



RESULTATS

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

Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRBB)

Dr. Xavier Trepà Guixer

Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC)

Dr. Holger Heyn

Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica (CNAG) i Centre de Regulació Genòmica (CRG)

Quin era l'objectiu del projecte?

Prèviament, havíem descrit que les metàstasis en el càncer colorectal (CRC) estaven escassament infiltrades per cèl·lules immunològiques i que la senyalització de TGF-beta era responsable d'aquest fenotip. La inhibició de la senyalització de TGF-beta amb galunisertib, un inhibidor de tipus molècula petita, augmentava dràsticament el nombre de limfòcits infiltrats en les metàstasis hepàtiques. Això feia que les metàstasis fossin sensibles a la teràpia de bloqueig del punt de control immunològic, un tipus d'immunoteràpia. L'objectiu del projecte ha estat investigar els mecanismes involucrats en el fenotip d'evasió immune dels tumors mediat per TGF-beta, amb un enfocament específic en les poblacions cel·lulars presents en l'entorn tumoral.

Què s'ha descobert?

Hem observat canvis significatius en l'entorn tumoral en resposta a la inhibició de TGF-beta que són importants per a l'eficàcia de la teràpia de bloqueig del punt de control immunològic. Aquests canvis abasten diversos tipus de cèl·lules, així com un component de la matriu extracel·lular, els quals representen objectius prometedors per a la teràpia. Per exemple, el futur desenvolupament d'anticossos bioespecífics podria dirigir-se a algunes d'aquestes poblacions cel·lulars específiques. A més i més, hem elucidat com les forces induïdes pels fibroblasts poden modular el programa transcripcional de les cèl·lules canceroses, provocant canvis cap a fenotips més invasius o proliferatius en funció del seu llinatge cel·lular.

Hem desenvolupat un xip de laboratori amb el qual podem estudiar i interferir amb les interaccions entre cèl·lules immunològiques, cèl·lules tumorals i fibroblasts associats al tumor "in vitro". També hem generat un model de ratolí preclínic que emula la recurrència de la malaltia després de la teràpia curativa en pacients. Aquest model "in vivo" ens ha permès 1) descriure la població de cèl·lules que arriba primer al fetge i de les quals deriven les metàstasis hepàtiques, 2) estudiar la dinàmica del fenotip d'evasió immune en lesions progressives.

És important destacar que aquest estudi ha revelat que les micrometàstasis estan fortament infiltrades pel sistema immune, la qual cosa suggereix que, durant una finestra de temps limitada, mentre les metàstasis són indetectables, la immunoteràpia neoadjuvant podria ser efectiva per erradicar la malaltia residual. Hem proporcionat una prova de concepte per la qual això és així, administrant inhibidors del punt de control immunològic a ratolins amb infermetat residual. Creiem que aquesta estratègia té el potencial de canviar la gestió futura dels pacients amb càncer colorectal.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

A curt termini, els nostres resultats ofereixen una prova de concepte per introduir la immunoteràpia neoadjuvant en pacients amb malaltia localitzada (CRC en estadi II i III) amb alt risc de recaiguda, precisament per prevenir la recaiguda de la malaltia. Som conscients de l'interès dels oncòlegs per començar a provar aquesta opció terapèutica.

A llarg termini, el desenvolupament de noves teràpies dirigides a poblacions específiques del sistema immune també podria augmentar l'eficàcia de les teràpies de bloqueig del punt de control immunològic i evitar la necessitat d'inhibir la senyalització de TGF-beta, que té efectes secundaris cardiovasculars greus.

Hem generat dos nous models preclínicament altament útils per a la recerca del càncer: un nou model preclínic de malaltia residual en ratolins, per provar teràpies destinades a prevenir la recurrència en CRC després de la cirurgia (amb quimioteràpia o sense) amb intenció curativa "in vivo", i un xip de laboratori amb el qual també es poden provar noves estratègies terapèutiques dirigides a l'ambient tumoral "in vitro". Aquests models contribuiran a fer la recerca del càncer més efectiva.