



cuidados de
inmunoterapia
en cáncer

Módulo 1

Aspectos Generales sobre la Inmunoterapia

**Material
Formativo**

1.1 Introducción

Conocer la interacción que existe entre las células tumorales y el sistema inmune ha facilitado el desarrollo de terapias prometedoras dirigidas a los puntos de control inmune, tales como el receptor de la muerte programada 1 (PD-1) y el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), produciendo respuestas clínicas no desdeñables.

Recientemente, los anticuerpos monoclonales antiCTLA-4 y antiPD-1 han obtenido la aprobación para el tratamiento de melanoma metastásico y cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Además de su perfil de eficacia, estos agentes inmunitarios dirigidos también generan eventos adversos relacionados con la inmunidad (EAir). Este nuevo abanico de toxicidades inmunes resulta poco conocido por un gran número de profesionales. A pesar de que los EAir severos siguen siendo raros (~ 10% de casos en tratamiento monoterapia), algunos de ellos, pueden llegar a ser mortales si no se gestionan y tratan adecuadamente.

1.2 Interacción entre el sistema inmune y el cáncer

El sistema inmune está compuesto por el sistema innato y adaptativo con la finalidad de reconocer y eliminar patógenos invasores, inclusive las células tumorales.

El sistema inmune innato representa la primera barrera de protección induciendo una respuesta rápida, mediada principalmente por los neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas (DC), células Natural-Killer (NK), mastocitos, células T y diversos componentes humorales (inclusive el sistema complemento, interferones e interleucinas).

El sistema inmune adaptativo proporciona respuestas específicas a antígenos, confiriendo una protección a largo plazo dado su memoria antigénica. Sus principales efectores celulares son los linfocitos T y B.

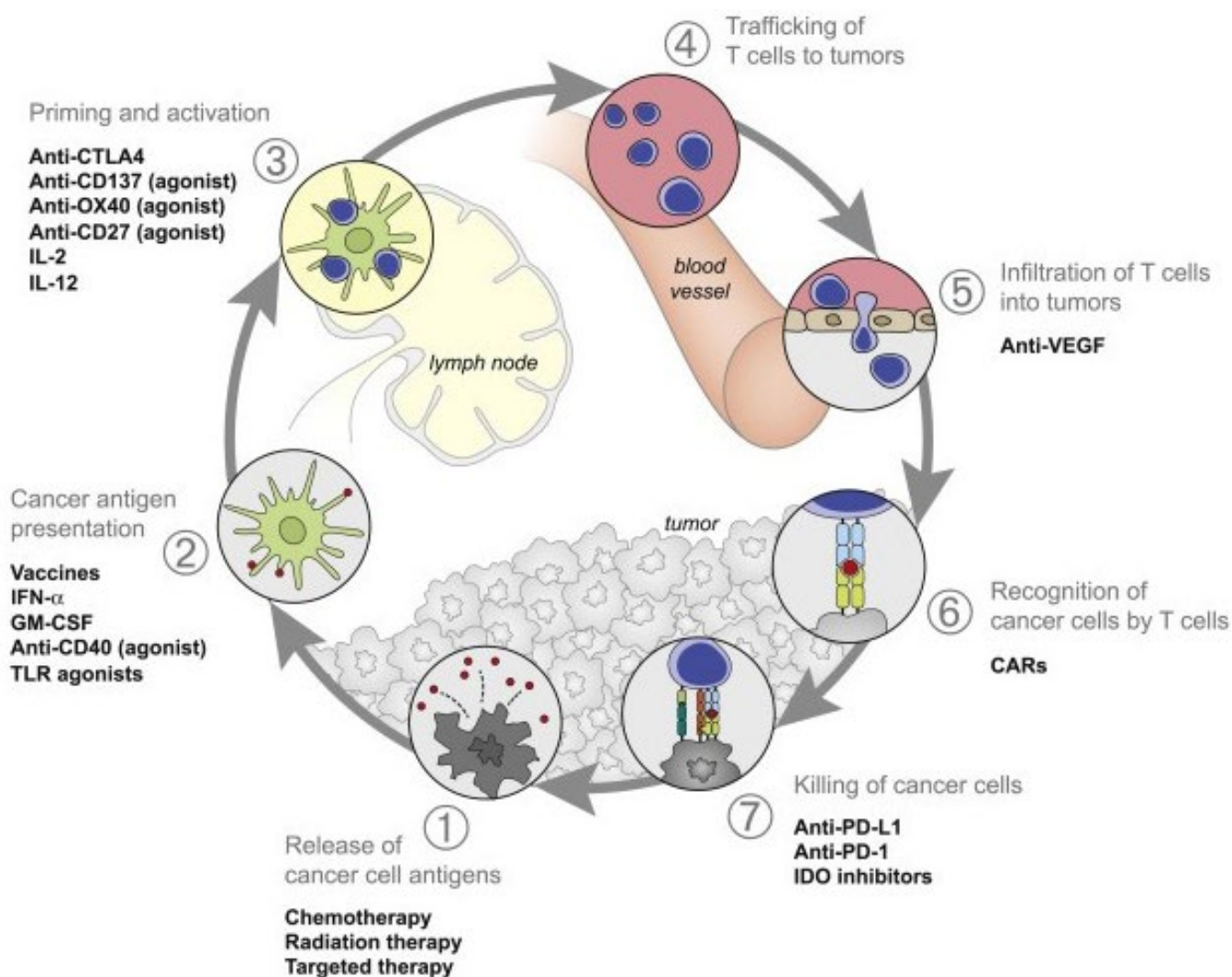
La interacción entre las células malignas y los diversos componentes de la respuesta inmune puede inhibir o bien potenciar el crecimiento tumoral. Los linfocitos T citotóxicos CD8 + (LTc), CD4 + tipo helper 1 (TH1), células NK y los macrófagos activados (M1) les corresponde una función de supresión tumoral. Sin embargo, las células CD4 + TH2, CD4 + TH17, las células mieloides con capacidad supresora (MDSCs), los macrófagos activados (M2) y los linfocitos T reguladores CD4 +CD25 +Foxp3+ (iTreg) protegen a

las células tumorales del ataque del sistema inmune. Por lo tanto, el sistema inmune es una balanza en actividad continua que debe estar en equilibrio. Cuando se produce un desequilibrio a favor de las células potenciadoras de la progresión tumoral, se requiere de tratamientos de inmunoterapia eficaces que aumenten la inmunidad antitumoral e inhiban los promotores inmunes de progresión tumoral.

La respuesta inmune endógena en algunos tipos de cáncer tiene un significado pronóstico.

1.3 Tipos de inmunoterapia

Actualmente existen diferentes tipos de tratamientos de inmunoterapia en función del ciclo celular en el que actúen. En la figura adjunta se puede visualizar de manera gráfica:



Checkpoint inhibitors: Anti PDL-1 + Anti CTL-4

Las células tumorales y las células inmunes tienen la capacidad de expresar señales que inhiben la respuesta celular de los linfocitos T. Es por lo que los tumores pueden eludir al sistema inmune. Estas señales inhibitorias hablamos de CTLA-4, PD-1 o PDL-1. Estas proteínas reguladoras conocidas como immune-checkpoint inhibitors, han dado pie a crear anticuerpos contra estas proteínas y así poder ser aplicada a diferentes tumores.

Nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, durvalumab, atezolizumab. Son fármacos aprobados para diferentes indicaciones como el cáncer de pulmón, cabeza y cuello, linfoma de Hodkin y melanoma.

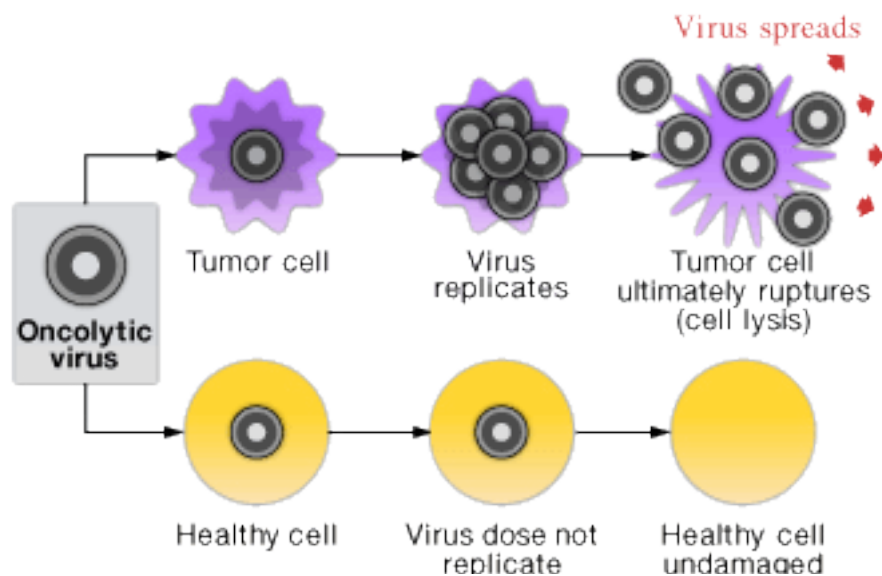
Virus oncolíticos

En el último siglo, la medicina ha estado interesada en usar virus para tratar el cáncer, y en los años recientes un pequeño grupo, pero creciente de pacientes han empezado a beneficiarse de esta terapia en diferentes tumores.

Algunos virus tienden a infectar y destruir células tumorales. Son conocidos como virus oncolíticos. Este grupo incluye tanto virus que se encuentran en la naturaleza como virus modificados en el laboratorio para reproducirse eficazmente en células cancerígenas sin dañar células sanas.

Los virus oncolíticos desde siempre han sido vistos como herramientas para programar la muerte directa de células tumorales. Pero también pueden actuar como desencadenante de una activación de la respuesta inmunológica contra el tumor. Por eso se están realizando ensayos clínicos, combinando los virus con inmunoterapia.

Cuando un virus infecta una célula tumoral, el virus hace copias de si mismo, destruyendo literalmente la célula. Esta muerte celular produce materiales como antígenos tumorales, que permite que el cáncer sea reconocido por el sistema inmunológico. A parte de que hay un tratamiento aprobado por la FDA en melanoma cutáneo, es una línea de tratamiento aun en investigación.



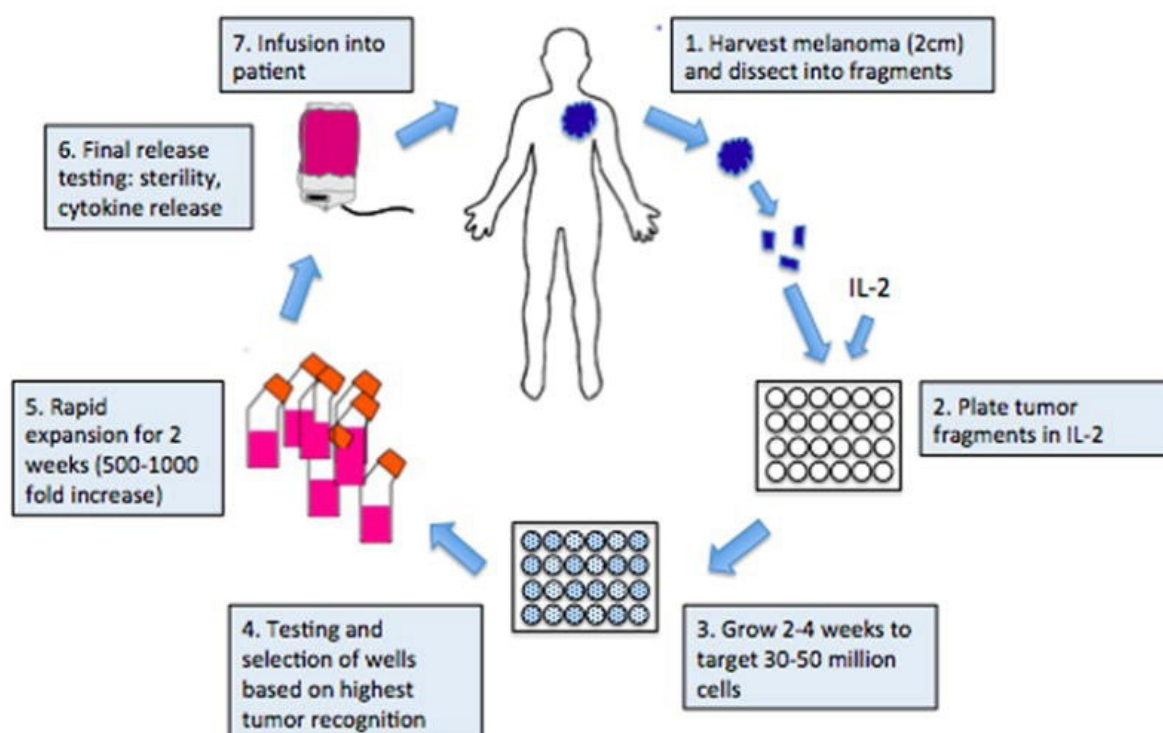
TiLs

La terapia celular adoptiva con TiLs (linfocitos infiltrantes de tumor) se ha posicionado como una de las inmunoterapias más prometedoras de las últimas décadas, demostrando tasas de respuesta del 49-72% en pacientes con melanoma metastásico en ensayos clínicos. En cáncer de cérvix metastásico, ha demostrado resultados prometedores en un número pequeño de pacientes en ensayo clínico. Actualmente, la TCA con TiLs se encuentra en desarrollo en varios tipos de tumor, como cáncer renal y ovario. Asimismo, se está ensayando la combinación de TiLs con otros tratamientos de inmunoterapia sistémica en varios tumores.

La terapia con TiL consiste en la infusión de células T extraídas de tejido tumoral autólogo tras la activación ex vivo y la expansión de dichas células T, consiguiendo un producto específico para cada paciente, enriquecido con una población policlonal de linfocitos T capaces de reconocer múltiples y diversos anticuerpos específicos tumorales.

Para este tratamiento, es imprescindible la presencia de tejido tumoral accesible. Los TiLs son extraídos del tumor y cultivados ex vivo junto con factores de proliferación y activación. Con posterioridad, estos TiLs activados son expandidos para conseguir una cantidad suficiente para la administración del producto al paciente. Previo la infusión, es necesaria la administración de quimioterapia linfodeplectiva intensiva. Tras la infusión de TiLs, se administran dosis elevadas de IL-2 para la expansión in vivo de estas células, y están asociadas a una elevada tasa de efectos adversos y de grado severos, sobre todo el síndrome de permeabilidad capilar.

Esquema del proceso de creación de un TiL hasta que se infunde al paciente:



CAR-T

QUÉ ES UN CAR-T

La terapia celular con CAR-t ha demostrado los mejores resultados en enfermedades hematológicas malignas, principalmente de células B, por presentar un antígeno (CD19) que se expresa de forma uniforme en la mayoría de células B desde su desarrollo inicial hasta las etapas más maduras. De este modo, en la leucemia linfoblástica aguda se ha registrado una tasa de respuesta completas de aproximadamente el 90% de los pacientes. En el linfoma difuso de célula B grande, linfoma folicular y linfoma crónico linfocítico, las tasas de respuesta varían del 50 al 100%. Todo ello, dio lugar a la aprobación acelerada por la FDA en 2017 del CAR-t contra CD19 en la indicación de recidiva de la leucemia aguda linfoblástica o en casos de refractariedad.

A continuación podéis ver un video donde explican brevemente qué es un CAR-t y cómo se manufactura.

haz click aquí para ver vídeo 

Explicación del video: La terapia de células T con CAR es un tipo de inmunoterapia celular adoptiva que se realiza de manera personalizada para cada paciente a partir de sus propios linfocitos T. Primero, se recolectan las células T de la sangre del paciente mediante aféresis. Son trasladadas al laboratorio donde se inserta un gen artificial con un receptor específico (anti CD19) y las multiplican. Estas células modificadas se denominan células T con CAR.

A posteriori, tras un ciclo de acondicionamiento con quimioterapia, se infundirán estas células anti-CD19 de nuevo en el paciente.

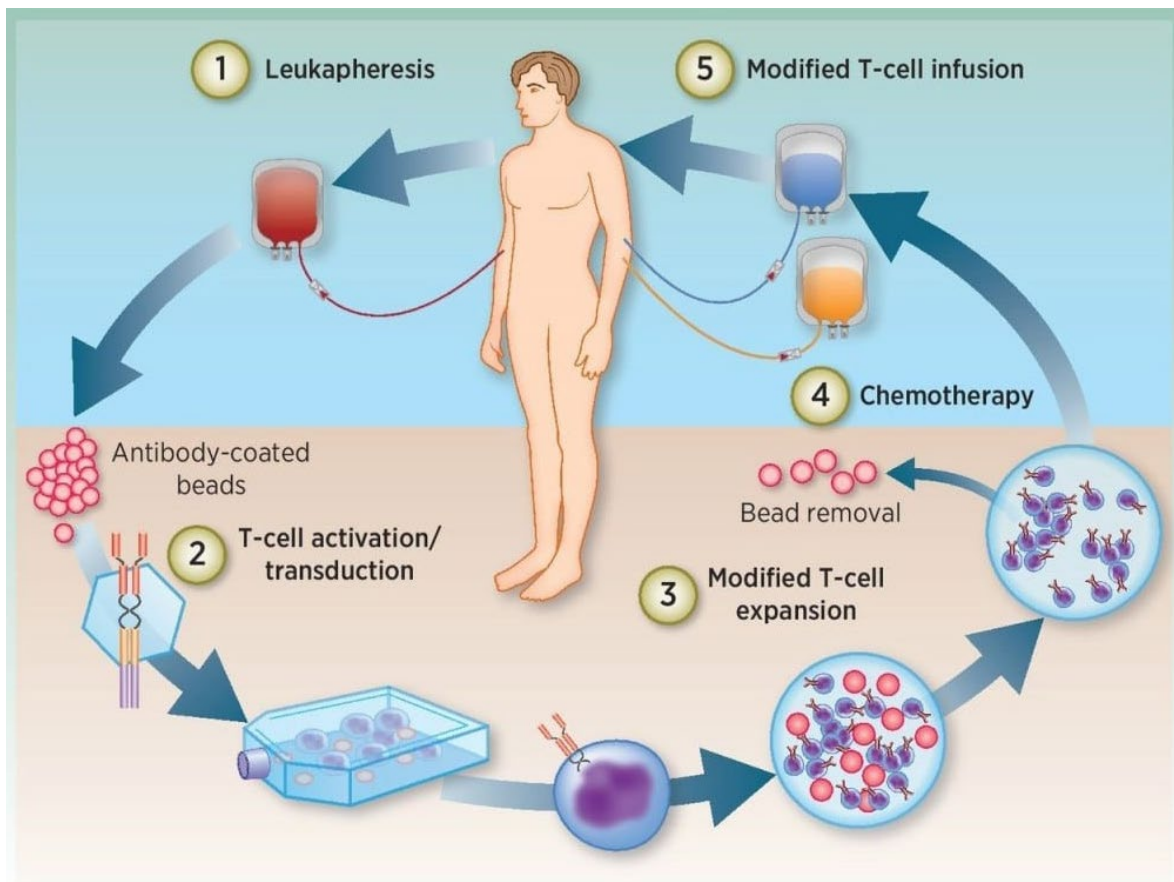
De esta manera, en el paciente quedarán unos linfocitos T perpetuos cargados con “armamento anti-CD19” que se llamarán CART anti-CD19. Los receptores presentes en las células CAR-T les ayudan a encontrar y destruir las células cancerosas con receptores CD19 (linfocitos B) del paciente.

En 2017 la Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos, FDA por sus siglas en inglés) aprobó 2 terapias CAR-T para uso en diferentes tipos de enfermedades hematológicas (LLA y Linfoma b de célula grande), y hay más terapias de células T con CAR que parecen ser muy prometedoras para otros tipos de cáncer.

A diferencia de la mayoría de los tratamientos contra el cáncer, los CAR-T normalmente necesitan ser administrados una sola vez ya que las células CART se multiplican en el cuerpo del paciente, con efectos antineoplásicos que persisten e incluso aumentan con el tiempo.

En 2018, la American Society of Clinical Oncology nombró a la terapia de células T con CAR como el Avance del año.

Esquema: desde la obtención hasta la infusión al paciente de un CAR-t:



Bibliografía

J B A G Haanen, F Carbonnel, C Robert, K M Kerr, S Peters, J Larkin, K Jordan, on behalf of the ESMO Guidelines Committee; Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl_4, 1 July 2017, Pages iv119–iv142.

López, J. De la Cruz Merino, L. Rodríguez-Abreu, D. Arance, A. Cáncer y sistema inmunológico. Bases de la Inmunoterapia del cáncer. España: Transworld Editors, SL y Gética, 2018

WEB: CAR T-Cell Therapy: ASCO's 2018 Advance of the Year
<https://youtu.be/escPvXbgbwY>

Oncolytic Virus Therapy: Using Tumor-Targeting Viruses to Treat Cancer
<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2018/oncolytic-viruses-to-treat-cancer>

Oncolytic virus HF10 project
http://www.takara-bio.com/medi_e/gene.html

Inmunoterapia CART o como rediseñar las propias células para atacar al cáncer
<https://www.fcarreras.org/es/inmunoterapiaCART>