

LA SALUD VA POR BARRIOS · NUTRIR CON CIENCIA · ENFÓRMATE · NOSOTRAS RESPONDEMOS · SALUD MENTAL · ÚLTIMAS NO

CÁNCER >

Las trabas a la inmunoterapia en cáncer: cinco circunstancias que hacen tropezar a los tratamientos más prometedores

Un grupo de científicos describe cómo el entorno tumoral, los tratamientos previos o la capacidad de proliferación de las células malignas influyen en la eficacia de un tipo de inmunoterapia



Un equipo médico atiende a un paciente con cáncer.
UNIVERSIDAD DE NAVARRA

JESSICA MOUZO

12 SEPT 2024 - 11:00 CEST



Hay un arma oncológica que, en la última década, ha sacudido el tablero de juego contra el cáncer: se trata de [la inmunoterapia](#), un abordaje terapéutico que consiste en estimular el propio sistema inmune del paciente para que pueda combatir mejor a las células malignas. Estos tratamientos han logrado victorias impensables, virando incluso el devastador pronóstico de algunos tumores, y aunque son cada vez más prometedores, [no son recetas infalibles](#). Por ejemplo, los inhibidores de puntos de control inmunitario, que son un tipo de inmunoterapia que levantan los frenos que pone el tumor al sistema inmune para evitar que lo fulmine, ya han salvado miles de vidas, pero apenas llegan al 25% o el 30% de los pacientes: no vale para todos los enfermos ni para todos los tumores. Esto significa que [el cáncer sigue poniendo trabas](#) que ni siquiera estos novedosos fármacos pueden sortear.

La comunidad científica está [intentando averiguar](#) por qué estas terapias capaces de aniquilar agresivos tumores en algunos pacientes, apenas arañan las células malignas en otros casos. Y en esta línea, un grupo de investigadores del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB) han descrito, en [un artículo](#) publicado este jueves en la revista *Nature Genetics*, las principales características clínicas y del tumor que hacen tropezar a estos inhibidores de puntos de control: el número de mutaciones, un entorno tumoral particular o haber pasado por otros tratamientos previos influye en la respuesta a este tipo de inmunoterapia y en la supervivencia final de los pacientes.

MÁS INFORMACIÓN



Núria López-Bigas, bióloga: “El tejido sano tiene también mutaciones que conducen al cáncer”

EL PAÍS

inmunoterapia, el nuevo estudio, en el que han participado también investigadores del Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO), pretendía identificar exactamente qué [aspectos del tumor](#) eran determinantes en la respuesta a los inhibidores de punto de control. “No está claro en la actualidad cuántos factores latentes de respuesta [a este tipo de inmunoterapia] y de supervivencia existen, qué aspectos del tumor, su microambiente o el huésped representan y si son universalmente relevantes en diferentes tipos de tumores”, planteaban los autores al inicio del artículo.

Para resolver estas cuestiones, los investigadores analizaron [datos genómicos y clínicos](#) de una cohorte con 479 pacientes con metástasis y descubrieron cinco características clave que, luego, validaron a través de seis cohortes independientes con cerca de 1.500 enfermos. “Queríamos hacer un análisis de cero, mirándolo todo y dándole oportunidad a todo para ver qué es importante y qué no para predecir mejor la respuesta al tratamiento. Hay tantos estudios parciales y dispares que algunas cosas que se habían identificado [como potenciales biomarcadores] vemos que acaban confluyendo en el mismo aspecto”, expone [Núria López-Bigas](#), investigadora ICREA del IRB y autora del estudio.

La investigación concluye que una de las características que influye en la respuesta a este tipo de inmunoterapia es la carga mutacional del tumor: a más mutaciones en los genes de las [células cancerosas](#), mejor respuesta a estos fármacos. Y esto se explica porque un cáncer con muchas mutaciones tiende a generar más neoantígenos, que son como una especie de marcas moleculares en las células malignas que le sirven al sistema inmune para identificarlas y eliminarlas. Cuantos más neoantígenos presente el tumor, más sencillo será para el ejército defensivo del organismo detectar esas células anómalas y destruirlas.

Los autores también descubrieron que el hecho de haber recibido tratamientos previos está asociado con una peor respuesta del paciente a este tipo de inmunoterapia. Los científicos sopesan que esto quizás es debido a un deterioro del estado basal del enfermo, que ya ha pasado por otros tratamientos que han mermado su sistema defensivo y se enfrenta a la inmunoterapia en peores condiciones. Otra hipótesis que plantean es la propia agresividad del tumor: si el paciente ha pasado por otros tratamientos y no han funcionado, eso puede indicar que el tumor, por su complejidad y

EL PAÍS

Otra característica clave es la infiltración efectiva de células T en el tumor. Que este tipo de células del sistema inmune logren penetrar con solvencia y en un número considerable en el entorno del tumor es esencial para que los pacientes respondan a este tipo de inmunoterapia. “Este es un campo muy activo en investigación: si no hay células T o las que hay no son efectivas o están exhaustas, la inmunoterapia no funciona”, incide López-Bigas.

Los investigadores han constatado, además, que la actividad en [el microambiente tumoral](#), que es todo ese entorno que rodea y alimenta a las células tumorales, juega también un papel importante en la respuesta a la inmunoterapia. En concreto, la actividad de unas proteínas, el factor de crecimiento TGF- β , está relacionado con el comportamiento de algunas células en ese microambiente: una alta actividad de TGF- β puede suprimir la respuesta inmune, lo que lleva a una peor supervivencia de los pacientes tras la inmunoterapia.

La quinta característica esencial en la respuesta a la inmunoterapia es el potencial proliferativo del tumor: cuanta más capacidad de crecimiento, más agresivo suele ser el tumor y peor la supervivencia tras el tratamiento. López-Bigas matiza, además, que este no es un aspecto solo relevante para la respuesta a la inmunoterapia, sino también para otros tratamientos.

Mejorar la medicina personalizada

Los autores aseguran que ningún factor diferente a estos cinco reportados se asoció con la respuesta a los inhibidores de puntos de control o con la supervivencia tras este tratamiento. “Prácticamente, todas las características significativas se agrupan dentro de uno de ellos”, insisten en el artículo. Sin embargo, tampoco descartan que pueda haber más aspectos claves que medien en la respuesta a esta inmunoterapia y que todavía no hayan sido identificados: “Algunas características relevantes pueden estar todavía por debajo del poder estadístico de la cohorte [estudiada] o aparecer significativamente asociadas con la respuesta o la supervivencia en un solo tipo de tumor”, admiten.

EL PAÍS

tumor. Por ejemplo, en pulmón, es más determinante la carga mutacional; en melanoma, en cambio, lo más relevante es la infiltración efectiva de células T en el tumor.

Josep Tabernero, director del VHIO y firmante también de esta investigación, destaca que los cinco factores descritos “son predictivos de la efectividad de todos los tipos de tumores que se han mirado” y defiende que esta investigación supone un paso adelante “para intentar entender por qué a la inmunoterapia solo responden el 25% o 30% de los pacientes que se tratan”.

La investigadora del IRB, por su parte, asegura que sus hallazgos servirán como un marco para mejorar [la medicina personalizada](#) y afinar mejor qué pacientes podrán beneficiarse más de este tipo de tratamientos. En contextos de investigación, de hecho, ya es posible medir las cinco características claves y, aunque todavía no hay herramientas clínicamente aprobadas para analizar de forma rutinaria todos estos aspectos fundamentales, sí es factible pensar que se podrá llegar a “desarrollar y validar clínicamente un predictor que tenga en cuenta todos estos factores”, augura la científica del IRB.

Martín Lázaro, oncólogo del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, apunta también que esta investigación, en la que no ha participado, “aporta conocimiento” para aprender a seleccionar mejor a los pacientes que responderán mejor. El médico recuerda que ahora apenas disponen de biomarcadores —como la sobreexpresión de la proteína PD-L1 o las alteraciones en proteínas reparadoras del ADN— para predecir la respuesta a la inmunoterapia y necesitan más herramientas para afinar mejor los tratamientos: “Lo ideal sería que, en un futuro, se incorporasen estos factores para la estratificación de pacientes y que pudiésemos confirmar estos resultados en estudios prospectivos”.

*Puedes seguir a **EL PAÍS Salud y Bienestar** en [Facebook](#), [X](#) e [Instagram](#).*

SOBRE LA FIRMA



Jessica Mouzo

VER BIOGRAFÍA