

tipos de células que expresan TIM-3 en varios modelos de inmunoterapia es crucial para un mayor desarrollo del fármaco dirigido a TIM-3.

Palabras clave: Cáncer, Inmunoterapia, TIM-3

ABSTRACT

Several properties of TIM-3 make it an ideal target for the next generation of immunotherapeutic drugs. Accumulated data support the concept of blocking TIM-3 can increase cell-mediated antitumor immune responses. The participation of TIM-3 in the progression or even the appearance of various types of cancer is constantly being revealed, which will give way to a deep understanding of the functions of the different types of cells that express TIM-3 in various models of Immunotherapy is crucial for further development of the drug targeting TIM-3.

INTRODUCCIÓN

La activación del sistema inmunitario para eliminar los agentes dañinos generalmente es seguida por daño tisular en el lugar de la exposición. Para mantener este efecto secundario de la respuesta inmune limitada y localizada, la inmunoadactivación eficiente de las células inmunes requiere múltiples señales entrantes. Además del reconocimiento de antígenos, las señales coestimuladoras, de supervivencia y proliferativas, incluso los factores ambientales pueden determinar el resultado de la respuesta inmune (Miko, Meggyes, Doba, Barakonyi, & Szereday, 2019). Las moléculas del punto de control inmunitario son receptores coestimulantes que se producen en la superficie de gran variedad de células inmunitarias. Después de la unión del ligando, estos reguladores son capaces de transducir señales inhibitorias (Meggyes et al., 2018).

La función fisiológica de los puntos de control inmunitarios es prevenir un ataque inmunitario dañino contra los autoantígenos durante una respuesta inmunitaria mediante la regulación negativa de las células inmunitarias efectoras, por

Estado del arte en fármacos contra TIM-3

Cortés Sánchez Miriam Yesenia¹, Galarce Sosa Edgar Ivan^{1*}

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

Cortés Sánchez Miriam Yesenia, Galarce Sosa Edgar Iván.
Estado del arte en fármacos contra TIM-3.
Artículo de investigación
Alianzas y Tendencias-BUAP. 2019, 4 (16): 31-41.

*Autor por correspondencia: Galarce Sosa Edgar Iván,
Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad
Autónoma de Puebla, Calle 13 sur #2702. Puebla, Puebla
72410, ivan.gal27@hotmail.com

Recibido: 28 junio 2019.

Aceptado: 10 noviembre 2019.



RESUMEN

Varias propiedades de TIM-3 lo convierten en un objetivo ideal para la próxima generación de drogas inmunoterapéuticas. Los datos acumulados apoyan el concepto del bloqueo de TIM-3 puede aumentar las respuestas inmunes antitumorales mediadas por células. Constantemente se da a conocer la participación de TIM-3 en la progresión o incluso el apareamiento de diversos tipos de cáncer, lo que dará paso a una comprensión profunda de las funciones de los diferentes

ejemplo, induciendo el agotamiento de las células T (Meggyes et al., 2018).

Estudios sugieren que cada punto de control termina la activación inmune a través de mecanismos celulares discretos. La señalización del punto de control en las células inmunitarias está involucrada en la defensa contra infecciones provocadas por agentes patógenos, la prevención de la autoinmunidad, el trasplante y la evasión inmune de tumores (Meggyes et al., 2018). De acuerdo con los diversos estudios y ensayos clínicos, un bloqueo de las vías de control por anticuerpos antagonistas puede promover la actividad inmune antitumoral (Miko et al., 2019).

CTLA-4, PD-1, LAG-3 y TIM-3 son ejemplo de receptores de la superficie celular inmunitarias encargadas de la regulación de la respuesta inmunológica. Así que parece ser que estas moléculas representan objetivos muy importantes de la inmunoterapia del cáncer según estudios, lo que deja entre dicho su relevancia (Meggyes et al., 2018).

Ahora bien, el papel de las moléculas de punto de control inmunitario es de especial interés en el área de la Inmunooncología. En los últimos años la inmunoterapia se ha afianzado como tratamiento en contra del cáncer. Los datos alojados acerca del desarrollo y avance de fármacos inmunooncológicos muestran que nos encontramos ante una auténtica revolución en este campo. Por lo que, en este estudio, describimos el papel de una de las moléculas de regulación y control inmunológico, la inmunoglobulina de células T y el dominio mucina-3 (TIM-3). TIM-3 es una molécula de superficie celular específica de varias células inmunitarias, molécula relativamente recién descrita con importantes funciones inmunológicas e implicaciones oncogénicas. El estudio se centrará en definir a TIM-3, su mecanismo de acción y moléculas asociadas que le permiten realizar su actividad fisiológica de control inmunológico, además que se describirá la relación de TIM-3 con los cánceres a los que se le ha relacionado, mostrando, así como al fallar las acciones de esta molécula provoca un fenotipo tumoral en específicas zonas del cuerpo.

De igual modo se presenta el índice de artículos publicados en las casi dos décadas que nos observan investigación la investigación sobre TIM-3. Con base en esto se muestran también los ensayos clínicos que se realizaron y se están realizando a fecha y en qué fase se encuentran, demostrando que actualmente no se ha creado ningún medicamento o fármaco agonista comercial de TIM-3, lo que nos dice que aun la investigación de esta molécula de superficie se encuentra en sus inicios; posiblemente proporcione resultados prometedores.

METODOLOGÍA

La importancia de la molécula punto de control TIM-3

La inmunoterapia contra el cáncer ha producido resultados clínicos impresionantes en los últimos años. A pesar del éxito de las estrategias farmacológicas de bloqueo del punto de control dirigidas al antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y al receptor 1 de muerte programada (PD-1) (Son et al., 2014), una gran parte de los pacientes con cáncer aún no se han beneficiado de esta nueva terapia, debido a que no solo son estas moléculas las que se encuentran implicadas en la regulación de la respuesta inmune, pero si son las más comunes presentes en cáncer y las más estudiadas, además que han sido el blanco de ensayo y análisis con resultados alentadores llegando a presentar un avance en las terapias de cáncer como el melanoma metastásico y logrando crear anticuerpos que han llegado hasta la fase 3 de los ensayos clínicos (Das, Zhu, & Kuchroo, 2017); sin embargo, gran parte de los pacientes con cáncer no responden a estas terapias, un obstáculo probable son las vías de inhibición inmunitaria compensatoria. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de mejorar aún más estas terapias dirigiéndose simultáneamente a múltiples vías de control inmunológico (Du et al., 2017).

TIM-3 es un receptor co-inhibitorio que se expresa en células T productoras de interferón gamma (IFN- γ), células T reguladora (Treg), FoxP3⁺ y células inmunes innatas (macrófagos y células dendríticas) donde se ha demostrado que suprime sus respuestas al interactuar con su ligando(s) (Zhao et al., 2009). Se ha probado que el bloqueo *in vivo* de

TIM-3 con otros inhibidores del punto de control mejora la inmunidad antitumoral y suprime el crecimiento del tumor en varios modelos de tumores preclínicos (Sabatos et al., 2003).

Aunado a esto, numerosos estudios han demostrado que TIM-3 media la tolerancia inmune en modelos de ratón de enfermedades infecciosas, aloinmunidad, autoinmunidad e inmunidad tumoral. Por lo tanto, la focalización en el TIM-3 surge como un enfoque prometedor para una mejora adicional de la inmunoterapia actual (Du et al., 2017).

Características moleculares y mecanismo de acción de TIM-3, sus ligandos y la transducción de señales

La familia del gen Tim consta de ocho miembros (TIM 1-8) en el cromosoma 11B1.1 de ratón y tres miembros (TIM 1, 3 y 4) en el cromosoma humano 5q33.2. Se predice que cada uno de estos genes codifica una proteína de membrana de tipo I con una estructura similar, que consiste en una secuencia señal seguida de un dominio similar a la región variable de Inmunoglobulina (IgV), un dominio similar a la mucina, una región transmembrana y una cola intracelular (Anderson et al., 2007). TIM-1, TIM-2 y TIM-3 contienen un motivo de fosforilación de tirosina intracelular predicho y estas moléculas de superficie parecen tener un papel en la regulación de las respuestas de las células T efectoras Th1 y Th2 (Kuchroo, Umetsu, DeKruyff, & Freeman, 2003). La región cromosómica que contiene la familia TIM se ha relacionado con enfermedades autoinmunes y alérgicas. TIM-3 participa en la regulación negativa de la activación de las células Th1, mientras que TIM-2 y TIM-1 parecen regular positivamente las células Th2 (Monney et al., 2002).

TIM-3 se identificó originalmente como una molécula de superficie celular específica de Th1 que regula a la baja las respuestas de Th1 a través de la transducción de la señalización de la apoptosis mediante el compromiso con galectina-9 (Kuchroo et al., 2003). Estos hallazgos sugieren que TIM-3 puede modular el equilibrio Th1/Th2. Además, informes recientes muestran que TIM-3 también se expresa en células inmunes innatas como las células dendríticas y parece promover la inmunidad innata (Anderson et al., 2007).

Este receptor de superficie consiste en un dominio IgV N-terminal seguido de un dominio de mucina, un dominio transmembrana y una cola citoplasmática (Figura 1). Cuatro cisteínas no canónicas en el dominio de IgV se conservan en todos los genes de la familia TIM a través de ratones y humanos, formando una hendidura de unión única no vista en el dominio de Ig de ningún otro miembro de la superfamilia de Ig (Yoneda & Jinushi, 2013).

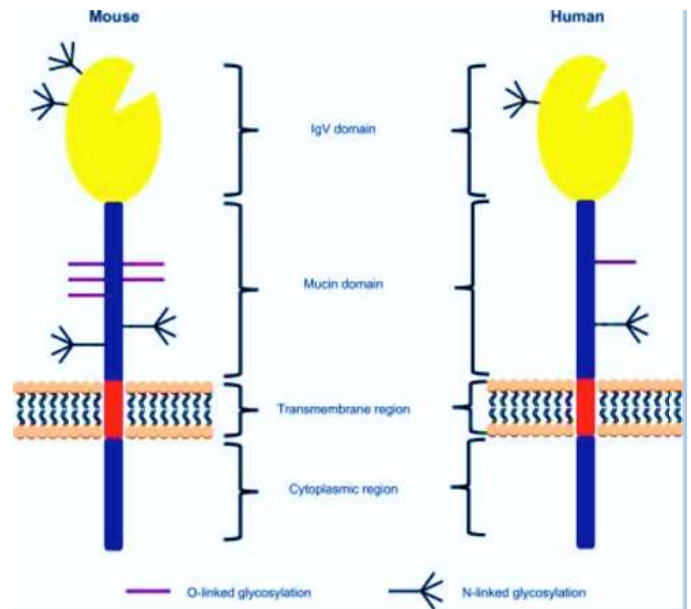


Figura 1. Esquema de las estructuras de la proteína del dominio de inmunoglobulina de las células T humanas y de ratón y del dominio 3 de la mucina (TIM-3) (Yoneda & Jinushi, 2013).

Hasta ahora, se ha demostrado que cuatro ligandos relevantes interactúan con el dominio IgV de TIM-3 (Figura 2). Estos incluyen la galectina-9 (Gal-9), la proteína del grupo de alta movilidad B1 (HMGB1), la molécula de adhesión celular del antígeno carcinoembrionario 1 (Ceacam-1) y la fosfatidilserina (PtdSer). Gal-9, el primer ligando identificado, puede unirse al motivo de carbohidratos en TIM-3 e incitar una afluencia de calcio a la región intracelular de las células Th1, induciendo apoptosis. Es importante tener en cuenta que la glicosilación de IgV es necesaria para la unión de Gal-9 (Zhu et al., 2005). PtdSer, una molécula expuesta en la superficie de las células apoptóticas es otro ligando de Tim-3. Se mostró que PtdSer se une a un bolsillo dentro del dominio IgV de TIM-1, TIM-3 y

TIM-4. Esta interacción facilita la eliminación de los cuerpos apoptóticos y también promueve la presentación cruzada de antígenos por las células dendríticas (CD) (Du et al., 2017). El tercer ligando TIM-3 identificado es la proteína del grupo de alta movilidad B1 (HMGB1). TIM-3 es altamente expresado en CD infiltrantes de tumores y compete activamente con los ácidos nucleicos liberados de las células tumorales moribundas para unirse a HMGB1, inhibiendo efectivamente la estimulación de la respuesta inmune innata por los ácidos nucleicos (Tang & Lotze, 2012). Como resultado, la activación de la inmunidad innata y la producción de citoquinas proinflamatorias pueden atenuarse. La molécula de adhesión celular del antígeno carcinoembrionario 1 (Ceacam-1) expresada en la superficie celular es un ligando identificado más recientemente para TIM-3. Ceacam-1 y TIM-3 se expresan conjuntamente, y las dos moléculas pueden formarse en transun heterómero específico que funciona como un regulador negativo de las respuestas de las células T (Du et al., 2017).

HLA-B 3 (Bat-3) se une a la cola citoplasmática de TIM-3 e inhibe la función de TIM-3. Fyn, Lck e Itk, tres tirosinas quinazas, se unen y fosforilan residuos de tirosina específicos dentro del dominio citoplásmico de TIM-3. Las tirosinas fosforiladas dentro del dominio citoplásmico de TIM-3 pueden reclutar otros adaptadores de señalización corriente abajo, como la proteína adaptadora p85. Además, Gal-9 puede mediar en la formación de agrupaciones que contienen TIM-3, CD45 y CD14 (Du et al., 2017).

TIM-3 participa en los eventos de señalización proximal en las células T. Sin embargo, existe evidencia que respalda los efectos positivos y negativos de TIM-3 en la señalización de TCR (receptor de células T). La expresión transitoria de TIM-3 aumenta la señalización TCR a NFAT (El factor nuclear de las células T activadas) y NF- κ B (Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) en células Jurkat T (línea celular inmortal de células T) y se requiere la fosforilación de las tirosinas 256 y 263, pero el ectodominio de TIM-3 no se requiere para esta función de TIM-3. Se ha demostrado que varios miembros de la familia de quinazas Src, como Lck, Fyn e Itk, se unen y fosforilan las tirosinas TIM-3 (Lee et al., 2011),

Las tirosinas fosforiladas dentro del dominio citoplásmico de TIM-3 pueden reclutar la proteína adaptadora p85, lo que lleva a la activación de las quinazas PI3. También se ha demostrado que TIM-3 inhibe la señalización proximal de TCR (Clayton et al., 2014). En las células T efectoras TIM-3 + CD8+, se muestra que Gal-9 induce la co-localización de TIM-3 con el receptor de fosfatasas CD45 y CD148, y por lo tanto inhibe la señalización TCR.

Otro informe muestra que TIM-3 se expresa de forma estable en células Jurkat que inhibe la activación de NF- κ B / NFAT mediada por TCR (Rangachari et al., 2012). Se ha demostrado que Bat-3 se une a la cola citoplásmica de TIM-3, y la fosforilación de las tirosinas 256 y 263 activada por Gal-9 conduce a su liberación de TIM-3. Bat-3 revierte el efecto negativo de TIM-3 en la señalización TCR, probablemente al reclutar Lck activo o al bloquear la unión de Fyn a TIM-3 (Clayton et al., 2014). Por lo tanto, el efecto de TIM-3 en la señalización de TCR depende del contexto celular (positivo

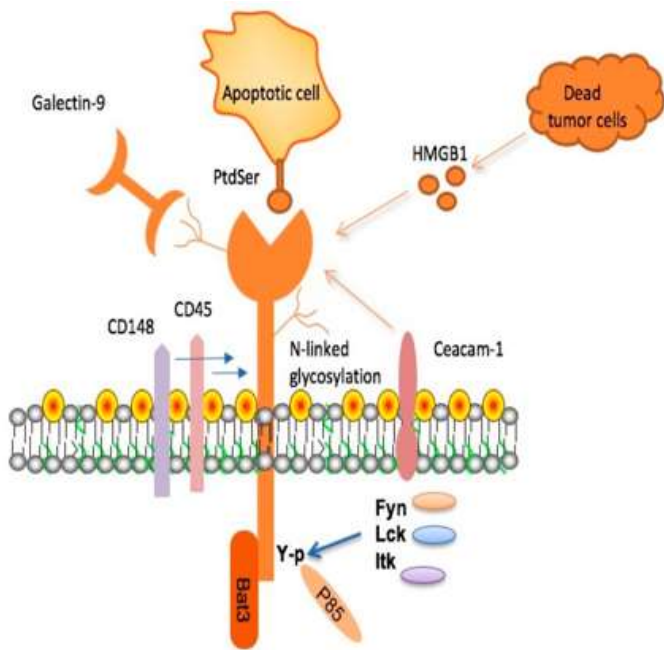


Figura 2. Inmunoglobulina de células T y dominio 3 de mucina (TIM-3), sus ligandos y proteínas adaptadoras de señalización. Cuatro ligandos, a saber, galectina-9 (Gal-9), fosfatidilserina (PtdSer), proteína del grupo de alta movilidad B1 (HMGB1) y antígeno carcinoembrionario molécula de adhesión I (Ceacam-1), se identificaron para unirse a la variable inmunoglobulina (IgV) dominio de TIM-3. En términos de señalización, la transcripción asociada a

para las células T sin efecto/efector/memoria frente al negativo para las células T agotadas) o de los ligandos que activa.

TIM-3 en la tolerancia inmune a los tumores

Recientemente, se ha demostrado que TIM-3 está altamente expresado en células T específicas de antígeno tumorales en la sangre periférica y entre los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), lo que sugiere un papel de TIM-3 en la inmunidad tumoral. La regulación positiva de TIM-3 se asocia con el agotamiento de las células T CD8⁺ específicas del antígeno tumoral en pacientes con melanoma, y la administración de mAbs TIM-3 puede revertir el agotamiento de las células T inducidas por el tumor. En pacientes humanos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), TIM-3 se expresa predominantemente en células T CD4⁺ y CD8⁺ infiltrantes de tumores, pero se expresa a niveles mínimos en células T de sangre periférica. Además, entre CD4⁺ TIL, TIM-3 se expresa preferentemente en Foxp3⁺ CD4⁺ células Treg, y la frecuencia de CD4/TIM-3/TIL se correlaciona con una mala supervivencia del paciente. También se demostró que el TIM-3 se expresa en TIL o células T específicas del antígeno tumoral en la sangre periférica de muchos tipos de cáncer, como el cáncer hepatocelular, el cáncer cervical, el cáncer colorrectal, el cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células renales (CCR), cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de próstata, y linfoma no Hodgkin (Du et al., 2017).

Influencia de TIM-3 en las células inmunes

La señalización TIM-3 regula directamente la función de las células Th1 y CD8⁺ a través de diversos mecanismos. TIM-3 también se ha identificado como un marcador para las células T CD8⁺ agotadas en pacientes con infecciones crónicas como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C. En pacientes con cáncer, el TIM-3 está regulado al alza en células T CD8⁺ específicas de antígeno tumoral y TIL CD8⁺. (Du et al., 2017).

TIM-3 se expresa constitutivamente por los monocitos CD4⁺ primarios, y el bloqueo de la señalización o el silenciamiento de TIM-3 conduce a un aumento significativo en la

producción de interleucina (IL)-12 e IL-10 y una disminución en la PD-1. Estos hallazgos sugieren que el TIM-3 actúa como un regulador negativo de macrófagos y monocitos durante las respuestas inmunes innatas (Du et al., 2017). También puede causar que las células inmunes innatas, incluidos los macrófagos/monocitos y las células asesinas naturales (NK), inhiban las respuestas inmunes que dañan el tejido y pueden liberar mediadores inflamatorios, como el Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) y la Interleucina-6 (IL-6) participando en la aparición y desarrollo de la inflamación (Yoneda & Jinushi, 2013).

Zheng y colaboradores (2019) describen que TIM-3 se expresa en macrófagos asociados a tumores (TAM) en una variedad de tumores, incluyendo carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, carcinoma de células renales de células claras, osteosarcoma, sarcoma de células de Langerhans y neoplasias derivadas de células histiocíticas y dendríticas, entre muchos otros.

Las primeras investigaciones sugieren que TIM-3 funciona como un receptor inducible en células NK humanas que constituyen la inmunidad innata y desempeñan un papel importante en la vigilancia inmunitaria antitumoral. Así mejoran la producción de IFN- γ en respuesta a la galectina-9. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que las células TIM-3 + NK de pacientes con cáncer producen niveles más bajos de IFN- γ y están agotados funcionalmente. Además, estudios actuales revelan que el bloqueo de TIM-3 puede aumentar la actividad antitumoral de las células NK de pacientes con melanoma (Zheng et al., 2019).

TIM-3 se expresa en CD de tumores a niveles mucho más altos en comparación con las CD de tejidos normales y se une preferentemente a HMGB1, que tiene un papel crítico en la estimulación de la inmunidad innata mediada por ácido nucleico. Regulando negativamente el reclutamiento mediado por HMGB1 de ácidos nucleicos en el compartimento endosómico de las CD, lo que detiene las cascadas de señalización descendentes mediadas por receptores tipo Toll y sensores citosólicos. Estos resultados demuestran que TIM-3

en las CD permite que los tumores evadan la vigilancia inmunológica atenuando la detección de ácidos nucleicos que se liberan potencialmente durante el tratamiento contra el cáncer y / o la inflamación endógena asociada con el tumor (Yoneda & Jinushi, 2013). Con lo anterior se sabe que TIM-3 desencadena diversos comportamientos dependiendo de la célula en la cual se exprese y el ligando que interaccione (Figura 3).

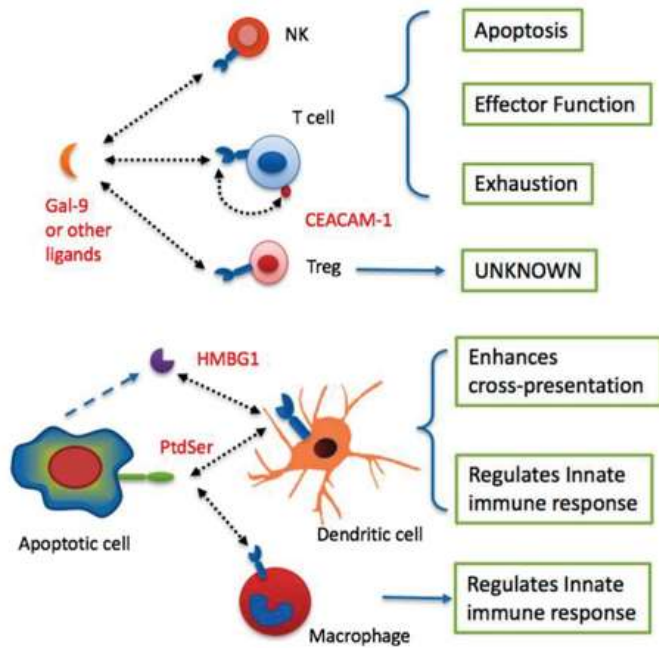


Figura 3. Esquemización de las múltiples acciones que desencadena la interacción de TIM-3 con su respectivo ligando (Gal-9, HMBG1, PtdSer, CEACAM) en diversas células inmunes (Du et al., 2017).

Cánceres Asociados a TIM-3

A continuación, se menciona la relación immuno-oncológica que hasta el momento se ha encontrado por diversos autores acerca de TIM-3 como posible factor predominante o progresivo de algunos tipos de cáncer.

Linfoma

Dado que las anomalías citogenéticas confieren a las células del linfoma la capacidad de iniciar neoplasias malignas y promover la supervivencia y la proliferación, la presencia de estas anomalías en las células endoteliales microvasculares de linfoma puede hacer que los microvasos de linfoma contribuyan activamente a la progresión y diseminación del

tumor, en lugar de simplemente conductos de nutrientes y oxígeno. Huang y colaboradores (2010) a través de la técnica micro disección de captura por láser (LCM); los microvasos se aislaron de los ganglios linfáticos fijados in situ y se sometieron a análisis de micro matrices. Encontraron que la expresión de TIM-3 es doble en el endotelio derivado de linfoma; los datos de micro matrices en crio secciones de linfoma o ganglios linfáticos reactivos revelaron que TIM-3 mRNA no está presente en el endotelio en la mayoría de los ganglios linfáticos reactivos; en contraste, se detectó una fuerte tinción del ARNm de TIM-3 en el endotelio en 8 de cada 10 muestras de linfoma, en términos de números el endotelio linfoma mostró una puntuación TIM-3 mucho más alta que los ganglios linfáticos reactivos.

Esto da pauta a nuevo mecanismo molecular mediante el cual la expresión de TIM-3 en el endotelio del linfoma causa una interacción activa con las células T circulantes, suprime la activación de las células T CD4+ y contribuye al establecimiento de la tolerancia inmunológica al linfoma (Huang et al., 2010). Por lo anterior se apoya la existencia de un papel crítico para el tejido endotelial en la progresión del linfoma y se presume que el endotelio del linfoma no es solo un sistema de vasos que suministra oxígeno y nutrientes a los sitios del tumor, sino también una barrera funcional que ayuda al tumor en la evasión inmunitaria.

Cáncer esofágico

Se conoce que las células NK se dividen en dos subconjuntos principales en función de la expresión de CD56 también conocida como proteína inhibidora de MAC (MAC-IP): CD56 bright y CD56 dim. Las células NK CD3-CD56dim tienen función citotóxica y median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). En contraste, el subconjunto CD3-CD56bright produce citoquinas abundantes, pero muestra características débilmente citotóxicas antes de la activación. El análisis de los dos subconjuntos de células NK arroja que la frecuencia de células NK CD56 dim TIL están reducidas significativamente comparado con células mononucleares periféricas (PBMC) (Zheng et al., 2019).

La examinación especialmente de células NK de pacientes con cáncer esofágico usando citometría de flujo, arrojó una reducción drástica de estas células en los tejidos tumorales. En comparación con las células NK de donantes sanos, las células NK periféricas de pacientes con cáncer esofágico expresaron niveles significativamente más altos de superficie TIM-3. Además, la expresión de TIM-3 aumentó aún más en las células NK infiltrantes de tumores y células T. Las células NK CD56bright expresan niveles más altos de TIM-3 que las células NK CD56dim tanto en PBMC como en TIL, esto demuestra que las células NK en tejidos de cáncer de esófago muestran una disminución de CD56dim pero un aumento significativo de la expresión de TIM-3. Con base en el análisis de la apoptosis de células NK mediante tinción con anexina V, las células TIM-3+ NK muestra una mayor tendencia hacia la apoptosis que las TIM-3-NK. El aumento de la proporción de células apoptóticas se relaciona con agotamiento de los linfocitos (Zheng et al., 2019).

Zheng y colaboradores (2019) realizaron otras mediciones en las células NK TIM-3+ demostraron que éstas producían menos IFN- γ bajo la estimulación con PMA e inomicina; estos datos se corroboraron en la medición de niveles de mRNA de moléculas claves por PCR cuantitativa (qPCR). También expresan mayores niveles de CD69 (marcador de activación temprana de linfocitos) que en el microentorno del tumor puede representar una activación excesiva de linfocitos. Estos resultados sugieren fuertemente que las células TIM-3 + NK después de la activación temprana se deterioraron funcionalmente como lo demuestran los defectos en la producción de citocinas y la citotoxicidad.

Por otra parte, abordan que el TNF- α podría inducir la expresión de TIM-3 superficial en células NK; ya que el TNF- α conduce a un aumento de la expresión de TIM-3 en las células NK en función de la dosis y maneras dependientes del tiempo. NF- κ B es un factor de transcripción bien conocido que se activa por TNF- α . Podría ser que la expresión de TIM-3 inducida por TNF- α sea mediada por NF- κ B en células

NK. Al añadir a las células NK un inhibidor NF-Kb en conjunto con TNF- α ; TNF- α no pudo inducir la expresión de TIM-3 en células NK en presencia de inhibidor. Estos resultados demuestran claramente que TNF- α es capaz de inducir la expresión de TIM-3 en células NK a través de la vía de señalización NF- κ B.

Gracias a la caracterización de células NK de un modelo de tumor esofágico inducción por 4-NQO en ratones C57BL/6. Se encontró que tanto el TNF- α como el TIM-3 fueron más altos en las lesiones esofágicas en comparación con los tejidos adyacentes y, lo que es más importante, hubo una fuerte correlación entre el TNF- α y la expresión de TIM-3 en las lesiones esofágicas (Zheng et al., 2019).

Cáncer colorrectal

En estudios inmunohistoquímicos de muestras de pacientes con CCR reveló la expresión de TIM-3 en el citoplasma y los núcleos de la mucosa gástrica normal y en los tejidos de carcinoma gástrico, siendo un posible factor para el desarrollo de CCR. La amplificación de PCR verificó que los polimorfismos de TIM-3 fueron estables a través de RTqPCR, indicando que los alelos T y G de -882/T Y 4259G/T pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de CCR. La expresión de ARNm y Tim-3 de tejidos se detectó mediante RT-qPCR y Western blot respectivamente, y los resultados de los niveles de expresión de proteína fueron concordantes con los niveles de ARNm de Tim-3. Al identificar una asociación negativa entre los polimorfismos de Tim-3 y los niveles de ARNm, se llegó a la conclusión que los polimorfismos pueden disminuir los niveles de expresión de Tim-3, afectando la función biológica de ésta y ser una posible causa de desarrollo de CCR (Zhang, Wang, Liu, Hong, & Yao, 2018).

La inhibición de la expresión de TIM-3 mediante antagonistas o interfiriendo en las vías de señal importante podría ser un posible método para efectuar la supresión del tumor (Zhang et al., 2018).

Melanoma maligno (MM)

El melanoma maligno es el quinto cáncer más común en hombres, además de ser el tipo de cáncer de piel más agresivo, con un 70% de mortalidad relacionada con el cáncer de piel. Zhang y colaboradores (2018) demostraron que las células NK de pacientes con melanoma avanzado muestran las cuatro características esenciales que definen al agotamiento de la células T, además; que TIM-3 es un marcador de agotamiento en las células NK. Este fenotipo de agotamiento está asociado con una mayor expresión del receptor inhibitor TIM-3. Aunque las células NK expresan TIM-3 en estado estable, el fenotipo agotado de la célula NK se caracteriza por una regulación al alza de este receptor en pacientes con melanoma con factores de mal pronóstico, y aumenta a medida que la enfermedad progresa.

Cáncer de pulmón

Con base en el análisis de leucocitos procedentes de tejidos tumorales de cáncer de pulmón, tejidos normales y PBMC; Gao y colaboradores (2012) investigaron la expresión de TIM-3 en TIL en muestras de cáncer de pulmón; los resultados arrojaron que la expresión de TIM-3 estaba específicamente regulada al alza en las células T en los tejidos pulmonares normales y aumentó aún más en el tejido canceroso.

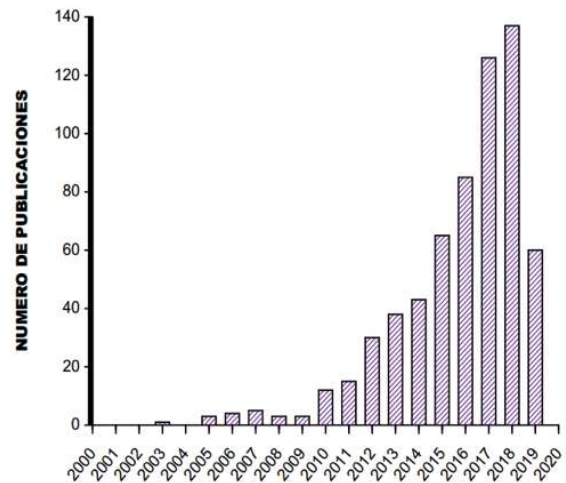
EL nuevo papel de TIM-3 en el microentorno del tumor es a través de su expresión predominante en las células T reguladoras (Tregs), en este caso en tejido de cáncer de pulmón, además se ha demostrado que TIM-3 no se expresa de forma constitutiva en Tregs, pero puede inducirse tras la estimulación de TCR. Por los datos obtenidos los autores sugieren que las Tregs TIM-3+ de tejidos de cáncer de pulmón podrían derivarse de Tregs naturales tras la estimulación crónica de TCR por antígenos tumorales (Gao et al., 2012).

Se sabe que existe altos niveles de expresión de TIM-3 tanto en CD4 + como en CD8 + TIL; sin embargo, se encontró que la expresión de TIM-3 en los TILs CD8+ no se asoció con los parámetros clínico-patológicos en el cáncer de pulmón, por otro lado, la frecuencia de la expresión de TIM-3 en CD4+

TIL se asoció con metástasis en los ganglios linfáticos y etapas más avanzadas del cáncer. Este estudio demostró que TIM-3 marca células T CD8+ funcionalmente agotadas y es probablemente responsable del fracaso de la inmunovigilancia contra tumores (Gao et al., 2012). Por lo tanto, es probable que el TIM-3 juegue un papel importante en la progresión del tumor al mantener el ambiente inmunosupresor del tumor a través de Tregs.

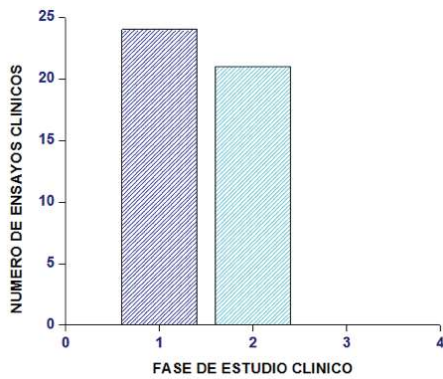
Publicaciones de TIM-3 en la plataforma de búsqueda de NCBI desde el año 2000

Los artículos relacionados con la molécula TIM-3, al pasar de los años han variado, observando un alza en esta última década como se puede apreciar en la gráfica, la investigación ha aumentado debido a que se descubre con el paso de los años que TIM-3 está cada vez más involucrada en el desarrollo de cáncer en tejidos específicos, buscando así una terapia inmunológica especializada para esta inmunoglobulina de células T (Gráfica 1).



Número de ensayos clínicos enfocados en TIM-3/Cáncer según su fase de desarrollo

Los ensayos clínicos por su parte no hay un notable número de estos lo que indica que el desarrollo de kits de terapias y fármacos recién comienzan, con un incremento de publicaciones en los últimos 5 años.



Como se aprecia en la tabla y gráfica los ensayos en pruebas clínicas que arrojo el motor de búsqueda de ClinicalTrials.gov son mayormente de fase 1 y 2, lo que indica que estos estudios aún están en el proceso de su desarrollo y no han pasados a una creación de fármacos, los cuales sirvan como una terapia libre al público.

¿Hay fármacos antagonistas en el mercado?

Numerosos son los anticuerpos y fármacos en los que se está trabajando para la inmunoterapia de TIM-3 implicada en cáncer, sin embargo, estos estudios no superan la fase 2 de las pruebas clínicas, para prueba de ello, se corroboró en la plataforma de búsqueda Orange Book de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) algunos de los fármacos que se administran en los ensayos clínicos por ejemplo Sym023 (Anti-TIM-3), MBG453 (Anti-humano TIM-3) no encontrando ningún registro, con esto se concluyó que hasta el momento ninguno fármaco de ensayos clínicos ha sido aprobado y mucho menos autorizado para su venta.

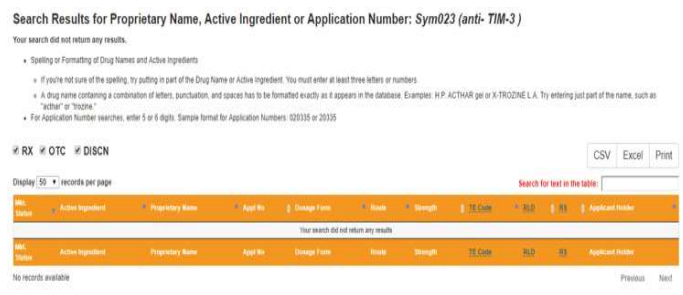


Figura 4. Captura de pantalla del resultado de la búsqueda de los fármacos en ensayos clínicos.

A pesar de todo existen prometedoras drogas como antagonistas de TIM-3 en la búsqueda de una inmunoterapia efectiva en contra de diversos tipos de cáncer, en lo que

respecta a la actualidad ningún medicamento se encuentra oficialmente en el mercado.

CONCLUSIONES

Varias propiedades de TIM-3 lo convierten en un objetivo ideal para la próxima generación de drogas inmunoterapéuticas. Los datos acumulados apoyan el concepto del bloqueo de TIM-3 puede aumentar las respuestas inmunes antitumorales mediadas por células. Constantemente se da a conocer la participación de TIM-3 en la progresión o incluso el apareamiento de diversos tipos de cáncer, lo que dará paso a una comprensión profunda de las funciones de los diferentes tipos de células que expresan TIM-3 en varios modelos de inmunoterapia es crucial para un mayor desarrollo del fármaco dirigido a TIM-3.

Con base en la gráfica y tabla 1 se puede concluir que el interés en abordar más sobre TIM-3 va en aumento desde los inicios en el año 2003, aunque es importante mencionar que sería igualmente beneficioso que los ensayos clínicos pudieran ser aprobados y avanzar a mayores fases; puesto que hasta el momento únicamente hay 24 ensayos en fase 1 y 21 ensayos en fase 2.

Aún con una gran cantidad de datos experimentales que muestran una función inmunosupresora de TIM-3 in vivo, los mecanismos exactos no se conocen bien. Para habilitar la selección efectiva de TIM-3 para la inmunoterapia de tumores, se requieren estudios enfocados más profundos. Estos estudios también brindarán información muy necesaria para el diseño racional de una terapia de combinación novedosa con otros bloqueadores de puntos de control.

Por tanto, es importante investigar no solo cómo actúa el microentorno del tumor y cómo se promueve la progresión del tumor, sino también cómo revertir este efecto y conducir a respuestas inmunitarias antitumorales más robustas mediante las técnicas farmacológicas dadas en los ensayos con las moléculas de punto de control del sistema inmune como lo es TIM-3.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Anderson, A. C., Anderson, D. E., Bregoli, L., et al (2007). Promotion of tissue inflammation by the immune receptor Tim-3 expressed on innate immune cells. *Science (New York, N.Y.)*, 318(5853), 1141–1143. <https://doi.org/10.1126/science.1148536>
- Clayton, K. L., Haaland, M. S., Douglas-Vail, M. B., et al. (2014). T cell Ig and mucin domain-containing protein 3 is recruited to the immune synapse, disrupts stable synapse formation, and associates with receptor phosphatases. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 192(2), 782–791. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302663>
- Das, M., Zhu, C., Kuchroo, V. K. (2017). Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunological Reviews*, 276(1), 97–111. <https://doi.org/10.1111/imr.12520>
- Du, W., Yang, M., Turner, A., et al. (2017). TIM-3 as a Target for Cancer Immunotherapy and Mechanisms of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030645>
- Gao, X., Zhu, Y., Li, G., et al. (2012). TIM-3 expression characterizes regulatory T cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression. *PloS One*, 7(2), e30676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030676>
- Huang, X., Bai, X., Cao, Y., et al. (2010). Lymphoma endothelium preferentially expresses Tim-3 and facilitates the progression of lymphoma by mediating immune evasion. *The Journal of Experimental Medicine*, 207(3), 505–520. <https://doi.org/10.1084/jem.20090397>
- Kuchroo, V. K., Umetsu, D. T., DeKruyff, R. H., et al. (2003). The TIM gene family: emerging roles in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology*, 3(6), 454–462. <https://doi.org/10.1038/nri1111>
- Lee, J., Su, E. W., Zhu, C., et al. (2011). Phosphotyrosine-dependent coupling of TIM-3 to T-cell receptor signaling pathways. *Molecular and Cellular Biology*, 31(19), 3963–3974. <https://doi.org/10.1128/MCB.05297-11>
- Meggyes, M., Szanto, J., Lajko, A., et al. (2018). The possible role of CD8+V α 7.2+/CD161++ T (MAIT) and CD8+V α 7.2+/CD161 lo T (MAIT-like) cells in the pathogenesis of early-onset pre-eclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*, 79(2), e12805. <https://doi.org/10.1111/aji.12805>
- Miko, E., Meggyes, M., Doba, K., et al. (2019). Immune Checkpoint Molecules in Reproductive Immunology. *Frontiers in Immunology*, 10, 846. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00846>
- Monney, L., Sabatos, C. A., Gaglia, J. L., et al. (2002). Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature*, 415(6871), 536–541. <https://doi.org/10.1038/415536a>
- Rangachari, M., Zhu, C., Sakuishi, K., et al. (2012). Bat3 promotes T cell responses and autoimmunity by repressing Tim-3-mediated cell death and exhaustion. *Nature Medicine*, 18(9), 1394–1400. <https://doi.org/10.1038/nm.2871>
- Sabatos, C. A., Chakravarti, S., Cha, E., et al. (2003). Interaction of Tim-3 and Tim-3 ligand regulates T helper type 1 responses and induction of peripheral tolerance. *Nature Immunology*, 4(11), 1102–1110. <https://doi.org/10.1038/ni988>
- Son, C.-H., Bae, J.-H., Shin, D.-Y., et al. (2014). CTLA-4 Blockade Enhances Antitumor Immunity of Intratumoral Injection of Immature Dendritic Cells into Irradiated Tumor in a Mouse Colon Cancer Model. *Journal of Immunotherapy*, 37(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000007>
- Tang, D., Lotze, M. T. (2012). Tumor immunity times out: TIM-3 and HMGB1. *Nature Immunology*, 13(9), 808–810. <https://doi.org/10.1038/ni.2396>
- Yoneda, A., Jinushi, M. (2013). T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3 as an emerging target for immunotherapy in cancer management. *ImmunoTargets*

- and Therapy, 2, 135–141.
<https://doi.org/10.2147/ITT.S38296>
- Zhang, P., Wang, Y., Liu, X.-R., et al. (2018). Downregulated Tim-3 expression is responsible for the incidence and development of colorectal cancer. *Oncology Letters*, 16(1), 1059–1066. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8697>
- Zhao, J., Lei, Z., Liu, Y., et al. (2009). Human pregnancy up-regulates Tim-3 in innate immune cells for systemic immunity. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 182(10), 6618–6624. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803876>
- Zheng, Y., Li, Y., Lian, J., et al. (2019). TNF- α -induced Tim-3 expression marks the dysfunction of infiltrating natural killer cells in human esophageal cancer. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1917-0>
- Zhu, C., Anderson, A. C., Schubart, A., et al. (2005). The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nature Immunology*, 6(12), 1245–1252. <https://doi.org/10.1038/ni1271>