

Parlem d'immunoteràpia

La immunoteràpia és la modulació del sistema immunitari d'un individu amb finalitats terapèutiques. Aquesta modulació es pot fer a través de fàrmacs o bé a través de propis elements del sistema immunitari. En les últimes dècades s'han produït grans avenços en aquest camp, especialment pel tractament del càncer, però cada vegada més s'apliquen a altres malalties. Tot i que si considerem aquesta definició, la primera immunoteràpia de la història seria la primera vacuna (contra la verola i creada per Edward Jenner el 1796), avui també parlarem d'altres tipus d'immunoteràpies més recents i avançades.

Diferents tipus d'immunoteràpia

La classificació de les immunoteràpies es fa en funció de quin element és el que s'utilitza per al tractament, així com quin tipus d'efecte produeixen. Així doncs, podem distingir quatre grans grups de tipus d'immunoteràpia.

Ús d'anticossos:

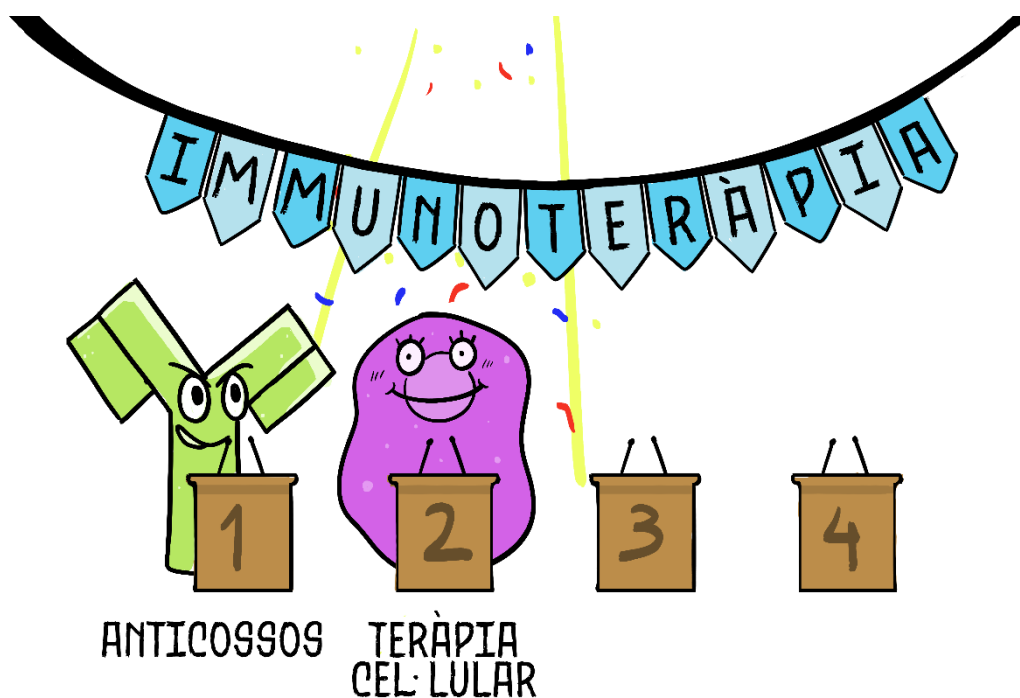


Tots hem sentit a parlar d'anticossos alguna vegada, especialment després de la pandèmia quan dèiem que teníem anticossos si havíem passat la malaltia. Però què són exactament i com els produïm? Els anticossos són unes proteïnes que secreten els limfòcits B (concretament quan són productors d'anticossos, els anomenem, cèl·lules plasmàtiques) una vegada han reconegut un **antigen**. Els antígens són petites porcions de proteïnes (pèptids) capaços de desencadenar una resposta immunitària. Generalment, els antígens provenen de patògens, tot i que no té perquè sempre ser així. No obstant, quan parlem de l'ús d'anticossos en immunoteràpia ens referim a uns tipus d'anticossos una mica diferents. Donat que els anticossos són **específics**, és a dir, només reconeixen un antigen concret, podem produir anticossos que reconeguin proteïnes humanes. Tradicionalment, això es feia utilitzant animals, per exemple, en

ratolins. Si immunitzem un ratolí amb un antigen humà, el seu sistema immunitari ho reconeixerà com si fos una cosa estranya, igual que si s'infectés amb un bacteri o un virus, i alguns dels seus limfòcits B començaran a produir anticossos que seran específics d'antígens de proteïnes humanes. L'any 1975, dos científics (Khöler i Milstein) van desenvolupar el que coneixem com a hibridomes per aïllar aquests limfòcits B de ratolins immunitzats i els van fusionar amb cèl·lules neoplàsiques de mieloma, que és quan les cèl·lules plasmàtiques es tornen tumorals. Fent això, aconseguim tenir un "tumor" de cèl·lules plasmàtiques al laboratori i que per tant, es reproduïx constantment i que alhora produeix l'anticòs que ens interessa. Avui en dia, tenim altres mètodes d'enginyeria genètica que ens permeten crear anticossos recombinants. És a dir, dissenyem el "gen" del nostre anticòs i l'inserim en altres cèl·lules productores.

Ara que ja sabem què són i com es produeixen, ens falta saber de què ens serveixen? Quan un anticòs s'uneix a alguna proteïna del nostre cos, es poden produir varis efectes que buscarem en funció del tipus de modulació que estiguem desenvolupant. Els anticossos poden bloquejar receptors (proteïnes de la membrana) fent-los inaccessibles pels seus lligands, o fer l'efecte contrari, actuar com a lligands i activar certs receptors. Per altra banda, també ens poden servir com a **opsonitzadors**, un procés que forma part de la resposta immunitària i que serveix per "marcar" les cèl·lules que han de ser eliminades, per exemple, perquè han estat infectades amb un virus. Així doncs, mitjançant anticossos podem produir una infinitat d'efectes diferents i és per això que alguns tipus d'anticossos concrets s'inclouen en altres categories d'immunoteràpia, com veurem més endavant.

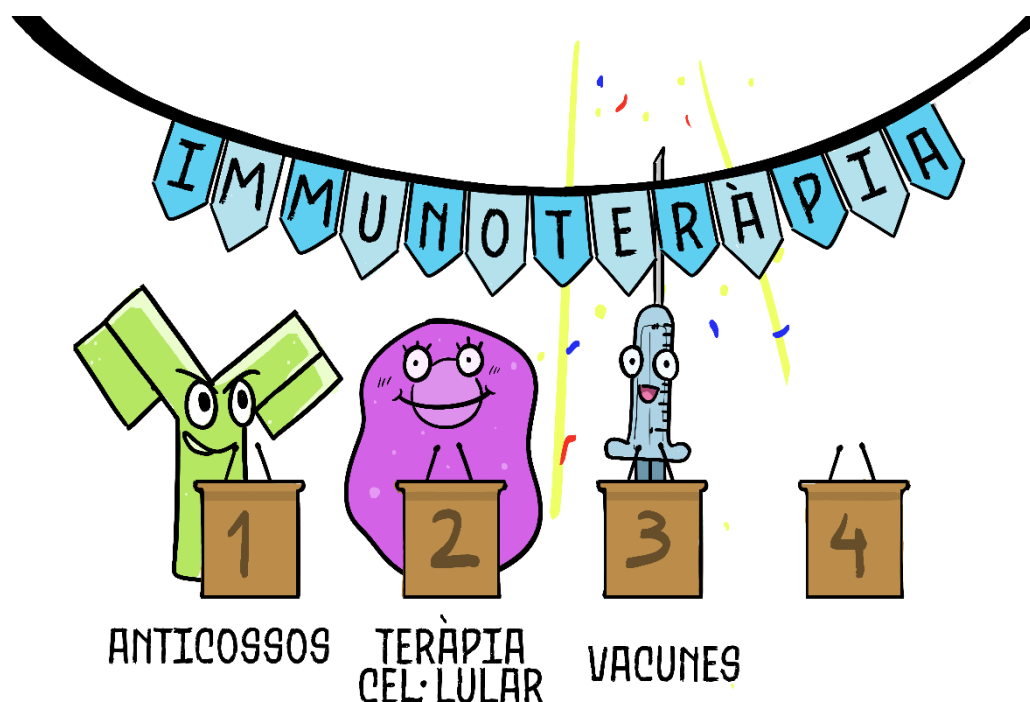
Transferència cel·lular adoptiva:



Tal i com indica el seu nom, la transferència cel·lular adoptiva es basa en transferir cèl·lules als pacients, generalment cèl·lules del sistema immunitari amb la finalitat de reactivar o millorar la resposta immunitària. Es subdivideix en varis grups diferents, en funció dels elements que transferim.

1. **Limfòcits infiltrants de tumor:** Generalment el que transferim són limfòcits T, un tipus de cèl·lules del sistema immunitari que és capaç d'atacar els tumors, gràcies al reconeixement específic mitjançant els seus receptors, anomenats TCR, de l'anglès *T cell receptor*. El que es fa, per exemple en càncer, és extreure del propi pacient limfòcits de la seva sang, al laboratori s'identifica quins són capaços de reconèixer tumors i expandir-los per tornar a introduir-los després al cos, ajudant al propi sistema immunitari a tenir més limfòcits capaços d'atacar els tumors.
2. **CAR-T-cells:** Les CAR-T cells són un tipus de limfòcits T que han estat modificats genèticament. En comptes de tenir un TCR, es modifiquen i el que tenen és un anticòs que reconeix alguna molècula, però que és capaç d'activar a la cèl·lula T de la mateixa manera que mitjançant el seu TCR. Aquest tipus de teràpia està tenint un gran èxit en el tractament de limfomes, del que comunament es coneixen com "càncers de la sang".
3. **Basades en receptors de limfòcits T modificats genèticament:** De nou, aquestes cèl·lules T tenen els seus TCR modificats però, en aquest cas, el que es fa és utilitzar un TCR que sabem que reconeix específicament algun antigen d'interès, per exemple un antigen tumoral, i s'introdueix mitjançant enginyeria genètica als limfòcits T.
4. **D'altres tipus cel·lulars:** a part d, de les més utilitzades en càncer són de cèl·lules NK, però en altres malalties també s'estudia l'ús d'altres cèl·lules com de cèl·lules dendrítiques.

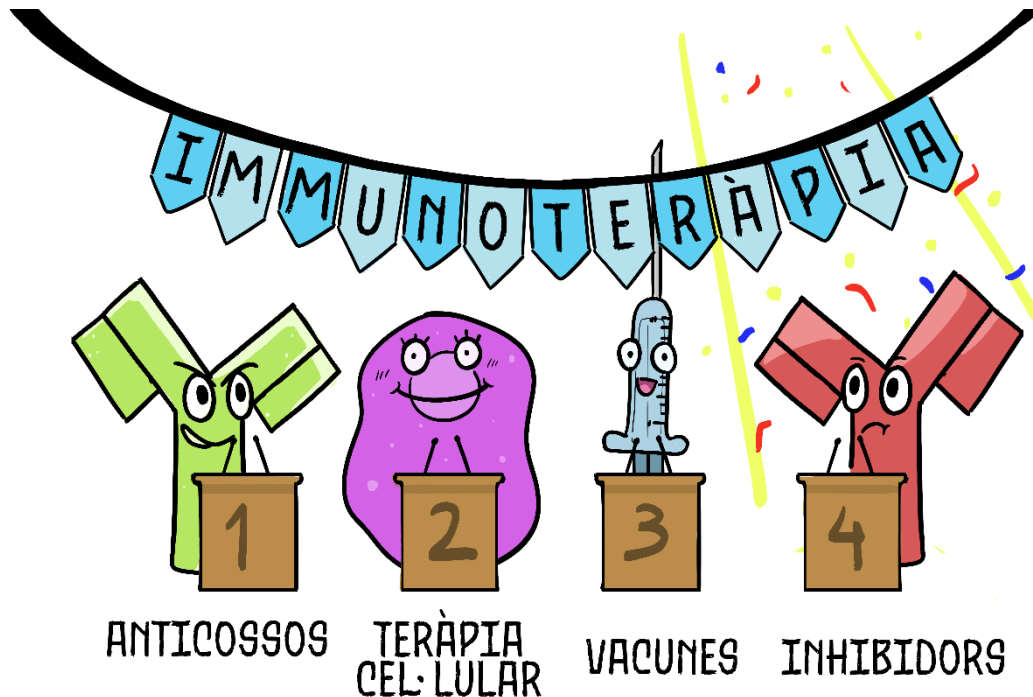
Vacunes



Com ja hem comentat, les vacunes són el primer tipus d'immunoteràpia que es va crear. Normalment parlem de vacunes preventives, que són aquelles que el que fan és "ensenyar-li" a sistema immunitari algun antigen perquè sigui capaç de produir una resposta més ràpidament en cas d'infecció, és a dir, es basen en la inducció d'una resposta de memòria. Però avui en dia ja no només es desenvolupen vacunes contra malalties infeccioses pel risc de posar-se malalt per la infecció, sinó també per evitar el risc de desenvolupar un càncer degut a aquesta infecció. L'exemple més conegut és la

vacuna del càncer de cèrvix que, en realitat, està dirigida contra el virus del papil·loma humà, ja que la infecció amb aquest virus al cap de molts anys pot provocar desenvolupar aquest tipus de càncer. Per altra banda, i potser menys conegudes, també existeixen el que coneixem com a vacunes terapèutiques. Aquest tipus de vacuna no són per prevenir una malaltia sinó per ajudar al sistema immunitari una vegada ja existeix alguna patologia o ja ens hem infectat o hem entrat en contacte amb alguna substància nociva, per exemple, amb algun verí.

Inhibidors de punts de control immunitaris



Els inhibidors de punt de control immunitaris (o ICI de l'anglès, *immune checkpoint inhibitors*) han sigut la gran revolució de les últimes dècades en teràpies contra el càncer. Les primeres observacions les van realitzar dos investigadors, per separat, anomenats James P. Allison i Tasuku Honjo, dedicats a la recerca d'uns coreceptors inhibidors de resposta, anomenats CTLA-4 (de l'anglès *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*) i PD-1 (de l'anglès *programmed cell death protein 1*), respectivament. Ambdues proteïnes formen part del que coneixem com a punts de control immunitaris i estan presents a les membranes dels limfòcits T. La funció biològica d'aquests coreceptors és regular la resposta immunitària mitjançant la seva inactivació, és a dir, quan aquests coreceptors s'activen el que fan és inhibir a les cèl·lules perquè deixin de produir una resposta. Principalment, aquest mecanisme serveix per evitar que el cos produeixi respostes immunitàries massa fortes o evitar el reconeixement d'antígens propis (que podria produir autoimmunitats com diabetis, lupus, artritis reumatoide, esclerosi múltiple, etc.). No obstant, aquest mecanisme pot ser contraproduent quan, per exemple, el sistema immunitari està intentant eliminar un tumor. Per tant, si utilitzem anticossos monoclonals que bloquegin aquests coreceptors, podem tornar a induir una resposta immunitària que ens pot ser beneficiosa en alguns contextos. Tot i que els estudis fets per Allison i Honjo es remunten a principis dels anys 90, no va ser fins l'any 2011 i 2014 que es va aprovar l'ús d'anticossos contra CTLA-4 i contra PD-1, respectivament, pel tractament de tumors. Des de llavors, un gran nombre de assajos clínics s'han dut a terme i els resultats més prometedors s'han observat en

melanoma. La gran repercussió que va tenir aquest descobriment els fa fer guanyar a tots dos el premi Nobel de Medicina l'any 2018.

I fins aquí els quatre apunts sobre immunoteràpia! Tot i que la gran majoria de recerca s'ha fet en càncer, ha permès obrir un camp nou de possibilitats per tractaments d'altres malalties, especialment en autoimmunitats. Esperem que ho hagueu trobat interessant!

Referències

- Leavy, O. The birth of monoclonal antibodies. *Nat Immunol* **17** (Suppl 1), S13 (2016).
- Galluzzi, L. et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget* **5**, 12472–12508 (2014).
- Markowitz, L. E. & Schiller, J. T. Human Papillomavirus Vaccines. *The Journal of Infectious Diseases* **224**, S367–S378 (2021).
- Krummel, M. F. & Allison, J. P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* **182**, 459–465 (1995).
- Chambers, C. A., Sullivan, T. J. & Allison, J. P. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. *Immunity* **7**, 885–895 (1997).
- Allison, J. P. & Krummel, M. F. The Yin and Yang of T cell costimulation. *Science* **270**, 932–933 (1995).
- Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K. & Honjo, T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* **11**, 3887–3895 (1992).
- Shinohara, T., Taniwaki, M., Ishida, Y., Kawaichi, M. & Honjo, T. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1). *Genomics* **23**, 704–706 (1994).
- Nishimura, H. et al. Developmentally regulated expression of the PD-1 protein on the surface of double-negative (CD4-CD8-) thymocytes. *Int Immunol* **8**, 773–780 (1996).
- Agata, Y. et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol* **8**, 765–772 (1996).
- Robert, C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun* **11**, 3801 (2020).
- Robert, C. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* **372**, 2521–2532 (2015).
- Larkin, J. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* **381**, 1535–1546 (2019).
- Sun, Q. et al. T-cell receptor gene therapy targeting melanoma-associated antigen-A4 by silencing of endogenous TCR inhibits tumor growth in mice and human. *Cell Death and Disease* **10**, (2019).