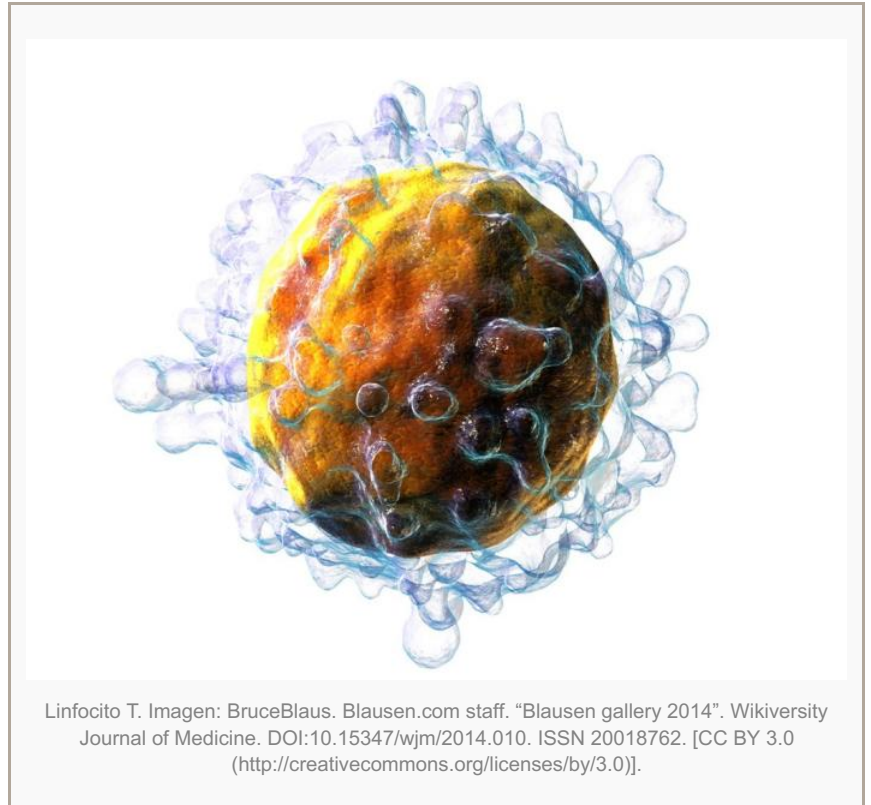


Los nuevos y mejorados linfocitos T de diseño eliminan las células tumorales sin afectar a las células normales del organismo

GENÉTICA MÉDICA

Amparo Tolosa, *Genética Médica News*

Desde hace algún tiempo la inmunoterapia, basada en la utilización del sistema inmune del propio paciente para atacar y eliminar las células tumorales, se ha presentado como una aproximación muy atractiva para hacer frente al cáncer. Entre las diferentes opciones que ofrece la inmunoterapia, una de las más prometedoras ha sido la de modificar genéticamente los linfocitos del paciente para que produzcan unos receptores de superficie especiales, denominados receptores de antígenos quiméricos (CARs en sus siglas en inglés). Los CARs son proteínas que permiten a los linfocitos reconocer una proteína (o antígeno) específico en las células tumorales. Así, los linfocitos se extraen del paciente, se modifican y crecen hasta tener un número suficiente y se vuelven a introducir en el paciente, donde reconocen las células que producen los antígenos frente a los que se han diseñado y actúan contra ellas.



Esta aproximación ya está siendo probada en algunos pacientes con, linfocitos dirigidos hacia proteínas presentes en las células responsables de la leucemia o linfoma o incluso cáncer gastrointestinal con metástasis. De hecho, un reciente artículo en *Science Translational Medicine* acaba de revelar que la persistencia de los linfocitos T modificados en los pacientes con leucemia correlaciona con la respuesta clínica y que estas células linfocítica crónica se mantienen funcionales hasta cuatro años. Mediante este tratamiento, ninguno de los pacientes en los que se observó remisión de la enfermedad presentó una recaída. Otro ejemplo es un trabajo publicado esta semana en *Neuro-oncology*, en el que se combina quimioterapia e inmunoterapia de células T modificadas para el tratamiento del glioblastoma.

Pese a los buenos resultados obtenidos en algunos tipos de cáncer, los linfocitos T modificados o linfocitos T CAR presentan una importante limitación: no son capaces de diferenciar entre células sanas o células tumorales. Esto es debido a que a pesar de que son diseñados para reconocer proteínas que se producen en exceso en las células tumorales, algunas de las células normales también pueden producirlas, aunque a niveles normales. En el caso del cáncer que afecta a las células sanguíneas, la pérdida de algunas células normales como consecuencia de la acción de los linfocitos modificados puede no ser demasiado grave si las poblaciones celulares normales pueden renovarse. Sin embargo, en el caso de los tumores sólidos, los linfocitos modificados destinados a eliminar el cáncer, pueden producir un daño tisular demasiado alto.

Dos estudios publicados en paralelo en *Cancer Research* han solventado este problema, obteniendo linfocitos T modificados capaces de distinguir entre las células tumorales que expresan las proteínas ErbB2 o EGFR a niveles muy elevados y células normales que también las expresan pero a niveles fisiológicos.

En ambos trabajos, los investigadores generaron líneas de linfocitos T modificados diseñadas para tener diferentes niveles de afinidad hacia las proteínas sobreexpresadas por las células del cáncer. En contra de lo esperado, observaron que aquellos con mayor afinidad hacia dichas proteínas atacaban tanto las células tumorales como las células normales. Sin embargo, los linfocitos cuyos receptores presentaban menor afinidad hacia las proteínas que reconocen, eran igual de efectivos contra las células tumorales y no mostraban efecto tóxico sobre las normales.

Los estudios preclínicos preliminares llevados a cabo en ambos trabajos resultan muy positivos, aunque los investigadores se muestran prudentes e indican que no se puede eliminar completamente la posibilidad de que haya cierta toxicidad fuera del tejido diana. Así, los primeros ensayos clínicos deberán ser diseñados de forma adecuada para probar su efecto en diferentes tumores. También se estudiarán otras variables de la estructura de los receptores de los linfocitos modificados que puedan influir en la actividad de los mismos.

De momento, lo que se extrae de los trabajos es que la nueva estrategia de modificar la afinidad de los receptores de los linfocitos de diseño tiene el potencial, no sólo de mejorar la seguridad y resultado clínico de los linfocitos modificados contra dianas validadas, sino también de aumentar el número de tipos de cáncer, algunos de los cuales no pueden ser tratados con linfocitos modificados en la actualidad debido a los problemas de toxicidad asociados al reconocimiento de las dianas en las células sanas. Esto incluye especialmente los cánceres en los que es común la expresión excesiva de las proteínas ErbB2 o EGFR, como el cáncer de mama, ciertos tumores cerebrales, cáncer de pulmón, pancreático, de ovario, colon o de células escamosas en cabeza y cuello. “Una derivación importante de este estudio es que los científicos pueden afinar o modular la afinidad de un linfocito T CAR según las necesidades de un tumor dado,” explica Laurence JN Cooper, director de uno de los trabajos.

Referencias:

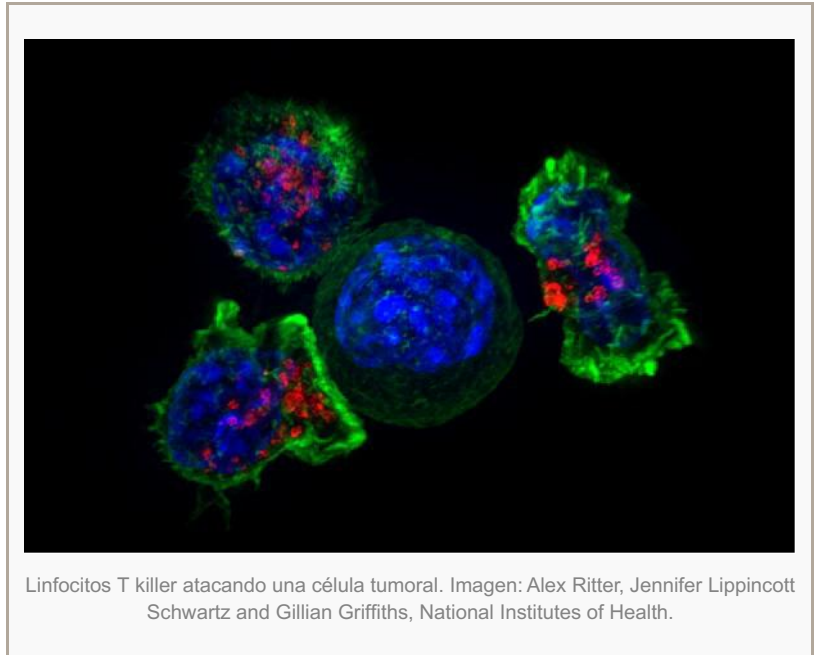
Liu X, et al. *Affinity-Tuned ErbB2 or EGFR Chimeric Antigen Receptor T Cells Exhibit an Increased Therapeutic Index against Tumors in Mice*. *Cancer Research*. 2015. 75 (17): 3596 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0159

Caruso HG, et al. *Tuning Sensitivity of CAR to EGFR Density Limits Recognition of Normal Tissue While Maintaining Potent Antitumor Activity*. *Cancer Research*, 2015; 75 (17): 3505 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0139

Porter DL, et al. *Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia*. *Science Translational Medicine*. 2015. Vol. 7, Issue 303, pp. 303ra139. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5415

Everson RG, et al. *Efficacy of systemic adoptive transfer immunotherapy targeting NY-ESO-1 for glioblastoma*. *Neuro-oncology*. 2015. Doi: 10.1093/neuonc/nov153

Fuentes:



http://www.eurekalert.org/pub_releases/2015-09/aafc-mct082815.php

<http://www.aacr.org/Newsroom/Pages/News-Release-Detail.aspx?ItemID=752#.VecMNJdPJM5>

2015 - Revista Genética Médica