

# NOTA DE PRENSA

## Descubren la vía para hacer sensible a la inmunoterapia el tumor más habitual en cáncer de mama

- *Un estudio del Hospital del Mar Research Institute, publicado por The Journal of Clinical Investigation, indica que la elevada expresión del receptor de estrógeno es el principal factor que hace que el cáncer de mama más habitual, el cáncer de mama luminal, no responda a la acción de la inmunoterapia*
- *La alta presencia del receptor de estrógeno secuestra la molécula LCOR, la acción de la cual sobre las células tumorales es necesaria para hacer visible los tumores ante el sistema inmunitario. En modelos experimentales, los investigadores han comprobado que combinar la inmunoterapia con terapia endocrina, permite que LCOR funcione y el sistema inmunitario ataque al tumor*
- *A la vez, han generado una versión modificada de la molécula LCOR que sensibiliza los tumores a la inmunoterapia, incluidos aquellos con receptores hormonales. El próximo objetivo es estudiar en ensayos clínicos la inmunoterapia sumada a esta molécula*

**Barcelona, 4 de diciembre de 2025** – Un estudio encabezado por investigadores del Hospital del Mar Research Institute avanza en uno de los hitos más relevantes en el **abordaje del cáncer de mama, hacer sensible a la inmunoterapia el tipo de tumor más habitual**, el cáncer de mama con receptor hormonal positivo o luminal. Este subtipo supone el 70% de los casos de cáncer de mama y, a pesar de disponer de tratamientos efectivos, es el que más mortalidad provoca en número de casos totales. Además, el abordaje con inmunoterapia no es efectivo ni está aprobado, porque no muestra respuestas del sistema inmunitario en estos tumores, excepto en un subgrupo minoritario que, precisamente, presenta un bajo nivel de receptores de estrógenos. El trabajo lo publica el *The Journal of Clinical Investigation* y lo encabeza el equipo del Dr. Toni Celià-Terrassa, del Laboratorio de Células Madre Cancerosas y Dinámicas de Metástasis, del Instituto de Investigación del Hospital del Mar. La investigación cuenta con el apoyo de Ausonia a través de la Asociación Española Contra el Cáncer.

El estudio destaca la importancia del **receptor de estrógeno** en la estrategia del tumor para evitar la acción del sistema inmunitario. A través del análisis de datos públicos de diversos ensayos clínicos, los investigadores han podido comprobar que este factor es el que limita la infiltración del sistema inmunitario y provoca que la inmunoterapia no tenga capacidad para actuar sobre él. Por contra, la inhibición del receptor de estrógeno permite la activación de LCOR y de señales de interferón, ambos factores vinculados a los mecanismos de presentación de antígenos en la superficie de la célula, haciendo visible a la célula tumoral al sistema inmunitario.

El siguiente paso ha sido generar un modelo preclínico en modelos animales, que ha permitido certificar este mecanismo de protección del tumor. A la vez, han podido comprobar cómo la **molécula LCOR**, que en otros estudios preclínicos en cáncer de mama triple negativo

incrementaba la eficacia de la inmunoterapia, quedaba ‘secuestrada’ por el receptor de estrógeno y no podía llevar a cabo esta función. “**El receptor de estrógeno secuestra LCOR y no permite que actúe con su dominio de activación de la maquinaria presentadora de antígenos, condicionando su función y no deja hacer ‘visible’ el tumor**”, explica el Dr. Toni Celià-Terrassa, coordinador del Laboratorio de Células Madre Cancerosas y Dinámicas de Metástasis del Instituto de Investigación del Hospital del Mar.

Para hacer frente a este efecto, el equipo responsable del estudio ha utilizado dos estrategias en el ámbito preclínico. Por una parte, la **combinación de LCOR e inmunoterapia con inhibidores hormonales**, o terapia endocrina, ya existente para tratar este tipo de cáncer. Y por la otra, una versión modificada de LCOR (LSKAA), que no permite el secuestro por parte del receptor de estrógeno. “**En condiciones normales, en este tipo de tumor la señalización de estrógeno es muy prevalente e impide actuar LCOR. Si conseguimos romperla con terapia antiestrógena, LCOR actúa activando la presentación de antígenos y abre el camino a la inmunoterapia**”, añade José Ángel Palomeque, investigador del HMRIB. Este LCOR modificado se escapa de la acción de los receptores de estrógeno e incrementa la presentación de antígenos, necesaria para el ataque inmune.

En este sentido, el laboratorio especializado en generación de terapias de ARN del Instituto de Investigación del Hospital del Mar, explota esta misma tecnología para hacer terapias de LCOR modificado para no interaccionar con el receptor de estrógeno en combinación con la inmunoterapia. Además, la recientemente constituida spin off VIOLET Pharmaceuticals se dedica a este tipo de terapias.

El Dr. Joan Albanell, jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital del Mar y director del Programa de Investigación en Cáncer del Hospital del Mar Research Institute, asegura que “**este estudio abre la puerta a una nueva estrategia para sensibilizar a la inmunoterapia este subtipo de cáncer de mama mayoritario**”. El objetivo es trabajar para “**convertir este LCOR modificado en una terapia que se pueda investigar próximamente en ensayos clínicos, especialmente para pacientes con tumores que presentan receptores de estrógeno que, ahora mismo condicionan una pobre eficacia de la inmunoterapia**”, explica.

#### **Artículo de referencia**

Palomeque JÁ, Serra-Mir G, Blasco-Benito S, Brunel H, Torren-Duran P, Pérez-Núñez I, Cannatá C, Comerma L, Menendez S, Servitja S, Martos T, Castro M, Borges RL, Lopez-Velazco JI, Manzano S, Duro-Sánchez S, Arribas J, Caffarel MM, Urruticoechea A, Seoane JA, Morey L, Albanell J, Celià-Terrassa T. Estrogen Receptor signaling drives immune evasion and immunotherapy resistance in HR+ breast cancer. *J Clin Invest.* 2025 Nov 25:e193153. doi: [10.1172/JCI193153](https://doi.org/10.1172/JCI193153). Epub ahead of print. PMID: 41289011.

#### **Más información**

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