

Inmunoterapia con células T como tratamiento contra el melanoma

Ricardo Baltá Foix, Universidad Autónoma de Barcelona, Grado de Biología

Problema

El melanoma es un tipo de cáncer de piel formado por un tumor cutáneo y altamente invasivo debido a su gran capacidad de metástasis. Afecta a los melanocitos, las células productoras de la melanina, el pigmento que protege al cuerpo humano de las radiaciones ultravioletas. Estas son la principal causa de aparición de células cancerígenas en la epidermis. Lo consiguen realizando daños moleculares en el ADN y posteriores mutaciones que desencadenan la rápida y descontrolada proliferación de las células produciendo el tumor. En casos tempranos, la radioterapia y la cirugía son la mejor solución. El problema aparece cuando el cáncer se expande y se produce su **metástasis**.

Quimioterapia

Los tratamientos que se han ido utilizando en los últimos años son los relacionados con fármacos quimioterapéuticos. Estas terapias tienen dos grandes problemas:

- Inespecificidad de dianas a las que atacan.
- Gran cantidad de efectos secundarios sobre los pacientes.

Soluciones

Inmunoterapia

El camino que se está siguiendo es el de la búsqueda de nuevas terapias más específicas contra las células tumorales, por tal de eliminarlas totalmente y además sin dañar a otros tejidos del paciente y disminuir al máximo los efectos secundarios. La solución más específica nos la muestra nuestro propio sistema inmune con las células T que lo componen. El objetivo de las nuevas técnicas inmunoterápicas es conseguir que estas células inmunes detecten a las cancerígenas y las destruyan.

TIL

Tumor Infiltrating Linfocites: Consiste en extraer linfocitos T del paciente, incubarlos *in vitro* con antígenos tumorales para que se activen y los reconozcan. Luego se vuelven a introducir a la persona y sus propias células inmunes destruyen el tumor maligno.

Estudios realizados

Primeros experimentos consiguieron disminuir las células melanosomales en pacientes humanos juntamente con dosis de IL-2 (molécula inmunoestimuladora) y tratamientos inmunosupresores.

Se conocen antígenos específicos de las células tumorales (gp-100, MART1...) pero algunos también están presentes en otros tejidos sanos, no obstante los pacientes no sufren problemas de toxicidad como autoinmunitades. Por tanto surge el problema de encontrar sobre qué antígenos actúan los TIL.

Se descubre que los TIL son sensibles a nuevos antígenos producidos por las altas tasas de mutación del melanoma, y se intenta encontrar cuáles son algunas de estas moléculas. Se caracterizan algunos genes con alta tasa de mutación como ADAMTS18 o GRIN2A.

Ventajas

Inmunoterapia con mejores resultados hasta el momento en pacientes. No se han observado problemas de autoinmunidad o toxicidades secundarias debidas al tratamiento.

Desventajas

Se desconoce la causa de su efectividad. Las terapias solo pueden realizarse paciente por paciente específicamente y por separado sin poder marcar una terapia generalizada contra antígenos específicos conocidos. Dificultad para saber qué mutaciones han causado los antígenos a los cuales son sensibles los linfocitos sensibilizados *ex vivo* y luego infiltrados. Necesidad de tratamientos conjuntos como inmunosupresores o coestimuladores de la respuesta inmune para garantizar la eficiencia de los linfocitos infiltrados.

CAR

Chimeric Antigen Receptor: consiste en la producción de receptores específicos de antígenos tumorales y su posterior adhesión a los linfocitos del paciente. Estos están constituidos por fragmentos de cadena variable de un anticuerpo, unidos al TCR (Receptor de Célula T) y a sus dominios coestimuladores correspondientes.

Estudios realizados

Producción de CAR con un TCR unido a moléculas coestimuladoras como CD28 para asegurar la transmisión de señales intracelulares y activar los linfocitos.

Generación de CAR específico de gp-100 aunque restringido por molécula de HLA-A2. Gran afinidad y especificidad por su antígeno pero solo en situaciones *in vitro*.

Se consigue un CAR específico del antígeno HERVK expresado en células de melanoma y no presente en otros tejidos. Receptor no restringido por HLA. Resultados obtenidos tanto *in vitro* como *in vivo* pero en este último caso solo en modelos animales.

Ventajas

Reconocimiento de antígenos específicos del melanoma no restringidos por moléculas del MHC.

Mejor opción para evitar las formas de evasión del sistema inmune por parte de las células tumorales.

Desventajas

Sólo pueden reconocer antígenos extracelulares presentes en la membrana de las células tumorales. Resultados concluyentes obtenidos solo *in vitro* y en modelos animales. Aún no se han hecho pruebas en pacientes humanos.

TCR modificados genéticamente

Mediante ingeniería genética y otros mecanismos, se introduce en los linfocitos genes que codifican para un TCR específico de un complejo antígeno/MHC, y de esta manera una vez la célula lo exprese será capaz de detectar y destruir únicamente a la célula tumoral que presente ese antígeno.

Estudios realizados

Linfocitos CD8+ con un TCR específico del complejo MART-1/HLA-A2, pero posteriores problemas de toxicidad autoinmune debido a la presencia del antígeno en otros tejidos.

TCR específico del antígeno NY-ESO-1 presente entre 10%-50% de los melanomas. Restringido por HLA*0201. Regresión en un 50% de los casos y sin problemas de toxicidad debido a que no se encuentra en tejidos sanos, solo en células cancerígenas.

TCR específico de MAGE-C2/HLA-A2 y MAGE-A3/HLA-DP4, ambos alelos de HLA de los más frecuentes en la población caucásica. Antígenos activos en melanoma y silenciados en otros tejidos. Resultados de momento solo *in vitro*.

TCR específico de MAGE-A1/HLA-A1 y gp100/HLA-A2, que evita los nuevos problemas de toxicidad por dimerización entre TCR endógeno y el introducido. También mejora la duración del periodo de actividad de los linfocitos y su capacidad de ser activados.

Ventajas

Capacidad para reconocer antígenos intracelulares y extracelulares.

Desventajas

Necesidad de que los antígenos estén restringidos por moléculas de MHC para poder reconocerlos. Problemas de toxicidad autoinmune por ataque a antígenos parecidos a los tumorales en tejidos sanos. Dimerización entre TCR modificado y TCR endógeno llevando a problemas de toxicidad, disminución de la capacidad de generar una respuesta inmune y disminución en el tiempo de mantenimiento de la capacidad para reconocer antígenos y ser estimulados.

INTEGRACIÓN

Conclusiones

Aunque parezcan tres terapias que sigan caminos distintos, la verdad es que el objetivo de todas ellas es el mismo: **encontrar formas de ayudar a nuestro propio sistema inmune para detectar de la manera más específica posible las células tumorales y destruirlas**. Por tanto no se han de ver como opciones por separado, sino como soluciones conjuntas y complementarias. Donde alguna de ellas no llegue, con la ayuda de otra se podrá conseguir la terapia adecuada para cada situación.

Combinando la potencialidad y efectividad de los TIL, con la especificidad y la gran amplitud de posibilidades para reconocer antígenos diferentes de los CAR y los TCR modificados, en un futuro, esperemos que no demasiado lejano, se podrá conseguir que el propio organismo afectado por el tumor ataque y destruya de manera eficaz y totalmente específica las células cancerígenas y sin causar daño alguno al resto de tejidos.

No obstante aún nos encontramos lejos del objetivo final, pero eso no significa que el trayecto y la dirección que se están siguiendo no sea el correcto, todo lo contrario, este tipo de terapia está en constante progreso y mejora. Por eso es necesario seguir avanzando e ir quemando y superando las diferentes etapas para que finalmente se consoliden como una terapia firme y definitiva.