

# Reseña: Respuesta inmune al Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) como tratamiento del cáncer vesical

Bravo-Gálvez Víctor Manuel<sup>1</sup>, Ríos-Ibarra Laura Patricia<sup>2</sup>

## Resumen

El Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) ha sido utilizado como terapia adyuvante en el tratamiento del cáncer vesical. Diversas teorías han tratado de explicar el beneficio del BCG en este padecimiento, la más destacada considera un fenómeno local inmune, probablemente mediado por células específicas anti-BCG que desata una cascada de eventos determinando una reacción sistémica inmune, donde lo indispensable para tal activación es la presentación del antígeno de las micobacterias fagocitadas por monocitos, macrófagos o células dendríticas a las células T cooperadoras. Las células tumorales tienen las características de los fagocitos infectados por el BCG, simulando ser células activadas; la interacción entre BCG y las células tumorales es una respuesta inmune mediada por fagocitos. La agregación del BCG a la pared vesical por la vía de la fibronectina ha sido demostrada como un paso importante de la actividad antitumorigénica. La duración de la respuesta es variable y puede abarcar hasta 6 meses posterior a la instilación.

**Palabras clave:** *BCG, cáncer vesical, inmunoterapia.*

## Immune response to Bacille Calmette-Guerin (BCG) as bladder cancer treatment

### Abstract

The Bacille Calmette-Guerin (BCG) has been employed as adjuvant therapy in the urinary bladder cancer treatment. Different theories have attempted to explain the benefit of BCG on this illness, the most outstanding takes into consideration a local immune phenomenon possibly mediated by anti BCG cell specifically. According to this theory, this phenomenon unleashes a flow of events that determines a systemic immune reaction, where it is indispensable for such activation, the presence of the phagocyte myco-bacteria antigen by macrophage-monocytes or dendritic cells to the T helper cells (TH cells). The tumor cells have BCG infected phagocytes characteristics, simulating being activated cells, thus the interaction between BCG and tumor cells is an immune response mediated by phagocytes. Adding BCG to the vesical wall through the fibronectin pathway has exhibited to be an important step to the antitumorigenic activity. The time for the response is variable and can reach a six months period after the instillation.

**Key words:** *BCG, immunotherapy, urinary bladder cancer.*

1. Cirujano Urólogo certificado por el Colegio Nacional Mexicano de Urología. Médico adscrito a la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío del IMSS. Médico adscrito al hospital regional de León Guanajuato del ISSSTE. Socio del Colegio Guanajuatense de Urologos

2. Médico Epidemiólogo, servicio de epidemiología hospitalaria, Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 21 León Guanajuato.

Bravo-Gálvez VM; Ríos-Ibarra LP. Respuesta inmune al Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) como tratamiento del cáncer vesical. *Rev Med MD* 2011; 2(4) : 216 - 218  
Contacto: Dr. Victor Manuel Bravo Gálvez . Correo electrónico: drvictorbravog@gmail.com

## Introducción

El cáncer vesical ocupa el tercer lugar en México sólo debajo del cáncer de piel y de pulmón en hombres mayores de 65 años, con una incidencia anual de alrededor de 3,000 nuevos casos.<sup>1</sup> Se denomina superficial cuando no invade la lámina propia y el tratamiento estándar es la resección transuretral; recientemente se han utilizado terapias adyuvantes para disminuir el tamaño del tumor. (Figura 1) Las sustancias para instilación intravesical utilizadas incluyen: mitomicina C, docetaxel, gencitabina, paclitaxel e inmunoterapéuticos (Bacilo de Calmette-Guerin, Interferón, Interleucina 2 y 12, Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ ).<sup>2,3</sup>

Los factores para evaluar el uso de terapia intravesical son: tumores multicéntricos (más de tres), tumores mayores de 3 cm, tumores de alto grado, localización en cúpula vesical y recidiva menor de un año.<sup>4</sup> El objetivo de la terapia intravesical es reducir la progresión tumoral y disminuir la recurrencia. La tasa de respuesta objetiva a este tratamiento es de 50 al 70%.<sup>5,6</sup>

El bacilo de Calmette-Guerin (BCG) es una forma atenuada de *Mycobacterium bovis*, que fue desarrollado por Calmette y Guerin con la intención de generar una vacuna para la tuberculosis. La cantidad requerida para el tratamiento intravesical es equivalente a 2,000 vacunas y puede ser considerada peligrosa.<sup>7</sup>

En 1980, el Dr. Álvaro Morales del Departamento de Urología de la Universidad de Kingston en Ontario Canadá, reportó por primera vez el uso de BCG intravesical como adyuvante en el tratamiento de cáncer vesical superficial. Desde entonces, hasta la publicación de las más recientes guías de manejo del carcinoma vesical no músculo-invasor de la Asociación Europea de Urología en 2011, el BCG permanece como el tratamiento de elección en aquellos pacientes con factores que predispongan para recurrencia y progresión.<sup>8,9</sup>

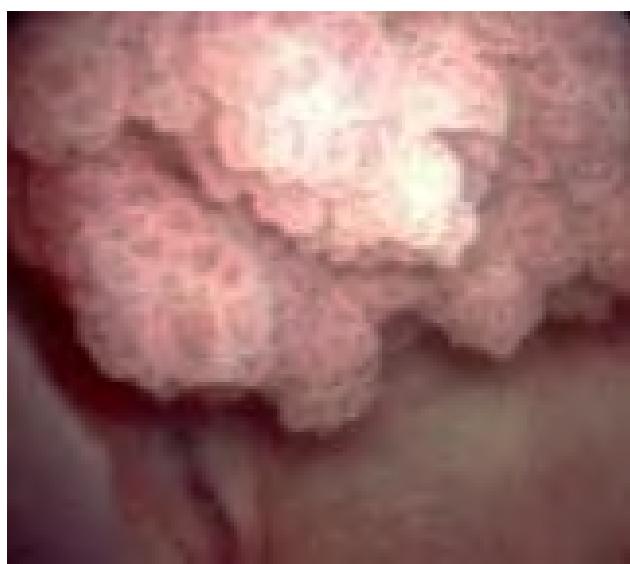


Figura 1. Apariencia típica de un tumor de células transicionales en la vejiga. Tomado de Patel Hospital, Civil Lines, Jalandhar City, Punjab, India.

## Respuesta inmune al BCG en cáncer vesical

Numerosas teorías han tratado de explicar el mecanismo de acción del BCG. Se cree que actúa desencadenando un fenómeno local inmune mediado por células específicas anti-BCG, en el que además participan células T cooperadoras (*helper*), células T citotóxicas, células asesinas naturales (NK), células asesinas activadas por linfocinas y células asesinas activadas por BCG; que en conjunto parecen jugar un rol importante en la eliminación de las células malignas.<sup>10,11</sup> (Figura 2)

La activación de la respuesta inmunológica se da por la presentación del antígeno de las micobacterias fagocitadas por monocitos-macrófagos o células dendríticas, consideradas como células presentadoras de antígenos a las células *Helper*, que requiere una serie de interacciones celulares para ser presentadas junto a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, moléculas CD4, moléculas de adhesión y coestimuladoras.<sup>12</sup>

Durante la instilación intravesical del BCG, las células tumorales toman las características de los fagocitos infectados por BCG, simulando ser células activadas por efecto citotóxico contra las células tumorales.<sup>13</sup> Ensayos experimentales en modelos animales muestran que las células tumorales activadas en la respuesta inmune que ocurre en la pared vesical, aparecen por la interacción entre el BCG y las células tumorales en una respuesta inmune mediada por fagocitos profesionales. (Figura 3)

La duración de la respuesta inmune es variable y puede abarcar hasta 6 meses posterior a la instilación.<sup>14</sup> *In vitro* el BCG parece disparar preferentemente la vía Th1, secretando IL-1 e interferón gamma (INF- $\gamma$ ), que tiene un rol importante como inmunomodulador potente y activador de macrófagos e inhibe *in-vitro* el crecimiento de las células tumorales humanas.<sup>15,16</sup> *In vivo*, induce efectos locales mediante la liberación de citocinas a la orina, provocando la acumulación de células inmunocompetentes en la pared vesical.<sup>17</sup>

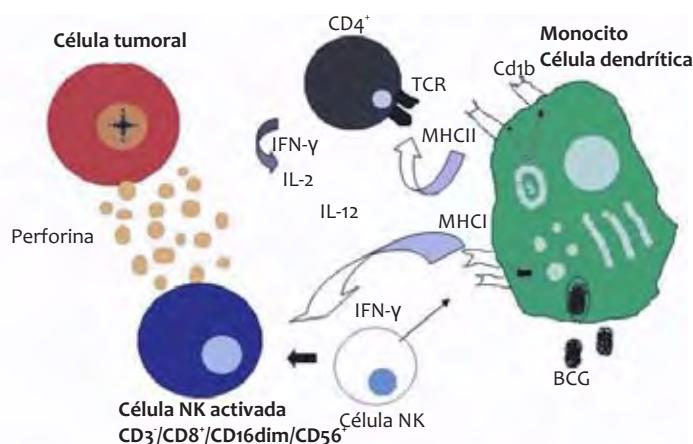
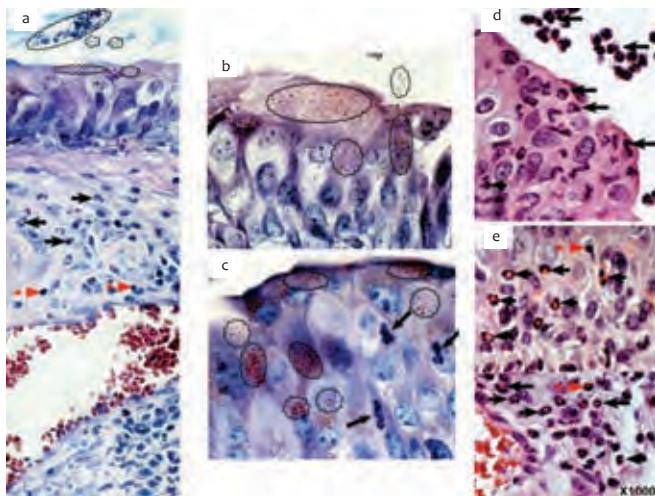


Figura 2. Proceso inmune desencadenado por BCG. Durante la estimulación de células mononucleares de sangre periférica humana con BCG una cascada de eventos generan células NK. Monocitos accesorios y células dendríticas al unirse a la BCG activan una respuesta de IL-12. Las células CD4 también funcionan como células accesorias. El interferón y la IL-12 son esenciales para la toxicidad del BCG. La liberación de citocinas produce activación de las células NK.



**Figura 3.** Absorción de BCG por células uroeliales de la vejiga. Fotomicrografías representativas que indican la absorción de bacterias ácidas alcohol resistentes por las células y la infiltración uroelial de polimorfonucleares. Veinticuatro horas después de la instilación de la vejiga con BCG, las vejigas fueron extirpadas y teñidas con ácido (CA) o H & E (D-F). Las bacterias ácido alcohol resistentes fueron detectadas dentro de las células en sombrilla y de células uroeliales, indicando que la BCG es tomada por un epitelio intacto evidente (Figura 3a-c). Las líneas onduladas negras indican las áreas que contienen bacterias ácido-alcohol resistente; las flechas negras indican polimorfonucleares, y la flecha roja indica linfocitos.

Fuente: [www.biomedcentral.com](http://www.biomedcentral.com)

La agregación del BCG a la pared vesical por la vía de la fibronectina ha sido demostrada como un paso importante en la actividad antitumorigénica.<sup>18</sup> Una proteína antigénica con un peso mayor a 32 kDa producida abundantemente por *Mycobacterium bovis* y el BCG (complejo antigénico 85) se une específicamente al enlace de colágeno con la fibronectina, funcionando como un inductor potente de IL-2 e INF-γ.<sup>19</sup> Fleischman y cols mostraron que el grado de expresión de la fibronectina se relaciona con la respuesta clínica y postularon que el éxito de la terapia con BCG puede depender de la unión de éste a la pared vesical.<sup>20</sup>

Durante la agregación del BCG a la pared vesical, sus componentes (proteínas, lípidos, carbohidratos y lipoarabinomanano) son digeridos por macrófagos que estimulan la respuesta inmune de los pacientes, a pesar de diversos estudios no se ha aclarado cuál es el componente del BCG responsable de este efecto.<sup>21</sup> Numerosos ensayos indican que el BCG desencadena una reacción immunológica local que desata una cascada de eventos inmunes a nivel sistémico.<sup>22-25</sup>

### Conclusión

La instilación de la BCG intravesical en el tratamiento del cáncer vesical, desencadena una respuesta inmune local y sistémica donde se involucran varias vías celulares. Los factores inmunológicos primordiales en la respuesta al tratamiento, son la presentación del antígeno a las células presentadoras de antígeno y la adhesión del BCG a la pared vesical.

### Referencias bibliográficas

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de México 2001. Secretaría de Salubridad y Asistencia. Estados Unidos Mexicanos.
2. Böhle A, Leyh H, Frei C, Kühn M, Tschada R, Pottek T, Wagner W *et al.* Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study. *Eur Urol Sep* 2009;56(3):495-503.
3. Kaufman J, Tyagi V, Anthony M, Chancellor MB, Tyagi P. State of the art in intravesical therapy for lower urinary tract symptoms. *Reviews in Urology* 2010; 12(4): 181-189.
4. García Rodríguez J, Fernández Gómez JM, Escaf Barmadah S, González Alvarez RC, Rodríguez Robles L, Miranda Aranzubia O. Factores pronósticos en la recidiva y progresión del cáncer superficial vesical. Grupos de riesgo (Parte I). *Actas Urol Esp* 2006;30(10):998-1008.
5. Okamura T, Akita H, Imura M, Kaneko T, Mizuno K, Tozawa K, Kohri K. Efficacy of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder cancer: the impact of previous intravesical treatment. *int. J Urol* 2008; 15(11):976-980.
6. Lerner P, Tangen CM, Sucharew H, Wood D and Crawford ED. Patterns of recurrence and outcomes following induction bacillus Calmette-Guérin for high risk Ta, T1 bladder cancer. *J Urol May* 2007;177: 1727-1731.
7. Cumisky S. BCG immotherapy for carcinoma of the urinary bladder. *Nurs Stand.* 2000; 14(37): 45-47
8. Morales A. Treatment of carcinoma in situ of the bladder with BCG a phase II trial. *Cancer Immunology and Immunotherapy* 1980; 9:69-72.
9. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, *et al.* Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol*. 2011; 59(6): 997-1008.
10. Prescott S. Mechanisms of action of intravesical BACILLE Calmette-Guérin: local immune mechanisms. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (suppl3): 91-93.
11. Brandau S. In vitro generation of bacillus Calmette-Guérin-activated killer cells. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl 3): 94-100.
12. González O. Spectrum of bacilli Calmette-Guérin (BCG) infection alter intravesical BCG immunotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 140-148.
13. Ratcliff TL. Role of animals models in understanding intravesical therapy with bacilli Calmette-Guérin. *Clin Infect Dis* 2000; 31(suppl3):106-108.
14. Agarwal A, Agrawal U, Verma S, Mohanty NK, Saxena S. Serum Th1 and Th2 cytokine balance in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder pre- and post –intravesical combination immunotherapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010; 32(2):348-356.
15. Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin BY. Identification of interferon gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and anti-microbial activity. *J Exp Med* 1983; 158: 670.
16. Hawkyard S, James K, Prescott S, Jackson AM, Ritchie AW, Smyth JF, Chisholm GD. The effects of recombinant human interferon-gamma on a panel of human bladder cancer cell lines. *J Urol* 1991; 145: 1078.
17. Böhle A, Nowc C, Ulmer AJ, Musehold J, Gerdes J, Hofstetter AG. Elevations of cytokines interleukin-1, interleukin-2 and tumor necrosis factor in the urine of patients after intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *J Urol* 1990;144: 59.
18. Kavoussi LR, Brown EJ, Ritche JK, Ratcliff TL. Fibronectin mediated bacilli Clamette-Guerin attachment to murine bladder mucosa: requirement for expression of an antitumor response. *J Clin Invest* 1990; 85: 62.
19. Content J, de la Cuvellerie A, De Wit L, Vincent-Levy-Frébault V, Ooms J, De Bruyn J. The genes coding for the antigen 85-complex of *M. tuberculosis* bovis BCG are members of a gene family: cloning, sequence determination and genomic organization of the gene coding for the antigen 85C of *M. tuberculosis*. *Infect Immun* 1991; 59: 3205.
20. Fleischmann JD, Park MC, Hassan MO. Fibronectin expression on surgical specimens correlated with the response to intravesical bacillus Calmette\_guérin therapy. *J Urol* 1993; 149(2): 268-271.
21. Teppema JS, de Boer EC, Steerenberg PA, van der Meijden AP. Morphological aspects of the interaction of bacillus Calmette-Guérin with urothelial bladder cells in vivo and in vitro: relevance for antitumor activity? *Urol Res* 1992;20:219-228.
22. de Reijke TM, de Boer EC, Kurth KH, Schamhart DH. Urinary cytokines during intravesical bacillus Clamette-Guerin for superficial bladder cancer: processing, stability an prognostic value. *J Urol* 1996; 155:477-482.
23. Pang A, Morales A. BCG induced murine peritoneal exudates cells: cytotoxic activity against a syngeneic bladder tumor cell line/ *Urol* 1982; 127: 1225-1229.
24. Shapiro A, Ratcliff TL, Oakley DM, Catalona WJ. Reduction of bladder tumor growth in mice treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin and natural killer activity. *Cancer Res* 1983;43(4):1611-1615.
25. Taniguchi K, Koga S, Nishikido M, Yamashita S, Sakuragi T, Kanetake H, *et al.* Systemica immune response after intravesical instillation of bacilli Calmette-Guérin (BCG) for superficial bladder canCer. *in Exp Immunol* 1999; 115: 131-135.