



This is the **published version** of the bachelor thesis:

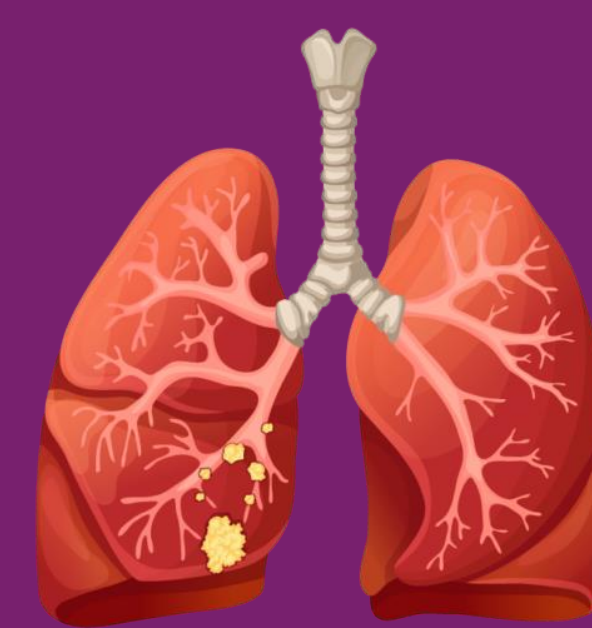
Ollé Parera, Arnau. Immunoteràpies en el tractament del càncer de pulmó de cèl·lula no petita. 2024. (Grau en Biotecnologia)

This version is available at <https://ddd.uab.cat/record/299215>

under the terms of the  license

IMMUNOTERÀPIES EN EL TRACTAMENT DEL
CÀNCER DE PULMÓ DE CÈL·LULA NO PETITA

Arnau Ollé Parera; Grau en Biotecnologia 2023/2024



INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

El càncer de pulmó de cèl·lules no petites (NSCLC) és el tipus més comú de càncer de pulmó i la principal causa de mort per càncer. Sovint es diagnostica en estats avançats, limitant les opcions de tractament. Les **immunoteràpies**, especialment els inhibidors de punts de control immunitari, han sorgit com una teràpia prometedora per millorar la qualitat de vida dels pacients oferint una resposta a llarg termini i una millor seguretat. Els **objectius** de la revisió són:

- Entendre la interacció del sistema immunitari amb el tumor.
- Descriure i comparar els diferents mètodes d'immunoteràpia usats.
- Avaluar l'eficàcia clínica i efectes adversos de les immunoteràpies contra NSCLC.

METODOLOGIA

Un cop establert el tema i l'abast, es realitza una cerca bibliogràfica a diverses base de dades científiques com: PubMed, ScienceDirect o New England Journal of Medicine. Es seleccionen publicacions rellevants amb data de publicació >2018.

- Les Paraules clau usades són: "NSCLC" "Immunotherapy" "Immunesurveillance"
- S'analitza i contrasta l'informació.

FONAMENTS DEL NSCLC

El NSCLC és un tumor heterogeni, amb major incidència en edat avançada. Presenta diversos subtipus histològics: **adenocarcinoma**, **carcinoma de cèl·lules escamoses** i **carcinoma de cèl·lules grans**.

El **tabac** és el principal factor de risc (90% dels casos). Té una elevada mortalitat associada, la supervivència a 5 anys és del 23% i disminueix al 7% amb metastasi. El tractament depèn de l'estadi: en fases inicials, **cirurgia (lobectomia lobar)** i **adjuvants o radioteràpia**; en metastàtic, **quimioteràpia**, **teràpia dirigida** i **immunoteràpia**.

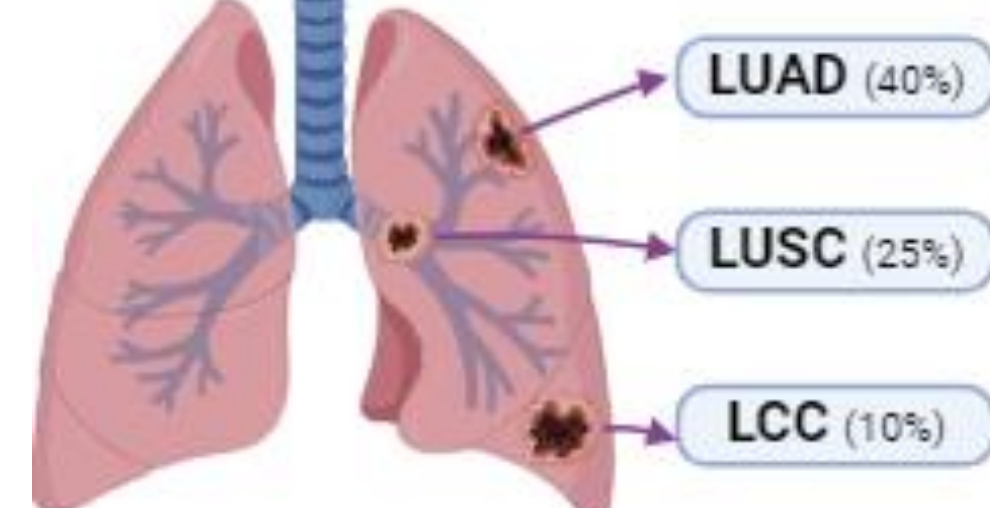


Figura 1: Subtipus histològics del NSCLC

CÀNCER E IMMUNITAT

Les cèl·lules cancerígenes són reconegudes pel sistema immune gràcies als **neoantígens**, activant les DC i els macròfags que els presenten als limfòcits T. Els **CD8+** migren i ataquen el tumor. No obstant, hi ha alteracions que permeten a les cèl·lules tumorals **evadir la resposta immune**. Per això, les immunoteràpies busquen reactivar el sistema immune per atacar efectivament les cèl·lules cancerígenes.

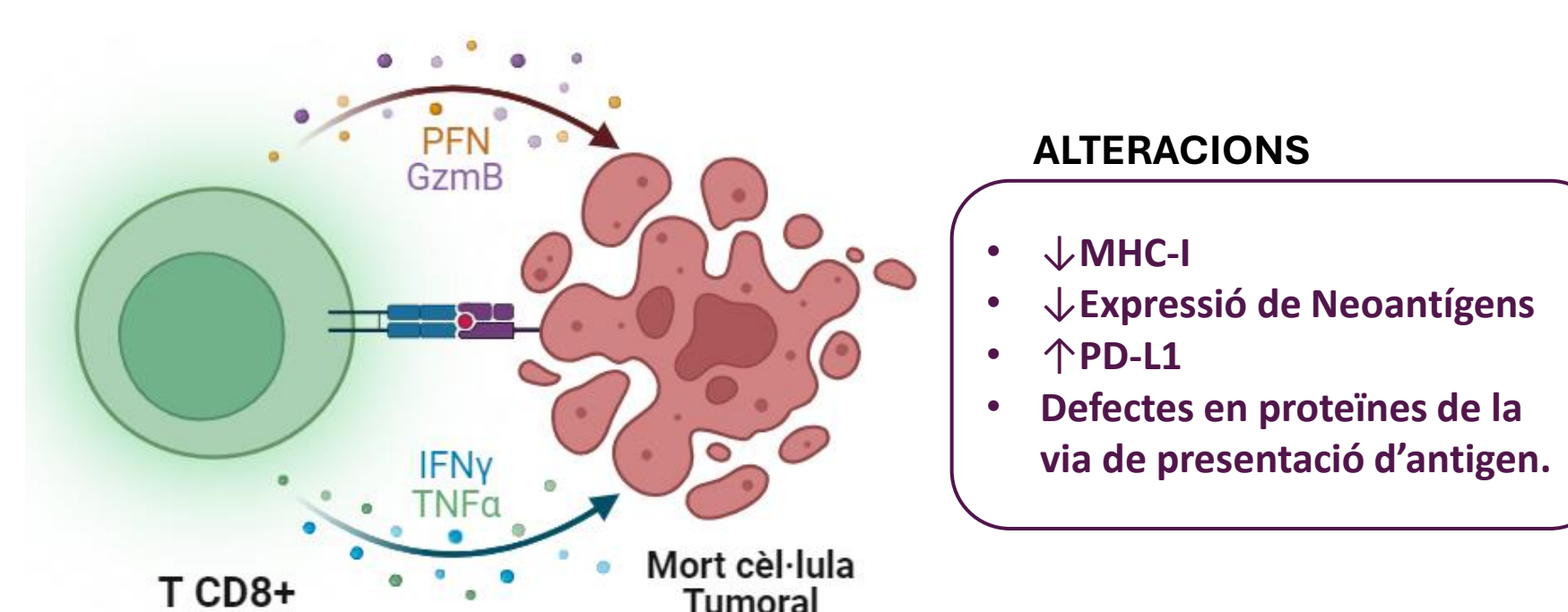


Figura 2: Interacció entre una cèl·lula T CD8+ i una cèl·lula tumoral. La cèl·lula T CD8+ allibera perforina i granzima B, així com interferó gamma i factor de necrosi tumoral alfa, que provoquen la mort de la cèl·lula tumoral.

IMMUNOTERÀPIES

TERÀPIA AMB VIRUS ONCOLÍTIQS

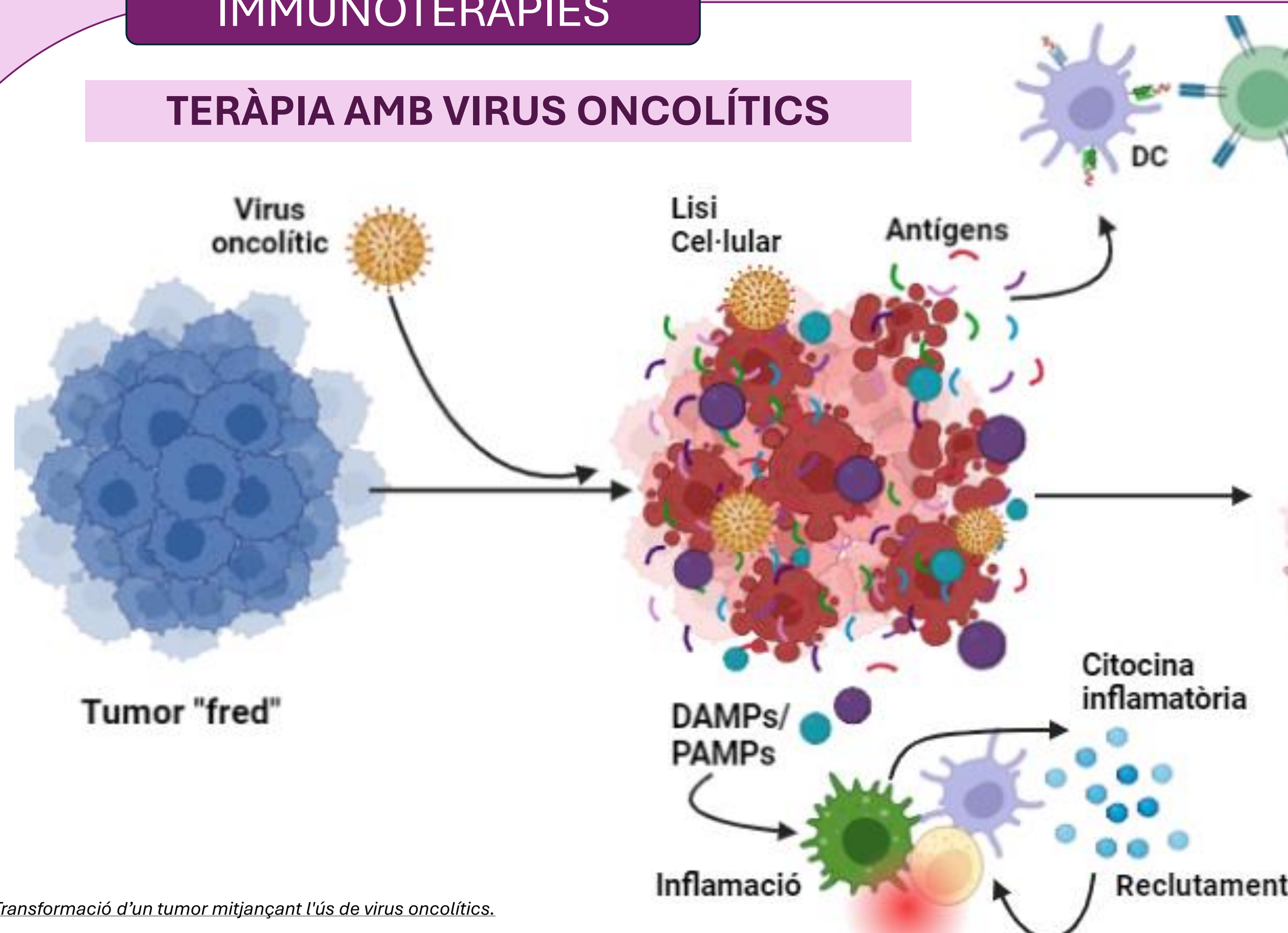


Figura 3: Transformació d'un tumor mitjançant l'ús de virus oncolítics.

TERÀPIA AMB CÈL·LULES CAR-T

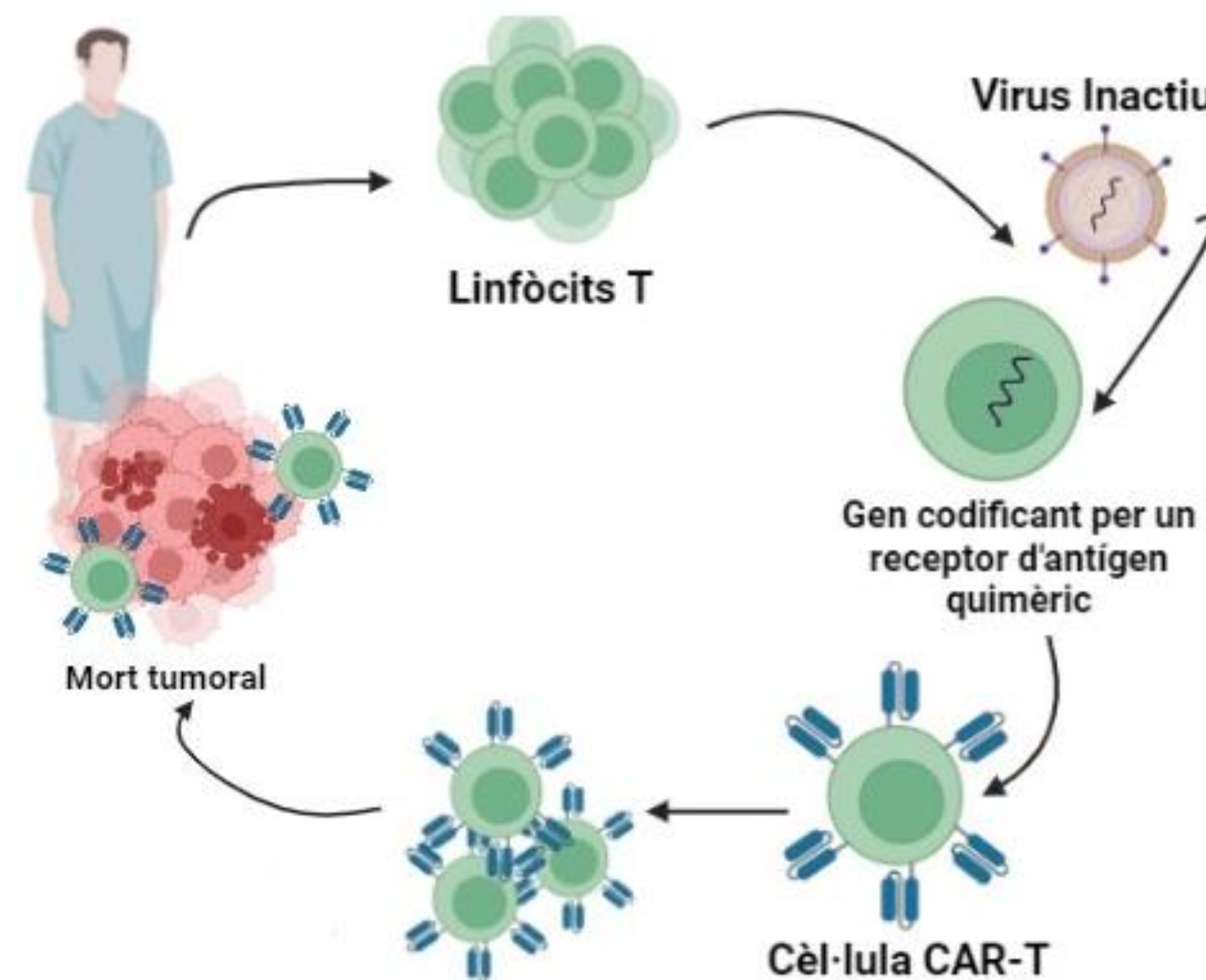


Figura 4: Immunoteràpia amb cèl·lules CAR-T

TERÀPIA AMB INHIBIDORS DE PUNT DE CONTROL IMMUNITARI (ICIs)

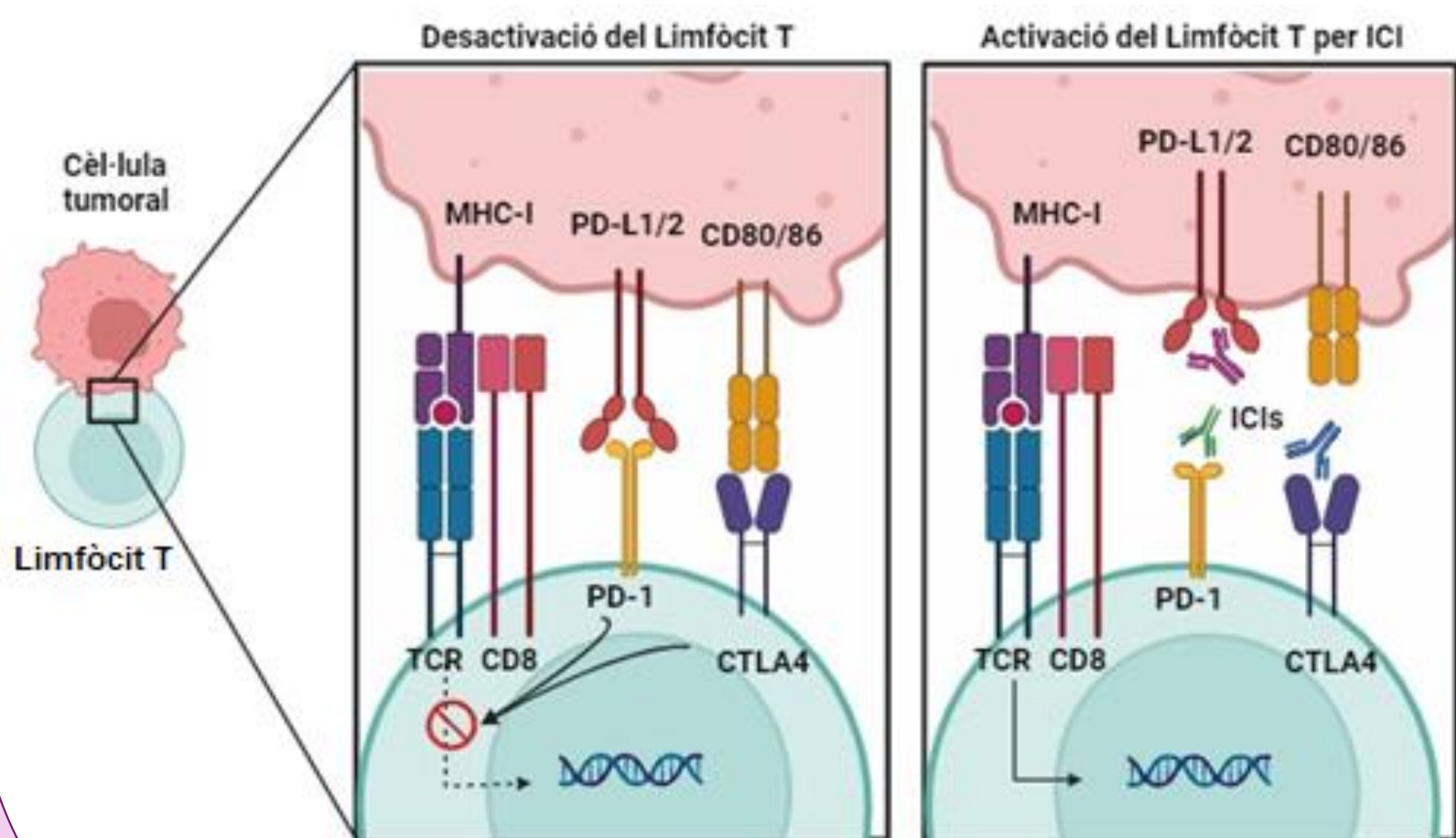


Figura 5: Mecanismes de desactivació i activació dels limfòcits T en NSCLC. A l'esquerra, la cèl·lula tumoral desactiva el limfòcit T mitjançant les interaccions de PD-L1/2 amb PD-1 i CD80/86 amb CTLA4. A la dreta, els inhibidors de punts de control immunitari (ICIs) bloquegen aquestes interaccions, permetent l'activació del limfòcit T per atacar la cèl·lula tumoral.

TERÀPIA AMB VACUNES

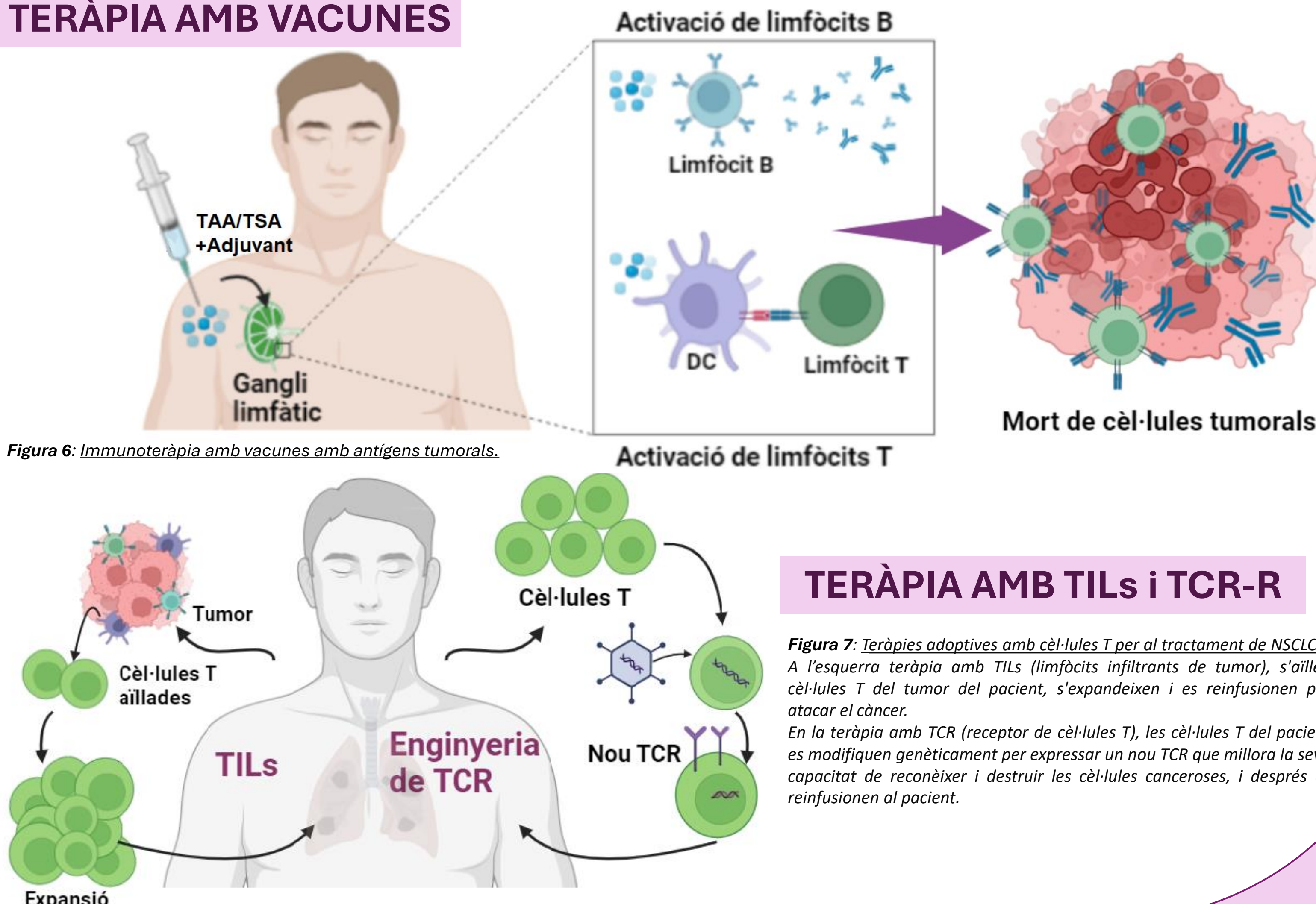


Figura 6: Immunoteràpia amb vacunes amb antígens tumorals.

TERÀPIA AMB TILs i TCR-R

Figura 7: Teràpies adoptives amb cèl·lules T per al tractament de NSCLC. A l'esquerra teràpia amb TILs (limfòcits infiltrants de tumor), s'aïllen cèl·lules T del tumor del pacient, s'expansien i es reinfusen per atacar el càncer. En la teràpia amb TCR (receptor de cèl·lules T), les cèl·lules T del pacient es modifiquen genèticament per expressar un nou TCR que millora la seva capacitat de reconèixer i destruir les cèl·lules canceroses, i després es reinfusen al pacient.

EVIDÈNCIA CLÍNICA

En els últims anys, s'han dut a terme molts assaigs clínics per provar l'eficàcia i la seguretat de les diverses immunoteràpies. Malgrat això, actualment només **ICIs estan aprovats per la FDA** per al tractament del NSCLC, degut als seus resultats. Noves investigacions estan en curs per poder aconseguir una millora en la supervivència amb altres enfocis immunoterapèutics.

ICI	Diana	Assaig	Objectius	Mitjana OS
Nivolumab	PD-1	CheckMate063 CheckMate057 CheckMate017	Mirar la resposta nivolumab vs docetaxel nivolumab vs docetaxel	- 12,2 mesos vs 9.2 mesos 9.2 mesos vs 6.0 mesos
Pembrolizumab	PD-1	Keynote-001 Keynote-010 Keynote-024	Dosi òptima Pembrolizumab vs docetaxel	22.3 mesos vs 10.5 mesos 16.9 mesos vs 8.2 mesos 26.3 mesos vs 13.4 mesos
Atezolizumab	PD-L1	BIRCH POPLAR OAK IMpower110	Mirar la resposta de Atezolizumab vs docetaxel	- 12.6 mesos vs 9.7 mesos 13.8 mesos vs 9.6 mesos 20.2 mesos vs 13.1 mesos
Durvalumab	PD-L1	PACIFIC	Durvalumab vs placebo	47.5 mesos vs 29.1 mesos
Ipilimumab	CTLA4	Phase II trial	Combinació amb quimio vs quimio sola	12.9 mesos vs 9.9 mesos
Tremelimumab	CTLA4	POSEIDON	Combinació amb quimioteràpia i Durvalumab vs quimio sola	14.0 mesos vs 11.7 mesos
Cemiplimab	PD-1	Study1624	Cemiplimab vs quimioteràpia	22.1 mesos vs 14.3 mesos

Taula 1: Assaigs clínics més importants dels inhibidors de punt de control immunitari acceptats per la FDA per la teràpia contra NSCLC.

RESISTÈNCIA I EFECTES ADVERSOS

Les respostes immunes intensificades poden donar lloc a **efectes adversos**, encara que generalment són menys freqüents que amb quimioteràpia. Alguns d'aquests són **diarrea** i **erupció cutània** i de greus (<1%) la **fallada d'òrgans**.

La **resistència** a la immunoteràpia pot ser deguda a la **manca de generació o funció adequada de les cèl·lules T antitumorals**, així com a factors del microambient tumoral com **cèl·lules supressores derivades de precursors mieloides (MDSC)** i **heterogeneïtat tumoral**.

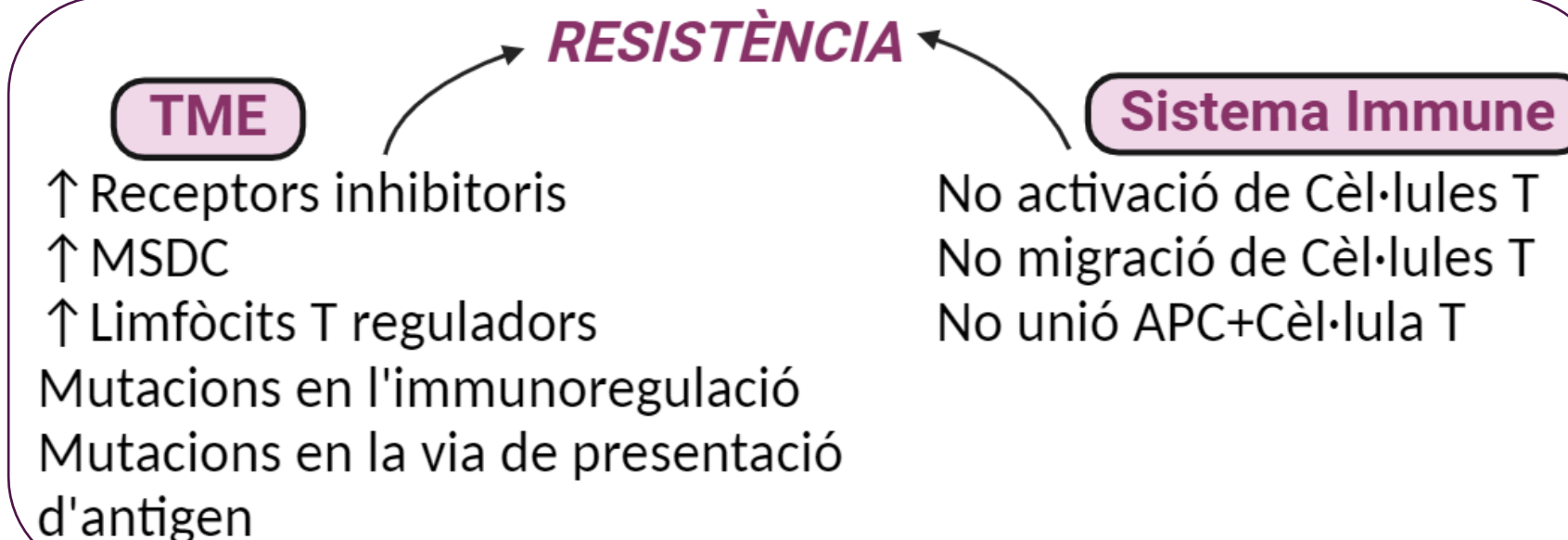


Figura 8: Mecanismes de resistència al tractament amb immunoteràpies en NSCLC.

CONCLUSIONS

- **Eficàcia:** Les immunoteràpies han mostrat resultats prometedors en el tractament del càncer de pulmó.
- **Personalització:** Es pot personalitzar el tractament segons les característiques específiques del tumor de cada pacient, millorant la precisió i eficàcia.
- **Recerca:** És crucial seguir investigant per optimitzar tractaments i fer-los accessibles a un nombre més gran de pacients.

BIBLIOGRAFIA

- Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. Vol. 22, Molecular Cancer. 2023.
- Ma HY, Das J, Prendergast C, De Jong D, Braumuller B, Paity J, et al. Advances in CAR T Cell Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Vol. 45, Current Issues in Molecular Biology. 2023.
- Thai AA, Solomon BJ, Sequist L V, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. Vol. 398, The Lancet. Elsevier B.V.; 2021. p. 535–54.
- Xiang Y, Liu X, Wang Y, Zheng D, Meng Q, Jiang L, et al. Mechanisms of resistance to targeted therapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer: promising strategies to overcoming challenges. Front Immunol. 2024 Apr.