

Los mecanismos “antirrechazo” de la placenta podrían ser la clave para el desarrollo del cáncer

- Las células cancerosas no han inventado nuevos mecanismos para escapar a la vigilancia del sistema inmunitario, sino que probablemente copian programas genéticos internos y naturales desarrollados a lo largo de millones de años de evolución
- Estos datos son, en principio, extrapolables a muchos otros cánceres, si no a “todos los cánceres”. No son algo único ni de la mujer, ni del cáncer de mama, ni del embarazo. Y podrían ayudar a explicar parcialmente por qué los cánceres más agresivos en términos de invasión local y de metástasis se suelen dar en los mamíferos y no en otros animales vertebrados o invertebrados o en plantas

Barcelona, 21 de noviembre de 2016.- Un equipo liderado por el Dr. Miquel H. Bronchud, oncólogo del **Instituto Oncológico Equipo Dr. Bellmunt**, y formado por oncólogos, ginecólogos-obstetras y patólogos del Hospital Universitario Dexeus Quirónsalud y del centro **Salud de la Mujer Dexeus** ha realizado un estudio publicado recientemente en la revista **Oncotarget** que explica una hipótesis sobre cómo las células tumorales consiguen escapar de los mecanismos naturales de vigilancia inmunológica. El estudio identifica por primera vez el patrón de los genes que se expresan imitando a la placenta para evitar el rechazo y que podrían ser responsables de silenciar el sistema de vigilancia burlando así el sistema inmunitario. Además de los equipos del Hospital Universitario Dexeus de Obstetricia, Ginecología y Oncología, también han participado en el estudio investigadores de la empresa norteamericana de genómica Nanostring (Seattle, Estados Unidos) y la Dra. Ana Claudia Zenclussen, de Alemania, una de las máximas expertas internacionales en inmunología placentaria.

Del punto de partida al hallazgo

El trabajo se ha centrado en el estudio de 6 tejidos biológicos distintos de una misma paciente, embarazada, que desarrolló un cáncer de mama al final de su gestación, y parte de la propuesta que el gran paradigma de los mecanismos de burla del sistema inmunológico es el embarazo, vehiculado a través de su órgano específico: la placenta.

En un embarazo, existe un ser extraño (el feto) creciendo en el interior del cuerpo de la madre. Este feto está formado a partir de tejido biológico extraño procedente genéticamente del padre, o incluso del padre y de otra mujer que no es la madre gestante en algunas técnicas de reproducción asistida. La placenta se encarga de hacer de barrera entre los diferentes sistemas inmunológicos para permitir la tolerancia materno-fetal. Así se asegura que la madre gestante no va a rechazar inmunológicamente al embrión o al feto, a pesar de que el feto contiene antígenos extraños a la madre y propios del padre.

Con esta idea, y gracias a la posibilidad de disponer de varios tejidos biológicos procedentes de diferentes órganos de una misma paciente –placenta, tejido mamario tumoral, tejido mamario normal, ganglio normal, ganglio metastásico y decidua (tejido endometrial fijado a la placenta)–, se inició un estudio genómico para identificar qué genes de la regulación inmunológica estaban presentes en la placenta de la paciente para permitir esta tolerancia inmunológica materno-fetal.

El estudio ha detectado varias decenas de genes que no solo se hallaron en la placenta, sino que se hallaron sobreexpresados o infraexpresados en los tejidos tumorales, y se postula que son responsables de la burla de los mecanismos naturales de vigilancia inmunológica, al ver cómo se pueden expresar en las células cancerosas e incluso en el microambiente asociado ectópicamente (es decir, fuera del lugar y el momento apropiados fisiológicamente). ***“El estudio ha identificado varias decenas de genes de regulación inmunológica que hemos descubierto que están sobreexpresados en las células cancerosas, imitando a las células de la placenta, y otra lista relativamente larga de genes inmunorreguladores que las células cancerosas logran silenciar de forma análoga a la placenta para evitar el rechazo”***, explica el Dr. Bronchud, oncólogo del Instituto Oncológico Equipo Dr. Bellmunt y responsable de este estudio.

La combinación de la expresión o silenciamiento de estos genes puede contribuir al escape inmunológico del cáncer y puede ser un determinante fundamental del desarrollo clínico del tumor. El Dr. Bronchud explica que ***“todos en nuestra vida acumulamos mutaciones potencialmente carcinógenas en nuestro cuerpo, pero no todos desarrollamos un cáncer porque nuestro sistema inmunológico quizá consiga detectar y eliminar a tiempo las células ‘malignas o premalignas’, excepto las que ya han ‘aprendido’ a utilizar los ‘viejos trucos de la placenta’ para eludir el control inmunológico y que acaban desarrollando un cáncer y sus metástasis”***. En otras palabras, las células cancerosas no tienen por qué inventar *de novo* mecanismos para escapar a la inmunovigilancia, sino que les basta copiar los programas genéticos internos desarrollados a lo largo de millones de años durante la evolución de los mamíferos. Estos datos también podrían ayudar a explicar parcialmente por qué los cánceres más agresivos en términos de invasión local y de metástasis se suelen dar en los mamíferos y no en otros animales vertebrados o invertebrados o en plantas. ***“A pesar de que los mamíferos tienen los sistemas inmunológicos más sofisticados y potentes, también tienen intrínsecamente los mecanismos placentarios para desactivarlos de forma fisiológica durante el embarazo, y de forma patológica durante la carcinogénesis o formación de un cáncer”***, prosigue el Dr. Bronchud.

Estos datos son en principio extrapolables a todos los pacientes aunque lógicamente habrá que hacer más estudios confirmatorios. Este mecanismo no es único ni de la mujer, ni del cáncer de mama, ni del embarazo. ***“A pesar de que hemos necesitado que confluyeran todos estos factores juntos para demostrar la hipótesis, los mecanismos son universales de todos los pacientes y de todos los tumores”***, explica el Dr. Bronchud, y prosigue: ***“porque todas las células de los mamíferos tienen en teoría programas genéticos de***

control inmunológico asociados al potencial de tolerancia materno-fetal de la placenta, y tanto los hombres como las mujeres comparten cromosomas, incluyendo el cromosoma sexual X”.

Una hipótesis que ha tenido que esperar al caso perfecto y la tecnología adecuada

El estudio se ha podido llevar a cabo a propósito de un caso excepcional, y con la ventaja que supone para estos especialistas trabajar en un mismo centro y de forma coordinada. Hace 14 años una paciente que realizaba el seguimiento de su embarazo en el centro **Salud de la Mujer Dexeus** desarrolló un cáncer de mama justo en la semana 39 de su embarazo, lo que motivó que pusiera fin de inmediato a la gestación. La paciente, además, tenía una placenta accreta, es decir, que el tejido placentario estaba totalmente fusionado entre las fibras uterinas, lo que no dejó otra alternativa que realizar una histerectomía (extracción del útero), una complicación infrecuente del embarazo. La paciente fue operada de cáncer de mama, se le realizó una mastectomía (extirpación del pecho) y un vaciamiento ganglionar (extracción de los ganglios de la axila). A día de hoy, la paciente y su hijo están en perfectas condiciones. Pero lo excepcional del caso hizo que el Dr. Francesc Tresserra, el patólogo que estudió y analizó el caso, hoy jefe del Servicio de Anatomía Patológica y Citología y responsable de I+D del Servicio de Ginecología de **Salud de la Mujer Dexeus**, preservara las muestras estudiadas en su momento.

Cuando, 14 años después de este caso clínico, el Dr. Bronchud empezó a pensar que esta hipótesis podía explicar los mecanismos de escape del sistema inmunológico por parte del cáncer, le pidió al Dr. Tresserra y al equipo de **Salud de la Mujer Dexeus** si existían casos de estas características, y encontró este caso excepcional entre los archivos. A día de hoy existe tecnología reciente y pionera que permite estos análisis genómicos, que hace años no eran posibles. Las hipótesis científicas llaman al desarrollo de nuevas tecnologías y las nuevas tecnologías hacen posible el estudio y la confirmación de hipótesis. En este caso el Dr. Bronchud recurrió al **Vall d’Hebron Instituto de Oncología (VHIO)** para este análisis. El Grupo de Genómica Traslacional del VHIO es pionero en disponer de la tecnología Nanostring, que permite el estudio masivo y sin precedentes de los genes implicados en estudios como este. El Grupo de Oncología Molecular del VHIO se encargó de la lectura e interpretación de los datos. **“Llevaba tiempo tratando de confirmar esta hipótesis, una idea en la que he trabajado durante años. He necesitado la confluencia de la tecnología necesaria y encontrar el caso perfecto para dar respuesta a lo que aventuro que será un antes y un después en el conocimiento de los mecanismos de escape inmunológico del cáncer. Hace falta sumar estudios genómicos de muchos pacientes para poder ir pasando filtros a los hallazgos genómicos hasta encontrar aquellos genes que realmente son claves en el desarrollo de estos mecanismos, para poder interceptarlos y bloquearlos”**, expone el Dr. Bronchud.

nota de prensa



Hospital Universitari Dexeus
Grupo  Quirónsalud

Sobre Quirónsalud

Quirónsalud es el grupo hospitalario más importante de España y el tercero de Europa. Está presente en 13 comunidades autónomas, cuenta con la tecnología más avanzada y dispone de una oferta superior a 6.200 camas en más de 80 centros, como la Fundación Jiménez Díaz (FJD), Ruber, Hospital La Luz, Teknon, Dexeus, Policlínica de Gipuzkoa, etc., así como con un gran equipo de profesionales altamente especializados y de prestigio internacional.

Trabajamos en la promoción de la docencia (siete de nuestros hospitales son universitarios) y la investigación médico-científica (contamos con el Instituto de Investigación Sanitaria de la FJD, único centro investigador privado acreditado por la Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación).

Asimismo, nuestro servicio asistencial está organizado en unidades y redes transversales que permiten optimizar la experiencia acumulada en los distintos centros, y la traslación clínica de nuestras investigaciones. Actualmente, Quirónsalud está desarrollando más de 1.600 proyectos de investigación en toda España y muchos de sus centros realizan en este ámbito una labor puntera, siendo pioneros en diferentes especialidades como cardiología, endocrinología, ginecología, neurología y oncología, entre otras.

Contacto comunicación Hospital Universitario Dexeus – Grupo Quirónsalud

Bianca Pont
Directora Territorial de Comunicación y Marketing
620 353 094 / bianca.pont@quironsalud.es

Margarida Mas
Consultora de Salud
626 523 034 / QuironSaludCat@PlannerMedia.com

Contacto comunicación Salud de la Mujer Dexeus

Carmen Pérez
Responsable de Comunicación
699596554/carmen.perez@dexeus.com