

Inmunoterapia contra el cáncer

Melissa Bedard, Unidad de Inmunología Humana MRC, Universidad de Oxford

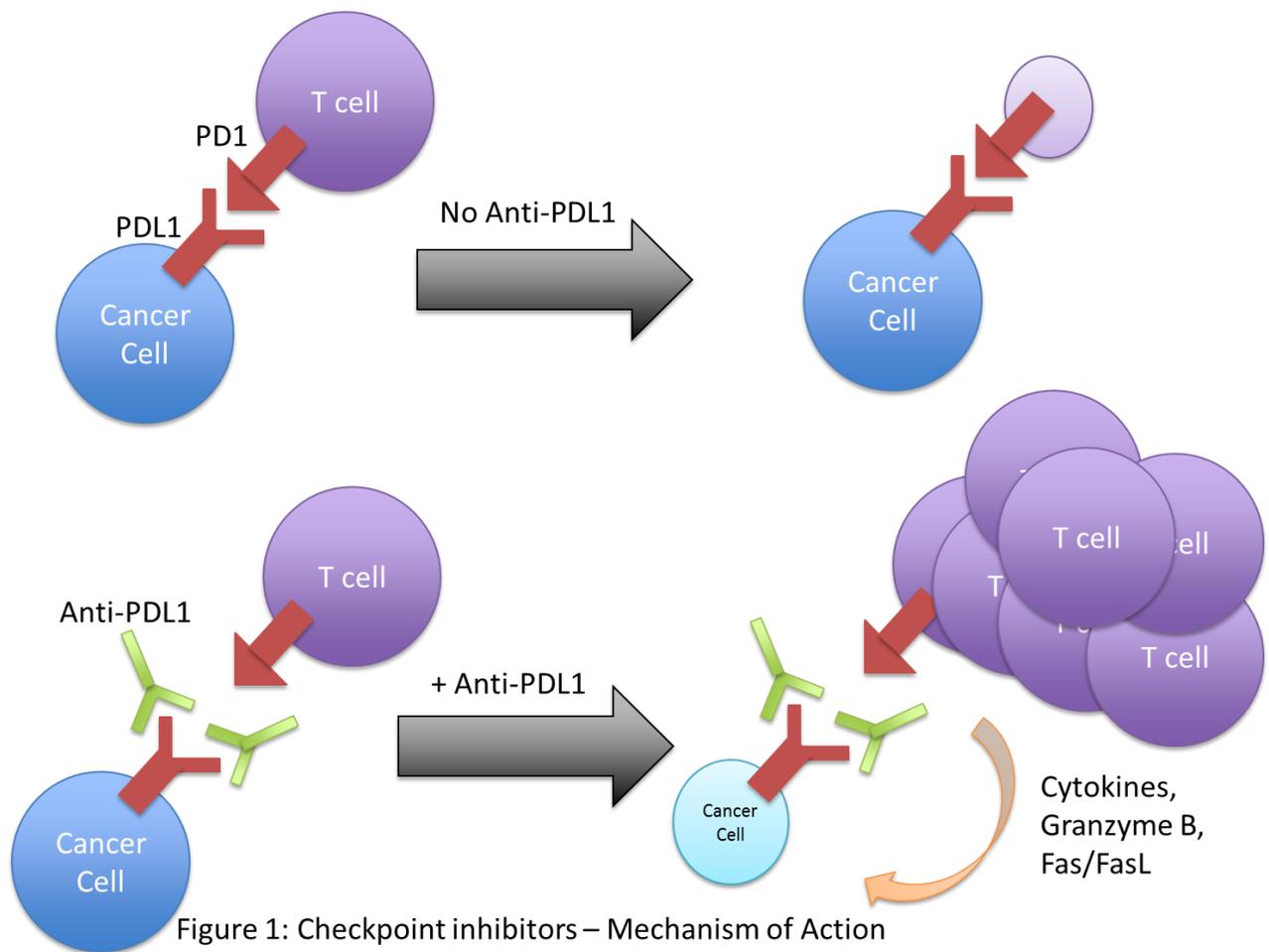
Traducción: Jesús Gil, Instituto de Biología Molecular, Mainz, Alemania

Introducción

La palabra cáncer engloba a un grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar células con un comportamiento anormal, que se dividen muy rápido y con la capacidad de diseminarse a otras partes del cuerpo. Aunque las células del cáncer son células de nuestro propio organismo, adquieren tantas mutaciones, que las células del sistema inmunitario pueden reconocerlas como si fueran patógenos extraños, lo que les permite iniciar una respuesta inmunitaria específica frente a ellas. Al igual que ocurre con algunos patógenos, las células del cáncer también pueden evadir la vigilancia inmunológica y disminuir las respuestas antitumorales. El estudio y manipulación de esta interacción entre cáncer y sistema inmunitario ha dado como resultado la creación de una nueva estrategia terapéutica – la inmunoterapia contra el cáncer.

Bloquear la supresión del sistema inmunitario: inhibidores del punto de control

Tan importante es montar una respuesta inmunitaria frente a un estímulo dañino como resolverla, ya que de no producirse esto último, el daño producido por una respuesta persistente o desproporcionada puede tener el mismo efecto negativo que el estímulo dañino. Esto se traduce en que las células del organismo están equipadas con moléculas que ayudan a inhibir las respuestas inmunitarias conocidas como “puntos de control inmunitario”. Un ejemplo de este tipo de molécula es PDL1, un ligando en la superficie de las células que interactúa con su receptor específico, PD1, que se encuentra en los linfocitos T. Los tejidos sanos expresan PDL1 de forma normal, pero las células del cáncer lo sobreexpresan. Por lo tanto, cuando los linfocitos T interactúan con ellas, reciben una gran cantidad de señales de inhibición a través de la interacción PD1-PDL1. Los investigadores han desarrollado terapias con anticuerpos monoclonales que se unen a PDL1, lo que bloquea la interacción con PD1 en las células T y disminuye la supresión inmunitaria inducida por el tumor. Esto provoca un incremento en la capacidad de destrucción del tumor por parte del sistema inmunitario. Este tipo de inmunoterapia ya se ha probado en ensayos clínicos, donde se ha demostrado su eficacia en cánceres que expresan PDL1, como diversas formas de melanoma. De hecho, la supervivencia a 5 años de los pacientes con melanoma que han recibido este tipo de inmunoterapia se ha doblado. La inhibición de un receptor de inhibición parecido a PD1, CTLA4, tiene un potencial similar.



Potenciar la respuesta antitumoral: inductores de muerte celular inmunogénica

Mientras que la mayoría de estrategias de inmunoterapia se basan en el brazo adaptativo del sistema inmunitario, los inductores de muerte celular inmunogénica (ICD, por sus siglas en inglés) ponen en alerta el brazo innato. Esta estrategia involucra el uso de drogas de quimioterapia para inducir muerte celular de las células tumorales, que provocará la activación de las células del sistema inmunitario, lo que tendrá como consecuencia una respuesta inmunitaria antitumoral.

Por ejemplo, cuando las células del cáncer mueren por necrosis, liberan moléculas llamadas patrones moleculares asociados a daño (DAMPs, por sus siglas en inglés), que normalmente se encuentran en el interior de las células, pero no en el ambiente exterior. Estos DAMPs pueden ser reconocidos por receptores expresados en macrófagos y células dendríticas, como los receptores de tipo Toll (TLRs, por sus siglas en inglés), e iniciar una extensa respuesta inmunitaria conocida como “inflamación estéril”. Aunque este descubrimiento proviene del campo de la quimioterapia, los científicos se están centrando ahora en identificar compuestos que puedan inducir ICD en las células del cáncer e instigar una respuesta inmunitaria. Esta es una buena oportunidad para conectar la quimioterapia con la inmunoterapia.

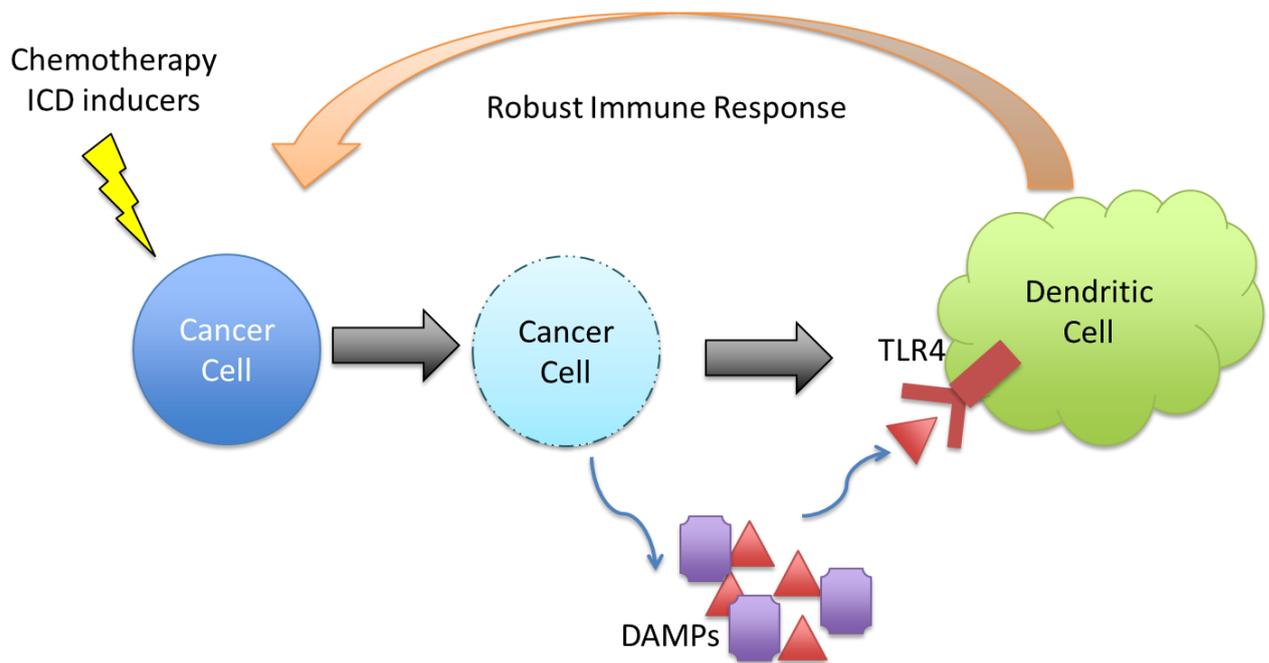
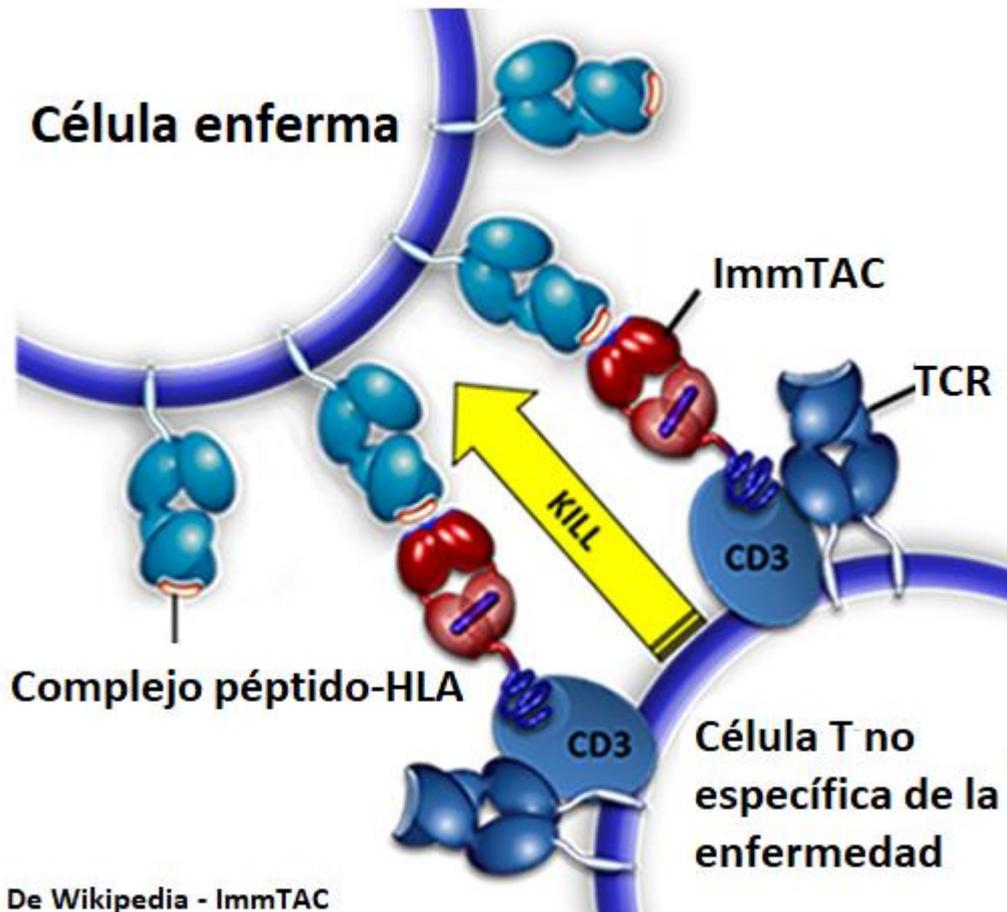


Figure 2: Immunogenic Cell Death Inducers - Mechanism of Action

Potenciar la respuesta antitumoral: Células T CAR e ImmTACs

La investigación de las respuestas inmunitarias frente al cáncer ha demostrado que las células que lo forman, debido a su gran velocidad de mutación, portan un gran número de proteínas propias modificadas. De hecho, estas proteínas son tan anormales que las células del sistema inmunitario, principalmente las células T, son capaces de reconocerlas como antígenos extraños y montar una respuesta inmunitaria frente a ellas, es decir, pueden montar una respuesta inmunitaria específica frente a células tumorales. Estas proteínas propias mutadas y específicas del cáncer se conocen como “neoantígenos”, y constituye la base de la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés). En función de la secuencia y estructura del neoantígeno, se puede construir y expresar un receptor de célula T que reconozca específicamente al neoantígeno expresado en la célula tumoral. Mediante transferencia adoptiva, estas células T CAR pueden introducirse en el paciente y ser capaces de montar una respuesta antitumoral para erradicar el cáncer. Sin embargo, la terapia con células T CAR solo permite reconocer neoantígenos de superficie, y podría ser difícil de implementar en hospitales. Una estrategia similar es ImmTAC, desarrollada en el Reino Unido por científicos de la compañía Immunocore. Los ImmTACs son proteínas de fusión que contienen un fragmento de anticuerpo que reconoce CD3 (que le permite unirse a un receptor de célula T existente de una célula T que no es específica frente al cáncer) y un CAR, que puede reconocer neoantígenos intracelulares presentados en moléculas de MHC expresadas en la superficie de las células del cáncer. Este tipo de terapia podría ayudar a reconocer neoantígenos intracelulares, y no solo de superficie, así como convertir células T ya existentes en células efectoras específicas del cáncer sin la necesidad de una transferencia adoptiva.

Figura 3. Mecanismo de acción de ImmTAC



De Wikipedia - ImmTAC

Caminando hacia el futuro: vacunas contra el cáncer

Si bien las estrategias actuales de inmunoterapia se centran en tratar pacientes ya diagnosticados, otra posibilidad que se está investigando en la actualidad es la de desarrollar tratamientos profilácticos en forma de vacunas contra el cáncer. Las células asesinas naturales invariantes (iNKT, por sus siglas en inglés), un tipo de linfocito de tipo innato que reconoce lípidos, son críticas para la inmunidad antitumoral. Las investigaciones recientes sugieren que antígenos de origen lipídico, que activarían a las células iNKT, aumentan de forma considerable las respuestas antitumorales y podrían ser usados como adyuvantes en el desarrollo de estas vacunas contra el cáncer, donde el neoantígeno funcionaría como inmunógeno para dirigir una respuesta específica frente al tumor.

Conclusión

El éxito de las estrategias de inmunoterapia contra el cáncer algunos años después de su desarrollo, le supuso a este tratamiento recibir el título de “Avance científico del año” en 2015, otorgado por la revista Science. Aprovechar el poder y especificidad del sistema inmunitario ha cambiado la manera en la que los científicos y médicos tratan el cáncer.