INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Mesotelioma

Programa CRIS Out-Back 2022

Investigadora Principal: Dra. Mercedes Herrera.
Instituciones: Princess Margaret Cancer Centre, Toronto / Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción

El mesotelioma es un tumor muy agresivo que se origina habitualmente en la pleura, la fina membrana que recubre los pulmones y el interior de la cavidad torácica. Se trata de una enfermedad especialmente difícil de tratar y con un pronóstico desfavorable: solo alrededor del 10 % de los pacientes sobrevive más de cinco años tras el diagnóstico.

Además, constituye un importante problema de salud pública, ya que su aparición está estrechamente relacionada con la exposición al amianto. Aunque su uso está prohibido actualmente en España, muchas personas estuvieron expuestas a este material durante décadas, especialmente en determinados entornos laborales. A ello se suma que el amianto continúa utilizándose en algunos países y que, en otros, su empleo está regulado, pero no completamente prohibido. Como la enfermedad puede tardar muchos años en manifestarse después de la exposición, se espera que sigan diagnosticándose nuevos casos en el futuro.

La localización del tumor dificulta mucho su tratamiento. Al crecer sobre la superficie del pulmón y extenderse por la cavidad torácica, la cirugía puede resultar muy compleja

y agresiva, y no todos los pacientes pueden someterse a ella. Por este motivo, durante años las principales opciones terapéuticas se han basado en la quimioterapia. Sin embargo, la incorporación de distintas estrategias de inmunoterapia está empezando a cambiar la manera de tratar esta enfermedad.

Uno de los enfoques más prometedores consiste en modificar los linfocitos T (unas células fundamentales del sistema inmunitario) para que reconozcan y ataquen con mayor eficacia a las células tumorales. No obstante, desarrollar este tipo de terapias presenta importantes dificultades. Para conseguir que funcionen de forma eficaz y segura, es necesario comprender en profundidad cómo evoluciona la respuesta inmunitaria durante el crecimiento del tumor y qué mecanismos utiliza el mesotelioma para protegerse frente al ataque del sistema inmunitario.

El Proyecto

En este proyecto, la Dra. Mercedes Herrera parte 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.

Los resultados de este proyecto, a caballo entre Canadá y España, ayudarán a sentar las bases para desarrollar terapias eficaces con linfocitos T para tratar este tumor tan agresivo.

Avances recientes

El estudio cuenta ya con alrededor de 25 meses de seguimiento de los pacientes. Durante este tiempo, se han recogido muestras de sangre antes y después de la radioterapia, la cirugía y la inmunoterapia. Comparar estas muestras permite observar qué cambios provoca cada tratamiento, cómo reacciona el sistema inmunitario y si quedan señales de la enfermedad una vez finalizada la terapia.

Uno de los objetivos principales es comprender mejor la respuesta de los linfocitos T, unas células del sistema inmunitario capaces de reconocer y destruir células tumorales. Cada linfocito T dispone de un receptor, denominado TCR, que funciona como una especie de detector: le permite identificar determinadas moléculas presentes en el tumor.

Como cada receptor reconoce señales diferentes, analizar el conjunto de TCR permite saber si el organismo está generando una respuesta amplia, con linfocitos capaces de detectar muchas características distintas del tumor, o una respuesta más concentrada

en unas pocas características concretas. Esta información puede ayudar a entender por qué algunos pacientes responden mejor que otros y qué efecto está teniendo cada tratamiento sobre sus defensas.

Los primeros resultados sugieren que la radioterapia aumenta la diversidad de estos receptores. Es decir, después del tratamiento aparecen linfocitos capaces de reconocer una mayor variedad de señales tumorales. Este efecto podría ser beneficioso porque permitiría al organismo reconocer el tumor desde distintos frentes y reducir la posibilidad de que algunas células tumorales pasen inadvertidas. De hecho, los investigadores han observado que los pacientes con una mayor diversidad de TCR parecen permanecer durante más tiempo sin que la enfermedad progrese. No obstante, se trata todavía de una tendencia que deberá confirmarse en más pacientes.

La inmunoterapia parece actuar de manera diferente. Tras el tratamiento se reduce la variedad total de receptores, pero algunos grupos concretos de linfocitos aumentan mucho en número. Es como si el sistema inmunitario seleccionara las células que mejor reconocen el tumor y las multiplicara para reforzar esa respuesta.

Estudiar qué grupos de linfocitos se expanden y qué partes del tumor reconocen podría permitir identificar las respuestas inmunitarias más eficaces. En el futuro, esta información podría ayudar a seleccionar mejor a los pacientes que pueden beneficiarse de la inmunoterapia, controlar si el tratamiento está activando adecuadamente el sistema inmunitario y diseñar terapias más dirigidas.

El proyecto también busca una forma más sencilla y precisa de comprobar si, después de la cirugía o de otros tratamientos, todavía quedan células tumorales en el organismo. Actualmente, las pruebas de imagen no siempre permiten detectar cantidades muy pequeñas de enfermedad, especialmente cuando quedan pocas células o cuando el tumor todavía no ha crecido lo suficiente como para resultar visible.

Para intentar superar esta limitación, el equipo analiza muestras de sangre. Cuando las células tumorales mueren o se rompen, liberan pequeños fragmentos de su ADN al torrente sanguíneo. Estos fragmentos se conocen como ADN tumoral circulante y pueden estudiarse mediante una biopsia líquida, es decir, a partir de una extracción de sangre.

El objetivo es encontrar rastros del tumor que indiquen si el tratamiento ha conseguido eliminarlo por completo o si todavía queda una pequeña cantidad de enfermedad que podría favorecer una recaída. Poder detectar estas señales antes de que el tumor vuelva a ser visible permitiría vigilar más estrechamente a los pacientes con mayor riesgo y valorar antes la necesidad de realizar nuevas pruebas o administrar otros tratamientos.

Los resultados obtenidos hasta ahora sugieren que la detección de ADN tumoral circulante después de la radioterapia y, especialmente, después de la cirugía podría aportar información sobre el riesgo de recaída y la evolución de los pacientes. Aunque

estos datos todavía deben confirmarse, en el futuro podrían contribuir a realizar un seguimiento más preciso, menos invasivo y basado en simples muestras de sangre.

El equipo también combinará la información obtenida a partir del ADN tumoral con el análisis de los linfocitos T. De esta manera, podrá estudiar al mismo tiempo cómo evoluciona el tumor y cómo está respondiendo el sistema inmunitario. El objetivo final es encontrar señales que permitan saber si un tratamiento está funcionando, anticipar el riesgo de recaída y adaptar el seguimiento y las terapias a las características de cada paciente.

Este trabajo resulta especialmente relevante en el mesotelioma, ya que obtener muestras del tumor es complicado. El tejido disponible suele ser escaso, las intervenciones quirúrgicas son complejas y, además, realizar biopsias repetidas puede ser difícil y molesto para los pacientes.

Por ello, poder estudiar la enfermedad a través de la sangre supondría una ventaja importante. Las extracciones pueden realizarse en distintos momentos del tratamiento y repetirse con mayor facilidad, lo que permite seguir la evolución de la enfermedad de una forma más continuada y con menos molestias para el paciente.

Paralelamente, la Dra. Herrera ha participado en investigaciones sobre los retrotransposones, unas secuencias del ADN que normalmente permanecen inactivas, pero que pueden activarse en las células tumorales. Cuando esto sucede, el sistema inmunitario puede interpretar su presencia como una señal de alarma similar a la producida por una infección.

El equipo estudia si la activación de estos elementos puede favorecer una respuesta inmunitaria más intensa y ayudar a identificar qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de la inmunoterapia. En el futuro, este conocimiento también podría servir para desarrollar estrategias capaces de activar estas señales y hacer que algunos tumores sean más visibles para el sistema inmunitario.

La Dra. Herrera termina en 2026 su etapa en el Princess Margaret Cancer Centre y regresa a España con la experiencia y los conocimientos adquiridos durante estos años. Su estancia en Toronto le ha permitido trabajar en un centro en el que la investigación está estrechamente conectada con la atención a los pacientes, participar en estudios internacionales y formarse en técnicas avanzadas para analizar la respuesta inmunitaria y estudiar el tumor mediante muestras de sangre.

La experiencia adquirida por la Dra. Herrera permitirá impulsar nuevas líneas de investigación sobre el mesotelioma y avanzar hacia una atención más personalizada, en la que sea posible conocer mejor la respuesta de cada paciente, detectar antes una posible recaída y elegir en cada momento la estrategia de tratamiento y seguimiento más adecuada.