

## Las células asesinas naturales predicen la respuesta al tratamiento de las pacientes con el cáncer de mama más agresivo

- **Investigadores del Hospital del Mar y del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) han liderado un estudio que certifica la importancia de la presencia de un tipo concreto de linfocito en el éxito de los tratamientos antitumorales en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo**
- **Es la primera vez que se puede verificar con muestras de pacientes el papel de estas células del sistema inmunitario en la respuesta al tratamiento. También se ha determinado el papel de las moléculas HLA en la obtención de buenos resultados**
- **Este trabajo abre la puerta a estudiar nuevas vías para reforzar los tratamientos existentes y los que están en fase de ensayo, como la posibilidad de realizar un trasplante de células NK de pacientes sanos a pacientes con cáncer. El estudio lo publica la revista *Clinical Cancer Research***

**Barcelona, 22 de febrero de 2019.** – Las pacientes con uno de los tipos de cáncer de mama más agresivo, el **HER2 positivo**, tienen más opciones de obtener una respuesta completa al tratamiento si los tumores presentan niveles altos de un tipo concreto de linfocito, las llamadas células asesinas naturales, en inglés **Natural Killer cells** (NK). Es la primera vez que se evidencia esta relación en los tumores de pacientes con cáncer de mama, en un paso de gran importancia para encontrar marcadores que indiquen el nivel de respuesta de las pacientes a los medicamentos que se utilizan. A la vez, este descubrimiento, que publica la revista *Clinical Cancer Research*, indica nuevas formas de reforzar la capacidad de los tratamientos existentes y de aquellos en fase de ensayo para acabar con los tumores, y abre la puerta a estudiar la posibilidad de trasplantar este tipo de célula en combinación con anticuerpos monoclonales.

El estudio lo han liderado investigadores del Hospital del Mar, del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) y de la Universidad Pompeu Fabra, con la colaboración de profesionales de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid y del Hospital Clínico de Valencia, así como del Institut de Recerca en Biomedicina (IRB) de Barcelona. En él, se han utilizado muestras de más de un centenar de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

### La importancia de los niveles de las células NK en el tumor

Los resultados del estudio han permitido a los investigadores concluir que aquellas pacientes que presentaban niveles altos de células NK en el tumor, que habían sido tratadas antes de la cirugía con anticuerpos monoclonales contra HER2, tenían más posibilidades de lograr una respuesta completa de la enfermedad al tratamiento. Por contra, en los casos con niveles bajos de NK, raramente se lograba una remisión completa. Esta relación entre linfocitos NK y respuesta al tratamiento indica la posible participación del sistema inmunitario en la acción antitumoral de estos fármacos. **"El anticuerpo monoclonal hace de puente entre la célula tumoral HER2 positiva y la célula NK, que, a través de esta unión, perfora las células tumorales y introduce material citotóxico que la destruye"**, explica el Dr. Joan Albanell, jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital del Mar, investigador CIBERONC y director del Programa de investigación en cáncer del IMIM, último firmante del estudio conjuntamente con el Dr. Miguel López-Botet, jefe del Servicio de Inmunología del Hospital del Mar y coordinador del Grupo de investigación en Inmunidad e Infección del IMIM, ambos catedráticos de la Universidad Pompeu Fabra.

En este sentido, **"lo que hemos evidenciado es que hay una asociación entre la presencia de linfocitos NK y la eliminación completa de los tumores durante el tratamiento con anticuerpo terapéuticos específicos de HER2. Hay tumores en los que no se detectan**

**linfocitos NK y, en estos casos, las respuestas al tratamiento son parciales o inexistentes**”, destaca la Dra. Aura Muntasell, primera firmante del estudio e investigadora del Grupo de investigación en Inmunidad e Infección del IMIM. Hasta ahora, solo había evidencia de esta interacción en ensayos *in vitro* y en modelos experimentales preclínicos. Para llegar a esta conclusión, los investigadores han desarrollado una técnica que les ha permitido visualizar y cuantificar el número de células NK en los tumores.

### Nuevas vías de investigación

Ahora, los investigadores trabajan para validar el valor predictivo de las células NK en muestras de pacientes con cáncer de mama, tratadas con terapias contra HER2 en ensayos clínicos. Las vías de investigación se centran en reforzar la acción de los tratamientos antitumorales en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo o bien por nuevos anticuerpos monoclonales con capacidad para ‘reclutar’ este tipo de células para atacar al tumor. También estudian la posibilidad de realizar un trasplante de células NK de pacientes sanos a pacientes con cáncer o realizar terapia celular con estos linfocitos para obtener una mejor respuesta. **“Desde el punto de vista inmunológico, este estudio nos indica, de forma indirecta, que las células NK pueden tener un papel activo en el efecto antitumoral del tratamiento y, por tanto, anima a seguir invirtiendo esfuerzos para buscar estrategias que hagan llegar más células NK al tumor y potencien su actividad con el objetivo de incrementar la eficacia clínica de los tratamientos con anticuerpos anti-HER2”**, apunta la Dra. Muntasell.

**“Estamos diseñando un ensayo clínico para probar la viabilidad del trasplante de células NK en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en combinación con anticuerpos monoclonales. Este ensayo clínico es el resultado de años de investigación colaborativa liderada por el Dr. Ignacio Melero, del Centro de Investigación Médica Avanzada (CIMA), hecha en colaboración con investigadores del VHIO y del Hospital Puerta de Hierro de Madrid, con financiación de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)”** explica el Dr. Albanell.

### El papel de las moléculas HLA clase I

Otro aspecto descrito en el trabajo es la relación entre el nivel de expresión de las **moléculas HLA** de clase I en las células tumorales (moléculas que se expresan en la superficie del tumor y que son únicas en cada individuo), y el riesgo de recaída. Estas moléculas, permiten que otros linfocitos del sistema inmunitario (linfocitos T) reconozcan a los tumores y participen en su eliminación. Algunos tumores silencian total o parcialmente la expresión de las moléculas HLA de clase I para evitar el reconocimiento por los linfocitos T. El estudio indicaría que los tumores que han silenciado la expresión de HLA de clase I presentan un riesgo más alto de recaída a largo plazo. Como explica el Dr. Albanell, **“la combinación de la expresión de HLA clase I y de células NK puede mejorar la capacidad de prever recaídas a largo plazo y nuevas maneras de enfocar el tratamiento”**.

### El cáncer de mama HER2 positivo

Cada año se diagnostican cerca de 28.000 casos de cáncer de mama en el Estado (según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)), de los cuales, 4.600 en Cataluña (según datos del Departament de Salut). De estos, entre un 15% y un 20% son del tipo HER2 positivo. Este subtipo se caracteriza por la presencia del oncogén HER2 en las células tumorales, asociado a un curso clínico agresivo. Gracias al desarrollo de tratamientos específicos, se ha revertido este mal pronóstico en todas las fases de la enfermedad. Quedan, a pesar de ello, retos importantes relacionados con la mejora de la personalización del tratamiento, conocer mecanismos de resistencia *de novo* y adquirida, y desarrollar nuevas estrategias para seguir avanzando hacia la curación.

### Artículo de referencia

NK cell infiltrates and HLA class I expression in primary HER2+ breast cancer predict and uncouple pathological response and disease-free survival.

Aura Muntasell, Federico Rojo, Sonia Servitja, Carlota Rubio-Perez, Mariona Cabo, David



### *Nota de premsa*

Tamborero, Marcel Costa-Garcia, Maria Martinez-Garcia, Silvia Menéndez, Ivonne Vazquez, Ana Lluch, Abel Gonzalez-Perez, Ana Rovira, Miguel Lopez-Botet and Joan Albanell. [Clin Cancer Res](#) December 6 2018 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2365

### **Més informació**

Departamento de Comunicación del Hospital del Mar. Tel. 932483537.  
[dcollantes@hospitaldelmar.cat](mailto:dcollantes@hospitaldelmar.cat) / [comunicacio@hospitaldelmar.cat](mailto:comunicacio@hospitaldelmar.cat)