

### **Quiescent cancer cells resist T cell attack by forming an immunosuppressive niche**

Pilar Baldominos<sup>1</sup>; Alex Barbera-Mourelle<sup>2,3,18</sup>; Olga Barreiro<sup>4,5,18</sup>; Yu Huang<sup>1,4,18</sup>; Andrew Wight<sup>1,4,#</sup>; Jae-Won Cho<sup>6</sup>; Xi Zhao<sup>1</sup>; Guillem Estivill<sup>1</sup>; Isam Adam<sup>1</sup>; Xavier Sanchez<sup>1,4</sup>; Shannon McCarthy<sup>1,7</sup>; Julien Schaller<sup>1</sup>; Zara Khan<sup>1</sup>; Albert Ruzo<sup>1</sup>; Ricardo Pastorello<sup>8,9,10</sup>; Edward T. Richardson<sup>10,11</sup>; Deborah Dillon<sup>11</sup>; Paula Montero-Llopis<sup>12</sup>; Romualdo Barroso-Sousa<sup>13</sup>; Juliet Forman<sup>3</sup>; Sachet A. Shukla<sup>3,14,15</sup>; Sara M. Tolaney<sup>14</sup>; Elizabeth A. Mittendorf<sup>8,9,10</sup>; Ulrich H. von Andrian<sup>4,5,16</sup>; Kai W. Wucherpfennig<sup>1,4,17</sup>; Martin Hemberg<sup>6</sup> & Judith Agudo<sup>1,4,17,19,20</sup>

<sup>1</sup>Department of Cancer Immunology and Virology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, 02215; <sup>2</sup>Center for Cancer Research at Mass General Hospital, Boston, MA, USA, 02114; <sup>3</sup>Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA, 02142; <sup>4</sup>Department of Immunology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, 02215; <sup>5</sup>Center for Immune Imaging, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, 02215; <sup>6</sup>Evergrande Center for Immunologic Diseases, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA, 02215; <sup>7</sup>Harvard T.H. Chan School of Public Health, Biological Sciences in Public Health PhD Program, Boston, MA, USA, 02215; <sup>8</sup>Division of Breast Surgery, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA, 02215; <sup>9</sup>Breast Oncology, Dana-Farber Brigham Cancer Center, Boston, MA, USA, 02215; <sup>10</sup>Harvard Medical School, Boston, MA, USA, 02215; <sup>11</sup>Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA, 02215; <sup>12</sup>MicRoN Core, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, 02215; <sup>13</sup>Oncology Center, Hospital Sírio-Libanês, Brasília, Brazil, 70200-730; <sup>14</sup>Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, 02215; <sup>15</sup>Translational Immunogenomics Lab, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA, 02215; <sup>16</sup>Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA, 02139; <sup>17</sup>Ludwig Center at Harvard, Boston, MA, USA, 02215; <sup>18</sup>These authors contributed equally; <sup>19</sup>Lead Contact; <sup>20</sup>Corresponding author  
doi: 10.1016/j.cell.2022.03.033.

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento de ciertos tumores lo que ha llevado a galardonarla como el descubrimiento del año por la revista Science en 2013 y el premio Nobel de medicina en 2018. Sin embargo, poco se sabe sobre la capacidad del Sistema inmune de eliminar las heterogéneas poblaciones tumorales. Los estudios de resistencia tumoral a la presión del sistema inmune requieren de la presencia de un antígeno y un linfocito T que inequívocamente reconozca dicho antígeno. Esto suponía una limitación tecnológica y obligaba a asumir que todas las células supervivientes poseían la capacidad de ser reconocidas por un linfocito T y a pesar de ello evitaban su muerte. Sin embargo sabemos que hay diferentes mecanismos de evasión inmune entre los cuales se encuentra la pérdida del antígeno o la reducción o eliminación de la presentación antigénica. Estos mecanismos llevan a estas células tumorales a ser invisibles ante el ataque de los linfocitos T y por tanto no necesitar de más artimañas. Aunar células con y sin antígeno en el mismo análisis puede nublar nuestros resultados y desestimar mecanismos.

El ratón Jedi (ref) abre las fronteras a esta gran limitación posibilitando estudiar la relación directa entre linfocito y célula diana. Esta tecnología usa a la proteína verde fluorescente (GFP) como antígeno que será reconocido por el TCR de los linfocitos T del ratón Jedi. Usar una proteína fluorescente supone la posibilidad de visualizar que la célula diana posee el antígeno y de poder aislarla, pudiendo aumentar mucho la precisión y la resolución de los resultados.

Usando la tecnología Jedi el equipo de investigación del Dana Farber Cancer Institute (Boston, USA) liderado por Judith Agudo ha conseguido identificar una población de células tumorales capaces

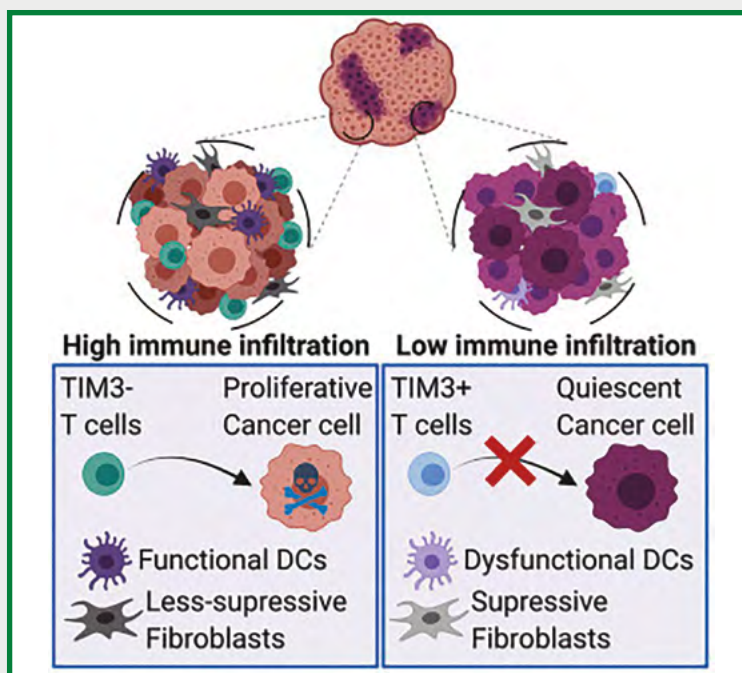
de resistir a la terapia orquestando un microambiente disfuncional para el sistema inmune. Dichos resultados han sido publicados recientemente en la revista Cell (Ref).

Al aislar las células que seguían siendo GFP+ después del tratamiento con linfocitos Jedi, encontraron una población células con características asociadas a células madre tumorales y con la capacidad de regenerar nuevos tumores de manera más eficiente que los controles que no habían sido sometidos a la presión del sistema inmune. Estas células tumorales tenían como principal característica que eran quiescentes incluso antes del tratamiento. Además se encontraban distribuidas en microterritorios dentro del tumor en los cuales se excluían a las células del sistema inmune, principalmente a los linfocitos T. Estas células a las que llamaron QCC de las siglas en inglés (Quiescent Cancer Cells) poseían un metabolismo glicolítico muy activo y un claro patrón de hipoxia.

Además en el estudio desarrollan una técnica para obtener scRNAseq con resolución espacial que permite estudiar las células del sistema inmune y estroma que habitan los nichos generados por las QCC y compararlas con las que pueblan otras regiones. Gracias a

esta tecnología han encontrado que los linfocitos T de las regiones quiescentes están terminalmente exhaustos, las células dendríticas son disfuncionales, con una reducida capacidad de presentación antigénica y una baja expresión de moléculas y citosinas co-estimuladoras. Además los fibroblastos en estas regiones presentan un patrón inmunosupresivo que había sido previamente caracterizado en pacientes con baja respuesta inmunoterapia (ref).

En conclusión, el estudio ha permitido la identificación de una población tumoral quiescente con alta capacidad tumorigénica y la caracterización del nicho disfuncional que estas orquestan a su alrededor. Poniendo en valor la necesidad de eliminar a estas células tumorales para la mejorar la efectividad de la terapia.



POR PILAR BALDOMINOS Y JUDITH AGUDO  
Dana-Farber Cancer Institute, MA, USA.

