

## Ingrés d'Acadèmics corresponents

# TRACTANT EL CÀNCER AMB EL SISTEMA IMMUNOLÒGIC

Antoni RIBAS

Universitat de California Los Angeles

El tractament de pacients amb melanoma avançat s'ha beneficiat del desenvolupament d'una sèrie de nous tractaments basats en l'aplicació clínica de ciència bàsica. He estat a l'avantguarda del desenvolupament clínic d'immunoteràpia i teràpies diana pel melanoma, liderant els programes clínics que han suposat l'aprovació per l'agència americana de fàrmacs de cinc nous tractaments que després s'han aprovat a Catalunya. El meu laboratori de recerca estudia les bases mecàniques de com els càncers responen o resisteixen a aquestes teràpies, que ha resultat en la descripció d'una sèrie de processos genètics específics que medien la resistència adquirida a aquests tractaments. Els nostres estudis analitzant biòpsies de pacients tractats amb els nous immunoteràpics anti-PD-1 han portat al disseny racional de noves immunoteràpies en combinació que estan sent provades amb èxit en la clínica. El més destacat d'aquest cos de treball és el següent:

**1. Immunoteràpia càncer amb anticossos bloquejant el PD-1.** Durant els últims 15 anys s'han dut a terme una sèrie d'assajos clínics d'immunoteràpia que han culminat en el desenvolupament del pembrolizumab, un anticòs anti-PD-1 aprovat amb el nom comercial de Keytruda®. Els estudis clínics van incloure l'estudi fase 1 més gran que s'ha fet mai en pacients amb càncer, que va enrolar per sobre de 1.200 pacients principalment amb melanoma i càncer de pulmó tractats amb pembrolizumab. Els nostres estudis de laboratori en biòpsies de pacients tractats en aquests treballs clínics ens van permetre analitzar les bases mecàniques de resposta o resistència al anti-PD-1. Aquests estudis estan millorant com utilitzem clínicament aquestes i han informat el disseny racional de noves combinacions de fàrmacs immunoteràpics que ara estem estudiant en pacients que no responen al tractament amb anti-PD-1 sol.

**2. Resistència a immunoteràpia amb bloqueig del PD-1.** La majoria de les respostes tumorals a immunoteràpia en el càncer són de llarga durada, però un subgrup de pacients no responen (resistència primària) i hi ha recaigudes després de la resposta inicial (resistència

adquirida). Estem estudiant els mecanismes cel·lulars i moleculars de la resistència a la immunoteràpia en el càncer, que ens ha portat a la descripció de la importància de les vies de senyalització de l'interferó gamma i de la presentació d'antígens tumorals. Aquest coneixement permet interpretar les dades de biòpsies de pacients en el marc de la resistència primària o adquirida als anticossos anti-PD-1 i altres immunoteràpies pel càncer, que ha estat recolzat per una beca de l'Institut Nacional del Càncer dels USA.

**3. Immunoteràpia amb limfòcits T alterats genèticament.** He establert un programa de teràpia basada en la programació genètica de limfòcits antitumorals. Aquest programa ens ha permès atreure importants subvencions de l'Institut Nacional del Càncer i l'Institut de Califòrnia per a Medicina Regenerativa, així com obrir una delegació de l'Institut de Parker per Immunoteràpia del Càncer (PICI).

**4. Teràpia diana bloquejant el BRAF i estudi de la resistència adquirida.** L'adveniment d'inhibidors del oncogen BRAF, expressat en la meitat de pacients amb melanoma, va ser un canvi del paradigma en el tractament d'aquest càncer. Per primera vegada teníem un fàrmac específicament dirigit al càncer que va portar a les taxes de resposta sense precedents en un càncer que abans tenia respostes en l'ordre del 5-10% a qualsevol altre tractament. Vaig ser investigador principal en els programes d'inhibidors del BRAF des dels primers estudis en humans. Usant biòpsies obtingudes de malalts, vàrem analitzar sistemàticament els mecanismes de resistència als inhibidors del BRAF i com la combinació amb inhibidors del MEK podia millorar les respostes i disminuir les toxicitats.

**5. Estudi dels mecanismes de toxicitat de la inhibició del BRAF i el seu ús terapèutic potencial.** Vàrem descriure les bases moleculars del desenvolupament de carcinomes escamosos cutanis secundaris que es desenvolupen en alguns pacients tractats amb inhibidors del BRAF. Al poder entendre el procés d'activació paradoxica de la via de les kinases amb inhibidors del

BRAF em va permetre formular la hipòtesi que el mateix mecanisme tòxic es podria explotar per a un ús beneficiós per tal d'accelerar la cicatrització de ferides de la pell. Aquest concepte, que vàrem **demostrar experimentalment** en estudis de laboratori, ha portat al finançament d'una empresa dedicada a aquest enfocament, Lutris Pharma, per desenvolupar una formulació tòpica d'inhibidors del BRAF pel l'acceleració del tractament de ferides de la pell.

**6. Combinació d'immunoteràpia i teràpies diana pel melanoma.** El meu grup de recerca ha liderat els estudis de laboratori i clínics de la **teràpia combinada amb inhibidors del BRAF i immunoteràpia**. Vàrem generar la primera línia de melanoma amb la mutació del BRAF que fos implantable en ratolins immunocompetents, que ens va permetre analitzar la combinació d'inhibidors del BRAF amb diferents immunoteràpies, **demostrant la superioritat del tractament combinat**. Hem compartit aquesta línia cel·lular amb més de 50 laboratoris de tot el món, incloent laboratoris catalans. Aquest esforç preclínic ha desembocat en la traducció clínica de la combinació d'inhibidors del BRAF i amb anticossos anti-PD-1 i anti-PD-L1, que ara s'està provant en tres estudis clínics **fase 3** enrolant a més de 1.000 pacients.

**7. Nanotecnologies pel diagnosi i teràpia del càncer.** Al ser investigador d'un projecte de col·laboració entre nanotecnòlegs i biòlegs va obrir diverses vies de recerca

en el meu grup. Cap a l'any 2010 vàrem fer un assaig clínic fase 1, que va ser el primer estudi en humans de nanopartícules per portar a les cèl·lules cancerígenes un siRNA antitumoral. En pacients que vàrem tractar es va poder demostrar que el siRNA induïda per l'activitat d'interferència de RNA específic en biòpsies de melanoma. Durant els últims anys també hem desenvolupat una nova classe d'assaigs cel·lulars multidimensionals per permetre una anàlisi proteòmica sense precedents de la funcionalitat de les cèl·lules immunitàries. Aquests xips basats en microfluïds i **nanotecnologia** ens han permès comprendre la biologia de les cèl·lules T antitumorals administrades a pacients que reberen teràpia de transferència adoptiva cel·lular. Basat en aquest coneixement hem pogut **avançar teràpies combinades** evitant la pèrdua de funcionalitat i recaigudes posteriors dels tumors. A més, la capacitat d'aïllar ràpidament cèl·lules T específiques per neoantígens generats deguts a les mutacions en cèl·lules cancerígenes, i la clonació dels seus receptors de cèl·lules T (TCR) **ha portat el finançament de la companyia PACT Pharma** (per teràpia cel·lular adoptiva personalitzada) amb dos professors de Caltech (California Institute of Technology, Pasadena, California), Jim Heath i David Baltimore. Aquesta és una empresa que desenvoluparà una teràpia adoptiva amb limfòcits T personalitzats expressant TCRs específics per les mutacions en cada càncer.