

## **Papel terapéutico de los inhibidores de Indoleamina 2,3-Dioxygenasa I en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado**

Victor Amezcua 1, Kevin Doello 1, Cristina Mesas 2,3

1 Medical Oncology Service, Virgen de las Nieves Hospital, Granada, Spain

2 Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Center of Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain

3 Department of Anatomy and Embryology, University of Granada, Granada, Spain

\*Corresponding author: Victor Amezcua, euroncame@gmail.com

### **Introducción**

En la actualidad las neoplasias malignas de pulmón son las mayores causantes de morbilidad y mortalidad asociada a cáncer de manera global. Dentro de este, el cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) representa ponderadamente la mayoría de los tumores malignos pulmonares.

Desde los años ochenta, el doblete de quimioterapia basada en platinos ha sido considerado el standard of care para la primera línea del cáncer de pulmón avanzado, basándose en los datos que se reportaban de mejoría de la supervivencia global (OS) y la supervivencia libre de progresión (PFS) [1]. Posteriormente, a la luz de los estudios preclínicos, se depuró el papel de la angiogénesis en el sostenimiento y la progresión tumoral, y comenzaron a implementarse en la práctica clínica, inhibidores de VEGF [2] y estrategias de mantenimiento con quimioterapia [3] que eran capaces de prolongar la supervivencia del CPNCP metastásico en torno a un año. Del mismo modo, se detectaron numerosas mutaciones en oncogenes drivers capaces de liderar la oncogénesis en alrededor del 14% de los pacientes con CPNCP, siendo las principales EGFR, ALK, ROS1y BRAF. Como consecuencia, se desarrolló y se aprobó por las agencias reguladoras, un armamentario farmacológico basado en la

modulación de la actividad tirosín-quinasa del receptor transmembrana específico para cada oncogen, interrumpiendo la normal señalización de los segundos mensajeros y por ende, controlando la enfermedad. Sin embargo, se producían tarde o temprano progresiones de la enfermedad y era dificultoso tratarlas una vez usado el fármaco diana específico [4].

En la segunda década del siglo XXI comienzan a dar fruto los resultados de los trabajos preclínicos orientados a la modulación del comportamiento del sistema inmune para la detección, y control de la enfermedad oncológica. [5] En este sentido, se han desarrollado una serie de fármacos, usualmente menos tóxicos que la quimioterapia convencional con múltiples mecanismos de acción (bloqueadores de checkpoint inmunes, terapias con citoquinas o factores solubles, vacunas oncológicas, CAR-T, entre otros).

En el contexto del CPNCP fundamentalmente se utilizan anticuerpos monoclonales diseñados para bloquear checkpoint que actúan promoviendo la inmunosupresión, fallos de reconocimiento antigénicos tumorales y downregulation del sistema inmune, estando en la actualidad comercializados varios inhibidores de PD1 (nivolumab, pembrolizumab), inhibidores de

CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab) e inhibidores del ligando PDL1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab). [5].

Los resultados, comparativamente con la quimioterapia, son en muchos casos superiores en términos de OS y PFS, evidenciándose un patrón de comportamiento nunca antes apreciado, tanto en la respuesta como en la existencia de pacientes largos supervivientes: un 16% de pacientes vivos a 5 años e incluso desaparición de la enfermedad en muchos casos (respuestas completas) [6]

Sin embargo, se han apreciado tasas respuestas limitadas a estos fármacos y efectos secundarios importantes como consecuencia de la excitación del sistema inmune. Globalmente, se observan unas tasas de respuestas (ORR) de en torno al 33% en la mayoría de los ensayos clínicos que usan inmunoterapia como único fármaco y un 64% si se usa en combinación. [7] Si bien, son drogas no exentas de toxicidad. La más específica de clase, es la exacerbación de reacciones inmunes contra autoantígenos del mismo huésped, necesitando incluso tratamiento inmunosupresor sistémico que lo contrarreste. En este sentido, se aprecian más aún, si se produce una combinación entre inhibidores de checkpoint.

Se realizan en cada ensayo clínico ingentes esfuerzos para la detección y validación de biomarcadores predictivos de respuesta e incluso de toxicidad que nos permitan seleccionar mejor los pacientes que se van a beneficiar de inmunoterapia sin pagar el precio de la morbilidad asociada a las reacciones autoinmunes. [8]

En algún momento de la enfermedad avanzada, estos tratamientos acaban por ser fútiles. Se desarrollan mecanismos de resistencia y de inmunosupresión mediada por el tumor que están en continuo estudio. Globalmente, tras la presión farmacológica, el tumor dispone numerosas estrategias para

escapar del sistema inmune, ocultando los antígenos inmunogénicos y evadiendo, subvertiendo y reprogramando tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa.

Investigadores bioquímicos centrados en el catabolismo del triptófano, demostraron en que en modelos preclínicos, la enzima IDO 1 (indoleamina 2,3-dioxygenasa-1) actúa en el inmunometabolismo, la inflamación y en la reprogramación del sistema inmune, mediante su función bioquímica de catabolizar el triptófano que tiene el resultado neto de generar una inmunosupresión y fenotipos durmientes. [10].

Se ha llegado a demostrar en modelos preclínicos de la década pasada, que la inhibición dirigida de iDO1 puede potenciar la eficacia de la quimioterapia citotóxica, radioterapia e inmunoterapia sin marginalmente aportar mucho perjuicio en toxicidad, motivo por el cual se pensó que pudiera llegar a tener un papel importante en combinación dentro del contexto del tratamiento de los tumores sólidos en general y del cáncer de pulmón en particular. [11].

### **Papel fisiológico de IDO 1**

La enzima metaloproteína IDO1 que cataliza el paso limitante del metabolismo del triptófano hacia la quinurenina. IDO 1 oxida triptófano a N-formylkyrurenina. Su activación, produce depleción del triptófano localizada y la quinurenina y los metabolitos de quinurenina actúan como puntos gatillo de numerosas rutas moleculares que suprimen la proliferación clonal de linfocitos T activos y promueven la diferenciación hacia T regs. Esa depleción de triptófano, va a producir fundamentalmente dos asuntos: (1) activación de la proteína de estrés GCN2 que inducirá anergia en las células T e (2) inhibición de la quinasa sensora de energía mTORC1 para downregular la quinasa de activación PKC, teniendo por consecuencia

el cambio de población T efectora a T reguladora. [12, 13].

Igualmente, los catabolitos del triptófano -fundamentalmente Kyn- se ligan al receptor hidrocarbonado AhR y se promueve también la diferenciación de las T CD4+ a TRegs limitando de forma paralela su diferenciación a Th17, pervirtiendo la vía del TGFB. [13].

IDO-1 se expresa fisiológicamente en la placenta, las células mieloides de los órganos linfoides y el endotelio de los pulmones, la próstata y el útero.

### **Impacto de IDO 1 en el inmunometabolismo del cáncer**

El patrón de expresión de IDO1 en los tumores humanos es complejo. Se puede detectar actividad tanto en las células oncológicas, estomales, vasculares e incluso en las células presentadoras de antígenos (APC) y en las de los vasos sanguíneos que circundan el tumor.

Otra enzimas relacionadas con el catabolismo del triptófano que se encuentran en el microambiente son TDO e IDO2, siendo su papel más presente en células malignas e inmunológicas respectivamente. Su activación, como se ha comentado antes interfiere en el metabolismo del triptófano. Se conoce, y se ha demostrado asociación entre su activación y un peor pronóstico neto [14]. Su papel en la inmunosupresión es icosaédrico. Está implicada en la supresión de los linfocitos T CD8+, NK y en un incremento de los CD4+ T reguladores y células mieloides supresoras (MDSC). Igualmente, actúa en el microambiente, reclutando células estromales que expresen IDO1, como algunos fibroblastos asociados a tumores, células APC IDO1 e IDO2 +, macrófagos asociados a tumores. Va a inducir directamente la génesis de factores solubles como la IL6 y CCL2, reforzando el papel oncológico de los macrófagos asociados a tumor (TAM), MDSCs y de los linfocitos Treg que acudan. Fomentarán por

tanto, la formación de neovasos y intermediará en la relación entre IFN y IL6, promoviendo un ambiente proinflamatorio que fomenta aún más si cabe la neoangiogénesis. El resultado neto de su presencia en los tumores es una reprogramación del microambiente tumoral fomentando la tolerancia inmune y la angiogénesis. [15].

Además de lo anterior, la expresión de IDO en células tumorales, está ligada al status del gen Bin1. Es un gen supresor de tumores, que se encuentra frecuentemente atenuado en pacientes con cáncer, debido a patrones aberrantes de splicing en el RNA que abolen su función supresora de tumores, o altera la metilación genética que extingue al final su expresión. Cuando se aprecia una deficiencia de Bin1, las células tumorales facilitan el mecanismo de escape asociado a IDO1, fomentando la carcinogénesis. Se concluye en este aspecto, que IDO1 puede actuar de manera aislada en las células tumorales y su sobreexpresión es suficiente para liderar el escape inmune.[16].

La enzima IDO, puede expresarse de manera heterogénea en células tumorales, inflamatorias, APC y células estromales en diferentes tipos de tumores. Cuando examinamos de cerca las células tumorales, la atenuación de Bin1 y del metabolismo de los eicosanoides (PGE2 producción) son reguladores positivos y negativos de la expresión de IDO. A su vez, está también indirectamente controlado por las vías de señalización IFN/Jak/STAT, ONC y PAMP.[17].

En las células inflamatorias o incluso en las APC, el mayor impulsor de la expresión IDO1 es su unión al ligando reverso B7, sobretudo, por la unión de CTLA4 a CD80/CD86 o PD1 a PDL1 en la superficie celular. Se puede decir que la tolerancia mediada por PD-1 y CTLA-4 de las células T reguladoras, está relacionada con la

regulación positiva de IDO1, formando un bucle de avance para suprimir la inmunidad adaptativa.

En cuanto a su función en células estromales, IDO también interviene regulando las cascadas de señalización de IFN y PAM, así como la producción de PG2. Se producirá de manera reactiva, cuando se regula positivamente IDO1, una privación local en el microambiente de triptófano y por tanto, producción de Kyn. Esa insuficiencia de triptófano, es interpretada por las vías efectoras de respuesta celular, mTORC1( complejo regulador metabólico que controla a los grupos de aminoácidos para el crecimiento celular o para las decisiones de autofagia), GCN2 (quinasa de respuesta al estrés) y eIF2 (actor regulador clave para la iniciación de la traducción del ARNm) . La Kyn, por su parte actuará como ligando para AHR. Igualmente intervienen señalizaciones procedentes de los DAMP o PAMP (patrones moleculares asociados al daño y a patógenos respectivamente).[18].

Toda esa regulación positiva, produce una respuesta en células efectoras. El aumento de AHR, mediado por un aumento de IDO2, producirá una respuesta de las APC, células tumorales y células del estroma. Por su parte, un descenso de mTORC1, producirá un aumento de LC3, una disminución de iCOS y una respuesta en las APC, Treguladoras y Tefectoras. Por último, el aumento de eIF2, producirá gracias a la intermediación de IL6 y CCL2, un aumento de las APC, Treg, MDSC, y células endoteliales.[19].

Como hemos comentado anteriormente, el balance inmunogénico de estas cascadas de señalizaciones es una tendencia a la inmunosupresión del tumor y del microambiente tumoral.

### **Racional clínico para la utilización de IDO en cáncer de pulmón**

La aprobación de numerosos fármacos en

NSCLC que bloquean el eje PD1-PDL1, ha hecho emerger la necesidad de identificar biomarcadores predictivos de respuesta, como análisis cuantitativo por IHC de PDL1 en los tejidos y considerarlo a este biomarcador. No obstante, como hemos comentado antes, es un biomarcador imperfecto. La expresión, ausencia o escasez de PDL1 no se correlaciona firmemente con mayor o menor respuesta en el NSCLC ni tampoco es capaz de orientarnos sobre la previsible respuesta que va a tener el paciente. Igualmente, se conoce por los avances de la biología molecular, que existen otras moléculas moduladoras inmunitarias relacionadas con las células T, APC o el microambiente, estableciendo entre ellas relaciones complejas que modifican las distintas vías de control. Esa complejidad ha llevado a explorar otros inmunocheckpoints y a intentar ver si hay sustrato científico para poder utilizarlos en monoterapia o en combinación.

IDO1, se ha detectado presente en una amplia variedad de tumores: colon, estómago, esófago, endometrio, mama, pulmón, tiroides, melanoma y LMA.[20].

Las células mieloides que expresan IDO1, son de particular interés en la oncogénesis. Influyen en las actividades de los TIL, asociadas a inmunogenicidad y pronóstico tumoral [21]. Se conoce que la expresión tumoral de IDO1 en cáncer de esófago, tiroides y mama se asocia con un mayor número de células T reguladoras infiltrantes del tumor. Igualmente, la actividad de IDO1 en células mieloides (MDSC), se correlaciona con la metástasis linfática y a distancia del cáncer de mama [22]. Igualmente, el pronóstico clínico se ve comprometido cuando se detecta una expresión alta de IDO1. Se correlaciona con una supervivencia global pobre en cáncer de mama y en esófago y con una supervivencia libre de recaída menor en cáncer colorrectal.

En el contexto del cáncer de pulmón, en técnicas de bioquímica molecular, se ha correlacionado una concentración sérica elevada de Kyn (como marcador indirecto de la actividad de IDO) con una supervivencia global pobre [23]. Sin embargo, el análisis de los distintos trabajos asociados al tema, arroja resultados contradictorios en cuanto a las correlaciones clínico patológicas de la expresión de IDO1. No se aprecia asociación entre IDO1 tumoral y OS en pacientes con NSCLC [24]. En el caso de linfoma difuso primario de células B grandes se correlaciona con una supervivencia más larga sin progresión, y en el cáncer gástrico, la detección de IDO1 se relaciona con mejor pronóstico, menos invasión vascular y mayor diferenciación. [25].

La explicación más plausible a lo anterior, es la heterogenicidad de los contextos de los tumores, habiendo distintas poblaciones de células tumorales y de microambientes. Se conoce que IDO1 en TIL y en MDSC es inmunosupresor y altamente dependiente de la antigenicidad del tumor, que a su vez, estimula de manera directamente proporcional la señalización del IFN-I por el receptor STING. Considerando al NSCLC como un tumor con alta antigenicidad, no se aprecia un impacto en la supervivencia y respuesta a la terapia in vitro e in vivo. Se puede concluir con que evidentemente, el papel de la IDO-1 en el cáncer depende del contexto, y se necesita más trabajo para comprender las complejidades de este punto de control inmunológico.

Los estudios más nuevos también han comenzado a dilucidar otros mecanismos de IDO-1 independientes de los que median la inmunidad adaptativa. Los metabolitos del triptófano Kyn y el ácido quinolínico pueden activar directamente la señalización de  $\beta$ -catenina y la proliferación epitelial en la tumorigénesis de colon [26]. Recientemente se ha caracterizado el papel de la IDO-1 en la inducción de la latencia del tumor de las células que repoblan el tumor a través de la

vía de la IDO-Kyn-AhRp27. Este descubrimiento es compatible con una nueva estrategia de terapia de combinación, ya que la combinación de INF- $\gamma$  e IDO fue eficaz para interrumpir la latencia en las células tumorales y reducir el crecimiento del tumor in vitro e in vivo.[27]. IDO está expresado en la mayoría de los tejidos AdSqLc. Los altos niveles de expresión de IDO, están asociados a infiltración de TIL CD8+. Además, la expresión de IDO en los tumores, potencialmente, puede servir como un factor pronóstico favorable independiente, sobretodo en aquellos pacientes en los que se ha llevado a cabo una resección radical. [28]

Por otros trabajos, sabemos que la alta expresión de IDO1 está asociada con pobres pronósticos clínicos. IDO1 podría servir como biomarcador pronóstico y potencialmente predictivo de respuesta clinicopatológica en varios tumores. No obstante, los autores, dejan la contundencia de esta afirmación, dependiente de ser validada en estudios futuros más potentes y con mayor número de pacientes. [29]. IDO1 está expresada de manera global en todos los subtipos de NSCLC con una positividad rayana al 40% en todos los casos. Además, entorno a un tercio de los NSCLC, muestran una coexpresión IDO1 y PDL1, sugiriendo un papel de una inmunoterapia dual, con posible papel terapéutico sobretodo en el contexto de los altos expresores. Igualmente, en el mismo sentido que otros autores, conminan a los lectores a elucidar la asociación de IDO1 y PDL1 de cara a vislumbrar el papel potencial de IDO1 en inmunohistoquímica como biomarcador predictivo.[30]. Por tanto, podemos decir que los descubrimientos anteriores, sugieren que el potencial para una participación más amplia de IDO-1 en la inmunología oncológica merece una investigación adicional, y que si bien sus mecanismos de acción pueden ser complejos, son distintos de otros objetivos de inmunoterapia, lo que implica que su

inhibición podría tener efectos que puedan complementar el mecanismo de acción de otros inhibidores de checkpoint.

### **Inhibidores de IDO en desarrollo clínico**

Actualmente, en distintas fases de desarrollo (sobre todo fase I y fase I/II) se encuentran numerosos inhibidores selectivos de la enzima IDO-1. Entre ellos, podemos destacar: indoximod (D-1-methyl-tryptophan, 1-D-MT, NLG- 8189), epacadostat (INCB024360), BMS-986205, y navoximod (GDC-0919).

Otros inhibidores de IDO1 novedosos se están testando, como PF-06840003, NLG802, SHR9146, KHK2455, LY3381916, y MK-7162. Varios de ellos acaban de empezar la evaluación de su papel clínico, pudiendo obtener resultados de su actividad o repercusión clínica en los siguientes años.

### **Monoterapia**

Se han reportado efectos antitumorales de los inhibidores de IDO en monoterapia desde el principio de los 2000. El primero en aparecer fue inhibidor de IDO-1 competitivo indoximod. Desde entonces, varios estudios in vivo han demostrado la inhibición del crecimiento tumoral en el melanoma, cáncer de mama y la tumorigénesis asociada a colitis. La pérdida de la actividad inmunosupresora dependiente de IDO-1 a través de los inhibidores de IDO-1 se demostró a través de un aumento en los linfocitos infiltrantes, acompañado por una disminución en la fracción de células T reguladoras y de las MDSC, produciendo una reducción de la regulación al alza de IL-10 y TGF-beta, y una disminución de la apoptosis de las células T.[31]. Al utilizarlos en humanos, su actividad antitumoral de las monoterapias IDO1. En un estudio de fase I con indoximod en 48 pacientes con tumor sólido avanzada (NCT00567931), la mejor respuesta observada a los 6 meses fue la estabilización de la enfermedad en cinco pacientes (melanoma, cáncer de colon, sarcoma). [32].

Otro inhibidor de IDO, es epacadostat. En un estudio fase I con 52 pacientes y neoplasias malignas sólidas avanzadas (NCT01195311) se demostró una disminución dependiente de la dosis en la proporción de Kyn y Kyn / Trp en plasma en todos los pacientes. 7 pacientes tuvieron estabilizaciones de la enfermedad (EE) de más de 16 semanas. No se detectaron respuestas objetivas. [33].

También, se ha testado navoximod. En un fase la con 22 pacientes con tumores sólidos (NCT02048709), se apreció EE en 8 pacientes. [34].

No se han realizado aún ensayos de fase II específicos para CPNCP con inhibidores de IDO en monoterapia. En otras histologías esos ensayos de fase II han producido resultados comparables a lo anterior.

A mediados de 2018, la mayoría de los ensayos clínicos que probaron los inhibidores de IDO-1 como agentes individuales se completaron (NCT00567931, NCT01195311, NCT01219348, NCT01822691, NCT02048709) o se terminaron (NCT00739609, NCT01685255). En contraste con los resultados preclínicos in vivo, ningún ensayo de monoterapia informó respuestas objetivas. En consecuencia, las compañías farmacéuticas han vuelto a priorizar el diseño de ensayos clínicos para probar terapias combinadas.

### **Inhibidores de IDO 1 junto con inhibidores de checkpoint inmune**

#### **a.PD-1 / PD-L1**

Cuando se expresa de manera simultánea IDO-1 y el eje PD-1/PD-L1, y se realiza la combinación de inhibidores de IDO-1 con terapias anti-PD-1/PD-L1, sugiere por los datos de los estudios preclínicos que hay sinergia entre los dos checkpoint. No obstante, en el contexto de cáncer de pulmón, hay una coexpresión limitada de PD-L1 e IDO-1 [35], pero hay otros estudios que informan de lo contrario: alta concordancia entre ambos [36]. En melanoma, sin embargo, la expresión de

IDO1 y PDL1 tiene una alta concordancia. En el mismo sentido, se ha observado que la relación Kyn: Trp aumenta durante el tratamiento con pembrolizumab [37]. Un análisis más profundo, sugiere que la activación de IDO-1 podría explicar la eficacia limitada de PD-1 / PD-L1 en uso clínico, ya que representa un posible mecanismo de resistencia. De hecho, los estudios in vivo han demostrado que la expresión de IDO-1 aumenta con los tratamientos anti-PD-1 / PD-L1. La combinación de 1-D-MT o epacadostat con un anticuerpo anti-PD-1 mejoró produjo respuesta favorable en un tumor de un modelo murino. La mayoría de los ensayos clínicos que combinan inhibidores de la IDO-1 con terapias anti-PD-1 / PD-L1 se encuentran actualmente en la fase I o II. En un ensayo de escalada de dosis de fase Ib que trató 52 pacientes con tumores sólidos con navoximod y el fármaco anti-PD-L1 atezolizumab (NCT02471846), cuatro pacientes desarrollaron una respuesta parcial (RP) y 11 pacientes tenían EE [38]. En un estudio de fase I / II 3 + 3 de aumento de dosis del epacadostat más el durvalumab anti-PD-L1 (NCT02318277; ECHO-203), cuatro de los 34 pacientes con tumores sólidos avanzados, donde estaba representado el NSCLC, lograron EE. Se han realizado ensayos clínicos fases I/IIa con combinaciones en otras histologías (vejiga, melanoma), obteniéndose de forma general una ORR del 55.7% vs 33% del antiPD1/PDL1 sólo. [75]. Las variadas respuestas observadas en estos ensayos clínicos están subrayadas por el estudio ECHO-202 / KEYNOTE-037 (NCT02178722), que informó tasas de respuesta muy diferentes según el tipo de cáncer. Este estudio de fase I / II que trata a 444 pacientes con epacadostat y pembrolizumab encontró que esta terapia de combinación fue eficaz para el cáncer de pulmón de células no pequeñas [40], con ORRs globales que van del 35 al 58%. En contraste, esta combinación, cuando se

administró al cáncer de mama de ovario y triple negativo, mostró una ORR comparable a la de pembrolizumab por sí sola [80]. El melanoma avanzado y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello demostraron las respuestas más prometedoras.

Conviene destacar los resultados de la fase III de ECHO-301/KEYNOTE-252 (NCT02752074) presentados en la ASCO 2018. Reportan una respuesta mínima en los 706 pacientes aleatorizados con melanoma en estadio III o IV. No se demostró beneficio en OS en el brazo de epacadostat y pembrolizumab vs pembrolizumab.

Por lo tanto, en el contexto de CPNCP, aunque se están desarrollando más ensayos de combinación PD-1/PD-L1 e IDO-1, los resultados de ECHO-301/KEYNOTE-252 han amortiguado el entusiasmo inicial por esta estrategia de combinación [41]. No obstante, siguen en marcha el NCT03322540 explorando la combinación de Pembrolizumab-Epacadostat (ECHO305-KEYNOTE 654), fase III randomizado, con una n de 588 pacientes. Permanece activo el reclutamiento, pendiente de cierre y de comunicación de resultados. Igualmente está activa la combinación de Epacadostat con MEDI4736 (otro antiPDL1) en tumores sólidos, entre los que se encuentra CPNCP. También pendiente de resultados.

## **b.CTLA-4**

El punto de control CTLA-4 fue el primero en explorarse en combinación con antiCTLA4 y 1DMT, en modelos murinos mostraron que el tratamiento con anticuerpos anti-CTLA-4 indujo la expresión de IDO-1 y causó la inhibición del tumor cuando se combinó con 1-D-MT en un modelo murino de carcinoma hepatocelular. La combinación de epacadostat y el tratamiento con anticuerpos anti-CTLA-4 también produjo respuestas completas en un modelo de melanoma murino. Sin embargo, el mismo estudio encontró que la combinación de terapia anti-CTLA-4 y anti-PD-L1 indujo a

respondedores más completos que las terapias dobles con epacadostat más anti-CTLA-4 o anti-PD-L1, lo que socava la relación valor de los inhibidores de IDO-1 en terapias de combinación. [42]. En el contexto del melanoma, se ha realizado un ensayo fase I/II de epacadostat + anticuerpo anti CTLA4 ipilimumab, logrando control de la enfermedad en el 75% de los pacientes enrolados. Se realizó en 2014, y a pesar de los resultados, ya no se continúa en desarrollo por parte de la farmacéutica de la combinación.

No se ha explorado esta combinación en el contexto del cáncer de pulmón.

### **Inhibidores IDO 1 en combinación con otras inmunoterapias**

Los inhibidores de IDO-1 en combinación con otras dianas de inmunoterapia también están bajo investigación. En la actualidad, se pueden encontrar ensayos clínicos fase I / II activos que combinan inhibidores de IDO-1 y vacunas (NCT02867007, NCT01982487, NCT02166905, NCT02575807, NCT02785250, NCT03493945). Como novedad, se utilizó un nuevo inhibidor de IDO-1 (KHK2455), en un estudio fase I en combinación con mogamulizumab, un anticuerpo monoclonal anti-CCR4 [43] (NCT02867007). Ha producido la EE e 4/21 pacientes con tumores sólidos avanzados. Otro estudio de fase I / II exploró la combinación de la vacuna de células dendríticas Ad.p53-DC con indoximod (NCT01042535), la mejor respuesta observada fue 4 EE en 39 pacientes con tumores sólidos metastásicos. No hubo diferencia en la supervivencia libre de progresión o en la supervivencia global entre los pacientes que respondieron inmunológicamente y los pacientes que no respondieron. [44].

En CPNPC cómo única histología no se ha realizado ensayo clínico de combinación de dos estrategias de inmunoterapia.

### **IDO en combinación con quimioterapia y quimiorradioterapia**

En pacientes con CPNPC, se ha reportado correlación entre la actividad de IDO y OS tanto con la quimioterapia [45], sino también de la radiación [46], lo que puede indicar un papel potencial de los inhibidores de IDO en las respuestas de quimiorradiación. Se observó que la concentración sérica de Kyn y las proporciones de Kyn / Trp eran más altas después de la radiación que antes o durante el tratamiento, lo que sugiere una inducción de la actividad IDO tras radioterapia. [46].

Los ensayos clínicos que usaron de forma combinada inhibidores IDO-1 con QT o QTRT han mostrado respuestas mixtas. Uno de los primeros ensayos clínicos que combinaron un inhibidor de IDO con quimioterapia fue un estudio de fase Ib que utiliza indoximod con docetaxel (NCT01191216). Este ensayo trató a 22 pacientes con tumores sólidos metastásicos, entre los cuales cuatro alcanzaron PR y nueve lograron SD. [47].

Exclusivamente en CPNPC, se tiene conocimiento de 115 pacientes enrolados del ensayo fase Ib/II que explora la combinación de

Indoximod, Tergenpumatulcel-L y docetaxel en pacientes avanzados previamente tratados (NCT02460367). Se desconoce el estado de este ensayo en la actualidad. Se llegaron a realizar dos estudios fase III sólo en CPNPC, por una parte, se exploró la combinación entre nivolumab, BMS986205 y doblete de platino (NCT03417037-CA-017-062). Se retiró el ensayo por cambio de estrategia de negocio de la compañía. Igualmente pasó con la combinación de Nivolumab con Epacadostat + monoterapia QT a elección del investigador (carboplatino, cisplatino, gemcitabina, paclitaxel y pemetrexed). Se retiró también.

Con estos resultados alentadores de la terapia de combinación que usa inhibidores de IDO con quimioterapia o quimiorradiación, más grupos continúan con esta estrategia (NCT01792050, NCT02052648, NCT02077881, NCT02502708, NCT02835729). Mientras

tanto, otros ensayos activos están profundizando en terapias combinadas para desarrollar tratamientos que combinen inhibidores de IDO con quimiorradiación y otros puntos de control de inmunoterapia (NCT02406781, NCT02862457, NCT03085914, NCT03322566, NCT03348904).

### **Vacunas de péptidos IDO**

Se han desarrollado vacunas que utilizan un epítipo derivado de IDO. Un estudio de fase I que trata pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NCT01219348) informó un beneficio clínico en 7/15 pacientes, entre los cuales uno tenía una RP [48]. La supervivencia media de los pacientes vacunados fue significativamente más larga que la de los pacientes no tratados con vacuna: 25,9 meses en comparación con 7,7 meses [48]. Después del tratamiento, hubo una disminución significativa en el número de células Treg sin cambios en otras poblaciones de células T, lo que validó el papel de la inhibición de IDO en la población Treg. La vacunación no indujo ningún evento adverso de grado 3-4 y fue bien tolerada después de 5 años de vacunación continua. Un paciente con metástasis única en una glándula suprarrenal hizo una RC, lo que sugiere un beneficio de la vacunación IDO para una población seleccionada [49]. A la inversa, otro estudio que vacunó a pacientes con metástasis de melanoma (NCT02077114) con un péptido derivado de IDO en combinación con ipilimumab no demostró ninguna respuesta clínica al añadir la vacuna. Lo que refuerza la teoría de la heterogenicidad tumoral.

### **Conclusiones**

Como hemos visto, existen inhibidores de IDO-1 en desarrollo, desde medicamentos individuales dirigidos contra este inmune checkpoint a vacunas específicas. En la actualidad, los ensayos clínicos están centrados en estrategias de combinación con una variedad de agentes, incluidos los inhibidores de checkpoint, otros agentes de

inmunoterapia, quimioterapia y radioterapia. Los inhibidores de la IDO-1 representan un valor añadido al repertorio de agentes de inmunoterapia. Son medicamentos de molécula pequeña dirigidos a una enzima intracelular, a diferencia de otros anticuerpos dirigidos a receptores de células, más costosos, como los que se dirigen a PD-L1/PD-1 y CTLA-4. Los inhibidores de la IDO-1 pueden provocar respuestas amplias y potencialmente sinérgicas por parte del sistema inmunitario, dada la gran cantidad de vías dependientes de la IDO. Además, los inhibidores de la IDO-1 han sido generalmente bien tolerados en monoterapia y en terapias de combinación, con menos efectos adversos relacionados con el tratamiento en comparación con las estrategias de combinación que utilizan la terapia anti-CTLA-4, anti PD1/PDL1 o la combinación de ambas. Este perfil de eficacia, unido a una toxicidad más que aceptable, hace que este fármaco se preste a formar parte de terapias combinadas. Sin embargo, los inhibidores de la IDO-1, como agentes únicos, no parecen provocar respuestas objetivas a pesar de prometerlas en datos preclínicos. El amplio efecto descendente de las vías dependientes de IDO puede ser un arma de doble filo que no induce efectos antitumorales específicos selectivos. Puede explicarse por el mecanismo de acción diferente de cada inhibidor de IDO1. El mecanismo de acción de indoximod no está claro, ya que parece actuar solo en la vía de mTOR, mientras que navoximod no muestra una inhibición altamente selectiva contra la IDO-1 en comparación con otras enzimas metabolizadoras de Trp. Se desconoce hasta qué punto estas diferencias contribuyen a la respuesta del tumor. También sigue siendo discutible si la alta selectividad de un inhibidor de IDO-1 es deseable en la inmunoterapia, ya que el objetivo de IDO-2 y TDO también ha demostrado potencial antitumoral. En el contexto del cáncer de pulmón, es probable que los inhibidores de la IDO-1 se

desarrollen aún más como parte de terapias combinadas, con tasas de respuesta dependientes de los subtipos moleculares e histológicos. Las estrategias de combinación de los inhibidores de la IDO-1 con la terapia PD-1/PD-L1 son eficaces para los cánceres con alta inmunogenicidad, como el CPNCP. Por otro lado, los regímenes combinatorios que usan inhibidores de IDO-1 y QT/RT pueden tener un éxito incremental en pacientes con CPNCP.

El hecho de no haberse observado una florida tasa de respuestas en el melanoma ni tampoco un impacto relevante en supervivencia, ha hecho que estos fármacos no sean la prioridad número uno del pipeline de la bigpharma. No obstante, hay ensayos clínicos en desarrollo, que conviene esperar a ver los resultados y a vislumbrar el beneficio marginal que aportan los inhibidores de IDO.

Es posible que la investigación futura deba centrarse en desarrollar biomarcadores predictivos de respuesta y toxicidad, de cara a identificar poblaciones de pacientes que obtendrían el máximo beneficio de una terapia de combinación con inhibidores de IDO-1. Aunque los estudios han explorado biomarcadores predictivos en el contexto de la respuesta terapéutica anti-PD-1/PD-L1 y CTLA-4, poco se ha publicado sobre los inhibidores de la IDO-1. En conclusión, los inhibidores de la IDO-1 siguen encontrando su lugar dentro del arsenal de inmunooncología en general y del CPNCP en particular. Estos agentes tienen un mecanismo de acción diferente de otros medicamentos disponibles, con estudios iniciales que muestran una toxicidad favorable pero tasas de respuesta más bajas que para los inhibidores de puntos de control más establecidos. Por lo tanto, su lugar puede estar dentro de estrategias combinadas, un área que se está evaluando en muchos ensayos clínicos activos de los que estamos pendientes de resultados aún.

## Bibliografía

- 1.- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:417–423.
- 2.- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542–2550.
- 3.- Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:2895–2902.
- 4.- Rothschild SI. Targeted therapies in non-small cell lung cancer- beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel).* 2015;7:930–9.
- 5.- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252–64.
- 6.- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23–34.
- 7.- Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:2039–47.
- 8.- Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III

melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:522–30.

9.- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372: 2006–17.

10.- Prendergast GC, Smith C, Thomas S, Mandik-Nayak L, Laury-Kleintop L, Metz R, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer. *Cancer Immunol Immun-* other 2014;63:721–35.

11.- Monjazebe AM, Kent MS, Grossenbacher SK, Mall C, Zamora AE, Mirsoian A, et al. Blocking indoleamine-2,3-dioxygenase rebound immune suppression boosts antitumor effects of radio-immunotherapy in murine models and spontaneous canine malignancies. *Clin Cancer Res* 2016;22: 4328–40.

12.- Munn DH, Sharma MD, Baban B, Harding HP, Zhang Y, Ron D, et al. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity.* 2005;22:633–42.

13.- Delgoffe GM, Kole TP, Zheng Y, Zarek PE, Matthews KL, Xiao B, et al. mTOR differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment. *Immunity.* 2009;30:832–44.

14.- Godin-Ethier J, Hanafi LA, Piccirillo CA, Lapointe R. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human cancers: clinical and immunologic perspectives. *Clin Cancer Res* 2011;17:6985–91.

15.- Mondal A, Smith C, DuHadaway JB, Sutanto-Ward E, Prendergast GC, Bravo-Nuevo A, et al. IDO1 is an integral mediator of inflammatory neovascularization. *EBioMedicine* 2016;14:74–82.

16.- Muller AJ, DuHadaway JB, Donover PS, Sutanto-Ward E, Prendergast GC. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nat Med* 2005;11:312–9.

17.- Fallarino F, Grohmann U, Vacca C, Bianchi R, Orabona C, Spreca A, et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ* 2002; 9:1069–77.

18.- Prendergast GC, Smith C, Thomas S, Mandik-Nayak L, Laury-Kleintop LD, Metz R, et al. IDO in inflammatory programming and immune suppression in cancer. In: Gabilovich DI, Hurwitz AA, editors. *Tumor-induced immune suppression.* New York, NY: Springer; 2014.

19.- Prendergast et al. Discovery of IDO1 Inhibitors: From Bench to Bedside. *Cancer Research* December 2017 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2285

20.- Theate I, van Baren N, Pilotte L, et al. Extensive profiling of the expression of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 protein in normal and tumoral human tissues. *Cancer Immunol Res.* 2015;3: 161–72.

21.- Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19:40–50.

22.- Yu J, Du W, Yan F, Wang Y, Li H, Cao S, et al. Myeloid-derived suppressor cells suppress antitumor immune responses through IDO expression and correlate with lymph node metastasis in patients with breast cancer. *J Immunol.* 2013;190:3783–97.

23.- Wang W, Huang L, Jin J-Y, et al. IDO immune status after che-

predict survival in lung cancer patients. *Cancer Res.* 2017;78:809–16.

24.- Volaric A, Gentzler R, Hall R, Mehaffey JH, Stelow EB, Bullock TN, et al. Indoleamine-2,3-dioxygenase in non-small cell lung cancer: a targetable mechanism of immune resistance frequently coexpressed with PD-L1. *Am J Surg Pathol.* 2018;00:1–8.

25.- Kim JW, Nam KH, Ahn SH, Park DJ, Kim HH, Kim SH, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2016;19:42–52.

26.-Thaker AI, Rao MS, Bishnupuri KS, Kerr TA, Foster L, Marinshaw JM, et al. IDO1 metabolites activate  $\beta$ -catenin Signaling. *Gastroenterology.* 2013;145:416–25.

27.- Liu Y, Liang X, Yin X, et al. Blockade of IDO-kynurenine-AhR metabolic circuitry abrogates IFN- $\gamma$ -induced immunologic dormancy of tumor-repopulating cells. *Nat Commun.* 2017;8:1–15.

28.- Wenjuan Ma et al. High Expression of Indoleamine 2, 3-Dioxygenase in Adenosquamous Lung Carcinoma Correlates with Favorable Patient Outcome. *Journal of Cancer* 2019, Vol. 10.

29.- Peng Yu C et al. The Clinicopathological and Prognostic Significance of IDO1 Expression in Human Solid Tumors: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* 2018;49:134-143.

30.- Volaric A, Gentzler R, Hall R, Mehaffey JH, Stelow EB, Bullock TN, et al. Indoleamine-2,3-dioxygenase in non-small cell lung cancer: a targetable mechanism of immune resistance frequently coexpressed with PD-L1. *Am J Surg Pathol.* 2018;00:1–8.

31.- Yu J, Du W, Yan F, Wang Y, Li H, Cao S,

et al. Myeloid-derived suppressor cells suppress antitumor immune responses through IDO expression and correlate with lymph node metastasis in patients with breast cancer. *J Immunol.* 2013;190:3783–97.

32.- Soliman HH, Minton SE, Han HS, et al. A phase I study of indoximod in patients with advanced malignancies. *Oncotarget.* 2016;7:22928–38.

33.- Beatty GL, O'Dwyer PJ, Clark J, et al. First-in-human phase I study of the oral inhibitor of indoleamine 2,3-dioxygenase-1 epacadostat (INCB024360) in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res.* 2017;23:3269–76.

34.- Nayak-Kapoor A, Hao Z, Sadek R, et al. Phase Ia study of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor navoximod (GDC-0919) in patients with recurrent advanced solid tumors. *J Immunother Cancer.* 2018;6:61.

35.- Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, McLaughlin J, Altan M, Velcheti V, Gaule P, et al. Differential expression and significance of PD-L1, IDO-1, and B7-H4 in human lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23:370–8.

37.- Toulmonde M, Penel N, Adam J, Chevreau C, Blay JY, le Cesne A, et al. Use of PD-1 targeting, macrophage infiltration, and IDO pathway activation in sarcomas a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:93–7.

38.- Burris HA, Gordon MS, Hellmann MD, LoRusso P, Emens LA, Hodi FS, et al. A phase Ib dose escalation study of combined inhibition of IDO1 (GDC-0919) and PD-L1 (atezolizumab) in patients (pts) with locally advanced or metastatic solid tumors. *J Clin Oncol.* 2017;35:105.

39.- Tabernero J, Luke JJ, Joshua AM, Varga AI, Moreno V, Desai J, et al. BMS-986205, an indoleamine 2,3-dioxygenase 1

inhibitor (IDO1i), in combination with nivolumab (NIVO): updated safety across all tumor cohorts and efficacy in pts with advanced bladder cancer (advBC). *J Clin Oncol.* 2018;36:4512.

40.- Gangadhar TC, Schneider BJ, Bauer TM, Wasser JS, Spira AI, Patel SP, et al. Efficacy and safety of epacadostat plus pembrolizumab treatment of NSCLC: preliminary phase I/II re- sults of ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol.* 2017;35:9014.

41.- Long GV, Dummer R, Hamid O, Gajewski T, Caglevic C, Dalle S, et al. Epacadostat (E) plus pembrolizumab (P) versus pembrolizumab alone in patients (pts) with unresectable or meta- static melanoma: results of the phase 3 ECHO-301/KEYNOTE-252 study. *J Clin Oncol.* 2018;36:108

42.- Spranger S, Koblisch HK, Horton B, Scherle PA, Newton R, Gajewski TF. Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8+T cells directly within the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer.* 2014;2:1–14.

43.- Yap TA, Sahebjam S, Hong DS, Chiu VK, Yilmaz E, Efuni S, et al. First-in-human study of KHK2455, a long-acting, potent and selective indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO-1) inhibitor, in combination with mogamulizumab (Moga), an anti-CCR4 mono- clonal antibody, in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2018;36:3040.

44.- Soliman H, Khambati F, Han HS, Ismail-Khan R, Bui MM, Sullivan DM, et al. A phase- 1/2 study of adenovirus-p53 trans- duced dendritic cell vaccine in combination with indoximod in metastatic solid tumors and invasive breast cancer. *Oncotarget.* 2018;9:10110–7.

45.- Creelan BC, Antonia S, Bepler G, Garrett TJ, Simon GR, Soliman HH. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity and clinical outcome following induction chemotherapy and concurrent chemoradiation in stage III non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology.* 2013;2: e23428.

46.- Wang W, Huang L, Jin J-Y, et al. IDO immune status after che- moradiation may predict survival in lung cancer patients. *Cancer Res.* 2017;78:809–16.

47.- Jackson E, Dees EC, Kauh JS, Harvey RD, Neuger A, Lush R, Antonia SJ, Minton SE, Ismail-Khan R, Han HS, Vahanian NN, Ramsey WJ, Link CJ, Streicher H, Sullivan D, and Soliman HH. A phase I study of indoximod in combination with docetaxel in metastatic solid tumors. *J Clin Oncol* 2013 31:15\_suppl, 3026- 3026.

48.- Iversen TZ, Engell-Noerregaard L, Ellebaek E, Andersen R, Larsen SK, Bjoern J, et al. Long-lasting disease stabilization in the absence of toxicity in metastatic lung cancer patients vaccinat- ed with an epitope derived from indoleamine 2,3 dioxygenase. *Clin Cancer Res.* 2014;20:221–32.

49.- Kjeldsen JW, Iversen TZ, Noerregaard LE, Mellempgaard A, Andersen MH, Svane I-M. Long-term follow-up results of stage III-IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with an epitope derived from Indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) in a phase I study. *Ann Oncol.* 2017;28:mdx380.028.