

ENTREVISTA

LAURA FRANCÉS
Barcelona

L'habilitat del sistema immunitari per reconèixer i destruir cèl·lules tumorals és un dels pilars de la immunoteràpia contra el càncer. Tot i això, els tumors desenvolupen mecanismes sofisticats per escapar-se d'aquesta vigilància. Entre aquests mecanismes destaca la secreció de molècules immunosupressores capaces d'"apagar" la resposta de les cèl·lules encarregades de defensar-nos. En aquest context se situa el treball liderat per Aura Muntasell, investigadora de la Unitat d'immunologia de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i de l'Institut d'Investigació de l'Hospital del Mar de Barcelona (HMRIB). En un estudi publicat a *Nature Immunology*, el seu equip ha aconseguit reprogramar cèl·lules assassines naturals o cèl·lules NK (*natural killer*) mitjançant edició genètica per fer-les resistents a aquests frens imposats pel tumor, sense perdre la capacitat d'arribar i infiltrar-se en el teixit tumoral.

Quina és la funció habitual de les NK en un organisme sa?

Les NK són limfòcits especialitzats a reconèixer i eliminar cèl·lules infectades per virus i cèl·lules que han tingut canvis anòmals que podrien donar lloc a un tumor. En la majoria de les persones sanes, aquestes cèl·lules actuen com una primera línia de defensa i destrueixen a temps les cèl·lules premalignes abans no arribin a convertir-se en un càncer. Tot i això, el mecanisme no sempre funciona amb la mateixa eficàcia. De vegades, algunes cèl·lules anormals aconsegueixen escapar-se del control del sistema immunitari, proliferen i acaben generant tumors.

Com aconsegueixen els tumors sòlids escapar-se del sistema immunitari?

Els tumors fan servir diferents substàncies que frenen la resposta del sistema immunitari i impedeixen que les cèl·lules encarregades d'eliminar-los, entre les quals les cèl·lules NK, actuïn amb eficàcia. Una de les més importants es diu TGF-beta. La molècula contribueix a crear una espècie d'escut protector al voltant del tumor; afavoreix la formació d'un teixit

“Hem creat cèl·lules immunes amb més capacitat d'eliminar tumors”

Aura Muntasell

Investigadora de l'HMRIB i professora a la UAB



ANDREU ESTEBAN

Aura Muntasell al Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona

BIOGRAFIA EXPRES

■ És immunòloga, investigadora de l'Institut d'Investigació de l'Hospital del Mar i professora Serra Hünter d'Immunologia a la Universitat Autònoma de Barcelona. La seva investigació se centra en les cèl·lules NK i la immunoteràpia del càncer. Llicenciada en Biologia i doctora en Immunologia per la UAB, va ampliar la seva formació a l'Institut Nacional del Càncer dels EUA, després d'estades a l'Institut Curie a París i l'hospital universitari de Leiden (Països Baixos).

fibros que dificulta l'arribada de les cèl·lules immunitàries i, a més, si aquestes cèl·lules aconsegueixen arribar-hi, en redueix la capacitat per atacar.

Què van descobrir als seus experiments in vitro?

Quan vam estudiar com actuava el TGF-beta sobre les cèl·lules NK, vam observar un efecte doble. D'una banda, reduïa la seva capacitat per destruir les cèl·lules tumorals. Però, alhora, afavoria que aquestes cèl·lules arribessin fins al tumor perquè activaven mecanismes que en facilitaven l'arribada. Per això, el nostre objectiu va ser conservar la capacitat de dirigir les cèl·lules NK cap al tumor, però evitant l'efecte que en disminuïa l'activitat antitumoral.

Com ho van aconseguir?

Vam identificar l'SMAD4 com

una molècula clau mitjançant la qual el TGF-beta suprimeix l'activitat de les cèl·lules NK. Utilitzant tècniques d'enginyeria genètica, vam generar cèl·lules NK sense el gen per produir l'SMAD4 i vam observar que deixaven de respondre a l'efecte inhibidor del TGF-beta. És a dir, mantenien la seva capacitat per destruir cèl·lules tumorals, però continuaven conservant l'habilitat d'arribar i infiltrar-se al tumor. Vam comprovar aquests resultats en models experimentals de càncer de mama i de còlon, tant in vitro com en ratolins, i van mostrar més capacitat per eliminar tumors, tant quan s'administraven soles com combinades amb anticossos terapèutics.

Quins altres avantatges té aquesta modificació?

També actua com un interruptor

que bloqueja el senyal de l'activina A, una altra molècula produïda per molts tumors i que contribueix a debilitar les defenses de l'organisme. Amb una única alteració genètica vam aconseguir cèl·lules NK resistents a dos dels mecanismes inhibidors més freqüents utilitzats pels tumors.

Hi ha algun desavantatge en aquestes cèl·lules editades?

De moment, no hem observat efectes negatius. En condicions normals, les cèl·lules editades es comporten de manera semblant a les no modificades, incloent-hi la seva capacitat de proliferació. A més, hem analitzat el seu genoma [el conjunt de tots els gens] i el seu transcriptoma [el conjunt de gens que són actius a la cèl·lula] i no hem detectat canvis rellevants en condicions normals.

Quin és el següent pas cap a la fase clínica?

Actualment treballem per traslladar aquest protocol a un assaig clínic de fase I [la primera etapa en humans, destinada a avaluar la seguretat del tractament], en paci-

“

Edició genètica

Cèl·lules NK resistents a dos dels mecanismes inhibidors més freqüents”

Producte cel·lular

“Treballem per a un assaig clínic de fase I en càncer de còlon metastàtic”

ents amb càncer de còlon metastàtic. Aquest estudi es desenvolupa en col·laboració amb el servei d'oncologia de l'hospital del Mar i el Banc de Sang i Teixits de Catalunya. Les cèl·lules s'administraran per via intravenosa, de manera semblant a una quimioteràpia, s'espera que exercixin el seu efecte en un termini curt i desencadenin una resposta immunitària eficaç. Abans d'arribar a aquesta fase, cal completar els estudis de seguretat i adaptar tot el procés de producció a condicions GMP (normes de correcta fabricació), que garanteixen la qualitat i seguretat del producte cel·lular per a ús clínic.●

Voteu els finalistes a www.lavanguardia.com/vanguardia-de-la-ciencia