

CTLA-4: un receptor inhibidor de los linfocitos T

Marino Armando Anduaga Armenta¹

¹Carrera en Biomedicina, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Anduaga Armenta Marino Armando. CTLA-4: un receptor inhibidor de los linfocitos T.

Artículo de investigación

Alianzas y Tendencias-BUAP. 2019, 4 (16): 22-24.

*Autor por correspondencia: Anduaga Armenta Marino Armando, Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Calle 13 sur #2702. Puebla, Puebla 72410, marino_anduaga@live.com.mx.

Recibido: 1 julio 2019.

Aceptado: 4 noviembre 2019.



INTRODUCCIÓN

CTLA-4 es un homólogo de CD28 expresado en la superficie de los linfocitos T. CTLA-4 está expresado transitoriamente en la superficie de células T CD8 activadas tempranamente; sin embargo, su expresión es constitutiva en las T-reguladoras. La inhibición de células T CD8 por CTLA-4 es doble: el acople de moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 a CTLA-4 en células T CD8, lo que resulta en la desfosforilación de

proteínas señalizadoras como CD3, dando lugar a la inhibición de los linfocitos T.

CD28 y CTLA-4 son miembros de una familia de receptores relacionados a inmunoglobulinas que son responsables de varios aspectos de la regulación inmune de los linfocitos T. Esta familia incluye, además de CD28 y CTLA-4, a ICOS, PD-1, BTLA y TIGIT. Estos receptores poseen roles tanto estimulatorios (CD28, ICOS) como inhibitorios (CTLA-4, PD-1, BTLA) en la función de los linfocitos T. Estas vías han sido cada vez más elegidas y estudiadas como parte de estrategias de modulación inmunológica para tratar varios tipos de cáncer, referidas genéricamente como un bloqueador de checkpoint inmune y conversamente para tratar enfermedades autoinmunes y deficiencia de CTLA-4.

Las vías de señalización de CTLA-4 y PD-1 presuntamente operan en diferentes etapas de la respuesta inmune. Se considera a CTLA-4 como la “líder” de los inhibidores de checkpoints, ya que detiene a células T potencialmente autorreactivas en la fase inicial de la activación de células T vírgenes, típicamente en nodos linfáticos. Por otro lado la vía de PD-1 regula a las células T previamente activadas en etapas posteriores de la respuesta inmune, principalmente en tejidos periféricos. Un concepto fundamental en la inmunoterapia del cáncer es que las células tumorales, que normalmente serían reconocidas por las células T, han desarrollado maneras de evadir al sistema inmune tomando ventaja de la tolerancia periférica. La inhibición de vías de checkpoints inmunológicos ha llevado a la aprobación de una gran cantidad de fármacos, entre ellos: ipilimumab (anti-CTLA-4), pembrolizumab (anti-PD-1) y nivolumab(anti-PD-1). Hay similitudes clave en estas vías de señalización, con implicaciones para terapias contra el cáncer.

La activación de los linfocitos T es un proceso complejo que requiere de más de una señal estimuladora. La unión del receptor de células T con el complejo mayor de histocompatibilidad provee especificidad a la activación de los linfocitos T, pero son requeridas otras señales coestimuladoras. La unión de moléculas de CD80 o CD86 en las

células presentadoras de antígenos con CD28 en las células T conduce a la señalización dentro de la célula T. Niveles suficientes de unión de CD28 con CD80/CD86 provocan la proliferación de células T, un incremento en su supervivencia y diferenciación a través de la producción de citocinas tales como interleucina-2 (IL-2), incremento del metabolismo energético y la regulación positiva de genes de supervivencia celular.

Un problema frustrante con el ipilimumab ha sido la inhabilidad de predecir prospectivamente que pacientes son más propensos a beneficiarse del tratamiento. El bajo nivel de expresión inducible de CTLA-4 y la expresión extendida de sus ligandos CD80 y CD86 no son útiles como biomarcadores predictivos. Estudios retrospectivos han identificado varios marcadores asociados con la respuesta, incluyendo la cuenta absoluta de linfocitos, regulación positiva de la activación de células T, la activación de ICOS y el desarrollo de una respuesta polifuncional de células T al antígeno tumoral NY-ESO1. A la fecha, ninguno de estos potenciales marcadores ha sido prospectivamente validado. Ha sido mostrada una asociación entre la carga mutacional de melanoma y el beneficio clínico con el bloqueo de CTLA-4, pero es por sí solo insuficiente para predecir pacientes con mayor probabilidad de responder favorablemente al tratamiento; sin embargo, el trabajo examinando neoantígenos tumorales es prometedor, con la identificación de una marca de neoantígeno presente en tumores correlacionados con la supervivencia de individuos tratados con fármacos anti-CTLA-4.

METODOLOGÍA

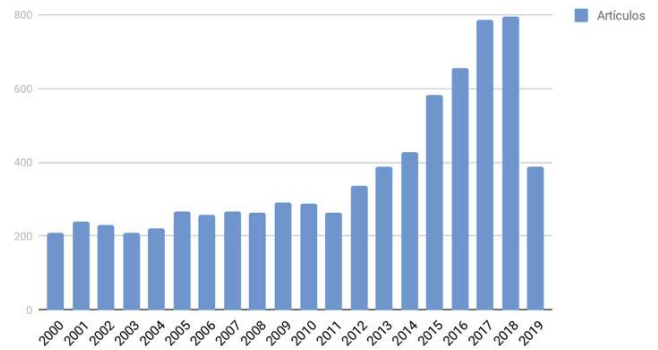
Se realizó una búsqueda en PubMed y en NIH para encontrar información tanto para la introducción como para las gráficas que se presentarán a continuación que reflejan el número de artículos relacionados con CTLA-4 que han sido publicados cada año desde el año 2000 hasta 2019, así como los ensayos clínicos existentes y las diferentes fases en las que se encuentran.

Resultados

Hay un total de 8,420 artículos relacionados con el CTLA-4, de los cuales 7,602 han sido publicados a partir del año 2000 y están distribuidos anualmente de la siguiente manera:

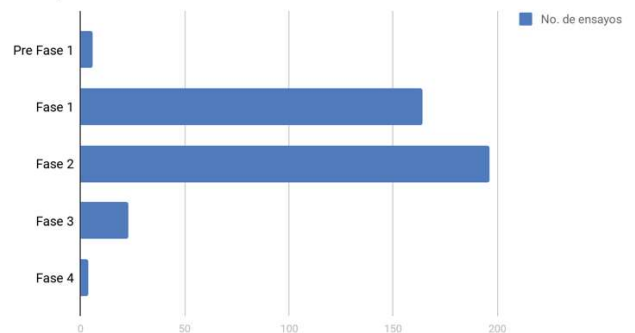
En el caso de PubMed Central, se hace referencia a SLAMF7 por vez primera en 2002 y alcanza su máximo, de igual forma, en el 2017 con 110 publicaciones.

Artículos publicados por año

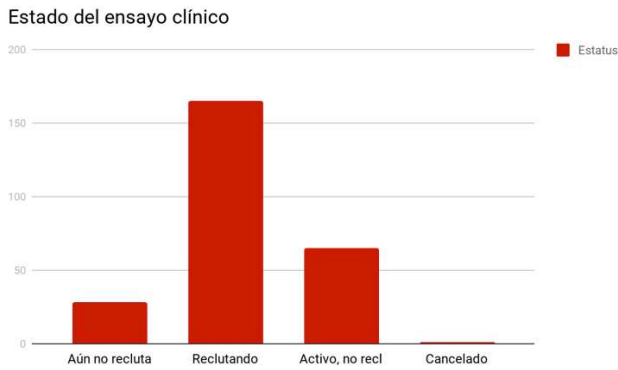


Con respecto a los ensayos clínicos, la búsqueda en la base de datos del NIH arrojó que, actualmente, hay un total de 354 estudios relacionados con CTLA-4 y el tratamiento del cáncer. De estos 354 ensayos clínicos, 6 están en fase 1 temprana, 164 en fase 1, 196 en fase 2, 23 en fase 3 y solamente 4 en fase 4.

Ensayos clínicos



En cuanto al estado de estos estudios, se encontró que 28 de ellos aún no están reclutando pacientes, 165 sí lo están haciendo, 65 están activos, pero no reclutando y uno ha sido definitivamente cancelado.



Pathway. *Advances in Immunology*,95-136. doi:10.1016/b978-0-12-800147-9.00004-2

Walker, L. S. (2017). PD-1 and CTLA-4: Two checkpoints, one pathway? *Science Immunology*,2(11). doi:10.1126/sciimmunol.aan3864

Base de datos del National Institute of Health: clinicaltrials.gov

Base de datos del NCBI, Pubmed:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

CONCLUSIÓN

Aún no se conoce demasiado acerca de cómo utilizar este receptor como un blanco farmacológico, pero estudios en los años 90 por James Allison y Tasuku Honjo (los cuáles les hicieron acreedores al premio Nobel en 2018) han revolucionado paulatinamente el estudio de esta molécula y sus vías de señalización, y si bien aún falta camino por recorrer, el futuro de la inmunoterapia relacionada a CTLA-4 se aventura prometedor. Cada vez se están realizando más ensayos clínicos y muchos de ellos avanzan favorablemente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Chikuma, S. (2017). CTLA-4, an Essential Immune-Checkpoint for T-Cell Activation. *Current Topics in Microbiology and Immunology Emerging Concepts Targeting Immune Checkpoints in Cancer and Autoimmunity*,99-126. doi:10.1007/82_2017_61
- Riccione, K., Gedeon, P., Sanchez-Perez, L., & Sampson, J. (2017). Checkpoint Blockade Immunotherapy for Glioblastoma. *Translational Immunotherapy of Brain Tumors*,261-300. doi:10.1016/b978-0-12-802420-1.00011-9
- Rowshanravan, B., Halliday, N., & Sansom, D. M. (2017). CTLA-4: A moving target in immunotherapy. *Blood*. doi:10.1182/blood-2017-06-741033
- Soskic, B., Qureshi, O. S., Hou, T., & Sansom, D. M. (2014). A Transendocytosis Perspective on the CD28/CTLA-4