INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Metástasis en Cáncer de Mama

Programa CRIS de Talento Post-Doc 2020

Investigadora Principal: Dra. María Casanova.
Institución: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.
Tipo de Tumor: Cáncer de Mama

Introducción

Los tumores de mama triple negativos suelen tener mayor tasa de mortalidad que otros subtipos de cáncer de mama, y todavía no cuentan con tratamientos personalizados. 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 reconocimiento del tumor por parte del sistema inmunitario 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

Última actualización: Junio 2026

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 desarrollar terapias. Todo ello, con el fin abrir una puerta a tratamientos más efectivos contra el cáncer de mama triple negativo.

Avances recientes

El equipo de la Dra. María Casanova avanza de manera muy positiva en sus investigaciones sobre cómo determinadas células del sistema inmunitario, especialmente los neutrófilos, pueden favorecer la aparición de metástasis en el cáncer de mama triple negativo. Aunque estas células suelen protegernos frente a las infecciones, dentro del entorno tumoral algunas pueden cambiar su comportamiento y facilitar que las células tumorales se establezcan en diferentes órganos.

Los estudios realizados hasta ahora han señalado a una proteína presente en una parte de los neutrófilos, como una posible pieza clave de este proceso. Los neutrófilos que presentan esta molécula adquieren un comportamiento más inflamatorio y alteran su metabolismo, generando un entorno que puede facilitar que las células tumorales se instalen y crezcan en otros órganos. En modelos experimentales, cuando se elimina esta señal en los neutrófilos, disminuye notablemente la formación de metástasis.

Para confirmar estos resultados, el equipo está llevando a cabo los análisis de secuenciación de célula única. Esta tecnología permite estudiar las células una a una, en lugar de analizarlas todas juntas, y distinguir así qué grupos de neutrófilos presentan realmente esta proteína, cómo cambia su metabolismo y qué señales utilizan para comunicarse con el tumor. Estos experimentos permitirán comprobar que los resultados son sólidos y conocer con mayor precisión qué población celular favorece la metástasis.

Los investigadores también están validando estos hallazgos en muestras de pacientes procedentes del CNIO, de GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama) y de otros colaboradores. El objetivo es determinar dónde se encuentra la proteína de interés dentro del tumor, qué células la producen y si su presencia se relaciona con una mayor probabilidad de que el cáncer se extienda. Este paso es esencial para confirmar que lo observado en los modelos de laboratorio también sucede en las pacientes.

Buscar señales de metástasis en la sangre

El equipo dispone además de un anticuerpo desarrollado específicamente para reconocer la proteína de interés. De esta forma, pueden localizarla en las muestras tumorales y estudiar si también puede medirse su forma soluble en la sangre mediante biopsia líquida.

El objetivo es comprobar si los niveles de esta proteína pueden servir como una señal temprana del riesgo de metástasis. En el futuro, una prueba de sangre podría ayudar a identificar a las pacientes que necesitan un seguimiento más estrecho, aunque todavía

es necesario validar esta posible aplicación en muestras clínicas y demostrar su capacidad predictiva.

Dicha proteína también podría convertirse en una posible diana terapéutica, es decir, aprovecharla como un punto débil para atacar el tumor. El reto no consiste en eliminar todos los neutrófilos, ya que desempeñan funciones esenciales frente a las infecciones, sino en bloquear de manera selectiva las señales que hacen que una parte de ellos adopte un comportamiento favorable al tumor. Por ello, el equipo continúa estudiando anticuerpos y otras estrategias dirigidas específicamente contra esta vía.

Observar cómo actúan los neutrófilos

Para profundizar en este proceso, una investigadora predoctoral del equipo realizará una estancia en el Francis Crick Institute de Londres. Allí aprenderá técnicas avanzadas de imagen que permiten observar cómo se desplazan los neutrófilos, cómo interactúan con las células tumorales y qué ocurre cuando estas últimas comienzan a instalarse en otros órganos.

Estas técnicas permitirán estudiar la metástasis casi en tiempo real y comprender mejor un proceso que hasta ahora se analizaba principalmente mediante imágenes aisladas. Saber cuándo y dónde intervienen los neutrófilos puede ayudar a identificar el momento más adecuado para bloquear su acción.

Cómo escapan las primeras células metastásicas del sistema inmunitario

La Dra. Casanova también ha participado en un estudio publicado en *Cancer Cell* que analiza otra de las primeras etapas de la metástasis. El trabajo muestra que, cuando unas pocas células de cáncer de mama llegan a otro órgano y forman una micrometástasis todavía invisible mediante las pruebas habituales, el sistema inmunitario ejerce una fuerte presión sobre ellas. En ese contexto, sobreviven especialmente las células tumorales que presentan una proteína denominada TIM3.

Estas células utilizan TIM3 para mantener características que favorecen su crecimiento y para modificar su entorno: aumentan la presencia de células inmunitarias que frenan la respuesta antitumoral y reducen la acción de los linfocitos T capaces de destruir el cáncer. Los análisis de muestras de pacientes confirmaron que la presencia de células tumorales con TIM3 es mayor en las metástasis y se relaciona con una peor evolución.

Además, bloquear TIM3 antes o después del tratamiento inicial redujo la llegada y el crecimiento de las células metastásicas en modelos experimentales. Aunque esta estrategia todavía debe estudiarse en pacientes, el trabajo identifica un momento especialmente importante para intervenir: cuando las células tumorales ya han salido del tumor original, pero aún no han formado una metástasis detectable.

En conjunto, la investigación de la Dra. Casanova, y sus proyectos en colaboración, permite estudiar la metástasis desde dos perspectivas complementarias: cómo determinadas células inmunitarias preparan un entorno favorable para el tumor y cómo las propias células tumorales aprenden a escapar del sistema inmunitario al llegar a un

nuevo órgano. Comprender ambos lados de esta comunicación podría ayudar a detectar antes el riesgo de metástasis y a desarrollar tratamientos capaces de impedir que el cáncer llegue a establecerse fuera del tumor original.