

MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

EXCLUSIÓN DE LAS CÉLULAS T DURANTE LA EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO Y FALTA DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER: TIPOS CELULARES, PROGRAMAS TRANSCRIPCIONALES Y BIOMECÁNICA

Dr. Eduard Batlle Gómez

IRBB Institut Recerca Biomèdica de Barcelona

Dr. Xavier Trepac Guixer

IBEC Institut de Bioenginyeria de Catalunya

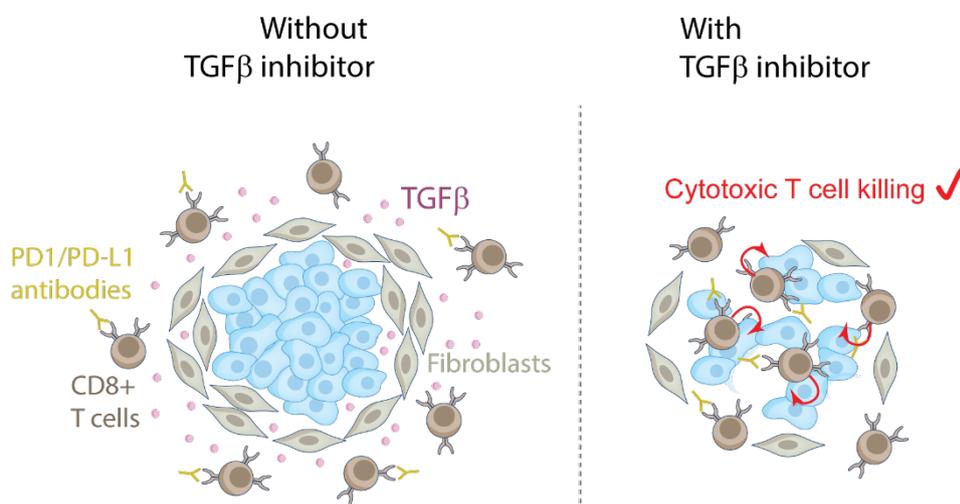
Dr. Holger Heyn

Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica - CRG Centre de Regulació Genòmica

1. Resumen

El cáncer causa 9,6 millones de muertes cada año (GloboCan). Entre las estrategias terapéuticas más prometedoras para tratar el cáncer en etapas avanzadas se encuentran la inmunoterapia y, especialmente, los inhibidores del punto de control inmunológico (ICI), por ejemplo los anticuerpos contra PD1/PD-L1.

Sin embargo, muchos tipos de tumores —incluido el cáncer colorrectal (CCR)— contrarrestan la capacidad del sistema inmunológico para eliminar la enfermedad, lo que impide la migración de las células inmunológicas hacia el tumor. Estos tumores se conocen como *tumores inmunoexcluidos* y no responden bien a las inmunoterapias actuales. Nuestro laboratorio descubrió que este efecto está impulsado, al menos parcialmente, por la señalización del TGF- β en el entorno tumoral. La inhibición del TGF- β potenció la eficacia de los ICI y promovió respuestas inmunes antitumorales robustas en modelos de cáncer colorrectal. Se han observado resultados similares en modelos preclínicos de otros tipos de cáncer, lo que sugiere que la inhibición del TGF- β puede ser efectiva para otros tipos de cáncer que prosperan en un ambiente rico en TGF- β y que suelen mostrar poca respuesta a la inmunoterapia.



Este proyecto pretendía caracterizar la base biológica de la exclusión de linfocitos T utilizando modelos de cáncer colorrectal metastásico que reproducen fielmente la enfermedad humana. Contemplábamos escenarios variados, entre ellos si los tumores inmunoexcluidos podían reflejar un estado de citoquinas específico, la presencia de barreras físicas o una inhibición basada en el estroma, incluyendo las fuerzas y señales de repulsión que impidieran la infiltración de linfocitos T y su eliminación de las células

tumorales. Razonamos que una mejor comprensión de estos procesos no solo contribuiría a aumentar la eficacia de la inmunoterapia, sino que también podría inspirar nuevas estrategias terapéuticas.

El proyecto se llevó a cabo mediante la colaboración estrecha de un equipo multidisciplinario con experiencia en biología del CCR (Eduard Batlle, IRB Barcelona), en secuenciación de ARN de células individuales (scRNA-Seq; Holger Heyn, CNAG) y en biomecánica (Xavier Trepats, IBEC). Hemos secuenciado a escala de célula individual metástasis hepáticas bajo la inhibición del TGF- β , la inmunoterapia o ambos tratamientos. Hemos caracterizado en detalle las modificaciones antes y después del tratamiento en las diferentes subpoblaciones de linfocitos del tumor, células mieloides y fibroblastos asociados al cáncer (CAF). Paralelamente, hemos estudiado cómo diferentes células tumorales responden a las fuerzas impuestas en distintas condiciones que imitan las ejercidas por el ambiente del tumor, así como la dinámica del crecimiento de las metástasis en un nuevo modelo preclínico de recaída del CCR.

2. Resultados

Hemos observado cambios significativos en poblaciones específicas de células del sistema inmune en respuesta a la inhibición de TGF- β y un componente de la matriz extracelular que desempeña un papel importante en la evasión inmunitaria mediada por TGF- β . Además, el TGF- β especifica miofibroblastos (myCAF), un tipo de fibroblastos asociados al cáncer. Los myCAF ejercen fuerzas de tracción que encapsulan las células del tumor, lo que causa cambios transcripcionales en las mismas. Estos resultados pueden traducirse eventualmente en nuevas opciones de tratamiento para el cáncer metastásico dirigidas al entorno del tumor.

Hemos estudiado la dinámica de la evolución de las metástasis, incluyendo la caracterización del entorno del tumor de metástasis tempranas y tardías, en un nuevo modelo humano de enfermedad residual, que reproduce las recaídas que tienen los pacientes. Este modelo experimental en sí ya representa una contribución relevante para la investigación fundamental y preclínica del cáncer colorrectal avanzado. En este modelo, hemos descubierto que las metástasis tempranas sí están infiltradas por el sistema inmunológico y que la inmunoterapia neoadyuvante previene la recaída en la

enfermedad. Estos resultados tienen importantes implicaciones clínicas, ya que sugieren que en los pacientes con CCR en estadios II o III que *a priori* no tienen metástasis en el momento del diagnóstico (aunque un porcentaje de estos pacientes tienen enfermedad residual y recaerán), el tratamiento neoadyuvante con inhibidores del punto de control inmunológico puede prevenir la aparición de metástasis. Es importante destacar que estos resultados se aplican a los pacientes con CCR sin alteraciones en la maquinaria de reparación del ADN (pMMR), que actualmente se considera que no responden a los ICI, lo que ofrece una nueva estrategia para su tratamiento.

También hemos identificado células ocultas diseminadas y la posible célula de origen de las metástasis en tumores primarios. Estamos convencidos de que este hallazgo tendrá profundas implicaciones tanto para la investigación fundamental como para la clínica, y abrirá nuevas líneas de investigación que aumentarán nuestro conocimiento sobre estas células y acerca de cómo erradicarlas. Algunos datos preliminares sugieren que estas células se diseminan mediante migración celular colectiva. Nuestros estudios sobre biomecánica indican que las dinámicas celulares colectivas dentro de los organoides derivados de pacientes dependen fuertemente del linaje celular, lo que podría afectar a la cinética de las células T y su capacidad para matar células cancerosas. Hemos descubierto que diferentes subpoblaciones de células cancerosas muestran características mecánicas que promueven diferentes pasos en la cascada metastásica. Las células negativas para el marcador LGR5 muestran un fenotipo mecánico dinámico adecuado para la invasión, mientras que las células positivas para LGR5 muestran un fenotipo estable y resistente adecuado para la extravasación y el crecimiento metastásico.

El proyecto también ha llevado al desarrollo de un dispositivo de laboratorio en chip que imita el ecosistema tumoral, incluyendo los fibroblastos asociados al cáncer, organoides derivados de pacientes y células inmunológicas. En futuros estudios tenemos la intención de utilizar este dispositivo como plataforma para pruebas de medicamentos y explorar su potencial para la medicina personalizada.

3. Relevancia posibles implicaciones futuras

Un avance importante de esta investigación ha sido proporcionar una prueba de concepto de que la inmunoterapia neoadyuvante puede eliminar células metastásicas residuales y prevenir la recidiva de la enfermedad después de la cirugía. Este cambio de paradigma tiene profundas implicaciones para la investigación del cáncer y para la oncología, con una traslación a la clínica inmediata. Se están llevando a cabo ensayos clínicos preliminares, lo que refuerza el potencial de este enfoque para transformar los resultados del tratamiento de los pacientes.

Además, este proyecto ha revelado detalles adicionales sobre el papel del TGF- β en la modulación del entorno tumoral para promover la evasión inmunológica en el CCR. Al delinear sus efectos sobre las poblaciones de células inmunológicas, hemos identificado nuevos posibles objetivos terapéuticos que potencialmente permiten interferir con los mecanismos de evasión inmunológica y así mejorar la eficacia del tratamiento. Nuestras observaciones pueden abrir nuevos caminos para intervenciones dirigidas a superar la resistencia a las inmunoterapias.

Finalmente, el establecimiento de modelos de ratón de recidiva del CCR similares a humanos, junto con un dispositivo de laboratorio en chip que imita el ecosistema tumoral, proporciona plataformas preclínicas valiosas para estudiar la progresión de la enfermedad y evaluar intervenciones terapéuticas, lo que configura en última instancia el futuro panorama del tratamiento del CCR.