

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Inmunología tumoral: progresión metastásica y respuesta inmune en modelos preclínicos in vivo. Latencia metastásica mediada por el sistema inmune

Investigador Principal: Dr. Ángel Miguel García Lora.
amiguel.garcia@juntadeandalucia.es

Centro de Trabajo: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Teléfono:

Resumen línea de investigación (opcional)

El grupo de investigación estudia la progresión desde tumor primario a metástasis, utilizando modelos tumorales preclínicos murinos. Se generan tumores primarios que son extirpados, y durante el desarrollo metastásico se analiza la interacción sistema inmune - células metastásicas. Se analizan las diferentes subpoblaciones del sistema inmune, y el inmunofenotipo de las células tumorales y metastásicas, centrándonos en el estudio de la expresión de moléculas MHC. Se cambian las condiciones durante el proceso metastásico, bien depleccionando a los huéspedes de algunas subpoblaciones inmunes, o bien activando el sistema inmune mediante tratamientos de inmunoterapia, y se analiza como cambia el proceso metastásico. Recientemente hemos logrado un modelo donde metástasis son mantenidas en estado de latencia (“dormant metastases”) por la acción del sistema inmune. Las metástasis latentes no pueden ser estudiadas en humanos porque no son detectadas. Este modelo permitirá estudiar las células inmunes y los mecanismos moleculares que mantienen a las metástasis en estado de latencia.

La línea de investigación ha estado financiada con proyectos nacionales e internacionales desde el ISCIII y desde Worlwide Cancer Research.

PUBLICACIONES RECIENTES

Virginia Chamorro, Ignacio Algarra, Verónica Sanz, María Pulido, Irene Romero, Estefanía Chico, Marina Millán, María Escaño-Maestre, Pablo Botella, Isabel Linares and Ángel M. García-Lora. Dormant metastases exhibit a unique phenotype primarily promoted by the Ch25h gene and are maintained in dormancy by T lymphocytes. *Medcomm*. In press

Algarra I, Garrido F, Garcia-Lora AM. MHC heterogeneity and response of metastases to immunotherapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2021 Jun;40(2):501-517. doi: 10.1007/s10555-021-09964-4. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33860434.

Pulido M, Chamorro V, Romero I, Algarra I, S-Montalvo A, Collado A, Garrido F, Garcia-Lora AM. Restoration of MHC-I on Tumor Cells by Fhit Transfection Promotes Immune Rejection and Acts as an Individualized Immunotherapeutic Vaccine. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 12;12(6):1563. doi: 10.3390/cancers12061563. PMID: 32545680; PMCID: PMC7352176.

Romero I, Garrido C, Algarra I, Chamorro V, Collado A, Garrido F, Garcia-Lora AM. MHC Intratumoral Heterogeneity May Predict Cancer Progression and Response to Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018 Jan 29;9:102. doi: 10.3389/fimmu.2018.00102. PMID: 29434605; PMCID: PMC5796886.

Garrido G, Rabasa A, Garrido C, Chao L, Garrido F, García-Lora ÁM, Sánchez-Ramírez B. Upregulation of HLA Class I Expression on Tumor Cells by the Anti-EGFR Antibody Nimotuzumab. *Front Pharmacol*. 2017 Oct 6;8:595. doi: 10.3389/fphar.2017.00595. PMID: 29056908; PMCID: PMC5635422.

Garrido F, Aptsiauri N, Doorduyn EM, Garcia Lora AM, van Hall T. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2016 Apr;39:44-51. doi: 10.1016/j.coi.2015.12.007. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26796069; PMCID: PMC5138279.

Garrido F, Romero I, Aptsiauri N, Garcia-Lora AM. Generation of MHC class I diversity in primary tumors and selection of the malignant phenotype. *Int J Cancer*. 2016 Jan 15;138(2):271-80. doi: 10.1002/ijc.29375. Epub 2014 Dec 13. PMID: 25471439.

Romero I, Garrido F, Garcia-Lora AM. Metastases in immune-mediated dormancy: a new opportunity for targeting cancer. *Cancer Res*. 2014 Dec 1;74(23):6750-7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2406. Epub 2014 Nov 19. PMID: 25411345.

Romero I, Garrido F, Garcia-Lora AM. A novel preclinical murine model of immune-mediated metastatic dormancy. *Oncoimmunology*. 2014 Jun 25;3:e29258. doi: 10.4161/onci.29258. PMID: 25083338; PMCID: PMC4108459.

Romero I, Garrido C, Algarra I, Collado A, Garrido F, Garcia-Lora AM. T lymphocytes restrain spontaneous metastases in permanent dormancy. *Cancer Res*. 2014 Apr 1;74(7):1958-68. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2084. Epub 2014 Feb 14. PMID: 24531750.

TESIS DIRIGIDAS RECIENTEMENTE

PROYECTOS Y AYUDAS DE INVESTIGACIÓN

Descifrando como el sistema inmune controla a las células cancerosas
2020-2022. ISCIII-19/01179. 62.000 euros

La latencia en el proceso metastásico como una nueva estrategia para destruir las células cancerosas.
2016-2018. ISCIII 15/00528. 142.477 euros.

Dormant metastasis: a new opportunity for targeting cancer.
2015-2018. WWCR15/1126. 211.868 EUROS

Análisis de la implicación del gen supresor de tumores Fhit en la regulación de la expresión de los genes de la maquinaria de procesamiento antigénica y de las moléculas MHC.
2013-2015. ISCIII 31.500 euros

TRABAJOS FIN DE MÁSTER DIRIGIDOS

- Estudio de la inmunogenicidad de células tumorales que recuperan la expresión de moléculas MHC-I mediante la transfección del gen Fhit
María Pulido Fresneda
Curso 2017-2018
- Respuesta inmunitaria in vivo generada por células tumorales que recuperan la expresión del MHC de clase I mediante la transfección de Fhit. Relación del FHIT y HLA de clase I en cancer de mama humano.
Alba Sánchez Montalvo
Curso 2018-2019
- Latencia metastásica mediada por el sistema inmune: propuesta de proyecto en base al modelo preclínico GR9-B11
Paula Guerrero López
Curso 2019-2020

- Genes implicados en la latencia metastásica mediada por el sistema inmune

Estefanía Chico

Curso 2020-2021

- Estudio de la expresión de miRNAs durante el proceso de latencia metastásica inmunomediada. Bloqueo del gen ch25h durante este proceso.

Maria Escaño Maestre

Curso 2021-2022

- Células inmunitarias implicadas en el proceso de latencia metastásica. Participación del gen Ch25h en el mantenimiento de metástasis latentes en condiciones restrictivas de nutrientes.

Marina Millán López

Curso 2022-2023

- Implicaciones del gen Ch25h en el fenotipo de las metástasis latentes controladas por el sistema inmunitario

Pablo Botella Moreno

Curso 2024-2025