

## **Incrementan radicalmente la eficacia de la inmunoterapia en cáncer de mama**

- *Investigadores del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas y del Hospital del Mar han transformado tumores resistentes a la inmunoterapia en tumores vulnerables a este tratamiento, y han conseguido curaciones en modelos animales, mediante una innovadora estrategia terapéutica en cáncer de mama triple negativo, el subtipo más agresivo*
- *Los investigadores han descubierto el papel esencial de un nuevo factor, LCOR, para que la célula cancerosa presente los antígenos tumorales en la superficie celular. Estos antígenos permiten al sistema inmunitario reconocer al tumor, un paso imprescindible para que el tratamiento con inmunoterapia funcione*
- *En cambio, han demostrado que las células madre cancerosas tienen niveles muy bajos de LCOR, hecho que las convierte en invisibles al sistema inmunitario y, por lo tanto, resistentes al tratamiento*
- *El trabajo ahora publicado ha utilizado un innovador sistema experimental de ARN mensajero, similar a la tecnología utilizada por las vacunas contra la COVID-19, para producir LCOR en las células tumorales. De esta manera, las células tumorales resistentes de cáncer triple negativo se hacen visibles y sensibles al sistema inmunitario. Esta aproximación se está investigando también en otros subtipos de cáncer de mama*
- *En la actualidad, la utilización clínica de la inmunoterapia en el cáncer de mama está limitada al subtipo triple negativo, con resultados positivos, pero lejos del nivel de éxito logrado en otros tumores. Ahora esta publicación establece una nueva vía de desarrollo de estrategias terapéuticas para restaurar LCOR en células resistentes a la inmunoterapia que se puede aplicar en ensayos clínicos, y mejorar así de manera muy significativa la eficacia de la inmunoterapia*

**Barcelona, 17 de marzo de 2022.** – Un estudio publicado por la revista *Nature Cancer*, realizado en el Programa de Cáncer del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM-Hospital del Mar) por el Laboratorio de Células Madre Cancerosas y Dinámicas de Metástasis, liderado por el Dr. Toni Celià-Terrassa, y el Laboratorio de Terapia Molecular del Cáncer, coordinado por el Dr. Joan Albanell, con participación de centros internacionales, ha descubierto un abordaje que puede **incrementar radicalmente el éxito de la inmunoterapia** en uno de los tipos de cáncer de mama más agresivos, el **cáncer de mama triple negativo**. Este subtipo, a pesar de que representa solo un 15% de los casos, es uno de los de progresión más rápida y afecta a pacientes más jóvenes. En este trabajo, los investigadores han descubierto que las células madre tumorales son la causa principal de la resistencia a la inmunoterapia en este subtipo de cáncer de mama. La razón es que estas células son invisibles al sistema inmunitario, y esto hace que la inmunoterapia no funcione. Además, el estudio ofrece una solución muy prometedora a esta situación utilizando un nuevo abordaje terapéutico en modelos preclínicos para hacer que las **células madre cancerosas** se vuelvan visibles para el sistema inmunitario y este pueda eliminar el tumor.

Esta subpoblación de células más agresivas puede representar entre el 5 y el 50% de toda la población tumoral en el cáncer de mama triple negativo. Tienen niveles bajos del **factor LCOR**, que juega un papel clave, no previamente conocido, para que las células presenten en su superficie los antígenos, moléculas que permiten al sistema inmunitario diferenciar a las células normales de las tumorales y atacar a estas últimas. Por lo tanto, en el caso de las células madre

tumorales, la baja presencia de este factor LCOR hace que resulten invisibles a las defensas del cuerpo. Esto tiene como consecuencia que estas células son resistentes a la inmunoterapia en cáncer de mama, que en la práctica clínica actual presenta una tasa de éxito relativamente baja.

### **Un mecanismo que provoca resistencia al tratamiento**

Esta habilidad de las células madre tumorales de permanecer invisibles ante el sistema inmunitario le permite sobrevivir al tratamiento con inmunoterapia. Como explica el Dr. Toni Celià-Terrassa, ***"hemos comprobado cómo, a pesar del tratamiento con inmunoterapia, estas células sobreviven y tienen la capacidad de generar resistencias, un hecho vinculado con su capacidad de ocultarse del sistema inmunitario, que les permite evadir la inmunoterapia"***.

Los investigadores comprobaron, con modelos animales con ratones, como esta situación se revertía cuando se activaba el gen LCOR en este tipo de células y se ponía en marcha la maquinaria para ser detectadas por el sistema inmunitario. ***"Se trata de reconfigurar el tumor para hacerlo totalmente visible y, por lo tanto, sensible a la inmunoterapia, pasando de la invisibilidad a la visibilidad"***, apunta Iván Pérez-Núñez, investigador predoctoral del Laboratorio de Células Madre Cancerosas y Dinámicas de Metástasis y primer firmante del trabajo. Los investigadores pudieron comprobar cómo, combinando esta aproximación con la inmunoterapia, la tasa de respuesta al tratamiento era total y se eliminaban todos los tumores, curando a los ratones a largo plazo. Este hecho permite evitar la reaparición del cáncer y la generación de resistencias.

### **Estudio pionero en utilizar la terapia de ARN mensajero en cáncer e inmunoterapia**

El equipo de investigadores, inspirado por la tecnología utilizada en el diseño de las vacunas de ARN mensajero contra la COVID-19, decidió utilizar una estrategia similar para transportar e introducir en las células tumorales ARN del gen LCOR y activar su función. Se desarrollaron nanovesículas biológicas, pequeñas estructuras en forma de bolsa formadas en las células, para trasladar esta información y se comprobó que lo hacían de forma exitosa, impidiendo la invisibilidad de las células madre tumorales.

***"Lo que estamos haciendo es que el sistema inmunitario vea mejor a la célula tumoral. A diferencia de las células sanas, las células malignas tienen mucha más carga de antígenos 'extraños' reconocidos, no propios del sistema inmunitario. De esta manera, las defensas naturales del cuerpo reconocerán, atacarán y eliminarán las células malignas"***, explica el Dr. Celià-Terrassa. En este sentido, apunta que ***"hemos encontrado cómo hacer que este tipo de cáncer de mama responda a la inmunoterapia en modelos preclínicos, haciendo a estas células visibles gracias a la utilización del mecanismo que regula la presentación de antígenos, potenciando así la respuesta a la inmunoterapia y su eficiencia"***.

Esta estrategia puede ser aplicable a otros tipos de tumor de cáncer de mama y a otros tipos de tumor, a pesar de que primero habrá que realizar estudios de seguridad y ensayos clínicos en humanos. En todo caso, este abordaje abre, según el Dr. Joan Albanell, colíder del trabajo, director del Programa de Investigación en Cáncer del IMIM-Hospital del Mar y jefe del Servicio de Oncología del Hospital del Mar. ***"Lo más importante es que los resultados experimentales demuestran una sensibilización sin precedentes del cáncer de mama triple negativo a la inmunoterapia, convirtiendo tumores resistentes en tumores virtualmente curables"***, apunta el Dr. Albanell, que también es catedrático de la UPF. ***"Esto nos motiva inequívocamente a investigar estrategias terapéuticas que puedan culminar en ensayos clínicos, y a investigar si puede ser aplicable a otros tumores"***, concluye.

La utilización de LCOR en combinación con inmunoterapia ha generado ya una patente y se creará una empresa derivada para su desarrollo. ***"El proyecto dirigido por los doctores Celià-Terrassa y Albanell es un ejemplo paradigmático de la investigación en terapias inmunes que se potenciarán en un futuro próximo con la nueva División de Inmunoncología que estamos creando en el IMIM"***, explica el Dr. Joaquín Arribas, director del IMIM-Hospital del Mar y firmante del trabajo.

## *Nota de premsa*

El estudio ha sido posible gracias a una ayuda CLIP del Cancer Research Institute de los Estados Unidos, a la financiación del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). También gracias a la Asociación Española contra el Cáncer, a la Fundación Fero y a CIBERONC, centro al cual también pertenecen los dos investigadores que han liderado el trabajo.

### **Inmunoterapia en cáncer y en cáncer de mama**

La inmunoterapia es una de las terapias con más potencial para erradicar tumores y curar el cáncer. Desgraciadamente en cáncer de mama solo está aprobada en el subtipo de cáncer de mama triple negativo, con unos resultados que todavía están lejos de lo que se espera de la inmunoterapia. Hacer que la inmunoterapia funcione en cáncer de mama abriría una gran puerta terapéutica a la población que sufre ésta enfermedad, y se convertiría en una opción muy buena para los casos más avanzados y en metástasis. Hay que recordar que el cáncer de mama metastásico, a pesar de los importantes y continuos avances, todavía no tiene cura en la mayoría de pacientes.

### **Diagnóstico de precisión, inmunoterapia, medicina personalizada e investigación líder en cáncer en el Hospital del Mar**

El cáncer en el Hospital del Mar se aborda desde la utilización de las herramientas diagnósticas necesarias para conseguir un diagnóstico de precisión que hace posible planificar y ofrecer a los pacientes, opciones terapéuticas personalizadas e individualizadas según las circunstancias de cada uno de ellos. Al mismo tiempo se ha hecho una apuesta por un modelo asistencial centrado en el paciente a través de un trabajo pionero y de referencia en unidades funcionales multidisciplinarias específicas para cada tipo de tumor. Las unidades, formadas por profesionales especializados de referencia en cada cáncer, ofrecen las mejores opciones terapéuticas en un modelo de decisión compartida con el paciente. Enfermeras gestoras guían a los pacientes a lo largo del proceso diagnóstico y terapéutico. Esta asistencia de calidad se combina con una investigación líder en cáncer en el Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) y con un amplio programa de ensayos clínicos. Las líneas de investigación se orientan a avanzar en la inmunoterapia y en la biopsia líquida, en la búsqueda de biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas, y a desarrollar nuevas estrategias de cirugía y radioterapia para mejorar la eficacia y la calidad de vida de los pacientes. Esta investigación genera casi 200 artículos en revistas científicas cada año, dos de cada tres en revistas de máximo impacto. Esta asistencia e investigación de vanguardia fundamentan una docencia de excelencia en el Campus Hospital del Mar.

### **Artículo de referencia**

Pérez-Núñez I, Rozalén C, Palomeque JA, Sangrador I, Dalmau M, Comerma L, Hernández-Prat A, Casadevall D, Menendez S, Liu DD, Shen M, Berenguer J, Rius Ruiz I, Peña R, Montañés JC, Albà MM, Bonnín S, Ponomarenko J, Gomis RR, Cejalvo JM, Servitja S, Marzese DM, Morey LI, Voorwerk L, Arribas J, Bermejo B, Kok M, Puztai L, Kang Y, Albanell J, Celià-Terrassa T. LCOR mediates interferon-independent tumor immunogenicity and responsiveness to immune-checkpoint blockade in triple negative breast cancer. *Nature Cancer* (2022) <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00339-4>

### **Más información**

Servicio de Comunicación IMIM/Hospital del Mar: Marta Calsina 93 3160680 [mcalsina@imim.es](mailto:mcalsina@imim.es), David Collantes 600402785 [dcollantes@hospitaldelmar.cat](mailto:dcollantes@hospitaldelmar.cat)