



# Proyecto CRIS de Cáncer de Mama

**Investigadores:** Dr. Atanasio Pandiella y Dr. Alberto Ocaña

**Centro:** Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA), Albacete - Hospital Clínico San Carlos, Madrid - Centro de Investigación del Cáncer (CIC-CSIC), Salamanca



## Introducción

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres. En nuestro país, se estima que una de cada diez mujeres puede padecerlo en algún momento de su vida. Aunque una gran mayoría de los tumores de mama se acaban curando, aún hoy en día existen pacientes que no lo superan. La resistencia a los tratamientos o la ausencia de terapias específicas contra determinados tipos de cáncer de mama son la principal causa de que ciertos tumores no se puedan eliminar completamente.

Los doctores Atanasio Pandiella y Alberto Ocaña llevan años trabajando en los tumores de mama con peor pronóstico o que se vuelven resistentes a los tratamientos, tratando de analizar al detalle molecular cada tipo de tumor y buscar terapias adecuadas.

Gran parte de sus esfuerzos los dedican a los algunos de los subtipos más agresivos de cáncer de mama, especialmente los tumores HER2+.

Los Cánceres de Mama HER2+ son tumores muy agresivos cuyas células presentan gran cantidad de una proteína llamada HER2, que es la principal causa de su transformación maligna. La vida de estas pacientes



cambió cuando a finales de los años 90 se diseñaron terapias contra HER2, que consiguen tratar muy eficazmente a estos tumores. No obstante, el problema actual de estas terapias es que, a pesar de su alta eficacia, un número importante de pacientes desarrolla resistencia a ellas con el tiempo. Por tanto, es imprescindible que la investigación proporcione maneras de combatir las resistencias a tratamientos y desarrolle nuevas terapias para estas pacientes.



## El proyecto

Las investigaciones sobre cáncer de mama en las que trabajan en colaboración Atanasio Pandiella y Alberto Ocaña abordan nuevas alternativas terapéuticas para los tipos de cáncer de mama más agresivos:

### Estudio de la Resistencia a los tratamientos de Tumores de Mama HER2+:

Para estudiar cómo surgen las resistencias a los tratamientos habituales contra tumores HER2+, los investigadores de este proyecto desarrollan varios modelos de laboratorio que simulan estas resistencias. Por ejemplo, han creado una gran cantidad líneas celulares resistentes a los diversos tratamientos. Luego comparan mediante métodos moleculares o genéticos estas células resistentes con células normales o células tumorales no resistentes a los tratamientos. De esta manera consiguen encontrar características únicas de las células tumorales resistentes a los tratamientos. Estas características pueden convertirse en puntos débiles contra los que diseñar nuevos tratamientos.

Otro enfoque similar, pero con un giro muy novedoso, consiste en estudiar los tumores que responden muy bien a las terapias, y buscar qué características tienen esos tumores. Aunque técnicamente este enfoque es complicado, puede proporcionar enormes pistas para comprender qué mecanismos de las células tumorales debemos pulsar para conseguir mejores terapias contra este tipo de cáncer tan agresivo.

Actualmente están trabajando especialmente en entender por qué muchas pacientes dejan de responder a un tratamiento muy efectivo contra el cáncer de mama Her2+, el llamado T-DM1 (Trastuzumab-emtansine).

### Desarrollo de nuevos tratamientos contra tumores HER2+:

Este innovador proyecto es el resultado de muchos años de investigación y de utilizar las últimas herramientas moleculares. En una colaboración con la universidad G D'Annunzio Chieti-Pescara de Italia, han desarrollado un potencial tratamiento para pacientes cuyos tumores se han vuelto resistentes a las terapias contra HER2 llamado EV20/MMAF.



Este tratamiento consiste en lo que denominamos Anticuerpos Unidos a Fármacos: Consiste en identificar una molécula que está presente principalmente en las células tumorales (y no en las sanas), y luego diseñar anticuerpos contra ellas. Los anticuerpos funcionan como un misil teledirigido hacia esa molécula del tumor. Por eso, si le añadimos un fármaco potente, los anticuerpos lo pueden transportar de manera muy precisa a la célula tumoral. En este caso, el equipo del Dr. Pandiella ha creado EV20/MMAF, un anticuerpo que se dirige a una proteína llamada HER3, y transporta un potente fármaco que destruye a las células tumorales.

Este tipo de estrategia de anticuerpos unidos a fármacos ya se usa contra los tumores HER2+, pero es muy innovadora al no atacar directamente a HER2+, sino a otra proteína, y ser capaz de sortear muchas resistencias de los tumores.

## Avances recientes

### Estudio de la Resistencia a los tratamientos de Tumores de Mama HER2+:

Gran parte de los tratamientos actuales se basan en modificaciones del trastuzumab, uno de los primeros tratamientos que se crearon contra los tumores HER2+. Trastuzumab se une a HER2, provocando la muerte de la célula tumoral. No obstante, como muchas pacientes desarrollan resistencia a tratamientos basados en trastuzumab, se lleva años trabajando en modificarlo. Por ello, se han desarrollado varias variantes del trastuzumab, pero ninguna está exenta de desarrollar resistencias. Es importantísimo conocer los mecanismos de resistencia cuanto antes, incluso de las nuevas terapias, para anticiparnos y poder dar una oportunidad a aquellas pacientes que no responden a los tratamientos.

Una de las terapias actuales para pacientes con tumores HER2+ consiste en modificar el anticuerpo contra HER2 (trastuzumab) añadiéndole un fármaco muy potente, como hemos comentado en la introducción. Este fármaco se denomina T-DM1, y aunque es eficaz, muchas pacientes se vuelven resistentes. Para estudiar por qué ocurre esto los investigadores desarrollaron varios modelos de laboratorio en los que crearon cultivos de células que reproducen muy bien lo que ocurre en la clínica: Son resistentes primero a trastuzumab y luego a TDM-1. Han creado ni más ni menos que 15 modelos de células diferentes que reproducen estas resistencias. Estos modelos son sumamente valiosos, porque son una plataforma excelente para evaluar lo que ocurre en las pacientes.

Entre las primeras conclusiones que se ha extraído de estas células es que cuando se vuelven resistentes a T-DM1, en su superficie aparece otra molécula llamada EGFR, implicada en muchos otros tumores. Lo interesante es que si además de usar T-DM1 usamos terapias contra EGFR en combinación, las células tumorales mueren, tanto en cultivos celulares como en modelos animales. Estos datos, publicados en la prestigiosa revista *Cancer Letters* podrían abrir el camino a nuevas combinaciones terapéuticas para pacientes con tumores HER2+ resistentes a las terapias basadas en trastuzumab o en T-DM1.

Otro posible mecanismo de resistencia tiene que ver con lo que ocurre con las terapias cuando llegan a la célula. Las terapias como TDM-1 son anticuerpos que llevan un fármaco pegado. Este tipo de terapias se denominan anticuerpos conjugados a fármacos (ADCs, por sus siglas en inglés) y funcionan como misiles teledirigidos contra las células tumorales, llevando hasta ellas los fármacos de forma muy precisa. Este fármaco entra entonces dentro de la célula mediante unas vesículas, una especie de cápsulas para introducir sustancias, que acaban en una parte de la célula que se llama lisosoma. En los lisosomas hay sistemas de digestión que se encargan de romper en pequeños trozos a T-DM1. Esto favorece que el fármaco pegado a trastuzumab, pueda llegar a su diana favorita provocando la muerte de la célula tumoral. Los sistemas de vesículas de las células son complejos y están controlados por muchos mecanismos. El equipo del Dr. Pandiella, en colaboración con varios prestigiosos equipos de Barcelona, han observado que, si se utilizan compuestos que envejecen la célula tumoral, se modifica el funcionamiento del sistema de vesículas y el fármaco es mucho más eficaz. Este relevante estudio ha sido publicado en la revista *International Cancer Research*.



Además, mediante el estudio de este sistema de vesículas, los investigadores observaron algo sorprendente: Hay ADCs que entran a las células incluso cuando el tumor no presenta la proteína contra la que se dirige esta terapia. ¿Por qué? La respuesta es un proceso llamado 'endocitosis de fase fluida'. Esto se refiere simplemente a que la célula, en ocasiones, capta sustancia del exterior de forma generalizada. Esto puede llevar a las células tumorales a captar los ADCs y, así, ser eliminadas.

Actualmente, los investigadores trabajan en reconocer señales que indiquen que este proceso celular está activo, y que hay células que, aunque tengan poco HER2 en su superficie (o incluso aunque esté ausente), podrían estar captando el fármaco. Esto permitiría, en un futuro, predecir qué pacientes responderán a la terapia, y personalizar todavía más los tratamientos.

Los investigadores han estudiado también como potenciar los efectos antitumorales de T-DM1 en pacientes de cáncer de mama HER2+. De hecho, han podido comprobar que combinando T-DM1 con fármacos ya aprobados contra ciertos mecanismos del interior de la célula (como fármacos inhibidores de la proteína mTOR), se puede potenciar mucho el efecto antitumoral de T-DM1. Este trabajo también se ha publicado en una prestigiosa revista científica, *Molecular Cancer Research*.

Además de T-DM1, otro fármaco ha irrumpido con fuerza en el panorama de los tumores HER2. Este fármaco, T-DXd (Trastuzumab-Deruxtecan), se ha visto que es incluso más eficaz que T-DM1 en tumores HER2 positivos e incluso en tumores que dejan de tener HER2 o disminuyen mucho sus niveles. Sin embargo, ya se han descrito pacientes que desarrollan resistencias a estos tratamientos, por lo que el equipo también está trabajando en desarrollar modelos de laboratorio que nos permitan profundizar en este aspecto, dada la importancia creciente de T-DXd en el tratamiento de tumores de mama.

Entre los primeros resultados obtenidos están mostrando que T-DXd es efectivo en un gran número de modelos de laboratorio de tumores HER2+, incluso en muchos que ya son resistentes a otras terapias. No obstante, parece que los tumores que ya se han vuelto resistentes a T-DM1 podrían ser también bastante resistentes a T-DXd. Actualmente el equipo trabaja en profundizar en estos mecanismos de resistencia.

Finalmente, con el objetivo de hacer llegar cuanto antes las terapias a los pacientes, los investigadores estudian ADCs ya aprobados para otros tipos de cáncer, con el fin de determinar si podrían también ser efectivos en cáncer de mama. De ser así, el proceso de aprobación de estos fármacos sería mucho más rápido y llegarían en menos tiempo al entorno hospitalario. Un ejemplo es un ADC aprobado en otros países para cáncer de estómago que, curiosamente, actúa contra HER2.

El Dr. Pandiella y su equipo compararon este ADC con el T-DM1 en células de cáncer de mama y observaron que el primero era más potente: con dosis muy bajas ya bloquea la multiplicación y elimina antes a las células HER2 positivas. No solo eso, sino que podía también afectar a las células vecinas que no presentaban HER2, y así atacar mejor a tumores heterogéneos, más parecidos a lo que ocurre en la realidad en las pacientes. Además, en células resistentes a T-DM1, este otro ADC seguía siendo eficaz, lo que demuestra que este fármaco podría usarse en pacientes que ya dejaron de responder a terapias actuales.

Los experimentos continúan, pero los resultados hasta ahora han sido muy prometedores. Además, al estar aprobado en otro país, se acelera el paso del laboratorio a los pacientes si los ensayos futuros confirman su seguridad y eficacia.

### **Desarrollo de nuevos tratamientos contra tumores HER2+:**

La terapia EV20/MMAF parte de la observación de que los tumores de pacientes que tienen altos niveles de HER2 también presentan altos niveles de una proteína similar, HER3. Prácticamente ninguna otra célula del cuerpo tiene niveles tan elevados de HER3, lo que hace relativamente fácil identificar y atacar específicamente a estas células.

Con este fin se diseñó un anticuerpo (como los que se están desarrollando para tumores triple negativos) que se pega con alta eficacia a HER3. Además, este anticuerpo tiene unido a su cola un fármaco que destruye el esqueleto de las células tumorales. El anticuerpo se une solamente a las células tumorales con HER3,



ignorando a las células sanas, y elimina sólo las células tumorales, por lo que esta terapia tiene muy pocos efectos secundarios. Los buenos resultados de laboratorio se han publicado en una prestigiosa revista científica y han abierto la puerta a próximos ensayos clínicos.

No obstante, no todas las pacientes tienen por qué responder a estos tratamientos con anticuerpos contra HER3. Se necesita identificar señales en los tumores (los llamados biomarcadores) que permitan predecir qué tumores tienen más probabilidades de responder. Una de las condiciones para que estas terapias basadas en anticuerpos frente a HER3 funcionen es que las células tengan HER3 en su superficie, por lo que los investigadores han desarrollado un método para hacer estas determinaciones en pacientes, algo que podría ser muy útil en el diagnóstico. Pero curiosamente, los experimentos hasta el momento muestran que, aunque la cantidad de HER3 en la superficie correlaciona bastante bien con la respuesta a la terapia, esto no siempre es así. El equipo está desarrollando experimentos en estos momentos para estudiar por qué ocurre esto, aunque los primeros resultados apuntan a que el hecho de que algunos tumores respondan mejor o peor a EV20-MMAF también tiene que ver con los mecanismos por los que la célula se “traga” y “digiere” la terapia.

### Otros avances:

Actualmente en la clínica se están utilizando numerosos de estos anticuerpos unidos a fármacos. Todos atacan a una molécula particular de las células tumorales, y se suelen usar en el contexto de un solo tipo de cáncer. Pero en el equipo del Dr. Pandiella, tras un intensivo trabajo (publicado en la revista *Clinical and Translational Medicine*), han observado que existen varias posibilidades para utilizar varios de estos anticuerpos en varios otros tumores, y podrían ampliar el repertorio de tratamientos en cáncer de mama, colon y de estómago.

Además de trabajar en tumores HER2+, este laboratorio también trabaja en otro tipo de tumores muy agresivos, los denominados tumores triple negativos. Los investigadores concluyeron los experimentos para encontrar una diana y un anticuerpo contra ella. Tras un profundo análisis de las proteínas y material genético de las células de tumores triple negativo, nuestros investigadores identificaron una buena diana, denominada CD98, contra la que dirigir los anticuerpos conjugados a fármacos (ver explicación del proyecto arriba). El equipo investigador desarrolló un ADC que ha mostrado efectividad en gran cantidad de estudios en líneas celulares y en modelos animales, lo que constata el recorrido que este proyecto tiene por delante. Los excelentes resultados se han publicado en la revista internacional [\*The Journal of Experimental & Clinical Cancer Research\*](#). Por lo tanto, los investigadores están trabajando en la posibilidad de diseñar ensayos clínicos con pacientes para avanzar en el desarrollo de este tratamiento hacia una terapia habitual.

Este trabajo abre muchas puertas: Además de los ensayos clínicos que puedan derivarse de estos resultados, es posible que otros tipos de tumores tengan altos niveles de CD98 (como cáncer de ovario o de colon) y podamos atacarlos mediante anticuerpos unidos a fármacos; por otro lado, estos resultados constatan que este tipo de terapias verdaderamente tienen un enorme potencial a la hora de tratar diferentes tipos de tumores. Por tanto, la identificación de CD98 y el desarrollo de ADCs puede facilitar el uso de estos fármacos en otros tipos de tumores.

Igualmente, la experiencia acumulada en el grupo de investigación sobre el desarrollo de este tipo de terapias y el hecho de ciertas moléculas estén presentes en distintos tipos de cáncer ha ampliado enormemente las posibilidades de investigación del grupo. Un ejemplo de ello es el desarrollo de un ADC que se ha mostrado efectivo para cáncer de páncreas, resultados publicados en la revista [\*Journal of Experimental & Clinical Cancer Research\*](#). Esto solo demuestra que la ciencia está interconectada y que cada avance puede suponer una nueva esperanza no solo para uno sino para varios tipos de tumores diferentes.