

# Monodosis

## EL EQUILIBRIO EN LA REGENERACIÓN DE LA MUCOSA INTESTINAL, UN NUEVO HORIZONTE TERAPÉUTICO

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología digestiva multifactorial de curso crónico cuya incidencia ha crecido notablemente en los últimos 50 años. La etiopatogenia de esta enfermedad no es del todo conocida, aunque se sabe que implica cierta susceptibilidad genética, una respuesta inflamatoria anómala y la intervención de factores ambientales.

En la actualidad, la EII no tiene cura, y casi todos los tratamientos disponibles son agentes inmunosupresores que actúan inhibiendo la inflamación mediante el bloqueo de moléculas específicas. Sin embargo, estos tratamientos, planteados para un uso crónico, llevan asociados un aumento del riesgo de enfermedades infecciosas y de neoplasias, por lo que se hace necesario conseguir alternativas terapéuticas que permitan la curación de la mucosa intestinal sin mediar la inmunosupresión.

En este sentido, los fármacos regeneradores y promotores de la reparación de la mucosa intestinal están cobrando especial relevancia, aunque aún existen incertidumbres sobre sus posibles efectos en la oncogénesis asociados a una posible regeneración epitelial incontrolada.

En esta línea destacan los resultados publicados en la revista *Nature* de un equipo de investigadores del prestigioso Instituto Karolinska (Suecia). Sus investigaciones profundizan sobre los mecanismos de regulación homeostáticos e inducidos por daño que intervienen en la regeneración de la mucosa intestinal, identificando moléculas clave en estas con potencial

terapéutico como futuros tratamientos de la EII y antineoplásicos.

Así, mediante la extracción de datos de secuenciación de ARN en dos modelos de daño intestinal y utilizando herramientas farmacológicas y genéticas, han identificado la activación de la vía conocida como *vía del receptor X hepático* (LXR por sus siglas en inglés) como una adaptación tisular al daño que regula tanto la regeneración intestinal como la oncogénesis. Utilizando secuenciación de ARN unicelular, organoides intestinales en 3D y experimentos de ganancia y pérdida de función, se demostró que la activación de LXR en células epiteliales intestinales induce la expresión de otra molécula, la anfiregulina (Areg), potenciando las respuestas regenerativas. Esta respuesta está coordinada por la enzima CYP27A1, productora del ligando de LXR, que se observó que estaba regulada al alza en las criptas intestinales dañadas.

En los estudios experimentales se observó que la supresión de CYP27A1 afectaba a la regeneración intestinal, y que esta se recuperaba con la administración de agonistas exógenos de LXR. En particular, en los modelos tumorales, la deficiencia de CYP27A1 derivaba en un mayor crecimiento tumoral, mientras que la activación de LXR provocaba respuestas antitumorales.

Estos resultados suponen un nuevo descubrimiento sobre los mecanismos de adaptación epitelial intestinal al daño, en los que LXR funciona de manera ambivalente, promoviendo la reparación tisular al tiempo que limita la oncogénesis, abriendo un nuevo horizonte de posibilidades para las terapias antitumorales y de regeneración.

**Das S, Parigi SM, Luo X, Fransson J, Kern BC, Okhovat A et al.** Liver X receptor unlinks intestinal regeneration and tumorigenesis. *Nature*. 2024. DOI: 10.1038/s41586-024-08247-6.

## NUEVOS AVANCES EN LA ONCOGÉNESIS A NIVEL LOCAL: LA IMPORTANCIA DE LOS MONOCITOS Y LA PGE2

El microambiente inmunitario tumoral (TIME, por sus siglas en inglés) es el ambiente celular donde se desarrolla un tumor y en el que coexisten células tumorales, células inmunitarias, citoquinas y otros componentes del sistema inmune. La interacción entre estos componentes, que se dividen entre antitumorales y pro-tumorales, determinan el curso de la actividad inmunitaria antitumoral dentro del huésped.

Aunque el sistema inmunitario presenta sistemas efectores que permiten detectar y eliminar las células neoplásicas, los tumores pueden evadirse de la vigilancia inmunitaria a través de la modulación del microambiente tumoral, creando para ello un microentorno inmunosupresor. En esta modulación intervienen, entre otros, mecanismos como la alteración de la maquinaria del huésped en la presentación de antígenos, la potenciación de vías inmunoregulatoras inhibitorias, o el reclutamiento de células inmunitarias pro-tumorales. El resultado es el bloqueo de la función de las células inmunitarias antitumorales y la dificultad para mantener las respuestas en el tiempo. A pesar de la heterogeneidad entre los diferentes tipos de cáncer y poblaciones, el papel del TIME en la progresión tumoral es similar.

En este sentido, la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer en los últimos años, interfiriendo sobre el TIME y restaurando la actividad antitumoral de las células inmunitarias. De este modo, determinados tipos de cáncer que antes se consideraban como incurables, como el melanoma, el cáncer de pulmón o el de vesícula, han

pasado a tener en su arsenal terapéutico opciones de tratamiento efectivas.

Por ello, el conocimiento del microambiente inmunitario tumoral y los cambios que se dan en él cobran especial relevancia de cara a desarrollar nuevas terapias, ya que, a pesar de estos avances, aún existen mecanismos evasivos que dotan a las células tumorales de resistencia.

En esta área destacan los avances publicados en la revista *Nature* por un prestigioso equipo de investigación del Instituto de Investigación de Patología Molecular (IMP). En los estudios que se describen, se utilizan herramientas de vanguardia como líneas celulares de melanoma procedentes de ratones, secuenciación de ARN unicelular y tecnologías avanzadas de genética funcional e imagen, con el fin de ampliar en conocimiento del papel del sistema inmunitario en la lucha contra el cáncer.

Los resultados publicados arrojan luz sobre actuación de las células T una vez alcanzan el tumor, poniendo de manifiesto la necesidad de una activación adicional una vez llegan a este microambiente. Mediante la investigación comparativa en dos tipos de líneas celulares tumorales (una multirresistente a la inmunoterapia y otra no), observaron las diferencias en el microambiente inmunitario, clasificando y cuantificando las células inmunitarias en cada caso. Para su sorpresa, descubrieron una proporción muy elevada de monocitos en las líneas celulares respondedoras al tratamiento. Profundizando en este mecanismo, descubrieron que los monocitos pueden “tomar prestadas” partes de las células tumorales a nivel local, incluyendo antígenos, y presentárselos directamente a los linfocitos T, lo que permite incrementar su función en el reconocimiento y neutralización de las células tumorales.

El estudio también demostró como las células tumorales evaden la respuesta inmunitaria impidiendo a los linfocitos T actuar de manera efectiva. Las células tumorales aumentan la pro-

ducción de la prostaglandina E-2, que bloquea la acción de los monocitos y las células dendríticas. De manera complementaria, también reducen la producción de interferones, debilitando la respuesta inmunitaria.

Este descubrimiento pone en el punto de mira de la inmunoterapia a un componente celular y varios humorales que hasta la fecha no eran bien conocidos. Tanto es así que algunos fármacos ya existentes, como los inhibidores de la COX en combinación con la inmunoterapia, podrían considerarse como futuras terapias, incrementando así el rango de pacientes que pueden beneficiarse de este tipo de tratamientos.

**Elewaut A, Estivill G, Bayerl F, Castillon L, Novatchkova M, Pottendorfer E et al.**

Cancer cells impair monocyte-mediated T cell stimulation to evade immunity. *Nature*. 2024. DOI: 10.1038/s41586-024-08257-4.

## ACCESO TEMPRANO VS. CERTEZA EN EL BENEFICIO CLÍNICO DE LOS NUEVOS ANTITUMORALES: ¿QUÉ OPINAN LOS PACIENTES?

A la hora de aprobar nuevos medicamentos, las agencias reguladoras se enfrentan continuamente a la disyuntiva de garantizar la certeza del beneficio clínico y promover a la vez la rapidez del acceso al medicamento.

En el proceso de aprobación de los fármacos contra el cáncer, el parámetro de la supervivencia global se considera, en su evaluación, la medida más robusta del beneficio clínico y la que más interesa a los pacientes. Por ello, este parámetro a veces es suficiente para obtener la aprobación acelerada, con el compromiso posterior de llevar a cabo ensayos confirmatorios posteriores para verificar o refutar el beneficio clínico del fármaco.

Se desconoce hasta qué punto los pacientes con cáncer están dispuestos a aceptar la incertidumbre sobre el beneficio clínico de los nuevos fármacos oncológicos a cambio de un acceso

más rápido. Así, con el fin de examinar las preferencias por el acceso frente a la certeza, se ha realizado un estudio en Estados Unidos mediante una encuesta *online* de investigación en una muestra representativa de adultos con alguna experiencia relacionada con el cáncer (ellos mismos, un amigo cercano o miembro de la familia que haya sido diagnosticado previamente o en la actualidad de algún tumor).

Previo al cuestionario, los sujetos visualizaban un vídeo en el que se planteaban dos escenarios de evaluación de dos fármacos A y B, que posteriormente se planteaban como opciones alternativas para elegir en 12 preguntas distintas en las que se consideraron aspectos relacionados con la certeza del beneficio y el tiempo de acceso.

Ante una certeza muy baja de que un fármaco proporcionara un beneficio para la supervivencia, los encuestados estaban dispuestos a esperar hasta 21,68 meses (IC<sub>95%</sub> 17,61-25,74) para que se mostrara una certeza alta (pruebas sólidas) de beneficio para la supervivencia.

Los encuestados de mayor edad ( $\geq 55$  años), los de raza distinta a la blanca, los de menores ingresos ( $< 40\,000$  dólares al año) y los que tenían menor esperanza de vida fueron los más sensibles al aumento en el tiempo de espera hasta el acceso.

Así, en este estudio los individuos expresaron fuertes preferencias por la certeza de que un fármaco contra el cáncer ofreciera un beneficio para la supervivencia, y en algunos casos, una mayor disposición a esperar para tener una certeza mayor (más allá de la supervivencia libre de progresión) a la que se exige actualmente para evaluar el beneficio de la mayoría de los fármacos contra el cáncer utilizados en el contexto metastásico.

**Forrest R, Lagarde M, Aggarwal A, Naci H.**

Preferences for speed of access versus certainty of the survival benefit of new cancer drugs: a discrete choice experiment. *Lancet Oncol*. 2024; S1470-2045(24)00596-5. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00596-5.