



# Retos que debe afrontar la inmunoterapia

**E**N los últimos años, la inmunoterapia ha supuesto un avance decisivo en el tratamiento del cáncer que ha facilitado la “lucha” de nuestro sistema inmunológico contra los tumores. Estos resultados positivos se han alcanzado gracias a los inhibidores de puntos de control inmunitarios. Los receptores de puntos de control fueron inicialmente descubiertos en las células T, cuya función es evitar un exceso de respuestas e impedir el ataque a las células normales propias, actuando así como una especie de “freno” que regula el sistema inmunológico y mantiene la tolerancia contra sí mismo. Sorprendentemente, muchos tumores han adoptado esta estrategia para escapar del control de las células inmunitarias. De este modo inducen la expresión de puntos de control inhibidores en las células T y NK defensivas y en los ligandos de dichos receptores en sus propias células tumorales.

El bloqueo de estos “frenos” con anticuerpos específicos restablece la acción defensiva contra las células tumorales y provoca su exterminio. No obstante, más de la mitad de casos de pacientes de cáncer tratados con este método inmunoterapéutico, no muestran ninguna respuesta. La razón de ello todavía no se ha dilucidado totalmente y es uno de los problemas que intentamos resolver en las diferentes líneas de investigación actualmente activas en este campo.

Una posible solución parcial está relacionada con las mejoras del proceso de diagnóstico. En la actualidad confiamos en la expresión del ligando de los puntos de control inhibidores para determinar qué pacientes es probable que respondan a la inmunoterapia. Sin embargo, el procedimiento de la biopsia, durante el cual se introduce una aguja en el tumor para extraer una muestra del tejido, dicha muestra puede no ser siempre representativa de la totalidad del tumor. De hecho, es posible que esta muestra bióptica no exprese el ligando, lo que conduce a la incorrecta conclusión de que el tumor es negativo para este ligando.

Por consiguiente, es importante determinar el mejor método posible de detección para poder predecir mejor si el paciente de cáncer responderá satisfactoriamente al tratamiento con inhibidores de los puntos de control. El objetivo final es obtener respuestas a la inmunoterapia en la mayoría de pacientes de cáncer.

Otro enfoque muy importante es la terapia celular adoptiva. Las más avanzadas se basan en la administración de células T dirigidas a los tumores después de haber sido genéticamente modificadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) específico para antígenos tumorales presentes en la superficie de las células. El CAR permitirá que estas células puedan reconocer el tumor y posiblemente puedan destruirlo. No obstante, las células T deben proceder del propio

paciente para evitar la enfermedad de injerto contra huésped, y ser genéticamente modificadas y reinfundidas, procedimiento que implica un cierto retraso y unos costes de producción elevados.

Otra terapia que utiliza el CAR se basa en el uso de las células asesinas (Natural Killer), un tipo de células inmunitarias que fue exhaustivamente descrito por nuestro grupo en ocasiones anteriores. Podríamos obtener un notable crecimiento de células NK in vitro: ¡diez mil o incluso trece mil células a partir de una sola célula!

La ventaja del uso de las células CAR-NK es que, a diferencia de las células T, no atacan el organismo del paciente, causante de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) cuando se infunden. Por este motivo, las células CAR-NK pueden ser obtenidas de donantes alogénicos y, como resultado, puede crearse un “banco” de células NK gracias al cual podrá planificarse mucho mejor el tratamiento (células inmediatamente disponibles, posibilidad de un tratamiento programado en lo que respecta al momento oportuno y al número de células administradas...).

En particular, las células NK son también intrínsecamente capaces de aniquilar a las células tumorales. Incluso en aquellos casos en los que se ha perdido el antígeno tumoral específico, lo que lamentablemente puede ocurrir, las células NK siguen siendo capaces de atacar al tumor debido a su actividad citolítica intrínseca.

En mi opinión, este puede ser el futuro de las terapias adoptivas que permitan la aplicación eficaz de unos productos “existentes” procedentes de donantes con un coste mucho menor y unos protocolos precisos.

Por último, creo que podrían conseguirse nuevos avances en la mejora de la radioterapia y de la quimioterapia en combinación con los inhibidores de los puntos de control. Por consiguiente, cuanto más sepamos sobre las células tumorales y la respuesta inmunológica, mejor. Tal como he mencionado antes, la inmunoterapia ha sido el mayor avance conseguido en este campo en los últimos años y mi esperanza es que continúe por este mismo camino de éxito.

**Prof. Lorenzo Moretta, Doctor en Medicina**, director del Área de Inmunología del Hospital Pediátrico Bambino Gesù, profesor emérito de la Universidad de Génova, antiguo presidente de la Federación Europea de Sociedades de Inmunología (EFIS), miembro de la Accademia dei Lincei.

