



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

IMMUNOTERÀPIA PERSONALITZADA PER A CÀNCER D'ENDOMETRI

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. Resum

L'objectiu d'aquest projecte era comprendre millor l'infiltrat immunitari del càncer d'endometri per personalitzar el tractament amb immunoteràpia. Per aconseguir aquest objectiu ens vam proposar fer una anàlisi fenotípica detallada de l'infiltrat immune en el càncer d'endometri i de la seva correlació amb el pronòstic, i també desenvolupar teràpies personalitzades basades en cèl·lules T per tractar el càncer d'endometri i establir models de ratolins humanitzats per guiar el disseny racional i l'aplicació d'immunoteràpies en pacients amb càncer d'endometri.

2. Resultats

Els nostres resultats demostren que el càncer d'endometri s'infiltra amb freqüència per limfòcits intraepitelials (TIL) reactius al tumor i que l'expressió de diverses proteïnes (PD-1hi i CD39 o PD-1hi) es pot utilitzar per seleccionar i expandir els TIL reactius als tumors CD8+ i CD4+, respectivament. A més, els biomarcadors expressats preferentment en TIL reactius al tumor, però no la freqüència dels limfòcits CD3+, CD8+ i CD4+, tenen un valor pronòstic que suggereix que tenen un paper protector en la immunitat antitumoral.

Hem demostrat que les característiques de la infiltració immunitària en una resecció tumoral primària estudiada amb immunofluorescència multiplexada (PD-L1, PD-1, CD8, CD68, FOXP3 i CK) podrien predir de manera fiable la recurrència en pacients amb càncer d'endometri de baix grau en estadi primerenc, i aquesta predicció supera l'obtinguda amb els diferents subtipus moleculars.

D'altra banda, l'estudi de tumors mutats en POLE ha permès identificar un gen, *WNK2*, que pot ser inactivat per hipermetilació del promotor i això es correlaciona amb una disminució de la resposta immunitària.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Els resultats indiquen que l'infiltrat immunitari i els marcadors específics de limfòcits T reactius de tumor s'associen a un millor pronòstic en pacients de càncer d'endometri i això podria servir per fer un seguiment de les pacients de manera personalitzada, sense haver de tractar-les amb quimioteràpia de manera innecessària. D'altra banda, atès que s'observen limfòcits infiltrants i reactius de tumor en una gran proporció de tumors d'endometri, proposem aïllar els limfòcits específics de tumor amb els biomarcadores descrits, per establir noves estratègies terapèutiques, com la teràpia cel·lular. Durant el projecte, s'han establert bastants models de PDX que ens permetran testar l'eficàcia d'aquestes teràpies cel·lulars per poder traslladar-les a les pacients.

4. Bibliografia 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.