



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

EXCLUSIÓ DE LES CÈL·LULES T DURANT L'EVASIÓ DEL SISTEMA IMMUNITARI I LA MANCA DE RESPOSTA A LA IMMUNOTERÀPIA DEL CÀNCER: TIPUS CEL·LULARS, PROGRAMES TRANSCRIPCIONALS I BIOMECÀNICA

Dr. Eduard Batlle Gómez

IRBB Institut Recerca Biomèdica de Barcelona

Dr. Xavier Trepatal Guixer

IBEC Institut de Bioenginyeria de Catalunya

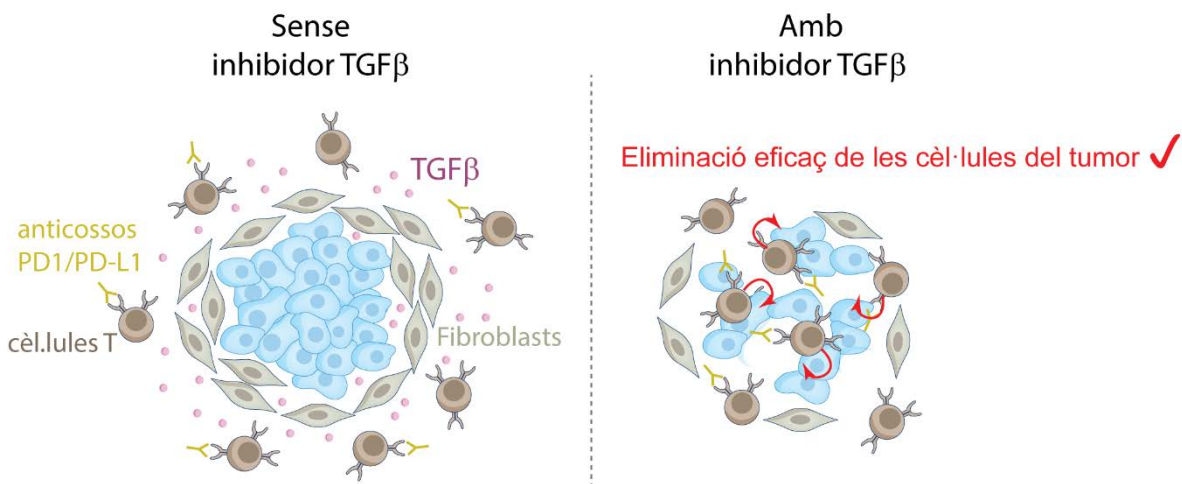
Dr. Holger Heyn

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

1. Resum

El càncer causa 9,6 milions de morts cada any (GloboCan). Entre les estratègies terapèutiques més prometedores per tractar els càncers en etapes avançades hi ha les immunoteràpies, especialment els inhibidors del punt de control immunològic (ICI), com ara els anticossos contra PD1/PD-L1.

No obstant això, molts tipus de tumors —incloent-hi el càncer colorectal (CCR)— inhibeixen la capacitat del sistema immunològic per eliminar la malaltia, cosa que impedeix la migració de les cèl·lules immunològiques cap al tumor. Aquests tumors es coneixen com a *tumors immunoexclosos* i no responen bé a les immunoteràpies actuals. Hem descobert que aquest efecte està impulsat, almenys parcialment, per la senyalització del TGF- β a l'entorn tumoral. La inhibició del TGF- β va potenciar l'eficàcia dels ICI i va promoure respostes immunes antitumorals robustes en models de càncer colorectal. S'han observat resultats similars utilitzant models preclínics d'altres tipus de càncer, la qual cosa suggereix que les teràpies inhibidores del TGF- β poden ser efectives per a molts altres tipus de malignitats que prosperen en un ambient ric en TGF- β , en els quals les immunoteràpies han mostrat poca resposta.



Amb aquest projecte, vam voler caracteritzar la base biològica de l'exclusió de limfòcits T utilitzant models per al CCR metastàtic que reproduïen fidelment la malaltia humana.

Vam investigar si els tumors immunoexclusos podrien reflectir un estat de citocines específic, la presència de barreres particulars o una inhibició específica basada en l'estroma, incloent-hi forces i senyals de repulsió que impedeixin la infiltració de limfòcits T i la seva eliminació del tumor. Vam raonar que comprendre aquests processos no només contribuiria a augmentar l'eficàcia de les immunoteràpies sinó que també inspiraria noves estratègies terapèutiques.

El projecte es va dur a terme amb la col·laboració estreta d'un equip multidisciplinari amb experiència en biologia del CCR (Dr. Eduard Batlle, IRB Barcelona), en seqüenciació d'RNA de cèl·lules individuals (scRNA-Seq; Dr. Holger Heyn, CNAG) i en biomecànica (Dr. Xavier Trepapat; IBEC). Vam seqüenciar a escala de cèl·lula individual metàstasis hepàtiques en ratolins sota inhibició de TGF- β , immunoteràpia o tots dos tractaments. Vam caracteritzar detalladament els canvis després del tractament en les diferents subpoblacions de limfòcits del tumor, cèl·lules mieloides i fibroblasts associats al càncer (CAF). Paral·lelament, vam estudiar com diferents cèl·lules tumorals responen a forces que imiten les que imposa l'ambient del tumor i la dinàmica del creixement de les metàstasis en un nou model preclínic de recaiguda del CCR.

2. Resultats

Vam trobar que s'havien produït canvis significatius en poblacions específiques de cèl·lules immunitàries en resposta a la inhibició de TGF- β , i un component de la matriu extracel·lular que exerceix un paper important en l'evasió immunitària promoguda pel TGF- β . A més, el TGF- β especifica miofibroblasts (myCAF), un tipus de CAF. Els myCAF exerceixen forces de tracció que encapsulen les cèl·lules del tumor, cosa que causa canvis transcripcionals en aquestes cèl·lules. Aquests resultats poden traduir-se eventualment en noves opcions de tractament per al càncer metastàtic dirigides a l'entorn del tumor.

Vam estudiar la dinàmica de l'evolució de les metàstasis, incloent-hi la caracterització de l'entorn de metàstasis primerenques i tardanes, en un nou model de ratolí de malaltia residual, de manera semblant a com passa en els pacients. Aquest model experimental representa una contribució important per a la recerca fonamental i preclínica sobre el CCR avançat. Vam descobrir que les metàstasis primerenques sí que

estan infiltrades pel sistema immune, i que la immunoteràpia neoadjuvant va prevenir la recaiguda en la malaltia.

Aquests resultats tenen implicacions clíniques importants, ja que suggereixen que per als pacients amb CCR en estadis II o III que no tenen metàstasi en el moment del diagnòstic (tot i que un percentatge d'ells té malaltia residual i recaurà), el tractament neoadjuvant amb inhibidors del punt de control immunològic pot prevenir l'aparició de metàstasi. És important destacar que aquests resultats s'apliquen als pacients amb CCR sense defectes en la maquinària de reparació del DNA(pMMR), que actualment es considera que no responen als ICI, la qual cosa obre una nova estratègia per tractar-los.

També hem identificat cèl·lules ocultes disseminades i una cèl·lula candidata d'origen per a les metàstasis en tumors primaris. Estem convençuts que aquest descobriment tindrà profundes implicacions tant per a la recerca fonamental com per a la clínica, i que ja està obrint noves línies d'investigació tant per aprofundir el nostre coneixement sobre aquestes cèl·lules com per erradicar-les. Les nostres dades preliminars suggereixen que aquestes cèl·lules es disseminen per migració cel·lular col·lectiva. Els nostres estudis sobre biomecànica indiquen que les dinàmiques cel·lulars col·lectives als organoides derivats de pacients depenen fortament del seu llinatge, el qual podria afectar la cinètica de les cèl·lules T i la seva capacitat per matar cèl·lules canceroses. És a dir, hem descobert que diferents subpoblacions de cèl·lules canceroses mostren característiques mecàniques que promouen diferents passos en la cascada metastàtica. Les cèl·lules negatives per al marcador LGR5 mostren un fenotip mecànic dinàmic adequat per a la invasió, mentre que les cèl·lules positives per a LGR5 mostren un fenotip estable i resistent adequat per a l'extravasació i el creixement metastàtic. El projecte també ha portat al desenvolupament d'un dispositiu de laboratori en xip que imita l'ecosistema tumoral, incloent-hi fibroblasts associats al càncer, organoides derivats de pacients i cèl·lules immunològiques. En estudis futurs tenim la intenció d'utilitzar aquest dispositiu com a plataforma per a proves de medicaments i explorar el seu potencial per a la medicina personalitzada.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Un avenç important d'aquesta recerca ha estat que ha proporcionat una prova de concepte a favor que la immunoteràpia neoadjuvant pot eliminar cèl·lules metastàtiques residuals i prevenir la recaiguda de la malaltia després de la cirurgia. Aquest canvi de paradigma té implicacions profundes per a la recerca en el camp del càncer i l'oncologia, amb una aplicació clínica immediata. S'estan duent a terme assajos clínics preliminars, que reforcen el potencial d'aquest enfocament per transformar els resultats dels tractaments dels pacients.

A més, aquest projecte ha revelat més detalls sobre el paper del TGF- β en la modulació de l'entorn tumoral per promoure l'evasió immune en el CCR. En delinear els seus efectes sobre les poblacions de cèl·lules immunològiques, hem identificat nous possibles objectius terapèutics per alterar l'evasió immune i millorar l'eficàcia del tractament. En un futur, aquestes observacions poden obrir nous camins per a intervencions dirigides a superar la resistència a les immunoteràpies.

Finalment, l'establiment de models de ratolí de recaiguda del CCR semblants als humans, juntament amb un dispositiu de laboratori en xip que imita l'ecosistema tumoral, proporciona plataformes preclíniques amb valor afegit per estudiar la progressió de la malaltia i avaluar intervencions terapèutiques, cosa que configura en última instància el futur panorama del tractament del CCR.