



Proyecto CRIS de Cáncer de Cabeza y Cuello (UK)

Investigador: Prof. Kevin Harrington

Centro: Institute of Cancer Research and The Royal Marsden Hospital, London.

Introducción

El cáncer de cabeza y cuello es un tipo de tumor muy común (550.000 casos anuales en el mundo, 8.188 en España). Pese a ser bastante frecuente, su mortalidad continúa siendo alta (380.000 fallecimientos anuales en el mundo, más de 1000 en España). La mayoría de estos fallecimientos tienen lugar cuando la enfermedad se disemina o recae, algo que desgraciadamente ocurre con bastante frecuencia. Pero incluso cuando se consigue eliminar completamente, este tipo de patologías puede dejar unas secuelas físicas muy importantes.

La inmunoterapia irrumpió con fuerza en el cáncer de cabeza y cuello, y abrió un gran abanico de posibilidades.

- En los pacientes con un tumor local, que no ha metastatizado, podría combinarse con otros tratamientos para, globalmente, conseguir una terapia menos agresiva para los pacientes y con menores secuelas.
- En los pacientes con tumores diseminados o en recaída, podrían significar unas terapias con mejores perspectivas que las opciones actuales

Sin embargo, la realidad es que la inmunoterapia sólo funciona actualmente en una parte de los pacientes. Lamentablemente en la actualidad no existen métodos efectivos para predecir qué pacientes serán los que respondan a los tratamientos con inmunoterapia.

Uno de los mayores problemas a la hora de diseñar nuevos y mejores tratamientos con inmunoterapia es que tanto el tumor como las células inmunitarias que luchan frente a él cambian a lo largo del tiempo, entre otras cosas, por los tratamientos que se administran. La comprensión de estos cambios nos permitiría diseñar mejores estrategias de inmunoterapia, e incluso predecir qué pacientes son los que van a tener una mejor respuesta a estos tratamientos.

El proyecto

En el contexto del Centre for Translational Immunotherapy del Institute of Cancer Research, CRIS impulsa el proyecto de cáncer de cabeza y cuello, liderado por el Dr. Kevin Harrington. Este investigador, referente mundial, lleva desde 2001 trabajando en el desarrollo de nuevas terapias para uno de los tumores más difíciles de tratar, los de cabeza y cuello.

Nuestro sistema inmunitario está preparado para luchar contra todo tipo de amenazas, incluido el cáncer, y los linfocitos T son clave en este proceso. Tenemos millones de linfocitos T diferentes en nuestro organismo, cada uno con un receptor que le permite identificar y destruir una amenaza distinta. Cuando aparece una amenaza, como una célula tumoral, los linfocitos T cuyos receptores identifican a esa célula en concreto se activan y la destruyen. Sin embargo, en ocasiones los tumores consiguen evadir o adormecer a nuestro sistema inmunitario, y es entonces cuando empiezan a avanzar.

Para comprender mejor la respuesta inmunitaria y determinar la mejor manera de activarla mediante inmunoterapia, en este proyecto se estudiará cómo va cambiando esta respuesta a lo largo del tiempo en los pacientes con tumores de cabeza y cuello. A partir de gran cantidad de muestras de pacientes que han recibido



diversos tipos de tratamientos, se analizará:

- Qué linfocitos T hay en cada momento del desarrollo tumoral, antes y después de los diversos tratamientos. Se caracterizarán los linfocitos T examinando qué receptor tiene cada linfocito presente en el tumor, y se sabrá así con exactitud contra qué aspectos del tumor están luchando.
- La actividad de otros elementos de la respuesta inmunitaria. Nuestro sistema inmunitario tiene una ingente cantidad de componentes, y pone en marcha unos mecanismos u otros en función del tipo de amenaza a la que se enfrente. Por eso es fundamental determinar qué elementos están presentes en las diferentes etapas de la enfermedad de cada paciente.

Todo ello se realizará mediante los métodos más novedosos y avanzados de análisis, tanto genético como molecular. Esta profunda comprensión de la respuesta inmunitaria arrojará mucha luz sobre qué está ocurriendo en cada paciente a lo largo del desarrollo de su enfermedad, facilitará enormemente identificar qué pacientes tienen más opciones de responder bien a los diferentes tratamientos, como la inmunoterapia, y ayudará a desarrollar mejores tratamientos inmunológicos.

Avances recientes

Uno de los investigadores principales del grupo del Dr. Kevin Harrington, el Dr. Pablo Nenclares, es el que está liderando los experimentos y análisis de este proyecto.

El Dr. Nenclares ha establecido una metodología para analizar los diferentes linfocitos T y sus receptores (que les permiten identificar unas células tumorales u otras). Llevar a cabo esta puesta a punto ha sido todo un reto, porque en muchos casos las muestras contenían un bajo número de linfocitos, y conseguir suficiente material para los análisis era sumamente complicado. Esto es una muestra de que llevar al mundo real algunas técnicas en ocasiones es complicado, por las particularidades individuales de los pacientes o por problemas técnicos inesperados. No obstante, pese a las dificultades, han logrado diseñar un método de trabajo que les permite estudiar los diferentes linfocitos T durante los tratamientos de los pacientes. No sólo eso, sino que ya han empezado a encontrar resultados interesantes. A los pacientes con estos tumores, generalmente se les aplica una fuerte dosis de quimioterapia y radioterapia. Aun así, muchos de ellos recaen tras este tratamiento.

El Dr. Nenclares ha observado que en las muestras de los pacientes que sí responden a estos tratamientos hay ciertos grupos de linfocitos T, que parece que aprovechan la terapia para contraatacar al tumor y terminar de destruirlo. Se trata de unos datos con muchísimo potencial: Si somos capaces de identificar a esos grupos de linfocitos cuando diagnosticamos a los pacientes, en principio podríamos saber anticipadamente si ese paciente va a responder a la terapia convencional o si necesitamos buscar otras alternativas.

Estos resultados, se presentaron en varios congresos internacionales, entre ellos el prestigioso ESMO Immuno-Oncology Congress 2021.

Para constatar estos resultados, se ha continuado analizando las muestras de pacientes de un estudio traslacional denominado INSIGHT-2. Tras un exhaustivo, complejo y profundo análisis, se constataron los resultados anteriores: hay diferencias en los grupos de linfocitos en los grupos de pacientes que responden y los que no responden a la combinación de quimioterapia y radioterapia. No solo eso, sino que hay diferencias también entre los pacientes que responden rápidamente a estos tratamientos y los que necesitan más tiempo para responder. Estos resultados son muy relevantes, por varias razones:

1. Es la primera vez que se describe que las poblaciones de linfocitos T van cambiando durante el desarrollo del tratamiento con quimio-radioterapia.
2. Los datos apoyan un posible uso en la práctica clínica de los linfocitos T y sus receptores para predecir la respuesta a los tratamientos con quimio-radioterapia.

Además, ha estado trabajando con muestras de pacientes con tumores derivados de la infección con el virus del papiloma humano (HPV). Este virus es el causante de un gran número de tumores, y está detrás de un gran número de casos de cáncer de cabeza y cuello. Para ello están trabajando con muestras de un estudio denominado INNOVATE. Se están analizando un gran número de muestras de pacientes de cáncer de cabeza y cuello con



Hazte socio



diferentes tipos de infección del virus del papiloma humano. En la actualidad continúan estudiando si determinadas características de la infección viral están asociadas con cambios en la respuesta inmunitaria y con un mejor o peor pronóstico.