



## DRA. ARÁNTZAZU BARQUÍN GARCÍA



La Dra. Barquín García realizó su formación sanitaria especializada en Oncología Médica en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Durante su último año de residencia completó su formación realizando una estancia en el extranjero en la Unidad de Tumores Ginecológicos del centro Princess Margaret Cancer Centre, liderado por el Dr. Amit Oza. Actualmente forma parte de la Unidad de Tumores Genitourinarios, Ginecológicos y de la Piel, en el Centro Integral Oncológico Clara Campal.

**Twitter:** @ArantzazuBarqu1



## FUNDAMENTOS DE LA TERAPIA CELULAR ADOPTIVA EN ONCOLOGÍA

La inmunoterapia se ha posicionado como un tratamiento efectivo para muchos subtipos tumorales. A diferencia de los tratamientos de quimioterapia y radioterapia, la inmunoterapia persigue la activación del sistema inmune del paciente para que sea este el que desarrolle una respuesta anti-tumoral. Dentro de las modalidades de tratamiento de inmunoterapia se encuentra la terapia celular adoptiva (TCA) cuyo objetivo principal es generar una respuesta inmune robusta vía la infusión de células T manipuladas ex vivo. Estrategias de TCA incluyen: (i) aislar células T que de forma natural infiltran el tumor (TILs) y, (ii) la modificación genética de células T de sangre periférica para el reconocimiento específico de células tumorales. En ambos casos, células T son manipuladas y expandidas ex vivo, para ser luego de nuevo infundidas al paciente (1).

Los TILs comprenden una población heterogénea de células inmunes que de forma natural infiltran el tumor, de entre las cuales las células T suponen la población de mayor interés. La importancia de estos TILs ya fue descrita en 1972, cuando un paciente con un tumor gástrico estadio IV sufrió una regresión espontánea sin precisar tratamiento, hallándose en la biopsia principal, un tumor con un gran infiltrado linfocitario (2). De manera consecuente, la cantidad de TILs, y en concreto los CD8+, se han correlacionado con buen pronóstico en numerosas estirpes tumorales (3 – 6). De esta manera, la primera estrategia de TCA radica en la infusión de TILs procedentes de tejido tumoral resecado del paciente. Como coadyuvante, la IL-2 permite la expansión in vitro de células T aisladas en la muestra del paciente. Por último, el paciente debe ser sometido a un pre-acondicionamiento previo mediante el empleo de un régimen de quimioterapia de linfodepleción dado que esto ha demostrado que aumenta la persistencia de dichos linfocitos en la sangre del paciente. El primer intento de tratamiento con esta estrategia se ha dado en pacientes con melanoma metastásico refractarios a los tratamientos estándar, consiguiendo tasas de respuestas en torno a 40-50% e incluso tasas de respuesta completa en el 10-25% de pacientes (7). Del mismo modo, la terapia basada en TILs ha sido recientemente aprobada para el tratamiento de carcinoma de cérvix avanzado refractario por la agencia reguladora de los EEUU, gracias al estudio fase II innova TIL-04 (8).

En cuanto a la infusión de células T modificadas genéticamente, esta estrategia se puede subdividir en dos modalidades: (i) la introducción de material genético en la célula T para que codifique para un receptor de célula T (TCR) que reconozca



específicamente a un antígeno tumoral y, (ii) la fabricación sintética de un receptor antigénico quimérico (CAR).

El TCR es un receptor transmembrana compuesto por dos cadenas polipeptídicas diferentes, presente en células T, cuya misión es reconocer el antígeno cuando este se presenta mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). La modificación de sus cadenas polipeptídicas podría permitir su transformación para el reconocimiento específico de un antígeno tumoral en concreto. Sin embargo, el uso de TCR está restringido a la clase de MHC de cada individuo. Primero se aíslan y se secuencian los TCR, se clonan en retro- o lenti-virus que sirven como vectores para la transducción del material genético a otras células T ex vivo, se expanden y posteriormente se infunden de nuevo al paciente. A pesar del desarrollo de esta técnica novedosa, su uso se ha visto limitado por la baja afinidad resultante que estos linfocitos parecen obtener. En cuanto a los tumores sólidos, se han desarrollado TCRs contra: el antígeno HLA-A\*0201/MART-1 o la glicoproteína 100 en melanoma metastásico, el NY-ESO-1 en melanoma y sarcoma sinovial, MAGE-A3 en melanoma, MAGE-A4 en esófago o CEA en cáncer colorrectal (9 – 11).

Por último, la estrategia más innovadora de la TCA consiste en la construcción de un CAR, lo cual radica en la identificación de un anticuerpo que reconozca a una molécula de superficie de interés. Así pues, los CAR de primera generación estaban constituidos por la región del anticuerpo que específicamente se une al antígeno (fragmento scFv, comprendida por una sola cadena variable de un anticuerpo) fusionado a los dominios de señalización del TCR. Sin embargo, estas células T-CAR solo proporcionaban la señal inicial de la sinapsis inmunológica, por lo que, sin señal co-estimuladora, estas células T entraban en anergia (12). Así surgieron los CAR de segunda generación, al que se le ha añadido un segundo dominio, el dominio co-estimulador CD28 o 4-1BB. Actualmente se encuentran en desarrollo los CAR de tercera generación, son el objetivo de aumentar la duración de su actividad y persistencia en sangre mediante la unión de nuevos dominios. Por tanto, a diferencia de la estrategia anterior, la activación de estas células T-CAR no es dependiente del MHC. Las células T-CAR han supuesto una revolución en el tratamiento de tumores hematológicos con el desarrollo de CARs anti-CD19 con resultados sorprendentes (13). Sin embargo, el desarrollo de CARs para tumores sólidos está presentado numerosas limitaciones. En desarrollo actualmente se encuentran CARs contra dianas como: CEA en cáncer colorrectal, GD2 en neuroblastoma y sarcomas, PSMA en cáncer de próstata y EGFRvIII o IL13R $\alpha$ 2 en glioblastoma (14).

Por tanto, la TCA supone un campo de la inmunoterapia que está creciendo de manera exponencial. Aunque tan solo en algunos tipos tumorales se han conseguido respuestas reseñables y duraderas, existen numerosos proyectos de investigación



prometedores que esperan abrir el abanico de pacientes que se puedan beneficiar de esta estrategia terapéutica.