

Del laboratorio a la Defensa Celular: Activación de DCs contra el VPH

Introducción

El cáncer cervicouterino, estrechamente relacionado con el virus del papiloma humano (VPH) sigue siendo una de las principales causas de mortalidad por cáncer en mujeres a nivel mundial. Sin embargo, la tasa de detección en los genotipos 16 y 18 son del 73.8% y 16.4% en el suroeste de China, respectivamente. Aunque los tratamientos convencionales pueden ser eficaces en etapas tempranas, su efectividad disminuye en fases avanzadas, lo que impulsa la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas, como la inmunoterapia.

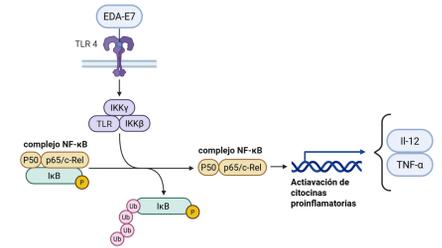
Las células dendríticas (DCs), fundamentales en la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa, desempeñan un papel clave en la vigilancia contra células infectadas por virus y células tumorales. Sin embargo, el VPH ha desarrollado mecanismos de evasión inmunológica, principalmente a través de sus oncoproteínas E6 y E7, que alteran diversas vías de señalización celular (como Wnt/ β -catenina, PI3K/Akt, NF- κ B y JAK/STAT), favoreciendo la progresión tumoral y debilitando la actividad de las DCs.

En este contexto, se ha desarrollado EDA-E7, una proteína de fusión terapéutica que combina el dominio extra A (EDA) de la fibronectina humana, capaz de unirse al receptor TLR4 y activar células dendríticas con la oncoproteína E7 de los genotipos 16 y 18 del VPH. Esta construcción permite potenciar la respuesta inmunitaria por medio de DCs y linfocitos TCD8 citotóxicos.

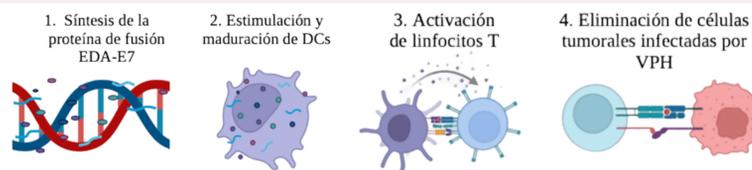
Estudios preclínicos han demostrado que EDA-E7 induce eficazmente la maduración de DCs, activa linfocitos T citotóxicos específicos y promueve una reducción significativa del crecimiento tumoral, posicionándola como una prometedora herramienta inmunoterapéutica contra el cáncer cervicouterino asociado al VPH.

Objetivo

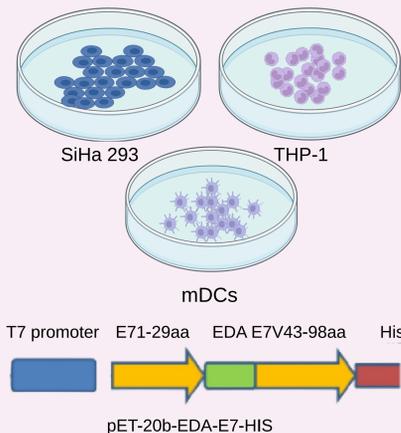
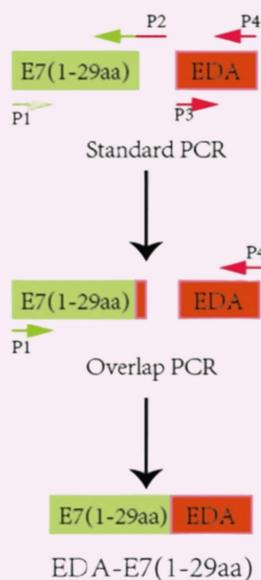
Evaluar el efecto inmunoestimulador de la proteína de fusión EDA-E7 en la maduración de células dendríticas humanas y su capacidad para activar linfocitos T citotóxicos específicos contra el VPH in vitro.



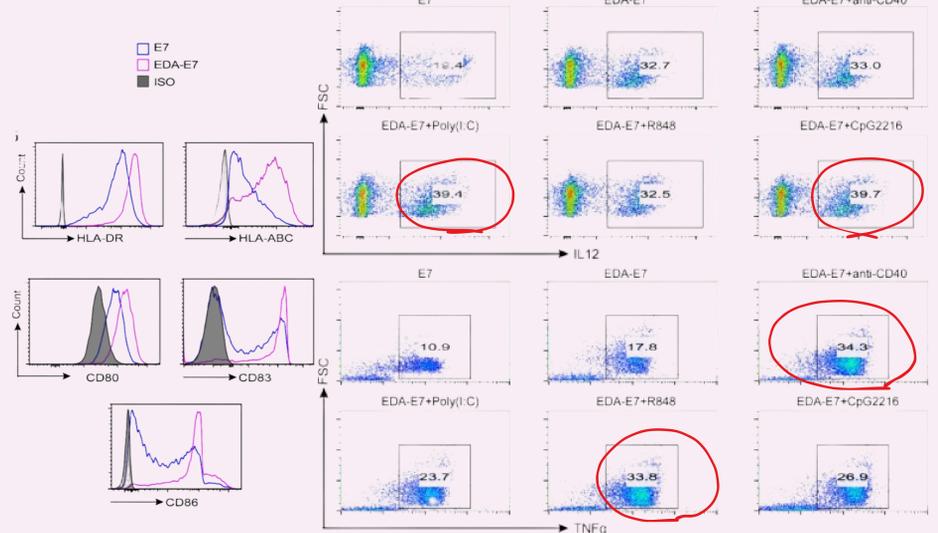
Desarrollo



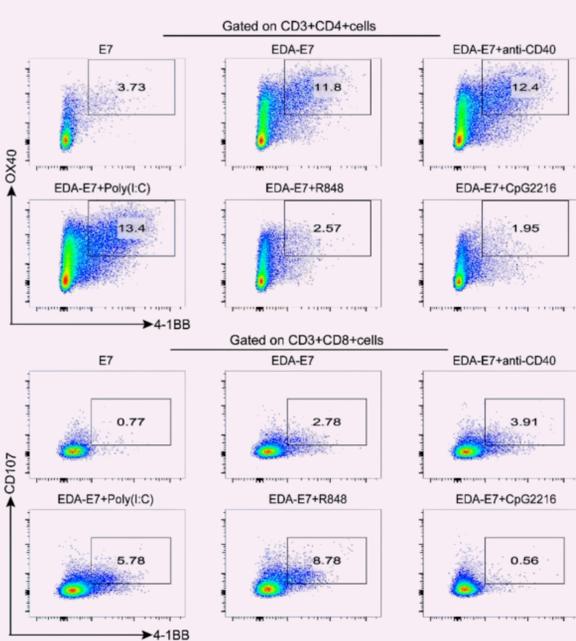
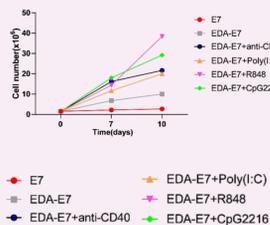
1. Fusionaron EDA con E7. Obtuvieron líneas celulares SiHa 293 (carcinoma de cérvix) y THP-1 (monocitos de un paciente con leucemia mielocítica). Cultivaron células dendríticas (DC), provenientes de donadores sanos, y se maduraron con EDA-E7 + activadores de TLR. Con los linfocitos T, utilizaron un kit de aislamiento y los cultivaron sin suero linfocitario, para su activación. Los ensayos clínicos se realizaron utilizando como control E7 sola.



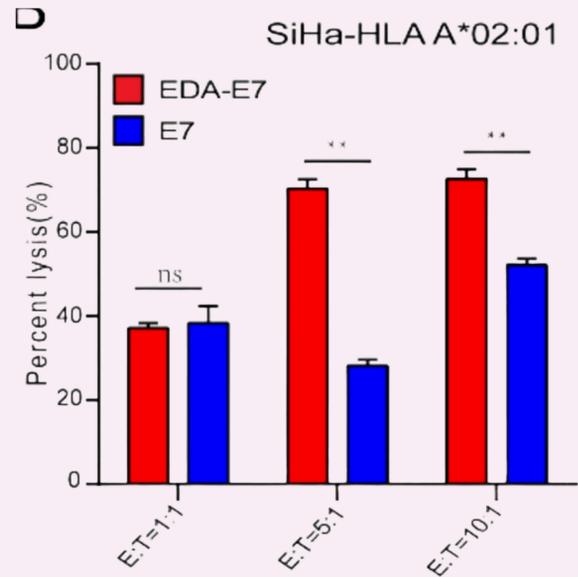
2. Por citometría, observaron qué cantidad de DCs y en qué concentración de EDA-E7 expresaron tanto moléculas de HLA como moléculas de coestimulación y la producción de citocinas.



3. Observaron la activación de linfocitos, de acuerdo con el adyuvante, resultando una mayor proliferación en presencia de R848. Además, el número de células clonales de LT CD8+ fue más alto que el de LT CD4+. Así como también, evaluaron la expresión de moléculas que tienen que ver con la activación de los mismos.



4. Finalmente, observaron que en las líneas celulares que expresaban EDA-E7, hubo una mayor lisis de células cancerosas en comparación con la que solo expresaba E7, comprobando así su efectividad al activar DC.



Conclusiones

La proteína de fusión EDA-E7 representa una estrategia inmunoterapéutica prometedora contra el cáncer cervicouterino asociado al VPH. En ensayo in vitro promovió la maduración de DCs, aumentando la expresión de marcadores coestimuladores y la producción de citocinas proinflamatorias. Estas células dendríticas maduras fueron capaces de activar linfocitos T citotóxicos específicos contra la oncoproteína E7 del VPH16, logrando la eliminación dirigida de células tumorales infectadas, lo que se reafirmó con los resultados de la vacuna terapéutica bivalente EDA-E7, que combina la oncoproteína E7 del VPH16/18 con el dominio extra A de la fibronectina humana, indujo una respuesta inmune robusta y específica en modelos murinos, reduciendo significativamente el tamaño tumoral.

Referencias

- Feng Y, Valinluck Lao M, Rodríguez-Ruiz ME, Lavin JL, Foulds KE, Gatti-Mays ME, et al. Human EDA-E7-activated dendritic cells induce cytotoxic T cell immune responses against HPV-expressing cervical cancer in a human in vitro setting. *Vaccines (Basel)*. 2023 Apr 28;11(5):844. doi:10.3390/vaccines11050844.
- Peng Q, Wang L, Zuo L, Gao S, Jiang X, Han Y, Lin J, Peng M, Wu N, Tang Y, Tian H, Zhou Y, Liao Q. HPV E6/E7: insights into their regulatory role and mechanism in signaling pathways in HPV-associated tumor. *Cancer Gene Ther*. 2024;31(1):9-17. doi:10.1038/s41417-023-00682-3.
- Arribillaga L, Echeverría I, Belsue V, Gomez T, Lozano T, Casares N, Villanueva L, Domingos-Pereira S, Romero PJ, Nardelli-Haeffiger D, Hervás-Stubbis S, Sarobe P, Rodríguez MJ, Carrascosa JL, Zürcher T, Lasarte JJ. Bivalent therapeutic vaccine against HPV16/18 genotypes consisting of a fusion protein between the extra domain A from human fibronectin and HPV16/18 E7 viral antigens. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000704. doi:10.1136/jitc-2020-000704.