

Nota de premsa

Nueva herramienta para potenciar los efectos de la inmunoterapia en cáncer

- **Se trata de la modificación genética de las células Natural Killers (NK), linfocitos que forman parte del sistema inmunitario, para que retengan su capacidad de eliminar a las células tumorales en tumores sólidos**
- **Algunos tipos de tumor secretan dos moléculas, TGF- β y Activina A, que suprimen la capacidad de las células NK de atacarlas**
- **Un equipo de investigadores del Instituto de Investigación del Hospital del Mar, de la Universitat Autònoma de Barcelona y de la Universitat Pompeu Fabra han desarrollado una nueva herramienta que permite modificar las células NK para hacerlas inmunes a esta defensa del tumor**

Barcelona, 24 de marzo de 2025. – Las **células NK** (*Natural Killers* o asesinas naturales, un tipo de linfocito que forma parte del sistema inmunitario), tienen, entre otras funciones, la capacidad de detectar y eliminar a las células cancerosas. Pero en algunos casos no pueden superar a las defensas de los tumores y éstos pueden proliferar. Ahora, un estudio publicado en *Nature Immunology*, en el cual han participado el Instituto de Investigación del Hospital del Mar, la Universitat Autònoma de Barcelona y la Universitat Pompeu Fabra, propone una **nueva aproximación** para reforzar a las células NK en su lucha contra las células tumorales.

El trabajo, que ha contado con la colaboración de investigadores del Karolinska Institutet de Suecia, de la empresa alemana Miltenyi y de la empresa holandesa Glycostem Therapeutics, se ha desarrollado en el contexto de una red europea. También ha contado con el apoyo de investigadores del Hospital Clínic-IDIBAPS, así como de investigadores del área de Cáncer del CIBER (CIBERONC), del área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas del CIBER (CIBERehd) y del área de Enfermedades Infecciosas del CIBER (CIBERinfec). Para reforzar la capacidad de los linfocitos NK de eliminar los tumores **han utilizado CRISPR/Cas9**, una herramienta de edición genética, para eliminar un gen en estas células y hacerlas resistentes a dos moléculas que producen las células tumorales.

El objetivo era comprobar si las células NK modificadas tenían capacidad para superar los efectos negativos de las **moléculas TGF- β y Activina A** en modelos preclínicos de tumores de cáncer de mama HER2 positivo y de cáncer colorrectal metastásico. La mayoría de tumores sólidos son ricos en ambas moléculas para evitar el ataque del sistema inmunitario. Los resultados, tanto *in vitro* como en modelos de ratones, demuestran que las células NK modificadas genéticamente podían llegar hasta los tumores, penetrar en ellos y destruirlos, es decir, superaban su barrera protectora. **"Cuando comparamos las células modificadas genéticamente con células que no han sido modificadas, las primeras tenían una mayor capacidad de controlar el crecimiento de los tumores in vivo, tanto por sí solas como cuando las combinamos con otros tratamientos o terapias que están en uso, como por ejemplo con los anticuerpos específicos de HER2"**, explica la Dra. Aura Muntasell, investigadora del Grupo de investigación en inmunidad e infección del Instituto de Investigación del Hospital del Mar y profesora del Departamento de Biología Celular, de Fisiología y de Inmunología de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Modificar el gen *SMAD4*

Para conseguir estos efectos, se ha anulado un gen en concreto, ***SMAD4***, involucrado en la señalización de TGF- β y Activina A. **"Para llevar a cabo la inactivación, se ha expuesto de manera transitoria a las células NK al sistema CRISPR/cas9 programado con una guía**

Nota de premsa

para que se dirija de manera específica a SMAD4, haga la edición y desaparezca", explica Marc Güell, profesor de Investigación ICREA y jefe del Lab Synbio de la Universitat Pompeu Fabra (UPF).

"Al eliminar SMAD4 hacemos a estas células resistentes a la inhibición por TGF- β pero continuamos aprovechando el resto de señalización de la molécula para que estas células adquieran una mayor capacidad de llegar a los tumores y de penetrar en ellos", añade la Dra. Muntasell. El estudio ahora publicado ha permitido demostrar la seguridad y eficiencia de este abordaje. En colaboración con otras instituciones, también se ha podido comprobar que utilizarlo sirve en otros tratamientos en desarrollo que se basan en células NK puede permitir potenciar sus efectos. ***"Esta estrategia también es aplicable a las células NK generadas mediante diferentes protocolos, incluidas aquellas que expresan receptores de antígenos quiméricos (CAR), que les permiten reconocer antígenos específicos en las células cancerosas. Además, resulta prometedora para diversas indicaciones clínicas, ya que el TGF- β suprime la respuesta inmunitaria en múltiples tipos de cáncer"***, apunta Dra. Anna Rea, primera autora del artículo sobre el trabajo desarrollado en su proyecto de tesis doctoral a la UPF.

Hasta ahora, los tratamientos basados en linfocitos NK han tenido éxito en tumores hematológicos, pero no han logrado el mismo nivel de efectividad en tumores sólidos. ***"Estas células NK genéticamente modificadas abren una gran oportunidad de tratamiento para pacientes con tumores sólidos que actualmente son resistentes a la inmunoterapia"***, explica la Dra. Clara Montagut, investigadora del Instituto de Investigación del Hospital del Mar y jefa de sección de cáncer gastrointestinal del Servicio de Oncología Médica del centro.

Precisamente, las doctoras Muntasell y Montagut lideran un proyecto que ha recibido una de las ayudas a la investigación independiente del Instituto de Salud Carlos III para desarrollar un ensayo clínico de fase I, el primero de su tipo, que pruebe la seguridad y la tolerabilidad de las células NK modificadas con CRISP/Cas9, en combinación con otros tratamientos, en pacientes con cáncer de colon y recto, refractarios al tratamiento.

Artículo de referencia

Rea, A., Santana-Hernández, S., Villanueva, J. *et al.* Enhancing human NK cell antitumor function by knocking out *SMAD4* to counteract TGF β and activin A suppression. *Nat Immunol* (2025). <https://www.nature.com/articles/s41590-025-02103-z>

Más información

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