

## Inmunoterapia contra el cáncer

Fco. Javier Martínez Hernández

En 1943, cuando las primeras evidencias reportadas por Groll y colaboradores demostraron que el sistema inmune era capaz de reconocer las células cancerígenas, hubo una serie de avances en la comprensión de este fenómeno. Destacan entre ellas el reconocimiento de proteínas aberrantes por las células T, así como el reconocimiento de mutaciones somáticas, las cuales son una fuente de neoantígenos: moléculas que existen en células cancerígenas pero no en células normales.

A pesar de los tratamientos de inmunoterapia contra antígenos específicos del tumor sigue existiendo el riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune. Un reciente estudio clínico que incluyó a 8 pacientes con diagnósticos de cáncer (mama, ovario y colon) desarrollaron esclerodermia. En estos pacientes se encontró que tenían alteración a nivel de la proteína POLR3A, una RNA polimerasa dependiente de DNA, además de encontrar anticuerpos contra esta proteína mutada. Este parece ser uno de los mecanismos que conducen a la enfermedad autoinmune.

Una de las alternativas para el tratamiento contra diferentes tipos de cáncer es la terapia celular adoptiva celular, de la cual existen 3 modalidades: 1) expansión de células T infiltrantes del tumor ex vivo; 2) modificación de los receptores de células T para mostrar reactividad contra el tumor; y 3) receptores quiméricos de células T que reconocen al tumor. En los últimos años se ha venido hablando de los exitosos casos tratados mediante este enfoque. Desafortunadamente, existen casos en los que inicialmente la terapia celular adoptiva fue exitosa pero después se tornó ambigua. Tal es el caso clínico reportado por Tran y colaboradores, en el cual se utilizó la modalidad de expansión de células T infiltrantes del tumor capaces de reconocer neoantígenos derivados de K-RAS en un paciente con cáncer colorrectal metastásico resultando en la regresión de la mayoría de las lesiones excepto de una. Se observó que esta única lesión había sufrido una pérdida de DNA en el cromosoma 6, una localización que codifica HLA-C\*08:02, lo que condujo a la pérdida de la molécula HLA capaz de presentar el neoepítipo KRAS mutante a las células T.

Por esta razón, es necesario emplear nuevas estrategias que disminuyan la incidencia de este fenómeno el cual puede volver intratable un cáncer además del riesgo de autoinmunidad.

#### Referencias:

Daniyan A, Brentjens R. Immunotherapy: Hiding in plain sight: immune escape in the era of targeted T-cell-based immunotherapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017.

Tran, E, Robbins PF, Lu YC, Prickett TD, Gartner JJ, Jia L, et al. T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer. *N. Engl. J. Med*. 2016; 37: 2255-2262.

Yarchoan M, Johnson BA 3rd, Lutz ER, Laheru DA, Jaffee EM. Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nat Rev Cancer*. 2017;4:209-222.