



Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias

Título: Células NK en la Leucemia Linfática Crónica: ¿Una oportunidad para la Inmunoterapia?

Ponente: Segundo González Rodríguez (Inmunología tumoral)

Tipo de Actividad: Seminario

Fecha: 11 de julio de 2018

Hora: 14:00h

Lugar de Impartición: Sala N-1 S2006 HUCA

Número estimado de asistentes: 40

Breve Resumen del contenido:

Los linfocitos T y las células NK desempeñan un papel clave en la respuesta inmune antitumoral; sin embargo, las células cancerígenas frecuentemente evaden la respuesta inmunitaria manifestándose clínicamente. La pérdida de inmunogenicidad de las células tumorales y la sobreexpresión de moléculas coinhibidoras o checkpoint son mecanismos empleados frecuentemente por las células tumorales para evadir la respuesta inmune. La leucemia linfática crónica (LLC) es un cáncer que se produce por el acúmulo de linfocitos B maduros en la sangre y órganos linfoides. La LLC se asocia a una profunda supresión del sistema inmune afectando a todas las células inmunitarias incluidas los linfocitos B, T y células NK. Esta inmunosupresión es la principal causa de mortalidad y morbilidad de estos pacientes. Nuestro grupo ha estudiado cual es el papel del sistema inmunitario en la LLC. Hemos observado que los linfocitos T CD4 y CD8 están expandidos al diagnóstico de la enfermedad, lo que se asocian a un mejor pronóstico de la enfermedad. Las células NK también están expandidas al diagnóstico de la enfermedad, pero, a pesar de ser células con propiedades antitumorales, la expansión de estas células no se asocia a un mejor pronóstico de los pacientes. Esto se debe a que las células NK son deficientes funcionalmente en la LLC y tienen una menor capacidad citotóxica que las células NK de individuos normales. Además, las células leucémicas son muy poco inmunogénicas y muy resistentes a la citotoxicidad. Esto es debido a que las células leucémicas desarrollan múltiples mecanismos de evasión inmune tanto trascripcionales (mediados por las deacetilasas de histonas) como postrasduccionales. Además, las células leucémicas expresan múltiples



Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias

moléculas coinhibidoras, como ILT2, que suprimen la respuesta inmune mediada por linfocitos T y células NK. También demostramos que la actividad funcional de las células NK se puede restaurar mediante el tratamiento con el medicamento inmunoestimulador denominado lenalidomida. Este medicamento induce a los linfocitos T CD4 de los pacientes de LLC a producir IL-2, que estimula la activación, proliferación y actividad funcional de las células NK aumentando su actividad citotóxica y favoreciendo la eliminación de las células leucémicas. Esta actividad citotóxica se puede incrementar mediante la combinación de la lenalidomida con anticuerpos bloqueantes de las moléculas coinhibitorias, como ILT2, o mediante el bloqueo de los mecanismos de evasión inmune previamente caracterizados en las células leucémicas.