



Una investigación permitirá mejorar la eficiencia de las células que matan el cáncer

- El estudio, que ha contado con la participación de la Universidad de Oviedo y del IUOPA, desvela nuevos mecanismos de progresión tumoral relacionados con la eficacia de la inmunoterapia contra el melanoma

Oviedo/Uviéu, 6 de julio de 2018. Una investigación universitaria, publicada en la revista *Cancer Research*, ha permitido desvelar los mecanismos que operan en la progresión tumoral del melanoma y en el fracaso de la función antitumoral de la célula Natural Killer (NK), un linfocito del sistema inmunitario innato que, pese a tener la capacidad de detectar y eliminar células tumorales, en determinadas circunstancias puede facilitar la progresión tumoral favoreciendo la metástasis. Los resultados, que se apoyaron en los análisis de muestras histológicas de pacientes con melanoma metastásico, ayudarán al diseño de inmunoterapias personalizadas y efectivas basadas en las células NK. El avance es obra de personal investigador de la Unidad de Inmunología del Hospital Policlínico San Martino de Génova (Italia) en colaboración con el Grupo de Problemas Inversos, Optimización y Machine Learning de la Universidad de Oviedo y la Unidad de Inmunología Tumoral del Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA).

La plasticidad tumoral es uno de los principales obstáculos para la eliminación de los tumores. Se trata de un fenómeno por el cual las células neoplásicas pueden adquirir nuevos fenotipos y funciones (mayor invasividad, aumento de la proliferación, resistencia a quimioterapia y radioterapia, generación de células madre cancerosas) que les permiten ser más adaptables a los cambios del microambiente que las rodea. En melanoma, este fenómeno morfogenético se unifica en el concepto “phenotype switch” (cambio de fenotipo) que permite a las células tumorales "cambiar" de un estado diferenciado, proliferativo y poco invasivo (fenotipo proliferativo) a un estado indiferenciado, poco proliferativo e invasivo que da lugar a las metástasis (fenotipo invasivo o pro-metastásico).

Existen diversos estímulos presentes en el microambiente tumoral que pueden favorecer el cambio de fenotipo hacia estados pro-metastásicos. Algunos de ellos son las condiciones de hipoxia, algunas citocinas inflamatorias, factores de crecimiento, contacto con otras células no tumorales, etc. De hecho, en los últimos años, y a pesar del conocido papel del sistema inmunitario en la eliminación del cáncer, se ha descrito que ciertas células inmunológicas presentes en el microambiente tumoral, como las células mieloides



supresoras, los macrófagos, los neutrófilos y células T CD4 + podrían favorecer la progresión del tumor promoviendo la transición hacia fenotipos invasivos.

Las células NK son linfocitos del sistema inmunitario innato con la capacidad de detectar y eliminar células tumorales. En los últimos años, su uso en inmunoterapia ha tenido resultados prometedores en cánceres hematológicos, pero no tanto en tumores sólidos donde las células NK forman parte del microambiente tumoral, no infiltran el tumor y se encuentran profundamente inhibidas. En este trabajo se proporcionan las primeras evidencias *in vivo* e *in vitro* del papel paradójico que estas células inmunitarias pueden tener como promotoras de la progresión tumoral en melanoma.

Los estudios mostraron que las células NK, a través del contacto célula-célula y de la secreción de las citocinas IFN-gamma y TNF-alpha, inducen una serie de cambios morfogenéticos en las células de melanoma relacionados con la progresión tumoral: aumento de expresión de marcadores de totipotencialidad (relacionado con la generación de células madre tumorales); reordenamientos morfológicos y citoesqueléticos, disminución de la proliferación y aumento de la invasividad, etc. A su vez, las células de melanoma que adquirían este fenotipo invasivo tras el contacto con las células NK desarrollaban importantes mecanismos para evadir la respuesta inmunológica.

Datos del artículo

“NK cell editing mediates Epithelial to Mesenchymal Transition via phenotypic and proteomic changes in melanoma cell lines”

Leticia Huergo Zapico, Monica Parodi, Claudia Cantoni, Chiara Lavarello, Juan L Fernández-Martínez, Andrea Petretto, Enrique J DeAndrés-Galiana, Mirna Balsamo, Alejandro López-Soto, Gabriella Pietra, Mattia Bugatti, Enrico Munari, Marcella Marconi, Maria Cristina Mingari, William Vermi, Lorenzo Moretta, Segundo Gonzalez and Massimo Vitale

Cancer Research DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1891