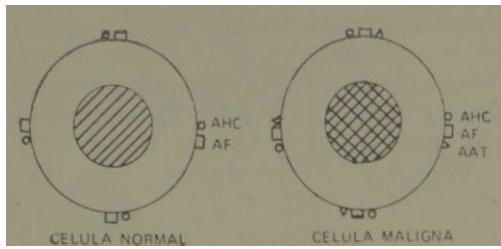


Figura 1. Antígenos existentes en las células normales y malignas. AHC, antígenos de histocompatibilidad. AAT, antígenos asociados al tumor. AF, antígenos fetales.

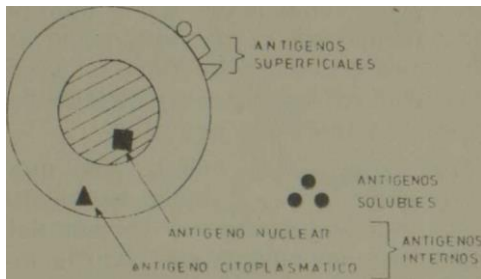


Figura 2. Localización de los antígenos asociados al tumor en relación con las estructuras celulares.

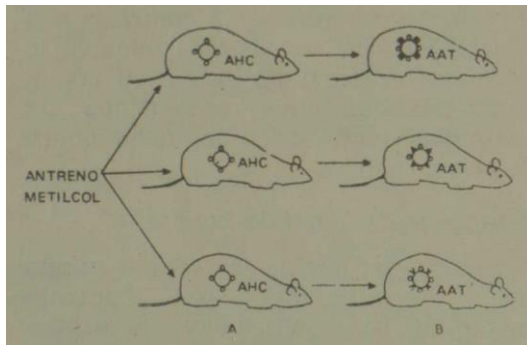


Figura 3. Acción del metilcolantreno sobre ratones isogénicos (A). Producción de antígenos tumorales diferentes en cada animal (B). AHC, antígenos de histocompatibilidad. AAT, antígenos asociados al tumor.

M E T I L C O L A N T R E N O

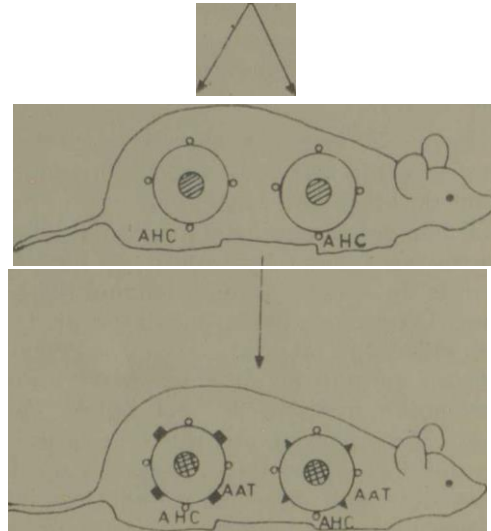


Figura 4. Acción del metilcolantreno con producción de células malignas en dos sitios diferentes de un mismo animal. AHC, antígenos de histocompatibilidad. AAT, antígenos asociados al tumor.

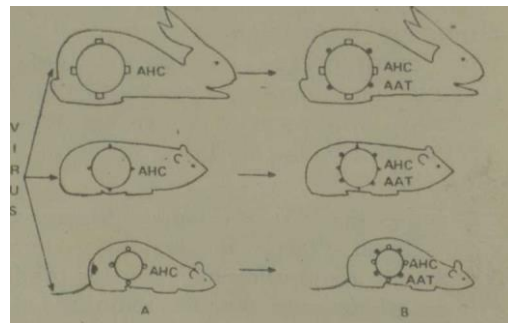


Figura 5. Intervención de un mismo virus oncogénico sobre distintos tipos de animales con antígenos de histocompatibilidad (AHC) diferentes (A). Producción de células neoplásicas con antígenos asociados al tumor (AAT) similares en todos los animales.

Los AAT superficiales se comportan en forma diferente según sean inducidos por agentes químicos o virales.

Cuando los tumores son provocados por un carcinógeno químico como el metilcolantreno, se observa que los antígenos tumorales que se obtienen son completamente diferentes en el tumor de cada animal, aunque éstos sean genéticamente idénticos.' Por este motivo se les ha clasificado como antígenos "privados" (figura 3). Esta particularidad se observa también cuando con un solo agente químico se induce un tumor en dos sitios diferentes de un mismo animal (figura 4). En todos estos casos, cada tumor conserva la identidad de los AHC, pero presenta AAT totalmente diferentes. Por tanto, el nombre de antígenos "privados" parece perfectamente justificado. También se ha señalado la existencia de algunos antígenos que provocan reacción cruzada en los diferentes tumores producidos por un mismo carcinógeno.'

Por el contrario, en las neoplasias inducidas por virus en diferentes animales o especies, los AAT son exactamente iguales en todos los tumores provocados por un mismo virus (figura 5).

Los antígenos fetales o embrionarios normalmente se encuentran presentes en los tejidos fetales y neonatales, pero poco después del nacimiento desaparecen de la circulación. Estos antígenos se han identificado en algunos tumores, lo que se considera corresponde a una "desrepresión" de los mismos producto del fenómeno neoplásico. Estos antígenos se caracterizan porque su unión a la superficie de la membrana celular es muy débil, lo que hace que se desprendan fácilmente de la misma. Por este motivo pueden encontrarse en grandes cantidades en el suero. Los más estudiados han sido la alfa-feto-proteína (AFP) y los antígenos carcino-embrionarios (ACE).

La AFP es una alfa-globulina embrionaria que se determina séricamente en la mayoría de los casos con hepatoma

y en algunos pacientes con carcinomas embrionarios. Puede observarse también en otros procesos hepáticos benignos como cirrosis, hepatitis y abscesos hepáticos aniéblanos.¹³

Los ACE es posible hallarlos en los adenocarcinomas del tubo digestivo, particularmente en el carcinoma del colon. No se encuentran en el colon normal, pero sí en el intestino, hígado y páncreas fetal. Los ACE son útiles para el seguimiento de los casos tratados, puesto que si su concentración no disminuye después de la eliminación del tumor primario, esto plantea la existencia de una metástasis. Asimismo, su elevación después de haber disminuido como consecuencia de un tratamiento adecuado, señala una metástasis o una recidiva.¹⁷

Otros antígenos embrionarios menos investigados son la beta-fetoproteína, la gamma-feto-proteína, el antígeno glial oncofetal, los antígenos fetales del carcinoma pancreático y los antígenos oncofetales universales.

La estructura antigénica de las neoplasias humanas es aún muy poco conocida. Sin embargo, se considera que muchos tumores humanos poseen AAT individuales, en este sentido, semejante a los antígenos "privados" inducidos en los animales- No obstante, se conocen algunas enfermedades donde existen AAT comunes para el mismo tipo de tumor. Entre éstos se señala el linfoma de Burkitt, el melanoma maligno y el sarcoma osteogénico. También se han comunicado los antígenos asociados con las leucemias agudas del humano.⁹⁻¹²

Sistema Inmune

En los vertebrados la respuesta inmune es el resultado de una interacción eficiente del antígeno, los linfocitos y el macrófago. Desde hace tiempo se ha emitido el concepto de la existencia de una célula precursora común para todas las células sanguíneas con inclusión de los linfocitos. Estos se diferencian evolutivamente en linfocitos T y B. Entre ambos se establece una cooperación estrecha, en la que al menos intervienen

dos tipos de células T: las supresoras y las auxiliares. Se ha indicado que junto con los linfocitos T citotóxicos y los macrófagos, existe otra célula que interviene en los fenómenos de citotoxicidad. Esta se ha llamado célula destructora o célula K (del inglés *killer cell*). Estas células K se han identificado con las denominadas células "nulas".

Después de la comprobación de que la célula tumoral posee AAT, capaces de servir de estímulo para los mecanismos inmunológicos, se ha planteado que entre el tumor y el organismo se establece un balance inmunitario que puede actuar por dos vías: una con actividad antineoplásica que favorece la destrucción de las células tumorales y la otra con capacidad proneoplásica, ya que coopera en el crecimiento del tumor.

Mecanismos inmunológicos que favorecen la destrucción de las células cancerosas

La mayoría de los AAT pueden estimular tanto la inmunidad humoral como celular (figura 6). La capacidad de estos antígenos para favorecer la destrucción de la neoplasia mediante los mecanismos inmunológicos, se ha relacionado con su localización en la célula. Se plantea que el estímulo máximo es ofrecido por aquellos antígenos que se encuentran firmemente unidos a la membrana celular y que proyectan parte de su molécula fuera de la superficie de la célula.

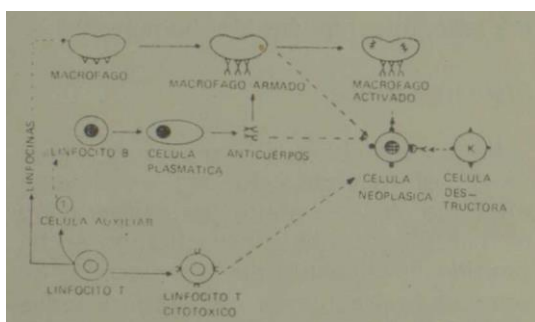


Figura 6. Participación del sistema inmune contra la célula neoplásica. Las líneas discontinuas señalan las células sobre las que se ejerce la actividad electora.

la.¹ Entre los AAT y los AHC, se ha encontrado una relación inversa, ya que las células con una concentración alta de AAT tienen pocos de histocompatibilidad y viceversa.¹ La capacidad de movilización antigénica en la superficie celular puede provocar una disminución de la antigénicidad, lo que ha sido catalogado como "modulación antigénica".

Cuando los AAT estimulan a los linfocitos B, éstos responden con la producción de anticuerpos. Los mismos pueden actuar individualmente o bien favoreciendo la acción de otras células a través de un mecanismo de citotoxicidad mediada por los anticuerpos. Sin embargo, hay evidencias de que en algunos casos la respuesta de la inmunidad humoral puede ser perjudicial, ya que es capaz de bloquear la acción antitumoral de la vía celular y de actuar como un factor facilitador del desarrollo neoplásico.

Actualmente se considera que la inmunidad mediada por células es el elemento inmunológico más importante en la destrucción del cáncer (figura 7). Cuando los linfocitos T identifican a los AAT como sustancias extrañas, dan lugar a la formación de células T efectoras con capacidad citotóxica directa, pero también establecen una cooperación con los linfocitos T auxiliares y pueden liberar además factores humorales llamados linfocinas, capaces de estimular la actividad citotóxica de otras células, en particular el macrófago.¹¹ Los otros elementos efectores que intervienen en la lucha antineoplásica son la célula destructora (K) y el macrófago. Estas, a diferencia del linfocito T, actúan fundamentalmente por una citotoxicidad mediada por anticuerpos.¹¹

Los macrófagos pueden unirse a anticuerpos dirigidos contra el tumor. En esta forma se transforman en macrófagos "armados", dotados de capacidad citotóxica contra las células que presentan el antígeno para el cual es específico el anticuerpo que "arma" al macrófago.

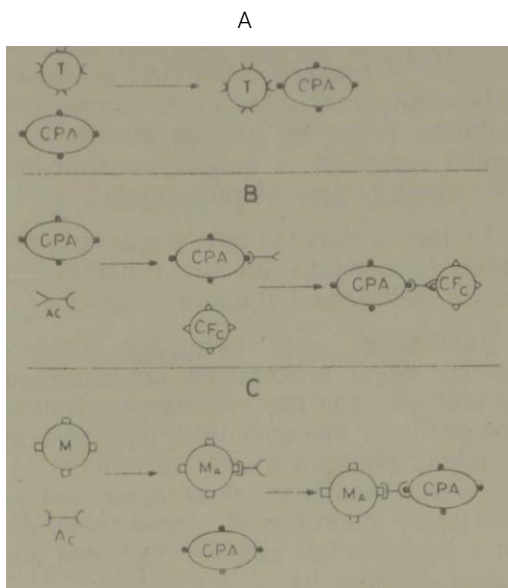


Figura 7. Inmunidad mediada por células. (A) citotoxicidad ejecutada por linfocitos T. (B) acción de las células destructoras (C) actividad del macrófago. CPA, célula con antígenos tumorales CFc, células destructoras con receptores para el segmento Fe de la IgG. M, macrófago. MA, Macrófago armado.

Estos macrófagos "armados" después de interactuar con la célula tumoral específica, adquieren la capacidad inespecífica de destruir a otras células neoplásicas con diferentes componentes antígenicos. En estas condiciones reciben el nombre de macrófagos "activados". Las células K se definen fundamentalmente por su capacidad de destruir a las células receptoras que se encuentran recubiertas de anticuerpos dirigidos contra los antígenos de su superficie. La citotoxicidad de las células K es inducida por anticuerpos IgG y exige que el fragmento Fe de los mismos esté intacto."

La naturaleza de estas células es muy discutida. En realidad la propiedad citotóxica de las células K es compartida por diferentes células que poseen receptores para la porción Fe de la IgG. Sin embargo, existe el criterio de usar el término de célula K exclusivamente para designar a las células nulas provias

tas de citotoxicidad dependientes de anticuerpos.⁹

Existen otras células con capacidad de destrucción de las células tumorales sin necesidad de una sensibilización anterior. De acuerdo con esta propiedad se les ha llamado destructoras naturales o células NK (del inglés natural killer cells). El origen de las mismas se encuentra en discusión. En fecha reciente, se ha señalado que el interferon interviene en el proceso de activación de estas células.

Mecanismos inmunológicos que favorecen el crecimiento tumoral

A pesar de la integridad y competencia del sistema inmune, el tumor puede desarrollarse y metastaziar. Este problema fundamental en la inmunología tumoral, ha tratado de explicarse en varias formas. Se ha planteado el fenómeno de la modulación antigénica. Después que los antígenos se ponen en contacto con los anticuerpos, pueden migrar hacia la profundidad de la membrana celular con pérdida de la capacidad antigénica por parte de la célula. Estos complejos antígeno-anticuerpos pueden posteriormente sufrir un proceso de pinocitosis."

Se ha demostrado que numerosas células tumorales se encuentran revestidas de sialoglicoproteínas que las protegen contra la acción de los mecanismos inmunológicos. Estas proteínas pueden actuar enmascarando a los determinantes antigénicos, produciendo modificaciones alostéricas de los mismos o provocando la repulsión electrostática de los linfocitos cargados negativamente, al proporcionarle a la superficie de la célula tumoral una carga intensamente negativa. El ácido siálico de las sialoglicoproteínas parece ser el elemento responsable de esta acción protectora.¹⁰

Recientemente se ha señalado en el suero de los pacientes con cáncer la existencia de factores que bloquean los mecanismos inmunológicos. Estos han recibido el nombre genérico de factores bloqueadores.

Se plantea que cuanto mayor sea el número de antígenos expuestos en la superficie de la célula tumoral, mayor es la actividad inmunológica contra ellos. Esto puede relacionarse con la densidad antigénica de la membrana, la velocidad de recambio de los antígenos, la consistencia de su unión a la superficie celular y por consiguiente de la cantidad de antígenos solubles.

El fenómeno de protección del tumor contra la destrucción inmune, se ha denominado facilitación inmunológica. Los mecanismos por los cuales los factores bloqueadores favorecen la facilitación son múltiples. La citotoxicidad directa mediada por el linfocito T depende de la existencia en su superficie de receptores con especificidad para los AAT. Los antígenos que recubren a la célula tumoral están sometidos a un proceso de producción y recambio. Además, pueden desprenderse más fácilmente de la célula si su unión a la misma es muy débil. Los antígenos solubles, antígenos libres que pasan a la circulación, se adhieren al receptor de la membrana del linfocito T citotóxico y bloquean estos sitios, inactivando el linfocito que en esta forma no puede ya actuar sobre la célula tumoral. Estos receptores linfocitarios también pueden ser bloqueados por anticuerpos dirigidos selectivamente contra los mismos o bien por elementos que los recubran inespecíficamente. Es posible que los anticuerpos formados, en lugar de actuar sobre los

receptores linfocitarios, se dirijan exclusivamente contra los AAT. En esta situación, al recubrir a los AAT protegen a la célula cancerosa de la acción del linfocito T; por la función que desempeñan todos estos anticuerpos pueden catalogarse como bloqueadores.

La facilitación también puede ser secundaria a una disminución o disfunción de los linfocitos T (cuadro I).

Fenómenos muy parecidos pueden ocurrir en el proceso de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos. En estos casos el mecanismo difiere en que la célula efectora ejerce su función citotóxica, no en forma directa, sino a través de su unión con el segmento Fe de un anticuerpo IgG con especificidad anti-AAT (cuadro II).

Los antígenos solubles al formar inmunocomplejos circulantes con los anticuerpos anti-AAT pueden bloquear los receptores Fe de las células efectoras. Estos receptores pueden ser también ocupados por otros tipos de inmunocomplejos o bien por factores desconocidos. También puede haber una disminución de las células efectoras.

Otra posibilidad es que no se produzca la síntesis de los anticuerpos contra los AAT por inhibición de los linfocitos B. Este fenómeno puede ocurrir secundariamente a la acción de los antígenos solubles o por anticuerpos dirigidos contra la porción Fab de los anticuerpos an-

CUADRO I
INHIBICION DE LA CITOTOXICIDAD MEDIADA POR LINFOCITOS T

Linfocito T con receptores para AAT	Célula tumoral con AAT expuestos en su superficie	Reacción de citotoxicidad
Normal	Presente	Positiva Ausente o
Ausente o disminuido	Presente	disminuida
Con los receptores para AAT bloqueados por AAT solubles	Presente	Bloqueada
Con los receptores para AAT bloqueados por anticuerpos contra estos receptores	Presente	Bloqueada
Normal	Con AAT recubiertos por anticuerpos bloqueadores con especificidad para estos antígenos	

CUADRO II
INHIBICION DE LA CITOTOXIDAD CELULAR MEDIADA POR ANTICUERPOS

Célula efectora	Linfocito B	Anticuerpos IgG con especificidad para los AAT	Célula tumoral con AAT expuestos en su superficie	Reacción de citotoxicidad
Normal Ausente disminuida	Normal Normal	Presentes Presentes	Presente Presente	Positiva Ausente o disminuida Bloqueada
Con receptores bloqueados por inmunocomplejos (AAT solubles + anticuerpos anti-AAT)	Normal	Presentes	Presente	Bloqueada
Con receptores bloqueados por otros tipos de inmunocomplejos o factores inespecíficos	Normal	Presentes	Presente	Bloqueada
Normal	Inhibidos por AAT solubles	Formación inhibida	Presente	Bloqueada
Normal	Inhibidos por anticuerpos dirigidos contra los anticuerpos antitumorales	Bloqueados por anticuerpos contra su porción Fab. Formación inhibida	Presente	Bloqueada
Normal	Normal	Presentes	Con AAT recubiertos por anticuerpos bloqueadores con Fe inefectivos	Bloqueada

tumorales. Pueden existir anticuerpos bloqueadores que actúen sobre los AAT presentes en la superficie de la célula, pero con un segmento Fe inapropiado para unirse a la célula efectora. Esto puede pasar en el caso de un anticuerpo de naturaleza IgA.

Todos estos mecanismos bloqueadores propician que el sistema inmune no pueda actuar adecuadamente y facilitan el desarrollo del tumor.

Por otra parte, se conoce la existencia de sueros capaces de inhibir el efecto de los anticuerpos bloqueadores. En los mismos se plantea la presencia de factores desbloqueadores. Su mecanismo de acción no está totalmente es

clarecido, pero muchos autores consideran que este fenómeno se debe a anticuerpos dirigidos específicamente contra los anticuerpos bloqueadores. En esta forma, cuando se unen a ellos impiden que efectúen su misión bloqueadora y dejan libres a los mecanismos inmunológicos para ejercer su acción antitumoral.

El conocimiento de las células supresoras es un hecho relativamente reciente.¹⁷ Su intervención en la facilitación es posible, ya que pueden afectar, tanto a los linfocitos T como B, así como inhibir a las células K. Se ha informado que las células supresoras, al parecer, ejercen su efecto mediante la síntesis de prostaglandina E2.¹⁸

Terapéutica inmunológica' •" 4:

En la gran mayoría de los pacientes en quienes se desarrolla un tumor, resulta aparente que ha ocurrido una deficiencia de su sistema inmune, ya que el balance entre el tumor y las defensas del organismo se ha inclinado progresivamente a favor de la neoplasia. La inmunoterapia intenta revertir este proceso en favor del paciente, promoviendo y aumentando la respuesta inmunológica contra el tumor. Se conoce que ningún tipo de inmunoterapia puede por sí sola ser eficaz frente a un gran aumento de la masa tumoral. Por tanto, para que sea útil es necesario que se obtenga una reducción de la neoplasia, por cirugía, radioterapia o quimioterapia, bien antes de la inmunoterapia o paralelamente a su aplicación. Para lograr revertir el balance inmunológico negativo, también es importante la eliminación o disminución de los factores bloqueadores. Esto puede hacerse fácilmente mediante plasmaféresis antes del inicio de la inmunoterapia. Con el uso de los bloqueadores de la ciclooxigenasa, enzima necesaria para la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, se ha logrado disminuir el efecto de las células supresoras.

En estos casos, pueden ser útiles los bloqueadores enzimáticos como la indometacina y el ácido acetil-salicílico. Otra forma de contrarrestar a las células supresoras es con los corticosteroides, la ciclofosfamida o la radioterapia, teniendo en cuenta la gran radiosensibilidad de estas células. El desarrollo de antisueros con especificidad contra las células supresoras es una posibilidad muy interesante.

La inmunoterapia puede ser activa y pasiva. La forma activa específica consiste en la inmunización de los pacientes con células tumorales o fracciones de ellas. Estas vacunas pueden modificarse en varias formas con el objetivo de aumentar su antigenicidad. El tratamiento de las células con neuraminidasa aumenta su capacidad inmunogénica, ya que rompe la estructura de las sialoglicoproteínas y elimina el ácido siálico de la superficie celular.

Con la inmunoterapia activa inespecífica se intenta la estimulación inmunológica mediante diversos agentes adyuvantes. Entre otros, se han utilizado el BCG, productos derivados de éste como es la fracción extraída por éter metanol, *Corynebacterium parvum*, *Bordetella pertussis*, vitamina A y recientemente el levamisol.

Mediante la inmunoterapia pasiva se transfieren al enfermo células inmunocompetentes, que serían las encargadas de destruir las células tumorales (inmunoterapia adoptiva) o se utiliza la inyección de sueros o inmunoglobulinas que se consideran con capacidad para actuar contra la neoplasia. Una alternativa es la administración de fracciones subcelulares, derivadas de células inmunocompetentes, tales como el RNA inmune o el factor de transferencia.

A pesar de los avances logrados en la terapéutica inmunológica y en el conocimiento de los factores que intervienen en la relación entre inmunidad y cáncer, es obvio que aún existen varias cuestiones por dilucidar. Sin embargo, es indudable que cada día nos acercamos más a una mejor comprensión de este importantísimo problema.

SUMMARY

Hernández, P. *Tumour immunology*. Rev Cub Med 20: 3, 1981.

Different studies contributing to tumour immunology development are pointed out. Antigens existing at the neoplastic cell, basically those being located at the surface are stressed. Different immune mechanisms acting on a tumour presence favoring or inhibiting its growth are exposed. The most used immunotherapeutic methods are synthesized.

RÉSUMÉ

Hernández, P. *Immunologie tumorale*. Rev Cub Med 20: 3, 1981.

L'auteur signale les différentes études qui ont contribué au développement de l'immunologie tumorale et souligne les antigènes existants à la cellule néoplasique, notamment ceux qui siègent à la surface. Il mentionne les mécanismes immunologiques qui agissent en présence d'une tumeur en favorisant ou en inhibant sa croissance. Les méthodes immunothérapeutiques les plus employées sont synthétisées.

PE3KME

SpHaimec, n. *OnyxojieBaH HMMYHOJioraH*. cub Mea 201 3, 1981.

B HacTonmen paóoTe ynaSHBaioTCH pa3JL0^HHe nccjie^oBaiinH, koto- pae BHeçjiH BKJia.ii b pa^BHTHe onpcolieBoS nMMYHOJiorHH. **B** padfTe nojí^épKHBaeTCH aH-nireHü, noTopae npncrcrBYioT Heonjia3Hoy K^ie TKe z, rjiaBHMM 0Cpa30M, pacncuioxeHHLie b eé BepxHeii naTz.y.-a 3HBaioTch pasOTTOHe MexaHH3MH zMJvyHcuiozr^eckze, KOTopne neiicx ByioT npH *VB-JimSiTA* OnyXOJUI, ÓjiaronpZHTCTByH ZJLZ T0PM03H KX paž **BMTKe. B KpaTKoñ á>opMe onüCHBaioTCH HMMYHOTepaneBTHqecKne Me-** tojh, KOTopue Hcnó^B3yioTCH nanóojiee nnipoKO.

BIBLIOGRAFIA

1. *Byers, V. S.; A. S. Levin*. Tumor immunology. En: Fudenberg. H. H., Stites, D. P., Caldwell, J. L., Wells, J. V. (Eds.), *Basic & Clinical Immunology*, p. 242, Lange Medical Publications, California, USA, 1976.
2. *Bernstein, I. D.; P. IV. Wrieth*. Immunology and immunotherapy of childhood neoplasia. *Pediatr Clin North Am* 23: 93, 1976.
3. *García Tamayo, F*. Inmunidad y cáncer. *Gaceta Med Mex* 114: 21, 1978.
4. *Oíd, L. J*. Cáncer immunology. *Sci Am* 236: 62, 1977.
5. *Fleisher, T. A.; J. J. Kersey*. Immunologic mechanisms in the prevention and therapy of cancer. *Am J Dis Child* 128: 379, 1974.
6. *Móller, GE. Móller*. Considerations of some current concepts in cancer research. *J Nat Cancer Inst* 55: 755, 1975.
7. *Klavins, J. V*. Phase specific proteins in human malignant neoplasms. *Ann Clin Lab Sci* 8: 366, 1978.
8. *Krause, Ch. et al*. Current concepts of tumor immunology. I. Basic immunologic concepts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86: 698, 1977.
9. *Mathe, G*. Immunothérapie active des cancers, immunoprévention et immunorestauration: une introduction. P. 7. Expansion scientifique française, Paris, 1976.
10. *Gordon, B. L.; D. K. Ford*. *Essentials of immunology*. P. 144. F. A. Davis Company, Philadelphia, USA, 1972.
11. *Brown, G. et al*. Leukemia associated antigens in man. *J Nat Cancer Inst* 55: 1281, 1975.
12. *Mohanakumer, T. et al*. Human acute myelogenous leukemia antigens defined by simian antisera: Evidence for leukemia associated antigens distinct from immune response associated alloantigens. *J Nat Cancer Inst* 62: 1163, 1979.
13. *Craddock, C. G. et al*. Cellular kinetics of lymphocytes and plasma cells. En: Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J., Rundles, R. W. Ed. 2d ed., p. 902, McGraw-Hill Book Company, USA, 1977.
14. *Oettgen, H. F*. Immunotherapy of cancer. *N Engl J Med* 297: 484, 1977.
15. *Gray, B. N.; E. Watkins, Jr*. Immunologic approach to cancer therapy. *Med Clin North Am* 59: 327, 1975.
16. *Hobbs, J. R. et al*. Cell separators in cancer immunotherapy. *Exp Hematol* 5 (Suppl 1): 95, 1977.

17. *Broder, S. A. Waldmann.* The suppressor- cell network in cáncer. N Engl J Med 299: 1281, 1978.
18. *Ruiz-Aryüelles, G. J.; E. Diaz-Jouanen.* Algunos aspectos inmunológicos de los síndromes linfoproliferativos. Rev Invest Clin (Mex) 31: 181, 1979.
19. *Coates, A.* Current status of immunotherapy. Drugs 8: 405, 1974.
20. *Goodnight, J. E.; D. L. Morton.* Immunotherapy for malignant disease. Ann Rev Med 29: 231, 1978.
21. *Micksche, M. et al.* Stimulation of immune response in lung cáncer patients by vitamin A therapy. Oncology 34: 2, 1977,
22. *Vetto, R. M. et al.* Transfer factor therapy in patients with cáncer. Cáncer 37: 90, 1976.
23. *Pilch, Y. H.* Immune RNA- A new model for the immunotherapy of cáncer. Cáncer Chem Rep 4: 287, 1973.
24. *Gutterman, J. U.* Cáncer systemic active immunotherapy today. Prospect for tomorrow. Cáncer Immunol Immunother 2: 1, 1977.
25. *Amerly, W. K.; H. Verhaegen.* Effects of levamisole treatment in cáncer patients. J Rheumatol 5 (Suppl 4): 123, 1978.
26. *Ferguson, R. M.; J. Schmidtke.* Modelos de inmunoterapia en animales de experimentación. Clin Quir North Am 2: 359, 1979.
27. *Holmes, E. C.* Inmunoterapia de tumores sólidos. Clin Quir North Am 2: 381, 1979.

Recibido: abril 24, 1980.

Aprobado: octubre 20, 1980.

Dr. *Porfirio Hernández*

Instituto de Hematología e Inmunología

Apartado 8070. Ciudad de La Habana.