RESEARCH FOR
ANOTHER CHANCE

Proyecto CRIS de Resistencia a Tratamientos contra el Mieloma Múltiple

Investigadora Principal: Dra. Charlotte Pawlyn
Centro: Institute of Cancer Research (ICR), Londres.

Introducción

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que se desarrolla en la médula ósea a partir de unas células conocidas como células plasmáticas. En condiciones normales, estas células producen anticuerpos y ayudan a protegernos frente a las infecciones. Sin embargo, en el mieloma múltiple se comportan de forma anómala y se multiplican de manera descontrolada.

Aunque se trata de un cáncer relativamente poco frecuente, cada año se diagnostican alrededor de 3.000 nuevos casos en España y aproximadamente 5.700 en el Reino Unido. Uno de los principales retos es que, actualmente, no existen tratamientos curativos ampliamente eficaces, por lo que la mayoría de las terapias disponibles buscan mantener la enfermedad bajo control durante el mayor tiempo posible. Aun así, gracias a los avances en la investigación, la esperanza de vida de las personas con mieloma se ha duplicado en la última década.

Última actualización: Junio 2026

Entre los tratamientos más utilizados se encuentran los fármacos inmunomoduladores, también conocidos como IMiD, como la lenalidomida y la talidomida. Estas terapias suelen emplearse para ayudar a mantener la enfermedad bajo control después de los tratamientos iniciales. Actúan de dos formas complementarias: pueden eliminar directamente las células de mieloma que van surgiendo y, al mismo tiempo, refuerzan la respuesta inmunitaria frente al tumor, motivo por el cual se conocen como fármacos inmunomoduladores.
Sin embargo, no todos los pacientes responden a estos tratamientos y, aun cuando lo hacen, el cáncer puede acabar volviéndose resistente. Por ello, entender cómo se desarrolla esta resistencia y encontrar formas de superarla resulta esencial.

El proyecto

El objetivo del proyecto es entender cómo se desarrolla la resistencia a los IMiD a través de dos líneas principales de investigación.

En primer lugar, el equipo estudia líneas celulares de mieloma. Algunas de estas células son sensibles a los IMiD, mientras que otras son resistentes de forma natural. Los investigadores también han tomado líneas celulares sensibles y las han expuesto a estos fármacos durante un periodo prolongado hasta que se volvieron resistentes. Esto les permite comparar sus características moleculares y sus cambios genéticos e identificar las alteraciones que impulsan la resistencia.

Este trabajo es importante porque puede:

- ayudar a probar nuevos compuestos frente a células de mieloma resistentes e identificar tratamientos que puedan evaluarse más adelante en modelos animales
- revelar estrategias que puedan restaurar la sensibilidad a los IMiD
- descubrir mecanismos de resistencia hasta ahora desconocidos

La segunda parte del proyecto se centra en muestras de pacientes con mieloma que han sido tratados con estos fármacos. Los investigadores comparan a los pacientes cuya enfermedad se ha mantenido sensible con aquellos que han desarrollado resistencia.

Para ello, analizan en detalle proteínas, alteraciones genéticas y otros factores biológicos con el fin de entender qué vías están implicadas. De manera fundamental, también estudian muestras recogidas antes de que comenzara el tratamiento. Esto puede ayudar a identificar marcadores capaces de predecir qué pacientes tienen más probabilidades de desarrollar resistencia a los IMiD.

Al combinar estos datos, el equipo espera definir el perfil biológico de los pacientes que desarrollan resistencia y utilizar ese conocimiento para diseñar estrategias de tratamiento más eficaces.

Avances recientes

Gracias al apoyo de CRIS, el equipo de la Dra. Charlotte Pawlyn ha establecido un sistema sólido para recoger y procesar muestras de médula ósea de pacientes con mieloma múltiple. Estas muestras deben analizarse en un plazo de 24 horas para preservar la viabilidad celular, lo que hace imprescindible contar con personal dedicado a este trabajo.

A partir de cada muestra, los investigadores separan las células de mieloma del resto de células de la médula ósea y las exponen en el laboratorio a distintos fármacos inmunomoduladores, incluidos tanto los IMiD como fármacos de nueva generación conocidos como CELMoD. A continuación, analizan la respuesta mediante estudios de proteínas, secuenciación de ARN (que muestra qué instrucciones del ADN están siendo leídas y utilizadas por las células) y ensayos de viabilidad celular. Esto permite observar directamente qué ocurre en el tumor de cada paciente y comparar los mecanismos asociados a la sensibilidad y a la resistencia al tratamiento.

Uno de los principales retos es que el número de células tumorales que se obtiene de cada biopsia varía considerablemente en función del paciente, del estadio de la enfermedad y de la proporción de células de mieloma presentes en la médula ósea. Por ello, el equipo ha optimizado la técnica para poder obtener resultados fiables utilizando muchas menos células.

Inicialmente se necesitaban alrededor de 500.000 células para realizar un análisis completo de proteínas. En sus estudios de optimización, el grupo ha reducido esta cifra a aproximadamente 62.000 células. Este avance permitirá analizar muestras que antes habrían sido demasiado pequeñas y facilitará la futura aplicación de esta tecnología en la práctica clínica.

Cereblon, una pieza clave en la resistencia

Los IMiD y los CELMoD actúan a través de Cereblon, una proteína que forma parte de la maquinaria celular encargada de marcar otras proteínas para su destrucción. Al unirse a Cereblon, estos fármacos desencadenan la degradación de proteínas esenciales para la supervivencia de las células de mieloma, lo que en última instancia ralentiza el crecimiento del tumor.

Sin embargo, las células tumorales pueden desarrollar alteraciones en Cereblon y, de este modo, aumentar su supervivencia. El equipo ha estudiado de forma sistemática distintas mutaciones identificadas en pacientes para determinar cómo afectan realmente a la respuesta al tratamiento.

Los resultados revelaron tres situaciones distintas: algunas mutaciones anulaban por completo la función de Cereblon y provocaban resistencia a todos los fármacos estudiados; otras parecían tener poco efecto sobre su actividad; y un tercer grupo impedía que los IMiD tradicionales funcionaran, pero conservaba la sensibilidad a los CELMoD, más potentes.

Esto significa que encontrar una mutación en Cereblon no implica necesariamente que todos los tratamientos de esta familia hayan dejado de funcionar. Algunos pacientes que recaen tras la lenalidomida o la pomalidomida todavía pueden beneficiarse de fármacos más nuevos, como la iberdomida o la mezigdomida.

Estos hallazgos se publicaron en *Blood*, una de las principales revistas internacionales de hematología. El estudio demuestra que detectar una mutación no es suficiente: también hay que evaluar su efecto funcional para determinar qué tratamiento puede seguir siendo útil para cada paciente.

Una combinación capaz de restaurar la sensibilidad

Otra parte del proyecto se ha centrado en los mielomas que son resistentes desde el principio, incluso cuando Cereblon sigue siendo funcional. En estos casos, los fármacos todavía pueden degradar algunas de sus dianas previstas, pero no lo suficiente como para desencadenar la muerte de las células tumorales.

El equipo ha descubierto que combinar los IMiD o los CELMoD con otro fármaco, el tazemetostat, puede superar esta resistencia concreta. En modelos celulares resistentes, la combinación reactivó los mecanismos de muerte celular y eliminó muchas más células de mieloma que cualquiera de los dos tratamientos por separado.

Estos resultados sugieren que el tazemetostat ayuda a reforzar los efectos de los IMiD y los CELMoD, permitiéndoles alcanzar el nivel de actividad necesario para destruir las células resistentes. Es importante destacar que este efecto sigue dependiendo de Cereblon, lo que indica que la combinación potencia el mecanismo original de estos fármacos en lugar de actuar a través de una vía completamente distinta.

Este segundo estudio se publicó en *Haematologica*, otra de las principales revistas internacionales sobre trastornos de la sangre. La identificación de una posible nueva estrategia terapéutica para pacientes cuyos tumores son resistentes de entrada a los IMiD representa un avance importante, aunque todavía deberá validarse en modelos más complejos y, posteriormente, en estudios clínicos.

La resistencia no se desarrolla igual en todos los pacientes

Los análisis realizados con muestras de pacientes muestran que el mieloma puede volverse resistente al tratamiento por varias vías diferentes. En los pacientes que responden bien, los fármacos siguen desencadenando la destrucción de las proteínas que las células de mieloma necesitan para sobrevivir. Sin embargo, en algunos pacientes resistentes este proceso se debilita mucho o desaparece por completo, lo que impide que el tratamiento funcione correctamente.

Los investigadores también han comparado muestras tomadas en el momento del diagnóstico inicial con muestras recogidas cuando la enfermedad reapareció. Observaron que, en alrededor de un tercio de los pacientes que habían recibido IMiD como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, los niveles de Cereblon eran más bajos en la recaída. Esta disminución no se observó en los pacientes que no habían

recibido terapia de mantenimiento. Estos resultados sugieren que, con el tiempo, algunos tumores pueden reducir los niveles de Cereblon como forma de escapar a los efectos del tratamiento.

El equipo también ha identificado varias proteínas que podrían estar relacionadas con un mayor riesgo de recaída. Ahora están estudiando por qué estas proteínas dejan de funcionar correctamente. Esto podría deberse a mutaciones genéticas, a cambios en la cantidad de proteína producida o a otras alteraciones en el interior de la célula.

Si estos hallazgos se confirman, podrían ayudar a identificar biomarcadores de resistencia, predecir qué pacientes tienen más probabilidades de recaer y revelar posibles puntos débiles del cáncer que podrían atacarse con nuevos tratamientos.

El sistema inmunitario también puede determinar la eficacia del tratamiento

Los investigadores no solo estudian las propias células de mieloma. Los IMiD y los CELMoD también pueden activar células inmunitarias, como los linfocitos T y las células natural killer, que ayudan al organismo a reconocer y destruir el cáncer. Por ello, el equipo está aislando estas células inmunitarias de la sangre y la médula ósea de pacientes que responden al tratamiento y de pacientes resistentes. El objetivo es entender si sus células inmunitarias reaccionan de forma diferente ante los fármacos.

Los primeros resultados sugieren que las células inmunitarias de los pacientes que responden al tratamiento son más capaces de destruir ciertas proteínas que las de los pacientes resistentes. Esta diferencia podría influir en la eficacia con la que el sistema inmunitario detecta y ataca las células de mieloma.

Cuando una proteína se degrada, pequeños fragmentos de la misma pueden mostrarse en la superficie de la célula. Estos fragmentos actúan como señales de identificación que los linfocitos T pueden reconocer. Una vez que un linfocito T detecta una señal anómala, puede destruir la célula que la muestra.

Los investigadores creen que, cuando la degradación de proteínas se reduce, el tumor puede volverse menos visible para el sistema inmunitario. Esto podría facilitar que las células tumorales sobrevivan, resistan el tratamiento y, con el tiempo, hagan que la enfermedad reaparezca.

El equipo estudia ahora las proteínas implicadas en este proceso de detección para entender si difieren entre los pacientes que responden y los que desarrollan resistencia. También han observado que, a medida que aumenta la cantidad de tumor, la comunicación entre el tumor y el sistema inmunitario parece volverse menos eficaz.

Hacia tratamientos adaptados a cada tipo de resistencia

La siguiente etapa del proyecto consistirá en analizar más muestras de pacientes, combinar la información sobre las proteínas y la actividad de los genes, y confirmar los posibles marcadores comparando muestras recogidas en el diagnóstico y en la recaída.

El objetivo a largo plazo es identificar el tipo concreto de resistencia que afecta a cada paciente y seleccionar la estrategia de tratamiento más adecuada. Algunos pacientes todavía pueden responder a fármacos más potentes, como los CELMoD. Otros pueden beneficiarse de combinaciones de tratamientos, incluido el tazemetostat. En otros casos, puede ser necesario recurrir a terapias que actúen a través de mecanismos completamente diferentes.

Este proyecto muestra cómo una mejor comprensión de la biología del tumor puede ayudar a orientar las decisiones de tratamiento, permitiendo a los médicos elegir con mayor precisión y desarrollar nuevas opciones para los pacientes que actualmente disponen de menos alternativas.