



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

INMUNOTERAPIA PERSONALIZADA PARA CÁNCER DE ENDOMETRIO

Dra. Alena Gros Vidal

VHIO Vall d'Hebron Institut d'Investigació Oncològica

Dr. Xavier Matias-Guiu Guia

IRBLI Institut de Recerca Biomèdica de Lleida

Dr. Ignacio Melero Bermejo

CIMA Universidad de Navarra - FIMA Fundación para la Investigación Médica Aplicada
Navarra

Dr. José Maria Piulats Rodríguez

Institut Català d'Oncologia - IDIBELL Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge

1. Resumen

El objetivo de este proyecto era comprender mejor el infiltrado inmunitario del cáncer de endometrio para personalizar su tratamiento con inmunoterapia. Para lograr este objetivo, nos propusimos realizar un análisis fenotípico detallado del infiltrado inmune en el cáncer de endometrio y de su correlación con el pronóstico, así como desarrollar terapias personalizadas basadas en células T para tratar el cáncer de endometrio y establecer modelos de ratones humanizados para guiar el diseño racional y la aplicación de inmunoterapias en pacientes con cáncer de endometrio.

2. Resultados

Nuestros resultados demuestran que el cáncer de endometrio con frecuencia se encuentra infiltrado por linfocitos intraepiteliales (TIL) reactivos al tumor, y que la expresión de marcadores específicos (PD-1hi y CD39 o PD-1hi) se puede utilizar para seleccionar y expandir los TIL reactivos al tumor CD8+ y CD4+, respectivamente. Además, los biomarcadores expresados preferencialmente en TIL reactivos al tumor, pero no la frecuencia de linfocitos CD3+, CD8+ o CD4+, tienen un valor pronóstico que sugiere que desempeñan un papel protector en la inmunidad antitumoral.

Hemos demostrado que las características de la infiltración inmunitaria en una resección tumoral primaria estudiada con inmunofluorescencia multiplexada (PD-L1, PD-1, CD8, CD68, FOXP3 y CK) pueden predecir de manera fiable la progresión tumoral en pacientes con cáncer de endometrio de bajo grado en estadio primario, y esta predicción es mejor que la de los subtipos moleculares.

Por otra parte, el estudio de tumores POLE mutados ha permitido identificar un gen, *WNK2*, que puede ser inactivado por hipermetilación del promotor y esto se correlaciona con una disminución de la respuesta inmune.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Nuestros resultados indican que el infiltrado inmunitario y los marcadores específicos de linfocitos T reactivos de tumor se asocian a un mejor pronóstico en pacientes de cáncer de endometrio y esto podría utilizarse para manejar el tratamiento de las pacientes de manera personalizada, evitando administrar quimioterapia de manera innecesaria. Por otra parte, dado que se observan linfocitos infiltrantes y reactivos de tumor en una gran proporción de tumores de endometrio, proponemos seleccionar y expandir los linfocitos específicos de tumor con los biomarcadores descritos para establecer nuevas aproximaciones terapéuticas con terapia celular. Durante el proyecto, se han establecido bastantes modelos de PDX que permitirán probar la eficacia de estas terapias celulares para poder trasladarlas a las pacientes.

4. Bibliografía científica generada

-Lozano-Rabella M, Garcia-Garijo A, Palomero J, Yuste-Estevanez A, Erhard F, Farriol-Duran R, Martín-Liberal J, Ochoa-de-Olza M, Matos I, Gartner JJ, Ghosh M, Canals F, Vidal A, Piulats JM, Matías-Guiu X, Brana I, Muñoz-Couselo E, Garralda E, Schlosser A, Gros A.

Exploring the Immunogenicity of Noncanonical HLA-I Tumor Ligands Identified through Proteogenomics.

Clin Cancer Res. 2023 Jun 13;29(12):2250-2265. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3298. PMID: 36749875; PMCID: PMC10261919.

-Palomero J, Panisello C, Lozano-Rabella M, Tirtakasuma R, Díaz-Gómez J, Grases D, Pasamar H, Arregui L, Dorca Duch E, Guerra Fernández E, Vivancos A, de Andrea CE, Melero I, Ponce J, Vidal A, Piulats JM, Matias-Guiu X, Gros A.

Biomarkers of tumor-reactive CD4⁺ and CD8⁺ TILs associate with improved prognosis in endometrial cancer.

J Immunother Cancer. 2022 Dec;10(12):e005443. doi: 10.1136/jitc-2022-005443. PMID: 36581331; PMCID: PMC9806064.

-Devis-Jauregui L, Vidal A, Plata-Peña L, Santacana M, García-Mulero S, Bonifaci N, Noguera-Delgado E, Ruiz N, Gil M, Dorca E, Llobet FJ, Coll-Iglesias L, Gassner K,

Martinez-Iniesta M, Rodriguez-Barrueco R, Barahona M, Marti L, Viñals F, Ponce J, Sanz-Pamplona R, Piulats JM, Vivancos A, Matias-Guiu X, Villanueva A, Llobet-Navas D. *Generation and Integrated Analysis of Advanced Patient-Derived Orthoxenograft Models (PDOX) for the Rational Assessment of Targeted Therapies in Endometrial Cancer.*

Adv Sci (Weinh). 2022 Nov 14;10(1):e2204211. doi: 10.1002/advs.202204211. Epub ahead of print. PMID: 36373729; PMCID: PMC9811454.

-Jiménez-Sánchez D, Ariz M, Chang H, Matias-Guiu X, de Andrea CE, Ortiz-de-Solórzano C.

NaroNet: Discovery of tumor microenvironment elements from highly multiplexed images.

Med Image Anal. 2022 May;78:102384. doi: 10.1016/j.media.2022.102384. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35217454; PMCID: PMC9972483.

-Esteve-Puig R, Bonifaci N, Dorca E, Royo R, Dueso A, Gatus S, Santacana M, Pedrosa A, Gut M, Tomaselli M, Rodríguez A, Arribas C, Barrero P, Piñeyro D, Vidal A, Esteller M, Torrents D, Piulats JM, Matias-Guiu X, Llobet-Navas D.

Genome-wide analysis of epigenetic intratumor heterogeneity in POLE-mutated tumors uncovers predictive biomarkers of immunotherapy response in poorly immunogenic endometrial carcinoma.