



[ivanizumab.com](http://ivanizumab.com)

El texto incluido en este documento incluye entradas del blog ivanizumab desarrollado por [Iván Martínez Forero](#).

Los dibujos que aparecen en el blog son realizados por [María González Forero MD](#)

## Tabla de contenido

Para empezar .....	2
¿En qué se parece un linfocito T a un Ferrari? .....	3
¿Cómo encontrar las llaves? .....	5
¿Cómo alcanzar 300 km/h? Proteínas de co-estímulo .....	7
¿Cómo no tener frenos puede ser bueno para eliminar tumores? .....	9
__Turbo para las células T .....	11



[ivanizumab.com](http://ivanizumab.com)

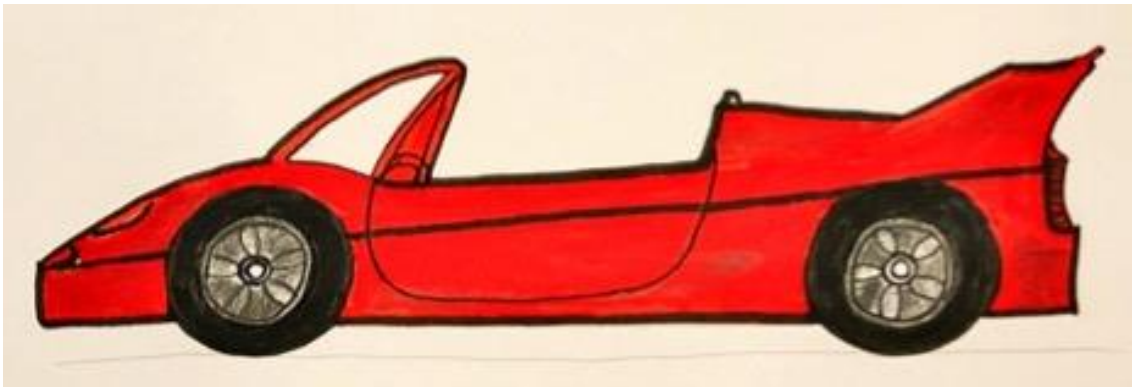
## Para empezar

Este es un blog sobre inmunología tumoral e inmunoterapia. Aquí pienso escribir sobre generalidades del funcionamiento del sistema inmune y de como las células T reconocen y eliminan tumores.

En las primeras entradas cubriré los siguientes temas:

1. Activación de células T
2. Mecanismos de inmunosupresión utilizados por los tumores
3. Estrategias de inmunoterapia

Sin mas preámbulos. ¿[En qué se parece un Ferrari a un linfocito T?](#)



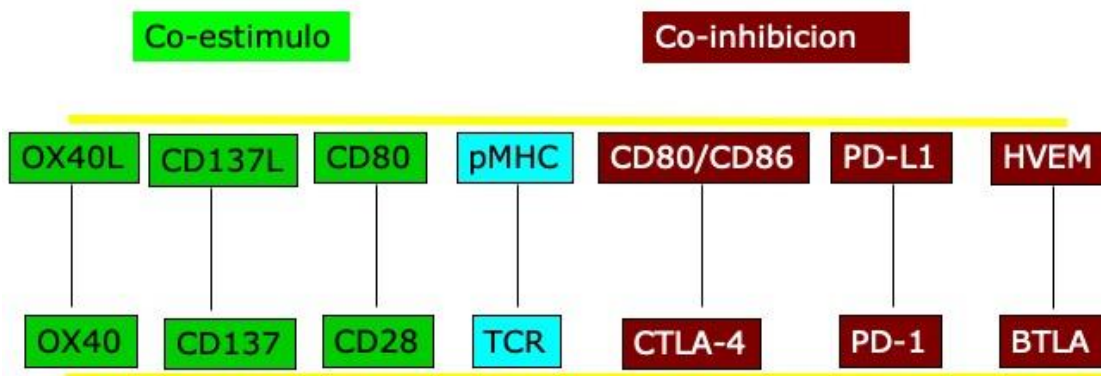


## ¿En qué se parece un linfocito T a un Ferrari?

Una analogía que se usa con frecuencia para entender cómo funcionan las células T es compararlo con un coche. Cuando me jubile quiero tener un Ferrari, así que para encenderlo y que avance necesito algunos componentes:

1. **Llaves:** El receptor de células T es capaz de reconocer antígenos (péptidos) presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad en células presentadoras de antígeno (APC).
2. **Acelerador.** Una vez que la célula T ha reconocido un antígeno, necesita de una segunda señal (acelerador) para avanzar. En inglés se conoce como “gas pedal”. El “gas pedal” de un linfocito T es activo cuando la proteína CD28 interacciona con CD80 y CD86 de APC.
3. **Freno.** Un Ferrari que puede alcanzar una velocidad de 300 Km/h es muy peligroso si no tiene frenos. Los frenos principales de los linfocitos T son CTLA-4 en ganglios linfáticos y PD-1 en tejidos periféricos. Los ligandos a los que se une CTLA4 son CD80 y CD86. Los ligandos de PD-1 son PD-L1 y PD-L2
4. **Turbo.** Para llegar a 300 Km/h, los coches de alta velocidad tienen modificaciones en su motor para darle más potencia. El turbo de las células T está conformado por proteínas de co-estímulo como CD137, CD27, OX40

### Célula presentadora de antígeno



### Linfocito T

Esta analogía que hace unos años tenía interés académico es ahora de especial relevancia en oncología. La inmunoterapia busca activar a través de diferentes estrategias terapéuticas a los linfocitos T para que reconozcan y eliminen células tumorales. ¡Un cambio de paradigma monumental!



[ivanizumab.com](http://ivanizumab.com)

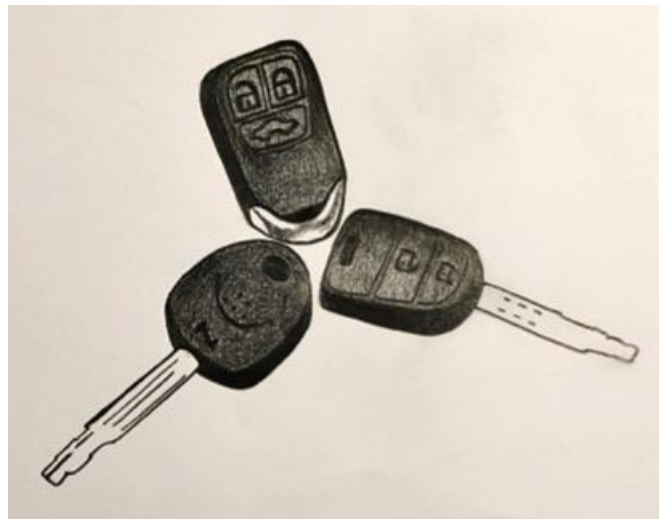
En la próxima entrada del blog discutiré un poco más as en detalle como un linfocito T encuentra a una célula maligna. ¡Hasta la próxima!



## ¿Cómo encontrar las llaves?

Para encender el coche necesitamos las llaves. En el caso de las células T el sistema de arranque está constituido por la interacción entre dos moléculas:

1. Receptor de células T (TCR)
2. Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en las células presentadoras de antígeno. MHC dirige hacia las células T un antígeno que es reconocido por el TCR.



Los antígenos tienen diferentes características. En el caso de los tumores pueden ser:

- Antígenos asociados a tumor: Son proteínas producto de genes normales reconocidos por el sistema inmune cuando aparecen en cantidad anormal (HER2), en un sitio de la célula donde no corresponde (GP100) o en un estado del desarrollo diferente al habitual (AFP, alfafetoproteína)
- Antígenos específicos de tumor: Son producto de genes mutados que pueden ser presentados por las proteínas del MHC y reconocidos por receptores de las células T del propio individuo. En los últimos años con los proyectos de secuenciación de varios tipos tumorales ([Tumor Cancer Genome Atlas](#)) se ha hecho evidente que el número de neo-antígenos generados por las células tumorales es considerable. El obstáculo como siempre es encontrarlos en un paciente. Buscar una aguja en un pajar. Las llaves del coche en el sitio menos esperado.

Las aplicaciones terapéuticas de la interacción del TCR y el MHC que presenta un péptido tumoral son enormes. En otra entrada del blog discutiremos que son los CARs (*Chimeric Antigen Receptors*), la terapia celular adoptiva y las vacunas de neo-antígenos.



[ivanizumab.com](http://ivanizumab.com)

Pero además de encender el motor, las células T necesitan de una señal de co-estímulo para funcionar de manera apropiada. En el siguiente capítulo del blog discutiremos el [acelerador que utilizan las células T](#). ¡Hasta la próxima!

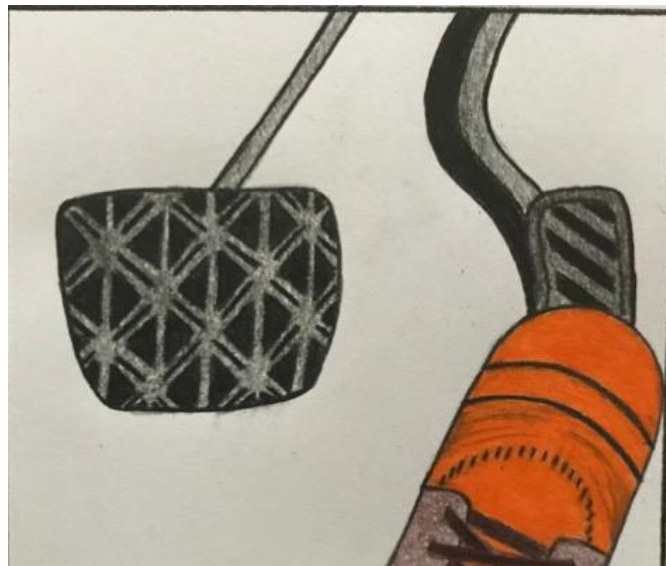


## ¿Cómo alcanzar 300 km/h? Proteínas de co-estímulo

Después de encender el motor con las [llaves apropiadas](#), le damos al acelerador para que el coche empiece a rodar. En el caso de los linfocitos T, el acelerador (gas pedal) está mediado por la interacción de dos proteínas:

1. CD28: Es una de las principales señales de co-estímulo expresada en las células T que no han visto antígenos. Cuando se une a CD80 y CD86 desencadena una cascada de señalización que favorece la activación de los linfocitos T, su supervivencia y la producción de citoquinas como IL-2.
2. CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2): Aparecen en células presentadores de antígenos como las células dendríticas.

Así, para empezar a funcionar los linfocitos T requieren de dos señales. La primera señal, es la interacción del TCR con el MHC que presenta un antígeno específico y la segunda señal corresponde a la unión de CD28 con CD80 y CD86, también conocida como señal de co-estímulo.



Las aplicaciones clínicas de este apartado son muy interesantes. Algunos CARs (Chimeric Antigen Receptors) utilizan un dominio de CD28 para aumentar su capacidad citotóxica y de proliferación.

Mención especial requiere el anticuerpo agonista de CD28 teralizumab (TGN1412) desarrollado por la empresa TeGenero. En el año 2006, en el ensayo Fase I de TGN1412 un grupo de 6 voluntarios sanos desarrollaron falla multi-sistémica después de la administración intravenosa de teralizumab (Ver artículo en [NEJM](#)). El origen del cuadro clínico fue una tormenta de citoquinas desencadenada por la activación en masa e inespecífica de linfocitos T. Los pacientes sobrevivieron por la rápida intervención del equipo médico a cargo del estudio. La experiencia con TGN1412 constituye un recuerdo imborrable del poder (para bien y para mal) del sistema inmune.



[ivanizumab.com](http://ivanizumab.com)

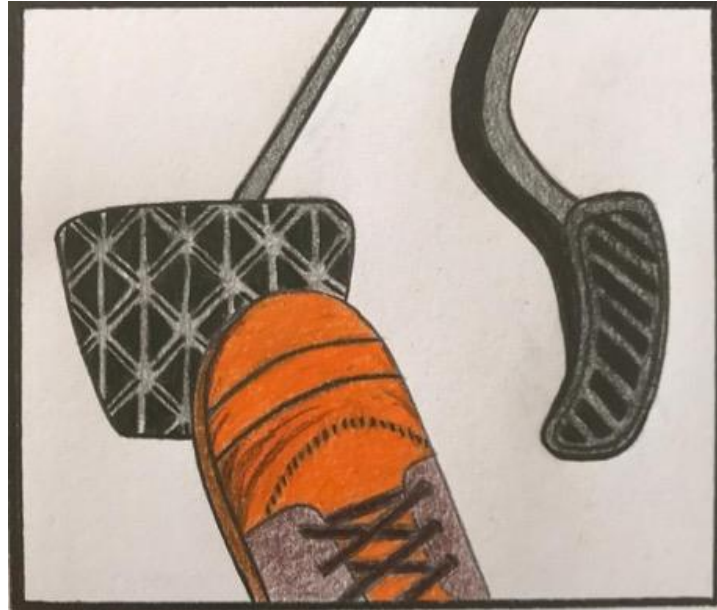
Un coche que puede alcanzar 300 km/h de velocidad puede ser muy peligroso a menos que cuente con un buen sistema de frenos! En la siguiente entrada del blog discutiremos sobre las proteínas de [co-inhibición \(los frenos\)](#) de las células T. ¡Hasta la próxima!





## ¿Cómo no tener frenos puede ser bueno para eliminar tumores?

Un coche que circula a 300 Km/h es muy peligroso en caso de perder los frenos. Las células T tienen varios puntos de control para limitar el daño a los tejidos después de ser activados. Cuando algunos de los mecanismos de inhibición fallan pueden aparecer diferentes tipos de enfermedades autoinmunes.



Los frenos principales de las células T son:

1. CTLA4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*): Es una proteína expresada en células T activadas. Sus ligandos son CD80 y CD86 a los cuales se une con una afinidad alrededor de 100 veces mayor que CD28. CTLA-4 es muy importante para regular la activación de las células T. Ratones sin CTLA-4 en el organismo ([CTLA-4 knockout](#)) mueren a las tres semanas de vida por proliferación e infiltración desmesurada de linfocitos en hígado, pulmones, corazón. CTLA-4 es uno de los frenos principales que suprime la actividad de las células T. Las células T reguladoras (FOXP3 positivas) expresan de manera constitutiva CTLA-4.
2. PD-1 (*Programmed Death 1*): Aparece en células T activadas y que han estado expuestas de manera crónica a antígenos. Es un marcador de cansancio (células exhaustas). PD-1 tiene dos ligandos PD-L1 y PD-L2. PD-L1 se expresa en células tumorales e impide la acción de los linfocitos T que tienen PD-1 en su membrana celular. Interferon gamma es capaz de inducir la producción de PD-L1 por diferentes tipos celulares. PD-L1 también se une a CD80. PD-L2 está implicado en la tolerancia frente a antígenos ambientales en las vías respiratorias a través de su interacción con la proteína [RGMB](#) (*Repulsive guidance molecule B*).



[ivanizumab.com](http://ivanizumab.com)

Anticuerpos que inhiben a los puntos de control de las células T constituyen un cambio de paradigma en el tratamiento de pacientes con cáncer. Quitar los frenos es una buena idea [para eliminar células tumorales](#). En el año 2018, Jim Allison y Tasuku Honjo recibieron el premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de la terapia que [inhibe a las proteínas de co-inhibición](#). Jim Allison y otros investigadores en inmunoterapia tienen una banda de rock que da conciertos en los principales congresos de la especialidad como ASCO y SITC. El nombre de la agrupación no podría ser mejor “[The Checkpoints](#).”

Otras proteínas de control de interés en la actualidad son TIGIT, LAG-3, TIM-3.

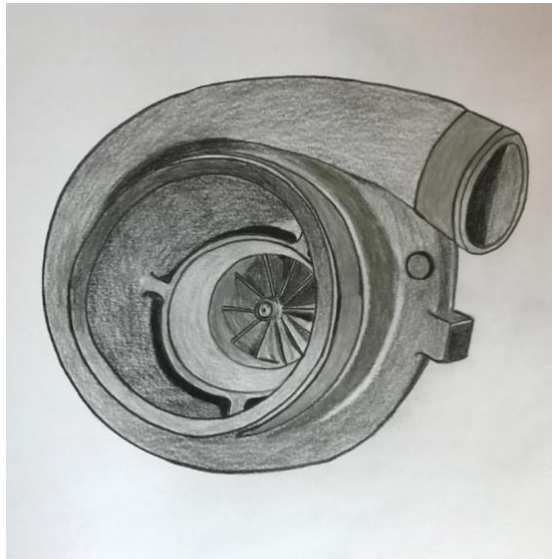
Para que un coche vaya más rápido es necesario acelerar o quitar el freno. Hasta el momento la estrategia de inmunoterapia con mayor beneficio clínico demostrado consiste en bloquear los frenos de las células T.

Además del [acelerador](#), también podemos encender el Turbo de nuestro coche para alcanzar mayor velocidad. En la siguiente entrada del blog cubriremos proteínas de co-estímulo que son capaces de aumentar la capacidad citotóxica y de proliferación de los linfocitos T. El turbo. ¡Hasta la próxima!



## [Turbo para las células T](#)

Después de tener una buena velocidad, las células T necesitan más potencia para eliminar infecciones por virus y en algunos casos tumores. Además de CD28, que es la proteína inicial de activación, existen otras moléculas de co-estímulo con la capacidad de aumentar la proliferación y citotoxicidad de los linfocitos T. El turbo.



Voy a discutir en esta entrada del blog dos moléculas que son CD40 y CD137.

1. CD40: Es una proteína expresada en las células presentadoras de antígeno que pertenece a la familia del receptor de necrosis tumoral (TNF). El ligando de CD40 es CD40 ligando (CD40L) que aparece en células T. La interacción de CD40 con CD40L es fundamental para la función de los macrófagos, maduración de células dendríticas y generación de anticuerpos por los linfocitos B. CD40 también está implicado en la producción de citoquinas esenciales para las células T como IL-2. Anticuerpos agonistas de CD40 están en desarrollo clínico para tratar diferentes [tipos de tumores](#).
2. CD137: También hace parte de la familia del receptor de TNF. Otro nombre con el que se conoce en la literatura es 4-1BB. CD137 se expresa en células T y NK activadas. Su único ligando conocido es CD137 ligando (CD137L). Anticuerpos agonistas de CD137 son capaces de eliminar tumores en diferentes modelos animales de cáncer y son sinérgicos cuando se combinan con otras estrategias como terapia celular adoptiva, anticuerpos inhibidores de PD-1 o CTLA-4, radio o quimioterapia. La región intracelular de CD137 es parte de varios CARs (*Chimeric Antigen receptors*) utilizados para tratar ciertos tipos de neoplasias hematológicas. Al parecer CD137 aumenta la supervivencia de las células CAR y de esta manera su capacidad para eliminar tumores.

Cuando estaba en Pamplona mi vida en el laboratorio era CD137 céntrica.



[ivanizumab.com](http://ivanizumab.com)



Estudiaba con algunos amigos las vías de [señalización activadas por CD137](#) (TRAF2, ubiquitinas en cadenas K63, NF-kB) y la [movilidad de las células T](#) en presencia de anticuerpos agonistas de 4-1BB. También aprendimos que la expresión de 4-1BB [esta regulada por la hipoxia](#) y que el tratamiento con 4-1BB ab puede generar [toxicidad hepática](#). Pasé unos años muy productivos en el laboratorio de Nacho Melero del cual tengo los mejores recuerdos.

CD137 es una molécula muy interesante. Los mismos anticuerpos que sirven para tratar tumores en animales son útiles en la [encefalitis alérgica experimental](#) (esclerosis múltiple de ratón) y en [disminuir la resistencia a la insulina en ratones obesos](#). CD137 también es un marcador ampliamente utilizado para identificar [células adiposas beige](#) ¡Increíble!

En las cuatro primeras entradas del blog he hablado sobre como encender el [motor](#) de las células T, el [acelerador](#), los [frenos](#) y por último el turbo. En la siguiente entrega discutiré como los tumores engañan a las células T y limitan su acción. ¡Hasta la próxima!