



Proyecto CRIS de Cáncer de Mama

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



Introducción

En aproximadamente un 15–20 % de los cánceres de mama, las células tumorales fabrican demasiadas copias del receptor HER2, implicado 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 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.

Sin embargo, con el tiempo, las células tumorales suelen encontrar la forma de adaptarse y hacerse resistentes a los tratamientos disponibles. 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 unido a él. 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, para diseñar nuevas estrategias terapéuticas frente al cáncer de mama HER2 positivo.

El objetivo global es claro: 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).

El equipo ya ha generado en el laboratorio varias líneas celulares de cáncer de mama HER2 positivo que se han vuelto resistentes al fármaco T-DXd tras exponerlas de forma continuada al tratamiento. Sobre estas células resistentes los investigadores realizarán estudios sobre cómo las células leen el ADN, para ver qué genes están alterados en las células resistentes en comparación con las células normales sensibles al fármaco.

Estos datos se completarán con estudios celulares y bioquímicos para determinar los mecanismos moleculares por los que estas células se vuelven resistentes a las terapias y buscar puntos débiles contra los que desarrollar nuevos tratamientos

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?

Para ello se usarán modelos celulares muy variados: células con HER2 alto, bajo y nulo, procedentes no solo de mama, sino también de otros tejidos. En ellas se estudiarán diversos aspectos biológicos, incluyendo la división celular, el daño en el ADN, la capacidad de las células para captar T-DXd, así como la resistencia conjunta a otros ADCs también usados en cáncer de mama.

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?

Para ello, el grupo analizará el conjunto de proteínas de la superficie celular en células de cáncer de mama HER2 positivo resistentes a diversos tratamientos con el fin de identificar aquellas con una elevada presencia, y que, además, estén poco presentes en tejidos sanos, para evitar toxicidades.

Una vez elegidas las proteínas más prometedoras, el siguiente paso será evaluar si ya existen anticuerpos o ADC frente a ellas y, si no existen, desarrollar nuevos anticuerpos y conjugarlos en el laboratorio con distintas cargas de quimioterapia.

El grupo de Pandiella ya tiene experiencia en este tipo de desarrollo y ha identificado previamente nuevas moléculas para las que desarrollar ADCs en otros tipos de cáncer de mama, lo que da robustez a esta línea de



trabajo.

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 ADC para tumores HER2 positivos resistentes.
- Herramientas para seleccionar mejor a las pacientes que se beneficiarán de terapias dirigidas.

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? Gracias a la renovación de este apoyo, el grupo del Dr. Atanasio Pandiella podrá seguir generando conocimiento clave que puede traducirse en más opciones y más esperanza para las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.