

Una innovadora terapia contra el cáncer muestra potencial para controlar una infección fúngica

La aplicación de células CAR-T programadas para “reconocer” *Cryptococcus* spp. fue eficiente en el control de la propagación *in vitro* y en ratones

AGENCIA FAPESP/DICYT – Una terapia celular innovadora que ha venido aplicándose en el tratamiento contra el cáncer se ha mostrado prometedora en el control de infecciones causadas por hongos. Y un estudio **publicado** en la revista científica *Cytotherapy* apuntó que el uso de células CAR-T (las siglas en inglés de receptor de antígeno quimérico) programadas para “reconocer” hongos *Cryptococcus* spp. fue eficiente en el control de la propagación de esos microorganismos *in vitro* y en ratones.

El *Cryptococcus gattii* y el *Cryptococcus neoformans* –presentes en suelos con materia orgánica muerta y hallados en sitios contaminados con excrementos de aves, fundamentalmente palomas– provocan micosis sistémicas en el organismo humano. Pueden afectar a los pulmones y al sistema nervioso central. Por eso, los síntomas varían de acuerdo con el lugar donde se han alojado, y pueden causar desde una infección pulmonar hasta una meningitis o una meningoencefalitis. La transmisión se concreta a través de la inhalación de los hongos. Dependiendo de la gravedad, llevan a la muerte.

Alrededor de un millón de casos de infección por *Cryptococcus* se registran anualmente en el mundo, de acuerdo con **datos** del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, en inglés). El índice de mortalidad varía entre el 20% y el 70%. También de acuerdo con la agencia del Departamento de Salud estadounidense, se notifican 220 mil casos de meningitis criptocócica por año, que afectan fundamentalmente a pacientes con sida, el síndrome provocado por el VIH.

Para escapar del sistema de defensa del hospedante, el *Cryptococcus* se reviste con una cápsula a base de hidratos de carbono (polisacáridos), compuesta mayoritariamente por glucuronoxilomanano (GXM), considerada como el principal factor de virulencia del hongo. En el organismo humano, las células de defensa T CD4+ y T CD8+ tienen dificultades para reconocer al *Cryptococcus* y combatir su proliferación. En el estudio, el grupo diseñó un CAR orientado hacia la GXM con el objetivo de hacer que las células reconociesen directamente al hongo y actuasen para contener su crecimiento.

“Estos hallazgos revelan que las células GXMR-CAR-T se reorientan para reconocer al *Cryptococcus neoformans*. Los estudios futuros se enfocarán en la determinación de los mecanismos implicados en la eficacia terapéutica de estas células en un modelo animal de criptococosis [tal el nombre de la infección]”, concluyen los investigadores en el artículo.

El investigador brasileño Thiago Aparecido da Silva, de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo (FMRP-USP), quien es el primer autor del artículo publicado en *Cytotherapy*, explica que la infusión de células GXMR-CAR-T no solo contuvo el crecimiento del hongo sino que también redujo las denominadas células gigantes, levaduras con un diámetro mayor (de más de 45 micrones) presentes durante la infección causada por *Cryptococcus*, que aumentan su virulencia. Da Silva es investigador del Departamento de Biología Celular, Molecular y Bioagentes Patogénicos (Biocel) de la FMRP-USP, y cuenta con el apoyo de la FAPESP mediante una Beca Posdoctoral y una Beca de Pasantía de Investigación en el Exterior (BEPE).

“Esta reducción de las levaduras gigantes indica un buen pronóstico para nuevos tratamientos de la criptococosis. Las células CAR-T pueden aplicarse a otras infecciones fúngicas y asociadas con una terapia tradicional, disminuyendo así los actuales efectos colaterales de esos medicamentos. Con células CAR-T es posible generar una memoria inmunológica en el paciente frente a las infecciones fúngicas invasivas, que puede actuar como un protector en casos de reinfección”, explica el investigador.

Ahora, con el apoyo de la Fundación de Apoyo a la Investigación Científica del Estado de São Paulo - FAPESP en el marco de una Ayuda de Investigación en la modalidad **Joven Investigador**, el científico se aboca a optimizar la respuesta protectora de las células CAR-T, enfocándose también en los hongos *Candida albicans* e *Histoplasma capsulatum*.

La muerte directa de los hongos

El grupo de investigadores del MD Anderson Cancer Center, en Texas, Estados Unidos, que colabora con Da Silva, fue el primero que exploró la muerte directa de hongos mediante la reorientación de células T CD8+ a través de un receptor de antígeno quimérico (CAR) proyectado para llegar a un hidrato de carbono presente en las paredes celulares del hongo *Aspergillus fumigatus*.

El interés en el uso de células CAR-T para el tratamiento de enfermedades como el cáncer ha venido aumentando durante los últimos años en distintos países. En la mayoría de los estudios con esta técnica, los investigadores utilizaron el receptor de CD19 como blanco para contener la multiplicación anormal (neoplasia) de células B, que puede traer aparejadas graves consecuencias para el organismo. Desde 2017, la agencia estadounidense Food and Drug Administration avala la aplicación de terapias de células CAR-T, fundamentalmente en el tratamiento de leucemias y de linfomas.

En Brasil, otro grupo de investigadores del Centro de Terapia Celular (CTC) de la USP en Ribeirão Preto, un Centro de Investigación, Innovación y Difusión (CEPID) que cuenta con el apoyo de la FAPESP, testeó por primera vez en el año 2019 la aplicación de este tratamiento innovador contra el cáncer con células reprogramadas del propio paciente.

Se aplicó esta técnica para tratar un caso avanzado de linfoma difuso de células B, un tipo de linfoma no Hodgkin, un cáncer que afecta al sistema linfático. En febrero de 2020, el CDC presentó un libro con información práctica para orientar la producción de células CAR-T.

Para reconocer el blanco

En el caso de la investigación desarrollada por el grupo del cual Da Silva forma parte, los autores plantearon la hipótesis de que las células GXMR-CAR-T exhibirían actividad citotóxica contra hongos que expresan al glucuronoxilomanano en las paredes celulares. En este estudio se demostró que las células T humanas modificadas para expresar GXMR-CAR se unieron al hidrato de carbono GXM en solución e interactuaron con la levadura de *Cryptococcus neoformans*.

“Lo más crítico en la construcción de un CAR es la parte de reconocimiento del blanco, cuando utilizamos anticuerpos monoclonales que interactúan con el *Cryptococcus*. Utilizamos la secuencia de ADN que codifica la fracción del anticuerpo que reconoce al hongo y la ponemos junto a la secuencia de ADN codificadora de los otros fragmentos del CAR”, explica Da Silva.