

**NdP EMBARGADA FINS EL 21 DE FEBRER A LES 11AM**

## El seguiment exhaustiu d'una pacient amb càncer de mama triple negatiu revela els detonants del progrés de la malaltia

- L'anàlisi d'un cas de càncer de mama triple negatiu permet observar a un nivell de detall sense precedents com evolucionen paral·lelament la genètica del tumor i el sistema immunitari de la pacient.
- L'estudi identifica múltiples mecanismes moleculars que actuen alhora i permeten al tumor evadir el sistema immunitari, fent que ni les pròpies defenses ni les immunoteràpies siguin capaces de combatre la malaltia.
- L'equip apunta a la necessitat d'implementar teràpies combinades complexes per tal d'aconseguir resultats en etapes avançades d'aquest tipus de tumor, i alhora ressalta la importància de diagnosticar i tractar la malaltia el més aviat possible.

Barcelona, 21 de febrer de 2024. [L'Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa](#) –centre impulsat conjuntament per la Fundació “la Caixa” i el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya– ha liderat l'estudi exhaustiu d'un cas de càncer de mama triple negatiu que demostra que les cèl·lules cancerígenes presenten **múltiples alteracions a nivell genètic, però també de proteïna i de processos cel·lulars, que els hi permeten escapar de les defenses del propi cos i les immunoteràpies**. Els resultats [publicats a la revista Nature Communications](#) demostren que, tot i que la resposta immunitària contra el càncer es manté ferma fins al final de la malaltia, la complexitat genètica de les cèl·lules cancerígenes i la seva habilitat per evadir la immunitat li impedeixen vèncer el càncer. **“El seguiment de la pacient ha sigut únic, tant pel temps de seguiment com per la quantitat de mostres i paràmetres estudiats**. Hem mirat fins a l'últim racó del tumor i del sistema immunitari de la persona durant més de 5 anys”, comenta Leticia De Mattos-Arruda, oncòloga i investigadora principal d'IrsiCaixa durant l'estudi, autora principal sènior de l'article i actualment directora sènior de Desenvolupament Clínic Global a BioNTech.

El càncer de mama triple negatiu és un dels més agressius i difícils de tractar ja que no respon als tractaments clàssics contra el càncer de mama. Tot i així, la immunoteràpia sol ser una opció per aquestes pacients ja que aquest tipus de càncer de mama presenta moltes més mutacions que la resta, les quals el fan més visible al sistema immunitari. **“Volíem entendre com aconsegueix el sistema immunitari lluitar contra el càncer en cada etapa de la malaltia i quins mecanismes fan que, més endavant, les defenses no siguin capaces de vèncer-lo”**, remarca De Mattos-Arruda.

### Una gran capacitat de mutació i evasió del sistema immunitari, una combinació mortal

L'estudi ha comptat amb 112 mostres de 12 pacients de càncer de mama triple negatiu metastàtic, incloent tumors primaris i metàstasis presents durant el curs de la malaltia i en el moment de l'autòpsia. En el cas d'una d'aquestes pacients s'ha pogut fer el seguiment des del diagnòstic, passant per la progressió de les metàstasis, i fins la defunció. **“Hem estudiat mostres seqüencials de sang, tumor primari i metàstasis amb tècniques multi-òmiques. Aquestes tècniques ens permeten accedir a tota la informació dels gens, les proteïnes i fins i tot la composició cel·lular de les mostres”**, explica [Núria de la Iglesia](#), co-autora i investigadora principal del grup de [Neoantígens i Vacunes contra el Càncer d'IrsiCaixa](#). **“Obtenir tota aquesta quantitat ingent de dades i donar-li un sentit ha**

sigut el més difícil”, detalla. El filtratge d’aquestes dades ha permès veure que la **variabilitat genètica i immunitària tant dins de cada tumor com entre les diferents metàstasis és molt gran**, i que alguns d’aquests canvis proporcionen a les cèl·lules cancerígenes la **capacitat d’escapar del sistema immunitari**. Els mecanismes a través dels quals les cèl·lules esquiven les defenses són molt variats, des de impedir la producció de molècules inflamatòries que atrauen les cèl·lules del sistema immunitari cap al tumor fins a amagar les proteïnes tumorals reconegudes per les defenses. El que és més important, però, és que **l’estudi demostra que aquests mecanismes actuen tots alhora en sinèrgia dins del mateix tumor**, fet que aboca al progrés de la malaltia tot i el continuat esforç del sistema immunitari per lluitar-hi en contra.

## Teràpies combinades per combatre la diversitat

L’equip ha identificat quines són les proteïnes tumorals capaces d’estimular el sistema immunitari – anomenades neoantígens– a cada etapa del procés de la malaltia. D’aquesta manera han dibuixat un *rellotge molecular* que els permet entendre la diversitat tumoral durant tot el transcurs de la malaltia i tenir possibles dianes per futurs tractaments. “Al aprofundir en aquestes proteïnes tumorals, hem trobat una **mutació al gen p53 que és especialment interessant ja que és reconeguda pel sistema immunitari i, per tant, activa les defenses contra el tumor**. Aquesta mutació, doncs, podria ser la base pel desenvolupament de futures vacunes terapèutiques dirigides a pacients que tinguin un càncer de mama triple negatiu que presenti aquesta alteració genètica”, comenta De la Iglesia.

Els resultats de l’estudi, però, demostren que amb una única teràpia no n’hi ha prou. “El càncer és un procés dinàmic i hem vist que hi ha múltiples mecanismes tant genètics com immunitaris que evolucionen i convergeixen, fins i tot dins d’un mateix pacient. Això ens demostra que l’enemic al que ens enfrontem és molt intel·ligent i que, a més, el *rellotge molecular* avança a ritmes diferents quan ens trobem en etapes avançades, fent que les teràpies de precisió siguin més difícils d’aplicar. És per això que **cal desenvolupar teràpies que permetin bloquejar diversos mecanismes d’evasió immunitària al mateix temps** i que ataquin al càncer per diferents flancs”, conclou De Mattos-Arruda.

## Sobre l’estudi

El projecte ha comptat amb l’ajuda de Merck d’Investigació 2020 en Immuno-oncologia i s’ha dut a terme en col·laboració amb centres d’Espanya, el Regne Unit i els Estats Units, com el Centre Nacional d’Anàlisi Genòmica, Omniscope, l’Institut Oncològic Rosell, el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* i el *Cancer Research UK Cambridge Institute*.

### Més informació i entrevistes:

#### Comunicació IrsiCaixa

Rita Casas | Elena Lapaz.

Tel. 93 465 63 74. Ext. 221

[comunicacio@irsicaixa.es](mailto:comunicacio@irsicaixa.es) | [www.irsicaixa.es](http://www.irsicaixa.es) |

[@IrsiCaixa](https://twitter.com/IrsiCaixa)

#### Departament de Comunicació de la Fundació “la Caixa”

Andrea Pelayo. Tel. 618 126 685

[apelayo@fundacionlacaixa.org](mailto:apelayo@fundacionlacaixa.org) |

[www.fundacionlacaixa.org](http://www.fundacionlacaixa.org)

### Material audiovisual:

[Declaracions Dra Núria de la Iglesia \(CAT\)](#)

[Declaracions Dra Leticia De Mattos-Arruda \(ESP\)](#)

[Fotografia de recurs](#)

### Referència:

[Blanco-Heredia, J., Anjos-Souza, C., Trincado, J.L. et al. Converging and evolving immuno-genomic routes toward immune escape in breast cancer. \*Nature Communications\* \(2024\).](#)