

Proyecto CRIS de Mesotelioma: Programa CRIS Out-Back 2022

Investigadora: Dra. Mercedes Herrera

Centro: Princess Margaret Cancer Centre, Toronto / Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid



Introducción

El mesotelioma es un tipo de tumor muy agresivo que ocurre en la cavidad torácica, en el interior del pecho. Es un tumor bastante complicado y tiene una tasa de supervivencia muy baja, de hecho sólo un 10% de los pacientes sobreviven más allá de los 5 años. Se trata de un problema importante de salud pública, ya que su aparición está muy relacionada con la exposición a amianto. Aunque hoy en día está prohibido en España, muchas personas han estado expuestas durante parte de su vida; además, el amianto sigue utilizándose habitualmente en países en vías de desarrollo y, en muchos otros está regulado, pero no prohibido.

Debido a su difícil localización (aparece en la pleura, una capa que cubre los pulmones), las cirugías son muy complejas y agresivas, por lo que los tratamientos habituales suelen orbitar alrededor de la quimioterapia. Afortunadamente, con la aparición de las diferentes estrategias de inmunoterapia la manera de tratar a estos pacientes está cambiando.



Existe un enfoque muy prometedor de inmunoterapia basado en modificar ciertas células del sistema inmunitario del paciente (los linfocitos T) para que se dirijan más eficazmente contra las células tumorales. Estas terapias se denominan terapias TCR-T. Sin embargo, tienen una dificultad; antes de poder hacer esto eficazmente necesitamos conocer muy bien las características de la respuesta inmunitaria durante el desarrollo del tumor.

El proyecto

En este proyecto, la Dra. Mercedes Herrera participa en un estudio (denominado SMARTEST) en el que participan 30 pacientes de mesotelioma con dos tratamientos diferentes. Gracias a las muestras de este estudio, se está analizando:

- Las características de los linfocitos T cuando ocurre un mesotelioma, o durante el tratamiento contra él, por ejemplo con radioterapia.
- Las moléculas del tumor contra las que podemos dirigir eficazmente a los linfocitos y que se produzca una buena respuesta inmunitaria contra el mesotelioma.

De esta manera se podrán sentar las bases para desarrollar terapias eficaces con linfocitos T que ayuden a combatir este tumor tan agresivo.

Avances recientes

El estudio avanza a buen ritmo y ya ha incluido a 29 de los 30 pacientes previstos, lo que supone prácticamente completar la fase de reclutamiento. Esto se ha podido hacer porque la Dra. Herrera trabaja junto con algunos de los pocos cirujanos que son capaces de realizar satisfactoriamente cirugías de mesotelioma. Gracias a una intensa labor de coordinación, se están recogiendo muestras de sangre y se tejido tumoral de estos pacientes en distintos momentos del tratamiento: desde el diagnóstico inicial, a lo largo del tratamiento y hasta un año después de la cirugía, con lo que se logra una visión temporal muy completa de la enfermedad. Los pacientes participantes en este ensayo reciben un régimen de radioterapia y quimioterapia de forma previa a la cirugía, con el fin de estimular su sistema inmunitario y lograr una mejor respuesta frente al tumor. Tras la cirugía, los pacientes tienen la opción de ser tratados con inmunoterapia, de forma adicional al tratamiento.

Analizar esas muestras recogidas a lo largo del tiempo permite ver qué grupos de linfocitos T están presentes, cómo van cambiando a lo largo del tiempo, y cuándo son más eficaces en la respuesta frente al tumor. De hecho, uno de los grandes avances del proyecto hasta ahora ha sido el análisis del repertorio de linfocitos T (TCR), es decir, la diversidad y la presencia de las células del sistema inmune que pueden atacar al tumor. El equipo ha observado que la **radioterapia parece aumentar la diversidad de estos linfocitos**, mientras que la **inmunoterapia potencia su expansión clonal** —es decir, multiplica grupos específicos de linfocitos, posiblemente los que atacarían de forma más específica al tumor—.

Además, se ha detectado que un tipo de quimioterapia empleada en el ensayo (ciclofosfamida a baja dosis) podría estar modificando positivamente el sistema inmunitario, al favorecer una mejor respuesta posterior a la inmunoterapia. En otras palabras, esta quimioterapia parece poner el sistema inmunitario a punto para reaccionar de forma adecuada a la inmunoterapia.

Estos resultados son muy prometedores pues permiten **caracterizar los efectos de la quimioterapia con ciclofosfamida y de la inmunoterapia** sobre el avance y la supervivencia en una enfermedad con tan mal pronóstico, como es el mesotelioma. Además, determinar qué linfocitos están más activos y qué es lo que están atacando, abriría la puerta a terapias personalizadas. También se está valorando la posibilidad de incorporar al estudio herramientas avanzadas de detección de restos de tumores en la sangre, con el fin de detectarlas lo antes posible y adelantarse a posibles recaídas tras los tratamientos.



Además, al encontrarse en el inspirador entorno del **Princess Margaret Cancer Center**, bajo la tutela atenta de una de las investigadoras más relevantes del mundo (la Dra. Lillian Siu, presidenta del comité internacional de CRIS), la Dra. Herrera está teniendo la oportunidad de formarse y participar en otros proyectos de gran calado. Esto le ha permitido, por ejemplo, presentar pósters con los resultados de un trabajo en algunos de los mayores congresos de oncología a nivel internacional, como el congreso de la American Association for Medical Oncology (ASCO) o el American Association for Cancer Research (AACR). En este trabajo analizaban unos elementos del ADN llamados **retroelementos** que, a diferencia de los genes, no son paquetes de instrucciones para montar proteínas (las moléculas que realizan las funciones en las células). De hecho, su papel en muchos casos se desconoce. Sin embargo, la presencia de unos u otros retroelementos podría ayudar a **predecir qué pacientes responderían a inmunoterapia y cuáles no**.

Esta estancia en el Princess Margaret, y la participación en tales proyectos, sitúa a la Dra. Herrera en una posición clave para avanzar en la inmunoterapia del mesotelioma y, en un futuro, trasladar estos hallazgos al desarrollo de nuevas terapias más eficaces.