JITC: Descubren una nueva estrategia para potenciar la inmunoterapia en el cáncer

14/05/2021

El estudio del CNIC ha identificado un mecanismo por el que las células muertas del tumor frenan la respuesta del sistema inmunitario, reduciendo así la capacidad antitumoral de las células inmunitarias que atacan al cáncer

Investigadores del **Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculare**s (CNIC) han descubierto una nueva estrategia para potenciar la inmunoterapia, el tratamiento que ha revolucionado el manejo del cáncer. En concreto, en el estudio que se publica en *Journal for Immunotherapy of Cancer*, el equipo del Dr. David Sancho **ha identificado un mecanismo por el que las células muertas del tumor frenan la respuesta del sistema inmunitario**, reduciendo así la capacidad antitumoral de las células inmunitarias que atacan al cáncer.

Los investigadores han logrado mejorar la eficacia de la inmunoterapia antitumoral a través de una estrategia combinada, basada en anticuerpos bloqueantes y en combinación con citoquinas o

tratamientos quimioterápicos que favorecen el desarrollo de un tipo de células (dendríticas), y creen que dicha táctica podría ser trasladada a la clínica para optimizar la inmunoterapia del cáncer.

La **inmunoterapia** consiste en reprogramar el sistema inmunitario propio para que reconozca y elimine a las células tumorales. “El cáncer no solo es una masa de células tumorales que crece sin control. Rodeando a un tumor hay numerosos elementos que constituyen su entorno, denominado microambiente tumoral”, señala Carlos del Fresno Sánchez, investigador financiado por la Asociación Española contra el cáncer en el CNIC y actualmente investigador Miguel Servet en el Instituto de Investigación del Hospital la Paz (IdiPAZ).

Sin embargo, no todos los pacientes pueden beneficiarse de estos tratamientos porque muchos cánceres desarrollan mecanismos de evasión inmune. Uno de estos mecanismos consiste en impedir la migración de células del sistema inmunitario al microambiente tumoral. “El sistema inmunitario tiene la capacidad de entrar en ese entorno e infiltrarse en el tumor para acabar con él, mejorando así el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, esto no siempre ocurre y el objetivo de este proyecto ha sido potenciar esta habilidad”, explica el Dr. David Sancho, jefe del Laboratorio de Inmunobiología del CNIC y coordinador del estudio.

La investigación arroja luz sobre algunos de los mecanismos que promueven una correcta infiltración del tumor por células inmunitarias que lo eliminan, y propone una nueva

Francisco Cueto, primer autor de este trabajo y becario de Fundación “la Caixa”en el CNIC, explica que “el tipo de células inmunitarias que se introducen en el tumor se asocia con la supervivencia de pacientes con cáncer.” En concreto añade, “se ha relacionado una mayor supervivencia al cáncer con la infiltración por linfocitos T CD8, células que eliminan los tumores, y con ciertos subtipos de células dendríticas que atraen y activan a estos linfocitos”. Por ello, la comunidad científica se ha centrado en la búsqueda de terapias que aumenten estas células inmunitarias en el microambiente tumoral.

Se sabe que las células del sistema inmunitario están dotadas de un extenso repertorio de receptores que le permiten interactuar con su entorno, reconociendo patógenos pero también siendo capaces de identificar daño tisular. Recientemente, este laboratorio de Inmunobiología del CNIC liderado por David Sancho describió que el reconocimiento de células muertas por **DNGR**-1, un receptor expresado en células dendríticas, impide una inflamación excesiva que puede resultar más dañina que protectora. “En el caso del cáncer, una mayor inflamación que facilite la infiltración de células inmunitarias en el microambiente tumoral podría facilitar la eliminación de células tumorales por el sistema inmunitario”, asegura el Dr. Sancho.

Las células dendríticas, indica el Dr. Del Fresno, pertenecen a la denominada **inmunidad innata**, la primera barrera de defensa del organismo, y su presencia en el entorno que rodea al cáncer puede “favorecer en gran medida la respuesta del sistema inmunitario contra el tumor y mejorar la evolución de los pacientes”.

En este nuevo estudio, los investigadores han observado que el reconocimiento de células muertas en el tumor a través del receptor DNGR-1 expresado en células dendríticas previene la infiltración del tumor por células dendríticas y, por tanto, por los linfocitos T CD8 que eliminan el tumor, de modo que impide que el sistema inmunitario pueda actuar frente al tumor. A través de anticuerpos bloqueantes de este receptor y en combinación con citoquinas o tratamientos quimioterápicos que favorecen el desarrollo de células dendríticas, los investigadores han logrado mejorar la eficacia de la inmunoterapia antitumoral.

La inmunoterapia, que consiste en reprogramar el sistema inmunitario propio para que reconozca y elimine a las células tumorales, no funciona en todos los pacientes porque muchos cánceres desarrollan mecanismos de evasión inmune

Es decir, tocando las **teclas adecuadas**, se puede favorecer la actividad de estas células inmunitarias contra el cáncer. Y estas teclas son, por un lado, la administración de un elemento, llamado Flt3L y por otro, el bloqueo de una molécula de su superficie llamada DNGR-1. Explican los investigadores que Flt3L funciona como un "estimulante" ya que su administración hace que el

número de células dendríticas aumente y favorece su entrada en el microambiente tumoral. En este aspecto, los investigadores han identificado que la citoquina Flt3L, además de poder administrarse como un fármaco, puede producirse en el propio organismo en respuesta a ciertos tratamientos quimioterápicos.

Según Francisco Cueto, **“el aumento de la infiltración de células inmunitarias en el tumor mejorará la respuesta a la inmunoterapia**”. El presente estudio arroja luz sobre algunos de los mecanismos que promueven una correcta infiltración del tumor por células inmunitarias que lo eliminan, y propone una nueva estrategia para potenciar la infiltración de estas células y la inmunoterapia anti-tumoral. El estudio, concluyen, muestra una nueva herramienta para hacer frente al cáncer aprovechando las defensas del propio organismo.

El estudio ha sido financiado por la Fundación “la Caixa”, la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), el National Institute for Health Research Manchester Biomedical Research Center, el European Research Council (ERC-2016-Consolidator Grant 725091) la European Commission (635122-PROCROP H2020), el Ministerio de Ciencia, la Agencia Estatal de Investigación (AEI), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (SAF2016-79040-R), el consorcio IMMUNOTHERCAN de la Comunidad de Madrid, beca FIS-Instituto de Salud Carlos III, Fundación Acteria, Atresmedia (Constantes y Vitales) y Fundació La Marató de TV3.

- *Cueto FJ, Del Fresno C, Brandi P, Combes AJ, Hernández-García E, Sánchez-Paulete AR, Enamorado M, Bromley CP, Gomez MJ, Conde-Garrosa R, Mañes S, Zelenay S, Melero I, Iborra S, Krummel MF, Sancho D. (2021). DNGR-1 limits Flt3L-mediated antitumor immunity by restraining tumor-infiltrating type I conventional dendritic cells. J Immunother Cancer, 9(5), doi: 10.1136/jitc-2020-002054*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/jitc-descubren-nueva-estrategia-para-potenciar-inmunoterapia-cancer