



"Una manera de hacer Europa"

Identificación del proyecto

Optimización de la inmunoterapia basada en linfocitos NK en cáncer de mama HER2+(EXPTE. PI22/00040)

Descripción del proyecto

Los linfocitos Natural Killer (NK) son células citotóxicas que, además de reconocer y eliminar células tumorales orquestan el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa anti-tumor. Nuestros resultados evidencian que la infiltración tumoral por células NK se asocia a la eficacia clínica de los anticuerpos anti-HER2 en pacientes con cáncer de mama. La transferencia adoptiva de células NK alogénicas ha sido eficaz en algunos pacientes con cánceres hematológicos. Sin embargo, su uso en tumores sólidos es todavía experimental y su eficacia limitada. Esta propuesta integra cuatro objetivos dedicados a generar nuevas estrategias que permitan potenciar la eficacia anti-tumoral de los linfocitos NK en combinación con anticuerpos anti-HER2: 1) Desarrollar una nueva plataforma de expansión in vitro de células NK humanas; 2) Generar por ingeniería genética células NK humanas resistentes al factor supresor TGF- β y con mayor potencial para activar la respuesta inmune adaptativa; 3) Identificar fármacos clínicamente aprobados que recluten linfocitos NK a tumor para su posible reposición en combinación con anticuerpos anti-HER2; 4) Desarrollar una firma génica NK con potencial predictor de respuesta al tratamiento con anticuerpos anti-HER2. La metodología incluye: la implementación de nuevas células "feeders" y su transfección con moléculas moduladoras de la proliferación NK (i.e. HLA-E) (obj.1); el uso de CRISPR/Cas9 para generar NK humanas knockout para SMAD4 con simultáneo knock-in de moléculas inmunomoduladoras (obj. 2) y, el screening de fármacos con potencial de reclutar/activar a los linfocitos NK (inhibidores de STAT3, COX2, DPP4) mediante la plataforma IncuCyte (obj. 3). La eficacia anti-tumoral de las NK generadas y las estrategias identificadas se analizarán en co-cultivos 2D y 3D (esferoides) de líneas de cáncer de mama, cultivos ex vivo de tumores y organoides derivados de pacientes con células inmunes autólogas y modelos de ratón humanizados. Desarrollaremos una firma génica asociada a NK para su validación por nanostring en una colección de biopsias diagnósticas propias y en datos transcriptómicos /muestras derivados de ensayos clínicos (obj.4).

Financiación

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

183.920,0

Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"