



Proyecto CRIS de Respuesta y Resistencia en Cáncer de Mama: Programa CRIS Líder Emergente 2023

Investigadora: Dra. Ana Ruiz Sáenz

Centro: Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE), Bilbao



Introducción

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres, ya que afecta a una de cada ocho. Entre estas mujeres con cáncer de mama, un 20% padecen una forma agresiva en la que las células tumorales presentan en su superficie grandes cantidades de una proteína denominada HER2 (de ahí que estos tumores se denominen HER2+).

Recientemente se ha desarrollado una terapia que ha tenido un enorme impacto positivo en las pacientes con este tipo de tumores. Se denomina Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd). Consiste en un anticuerpo, una especie



de misil teledirigido molecular, que se une al HER2 de las células tumorales y, como lleva acoplado un potente fármaco, las elimina con gran eficacia. Este tipo de terapias se denominan anticuerpos conjugados a fármacos (ADC, por sus siglas en inglés). Esta terapia comenzó a usarse en España en noviembre de 2024 y, aunque en un principio se dirigió a pacientes que expresaban HER2 en la superficie de las células tumorales, pronto se observó que también tenía efecto en un amplio grupo de pacientes, con baja o incluso nula expresión de esta molécula.

Sin embargo, no se sabe aún por qué ocurre esto: ¿Por qué funcionan a estas pacientes, si no tienen HER2, o tienen niveles muy bajos, en sus células tumorales? ¿Cómo podríamos saber qué pacientes responderán mejor a estas terapias? ¿Por qué algunas responden y otras no?

El proyecto

Para dar respuesta a estas preguntas, la Dra. Ana Ruiz-Sáenz ha diseñado un ambicioso proyecto, en el que utiliza modelos de laboratorio muy avanzados para intentar desentrañar qué ocurre en los tumores que responden a Trastuzumab-Deruxtecan y en las que no. En primer lugar determinará qué mecanismos biológicos pueden ser responsables de que las pacientes respondan o no, luego confirmará sus resultados en unos modelos de laboratorio muy innovadores desarrollados por su laboratorio, y finalmente comprobarán en muestras derivadas de pacientes que efectivamente esos mecanismos son los que están detrás del funcionamiento o fracaso de las terapias con Trastuzumab-Deruxtecan.

Los resultados de este proyecto pueden tener un gran impacto, porque la mayoría de las pacientes de cáncer de mama no tienen altos niveles de HER2 en sus tumores, y ayudar al desarrollo de una terapia tan esperanzadora como T-DXd puede ayudar a muchas pacientes que actualmente no tienen otras opciones de tratamiento.



Avances recientes

El laboratorio de la Dra. Ruiz cuenta ya con 8 investigadores, centrados en estudiar "las 3 Rs del cáncer de mama": Respuesta, Recaída y Resistencia a tratamientos. Además, han establecido una serie de colaboraciones muy valiosas con centros de referencia en Alemania,



Holanda, Portugal o California, para llevar a cabo muchas de las técnicas necesarias en esta investigación. El objetivo central del proyecto es identificar características clave que expliquen cuándo ocurren las resistencias a tratamientos y boquearlas o modificarlas para convertir a estas pacientes en respondedoras (o bien cambiar a otra terapia a la que respondan mejor, avanzando así hacia una medicina más personalizada).

Actualmente, el equipo se centra en dos líneas de investigación complementarias: por un lado, estudiar cómo ciertas modificaciones de las proteínas (cuando tienen añadido unos tipos de azúcares, en un proceso llamado glicosilación) influyen en la respuesta a terapias dirigidas.

Por otro lado, identificar características que permitan predecir la respuesta al tratamiento Trastuzumab-deruxtecan (T-Dtx).

Para ello, en primer lugar, se han logrado establecer un conjunto de 15 líneas celulares que simulan de forma muy realista diferentes subtipos de cáncer de mama. Con estos modelos, las investigadoras analizan cómo las células de las diferentes líneas leen el ADN (análisis transcriptómico). A partir de esos resultados, relacionándolos con cómo de sensibles son estas células a T-Dtx se pueden establecer patrones, lo que llamamos firmas genéticas, que permitan predecir qué subtipos de cáncer de mama responderán adecuadamente a este tratamiento.

El equipo está trabajando en optimizar el cultivo de esferoides derivados de estas líneas celulares, es decir, cultivos en 3D que representan de forma mucho más fiel la heterogeneidad existente en los tumores. Con un microscopio especial, el equipo de la Dra. Ruiz está midiendo las dinámicas de respuesta a este fármaco (dosis, tiempos...) para caracterizar de forma adecuada la sensibilidad de las células a esta terapia.

Por otro lado, se está llevando a cabo un estudio más específico, gen a gen, para analizar de forma individualizada cuáles realmente puedan estar implicados en la respuesta o resistencia a tratamientos. Actualmente se encuentran optimizando estos experimentos, estableciendo la dosis de fármaco adecuada y generando las herramientas moleculares. No obstante, ya han comenzado a centrarse en determinados genes que, a nivel de proteínas sufren ciertas modificaciones (glicosilación), relacionadas con resistencia a otros anticuerpos unidos a fármacos usados en clínica antes que T-Dtx. Estos genes podrían también estar implicados en la respuesta a T-Dtx, por lo que es importante estudiarlos.

El siguiente paso se centrará en investigar en detalle aquellos genes que parezcan ser clave en estas respuestas a T-Dtx. Además, pretenden estudiar la implicación del sistema inmunitario, sobre todo de las células Natural Killer, en la resistencia a este tratamiento. Las células Natural Killer son células especialistas en detectar células anormales y eliminarlas, así que pueden jugar un papel esencial en la respuesta y resistencia. Esto se debe a que T-Dtx no solo es capaz de unirse a las células tumorales, sino también de llamar la atención y atraer ciertas células inmunitarias al tumor. Esto mejora el efecto antitumoral y la supervivencia de las pacientes. Por ello, se llevarán a cabo co-cultivos con líneas de células tumorales, células Natural Killer y T-Dtx, con el fin de caracterizar este mecanismo de actuación del fármaco.

Por último, los resultados obtenidos con estos cultivos celulares se validarán en muestras de pacientes, tanto de sangre, como del propio tumor (obtenidas de hospitales de Madrid y Bilbao), para determinar si se han logrado adecuados marcadores de respuesta/resistencia, útiles en humanos, que puedan emplearse, en un futuro, en la clínica, para lograr un mejor tratamiento adaptado a cada paciente.