INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Cáncer de Mama

Investigador Principal: Dr. Atanasio Pandiella
Institución: Centro de Investigación del Cáncer (CIC-CSIC), Salamanca.
Tipo de Tumor: Cáncer de Mama

Introducción

En aproximadamente un 15–20 % de los cánceres de mama, las células tumorales fabrican demasiadas copias del receptor HER2, una proteína implicada en la proliferación celular. Este exceso convierte a HER2 en un auténtico acelerador: las células se dividen más, invaden más y generan tumores más agresivos.

Antes de la llegada de los tratamientos dirigidos, los tumores HER2 positivos se asociaban a:

- Alta tasa de recaídas.
- Mayor probabilidad de metástasis.
- Supervivencias significativamente menores.

No obstante, el panorama cambió gracias a la investigación, con el desarrollo de los tratamientos dirigidos contra HER2. El primero fue Trastuzumab, un anticuerpo que se une específicamente al receptor HER2 y bloquea sus señales de crecimiento. Su llegada a finales de los 90 transformó por completo el pronóstico de miles de mujeres y convirtió un subtipo de cáncer históricamente muy agresivo en uno de los que mejor respuesta terapéutica presenta hoy día.

Última actualización: Junio 2026

Sin embargo, con el tiempo, las células tumorales suelen encontrar la forma de adaptarse y hacerse resistentes a los tratamientos disponibles, lo que hace necesario continuar investigando y desarrollar nuevas terapias.

En este contexto, han surgido con fuerza los anticuerpos conjugados a fármacos (ADC, por sus siglas en inglés), una especie de misiles teledirigidos que combinan un anticuerpo que reconoce a la célula tumoral con un fármaco de quimioterapia muy potente. El anticuerpo localiza a la célula tumoral y le entrega la carga tóxica de forma más precisa, lo que significa menos daño al tejido sano.

En cáncer de mama HER2 positivo ya se usan estos ADCs, siendo uno de los más conocidos Trastuzumab-Deruxtecán (T-DXd). Esto ha supuesto un gran avance, pero también frente a estas terapias los tumores pueden volverse resistentes. Y ahí es donde entra este proyecto.

El Proyecto

Esta investigación, liderada por el Dr. Atanasio Pandiella en el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, se centra en entender a fondo cómo funcionan estos anticuerpos conjugados y por qué las células tumorales pueden volverse resistentes con el tiempo, con el fin de diseñar nuevas estrategias terapéuticas frente al cáncer de mama HER2 positivo.

El objetivo global es desarrollar nuevas formas de tratar tumores HER2 positivos que se han hecho resistentes a las terapias actuales, y abrir la puerta a tratamientos más efectivos y personalizados. Para lograrlo, el proyecto se articula en tres grandes bloques:

1. Estudiar cómo y por qué los tumores se vuelven resistentes a Trastuzumab-Deruxtecán (T-DXd).

2. Desentrañar el mecanismo de acción de T-DXd, especialmente en tumores con distintos niveles de HER2: Aunque T-DXd ha demostrado una eficacia muy notable, curiosamente no se conoce del todo su mecanismo de acción, sobre todo en tumores con niveles bajos o casi indetectables de HER2, contra los que también ha demostrado funcionar. El proyecto abordará varias preguntas clave: ¿Por qué T-DXd funciona también en tumores con HER2 bajo o casi indetectable? ¿Cuánta cantidad de fármaco entra realmente en las células con baja presencia de HER2? ¿Qué daños produce exactamente el fármaco una vez dentro de las células tumorales?

3. Identificar nuevas dianas en la superficie de las células tumorales para desarrollar futuros anticuerpos conjugados El tercer bloque se centra en el futuro: ¿qué otras proteínas de la superficie de las células tumorales pueden emplearse para nuevos ADCs?

Si todo avanza como está previsto, este proyecto puede aportar:

- Nuevos indicadores de resistencia a T-DXd y otros ADC, que ayuden a decidir qué tratamiento es mejor en cada momento.
- Estrategias combinadas para retrasar o superar la resistencia a los tratamientos actuales.
- La identificación de nuevas moléculas en la superficie de las células tumorales sobre las que desarrollar la próxima generación de ADCs.

En resumen, se trata de un proyecto con una base científica muy sólida, centrado en un problema clínico real y urgente: ¿qué hacemos cuando los mejores fármacos que tenemos dejan de funcionar?

Avances recientes

El equipo del Dr. Atanasio Pandiella continúa sus avances en el campo de los anticuerpos conjugados a fármacos, conocidos como ADC, sobre todo con relación a trastuzumab deruxtecán, que ha conseguido respuestas duraderas incluso en pacientes con enfermedad avanzada y tratadas previamente.

Aunque es cierto que la mayoría de las pacientes responden, un pequeño grupo no lo hace, desarrolla resistencia o debe interrumpir el tratamiento por efectos secundarios, como la enfermedad pulmonar intersticial. Por ello, sigue siendo necesario conocer mejor su funcionamiento y anticipar qué pacientes pueden presentar problemas.

Una de las líneas del proyecto analiza qué ocurre cuando se administran distintos ADC de manera sucesiva. Como parte de la práctica clínica habitual, muchas pacientes reciben primero trastuzumab emtansina, conocido como T-DM1, y posteriormente trastuzumab deruxtecán. Los investigadores quieren averiguar si la exposición a un primer ADC puede modificar las células tumorales y condicionar la respuesta al siguiente tratamiento.

Esta cuestión resulta especialmente importante porque trastuzumab deruxtecán está comenzando a utilizarse en fases cada vez más tempranas de la enfermedad. Si se administra antes, es necesario saber si una posible resistencia podría afectar después a otros ADC o incluso a tratamientos con mecanismos diferentes. Comprender estas relaciones ayudará a decidir cuál es la mejor secuencia terapéutica para prolongar al máximo el control del tumor.

En esta línea, el grupo ha publicado un estudio sobre disitamab vedotina, otro ADC dirigido contra HER2, pero unido a una carga de quimioterapia diferente. El trabajo muestra que este tratamiento libera su carga de forma especialmente eficaz y mantiene actividad en modelos de cáncer de mama HER2 positivo y HER2 bajo, incluidos algunos que habían desarrollado resistencia a otras terapias dirigidas contra HER2.

Los resultados, publicados en la revista Pharmaceutics indican que no todos los ADC dirigidos contra la misma proteína actúan exactamente igual. El tipo de anticuerpo, la molécula que los une a la quimioterapia y la carga que transportan pueden determinar

si un tratamiento sigue funcionando cuando existen resistencias a otros previos. En el futuro, este conocimiento podría ayudar a seleccionar mejor qué ADC administrar después de una resistencia, en lugar de descartar todo un grupo de tratamientos por el fracaso de uno de ellos.

Comprender la resistencia a trastuzumab deruxtecán

El equipo también ha generado en el laboratorio células de cáncer de mama que se han vuelto resistentes a trastuzumab deruxtecán tras una exposición prolongada al tratamiento. Estos modelos permiten comparar las células sensibles y resistentes para descubrir qué cambios les han permitido sobrevivir.

Los investigadores están analizando la actividad de sus genes mediante secuenciación de ARN y completarán este estudio con análisis genómicos, proteómicos y funcionales. El objetivo es identificar los mecanismos de resistencia y encontrar nuevas vulnerabilidades que puedan atacarse con otros tratamientos o combinaciones.

Esta línea presenta una dificultad particular: trastuzumab deruxtecán funciona muy bien en la mayoría de las pacientes, por lo que los casos de resistencia todavía son relativamente poco frecuentes en algunos hospitales. El equipo quiere reunir muestras de estas pacientes mediante la colaboración entre distintos centros. Aunque representen una minoría, resulta fundamental ofrecer también alternativas a quienes no responden o dejan de hacerlo.

Estudiar directamente estas muestras permitirá comprobar si los mecanismos identificados en el laboratorio también aparecen en pacientes y si existen proteínas o alteraciones que puedan utilizarse como nuevas dianas terapéuticas.

Buscar nuevas dianas para futuros tratamientos

Los investigadores estudiarán también las proteínas presentes en la superficie de las células resistentes. Buscan moléculas que aparezcan en grandes cantidades en el tumor, pero apenas estén presentes en los tejidos sanos. Estas proteínas podrían actuar como nuevas puertas de entrada para dirigir futuros ADC contra las células cancerosas sin dañar tanto al resto del organismo.

Una vez identificadas las candidatas más prometedoras, el equipo comprobará si ya existen anticuerpos capaces de reconocerlas. Si no es así, desarrollará nuevos anticuerpos y los unirá a distintas cargas de quimioterapia para evaluar cuáles consiguen destruir mejor las células resistentes. El grupo del Dr. Pandiella es especialista en el desarrollo de este tipo de terapias.

Tumores diferentes, tratamientos para muchas pacientes

Otra cuestión que estudia el equipo es la heterogeneidad tumoral. Las células de un mismo cáncer pueden presentar características distintas y las metástasis pueden diferenciarse del tumor original. Estas diferencias suelen dificultar el tratamiento, porque una terapia puede eliminar unas poblaciones celulares mientras otras sobreviven.

Sin embargo, la elevada eficacia de trastuzumab deruxtecán en pacientes con niveles muy diferentes de HER2 muestra que algunos ADC pueden superar, al menos en parte, esta diversidad. Una posible explicación es el llamado efecto espectador: después de entrar en una célula que presenta HER2, el ADC libera una carga que puede alcanzar también células tumorales cercanas con menor cantidad del receptor.

Para el equipo, esto plantea una reflexión importante. Aunque conocer todas las diferencias entre las células del tumor sigue siendo fundamental, también es necesario desarrollar estrategias suficientemente amplias y potentes como para beneficiar a muchas pacientes, incluso cuando sus tumores no sean completamente homogéneos.

En conjunto, el proyecto está abordando los principales interrogantes que surgen tras el éxito de los nuevos ADC: cómo utilizarlos en el mejor orden, por qué algunas pacientes desarrollan resistencia, cómo afecta un tratamiento a los que se administrarán después y qué nuevas opciones pueden crearse para los casos más difíciles. El objetivo es ampliar los avances que han transformado el cáncer de mama HER2 positivo, para que lleguen también a las pacientes que todavía no responden o a aquellas a quienes el tratamiento ha dejado de funcionar.