



## Inmunoterapia antitumoral NK-CAR: De asesinas naturales a asesinas artificiales



JORGE LABORDA

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Castilla-la Mancha

Decía el filósofo Francis Bacon (1561-1626) que la Naturaleza, para ser gobernada, necesita ser obedecida. Aguda apreciación, rigurosamente cierta, aunque no es menos cierto que la Naturaleza, para ser gobernada, necesita ser comprendida. Solo la comprensión de los mecanismos naturales permite desarrollar sistemas de intervención que, obedeciendo las leyes de la Naturaleza, consiguen, no obstante, que esta nos obedezca obedeciéndose a sí misma.

La anterior introducción filosófica viene a colación porque gracias al descubrimiento y comprensión de los mecanismos de acción de las células T citotóxicas (los linfocitos T CD8 activados) y de las células *Natural Killer* (NK) se han podido desarrollar procedimientos anti-tumorales muy prometedores que, obedientemente, matan a las células cancerosas. Me refiero a los sistemas llamados T-CAR y NK-CAR.

Las letras CAR corresponden a las siglas en inglés para las palabras *Chimeric Antigen Receptors*, o receptores de antígeno quiméricos. Estos receptores son genes y proteínas completamente artificiales, resultado de la unión de dos o más proteínas, –de ahí el nombre de quiméricos, derivado de las quimeras de la mitología griega, compuestas por el cuerpo de dos animales diferentes– diseñados con la intención de que los linfocitos T CD8 o las células NK, de acuerdo con su naturaleza, ataquen a las células tumorales y las maten.

Para entender cómo ha sido posible conseguir esto, es necesario resumir brevemente la serie de descubrimientos que lo han permitido. Tal vez el descubrimiento más importante fue comprobar que los linfocitos T CD8 son las células capaces de matar a otras células del organismo que han dejado de cooperar con las demás porque se han convertido en tumorales, o porque han sido infectadas por una bacteria o un virus.

Las células T CD8 activadas pueden matar a otras células porque –otro descubrimiento importante– cuentan

con receptores de antígenos en su superficie capaces de detectar moléculas propias (moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, MHC-I) modificadas por un agente extraño –por ejemplo, un virus–, o por alguna proteína que ha mutado –como sucede en un tumor. Una vez detectada la célula diana con el receptor, el linfocito T recibe a través de éste una señal molecular que le permite adherirse a la célula y liberar al espacio de adhesión moléculas citotóxicas que penetrarán en la célula diana y desencadenarán el proceso de apoptosis, o muerte celular programada. Una vez muerta la célula, el linfocito T se despega de su «cadáver» y viaja en busca de otra célula rebelde a la que matar.

Las células NK –descubiertas hace más de cincuenta años– emplean un mecanismo muy similar para matar a las células que detectan como peligrosas. Sin embargo, el modo cómo las detectan es muy diferente al empleado por los linfocitos T CD8. Las células NK se activan cuando no detectan suficientes moléculas de MHC-I propias en la superficie de una célula, o detectan otras moléculas propias que las células expresan como consecuencia del estrés. Así, las células NK actúan frente a un desequilibrio en la expresión de moléculas propias que es indicativo de un problema. Escasas moléculas del MHC-I o demasiadas moléculas indicadoras de estrés inclinan la balanza desde un mensaje «no me mates» a un mensaje «mátame» emitido por una célula que se ha convertido en peligrosa para el organismo.

### *Diseñadas para matar*

Estos y otros descubrimientos y la comprensión de los mecanismos de acción de las células T CD8 y NK han permitido modificarlas genéticamente de manera que podamos dirigir su acción contra células tumorales, en particular contra las células causantes de diversos tipos de leucemias. La idea no es otra que la de equipar

a estas células con receptores de diseño capaces de enviar una señal activadora asesina no ya cuando detectan a las moléculas que las activan de manera natural, sino cuando detecten a moléculas de nuestra elección, como puede ser un antígeno específico de un tipo tumoral concreto al que las células NK o T CD8 no responden de manera natural. Estos receptores de diseño son los llamados CAR.

Algunas terapias T-CAR han sido ya aprobadas por la FDA estadounidense o la Agencia Europea del Medicamento. En la actualidad, se están llevando a cabo cientos de ensayos clínicos con células T-CAR. Es de esperar que algunos de ellos tengan éxito y se convierten en nuevas herramientas antitumorales. La terapia T-CAR, aunque muy prometedora, no está exenta de problemas. Uno de los más importantes es que necesita de células T CD8 extraídas del propio paciente, que, según su estado, no siempre dispone de este tipo de células en número suficiente. La generación de células T-CAR para cada paciente es un proceso laborioso que puede durar semanas, y que pone en riesgo la vida de los pacientes con tumores agresivos. Además, la terapia puede dar lugar a efectos secundarios graves, como la enfermedad de injerto contra hospedador (conocida por GVHD, por sus siglas en inglés) o incluso, en ocasiones, desencadenar una tormenta de citocinas que puede resultar fatal.

### Ventajas de las células NK-CAR

Una forma de soslayar estos problemas es utilizar células NK. El empleo de estas células comporta varias ventajas. En primer lugar, pueden matar a células tumorales que no expresen moléculas MHC-I, lo que muchas células tumorales consiguen hacer para escapar de la acción de los linfocitos T CD8. Esto supone que las células NK-CAR pueden erradicar tumores de forma no dependiente de un antígeno específico, lo que las células T-CAR no pueden hacer. Además, las células NK-CAR pueden matar a células que hayan sido marcadas con anticuerpos contra un antígeno concreto, lo que tampoco está al alcance de los linfocitos T CD8. Otra ventaja adicional es que la longevidad de las células NK en circulación es significativamente menor que la de las células T CD8, lo que disminuye el riesgo de que se generen efectos secundarios, en particular la enfermedad de injerto contra hospedador. Sin embargo, esto también conlleva problemas de eficacia a la hora

de eliminar a las células tumorales.

Tal vez la ventaja más importante sea que no es necesario utilizar células NK extraídas del propio paciente para modificarlas genéticamente y generar con ellas células NK-CAR. Esto ha permitido incluso generar células NK-CAR universales a partir de donantes sanos o incluso a partir de líneas celulares en cultivo, que pueden ser utilizadas como una especie de base genérica para la aplicación de esta terapia en cualquier paciente. Estas ventajas han permitido desarrollar varias terapias NK-CAR que están siendo evaluadas en ensayos clínicos. El desarrollo de estos ensayos ha permitido a su vez comprobar que la terapia NK-CAR sufre de un serio problema: el proceso llamado *trogocitosis*.

### No mates a tu hermana

La trogocitosis es un proceso por el que una célula «mordisquea» a otra y le arrebató moléculas de la superficie que ahora puede expresar en la suya. Esto es lo que las células NK-CAR hacen con las células tumorales a las que matan. Además de matarlas, les roban parte de sus moléculas y las colocan en su superficie.

La presencia de moléculas del tumor en la superficie de las células NK-CAR las convierte en células diana de sus compañeras, es decir, otra célula NK-CAR puede ahora identificar a una «hermana» suya que ha trogocitado a una célula tumoral y confundirla con esta, matándola. Esto conduce a una rápida disminución de las células NK-CAR que se matan unas a otras, y a que las células tumorales no puedan ser completamente eliminadas.

Afortunadamente, la comprensión de los mecanismos por los que las células normales impiden que las células NK las maten permite también modificarlas para evitar que se maten entre sí. Estos mecanismos implican la expresión de moléculas inhibitorias de la actividad de las células NK, de moléculas que emiten el mensaje «no me mates». Así en un reciente artículo publicado en *Nature Medicine*, investigadores del Centro Anderson Contra el Cáncer de la Universidad de Texas, generan células NK-CAR que expresan receptores inhibitorios «no me mates». Los investigadores comprueban que estos receptores impiden el fratricidio entre las células NK-CAR y les permiten seguir activas contra las células tumorales por más tiempo. Habrá que esperar, no obstante, a los resultados de ensayos clínicos para confirmar si esta nueva estrategia antitumoral es segura y tiene éxito.

**Referencias:** Li, Y., Basar, R., Wang, G. *et al* KIR-based inhibitory CARs overcome CAR-NK cell trogocytosis-mediated fratricide and tumor escape. *Nat Med* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02003-x>

CAR NK-Cell Therapy Is Quickly Growing in Immunotherapy: <https://www.targetedonc.com/view/car-nk-cell-therapy-is-quickly-growing-in-immunotherapy>

Este artículo está también disponible en el podcast del autor Quilo de Ciencia:

<https://ciencias.com/quilociencia/2022/11/01/inmunoterapia-antitumoral/>

