INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Cáncer de Mama Hormonopositivo

Programa CRIS de Excelencia 2021

Investigador Principal: Dr. Aleix Prat
Institución: Hospital Clínic, Barcelona

Introducción

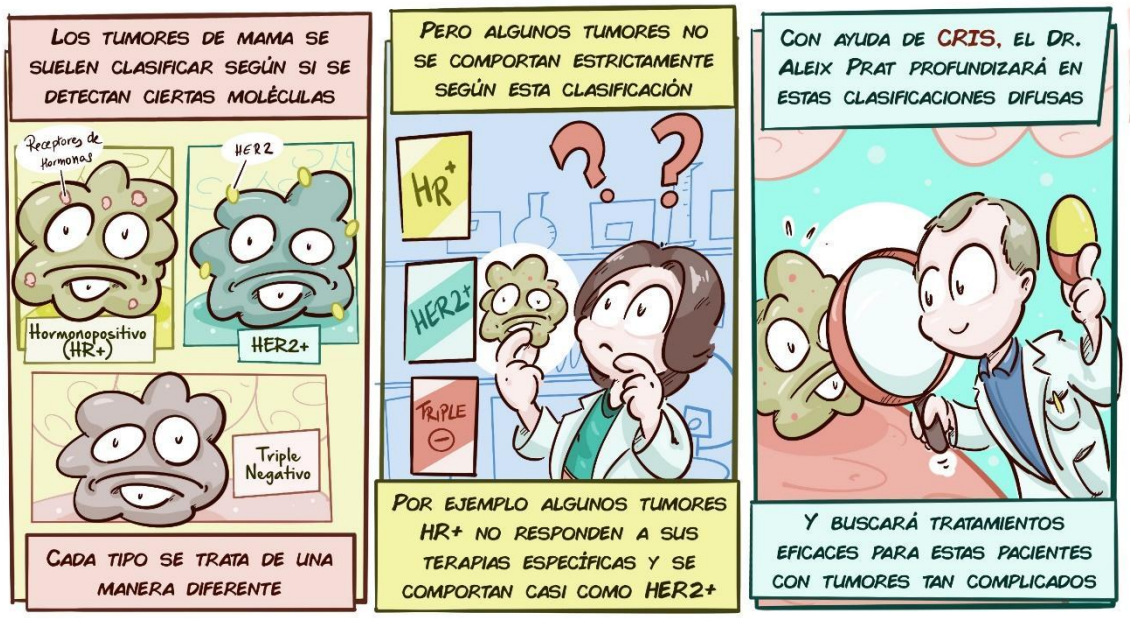
El cáncer de mama sigue siendo uno de los mayores retos de la investigación del cáncer. 1 de cada 8 mujeres desarrollará cáncer de mama en algún momento de su vida.

Generalmente y, para facilitar la elección de los tratamientos tras el diagnóstico, los tumores de mama se suelen clasificar según si las células tumorales poseen o no determinadas moléculas en su superficie: Hormonopositivos (Si tienen receptores de hormonas), HER2 positivos (Si tienen el receptor HER2 en su superficie) o Triple Negativos si no tienen ninguna de estas moléculas. En concreto, las pacientes con tumores hormonopositivos generalmente se tratan mediante terapias hormonales o ciertos tratamientos dirigidos.

Última actualización: Junio 2026

INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Sin embargo, muchas investigaciones han mostrado que la clasificación tradicional en muchas ocasiones no refleja totalmente la realidad; de hecho hay muchas pacientes con tumores hormonopositivos cuyos tumores en realidad se comportan como si fuesen Her2 positivos, los llamados tumores Hormonopositivos Her2 Enriquecidos. Estos tumores no responden correctamente a las terapias hormonales ni a otros tratamientos habituales. De hecho podrían beneficiarse de otros tratamientos, como los que se proporcionan contra los tumores Her2 o incluso la inmunoterapia. Por lo tanto es prioritario comprender en profundidad estos tumores para combatirlos de manera más eficaz.



El proyecto

El equipo del Dr. Aleix Prat estudiará por qué los tumores **Hormonopositivos Her2 Enriquecidos** resisten a las terapias convencionales, analizará el papel de la inmunoterapia y los tratamientos contra Her2 en estos tumores, y diseñará estrategias para detectar durante el diagnóstico a las pacientes con este tipo de tumor tan complicado de tratar. Los resultados de este proyecto se trasladarán a ensayos clínicos y tienen el potencial de cambiar la manera de abordar el cáncer de mama hormonopositivo.

Entre los objetivos principales hay 3:

1. Entender por qué las pacientes con tumores **Hormonopositivos Her2 Enriquecidos** no responden a algunos tratamientos dirigidos a puntos débiles de los tumores
2. Buscar nuevas maneras de atacar a estos tumores **Hormonopositivos Her2 Enriquecidos**
3. Ver **cómo diagnosticar mejor estos tumores** simplemente a partir de **muestras de sangre**.

Última actualización: Junio 2026

INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Avances recientes

1. ¿Por qué algunas pacientes no responden a ciertos tratamientos?

Una de las grandes incógnitas en estos tumores hormonopositivos Her2 enriquecidos es por qué algunas pacientes dejan de responder a terapias habituales, como los inhibidores de CDK4/6, que son clave para frenar el crecimiento de las células tumorales. Muchas de estas pacientes mejoran durante meses e incluso años con buena calidad de vida, pero tarde o temprano sus tumores progresan. ¿Y entonces qué?

Ahí entra en juego una fase crítica, el momento de la resistencia. Gracias a un esfuerzo coordinado y al acceso a biopsias de alta calidad (tejido del hígado, pulmón, hueso…), el equipo identificó una proteína concreta, llamada **FGFR4, que aumenta cuando se producen resistencias**. Para confirmarlo, analizaron cientos de muestras de pacientes junto con estudios de laboratorio en los que se revisó el papel de miles de genes a la vez, y comprobaron que esta proteína es más abundante en los tumores hormonopositivos Her2 enriquecidos, y que su presencia aumenta todavía más cuando el tumor deja de responder al tratamiento. Además, las pacientes con niveles más altos de esta proteína tienen una evolución de la enfermedad peor. Este aumento no se debe a alteraciones en el ADN mismo, sino a que la célula cambia la manera de leer su ADN (lo que llamamos mecanismos epigenéticos). Esta observación ha abierto una línea terapéutica muy prometedora, ya que podríamos estar ante un mecanismo que atacar mediante fármacos para frenar las resistencias, y de hecho, al bloquear esta proteína en el laboratorio, los tumores recuperan la sensibilidad al tratamiento habitual.

Además, el equipo ha comparado en el laboratorio los dos fármacos de este tipo más usados en la práctica clínica, palbociclib y ribociclib, para entender si actúan igual sobre estos tumores. Los resultados, publicados en 2024, muestran que ambos frenan el crecimiento de las células tumorales de forma parecida, pero que ribociclib parece mantener durante más tiempo su efecto sobre los rasgos más agresivos de estos tumores. Estos datos están ayudando a diseñar HARMONIA, un gran ensayo clínico internacional que comparará directamente ambos fármacos en pacientes con este tipo de tumor.

2. Nuevas maneras de atacar estos tumores: ADCs y CAR-T en desarrollo

Tras probar diferentes tratamientos que bloquean esa proteína, el equipo diseñó un anticuerpo específico contra ella, es decir, una especie de misil teledirigido que la bloquea. Pero no se quedaron ahí: en colaboración con una empresa de Barcelona, han desarrollado un anticuerpo unido a un fármaco (ADC), que aprovecha se une a esa proteína, presente en las células tumorales, y deposita un potente fármaco de quimioterapia directamente en el tumor, sin afectar al resto de células sanas de la zona y produciendo efectos secundarios mucho más leves.

Durante el último año, el equipo ha comprobado en el laboratorio que este ADC elimina de forma muy selectiva a las células con mucha cantidad de esta proteína, sin apenas afectar a las que tienen poca o ninguna. Además, han observado un efecto interesante: cuando una célula tumoral con mucha proteína recibe el fármaco, también puede dañar a células tumorales vecinas con menos proteína, lo que amplía

su capacidad de destruir el tumor.

Los resultados en ratones han sido igualmente prometedores. El tratamiento redujo de forma notable el tamaño de los tumores con mucha proteína, sin causar pérdida de peso ni otros signos de toxicidad en los animales. Además, tras el tratamiento, los tumores cambiaron su comportamiento y pasaron a parecerse a los tumores hormonopositivos que sí responden bien a las terapias habituales. El equipo también comprobó que esta proteína no se encuentra en tejidos sanos, lo que hace pensar que el tratamiento podría tener pocos efectos secundarios en las pacientes.

El avance es tan sólido que ya se está preparando **el primer ensayo clínico en humanos, previsto para el último trimestre de 2025 en España**, un hito de enorme relevancia. El equipo ha presentado ya un resumen de estos resultados en el congreso de San Antonio (SABCS), uno de los más prestigiosos del mundo en cáncer de mama, y está preparando un artículo científico para enviarlo a una revista de referencia.

Otra opción en la que también están trabajando se basa en el desarrollo de un CAR-T contra esa proteína. Los CAR-T son células del sistema inmunitario , linfocitos T , a los que se les introduce un radar biológico que detecta una proteína concreta. Así estos linfocitos son muy eficaces encontrando y destruyendo a las células tumorales.

Con ambos enfoques en marcha, el Dr. Prat y su equipo esperan lograr, en el menor tiempo posible, una estrategia para dirigirse contra esta proteína y, con ello, eliminar estas células tumorales resistentes a los tratamientos.

3. La importancia de personalizar el tratamiento

El equipo del Dr. Prat ha llevado a cabo numerosos análisis genéticos para comprender mejor cómo clasificar los subtipos de tumor a partir de los cambios en sus genes y la terapia que recibe cada mujer. Si estas clasificaciones son adecuadas, se podría asignar un tratamiento concreto a cada uno de estos grupos con muchas más opciones de funcionar, es decir, estaríamos personalizando los tratamientos para estas pacientes.

Este año se han conocido los resultados definitivos del ensayo que puso a prueba esta idea (lo que llamamos un estudio Proof of concept, o prueba de concepto). En él, 20 pacientes seleccionadas precisamente por el comportamiento de sus genes recibieron una combinación de inmunoterapia y quimioterapia. El beneficio ha sido espectacular: **más de 6 de cada 10 pacientes respondieron al tratamiento**, la enfermedad se mantuvo controlada de media durante 8 meses y tres de las pacientes mantuvieron la respuesta durante más de dos años, con buena calidad de vida. Los resultados se han enviado ya a una revista científica de prestigio para su publicación. Dando correctamente los apellidos de cada tumor, podemos tratar mejor.

Se trata de algo completamente pionero, es el primer estudio en el que se selecciona el subtipo de tumor, y la terapia, por expresión génica

INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

4. ¿Cómo mejorar el diagnóstico desde una simple muestra de sangre?

El Dr. Prat, ha publicado un importante estudio en la prestigiosa revista científica *Nature Communications*, una de las más importantes del mundo científico. En él utilizan una novedosa técnica de secuenciación de restos de ADN del tumor que puedan quedar en la sangre (biopsia líquida) para identificar complejas características de los tumores, como el tipo de cáncer de mama, su comportamiento, su agresividad… Los resultados muestran que ese tipo de estudios puede dar información muy relevante e incluso superar en algunos aspectos a las biopsias convencionales (que requieren intervenciones quirúrgicas, frente a la biopsia líquida que simplemente requiere una extracción de sangre). No solo eso, sino que estos datos abren nuevas vías para conocer nuevos tipos de cáncer de mama y dirigir las terapias de manera cada vez más personalizada.

Siguiendo esta filosofía, recientemente han conseguido publicar otro importante trabajo en la revista Nature Communications, estudiaron a qué pacientes es mejor dar un nuevo tratamiento, llamado patritumab deruxtecan, que, aunque es eficaz, no funciona a todas las pacientes que lo reciben. En este trabajo consiguieron determinar que, combinando información de los genes de los tumores y otras características como su funcionamiento general, son capaces de predecir mejor a las pacientes que responderán a este tratamiento, y personalizar cada vez más las terapias. A este biomarcador basado en biopsia líquida, **el equipo lo ha bautizado como DNADX**.

Durante el último año, el equipo ha puesto a prueba la utilidad de DNADX en tres grandes ensayos clínicos con cientos de pacientes (los estudios PARSIFAL, PACE y FLIPPER). En los tres casos, DNADX ha permitido predecir qué pacientes se beneficiarán más de cada combinación de tratamiento hormonal, por ejemplo, si conviene añadir un inhibidor de CDK4/6, cambiar el tipo de terapia hormonal o incluso sumar inmunoterapia. Esto acerca a la práctica clínica real la posibilidad de elegir el tratamiento más adecuado para cada paciente a partir de una simple muestra de sangre, sin necesidad de repetir biopsias.

5. ¿Y qué hay de la inmunoterapia?

Tras observaciones que indicaban que la quimioterapia inducía inflamación en la zona del tumor y, con ello, mayor infiltración de células del sistema inmunitario, el equipo puso a prueba en un ensayo clínico si **combinar inmunoterapia con quimioterapia podía beneficiar a las pacientes resistentes a las terapias convencionales**. Los resultados, ya con todas las pacientes evaluadas, han sido tan prometedores que se ha enviado un artículo científico con ellos a una revista de referencia.

Además, el equipo ha identificado qué características ayudan a predecir qué pacientes se beneficiarán más de esta combinación: las que tienen tumores muy activos desde el punto de vista inmunitario y con mayor capacidad de crecimiento responden mejor, mientras que las que conservan un comportamiento más ligado a las hormonas se benefician menos. Esta información podría servir en el futuro para elegir mejor a las pacientes candidatas a este tratamiento. **Esta línea podría abrir la puerta a futuros ensayos clínicos y ampliar el arsenal terapéutico para estas pacientes tan difíciles de tratar.**

Última actualización: Junio 2026