

Les cèl·lules assassines naturals prediuen la resposta al tractament de les pacients amb el càncer de mama més agressiu

- *Investigadors de l'Hospital del Mar i de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) han liderat un estudi que certifica la importància de la presència d'un tipus concret de limfòcit en l'èxit dels tractaments antitumorals en pacients amb càncer de mama HER2 positiu*
- *És la primera vegada que es pot verificar amb mostres de pacients el paper d'aquestes cèl·lules del sistema immunitari en la resposta al tractament. També s'ha determinat el paper de les molècules HLA en l'obtenció de bons resultats*
- *Aquest treball obre la porta a estudiar noves vies per reforçar els tractaments existents i els que estan en fase d'assaig, com ara la possibilitat de realitzar un trasplantament de cèl·lules NK de pacients sans a pacients amb càncer. L'estudi el publica la revista Clinical Cancer Research*

Barcelona, 22 de febrer de 2019. – Les pacients amb un dels tipus de càncer de mama més agressiu, el **HER2 positiu**, tenen més opcions d'obtenir una resposta completa al tractament si els tumors presenten nivells alts d'un tipus concret de limfòcit, les anomenades cèl·lules assassines naturals, en anglès **Natural Killer cells** (NK). És la primera vegada que s'evidencia aquesta relació en els tumors de pacients amb càncer de mama, en un pas de gran importància per trobar marcadors que indiquin el nivell de resposta de les pacients als medicaments que s'utilitzen. A la vegada, aquesta troballa, que publica la revista *Clinical Cancer Research*, indica noves formes de reforçar la capacitat dels tractaments existents i d'aquells en fase d'assaig per acabar amb els tumors, i obre la porta a estudiar la possibilitat de trasplantar aquest tipus de cèl·lula en combinació amb anticossos monoclonals.

L'estudi l'han liderat investigadors de l'Hospital del Mar, de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) i de la Universitat Pompeu Fabra, amb la col·laboració de professionals de la Fundació Jiménez Díaz de Madrid i de l'Hospital Clínic de València, així com de l'Institut de Recerca en Biomedicina (IRB) de Barcelona. En ell, s'han utilitzat mostres de més d'un centenar de pacients amb càncer de mama HER2 positiu.

La importància dels nivells de les cèl·lules NK al tumor

Els resultats de l'estudi han permès als investigadors concloure que aquelles pacients que presentaven nivells alts de cèl·lules NK al tumor, que havien estat tractades abans de la cirurgia amb anticossos monoclonals contra HER2, tenien més possibilitats d'assolir una resposta completa de la malaltia al tractament. Per contra, en els casos amb nivells baixos de NK, rarament s'assolia una remissió completa. Aquesta relació entre limfòcits NK i resposta al tractament indica la possible participació del sistema immunitari en l'acció antitumoral d'aquests fàrmacs.

"L'anticòs monoclonal fa de pont entre la cèl·lula tumoral HER2 positiu i la cèl·lula NK, que, a través d'aquesta unió, perfora les cèl·lules tumorals i hi introdueix material citotòxic que la destrueix", explica el Dr. Joan Albanell, cap del Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital del Mar, investigador CIBERONC i director del Programa de recerca en càncer de l'IMIM, últim signant de l'estudi conjuntament amb el Dr. Miguel López-Botet, cap del Servei d'Immunologia de l'Hospital del Mar i coordinador del Grup de recerca en Immunitat i Infecció de l'IMIM, tots dos catedràtics de la Universitat Pompeu Fabra.

En aquest sentit, **"el que hem evidenciat és que hi ha una associació entre la presència de limfòcits NK i l'eliminació completa dels tumors durant el tractament amb anticossos terapèutics específics de HER2. Hi ha tumors en els que no es detecten limfòcits NK i, en aquests casos, les respostes al tractament són parcials o**

inexistents”, destaca la Dra. Aura Muntasell, primera signant de l’estudi i investigadora del Grup de recerca en Immunitat i Infecció de l’IMIM. Fins ara, només hi havia evidència d’aquesta interacció a assajos *in vitro* i en models experimentals preclínic. Per arribar a aquesta conclusió, els investigadors han desenvolupat una tècnica que els ha permès visualitzar i quantificar el nombre de cèl·lules NK als tumors.

Noves vies de recerca

Ara, els investigadors treballen per validar el valor predictiu de les cèl·lules NK en mostres de pacients amb càncer de mama, tractades amb teràpies contra HER2 a assajos clínics. Les vies de recerca se centren a reforçar l’acció dels tractaments antitumorals en pacients amb càncer de mama HER2 positiu o bé per nous anticossos monoclonals amb capacitat per ‘reclutar’ aquest tipus de cèl·lules per atacar el tumor. També estudien la possibilitat de realitzar un trasplantament de cèl·lules NK de pacients sans a pacients amb càncer o realitzar teràpia cel·lular amb aquests limfòcits per obtenir una millor resposta. **“Des del punt de vista immunològic, aquest estudi ens indica, de forma indirecta, que les cèl·lules NK poden tenir un paper actiu en l’efecte antitumoral del tractament i, per tant, anima a seguir invertint esforços per buscar estratègies que facin arribar més cèl·lules NK al tumor i potenciïn la seva activitat amb l’objectiu d’incrementar l’eficàcia clínica dels tractaments amb anticossos anti-HER2”**, apunta la Dra. Muntasell.

“Estem dissenyant un assaig clínic per provar la viabilitat del trasplantament de cèl·lules NK en dones amb càncer de mama HER2 positiu en combinació amb anticossos monoclonals. Aquest assaig clínic és el resultat d’anys de recerca col·laborativa liderada pel Dr. Ignacio Melero, del Centro de Investigación Médica Avanzada (CIMA), feta en col·laboració amb investigadors del VHIO i de l’Hospital Puerta de Hierro de Madrid, amb finançament de l’Associació Espanyola Contra el Càncer (AECC)” explica el Dr. Albanell.

El paper de les molècules HLA classe I

Un altre aspecte descrit al treball és la relació entre el nivell d’expressió de les **molècules HLA** de classe I en les cèl·lules tumorals (molècules que s’expressen a la superfície del tumor i que són úniques a cada individu), i el risc de recaiguda. Aquestes molècules, permeten que uns altres limfòcits del sistema immunitari (limfòcits T) reconeguin els tumors i participin en la seva eliminació. Alguns tumors silencien total o parcialment l’expressió de les molècules HLA de classe I per evitar el reconeixement pels limfòcits T. L’estudi indicaria que els tumors que han silenciat l’expressió de HLA de classe I presenten un risc més alt de recaiguda a llarg termini. Com explica el Dr. Albanell, **“la combinació de l’expressió d’HLA classe I i de cèl·lules NK pot millorar la capacitat de preveure recaigudes a llarg termini i noves maneres d’enfocar el tractament”**.

El càncer de mama HER2 positiu

Cada any es diagnostiquen prop de 28.000 casos de càncer de mama a l’Estat (segons dades de la Societat Espanyola d’Oncologia Mèdica (SEOM)), dels quals, 4.600 a Catalunya (segons dades del Departament de Salut). D’aquests, entre un 15% i un 20% són del tipus HER2 positiu. Aquest subtipus es caracteritza per la presència de l’oncogen HER2 a les cèl·lules tumorals, associada a un curs clínic agressiu. Gràcies al desenvolupament de tractaments específics, s’ha revertit aquest mal pronòstic en totes les fases de la malaltia. Queden, però, reptes importants relacionats amb la millora de la personalització del tractament, conèixer mecanismes de resistència *de novo* i adquirida, i desenvolupar noves estratègies per seguir avançant cap a la curació.

Article de referència

NK cell infiltrates and HLA class I expression in primary HER2+ breast cancer predict and uncouple pathological response and disease-free survival.

Aura Muntasell, Federico Rojo, Sonia Servitja, Carlota Rubio-Perez, Mariona Cabo, David Tamborero, Marcel Costa-Garcia, Maria Martinez-Garcia, Silvia Menéndez, Ivonne Vazquez, Ana Lluch, Abel Gonzalez-



Nota de premsa

Perez, Ana Rovira, Miguel Lopez-Botet and Joan Albanell. [Clin Cancer Res](#) December 6 2018 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2365

Més informació

Departament de Comunicació de l'Hospital del Mar. Tel. 932483537.
dcollantes@hospitaldelmar.cat / comunicacio@hospitaldelmar.cat