



Proyecto CRIS de Cáncer De Mama Hormonopositivo: Programa de Excelencia 2021

Investigador Principal: Dr. Aleix Prat
Centro: 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.

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**.

Avances recientes

¿Por qué las pacientes con tumores Hormonopositivos Her2 Enriquecidos no responden a algunos tratamientos dirigidos a puntos débiles de los tumores?

- Actualmente muchas de estas pacientes, cuando avanzan sus tumores, reciben una terapia que bloquea los mecanismos que utilizan las células tumorales para multiplicarse (llamados inhibidores de CDK4/6). El problema ocurre cuando estas pacientes dejan de responder a estos tratamientos, ya que entramos en una zona de incertidumbre.
- Tras un profundo estudio, han determinado que cierta molécula está aumentada en estas pacientes que progresan.

Nuevas Maneras de atacar a estos tumores Hormonopositivos Her2 Enriquecidos

- Análisis genético para seleccionar subtipos por expresión génica y terapia: *Proof of concept* 20 pacientes con beneficio espectacular, algunas se mantienen muchos meses sólo con el anticuerpo y con calidad de vida. Dando correctamente los apellidos, podemos tratar mejor. Están preparando una publicación al respecto.
- Se trata del primer estudio que selecciona el subtipo por expresión génica

¿Cómo diagnosticar mejor estos tumores simplemente a partir de muestras de sangre?

- El Dr. Prat, ha publicado un importante estudio en la prestigiosa revista científica *Nature Communications*. En él utilizan una novedosa técnica de secuenciación de ADN del tumor a partir de 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 un importante trabajo en la importante revista *Nature Communications*, una de las más importantes del mundo científico. Han estudiado a qué pacientes es mejor dar un nuevo tratamiento, llamado Partritumab deruxtecan, que, aunque es eficaz, no funciona a todas las pacientes que lo reciben. En este trabajo han conseguido determinar que, combinando información de los genes de los tumores y otras características como su funcionamiento general, son capaces de predecir mejor las pacientes que responderán a este tratamiento y a personalizar cada vez más las terapias.