

Descobreixen com superar un mecanisme de resistència al tractament en un dels tipus de càncer de mama més agressiu

- *Una recerca liderada per investigadors de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM-Hospital del Mar) ha determinat el paper de les cèl·lules que contribueixen a la formació dels teixits, els fibroblasts, en la capacitat dels tumors de generar resistència al tractament biològic més habitual dirigit contra HER2*
- *El treball el publica la revista Nature Communications i estableix la capacitat d'una nova teràpia en fase d'assaig clínic per afavorir una potent resposta immunitària, precisament gràcies a la unió a aquests fibroblasts, que li permet superar la resistència a la teràpia anti-HER2 en els tumors amb aquest mecanisme de protecció de les cèl·lules canceroses. Per a demostrar-ho, els investigadors han creat un model de tumor en 3D en el qual han pogut comprovar la relació entre tots els factors implicats*
- *El càncer de mama HER2 + és un dels més agressius i de progressió més ràpida. Els tractaments dirigits a HER2 han canviat aquest panorama, però la resistència continua obstaculitzant el seu potencial curatiu*
- *La recerca sobre la resistència als tractaments contra el càncer està obtenint resultats molt esperançadors gràcies als projectes liderats per investigadors del programa de recerca en càncer de l'IMIM-Hospital del Mar*

Barcelona, 5 d'octubre de 2022. – El microambient que rodeja els tumors en el càncer de mama HER2 + els protegeix i facilita la generació de resistència al tractament més utilitzat contra ell, el fàrmac trastuzumab, un anticòs monoclonal. I en aquest procés, **un tipus concret de cèl·lules d'aquest microambient, els fibroblasts**, té un paper determinant. Aquestes cèl·lules tenen la capacitat de bloquejar el sistema immunitari i així el tumor queda protegit. Trobar una via per superar-ho **potencia la capacitat del tractament per eliminar les cèl·lules tumorals**.

En concret, la presència **de fibroblasts activats per TGF-beta**, que expressen una **molècula anomenada FAP**, és el que protegeix de l'acció de les cèl·lules immunitàries al tumor. El trastuzumab té la capacitat d'atacar les cèl·lules canceroses que mostren nivells alts de la proteïna HER2, i quan s'uneix al càncer, activa una forta resposta immunitària, que contribueix de manera molt important a la seva eficàcia contra el tumor. Tot i això, en molts tumors, el sistema immunitari no és capaç de travessar el microambient que rodeja el tumor i eliminar-lo. D'aquesta manera, es **genera resistència al tractament** i s'incrementa la capacitat d'aquest tipus de càncer d'eludir el fàrmac i tornar a proliferar. Un mecanisme que han pogut descobrir l'equip d'investigadors de l'IMIM-Hospital del Mar i del CIBER del Càncer (CIBERONC), en un estudi que ha publicat la revista *Nature Communications*.

El treball també ha identificat una via per superar aquesta capacitat del tumor de protegir-se i d'obrir la porta al sistema immunitari per actuar sobre les cèl·lules tumorals. Mitjançant un model



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques

Nota de premsa

ex vivo, és a dir, un model que permet treballar amb cèl·lules vives dels pacients amb càncer de mama, els autors de l'estudi han comprovat com marcant amb immunoteràpia la molècula FAP que expressen els fibroblasts, es pot revertir la seva capacitat per evitar l'accés de les cèl·lules immunitàries. **"Quan a un tumor recreat ex vivo que conté aquest microambient resistent al tractament, en contacte amb cèl·lules immunitàries, se li afegeix aquesta molècula, FAP-IL2v, es retorna l'efectivitat al trastuzumab"** ha explicat el Dr. Alexandre Calon, autor principal de la recerca i responsable del Laboratori de Recerca traslacional en microambient tumoral de l'IMIM-Hospital del Mar. Cal destacar que el model que s'ha generat utilitza cèl·lules humanes i també és aplicable a altres tipus de tumors.

L'estudi ha **validat els resultats amb tres cohorts de pacients**, amb més de 120 mostres. A totes elles s'ha pogut comprovar com els nivells d'activació dels fibroblasts tenen una relació directa amb la capacitat del sistema immunitari d'actuar sobre el tumor. A nivells més alts, més dificultat per accedir i eliminar les cèl·lules tumorals tot i l'acció del trastuzumab. El Dr. Calon ha destacat que això permet seleccionar millor els pacients que es beneficiaran del tractament amb FAP-IL2v dirigit a desactivar l'acció del microambient tumoral. **"Si filtrem els pacients basant-nos en aquestes característiques, podem aïllar una població de pacients resistents al tractament que es poden tractar amb aquesta molècula i restablir l'efectivitat del tractament contra el càncer de mama"**, ha apuntat.

En aquests moments ja existeixen fàrmacs que es poden fer servir per aconseguir aquest efecte, tot i que encara caldrà portar a terme més estudis per avaluar la seva aplicació en pacients, com indica el Dr. Joan Albanell, cap del Servei d'Oncologia de l'Hospital del Mar, director del Programa de Recerca en Càncer de l'IMIM-Hospital del Mar i coautor de l'estudi. **"L'estudi identifica els tumors en els quals la resistència a la teràpia anti-HER2 és causada principalment per un tipus de fibroblasts i no per altres causes. Aquest important descobriment hauria de servir per dissenyar assaigs clínics amb medicaments que superen aquesta resistència només per aquelles pacients en què aquesta resistència està operativa. És cap a on hem d'anar en l'oncologia de precisió"**, afegeix el Dr. Albanell.

El treball ha comptat amb la col·laboració d'investigadors de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB) i de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), així com de l'Institut de Investigació Sanitària INCLIVA de València i amb el suport de la Fundació Privada Cellex, del Instituto de Salud Carlos III i de l'Associació Espanyola contra el Càncer.

La immunoteràpia en càncer a l'IMIM

L'aplicació de la immunoteràpia és una de les línies estratègiques en la recerca en càncer que es desenvolupa a l'IMIM-Hospital del Mar. En aquests moments, hi ha diversos projectes en marxa amb resultats molt esperançadors per validar vies per incrementar l'efectivitat o determinar nous abordatges que facilitin la seva aplicació.

Article de referència

Rivas, E.I., Linares, J., *et al.* Targeted immunotherapy against distinct cancer-associated fibroblasts overcomes treatment resistance in refractory HER2+ breast tumors. *Nat Commun* **13**, 5310 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32782-3>

Més informació

Servei de Comunicació IMIM/Hospital del Mar: Marta Calsina 93 3160680 mcalsina@imim.es, David Collantes 600402785 dcollantes@hospitaldelmar.cat