

Descubren cómo un tipo de linfocito 'recluta' al sistema inmunitario para luchar contra uno de los cánceres de mama más agresivos

- *Las células asesinas naturales o Natural Killers (NK) en contacto con el tratamiento con anticuerpos que se utiliza contra el cáncer de mama HER2 positivo, segregan unos tipos concretos de citoquinas que activan la respuesta inmunitaria contra las células tumorales*
- *Los investigadores han confirmado que las pacientes con presencia de linfocitos NK en el entorno de los tumores presentan una mejor respuesta al tratamiento gracias a este hecho*
- *Esto confirma la viabilidad de utilizar las citoquinas segregadas por las células NK como marcadores de respuesta a los anticuerpos antiHER2 con un simple análisis de sangre. También reafirma diversos ensayos clínicos que utilizan estos linfocitos para reforzar el tratamiento en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico*

Barcelona, 3 de mayo de 2024. – Un tipo concreto de linfocitos, las **células asesinas naturales o Natural Killers (NK)**, conocidas por su capacidad antitumoral, también tienen capacidad, en combinación con el tratamiento contra uno de los tipos de cánceres de mama más agresivos, para **alertar al sistema inmunitario** sobre la presencia de las células cancerosas. Una capacidad que les permite reclutar a otras células inmunitarias para luchar contra el tumor. Así lo certifica un estudio publicado por la revista *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, que también ha permitido describir un **posible biomarcador** para identificar a las pacientes que tendrán una respuesta positiva al tratamiento.

El estudio ha sido liderado por las investigadoras del Grupo de investigación en Inmunidad e Infección del Instituto de investigación del Hospital del Mar, la Dra. Aura Muntasell, que también es profesora de la Universitat Autònoma de Barcelona, y la doctoranda Sara Santana. También han participado los servicios de Oncología del Hospital del Mar, dirigido por el Dr. Joan Albanell, del Hospital Clínico de Valencia, encabezado por el Dr. Juan Miguel Cejalbo, y del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, liderado por el Dr. Emilio Alba. Los servicios de Anatomía Patológica del Hospital del Mar, con la Dra. Laura Comerma, y de la Fundación Jiménez Díaz, con el Dr. Federico Rojo, han colaborado, así como el CIBER del Cáncer (CIBERONC).

Una alerta ante el tumor

Estudios anteriores del mismo grupo habían certificado el hecho que la presencia de las células *Natural Killers*, un tipo de linfocito citotóxico que puede matar a las células tumorales, en el entorno de los tumores de cáncer de mama HER2 positivo, tenía **relación con la respuesta de los pacientes** al tratamiento con anticuerpos antiHER2. Pero a pesar de esta asociación, su número era más bajo que el de otras células del sistema inmunitario, por lo que los investigadores sospechaban que también tenían una función reguladora de la respuesta de las defensas del cuerpo ante el cáncer.

Este nuevo estudio se ha centrado en aclarar este aspecto. A partir de la comparación del conjunto del ARN de biopsias de tumores de cáncer de mama HER2 positivo con presencia de células NK y sin ésta, y de modelos con ratones, el trabajo ha podido demostrar que estas células, al entrar en contacto con los anticuerpos que se utilizan contra estos tumores, segregan dos tipos de pequeñas proteínas, citoquinas, y otros factores solubles, que modifican el microambiente tumoral, hecho que facilita la llegada de otras células del sistema inmunitario, reforzando la acción del tratamiento contra el cáncer.

"Parte del efecto de los anticuerpos antiHER2 no se debe solo al efecto intrínseco sobre las células tumorales, sino que estos anticuerpos permiten, a través de las NK, poner en marcha una respuesta inmune antitumoral", explica la Dra. Muntasell. Estas conclusiones se confirmaron con el análisis de 80 muestras. Se comprobó cómo, en aquellas que presentaban niveles más altos de células *Natural Killers*, también había una mayor presencia de linfocitos con capacidad antitumoral. Es decir, tienen la capacidad de alertar al sistema inmunitario y de reclutar a otras células para atacar y eliminar a las células cancerosas.

La Dra. Muntasell explica el mecanismo implicado en este proceso, apuntando que **"el hecho que haya células NK en presencia de los anticuerpos antiHER2, hace que se encienda una respuesta inmune antitumoral. Por lo tanto, los linfocitos NK no solo tendrían una función directa antitumoral porque pueden matar células transformadas, sino que, además, disparan esta alarma que permite que otras células del sistema inmunitario lleguen hasta el tumor y puedan contribuir a eliminarlo"**. Es decir, muestran al sistema inmunitario dónde está el tumor para que lo pueda combatir.

Posible nuevo biomarcador de respuesta al tratamiento

El trabajo también analizó si sería posible detectar en sangre o suero de pacientes los factores que segregan las células asesinas naturales al entrar en contacto con el tratamiento con anticuerpos antiHER2. A través de muestras de suero de pacientes en tratamiento, confirmó su presencia en los casos de las personas que tenían una respuesta positiva. **"Esta nueva evidencia reafirma la capacidad de la terapia anti-HER2 para inducir una respuesta inmune que, de manera importante, se correlaciona con una mayor eficacia terapéutica. Esto nos tiene que servir para continuar avanzando en la mejora y la individualización del tratamiento de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo"**, apunta el Dr. Joan Albanell, jefe del Servicio de Oncología del Hospital del Mar, director del Programa de investigación en cáncer del Instituto de investigación del centro y autor del trabajo.

Estos descubrimientos validan las estrategias terapéuticas en desarrollo en estos momentos, como un ensayo clínico en marcha y liderado por el Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO), con participación del Hospital del Mar, para infundir linfocitos de un donante sano a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico en combinación con anticuerpos antiHER2. También colaboran en él la Clínica Universidad de Navarra y el Hospital Puerta de Hierro de Madrid.

Los investigadores consideran que estas conclusiones pueden ser trasladables a otros tipos de tumores, ya que el estudio **"evidencia que la actividad del linfocito NK como célula con capacidad de modificar el ambiente del tumor es extrapolable a otros tumores"**, explica la Dra. Muntasell.

Artículo de referencia

Santana-Hernández, S., Suarez-Olmos, J., Servitja, S. et al. NK cell-triggered CCL5/IFN γ -CXCL9/10 axis underlies the clinical efficacy of neoadjuvant anti-HER2 antibodies in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 43, 10 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02918-4>

Más información

Servicio de Comunicación Hospital del Mar Research Institute/Hospital del Mar: Marta Calsina 93 3160680 mcalsina@researchmar.net, David Collantes 600402785 dcollantes@hospitaldelmar.cat