

Células NK y Cáncer



AUTOR: ANDREA ALICE KONTA | UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Introducción

La inmunoterapia ha sido un sueño de muchos investigadores desde hace décadas. La agresividad de los tratamientos iniciales con citostáticos del siglo XX y las bajas tasas de supervivencia dejaban clara la necesidad de encontrar otras formas de tratamiento. Conseguir que el propio sistema inmune del organismo luchase contra las células malignas y las eliminase era una idea muy atractiva pero también ardua y complicada, debido a la complejidad del cuerpo humano y de la enfermedad. Tras décadas de investigación para superar todo tipo de dificultades, lo que era un sueño hace tiempo se ha convertido en realidad a día de hoy. Aún quedan muchas cosas por seguir averiguando y mejorando respecto a cómo usar el sistema inmune y las células natural killer(NK) para tratar y curar el cáncer pero ya hemos iniciado el camino. Sólo queda seguir avanzando.

Objetivos

El objetivo de este trabajo se basa en la **revisión bibliográfica** sobre la inmunoterapia con células NK para el cáncer, centrándose en artículos recientes para ofrecer una visión general y actualizada sobre el tema en cuestión. De esta manera, **ofrece un punto de vista global sobre las funciones biológicas de estas células y sus características enfocándose hacia su utilidad en la inmunoterapia.** Además, se comentan brevemente las diferentes técnicas del tratamiento del cáncer con células NK que pueden aplicarse hoy en día.

Material y Métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura científica, principalmente artículos, centrada en cáncer e inmunoterapia. Para ello se ha hecho uso de la base de datos electrónica MEDLINE(PUBMED), de la página web de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) o de libros de inmunología. Se han excluido aquellas publicaciones que no estuviesen redactadas en inglés o en español.



Resultados y discusión

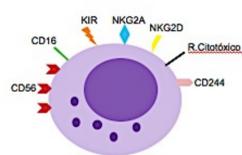


Fig.1 Célula NK CD56^{bright}

Célula CD56 ^{bright}
Elevada densidad de marcador CD56
10% de células NK de sangre periférica
Secretan citoquinas inmunorreguladoras
Modulan la respuesta inmune

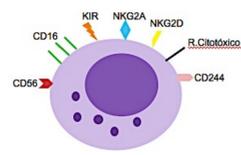


Fig.2 Célula NK CD56^{dim}

Célula CD56 ^{dim}
Elevada densidad de marcador CD16
90% de células NK de sangre periférica
Tienen elevada capacidad citotóxica
Pueden lisar células tumorales o infectadas por virus

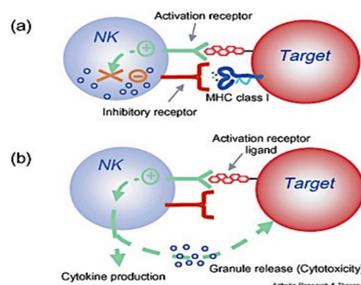


Fig.3 Mecanismo de acción de las células NK frente a células tumorales.

Umbral de activación > umbral de inhibición

Señal de activación vía ITAMS (vías intracelulares de tirosina)

Mecanismos Citotóxicos

1. Lisis celular mediante liberación de perforinas y granzimas de sus gránulos
2. Activación de vías apoptóticas mediante ligandos FasL o TRAIL (mecanismo no secretor)
3. Lisis mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos por activación de CD16.

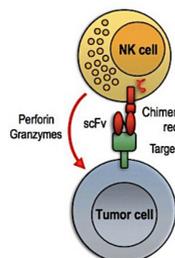


Fig.6 Célula NK que expresa receptor de antígeno quimérico (CAR)

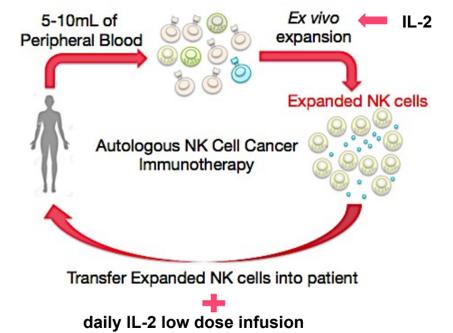


Fig.4 Tratamiento del cáncer con células NK autólogas.

- La enfermedad remite pero las recaídas son frecuentes
- Las células NK no alcanzan su máxima capacidad citotóxica *in vivo*.
- Altas dosis de IL-2 *in vivo* son tóxicas (provocan síndrome de extravasación capilar).

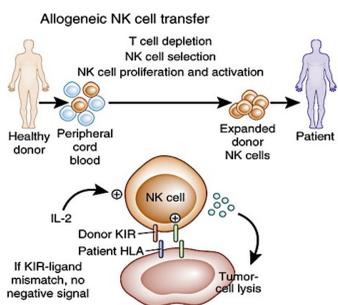


Fig.5 Tratamiento del cáncer con células NK alogénicas.

- El cáncer remite en porcentajes superiores al 20%
- Las complicaciones y recaídas son menos frecuentes que con células NK autólogas
- El tratamiento presenta elevado riesgo de desarrollar toxicidad debido a la aloreactividad.

- Los primeros CAR se desarrollaron para Linfocitos T pero su uso está restringido a células autólogas.
- En células NK se utilizan con la línea celular NK-92 (capacidad de reproducción ilimitada).
- Los tratamientos con NK-92-CAR han demostrado su eficacia en ensayos *in vitro*.
- Veronika Bachanova, Jeffrey S. Miller. NK Cells in Therapy of Cancer. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2014; 19(2): 133-41.

Tipos de NK-92-CAR	Tipo de cáncer
NK-92-CAR-CD5	Leucemia linfoblástica aguda (LLA)
NK-92-CAR-CD19	Leucemia mieloide aguda (LMA)
NK-92-CAR-GD2	Neuroblastoma
NK-92-CAR-EGFR	Glioblastoma
NK-92-CAR-HER2	Cáncer de mama

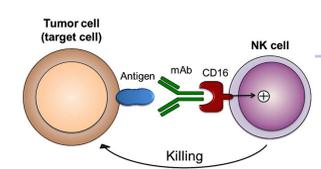


Fig.7 Tratamiento del cáncer a través de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)

- Anticuerpos monoclonales (mAbs) con la afinidad por CD16 aumentada (Obituzumab) han demostrado mayor eficacia que mAbs no modificados (Rituximab) en diferentes ensayos clínicos.

Conclusión

- 1.- El **cáncer** es uno de los mayores **problemas de salud a escala global** hoy en día. Múltiples investigaciones se han llevado a cabo para obtener tratamientos eficaces contra esta enfermedad y una de ellas, la **inmunoterapia con células NK**, está comenzando a dar sus frutos mediante avances en los últimos años.
- 2.- Los tratamientos iniciales con células NK autólogas y con la citoquina IL-2 eran capaces de remitir la enfermedad pero las **recaídas eran frecuentes** y las células **no alcanzaban su máxima capacidad citotóxica *in vivo***.
- 3.- Diferentes ensayos clínicos realizados del año 2000 en adelante han demostrado que el **tratamiento de cánceres con células NK alogénicas** o mediante células NK-92 **produce remisión de la enfermedad en porcentajes superiores al 20%**.
- 4.- Los tratamientos con células NK alogénicas **producen menos recaídas y complicaciones** que los realizados con células NK autólogas **pero presentan mayor riesgo de desarrollar citotoxicidad** debido a que los receptores inhibitorios de las células NK alogénicas no presentan compatibilidad con sus ligandos en el huésped.
- 5.- La **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos** juega un papel **importante en la acción antitumoral** de los anticuerpos monoclonales.
- 6.- Los **anticuerpos monoclonales** que tienen potenciada su unión a los marcadores CD16 (mediante **ingeniería genética**) **poseen mayor actividad antitumoral** que aquellos que no han sido sometidos a este proceso.
- 7.- La inmunoterapia con células NK se ha utilizado como tratamiento **en diferentes tipos de cánceres**, como LMA, cáncer de mama o de ovario.

Bibliografía

1. Imagen disponible en <http://study.com/academy/lesson/natural-killer-cells-definition-functions-quiz.html>
2. Imagen disponible en <http://ashkarlab.com/index.php?page=lina-nham>
3. Imagen disponible en http://www.nature.com/ni/journal/v17/n9/fig_tab/ni.3518_F1.html
4. Imagen disponible en <http://www.stream.wum.edu.pl/en/knowledge-base/96-nk-cells-applications-in-immuno-oncology>
5. Yang Li et al. NK Cell-Based Cancer Immunotherapy: From Basic Biology to Clinical Application. *Science China Life Sciences*. 2015; 58(12): 1233-45.
6. Lakshmi Narendra Bodduluru et al. Natural Killer Cells: The Journey from Puzzles in Biology to Treatment of Cancer. *Cancer Letters*. 2015; 357(2): 454-67.
7. Erik Ames, William J. Murphy. Advantages and Clinical Applications of Natural Killer Cells in Cancer Immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2014; 63(1): 21-28.
8. Veronika Bachanova, Jeffrey S. Miller. NK Cells in Therapy of Cancer. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2014; 19(2): 133-41.
9. J. S. Miller. Therapeutic Applications: Natural Killer Cells in the Clinic. *Hematology*. 2013; 2013(1): 247-53.
10. Wei Wang et al. NK Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2015; 6(368): 1-15.

