

*Nota de premsa*

## **Nova eina per potenciar els efectes de la immunoteràpia en càncer**

- ***Es tracta de la modificació genètica de les cèl·lules Natural Killers (NK), limfòcits que formen part del sistema immunitari, perquè retinguin la seva capacitat d'eliminar les cèl·lules tumorals en tumors sòlids***
- ***Alguns tipus de tumor secreten dues molècules, TGF- $\beta$  i Activina A, que suprimeixen la capacitat de les cèl·lules NK d'atacar-los***
- ***Un equip d'investigadors de l'Institut de Recerca de l'Hospital del Mar, de la Universitat Autònoma de Barcelona i de la Universitat Pompeu Fabra han desenvolupat una nova eina que permet modificar les cèl·lules NK per fer-les immunes a aquesta defensa del tumor***

**Barcelona, 24 de març de 2025.** – Les **cèl·lules NK** (*Natural Killers* o assassines naturals, un tipus de limfòcit que forma part del sistema immunitari), tenen, entre altres funcions, la capacitat de detectar i eliminar les cèl·lules canceroses. Però en alguns casos no poden superar les defenses dels tumors i aquests poden proliferar. Ara, un estudi publicat a *Nature Immunology*, en el qual han participat l'Institut de Recerca de l'Hospital del Mar, la Universitat Autònoma de Barcelona i la Universitat Pompeu Fabra, proposa una **nova aproximació** per reforçar a les cèl·lules NK a la seva lluita contra les cèl·lules tumorals.

El treball, que ha comptat amb la col·laboració d'investigadors del Karolinska Institutet de Suècia, de l'empresa alemanya Miltenyi i de l'empresa holandesa Glycostem Therapeutics, s'ha desenvolupat en el context d'una xarxa europea. També ha comptat amb el suport d'investigadors de l'Hospital Clínic-IDIBAPS, així com d'investigadors de l'àrea de Càncer del CIBER (CIBERONC), de l'àrea de Malalties Hepàtiques i Digestives del CIBER (CIBERehd) i de l'àrea de Malalties Infeccioses del CIBER (CIBERinfec). Per reforçar la capacitat dels limfòcits NK d'eliminar els tumors **han utilitzat CRISPR/Cas9**, una eina d'edició genètica, per eliminar un gen en aquestes cèl·lules i fer-les resistents a dues molècules que produeixen les cèl·lules tumorals.

L'objectiu era comprovar si les cèl·lules NK modificades tenien capacitat per superar els efectes negatius de les **molècules TGF- $\beta$  i Activina A** en models preclínic de tumors de càncer de mama HER2 positiu i de càncer colorectal metastàtic. La majoria de tumors sòlids són rics en totes dues molècules per evitar l'atac del sistema immunitari. Els resultats, tan *in vitro* com en models de ratolins, demostren que les cèl·lules NK modificades genèticament podien arribar fins als tumors, penetrar-hi i destruir-los, és a dir, superaven la seva barrera protectora. **"Quan comparem les cèl·lules modificades genèticament amb cèl·lules que no han estat modificades, les primeres tenen una major capacitat de controlar el creixement dels tumors in vivo, tant per si soles com quan les combinem amb altres tractaments o teràpies que estan en ús, com per exemple amb els anticossos específics de HER2"**, explica la Dra. Aura Muntasell, investigadora del Grup de recerca en immunitat i infecció de l'Institut de Recerca de l'Hospital del Mar i professora del Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia de la Universitat Autònoma de Barcelona.

### **Modificar el gen *SMAD4***

Per aconseguir aquests efectes, s'ha anul·lat un gen en concret, ***SMAD4***, involucrat en la senyalització de TGF- $\beta$  i Activina A. **"Per dur a terme la inactivació, s'ha exposat de manera transitòria les cèl·lules NK al sistema CRISPR/cas9 programat amb una guia per tal que es dirigeixi de manera específica a *SMAD4*, faci l'edició i desaparegui"**, explica Marc Güell, professor d'Investigació ICREA i cap del Lab Synbio de la Universitat Pompeu Fabra (UPF).

### *Nota de premsa*

**"En eliminar SMAD4 fem aquestes cèl·lules resistents a la inhibició per TGF- $\beta$  però continuem aprofitant la resta de senyalització de la molècula perquè aquestes cèl·lules adquireixin una major capacitat d'arribar als tumors i de penetrar-hi",** afegeix la Dra. Muntasell. L'estudi ara publicat ha permès demostrar la seguretat i eficiència d'aquest abordatge. En col·laboració amb altres institucions, també s'ha pogut comprovar que fer-lo servir en altres tractaments en desenvolupament que es basen en cèl·lules NK pot permetre potenciar els seus efectes. **"Aquesta estratègia també és aplicable a les cèl·lules NK generades mitjançant diferents protocols, incloses aquelles que expressen receptors d'antígens quimèrics (CAR), que els permeten reconèixer antígens específics en les cèl·lules canceroses. A més, resulta prometedora per a diverses indicacions clíniques, ja que el TGF- $\beta$  suprimeix la resposta immunitària en múltiples tipus de càncer",** apunta la Dra. Anna Rea, primera autora de l'article sobre el treball desenvolupat en el seu projecte de tesi doctoral a la UPF.

Fins ara, els tractaments basats en limfòcits NK han tingut èxit en tumors hematològics, però no han assolit el mateix nivell d'efectivitat en tumors sòlids. **"Aquestes cèl·lules NK genèticament modificades obren una gran oportunitat de tractament per pacients amb tumors sòlids que actualment són resistents a la immunoteràpia",** explica la Dra. Clara Montagut, investigadora de l'Institut de Recerca de l'Hospital del Mar i cap de secció de càncer gastrointestinal del Servei d'Oncologia Mèdica del centre.

Precisament, les doctores Muntasell i Montagut lideren un projecte que ha rebut una de les ajudes a la recerca independent de l'Institut de Salut Carlos III per desenvolupar un assaig clínic de fase I, el primer del seu tipus, que provi la seguretat i la tolerabilitat de les cèl·lules NK modificades amb CRISP/Cas9, en combinació amb altres tractaments, en pacients amb càncer de còlon i recte, refractaris al tractament.

#### **Article de referència**

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

#### **Més informació**

Servei de Comunicació Hospital del Mar Research Institute/Hospital del Mar: Marta Calsina 93 3160680 [mcalsina@researchmar.net](mailto:mcalsina@researchmar.net), David Collantes 600402785 [dcollantes@hmar.cat](mailto:dcollantes@hmar.cat)