



PROYECTO ASOCIACIÓN PABLO UGARTE

INVESTIGACIÓN DE CÉLULAS NK FRENTE A LEUCEMIA Y NEUROBLASTOMA

RESULTADOS FEBRERO 2020

**Investigador principal: Dr. Jose Luis Fuster
Hospital Virgen de La Arrixaca de Murcia.**



En este documento reflejaremos los principales resultados de los últimos dos años, explicando en primer lugar los estudios del papel de las células NK en leucemia y, tal y como ha sucedido a lo largo de estos años, tratando de estudiar su posible aplicación en tumores sólidos y neuroblastoma.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La inmunoterapia es ahora mismo una de las posibilidades que se encuentra en "la cresta de la ola" como estrategia muy prometedora de tratamiento contra el cáncer. Esto es así aunque hace décadas que sabemos que la inmunoterapia desarrollada a través del trasplante hematopoyético alogénico ejerce un papel esencial en el control de los casos de leucemia aguda linfoblástica (LAL) de mal pronóstico (los pacientes que recaen o los pacientes con formas de alto riesgo). Este efecto de inmunoterapia es ejercido por la población de linfocitos CD3+.

La pega está en que sólo una proporción minoritaria de pacientes con LAL disponían hasta hace poco de donantes idóneos (HLA compatibles) por lo que los investigadores recurrieron a donantes "alternativos" como las unidades de sangre de cordón umbilical y el trasplante haploidéntico.

Nuestro centro se decantó desde el principio a la opción del haploidéntico, es decir, donantes alternativos. En este tipo de trasplante se emplean donantes NO compatibles y el principal riesgo es la enfermedad de injerto contra receptor (EICR); se trata de una complicación terrible con elevada mortalidad y morbilidad. Para solventarlo hemos procedido (como muchos otros centros) a estrategias que denominados de depleción *ex vivo* y que consisten en recoger el producto de la donación y extraerle los elementos que no nos interesan, en nuestro caso los linfocitos CD3+, responsables de la EICR pero también responsables del denominado efecto injerto contra leucemia (EICL). Cuando realizamos este tipo de depleción nos quedan los linfocitos *natural killer* (NK) para ejercer el EICL pero la enorme diversidad del repertorio de células NK en cada donante condiciona la eficacia del trasplante en cada caso. Lo cierto es que ahora realizamos depleciones *ex vivo* más sofisticadas permitiendo el paso a una fracción de linfocitos CD3 (los linfocitos CD3 gamma/delta) que también van a ejercer un EICL pero eso no afecta al objeto de la investigación.

Durante estos años hemos aprendido con nuestros pacientes que las células malignas de la LAL de fenotipo T interaccionan de modo diferente con las células NK que las LAL de fenotipo pre-B. Esto resulta bastante interesante y debe animarnos a seguir investigando el papel de las células NK en el control de la enfermedad en la LAL de fenotipo T ya que estos pacientes con LAL-T tienen un pronóstico horrible si sufren una recaída medular, carecen de otras posibles estrategias de inmunoterapia (a diferencia de las LAL-pre B para las que se han desarrollado anticuerpos monoclonales como blinatumomab e inotuzumab y terapias basas en CAR-T o células T con receptores antigénicos quiméricos) y podrían beneficiarse de abordaje terapéuticos basados en las células NK.



EXTENSIÓN DE ESTUDIOS A TUMORES SÓLIDOS

Además nos hemos aventurado a explorar el papel de las células NK en pacientes con tumores sólidos ofreciéndoles como tratamiento compasivo el trasplante haploidéntico a unos pocos chicos con osteosarcoma o sarcoma de Ewing y con alguna agradable sorpresa. Pero es necesario investigar qué pacientes pueden obtener beneficio de este tipo de tratamiento y para ellos necesitamos estudiar a la célula tumoral en suspensión.

Obtener células tumorales en suspensión de tumores sólidos ha sido complicado a lo largo de estos años pero estamos empezando a solventarlo y llevamos unos pocos menos procesando estos tejidos mediante un "disgregador de tumores" adquirido a partir de la financiación de la APU.

La intención es profundizar en la caracterización de estos tumores sólidos.

EXTENSIÓN DE ESTUDIOS A NEUROBLASTOMA.

Por último, el neuroblastoma de alto riesgo actualmente se trata con una estrategia de inmunoterapia basada en un anticuerpo monoclonal denominados dinutuximab. Sabemos que el efecto antitumoral de este anticuerpo se ejerce en buena parte a través de las células NK y que algunos niños no obtienen beneficio de este tratamiento porque sus células NK no estaría "habilitadas". Quizás el trasplante haploidéntico podría solventar este problema.

Hemos desarrollado un proyecto que ha sido aprobado por nuestro CEIm (comité de ética) y que persigue investigar (a nivel nacional) la interacción de la células tumoral del neuroblastoma de alto riesgo con la célula NK.

CONCLUSIONES DEL EQUIPO INVESTIGADOR

Estamos muy satisfechos de la evolución.

La principal conclusión es la enorme dificultad que existe para poner en marcha una línea de investigación y la todavía mayor dificultad para alcanzar un resultado que pueda modificar el pronóstico de nuestros pacientes.

La línea es prometedora pero, por supuesto, no se pueden garantizar resultados aun.

Empezar a trabajar con los tumores sólidos es verdaderamente estimulante porque estas enfermedades, a diferencia de la leucemia, no obtienen hipotéticamente beneficio del trasplante hematopoyético alogénico convencional (de donante histocompatible) pero la opción de alorreactividad NK puede ser una alternativa.