Hazte socio

Proyecto CRIS de Inmunoterapia en Cáncer de Pulmón: Unidad CRIS de Inmuno-Oncología

Investigador Principal: Dr. Luis Paz-Ares
Centro: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid - Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid - Banco de Sangre y Tejidos (BST), Barcelona - Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona.

Introducción

Cada año se diagnostican casi 30.000 casos de cáncer de pulmón en España, lo que lo convierte en el cuarto más diagnosticado. Sin embargo, es el que provoca más fallecimientos anuales, casi 23.000 (Datos de SEOM). La inmunoterapia constituye una de las terapias más esperanzadoras para este tipo de tumor. No obstante, no todos los pacientes responden a estas terapias.

Una de las claves para conseguir generalizar el uso de la inmunoterapia y obtener sus máximos beneficios consiste en conocer:

- qué pacientes se pueden beneficiar
- saberlo de manera anticipada y
- lograr que funcione en aquellos pacientes en los que a priori no lo haría.

Para ello, el equipo del Dr. Paz-Ares ha puesto en marcha toda una serie de proyectos muy ambiciosos para escoger mejor las terapias, entender cuándo y cómo funciona la inmunoterapia, y crear nuevas terapias para aquellos pacientes con pronósticos más complicados.

Avances Recientes

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (NO MICROCÍTICO)

En este proyecto se busca principalmente entender qué pacientes tienen más opciones de este tipo de cáncer de pulmón, el más común, de responder bien a la inmunoterapia y buscar maneras de tratar a los que no lo van a hacer.

Entre los avances más importantes destaca el análisis del sistema inmunitario y del ADN de más de 200 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico para definir una especie de código de barras inmunitario que permita predecir la respuesta al tratamiento.
Los investigadores han descubierto que tumores con ciertas alteraciones en su ADN presentan menos linfocitos T infiltrantes, es decir, menos células inmunitarias en el entorno del tumor, así que no sólo combaten peor a las células tumorales, sino que la inmunoterapia tiene menos efecto.

Además del ADN, se estudia el ARN (Si el ADN es una gran biblioteca en la célula, los ARN serían los libritos de instrucciones para realizar acciones concretas).

El objetivo es intentar identificar patrones de ARN, una especie de firma o código de barras, que ayuden a distinguir qué pacientes responderán mejor a inmunoterapia. Estos estudios ya han arrojado datos sobre un subtipo específico de cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células grandes. Pese a ser tumores muy agresivos, no hay tratamientos específicos para este tipo de cáncer de pulmón poco estudiado. Estos datos a gran escala, se han publicado en la revista internacional The Journal of Clinical Medicine (ver aquí). En este trabajo se define un poco mejor a esta población, y podría ser la base para mejorar los tratamientos para estos pacientes.

Todas estas firmas o patrones para predecir se están validando comparando pacientes con enfermedad avanzada y enfermedad temprana, algo muy necesario, ya que la inmunoterapia se emplea cada vez más en etapas iniciales del cáncer, incluso como primera opción.

AVANCES EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS (MICROCÍTICO)

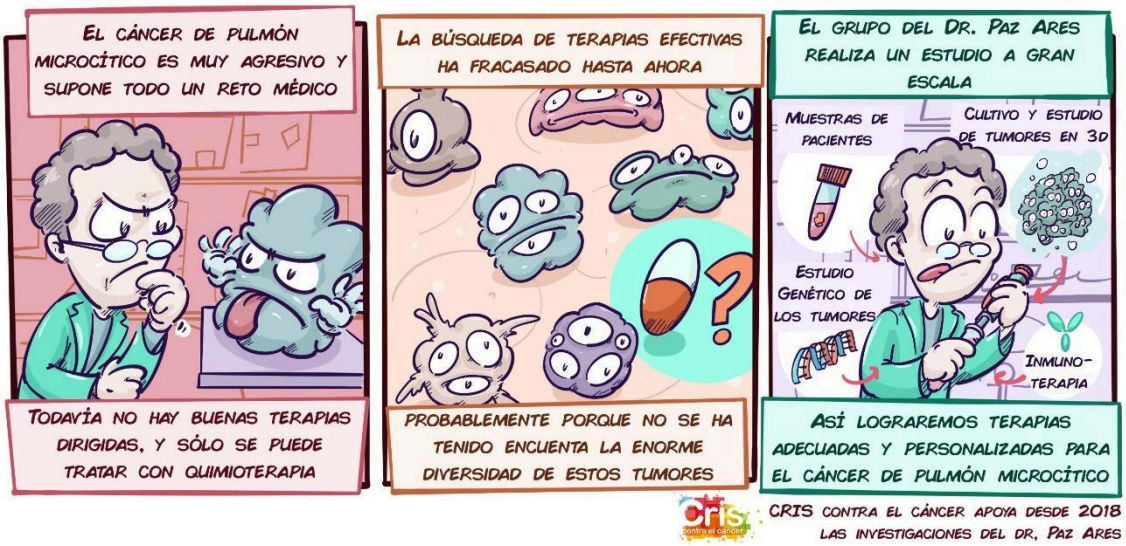
Dentro de los tumores pulmonares, entre un 10 y un 15% son tumores de **pulmón de células pequeñas** o **microcíticos** (SCLC por sus siglas en inglés). Estas variantes son muy agresivas y generan **metástasis** muy rápidamente. Aunque los tratamientos actuales (quimioterapia con platino) funcionan un tiempo, **pronto los pacientes dejan de responder**, lo que hace que la **supervivencia media sea de poco más de un año**.
No obstante, los estudios hasta la fecha para buscar nuevas terapias no han tenido en cuenta **que los SCLCs no son todos iguales**, que según los pacientes pueden tener características muy diferentes, y que por tanto, **no**

todos los pacientes responderán a las mismas terapias. Por ejemplo, puede ocurrir que algún tumor tenga defectos que le hagan más sensible a fármacos dirigidos contra la reparación del ADN, y sin embargo no responda bien a inmunoterapia; y viceversa. Esto puede ser una de las razones que han llevado a **no encontrar terapias personalizadas efectivas**; no debemos buscar terapias generales, cuando probablemente lo que sirva a un grupo de pacientes no sea efectivo para otros.

Con esto en mente, el grupo del Dr. Paz-Ares, líder mundial en el estudio de este tipo de cáncer, ha lanzado un ambicioso proyecto que aborda este problema **estudiando el Cáncer de Microcítico con una profundidad sin precedentes**:

- Se utilizan una gran cantidad de muestras de pacientes, multitud de modelos de laboratorio y **cultivos tridimensionales** de células tumorales de pacientes (organoides) para **estudiar la diversidad** de estos tumores.
- Se analizan las diferentes variantes en las **alteraciones de los genes u otras alteraciones moleculares**.
- Se estudiará cómo las diferentes **células tumorales interaccionan con su entorno, las otras células y el sistema inmunitario**.

Además se cuenta con los últimos avances tecnológicos que permiten estudiar las células, sus interacciones y sus detalles moleculares con una resolución nunca vista.



Gracias a esto se buscan describir y probar tratamientos efectivos para diferentes grupos de pacientes, se explorarán combinaciones de inmunoterapia con otros tipos de tratamiento, y se validarán nuevas estrategias (biomarcadores) que permitan predecir y escoger los tratamientos que más van a beneficiar a cada paciente. Se trata de una apuesta feroz para buscar soluciones eficaces para uno de los tumores que más impacto tienen en nuestra sociedad.

Actualmente el equipo ha conseguido establecer 12 de estos modelos animales. Estos modelos son muy útiles, ya que incluyen tumores de pacientes que no han recibido aún tratamientos y otros de pacientes que se han vuelto resistentes a las terapias, con lo cual están representados varios tipos diferentes de situaciones. Es muy importante destacar que han conseguido establecer modelos que representan todo el abanico de pacientes de cáncer de pulmón de células pequeñas. No solamente provienen de pacientes con tumores muy diversos, sino que esos pacientes han sido tratados con diferentes terapias. Por lo tanto, podrán simular muy bien en estos modelos animales qué ocurre cuando tratamos a pacientes que son resistentes ya a varias terapias.

De hecho ya han estudiado varias combinaciones de fármacos que dañan el ADN de las células tumorales,

entre sí o con inmunoterapia, con resultados muy prometedores en laboratorio.

Uno de los avances más llamativos y relevantes es que a partir de más de 700 muestras, se han identificado dos grupos de pacientes: fríos (con poca respuesta inmunitaria) y calientes (con mayor respuesta inmunitaria y mejor pronóstico). Lo interesante es que se han relacionado ciertas estructuras inmunitarias dentro de los tumores, llamadas TLS, con una mayor respuesta y mejor pronóstico en el 15–20 % de los casos, A partir de este hallazgo, el equipo ha generado una firma génica (patrones en el ADN) para predecir la presencia de TLS y la está validando en una cohorte de 270 pacientes, donde empieza a mostrar una asociación con mayor supervivencia. En un futuro, la idea de los investigadores es desarrollar tratamientos que induzcan TLS en los tumores para mejorar así la eficacia de la inmunoterapia.

Además de los modelos animales que simulan los tumores de los pacientes, los investigadores desarrollan modelos animales con sistema inmunitario humano, que permiten ensayar inmunoterapias en un entorno lo más realista posible. Actualmente se centran en explorar el papel de las células B, predominantes en CPM.

A partir de los datos de este proyecto se han podido desarrollar varios ensayos clínicos y se están desarrollando varias terapias:

- Dos estudios de fase II (ya en fase III) combinan fármacos aprobados. Los resultados de fase 2 mostraron respuestas muy positivas, y ahora inician la fase 3 con altas expectativas de eficacia y seguridad.
- Lurbinectedina: compuesto que refuerza la respuesta inmunitaria contra el tumor.
- Anticuerpos conjugados con fármacos (ADCs, por sus siglas en inglés), que funcionan como misiles teledirigidos contra el tumor, y anticuerpos biespecíficos, que reconocen más de una molécula del tumor, para evitar que escape al sistema inmunitarios.

Finalmente, el equipo investigador está caracterizando los denominados síndromes paraneoplásicos neuronales (presentes en un 10 % de pacientes). Se trata de reacciones autoinmunes que se producen cuando el sistema inmunitario, al combatir el tumor, acaba atacando también al propio sistema nervioso, lo que provoca síntomas como alteraciones de la coordinación, sensibilidad, memoria, conducta o movimientos involuntarios. A pesar de estos efectos negativos, su presencia indica que el sistema inmunitario está altamente activado contra el tumor. De hecho, los pacientes que desarrollan un síndrome paraneoplásico suelen mostrar mejor respuesta a la inmunoterapia, algo que están estudiando los investigadores para potenciar esta respuesta inmunitaria favorable en otros pacientes, evitando los efectos adversos.

En conjunto, todos estos avances marcan un salto cualitativo hacia la medicina de precisión en cáncer de pulmón, gracias a poder:

1. Predecir quién responderá a la inmunoterapia, gracias a diversos biomarcadores y firmas moleculares
2. Promover nuevas combinaciones de fármacos ya aprobados para maximizar la eficacia.
3. Emplear modelos de laboratorio realistas (organoides y ratones humanizados) para afinar estrategias antes de llevarlas a pacientes.