INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Resistencias en Cáncer de Mama

Programa CRIS Líder Emergente 2023

Investigadora Principal: Dra. Ana Ruiz
Institución: 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 ingles).

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.

Última actualización: Junio 2026

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

Durante los últimos años, el laboratorio de la Dra. Ana Ruiz-Sáenz ha experimentado un importante crecimiento y cuenta ya con un equipo de ocho investigadores dedicados a estudiar las denominadas "3 Rs" del cáncer de mama: respuesta, recaída y resistencia a los tratamientos.

Además, el grupo ha consolidado una red de colaboraciones internacionales con centros de referencia en Alemania, Países Bajos, Portugal y Estados Unidos, que les permiten acceder a tecnologías punteras y acelerar el desarrollo de sus investigaciones. Entre ellas, destaca una tecnología desarrollada en colaboración con

el Netherlands Cancer Institute (NKI, Ámsterdam), que permite analizar de forma sistemática miles de genes para identificar cuáles podrían estar implicados en la respuesta o resistencia al tratamiento.

Gracias a estas tecnologías, los investigadores han podido realizar uno de los principales avances del proyecto, la identificación de mecanismos biológicos que podrían explicar por qué algunos tumores responden a Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) mientras que otros desarrollan resistencia. De forma especialmente interesante, algunos de estos mecanismos ya habían sido descritos previamente en otros tipos de cáncer, como el cáncer gástrico, pero esta es la primera vez que se están investigando de forma sistemática en cáncer de mama. Esto abre la posibilidad de trasladar conocimientos obtenidos en otros tumores y acelerar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para estas pacientes.

Para estudiar estos procesos, el equipo ha desarrollado una colección de 15 modelos celulares que representan distintos subtipos de cáncer de mama y diferentes grados de sensibilidad al tratamiento. A partir de ellos han generado modelos tridimensionales avanzados que reproducen de forma mucho más fiel la complejidad de los tumores reales, incluyendo también células del microambiente y células inmunitarias. Además, estos "mini-tumores" permiten recrear una característica fundamental del cáncer: su heterogeneidad. En un mismo cultivo pueden coexistir células sensibles y resistentes al tratamiento, igual que ocurre en las pacientes. Además, los investigadores pueden exponer estos modelos a diferentes concentraciones del fármaco y estudiar cómo evolucionan las poblaciones celulares a lo largo del tiempo, obteniendo una visión mucho más realista de la respuesta terapéutica.

Otro de los grandes logros del proyecto ha sido la puesta en marcha de un valioso circuito de recogida de muestras clínicas, gracias a la estrecha colaboración con el Hospital Universitario de Basurto. El equipo está reuniendo muestras extraordinariamente valiosas obtenidas en momentos clave de la evolución de las pacientes, incluyendo recogidas antes del inicio del tratamiento y nuevas muestras tomadas cuando los tumores desarrollan resistencia. Este tipo de muestras son muy poco frecuentes a nivel internacional y constituyen una oportunidad única para estudiar directamente qué cambios ocurren en los tumores durante el tratamiento.

Además de analizar el propio tumor, los investigadores están estudiando la sangre de las pacientes para buscar señales biológicas asociadas a la respuesta terapéutica. Gracias a la localización del laboratorio en el CIC bioGUNE, uno de los centros de referencia en análisis metabólico, el grupo de la Dra. Ruiz tiene acceso a tecnologías punteras, de resonancia magnética nuclear de alta resolución, para analizar el suero de las pacientes. El objetivo es identificar patrones metabólicos capaces de distinguir a las pacientes que responderán al tratamiento de aquellas con mayor riesgo de desarrollar resistencia, lo que podría facilitar una selección más precisa de las terapias en el futuro.

En paralelo, el equipo continúa explorando el papel del sistema inmunitario en la eficacia de Trastuzumab-Deruxtecan. Cada vez existen más evidencias de que este

fármaco no actúa únicamente eliminando células tumorales, sino también modificando el entorno inmunitario que rodea al tumor. Comprender estos mecanismos podría ser clave para explicar por qué algunas pacientes obtienen beneficios duraderos mientras que otras no responden adecuadamente.

En conjunto, estos avances están proporcionando una visión cada vez más completa de los factores que determinan la respuesta a Trastuzumab-Deruxtecan. El objetivo final es desarrollar herramientas que permitan identificar de antemano qué pacientes se beneficiarán más de esta terapia y diseñar nuevas estrategias capaces de prevenir o superar las resistencias, acercando así una medicina cada vez más personalizada para las pacientes con cáncer de mama.