



# RESULTATS

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA  
CÀNCER

## EL MICROAMBIENT IMMUNE TUMORAL EN LA PATOGENESI I CONTROL DEL LIMFOMA DE CÈL·LULES DEL MANTELL

### **Dra. Virginia Amador Espinosa**

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

### **Dr. Josep Villanueva Cardús**

VHIO Vall d'Hebron Institut d'Investigació Oncològica

---

### **Quin era l'objectiu del projecte?**

Trobar noves dianes terapèutiques per als limfomes del mantell (LCM) agressius, que ataquin no només les cèl·lules tumorals sinó també les cèl·lules no tumorals acompanyants del microambient als LCM o les interaccions entre aquestes cèl·lules.

### **Què ha descobert?**

La nostra recerca ha revelat que les cèl·lules tumorals dels LCM agressius tenen un microambient tumoral immunosupressor, amb una reducció negativa de les cèl·lules efectives immunitàries antitumorals. A més, s'ha identificat la sobreexpressió de CD70 a les cèl·lules tumorals. La interacció de CD70 amb el receptor CD27 pot promoure senyals que afavoreixen el creixement tumoral i dificulten l'activació de cèl·lules T citotòxiques. Aquest descobriment suggereix que CD70 pot estar evitant que les cèl·lules immunològiques matin les cèl·lules tumorals i en promocionin el creixement sense aturador. CD70 podria representar una nova diana immunoterapèutica per als pacients amb LCM.

Una altra troballa important ha estat la identificació de PRDX2 com a regulador clau de l'adaptació de les cèl·lules tumorals dels LCM a l'estrès oxidatiu provocat pel tractament dels pacients amb quimioteràpia (R-CHOP). PRDX2 protegeix les cèl·lules tumorals de la mort cel·lular induïda per aquests fàrmacs mitjançant la modulació dels nivells d'una substància anomenada espècies reactives d'oxigen (ROS, per les sigles en anglès). El control per part de PRDX2 a l'increment dels nivells de ROS a la cèl·lula tractada amb quimioteràpia fa que la cèl·lula s'adapti i no es mori, i en promou la resistència i n'incrementa el creixement sense aturador. Aquest descobriment planteja PRDX2 com una potencial diana terapèutica per als pacients amb LCM que mostren resistència a la quimioteràpia.

Vam observar un enriquiment significatiu dels gens relacionats amb les cèl·lules mare i hematopoètiques a les cèl·lules SOX11-positives d'aquest tumors. Això suggereix que SOX11 podria regular directament l'expressió de gens clau associats amb cèl·lules mare, cosa que pot explicar la resistència a llarg termini a la quimioteràpia observada en aquests limfomes. Un dels gens que més significativament incrementa és l'*MSI2*. Experimentalment hem demostrat que l'*MSI2* contribueix al manteniment de les propietats de cèl·lula mare i indueix autorenovació, supervivència cel·lular, creixement tumoral in vivo i quimioresistència als LCM.

### **Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?**

Hem descobert que la sobreexpressió de CD70 actua com a immunosupressor del sistema immunitari i fa que les cèl·lules tumorals puguin créixer sense aturador. Aquesta informació ha estat molt reveladora per poder dissenyar i desenvolupar una nova teràpia cel·lular sobre cèl·lules T que reconeixin les cèl·lules del LCM CD70-positives (anti-CD70 CAR-T cells). Les anti-CD19 anti-CD70 CAR-T cèl·lules duals reconeixeran específicament CD70 de les cèl·lules limfoides tumorals i les eliminaran, i milloraran l'estat i allargaran la vida dels pacients amb LCM.

Els nostres resultats suggereixen que *MSI2* té un paper clau en el manteniment de les cèl·lules iniciadores de l'LCM. Per aquesta raó representa una bona diana terapèutica per eliminar aqueles cèl·lules tumorals que després dels tractaments persisteixen a l'organisme i tenen la capacitat de crear un altre tumor, molts cops trobat en els pacients que recauen amb un LCM més agressiu encara. Actualment, i amb l'objectiu d'atacar aquestes cèl·lules, estem explorant l'ús de gapmers, molècules basades en

oligonucleòtids modificats, per inhibir específicament els efectes oncogènics d' MSI2 en models de cèl·lules de l' LCM in vitro i models en ratolins in vivo, com a noves opcions terapèutiques per als pacients amb LCM refractaris i resistents.