

# Mejoran la eficacia de la inmunoterapia en cáncer de mama agresivo

La inmunoterapia es uno de los tratamientos que tienen más potencial para eliminar tumores y curar el cáncer, pero aún no es posible utilizarla en todas sus variedades. En el caso de los tumores de mama su uso solo está aprobado en el cáncer de mamatriple negativo –el subtipo más agresivo– y sus resultados no son tan buenos como los que se han obtenido en otros tumores. Ahora, sin embargo, científicos del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas y del Hospital del Mar han conseguido transformar tumores resistentes a la inmunoterapia en tumores vulnerables a esta, y también han logrado curar a animales con cáncer de mama triple negativo.

Los investigadores han descubierto el papel clave que desempeña un nuevo factor, LCOR, para que las células cancerosas presenten los antígenos tumorales en la superficie celular. Estos antígenos permiten que el sistema inmunológico reconozca al tumor, algo imprescindible para que el tratamiento con inmunoterapia sea efectivo. Han demostrado que los niveles de LCOR en las células madre cancerosas son muy bajos y que esto hace que resulten invisibles para el sistema inmunitario y que, por lo tanto, sean resistentes al tratamiento.

Para llevar a cabo la investigación, que se ha publicado en Nature Cancer, se ha empleado un innovador sistema experimental de ARN mensajero –parecido a la tecnología usada para desarrollar las vacunas contra el Covid-19– para producir LCOR en las células tumorales y que las del cáncer de mama triple negativo sean visibles para el sistema inmunitario. Los hallazgos abren una nueva vía para desarrollar estrategias terapéuticas para restaurar LCOR en células resistentes a la inmunoterapia, que se puede aplicar en ensayos clínicos y mejorar significativamente la eficacia de la inmunoterapia.

## **Células madre tumorales invisibles para el sistema inmune**

El cáncer de mama triple negativo solo representa un 15% de los casos de cáncer de mama, pero progresa con rapidez y afecta a pacientes más jóvenes. Los autores del nuevo estudio han descubierto que las células madre tumorales –que pueden representar entre el 5 y el 50% de toda la población tumoral en este subtipo de cáncer de mama– son la principal causa de la

resistencia a la inmunoterapia por sus bajos niveles de LCOR, un factor que no se conocía antes y cuya baja presencia las hace invisibles para las defensas del organismo.

Esta habilidad de las células madre tumorales impide que el tratamiento con inmunoterapia las elimine. Como explica el Dr. Toni Celià-Terrassa, director del Laboratorio de Células Madre Cancerosas y Dinámicas de Metástasis del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM-Hospital del Mar), “hemos comprobado cómo, a pesar del tratamiento con inmunoterapia, estas células sobreviven y tienen la capacidad de generar resistencias, un hecho vinculado con su capacidad de ocultarse del sistema inmunitario, que les permite evadir la inmunoterapia”.

Los investigadores utilizaron un sistema similar a la tecnología ARN mensajero de las vacunas anti-COVID que les sirvió para transportar e introducir en las células tumorales ARN del gen LCOR que les permitió activarlo en este tipo de células en modelos animales (ratones), y comprobaron así que la situación se revertía y eran detectadas por el sistema inmunitario. Combinando esta aproximación con la inmunoterapia, la tasa de respuesta al tratamiento era total y se eliminaban todos los tumores, curando a los ratones a largo plazo. De esta forma se puede evitar que se generen resistencias y que reaparezca cáncer.

“Se trata de reconfigurar el tumor para hacerlo totalmente visible y, por lo tanto, sensible a la inmunoterapia, pasando de la invisibilidad a la visibilidad”, ha señalado Iván Pérez-Núñez, investigador predoctoral del Laboratorio de Células Madre Cancerosas y Dinámicas de Metástasis y primer firmante del trabajo.

“Lo que estamos haciendo es que el sistema inmunitario vea mejor a la célula tumoral. A diferencia de las células sanas, las células malignas tienen mucha más carga de antígenos *extraños* reconocidos, no propios del sistema inmunitario. De esta manera, las defensas naturales del cuerpo reconocerán, atacarán y eliminarán las células malignas”, explica el Dr. Celià-Terrassa. Y añade: “hemos encontrado cómo hacer que este tipo de cáncer de mama responda a la inmunoterapia en modelos preclínicos, haciendo a estas células visibles gracias a la utilización del mecanismo que regula la presentación de antígenos, potenciando así la respuesta a la inmunoterapia y su eficiencia”.

Esta estrategia terapéutica es potencialmente aplicable a otros

tipos de cáncer de mama y a otros tipos de tumor, aunque todavía es necesario realizar estudios de seguridad y ensayos clínicos con personas. Pero en opinión del Dr. Joan Albanell, colíder del trabajo, director del Programa de Investigación en Cáncer del IMIM-Hospital del Mar y jefe del Servicio de Oncología del Hospital del Mar: “Lo más importante es que los resultados experimentales demuestran una sensibilización sin precedentes del cáncer de mama triple negativo a la inmunoterapia, convirtiendo tumores resistentes en tumores virtualmente curables”, apunta el Dr. Albanell, que también es catedrático de la Universitat Pompeu Fabra. «Esto nos motiva inequívocamente a investigar estrategias terapéuticas que puedan culminar en ensayos clínicos, y a investigar si puede ser aplicable a otros tumores», concluye.

El empleo de LCOR en combinación con inmunoterapia ya ha generado una patente y se creará una empresa derivada para su desarrollo. “El proyecto dirigido por los doctores Celià-Terrassa y Albanell es un ejemplo paradigmático de la investigación en terapias inmunes que se potenciarán en un futuro próximo con la nueva División de Inmunoncología que estamos creando en el IMIM”, afirma el Dr. Joaquín Arribas, director del IMIM-Hospital del Mar y firmante del trabajo.

EFE