

Agonistas Toll-Like en el tratamiento del cáncer

Dr. José Uberos Fernández

Profesor Titular de Universidad acreditado.

Universidad de Granada

Última revisión: 20 de Noviembre de 2012

Los receptores Toll-like (TLRs) (1) son el patrón de reconocimiento de receptores mejor conocido por su capacidad de activar el sistema de inmunidad innata en respuesta a componentes microbianos fijos como son los lipopolisacáridos o la doble cadena de RNA. Las evidencias acumuladas indican que la función de los TLRs no se limita sólo al reconocimiento de patógenos. Los TLRs participan en la regeneración de tejidos y en la respuesta inmune adaptativa contra el cáncer. En particular la señalización TLR se requiere para un procesamiento eficiente y reconocimiento de antígenos asociados al tumor por las células dendríticas. Por ello los TLRs constituyen blancos terapéuticos óptimos para la activación e intensificación de la respuesta inmune antitumoral. En línea con esta observación, la toxina de Coley (un lisado de células muertas de *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens*) y la BCG (Bacilo de Calmette-Guerin) se ha asociado con consistentes respuestas anticancerosas al potenciar la señalización TLR2 y TLR4. A día de hoy, además de la BCG, un agonista de los receptores TLR (imiquimod) se ha aprobado por la FDA como uso terapéutico en los pacientes con cáncer.

El gen Toll se describió por primera vez en 1985 como un controlador de la polaridad dorsoventral en el embrión de *Drosophila melanogaster*. En 1996 Jules Hoffmann describe el papel de Toll en la respuesta de *Drosophila melanogaster* a la infección fúngica, estos descubrimientos le abren la puerta del Nobel que se le otorga en 2011 conjuntamente con Bruce Beutler. En 1991, Gay y Keyth describen la homología entre las colas intracelulares de Toll y los receptores humanos de la interleukina 1 (IL1). En 1997 otro miembro de los receptores Toll Like, el TLR4 demuestra controlar la expresión de genes relacionados con la inmunidad innata. Un año más tarde se demuestra que TLR2 y TLR4 median la activación de la inmunidad innata en respuesta a los lipopolisacáridos de las bacterias. Hasta esa fecha 13 diferentes TLR ya habían sido caracterizados, 10 de ellos en humanos, y miembros de la familia de los receptores TLR se identifican en especies evolutivamente muy alejadas de los mamíferos.

Los receptores Toll-Like son proteínas de membrana que carecen de actividad enzimática pero que pueden reconocer y unirse con patrones moleculares asociados a microbios (MAMP) como lipopolisacáridos y otros componentes de la pared bacteriana o la doble cadena RNA de algunos virus. Los TLR operan como homómeros o heterodímeros por fuera de la membrana celular; los TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 y TLR10 se unen a MAMP proteolipídico de las bacterias, TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 detectan ácidos nucleicos de las bacterias. El TLR10 se localiza junto con el TLR2 en los fagosomas y posee afinidad por los lipopeptidos acilados. El TLR11 a TLR13 no se codifican en el genoma humano. En el ratón se expresan en el sistema nervioso central y parecen activarse en respuesta a la cisticercosis. El TLR11 se expresa en el retículo endoplásmico y reconoce una proteína expresada por *Toxoplasma gondii*. Los ligandos específicos para TLR12 permanecen desconocidos.

Los TLR2 y TLR4 son capaces además de reconocer patrones moleculares asociados con lesión. Esos productos, proteínas relacionadas con shock caliente (HSP60 y HSP70), proteínas no histonas unidas a la cromatina (HMGB1), ácido úrico, proteína A del surfactante son producidas en mayor o menor proporción por las células cancerosas. Su unión a los receptores de reconocimiento de patrones moleculares en la superficie de las células dendríticas estimula una respuesta inmune tumor específica. En este contexto TLR4 se une tanto a HSP70 y HMGB1 aumentando el procesamiento de estos antígenos tumorales por las células dendríticas y su presentación a las células T. En línea con esta observación los polimorfismos de TLR4 o

su pérdida de función influye negativamente en la respuesta terapéutica de los pacientes con cáncer de mama a la radioterapia o a las antraciclinas.

El monofosforil lípido A, un derivado lipopolisacárido de *Salmonella Minnesota* es un potente agonista del eje de señalización TLR4-TICAM1 que ha sido aprobado por la FDA para uso en humanos como adyuvante de la vacuna Cervarix.

Tanto el TLR2 como TLR4 son predominantemente expresados en la superficie de los monocitos, macrófagos y células dendríticas. Con la ayuda del CD36 homodimérico, el TLR2 reconoce productos de las bacterias Gram positivas, incluyendo el ácido lipoteicoico. El TLR2 puede formar heterodímeros con TLR1 o TLR6 y adquirir la capacidad de unirse a lipopeptidos triacilados. Contrariamente al TLR2 el TLR4 reconoce componentes de las bacterias Gram negativas, principalmente el ácido micólico y peptidoglicanos.

En la década de 1960, se especuló con las propiedades anticancerosas de los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, que como ya se ha descrito son el ligando natural de los TLR2 y TLR4. Algunos de esos estudios llegaron a establecer que bajas dosis de LPS junto con la administración de antiinflamatorios no esteroideos eran seguras y determinaban un aumento de los niveles circulantes de FNT α e IL-1.

El CRX-527, una forma hidrosoluble difosforilada y triacilada de lípido A, purificada de *E. coli*, actúa como un agonista de los TLR2 y TLR4, exacerbando la eficacia de la ciclofosfamida frente al melanoma B16 del ratón y ejerciendo un efecto radiosensibilizador in vivo.

TLR3 es un TLR endosómico primariamente expresado en las células B, células dendríticas mieloides y células epiteliales y endoteliales. A un pH ácido, como el que existe en el interior del endosoma, El TLR3 se une a moléculas de RNA de doble cadena. TLR7 y TLR8 se expresan en la membrana endosómica de monocitos y macrófagos, células dendríticas plasmocitoides y mastocitos del epitelio bronquial. TLR7 y TLR8 se unen al RNA de cadena simple con alto contenido en uridina y guanosina que revela un origen viral. La estimulación de TLR7 se ha asociado con la inducción de tolerancia. Resiquimod posee un potente efecto inmunoestimulador tanto in vitro como in vivo como agonista TLR7/TLR8. El TLR9 se localiza en el compartimiento endosómico de linfocitos B, monocitos, macrófagos y células dendríticas plasmocitoides. El principal ligando de TLR9 es el DNA viral o bacteriano que se diferencia del DNA de mamífero por su alto contenido en CpG dinucleótido no metilado.

Gran cantidad de datos preclínicos y clínicos demuestran que los TLRs agonistas ejercen un potente efecto inmunoestimulador in vivo. El desarrollo de muchos de estos agonistas TLR, se ha frenado tras la observación de ausencia de eficacia en ensayos clínicos Fase III.

Dr. José Uberos Fernández
Hospital clínico San Cecilio, Granada

REFERENCIAS

- (1) Galluzzi L, Vacchelli E, Eggermont A, Fridman WH, Galon J, Sautes-Fridman C, et al. Trial Watch: Experimental Toll-like receptor agonists for cancer therapy. *Oncoimmunology* 2012 Aug 1;1(5):699-716.

