

Inmunoterapia: Un nuevo enfoque en la lucha contra el Cáncer

David Cabrerizo Granados

Resumen— La inmunoterapia es una de los muchos métodos que actualmente existen para combatir el cáncer. No obstante, gracias a su especificidad y a la personalización de sus tratamientos, la inmunoterapia se ha convertido en una de los tratamientos con mayor perspectiva de futuro.

Palabras Claves— Inmunoterapia, Cáncer, Célula Dendrítica, Anticuerpo, Citoquina, CAR.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en la actualidad, con más de catorce millones de casos nuevos por año a nivel mundial y se estima que en dos años esta cifra se eleve a los treinta y cinco millones [1]. Si nos centramos en España, cada año se detectan más de 215,000 pacientes con cáncer [2]. Es por ello que la búsqueda de un tratamiento efectivo ha sido y es una de las principales metas de las investigaciones del área biomédica.

Actualmente, el tratamiento del cáncer se centra en la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. A través de los dos primeros tratamientos se produce la reducción del tamaño o incluso la eliminación de un elevado porcentaje del tumor. En el caso de la quimioterapia, la administración de una serie de sustancias denominadas citostáticos, inhibe la multiplicación de las células cancerosas a través de la parada de su ciclo celular. No obstante, la quimioterapia presenta una escasa especificidad celular, lo cual conlleva a que generalmente se aplican una combinación de diversos tratamientos [3]. Dentro de este panorama surge la inmunoterapia, el cual comprende varios tratamientos que buscan la estimulación o mejora del sistema inmunitario con el fin de rechazar y destruir tumores, contando en este caso con una elevada especificidad celular [4]. La inmunoterapia contra el cáncer cuenta con diferentes tratamientos tales como la terapia de células dendríticas, de anticuerpos monoclonales, de citoquinas o la revolucionaria terapia CAR-T.

2. TERAPIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas se encargan de procesar material antigénico, en este caso células cancerosas, y exponerlo en su membrana plasmática a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) para presentarlo a los linfocitos T colaboradores y citotóxicos, los cuales coordinan la respuesta inmune celular contra las células que presenten dicho antígeno [5].

Para preparar una solución de células dendríticas activadas contra células cancerosas se lleva a cabo, en primer

lugar, la recogida de células dendríticas de parte del paciente. A continuación, se les incorpora a un medio con el lisado de una célula tumoral del mismo paciente, el cual contiene péptidos tumorales específicos para dicho tumor. Igualmente, se añaden adyuvantes, es decir, una serie de sustancias que incrementan la respuesta antitumoral del sistema inmune. Uno de los principales adyuvantes que se utiliza en este tipo de tratamientos es el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el cual mejora la activación de las células dendríticas. Finalmente, se le inyecta al paciente sus propias células dendríticas, las cuales están activadas de manera específica, preparadas para comenzar la respuesta inmune a través de los linfocitos T. Basado en esta técnica se desarrolló *Sipuleucel-T*, aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en 2010 para el cáncer de próstata (Figura 1) [6].

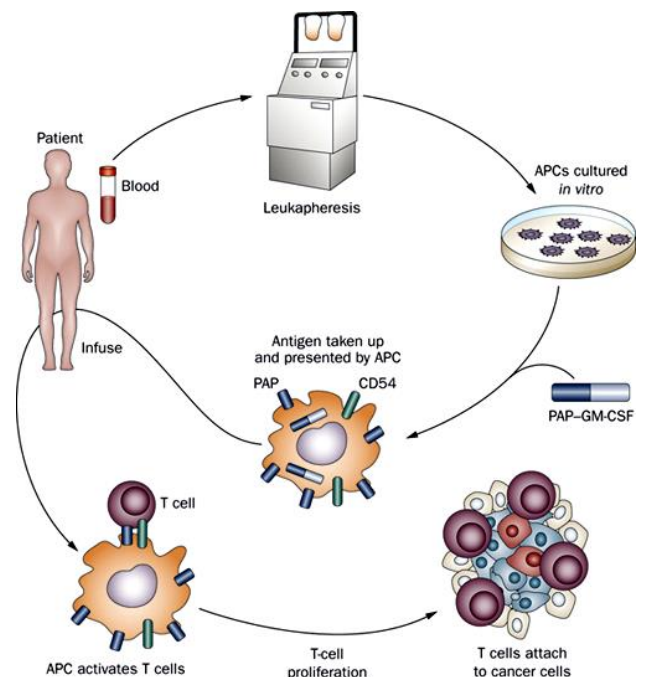


Figura 1. Proceso de generación y acción de Sipuleucel-T. A través de una muestra de sangre del paciente, se aíslan células dendríticas (un tipo de células presentadoras de antígenos, APC) por leucaféresis, el cual usa las diferencias de densidad para produ-

cir la separación celular. Posteriormente, se cultivan las células dendríticas *in vitro* y se les inocula GM-CSF y PAP (enzima presente en altos niveles en las células prostáticas cancerosas). En la inducción, estas APC adoptan el antígeno PAP en su MHC, incrementando a su vez la expresión de la glucoproteína integral de membrana CD54, encargada de mediar la presentación y activación de los linfocitos T [7]. Finalmente, se le inyecta esta solución de células dendríticas al paciente, las cuales activan a los linfocitos T para atacar a las células del tumor prostático con el antígeno PAP. [6]

Una de las perspectivas de futuro en esta área se basa en introducir el gen que exprese GM-CSF en las células tumorales, a través de ingeniería genética, para desarrollar el proceso de activación de células dendríticas en la misma área tumoral del paciente [6].

3. TERAPIA CON ANTICUERPOS

Los anticuerpos son glicoproteínas utilizadas por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños, en este caso, antígenos inusuales, debido a su naturaleza o abundancia, localizados en la membrana de células cancerosas. Esta característica es aprovechada para atacar un tumor gracias al desarrollo de dos técnicas, la obtención de anticuerpos específicos, denominados mAb, a través de hibridomas (linfocitos B inmortales capaces de generar anticuerpos de manera indefinida), y la ingeniería genética, capaz de diseñar anticuerpos capaces de unirse a una estructura antigénica concreta y específica [8].

Los anticuerpos monoclonales pueden tener diversos métodos de acción cuando se unen a su antígeno específico, presente en una célula cancerosa. Por ejemplo, transportar toxinas directamente a las células cancerosas. Este es el caso de las denominadas inmunotoxinas, las cuales pueden acoplar a su estructura una toxina como la diftérica, capaz de introducirse en la célula e inhibir la traducción de ARN en proteína, provocando el colapso celular. Otra de las acciones puede ser frenar la inhibición de los linfocitos T al reconocer a células cancerígenas. Las células cancerosas pueden presentar altos niveles de ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1), el cual se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) de los linfocitos T, provocando su inhibición. La administración de anticuerpos mAb contra PD-1 provocaría que los linfocitos T pudieran desencadenar una respuesta de lisis celu-

lar sobre las células cancerígenas que detectasen a través del reconocimiento del antígeno específico por sus receptores de membrana (Figura 2) [9]. Actualmente, la FDA ha aprobado el uso de un fármaco basado en este procedimiento, llamado *Pembrolizumab*, para tratar el melanoma metastásico [10].

4. TERAPIA CON CITOQUINAS

Las citoquinas son un amplio grupo de proteínas que tienen la capacidad de modular la respuesta inmune mediante la activación de receptores específicos de membrana o la modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Generalmente se usan dos tipos de citoquinas en inmunoterapias contra el cáncer, el interferón gamma (IFN- γ) y la interleucina 2 (IL-2). El IFN- γ actúa aumentando la actividad de las células del sistema inmune y la expresión de los MHCs de clase I en las células tumorales, de manera que son más fácilmente reconocibles por los linfocitos T. La IL-2 estimula el sistema inmunitario aumentando el crecimiento y la actividad de los linfocitos T y B [11].

5. TERAPIA CÉLULAS ANTICANCERÍGENAS T: CAR-T

Actualmente, se está desarrollando una nueva prometedora inmunoterapia llamada CAR, la cual hace referencia a 'Chimeric Antigen Receptor'. Esta terapia consiste en la modificación de células T del paciente para dirigir las contra células tumorales del propio paciente. La clave de su importancia radica en la incorporación por ingeniería genética de receptores de antígenos quiméricos, los cuales son receptores con motivos de unión a antígeno derivados de la región variable de un mAb. De esta manera, el linfocito T puede actuar reconociendo estructuras específicas de la membrana de las células cancerosas, independientemente de la presencia de MHCs (Figura 3). Gracias a ello, el paciente recibe un tratamiento personalizado con sus propios linfocitos T, con el único requerimiento de encontrar una estructura característica de la superficie de la célula tumoral a la cual considerar el antígeno de los linfocitos. Debido a la enorme potencialidad y efectividad de esta terapia, la FDA aprobó su uso en 2014 [12].

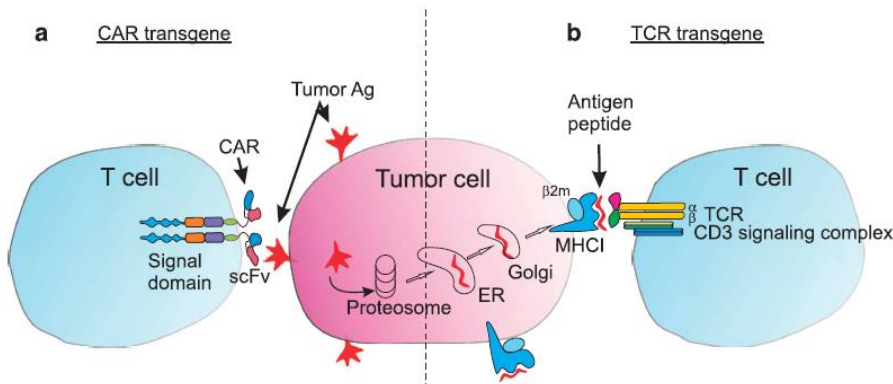


Figura 3. Representación esquemática del método de acción del método CAR (a) y el uso de receptores propios de linfocitos T (b). En el caso de la técnica CAR, el receptor está dirigido contra un antígeno de superficie y permite la activación del linfocito T sin necesidad de que la célula tumoral exprese MHCs [13].

5. CONCLUSIONES

La inmunoterapia está ganando más fuerza en el panorama de los tratamientos personalizados contra el cáncer. Tal es así que, el estudio de los linfocitos T en la inmunoterapia contra el cáncer fue uno de los diez avances científicos más importantes de 2013 por la revista *Science*. Asimismo, en mayo de 2014, la revista *Forbes* abrió su número con el pronóstico de que la inmunoterapia, concretamente la terapia CAR-T, generaría una de las mayores fortunas en las farmacéuticas debido a su enorme potencial. Si es así, ¿estamos ante la futura cura contra el cáncer?

REFERENCIAS

1. Página web del Proyecto GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud. <http://globocan.iarc.fr/>
2. Web de Investigación contra el Cáncer de Reino Unido. <http://www.cancerresearchuk.org/>
3. Fundación para la Excelencia y la Calidad en la Oncología. "Generalidades en oncología", febrero de 2013.
4. Diccionario del Instituto Nacional del Cáncer. <http://www.cancer.gov>
5. Thomas J. Kindt, Richard A. Goldsby, Barbara A. Osborne, *Inmunología de Kuby*. Mc Graw Hill, Sexta edición, pp. 38-40, 2007.
6. Giuseppe Di Lorenzo, Carlo Buonerba & Philip W. Kantoff, "Immunotherapy for the treatment of prostate cancer", *Nat Rev Clin Oncol.*, vol.24, no. 8, pp. 551-561, May 2011, doi: 10.1038.
7. Sheikh NA, Jones LA, "CD54 is a surrogate marker of antigen presenting cell activation", *Cancer Immunol Immunother.*, vol.57, no. 9, pp. 1381-1390, Sep. 2008 Sep, doi: 10.1007/s00262-008-0474-9.
8. Thomas J. Kindt, Richard A. Goldsby, Barbara A. Osborne, *Inmunología de Kuby*. Mc Graw Hill, Sexta edición, pp. 105-107, 2007.
9. Kono K, "Current status of cancer immunotherapy", *J Stem Cells Regen Med*, vol. 30, no. 10, pp. 8-13, Apr 2014.
10. Web de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm412861.htm>
11. Thomas J. Kindt, Richard A. Goldsby, Barbara A. Osborne, *Inmunología de Kuby*. Mc Graw Hill, Sexta edición, pp. 540-541, 2007.
12. Shi H, Sun M, Liu L, Wang Z, "Chimeric antigen receptor for adoptive immunotherapy of cancer: latest research and future prospects", *Mol Cancer.*, vol. 21, no. 13, Sep 2014, doi: 10.1186/1476-4598-13-219.
13. Raval RR, Sharabi AB, Walker AJ, Drake CG, Sharma P, "Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer", *J Immunother Cancer*, vol. 14, no. 2, May 2014, doi: 10.1186/2051-1426-2-14.



David Cabrerizo Granados. Estudiante de cuarto curso del grado en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide Sevilla en el curso 2014-2015. Desde 2013, es alumno interno en el Departamento de Biología Molecular e Ingeniería Bioquímica bajo la Beca de Introducción a la Investigación para Estudiantes Universitarios del Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en el Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD).