

[INSTITUTO HOSPITAL DEL MAR DE INVESTIGACIONES MÉDICAS]

“QUEREMOS TRASLADAR LA INVESTIGACIÓN DEL LABORATORIO A LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS PARA PERSONALIZAR EL TRATAMIENTO Y DESARROLLAR NUEVAS ESTRATEGIAS”



El programa de investigación del cáncer del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas busca entender los mecanismos de resistencia y mejorar la individualización de los tratamientos.

El Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) de Barcelona lleva desarrollando desde los últimos años una investigación competitiva en diversos ámbitos sanitarios. Cuenta con grupos de investigación de varios ámbitos clínicos y básicos. Dentro de los grupos clínicos, el de Terapia Molecular del Cáncer, dirigido por el **Dr. Joan Albanell**, está integrado en la red de centros de investigación biomédica (CIBER). Es un grupo con cinco investigadores principales, y la línea que dirige el Dr. Albanell está centrada en el cáncer de mama Her2+, que constituye un 20% de los cánceres de este órgano y que, hasta la llegada de los anticuerpos monoclonales como trastuzumab y pertuzumab se asociaba al peor pronóstico. *“A pesar de estos avances, las resistencias primarias y las que surgen tras el tratamiento siguen siendo un desafío en el manejo de la enfermedad”*, afirma Albanell.

Predecir la respuesta a la inmunoterapia

“El 60% de las pacientes que reciben la terapia neoadyuvante; esto es, antes de la cirugía, con anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-HER2 alcanzan remisión patológica completa (RPC), lo que se asocia a un excelente pronóstico”, indica el investigador. *“En colaboración con el grupo del Dr. Miguel López-Botet y de la Dra. Aura Muntasell, inmunólogos del IMIM, estamos estudiando el papel de las células natural killer (NK) en la predicción de esta respuesta”*, indica Albanell, enfatizando que es necesario poder predecir en qué pacientes la terapia estándar con trastuzumab y pertuzumab tendrá menos éxito, para así poder replantear la estrategia de tratamiento. El investigador pone de relieve la importancia de las NK indicando que *“el efecto antitumoral de los AcMo es dual, bloqueando por un lado Her2 y, por otro, estimulando una respuesta inmunitaria innata frente al tumor, orquestada por estas células”*. Esta respuesta también puede tener un componente adaptativo que dé lugar a memoria inmunitaria a largo plazo. Uno de los aspectos cubiertos en la colaboración entre los grupos del Dr. Albanell y de Inmunología del IMIM es el papel del infiltrado NK en el tumor y el de la expresión de las moléculas de histocompatibilidad (HLA). *“Hemos observado que la mayor presencia de células NK en el tumor predice una elevada probabilidad de RPC, con una fiabilidad superior a la de cualquier otro marcador conocido, incluso la de los linfocitos infiltrantes en el tumor”*. En colaboración con grupos de bioinformática han observado que un mayor número de células NK se correlaciona con un infiltrado linfocitario más activo y con una menor presencia de células inmunosupresoras, tales como los linfocitos T reguladores y ciertos tipos de macrófagos. *“La capacidad predictiva de remisión completa patológica aumenta con la combinación formada por las células NK y las moléculas HLA”*, un hallazgo muy significativo y que pone de manifiesto la importancia del sistema inmunitario en la respuesta. El Dr. Albanell puntualiza que *“en estos estudios también han participado la Fundación Jiménez Díaz y el Hospital Clínico de Valencia”* y que *“esta investigación va a ser también trasladada al cáncer de colon, ya que éste también es tratado con AcMos”*.

El grupo del Dr. Albanell también está activo en la predicción de beneficio en la terapia con pertuzumab en el cáncer de mama Her2+. *“El heterodímero formado por Her2 y Her3 en la superficie de*

la célula tumoral genera una potente señal de activación”, afirma el científico. *“Aunque pertuzumab se une a la región de Her2 que posibilita esta interacción, algunas pacientes desarrollan resistencia a este anticuerpo”*, prosigue Albanell. Su laboratorio ha establecido la hipótesis de que la expresión de neuregulina, un ligando natural de Her3 que induce la heterodimerización, podría contribuir a la generación de esta resistencia. Los hallazgos realizados indican que, *“aunque la neuregulina se expresa principalmente en los fibroblastos, su expresión aumenta en el tumor cuando éste se hace resistente”*. Esta observación está impulsando el desarrollo de un proyecto dirigido a evaluar el significado clínico de la neuregulina en la predicción de resistencia al tratamiento de combinación con trastuzumab y pertuzumab.

Vencer la resistencia a los nuevos tratamientos

Los anticuerpos conjugados con fármacos representan una nueva modalidad de tratamiento en el cáncer de mama Her2+. Sus ventajas son, por un lado, vehiculizar la quimioterapia de manera específica a las células que sobreexpresan Her2 y, por otro, reducir los efectos adversos. *“Este último beneficio es posible gracias a que el complejo formado por el conjugado y Her2 es internalizado sólo en la célula tumoral HER2 positiva, de manera que el fármaco quimioterapéutico es liberado selectivamente en el compartimento intracelular”*, elabora Albanell. En el cáncer de mama metastásico Her2+ el tratamiento de segunda línea está basado en trastuzumab emtansina (T-DM1), conjugado en el que el anticuerpo trastuzumab se encuentra vinculado a un agente quimioterápico muy potente que inhibe la función de los microtúbulos. Este potente quimioterápico, unido con trastuzumab *“presenta una tolerancia excelente y superior a la de cualquier tratamiento previo en esta indicación terapéutica”*. Debido a que siguen existiendo resistencias tanto primarias como secundarias a este nuevo tratamiento, el laboratorio del Dr. Albanell ha generado líneas celulares de cáncer de mama Her2+ resistentes a T-DM1, describiendo en ellas un mecanismo de resistencia relacionado con la ausencia de inducción de la ciclina B1. Tras validar el hallazgo en muestras de pacientes, el grupo de Albanell ha iniciado con el Grupo Español del Cáncer de Mama (GECAM) un estudio clínico prospectivo con el objetivo de determinar si la inducción de ciclina B1 a los pocos días del inicio del tratamiento con T-DM1 predice la resistencia. *“En este estudio también se aplicará el uso de biopsia líquida, una técnica en cuyo desarrollo el IMIM ha sido pionero”* asevera Albanell. El investigador también indica que este tipo de estudios pueden ser de gran utilidad para racionalizar y optimizar el uso de los fármacos.

Nuevas terapias

El cáncer de mama ER-, PR-, Her2- (triple negativo) representa un 15% de los tumores de este órgano. La ausencia de dianas moleculares ha llevado al desarrollo de terapias basadas en otros antígenos que se expresen en estas células. El grupo del Dr. Albanell está colaborando con el del **Dr. Antoni Celià-Terrassa**, investigador Miguel Servet recientemente incorporado al IMIM, para impulsar la investigación asociada a ensayos clínicos con anticuerpos conjugados dirigidos a LIV1A. *“Queremos estudiar*

el papel de LIV1A en la transición epitelio-mesenquimal, la eficacia de estos conjugados y en qué medida pueden éstos modular dicha transición". Albanell enfatiza que el Dr. Celià-Terrassa es el primer investigador de Cataluña en haber recibido financiación de un *Clinical and Laboratory Integrated Project Grant* estadounidense. Según datos obtenidos por Celià-Terrassa, las células madre tumorales del cáncer de mama triple negativo son relativamente invisibles al sistema inmunitario. Es por ello que las investigaciones van orientadas a examinar la posibilidad de reversión de esta propiedad mediante inmunoterapia clásica con interferón. La **Dra. Laura Comerma**, recientemente incorporada al servicio de Patología y al IMIM, estudiará la expresión de LIV1A en cáncer de mama triple negativo. "Estas iniciativas están dirigidas a entender el cáncer de mama triple negativo y poder así mejorar la eficacia de los tratamientos actuales y desarrollar la inmunoterapia", sentencia Albanell.

Nuevas terapias oncológicas

Dentro el grupo liderado por el Dr. Albanell, el **Dr. Alexandre Calon** estudia el papel de los fibroblastos en el microambiente tumoral en el cáncer de colon y mama y su relación con la eficacia de la quimioterapia. Albanell añade que una iniciativa liderada por la **Dra. Clara Montagut** ha resultado en "una contribución muy significativa en este tipo de cáncer y en la oncología en general". Esta investigación ya ha generado diversas patentes y está siendo empleada en todo el mundo. "Se trata del descubrimiento de mutaciones en un dominio del EGFR responsables de la generación de resistencia adquirida a cetuximab y/o panitumumab en este tipo de cáncer". A partir de este hallazgo, investigadores de todo el mundo han confirmado mutaciones en este dominio, las cuales generan resistencias con distinta susceptibilidad a tratamientos alternativos. "Estos hallazgos permiten generar ensayos clínicos con terapias cada vez más individualizadas en el cáncer de colon", asevera Albanell, quien subraya el papel de la biopsia líquida en la consecución y aplicación clínica de estos descubrimientos, una técnica en la que el laboratorio de biología molecular del Hospital del Mar liderado por la Dra. Bellosillo es pionero. "La biopsia líquida permite detectar estas mutaciones en sangre periférica y correlacionarlas con la evolución clínica de los pacientes con cánceres de pulmón, colon o melanoma", asegura el investigador. A través de la secuenciación de las mutaciones relevantes en el cáncer de colon, esto es, las del EGFR, K-Ras y N-Ras, ha sido posible establecer un perfil de resistencias sobre el que la Dra. Montagut ha diseñado un estudio clínico prospectivo, en el cual los pacientes recibirán un tratamiento u otro en función de este perfil mutacional.

Una línea de investigación adicional examina el valor de un tipo de anticuerpo conjugado portador de una variante de la interleucina-2 (FAP-IL2v) en el cáncer de mama Her2+. "Este conjugado presenta la particularidad de reclutar de manera selectiva a las células efectoras del sistema inmunitario", indica Albanell. "En sistemas experimentales in vitro con fibroblastos, células tumorales y células mononucleares de sangre periférica desarrollados por Calon hemos observado que FAP-IL2v potencia la actividad de trastuzumab". Esta

estrategia está en investigación en ensayos fase I. "Tenemos varios ensayos clínicos, varios de fase I con moléculas innovadoras, sobre todo en el campo de la inmunoterapia", afirma el investigador.

El Dr. Albanell destaca que el Ministerio de Sanidad ha concedido al IMIM un contrato de reincorporación de cuatro años para el **Dr. Joan Rodés**, oncólogo formado en el Mar, actualmente investigador en la Universidad de Yale. Su incorporación ayudará al desarrollo de la bioinformática translacional y su aplicación clínica en el centro catalán.

La Dra. Clara Montagut ha descubierto mutaciones responsables de la generación de resistencia adquirida a cetuximab y panitumumab

Cáncer pulmón

En el ámbito del cáncer de pulmón, la **Dra. Edurne Arriola** indica que ha habido dos grandes frentes de avance, uno relacionado con el diagnóstico y otro con la inmunoterapia. En referencia al ámbito diagnóstico, Arriola afirma que "en años recientes hemos aprendido que existe una multiplicidad de tipos de cáncer de pulmón, caracterizados por la presencia de diferentes mutaciones genéticas". El avance más reciente realizado por su grupo ha sido el desarrollo de un método diagnóstico basado en un gran panel de genes, de manera que es posible determinar las mutaciones de cada paciente. Su ulterior refinamiento permite incluso "medir el número total de mutaciones de un tumor", lo que puede ser útil en la predicción de frecuencia de neoantígenos tumorales. "Este panel ya está siendo aplicado a nivel asistencial y tiene un impacto sobre la predicción de eficacia de las terapias, particularmente de la inmunoterapia", indica Arriola. "Además de facilitar una visión muy completa del tumor, está libre de las limitaciones impuestas por el tamaño de la biopsia convencional, ya que puede ser examinado en células tumorales circulantes mediante biopsia líquida". La combinación de ambos elementos permite, además, monitorizar la evolución del tumor sin necesidad de extraer nuevas muestras de tejido. En el ámbito de la inmunoterapia, el grupo de la Dra. Arriola está evaluando potenciales marcadores de respuesta o ausencia de la misma en sangre periférica y muestras de tejido de pacientes con tumores no microcíticos. Desde 2010 su grupo está también investigando el efecto de la inmunoterapia en el cáncer de pulmón microcítico, menos frecuente y en el que no ha habido innovación en términos de tratamiento en los últimos 30 años. "Tenemos acceso a muestras de tejido de pacientes que han sido tratados sólo con la quimioterapia habitual o con quimioterapia e inmunoterapia, lo que nos permite compararlas e identificar potenciales marcadores de predicción de beneficio de la inmunoterapia". En opinión de la Dra. Arriola, esta es una apuesta de futuro, dado el enorme impacto que la inmunoterapia tiene en una proporción de pacientes oncológicos. +