

Autor: José Antonio López López MIR Oncología Médica Complejo Hospitalario de Jaén

# Aplicación de nanomateriales en el tratamiento inmunoterápico del cáncer

# INTRODUCCIÓN:

La inmunoterapia es el tratamiento donde se utiliza el propio sistema inmune del paciente para combatir el cáncer. Los éxitos clínicos recientes han aumentado significativamente el entusiasmo por este campo. Cada vez queda más claro que los inhibidores del punto de control inmune y muerte celular, tienen efecto terapéutico sobresaliente en muchos tipos de tumores sólidos. Pero pese a que se están logrando prometedores resultados, todavía es un desafío desarrollar un patrón terapéutico con baja toxicidad, alta especificidad y eficacia de larga duración en este campo.

De ahí que surjan los nanomateriales. Con ellos se busca mejorar los beneficios terapéuticos y reducir los efectos secundarios de estos nuevos tratamientos.

Los nanomateriales se emplean como vehículos para administrar antígenos o agentes terapéuticos inmunomoduladores. De esta forma mejora la eficacia de la inmunoterapia, al proteger su carga útil durante la circulación, promoviendo así la entrega de antígeno a la célula presentadora de antígeno. Con ello se desencadena la activación de célula T específica de antígeno, y así regular el microambiente tumoral inmunosupresor. Por tanto, pueden prolongar el tiempo de circulación del fármaco, protegerlo de la degradación y acumular su efecto en tumores pasiva o activamente.

En esta revisión, se resume brevemente la aplicación de nanomateriales en la inmunoterapia, incluida la modulación del entorno inmune del tumor (TME), las nanovacunas, y otras aplicaciones.

# MODULACIÓN DEL MICROAMBIENTE TUMORAL INMUNOSUPRESOR (TME)

Recientes estudios demuestran un efecto inmunosupresor del propio tumor sobre el paciente, conocido como "Microambiente tumoral inmunosupresor" ( TME). Este hecho favorece el crecimiento tumoral y de metástasis .

Una de las líneas en las que se está trabajando es la de dar varias cargas útiles inmunomoduladoras directamente a la TME, y así devolver a su estado natural al sistema inmune del paciente. Sin embargo, sigue siendo un desafío difícil de lograr.

Los nanomateriales proporcionan una opción para evocar inmunidad a un tumor sin autoinmunidad, por medio de la entrega específica de agentes al sitio del tumor (entregar moduladores inmunes al TME). Esto se puede lograr ya sea pasivamente a través de la permeabilidad vascular, y retención mejorada (EPR); o activamente a través de varias estrategias de orientación.

Alternativamente, se han diseñado nanopartículas que ayudan a entregar moduladores inmunes en respuesta a desencadenantes en un espacio y tiempo controlado.

Algunas formas en las que se está trabajando para modular el TME son:

- 1- Manipulación de citoquinas y quimiocinas.
- 2- Modulación de cels T.
- 3- Modulación de macrófagos.

#### **VACUNAS:**

Sipuleucel-T es la primera vacuna contra el cáncer aprobada por la FDA en 2010, y se usa para tratar a ciertos pacientes con Cáncer de próstata avanzado. Consiste en combinar una proteína presente en las células cancerosas, con un factor de crecimiento. De esta forma, al reintroducir dicho combo, se activan las Cels T y destruyen las células tumorales. Sin embargo, un beneficio terapéutico modesto y un alto coste del tratamiento, hace que se siga necesitando investigar para obtener una vacuna contra el cáncer más eficaz y eficiente

En general, una vacuna terapéutica estaría formada por uno o unos antígenos tumorales y un adyuvante. La vía de administración es un factor crítico para el éxito de la inmunización. Se puede administrar intradérmicamente, por vía intramuscular, intraperitoneal, intralinfática etc. Sin embargo, el antígeno libre puede eliminarse rápidamente y degradarse después, por lo que generalmente se administran intradérmicamente, al ser la forma más efectiva.

La captación y la presentación del antígeno también pueden afectar la generación de respuestas inmunitarias adecuadas de la vacuna. De ahí que se estén desarrollando sistemas de entrega versátiles, tales como liposomas, micelas poliméricas, nanopartículas de polímeros, o nanomateriales inorgánicos, que han logrado la entrega de antígenos y adyuvantes simultáneamente.

## **OTRAS APLICACIONES:**

- -Células presentadoras de antígeno artificiales ( aAPCs) De esta forma se logra activar a las Cels T ex vivo o in vitro
- **-Terapia fotodinámica y fototermal**: Con fotosensibilizadores cargados de nanomateriales ha demostrado ser eficiente en la inducción de una vacuna antitumoral in situ y la eliminación de tumores expuestos al láser NIR.
- **-Radioterapia**: La propia radioterapia por si misma puede modular el microambiente tumoral y promover una potente respuesta inmune contra el cáncer. De ahí que con nanomateriales se puede lograr una sinergia que mejoraría su efecto.

### **CONCLUSIONES:**

Los nanomateriales representan un vehículo versátil, con potencial prometedor que puede superar las limitaciones de los enfoques actuales. Ofrecen una gran amplitud de nuevas formas de modular respuestas inmunes específicas para la terapia contra el cáncer.

La inmunoterapia basada en nanomateriales produce un incremento en la duración y la amplitud de las respuestas inmunes. Optimizar su tamaño, su forma, su carga superficial y otras propiedades fisicoquímicas son fundamentales para su desarrollo. Y es por ello que se necesite continuar investigando las interacciones entre biomateriales y el sistema inmune para seguir desarrollando estas terapias.

#### **COMENTARIO:**

En esta revisión se nos presenta un nuevo panorama en el tratamiento contra el cáncer, que bien parece sacado de un capítulo de ciencia ficción. La realidad por suerte nos vuelve a superar y las expectativas nos dicen que la cosa no se quedará aquí. Con la llegada de la inmunoterapia, el tratamiento contra el cáncer ha dado una vuelta más y se nos abre la puerta hacia un campo que hasta ahora no estaba invitado en este complejo entramado. Queda claro que la inmunología da un paso hacia delante, y demuestra que tiene mucho que decir en el tratamiento contra el cáncer. A medida que sabemos más sobre el comportamiento a nivel inmunológico de las células enfermas, conseguimos nuevas formas de poder bloquear su progreso. Y aquí es donde aparecen los nanomateriales. Debemos empoderar y aumentar el sistema inmune para que sea este quien ataque a las células cancerígenas.

Como vemos, se ha descubierto la acción inmunosupresora del tumor, que favorece su crecimiento tanto a ese nivel, como a nivel sistémico. Nuestra misión debe ser la de devolver esa inmunidad perdida, y las formas cada vez son más diversas. Una de ellas sería las vacunas, que como hemos visto, ya se ha llegado incluso a desarrollar una, en este caso, para el cáncer de próstata avanzado. Aún queda mucho por hacer, pero como primer paso hacia un nuevo tratamiento, es todo un éxito.

Y finalmente, este desarrollo de la inmunidad, pueden usarse para otros ámbitos como hemos podido comprobar en esta revisión.

El tiempo dirá si se cumplen las expectativas que tenemos en estos nanomateriales. De momento, solo podemos darles la bienvenida.

## Referencia:

H. Qian et al. Application of nanomaterials in cancer immunotherapy. Materials Today Chemistry; 7 (2018):53-64.