

## Descobreixen com un tipus de limfòcit 'recluta' el sistema immunitari per lluitar contra un dels càncers de mama més agressius

- *Les cèl·lules assassines naturals o Natural Killers (NK) en contacte amb el tractament amb anticossos que es fa servir contra el càncer de mama HER2 positiu, segreguen uns tipus concrets de citocines que activen la resposta immunitària contra les cèl·lules tumorals*
- *Els investigadors han confirmat que les pacients amb presència de limfòcits NK a l'entorn dels tumors presenten una millor resposta al tractament gràcies a aquest fet*
- *Això confirma la viabilitat d'utilitzar les citocines segregades per les cèl·lules NK com a marcadors de resposta als anticossos antiHER2 amb una simple anàlisi de sang. També dona suport a diversos assajos clínics que utilitzen aquests limfòcits per reforçar el tractament en pacients amb càncer de mama HER2 positiu metastàtic*

**Barcelona, 3 de maig de 2024.** – Un tipus concret de limfòcits, les **cèl·lules assassines naturals o Natural Killers (NK)**, conegudes per la seva capacitat antitumoral, també tenen capacitat, en combinació amb el tractament contra un dels tipus de càncers de mama més agressius, per **alertar al sistema immunitari** sobre la presència de les cèl·lules canceroses. Una capacitat que els permet reclutar altres cèl·lules immunitàries per lluitar contra el tumor. Així ho certifica un estudi publicat per la revista *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, que també ha permès descriure un **possible biomarcador** per identificar les pacients que tindran una resposta positiva al tractament.

L'estudi ha estat liderat per les investigadores del Grup de recerca en Immunitat i Infecció de l'Institut de recerca de l'Hospital del Mar, la Dra. Aura Muntasell, que també és professora de la Universitat Autònoma de Barcelona, i la doctoranda Sara Santana. També hi han participat els serveis d'Oncologia de l'Hospital del Mar, dirigit pel Dr. Joan Albanell, de l'Hospital Clínic de València, encapçalat pel Dr. Juan Miguel Cejalbo, i de l'Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Màlaga, liderat pel Dr. Emilio Alba. Els serveis d'Anatomia Patològica de l'Hospital del Mar, amb la Dra. Laura Comerma, i de la Fundación Jiménez Díaz, amb el Dr. Federico Rojo, hi han col·laborat, així com el CIBER del Càncer (CIBERONC).

### Una alerta davant el tumor

Estudis anteriors del mateix grup havien certificat el fet que la presència de les cèl·lules *Natural Killers*, un tipus de limfòcit citotòxic que pot matar les cèl·lules tumorals, a l'entorn dels tumors de càncer de mama HER2 positiu, tenia **relació amb la resposta de les pacients** al tractament amb anticossos antiHER2. Però malgrat aquesta associació, el seu nombre era més baix que el d'altres cèl·lules del sistema immunitari, per la qual cosa, els investigadors sospitaven que també tenien una funció reguladora de la resposta de les defenses del cos davant el càncer.

Aquest nou estudi s'ha centrat a aclarir aquest aspecte. A partir de la comparació del conjunt de l'ARN de biòpsies de tumors de càncer de mama HER2 positiu amb presència de cèl·lules NK i sense aquesta, i de models amb ratolí, el treball ha pogut demostrar que aquestes cèl·lules, en entrar en contacte amb els anticossos que s'utilitzen contra aquests tumors, segreguen dos tipus de petites proteïnes, citocines, i altres factors solubles, que modifiquen el microambient tumoral, fet que facilita l'arribada d'altres cèl·lules del sistema immunitari, reforçant l'acció del tractament contra el càncer.

**"Part de l'efecte dels anticossos antiHER2 no es deu només a l'efecte intrínsec sobre les cèl·lules tumorals, sinó que aquests anticossos permeten, a través de les NK, engegar una resposta immune antitumoral"**, explica la Dra. Muntasell. Aquestes conclusions es van confirmar amb l'anàlisi de vuitanta mostres. Es va comprovar com, en aquelles que presentaven nivells més alts de cèl·lules *Natural Killers*, també hi havia una major presència de limfòcits amb capacitat antitumoral. És a dir, tenen la capacitat d'alertar el sistema immunitari i de reclutar altres cèl·lules per atacar i eliminar les cèl·lules canceroses.

La Dra. Muntasell explica el mecanisme implicat en aquest procés, apuntant que **"el fet que hi hagi cèl·lules NK en presència dels anticossos antiHER2, fa que s'engegui una resposta immune antitumoral. Per tant, els limfòcits NK no només tindrien una funció directa antitumoral perquè poden matar cèl·lules transformades, sinó que, a més a més, desapareix aquesta alarma que permet que altres cèl·lules del sistema immunitari arribin fins al tumor i puguin contribuir a eliminar-lo"**. És a dir, mostren al sistema immunitari on està el tumor perquè el pugui combatre.

### **Possible nou biomarcador de resposta al tractament**

El treball també va analitzar si seria possible detectar en sang o sèrum de pacients els factors que segreguen les cèl·lules assassines naturals en entrar en contacte amb el tractament amb anticossos antiHER2. A través de mostres de sèrum de pacients en tractament, van confirmar la seva presència en els casos de les persones que tenien una resposta positiva. **"Aquesta nova evidència dona suport a la capacitat de la teràpia anti-HER2 per induir una resposta immune que, de manera important, es correlaciona amb una major eficàcia terapèutica. Això ens ha de servir per continuar avançant en la millora i la individualització del tractament de les pacients amb càncer de mama HER2 positiu"**, apunta el Dr. Joan Albanell, cap del Servei d'Oncologia de l'Hospital del Mar, director del Programa de recerca en càncer de l'Institut de recerca del centre i autor del treball.

Aquestes troballes validen les estratègies terapèutiques en desenvolupament en aquests moments, com un assaig clínic en marxa i liderat pel Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO), amb participació de l'Hospital del Mar, per infondre limfòcits d'un donant sa a pacients amb càncer de mama HER2 positiu metastàtic en combinació amb anticossos antiHER2. També hi col·laboren la Clínica Universidad de Navarra i l'Hospital Puerta de Hierro de Madrid.

Els investigadors consideren que aquestes conclusions poden ser traslladables a altres tipus de tumors, ja que l'estudi **"evidència que l'activitat del limfòcit NK com a cèl·lula amb capacitat de modificar l'ambient del tumor és extrapolable a altres tumors"**, explica la Dra. Muntasell.

### **Article de referència**

Santana-Hernández, S., Suarez-Olmos, J., Servitja, S. et al. NK cell-triggered CCL5/IFN $\gamma$ -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>

### **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@hospitaldelmar.cat](mailto:dcollantes@hospitaldelmar.cat)