Proyecto CRIS De Metástasis En Cáncer De Mama: Programa CRIS De Talento Post-Doc 2020

Investigadora: Dra. María Casanova
Centro: CNIO, Madrid

Introducción

Los tumores de mama *triple negativos* son muy agresivos, tienen una alta tasa de mortalidad, y todavía no tienen tratamientos adecuados. Uno de los grandes problemas de estos tumores es que el 60% de las pacientes desarrollan unas metástasis cuyas causas todavía se desconocen en profundidad.

Los avances en el conocimiento del sistema inmunitario han permitido identificar que un grupo de células muy variado y heterogéneo que está presente en los tumores (llamados células mieloides), que en ocasiones se comportan de manera anormal, dificultan el rechazo del tumor y pueden tener un papel crucial en el desarrollo de las metástasis. Sin embargo, apenas hay estudios en profundidad que permitan comprender este proceso en detalle.

El proyecto

La dra. Casanova utilizará técnicas de última generación para comprender este proceso, estudiar en profundidad las poblaciones de células mieloides que favorecen la metástasis, y buscar puntos débiles en estas células contra los que utilizar terapias, algo que podría por fin abrir una puerta a tratamientos efectivos contra el cáncer de mama triple negativo.

Avances recientes

Desde hace algunos años se ha observado que ciertas células mieloides, denominados neutrófilos, pueden estar relacionados con las metástasis de pulmón del cáncer de mama. Estas células normalmente son unas de las primeras líneas de defensa contra las infecciones, y patrullan por la sangre a la espera de que lleguen amenazas. Pero si se comportan anormalmente pueden incluso favorecer a los tumores. Una de las observaciones del grupo de la Dra. Casanova es que estos neutrófilos, en algunas pacientes, patrullan por la sangre, dejan un mensaje en el pulmón y se van. Lo llamativo es que este mensaje facilita que las células tumorales metastásicas que están por la sangre salgan de ella y se alojen en el pulmón, es decir, que generen metástasis en pulmón. El reto que surge ahora es cómo frenar este proceso.

Analizando a fondo este problema el equipo de la Dra. Casanova ha identificado en modelos de laboratorio una molécula, un biomarcador, que puede estar relacionada con este proceso en el que los neutrófilos facilitan la metástasis de cáncer de pulmón.

Tras analizar un buen número de muestras de pacientes, han podido determinar que ese biomarcador se encuentra en altos niveles en varios tipos de tumor (de hígado, pulmón y cerebral), y también en metástasis en hígado y cerebro de cáncer de mama. No solo eso, sino que en modelos de laboratorio en los que los animales carecen del biomarcador, los animales con cáncer de mama apenas desarrollan metástasis en el pulmón. Estos datos parecen indicar que el biomarcador es necesario para el desarrollo de metástasis, y que los neutrófilos tienen un papel importante.

Para confirmar estos resultados, han iniciado varios enfoques. Por un lado, en una colaboración con el equipo del Dr. Miguel Ángel Quintela del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, están analizando la presencia del biomarcador en muestras de pacientes de cáncer de mama triple negativo y de sus metástasis. Por otro lado, han logrado desarrollar un modelo animal en el que todas las células son normales, salvo los neutrófilos, que carecen del biomarcador asociado a metástasis.

El siguiente paso consiste en valorar cuál podría ser la mejor manera de dirigir tratamientos a este biomarcador. Esto no es una tarea fácil, pero se trata de algo que podría frenar la capacidad de las células tumorales de generar metástasis.

Por el momento están terminando de desarrollar un anticuerpo que se una al biomarcador. Un ensayo clínico reciente muestra que los anticuerpos que se activan a este biomarcador pueden llevar a un aumento de la metástasis. Por lo visto, se produce cambios en el metabolismo de las células del sistema inmunitario como los neutrófilos, que favorecen a las metástasis. Por lo tanto, necesitamos anticuerpos que realicen justamente lo contrario: que bloqueen este biomarcador. Actualmente están colaborando con el grupo de diseño de anticuerpos de CNIO, liderado por la Dra. Giovanna Roncador para terminar de desarrollarlo. Estos anticuerpos serán humanizados, es decir, que podrían utilizarse en contextos incluso clínicos.

Además, el equipo de la Dra. Casanova está haciendo muchos esfuerzos en comprender qué es lo que está haciendo a nivel biológico este biomarcador ¿Por qué actúa así? ¿A qué se une? Esta información será vital, ya que permitirá diseñar terapias de manera muy rápida. Si sabemos a que se une, podemos diseñar inhibidores, anticuerpos o incluso terapias celulares que sirvan para prevenir y tratar estas metástasis. Se trataría de un enorme hito en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Por eso el laboratorio esta avanzando con los modelos de laboratorio (tanto celulares como animales), para estudiar este proceso y estudiar mejor las posibles terapias.

En paralelo, el equipo de la Dra. Casanova está desarrollando una estrategia basada en otro concepto muy revolucionario denominado “inmunidad entrenada”. Tradicionalmente siempre se ha pensado que muchas células del sistema inmunitario son capaces de combatir las amenazas, pero que la mayoría de ellas no es capaz de aprender ni mejorar su rendimiento si se vuelven a enfrentar a la misma amenaza. En principio siempre se ha pensado que solamente los linfocitos son capaces de aprender y responder mejor frente a las mismas amenazas, es decir, tienen memoria inmunológica (esto es la base de las vacunas). No obstante, el sistema inmunitario es más complejo delo que parece, y otras células (entre ellas las células mieloides de las que hablábamos en la introducción) son capaces de mejorar, de entrenarse cuando se enfrentan a una amenaza. Como no funciona igual que la memoria de los linfocitos, este concepto se ha denominado inmunidad entrenada.

Esto es muy interesante, ya que es muy posible que modificando esta inmunidad entrenada seamos capaces de mejorar la respuesta contra los tumores y sus metástasis. De hecho, el equipo de la Dra. Casanova ha podido desarrollar un método en el que exponiendo a los animales a una serie de estímulos, consiguen producir inmunidad entrenada y disminuir los niveles del biomarcador. Actualmente están desarrollando experimentos para comprobar si la combinación de este método con los tratamientos más comunes de inmunoterapia es capaz de reducir las metástasis en modelos animales. Estos resultados tienen mucho potencial para aplicarse en ensayos clínicos futuros.

En paralelo están poniendo a punto otra serie de experimentos en los que quieren analizar el papel de otro tipo de células, denominadas MDSCs (Myeloid Derived Suppresor Cells) en el desarrollo de las metástasis del cáncer de

mama triple negativo. Estas células suelen aparecer en varios tumores, a causa de las señales que envían las células tumorales y su presencia suele estar asociada a más posibilidades de metástasis y un peor pronóstico. Esto es porque cuando aparecen en la zona del tumor son capaces de inactivar la mayoría de los linfocitos T, que son las células que deben eliminar al tumor. Aunque se conoce su papel, las MDSCs son tan sumamente variadas y diferentes entre sí que es difícil conocerlas en detalle y, por tanto, desarrollar estrategias contra ellas.

La Dra. Casanova, en colaboración con el Institute Gustave Roussy de Francia, ha logrado poner a punto un modelo animal en el que son capaces de rastrear y analizar a estas células desde su creación en la médula ósea. Actualmente están desarrollando los primeros experimentos para comprender mejor la complejidad y variedad de estas células y, en un futuro, diseñar estrategias para frenar la metástasis. Estos experimentos incluyen el uso de tecnologías avanzadas, como el estudio del RNA de células individuales, que permiten llegar a un grado de detalle inédito hasta ahora.