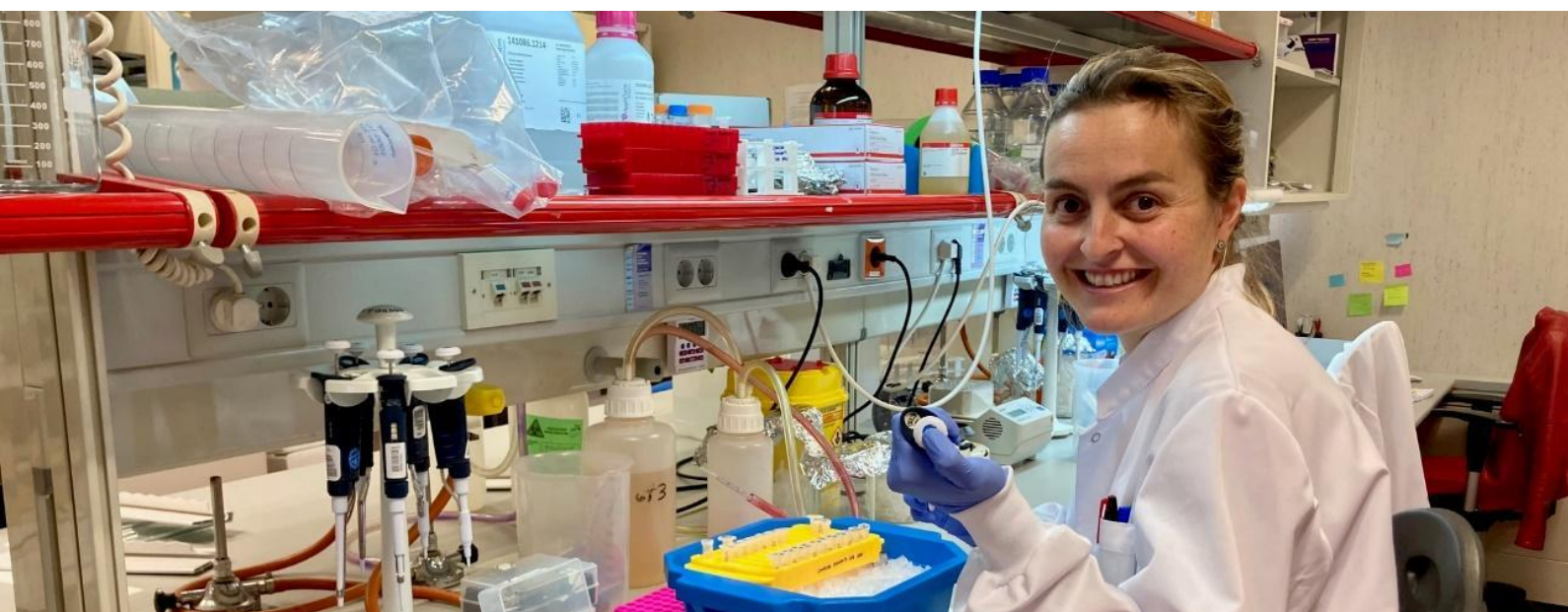




Proyecto CRIS de Metástasis en Cáncer de Mama: Programa CRIS de Talento Post-Doc 2020

Investigadora: Dra. María Casanova

Centro: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid



Introducción

Los tumores de mama *triple negativos* son muy agresivos, tienen una alta tasa de mortalidad, y todavía no tienen tratamientos adecuados. Uno de los grandes problemas de estos tumores es que el 60% de las pacientes desarrollan unas metástasis cuyas causas todavía se desconocen en profundidad.

Los avances en el conocimiento del sistema inmunitario han permitido identificar que un grupo de células muy variado y heterogéneo que está presente en los tumores (llamados células mieloides), que en ocasiones se comportan de manera anormal, dificultan el rechazo del tumor y pueden tener un papel crucial en el desarrollo de las metástasis. Sin embargo, apenas hay estudios en profundidad que permitan comprender este proceso en detalle.

El proyecto

La dra. Casanova utilizará técnicas de última generación para comprender este proceso, estudiar en profundidad las poblaciones de células mieloides que favorecen la metástasis, y buscar puntos débiles en estas células contra los que utilizar terapias, algo que podría por fin abrir una puerta a tratamientos efectivos contra el cáncer de mama triple negativo.



Avances recientes

Desde hace algunos años se ha observado que ciertas células mieloides, denominados neutrófilos, pueden estar relacionados con las metástasis en pulmón del cáncer de mama. Estas células normalmente son unas de las primeras líneas de defensa contra las infecciones, y patrullan por la sangre a la espera de que lleguen amenazas. De hecho, representan más del 50% de las células de la médula ósea y son fundamentales en la respuesta inmune. Tradicionalmente, su análisis clínico se reduce a ratios como el de neutrófilos/leucocitos, útil en diagnóstico y pronóstico. Sin embargo, su biología es mucho más compleja.

De hecho, hay diferentes poblaciones de neutrófilos con funciones opuestas. No todos luchan contra el cáncer; algunos parecen estar implicados en la formación de metástasis. Una de las observaciones del grupo de la Dra. Casanova es que estos neutrófilos, en algunas pacientes, patrullan por la sangre, dejan un mensaje en el pulmón y se van. Lo llamativo es que este mensaje facilita que las células tumorales metastásicas que están por la sangre salgan de ella y se alojen en el pulmón, es decir, que generen metástasis en pulmón. El reto que surge ahora es cómo frenar este proceso.

Analizando a fondo este problema el equipo de la Dra. Casanova ha identificado en modelos de laboratorio una molécula, un biomarcador, que puede estar relacionada con este proceso en el que los neutrófilos facilitan la metástasis en pulmón.

- **Un interruptor de la metástasis**

Este biomarcador es una proteína en la superficie de las células que se activa en situaciones de daño celular, inflamación o infección. Se ha relacionado con enfermedades como el Alzheimer, la sepsis o patologías inflamatorias intestinales. Pero también está muy presente en cánceres sólidos con alta capacidad metastásica, como el de mama, pulmón, próstata u ovario.



Tras analizar un buen número de muestras de pacientes, han podido determinar que ese biomarcador se encuentra en altos niveles en varios tipos de tumor (de hígado, pulmón y cerebral), y también en metástasis en hígado y cerebro de cáncer de mama. Además, su presencia se asocia con peor pronóstico y menor supervivencia. De hecho, en ratones donde los neutrófilos carecen de este biomarcador, las metástasis son mucho menos frecuentes o incluso inexistentes, sin que esto afecte al tumor primario.

También han determinado que sólo una fracción de neutrófilos dentro del tumor expresa esta molécula. Esto sugiere que podría utilizarse como indicador temprano de metástasis o incluso como diana terapéutica altamente selectiva.

¿Qué está ocurriendo? Una cuestión de metabolismo e inmunidad entrenada

Los neutrófilos que expresan el biomarcador parecen estar reprogramados metabólicamente. En el entorno tumoral, estas células cambian su forma de obtener energía: pasan a utilizar rutas que favorecen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), unas sustancias que pueden dañar los tejidos y contribuyen a generar un entorno inflamatorio muy favorable a la metástasis.

Sin embargo, cuando se elimina dicha molécula en estos neutrófilos, las células recuperan su metabolismo original, más equilibrado y menos dañino, y con ello se reduce de forma notable la formación de metástasis.

Este fenómeno no es casual. Se encuadra dentro de un proceso más amplio que ha revolucionado la inmunología en los últimos años: la llamada inmunidad entrenada. Aunque tradicionalmente se pensaba que solo los linfocitos eran capaces de aprender y mejorar su respuesta ante nuevas amenazas, hoy sabemos que ciertas células del sistema inmune innato, como los neutrófilos, también pueden reprogramarse y modificar su comportamiento tras una primera exposición. En este caso, los neutrófilos parecen quedar marcados por el entorno del tumor, adoptando un perfil más inflamatorio y que facilita la aparición de metástasis.

Por otro lado, se ha observado que la expresión de esta molécula también podría frenar la función de los linfocitos T, fundamentales para eliminar las células tumorales. Asimismo, se ha vinculado con la inflamación y con las señales que se envían las células del sistema inmunitario, particularmente con las que pueden tener un efecto que favorezca a los tumores. En, en concreto, se ha relacionado con la producción de IL-1 β , una sustancia inflamatoria que puede facilitar la progresión tumoral. No obstante, los últimos experimentos indican que esta producción de IL-1 β en neutrófilos podría activarse por vías independientes al biomarcador, lo que complica pero también abre nuevas posibilidades para el diseño de terapias dirigidas.

• Hacia un futuro terapéutico: precisión y respeto por el sistema inmune

El objetivo no es eliminar el biomarcador completamente —lo cual podría comprometer funciones esenciales del sistema inmunitario—, sino bloquear su señalización de forma selectiva. Para ello, se están explorando diversas opciones.

Una de ellas consiste en el uso de anticuerpos que bloquean de forma específica esta molécula, en lugar de activarla. Están trabajando en un anticuerpo que se una al biomarcador y que bloquee (Un ensayo clínico reciente muestra que los anticuerpos que se activan a este biomarcador pueden llevar a un aumento de la metástasis). Actualmente están colaborando con el grupo de diseño de anticuerpos de CNIO para terminar de desarrollarlo.

Pero otras opciones que están valorando incluyen:

- ☐ Liposomas dirigidos, estructuras que actúan como pequeñas bolsas, capaces de liberar fármacos dentro de los neutrófilos que presenta este biomarcador.
- ☐ Inhibidores de los ROS dañinos, para interrumpir todo el proceso inflamatorio
- ☐ Herramientas de biología de sistemas y estudio del metabolismo para entender mejor estas modificaciones en los neutrófilos que conducen a la metástasis.

El equipo también mantiene otras vías de investigación abiertas. Por ejemplo, están considerando otras formas en que las que el biomarcador soluble (una versión de la proteína que circula en sangre) pueda estar



preparando órganos como el pulmón para recibir metástasis, aunque esta línea de investigación no está aún desarrollada.

A través de las colaboraciones del equipo de la Dra. Casanova este proyecto podría tener impacto no solo en mama, sino también en cáncer de próstata, ovario y metástasis cerebrales. En todos ellos, el biomarcador en estudio parece jugar un papel como facilitador del proceso metastásico, aunque los mecanismos exactos varían según el órgano.

Los resultados son prometedores. Por primera vez, tenemos un candidato claro que puede actuar como marcador, mediador y posible talón de Aquiles de la metástasis. Un punto de convergencia entre daño, inflamación, metabolismo y evasión inmune. Una pequeña puerta molecular que, si aprendemos a cerrar, podría evitar que el cáncer se propague.