



# Proyecto CRIS de Inmunoterapia con Células CAR-T en tumores torácicos

**Investigadora:** Dra. Astero Klampatsa

**Centro:** Institute of Cancer Research, Londres (Reino Unido)

## Introducción

El mesotelioma es un tipo de tumor torácico que se produce en las células que cubren varios de los órganos que tenemos en nuestra cavidad torácica, el mesotelio. Hoy sabemos que una de sus principales causas es la exposición al asbesto (también llamado amianto). Aunque hoy el amianto parezca cosa del pasado, un gran número de personas de mediana-avanzada edad han estado expuestas de manera prolongada a estos minerales durante su vida. De hecho, alrededor de 3500 personas al año son diagnosticadas de estos tumores en Reino Unido.

Además, la industria del amianto tiene una gran presencia en países en vías de desarrollo, lo que hace que grandes grupos de población puedan verse expuestos a estos materiales tan peligrosos. Por lo tanto, el mesotelioma es un problema de salud pública de importancia creciente.

La Dra. Klampatsa lleva años trabajando en nuevos tratamientos basados en la inmunoterapia para combatir este tipo de tumores, a través de enfoques ambiciosos y muy innovadores.

## El proyecto

El grupo de la Dra. Klampatsa trabaja en dos líneas principales de trabajo.

### **Células CAR-T para combatir tumores torácicos:**

Los linfocitos CAR-T consisten en linfocitos T (un tipo de célula del sistema inmunitario que destruye con gran eficiencia células malignas) a los que se les introduce por ingeniería genética un receptor a modo de radar. Este receptor se dirige a alguna molécula que sepamos que aparece exclusivamente en las células tumorales. De esta manera, los linfocitos T detectan y destruyen al tumor. A lo largo de los años se han desarrollado varias generaciones de estos linfocitos CAR-T, y han dado muy buenos resultados en tumores de la sangre.

No obstante, en tumores sólidos, como el mesotelioma, parece que el entorno del tumor (el microambiente tumoral) es capaz de inactivar progresivamente a los linfocitos CAR-T y limitar su eficacia.

Los CAR-T de cuarta generación (o TRUCKs), además del receptor/radar para detectar el tumor, suelen liberar señales de alarma que atraen refuerzos de otras células, o sustancias que modifican el microambiente tumoral e impiden que se bloquee la actividad de los CAR. En definitiva, además de su propia actividad antitumoral, contribuyen a que se desarrolle una eficaz respuesta inmunitaria contra el tumor. Este tipo de CAR-T, los TRUCKs, son en los que está trabajando el grupo de la Dra. Klampatsa. Su objetivo es desarrollar TRUCKs dirigidos contra células de mesotelioma y que a la vez modifiquen el microambiente, lo que desembocará en un mejor rechazo de las



células tumorales. Una vez estén desarrollados y validados, se pondrán en práctica en ensayos clínicos.

### **Inmunoterapia sobre Immune Checkpoints:**

La segunda línea de trabajo se centra en otro tipo de inmunoterapia, que se centra en unos interruptores moleculares de los linfocitos T denominados Immune Checkpoints. Pese a que los linfocitos T son muy eficientes contra las células tumorales, estas, en ocasiones, pueden accionar estos interruptores e inactivar a los linfocitos T. Afortunadamente, existen inmunoterapias basadas en anticuerpos que pueden devolver la actividad a los linfocitos T.

No obstante, este tipo de inmunoterapia no funciona en todos los pacientes. Se estima que sólo entre un 40-50% de los pacientes a los que se trata de esta manera responden a la terapia. Por ello es fundamental buscar maneras de identificar y seleccionar a los pacientes que sí van a responder, y administrar la inmunoterapia solamente a los pacientes que van a responder a ella.

Para identificar posibles biomarcadores o elementos que permitan identificar a esos pacientes, el grupo de la Dra. Klampatsa estudiará en profundidad muestras de un gran número de pacientes de mesotelioma de diversos hospitales. Estas muestras se obtendrán en el momento del diagnóstico y después de que los pacientes sean tratados con inmunoterapia contra immune checkpoints. De esta manera se podrá ver los cambios en los tejidos, en el sistema inmunitario y en el microambiente tumoral en los pacientes que responden bien al tratamiento y en los que no. Estos datos serán fundamentales para comprender qué ocurre en cada grupo de pacientes, y para desarrollar métodos diagnósticos que permitan predecir qué pacientes responderán correctamente a los tratamientos contra Immune Checkpoints.

## **Avances recientes**

### **Células CAR-T para combatir tumores torácicos:**

Durante el último año el equipo de la Dra. Klampatsa ha realizado importantes avances en el desarrollo de un CAR-T efectivo contra células de mesotelioma. El primer paso consiste en identificar algún elemento del entorno tumoral que pueda contribuir a apagar y eliminar la actividad de los CAR-T convencionales. Se centraron en una molécula denominada TGF- $\beta$ , una molécula que se libera en muchos tumores y que es una potente inmunosupresora. Es decir, si disminuimos la actividad de TGF- $\beta$ , podríamos conseguir CAR-T más efectivos.

Después de numerosos y laboriosos experimentos, han podido comprobar que las células de mesotelioma liberan altos niveles de TGF- $\beta$ , por lo tanto, se confirma como una potencial diana. El siguiente paso consistió en experimentar con moléculas que bloqueasen a TGF- $\beta$  y comprobar si conseguían eliminar la liberación de esta molécula por parte de las células de mesotelioma.

Una vez logrado esto, han incorporado estas moléculas al diseño de dos CAR-T. Para lograr un CAR-T hay que diseñar una molécula de ADN que contenga las instrucciones para el detector que identifica a la célula tumoral, y las instrucciones para liberar la molécula que bloquea TGF- $\beta$ .

No obstante, el diseño y producción de estos CAR-T no es algo sencillo. El equipo de la Dra. Klampatsa ha tenido que dedicar un gran esfuerzo para poder crear y producir estos CAR-T que bloqueen la actividad de TGF- $\beta$ . Gracias a su tenacidad han logrado finalmente generar estas CAR-T.

Para poder probar su actividad han puesto a punto también un novedoso modelo de laboratorio, que consiste en esferas tridimensionales de células que reproducen bastante bien las condiciones del tumor, ya que contienen tanto células tumorales como otras células que en condiciones normales pueden apagar la función del sistema inmunitario. Durante los próximos meses, el equipo de la Dra. Klampatsa empezará a probar sus CAR-T en estos modelos, y ver si son capaces de eliminar a las células tumorales de manera efectiva.

Los resultados son muy relevantes, porque si este CAR-T funciona, podría abrir una vía para tratamientos con CAR-T para pacientes de mesotelioma.



### **Inmunoterapia sobre Immune Checkpoints:**

La pandemia de COVID-19 ha dificultado enormemente la recepción de muestras adecuadas para realizar este estudio. No obstante, el equipo ha conseguido finalmente recopilar muestras de mesotelioma y de otros tumores y a analizarlas en profundidad.

Para ello han puesto a punto un eficaz sistema de trabajo que se pone en marcha en el momento que los cirujanos operan a los pacientes, se reserva una muestra del tumor, se envía al laboratorio de la Dra. Klampatsa y se inicia el procesamiento. Este proceso tiene que estar milimétricamente calculado, porque las muestras se deterioran rápidamente, y tiene que existir una coordinación excelente entre el cirujano y el laboratorio. El objetivo es realizar este proceso con 200 pacientes.

Por otro lado, se ha aprovechado los retrasos por la pandemia para poner a punto con precisión un procedimiento de análisis que es sumamente avanzado e innovador.

Hasta el momento se han recibido y analizado 30 muestras de pacientes. Los resultados, aunque son preliminares aún, empiezan a arrojar luz sobre lo que ocurre con el sistema inmunitario en los tumores de pacientes con mesotelioma.

El profundo análisis está mostrando resultados interesantes; por un lado, parece que hay pacientes con tumores con gran número de linfocitos T y otros con niveles muy bajos. Aunque se deben confirmar estos resultados con más muestras, los resultados apuntan a que hay varios grupos de pacientes con respuestas inmunitarias diferentes; esto podría ser un factor importante a la hora de decidir si un paciente debe recibir inmunoterapia o no.

Por otro lado, al analizarlas en detalle, parece que en los pacientes con mesotelioma los linfocitos T y otras células con capacidad de eliminar a los tumores (como las llamadas células Natural Killer) parecen tener menos capacidad de eliminar a las células tumorales.

Es la primera vez que se realiza un análisis de estas características en mesotelioma, y los resultados que está arrojando, una vez confirmados, podrían indicar a los médicos qué tratamientos tienen más opciones de funcionar, o si la inmunoterapia puede ser beneficiosa para ese paciente o no.