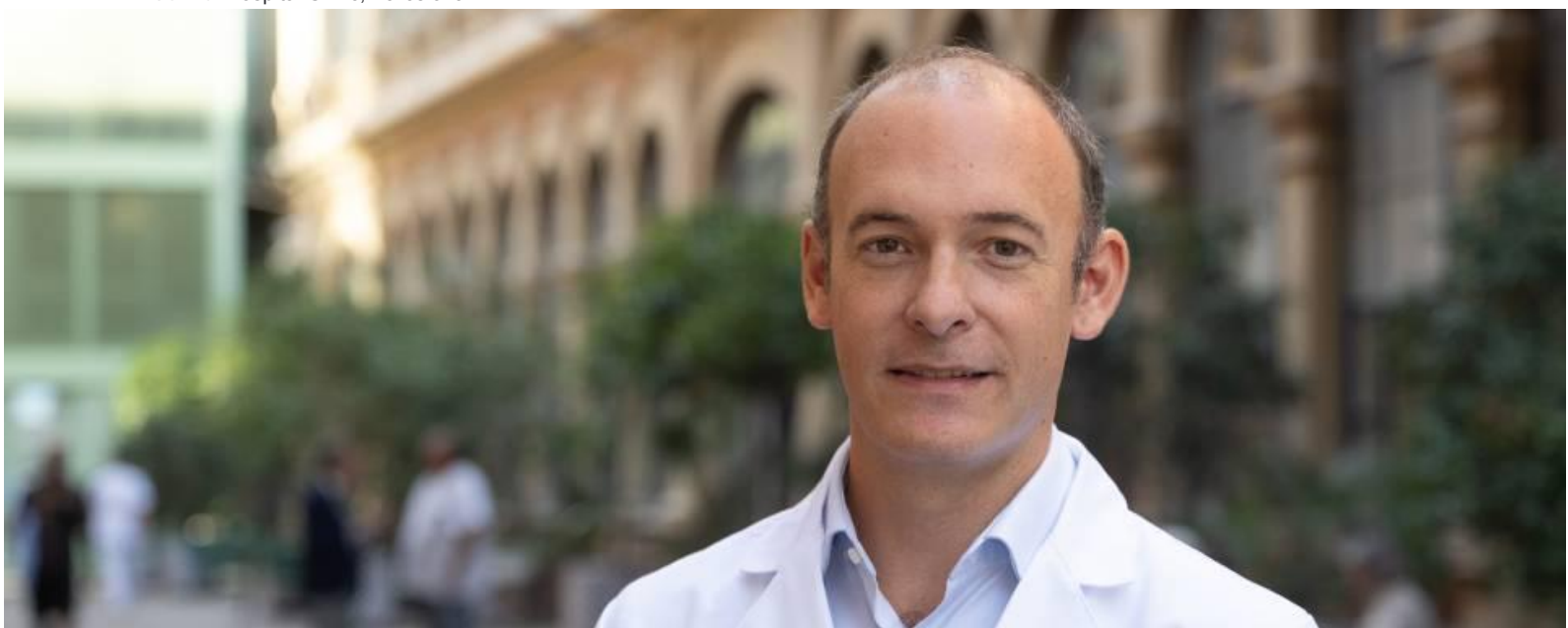




Proyecto CRIS de Cáncer de Mama Hormonopositivo: Programa de Excelencia 2021

Investigador Principal: Dr. Aleix Prat
Centro: Hospital Clínic, Barcelona



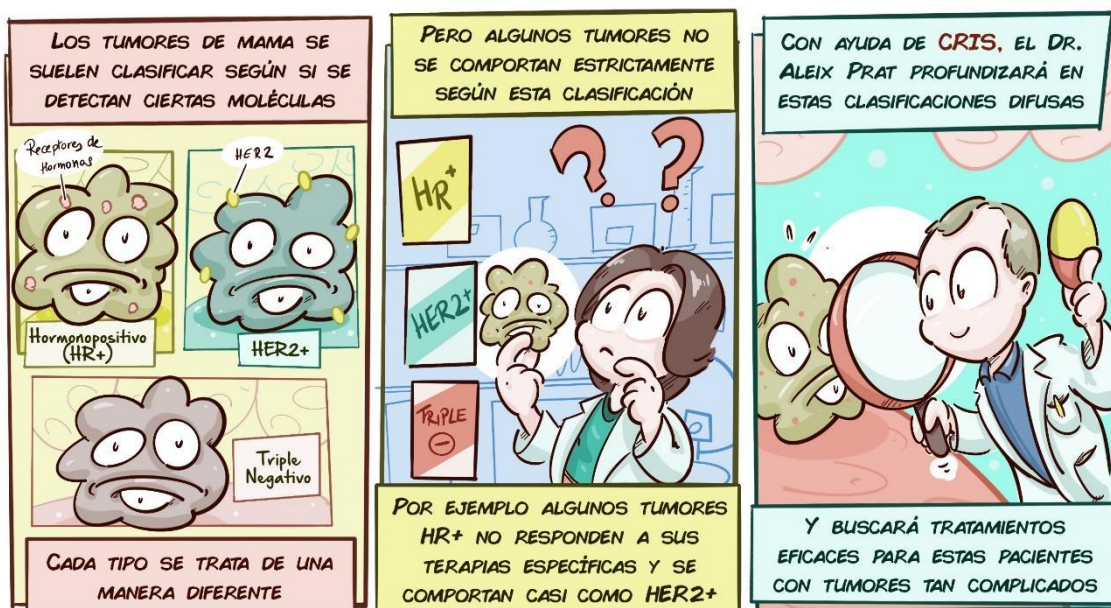
Introducción

El cáncer de mama sigue siendo uno de los mayores retos de la investigación del cáncer. 1 de cada 8 mujeres desarrollará cáncer de mama en algún momento de su vida.

Generalmente y, para facilitar la elección de los tratamientos tras el diagnóstico, los tumores de mama se suelen clasificar según si las células tumorales poseen o no determinadas moléculas en su superficie: Hormonopositivos (Si tienen receptores de hormonas), HER2 positivos (Si tienen el receptor HER2 en su superficie) o Triple Negativos si no tienen ninguna de estas moléculas. En concreto, las pacientes con tumores hormonopositivos generalmente se tratan mediante terapias hormonales o ciertos tratamientos dirigidos.

Sin embargo, muchas investigaciones han mostrado que la clasificación tradicional en muchas ocasiones no

refleja totalmente la realidad; de hecho hay muchas pacientes con tumores hormonopositivos cuyos tumores en realidad se comportan como si fuesen Her2 positivos, los llamados tumores Hormonopositivos Her2 Enriquecidos. Estos tumores no responden correctamente a las terapias hormonales ni a otros tratamientos habituales. De hecho podrían beneficiarse de otros tratamientos, como los que se proporcionan contra los tumores Her2 o incluso la inmunoterapia. Por lo tanto es prioritario comprender en profundidad estos tumores para combatirlos de manera más eficaz.



El proyecto

El equipo del Dr. Aleix Prat estudiará por qué los tumores **Hormonopositivos Her2 Enriquecidos** resisten a las terapias convencionales, analizará el papel de la inmunoterapia y los tratamientos contra Her2 en estos tumores, y diseñará estrategias para detectar durante el diagnóstico a las pacientes con este tipo de tumor tan complicado de tratar. Los resultados de este proyecto se trasladarán a ensayos clínicos y tienen el potencial de cambiar la manera de abordar el cáncer de mama hormonopositivo.

Entre los objetivos principales hay 3:

1. Entender por qué las pacientes con tumores **Hormonopositivos Her2 Enriquecidos** no responden a algunos tratamientos dirigidos a puntos débiles de los tumores
2. Buscar nuevas maneras de atacar a estos tumores **Hormonopositivos Her2 Enriquecidos**
3. Ver **cómo diagnosticar mejor estos tumores** simplemente a partir de **muestras de sangre**.

Avances recientes

1. ¿Por qué algunas pacientes no responden a ciertos tratamientos?

Una de las grandes incógnitas en estos tumores hormonopositivos Her2 enriquecidos es por qué algunas pacientes dejan de responder a terapias habituales, como los inhibidores de CDK4/6, que son clave para frenar el crecimiento de las células tumorales. Muchas de estas pacientes mejoran durante meses e incluso años con buena calidad de vida, pero tarde o temprano sus tumores progresan. ¿Y entonces qué?



Ahí entra en juego una fase crítica: el momento de la resistencia. Gracias a un esfuerzo coordinado y al acceso a biopsias de alta calidad (tejido del hígado, pulmón, hueso...), el equipo ha identificado una proteína concreta que parece aumentar cuando se producen resistencias. Curiosamente, esta proteína está presente a niveles bajos en el momento del diagnóstico y, posteriormente aumenta, coincidiendo con la aparición de resistencia. Además, este efecto no se debe a alteraciones en el ADN mismo, sino que su presencia aumenta por que la célula cambia la manera de leer su ADN (lo que llamamos mecanismos epigenéticos). Esta observación ha abierto una nueva línea terapéutica muy prometedora, ya que podríamos estar ante un mecanismo que atacar mediante fármacos para frenar las resistencias.

2. Nuevas maneras de atacar estos tumores: ADCs y CAR-T en desarrollo

Tras probar diferentes tratamientos que bloquean esa proteína, el equipo diseñó un anticuerpo específico contra ella, es decir, una especie de misil teledirigido que la bloquea. Pero no se quedaron ahí: en colaboración con una empresa de Barcelona, han desarrollado un anticuerpo unido a un fármaco (ADC), que aprovecha se une a esa proteína, presente en las células tumorales, y deposita un potente fármaco de quimioterapia directamente en el tumor, sin afectar al resto de células sanas de la zona y produciendo efectos secundarios mucho más leves.

El avance es tan sólido que ya se está preparando un ensayo clínico en humanos (*first-in-human*), un hito de enorme relevancia. De hecho, el equipo ha enviado ya un artículo científico con estos resultados y planean presentar los datos en el congreso de San Antonio, uno de los más prestigiosos del mundo en cáncer de mama.

Otra opción en la que también están trabajando se basa en el desarrollo de un CAR-T contra esa proteína. Los CAR-T son células del sistema inmunitario, linfocitos T, a los que se les introduce un radar biológico que detecta una proteína concreta. Así estos linfocitos son muy eficaces encontrando y destruyendo a las células tumorales.

Con ambos enfoques en marcha, el Dr. Prat y su equipo esperan lograr, en el menor tiempo posible, una estrategia para dirigirse contra esta proteína y, con ello, eliminar estas células cancerosas resistentes a los tratamientos.

3. La importancia de personalizar el tratamiento

El equipo del Dr. Prat ha llevado a cabo numerosos análisis genéticos para comprender mejor cómo clasificar los subtipos de tumor a partir de los cambios en sus genes y la terapia que recibe cada mujer. Si estas clasificaciones son adecuadas, se podría asignar un tratamiento concreto a cada uno de estos grupos con muchas más opciones de funcionar, es decir, estaríamos personalizando los tratamientos para estas pacientes. Se ha realizado un ensayo para comprobar esto (lo que llamamos un *Proof of concept*) en el que 20 pacientes han tenido beneficio espectacular, algunas se mantienen muchos meses con la enfermedad controlada y con buena calidad de vida. Dando correctamente los apellidos de cada tumor, podemos tratar mejor.

Se trata de algo completamente pionero, es el primer estudio que en el que se selecciona el subtipo de tumor, y terapia, por expresión génica

4. ¿Cómo mejorar el diagnóstico desde una simple muestra de sangre?

El Dr. Prat, ha publicado un importante estudio en la prestigiosa revista científica [Nature Communications](#), una de las más importantes del mundo científico. En él utilizan una novedosa técnica de secuenciación de restos de ADN del tumor que puedan quedar en la sangre (biopsia líquida) para identificar complejas características de los tumores, como el tipo de cáncer de mama, su comportamiento, su agresividad... Los resultados muestran que ese tipo de estudios puede dar información muy relevante e incluso superar en algunos aspectos a las biopsias convencionales (que requieren intervenciones quirúrgicas, frente a la biopsia líquida que simplemente requiere una extracción de sangre). No solo eso, sino que estos datos abren nuevas vías para conocer nuevos tipos de cáncer de mama y dirigir las terapias de manera cada vez más personalizada.

Siguiendo esta filosofía, recientemente han conseguido publicar otro importante trabajo en la revista *Nature Communications*. Han estudiado a qué pacientes es mejor dar un nuevo tratamiento, llamado Partritumab deruxtecan, que, aunque es eficaz, no funciona a todas las pacientes que lo reciben. En este trabajo han



conseguido determinar que, combinando información de los genes de los tumores y otras características como su funcionamiento general, son capaces de predecir mejor las pacientes que responderán a este tratamiento y a personalizar cada vez más las terapias.

5. ¿Y qué hay de la inmunoterapia?

Tras observaciones que indicaban que la quimioterapia inducía inflamación en la zona del tumor y, con ello, mayor infiltración de células inmunitarias, el equipo ha probado en un estudio que, al menos en un subgrupo de pacientes resistentes a terapias convencionales, combinar inmunoterapia con quimioterapia podría tener efectos beneficiosos. Los resultados han sido tan prometedores que se están preparando para publicación. Esta línea podría abrir la puerta a futuros ensayos clínicos y ampliar el arsenal terapéutico para estas pacientes tan difíciles de tratar.