



Proyecto CRIS de Resistencias a los tratamientos contra el Mieloma Múltiple

Investigadora: Dra. Charlotte Pawlyn

Centro: Institute of Cancer Research, Londres (Reino Unido)

Introducción

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que se origina en la médula ósea, a partir de unas células llamadas células plasmáticas. Estas células, en condiciones normales, liberan anticuerpos y nos protegen de las infecciones, pero en este caso se comportan y multiplican de manera anormal.

Aunque es relativamente poco común, se producen aproximadamente unos 3000 casos cada año en España (según datos de SEOM) y unas 5700 en Reino Unido (según MyelomaUK). El mayor problema de este tipo de tumores es que actualmente no cuenta con buenos tratamientos curativos, y la mayoría de ellos están dirigidos a mantener la enfermedad bajo control. Aun así, gracias a la investigación, la esperanza de vida de los pacientes de mieloma se ha duplicado en la última década.

Entre los tratamientos más utilizados encontramos los fármacos inmunomoduladores, también llamados IMiDs, como la lenalidomida o la talidomida. Estos compuestos se utilizan para mantener controlada la enfermedad después de los primeros tratamientos. Son unos fármacos interesantes, que por un lado eliminan a las células de mieloma que van apareciendo, y por otro favorecen una respuesta inmunitaria contra el tumor (de ahí su denominación de inmunomoduladores).

No obstante, no todos los pacientes responden, y los que lo hacen, sus tumores acaban volviéndose resistentes con el tiempo. Por eso es fundamental investigar cómo se producen estas resistencias y cómo combatirlas.

El proyecto

El objetivo consiste en estudiar los mecanismos de resistencia a IMiDs, mediante dos líneas fundamentales de investigación:

Por un lado, se están realizando estudios sobre líneas celulares derivadas de mieloma. Algunas de estas líneas son sensibles a los IMiDs, otras son resistentes; también se han tomado líneas sensibles a IMiDs expuestas largo tiempo a estos fármacos, hasta que se volvieron resistentes. De esta manera se pueden comparar las características moleculares y los cambios genéticos de cada una de estas líneas, y ver qué alteraciones internas las llevan a volverse resistentes. Este tipo de investigación es importante e interesante, porque:

- Permite estudiar nuevos compuestos en estas células, y buscar tratamientos eficaces contra células de mieloma resistentes, que luego puedan ser estudiados en modelos animales.
- Ayuda a identificar nuevas estrategias que permitan devolver la sensibilidad a IMiDs a las células



resistentes.

- Revela nuevos mecanismos de resistencia desconocidos hasta ahora.

Otra parte del proyecto consiste en estudiar muestras de pacientes de mieloma tratados con estos fármacos. Se están comparando pacientes que no han desarrollado resistencias y con pacientes que sí que lo han hecho. Para realizar esta comparación se están analizando en profundidad las proteínas, el genoma y otros factores, para comprender qué vías están implicadas en el desarrollo de resistencias. Un punto clave de este estudio es que también se están analizando muestras de pacientes previas al inicio de tratamiento. Eso permitirá, por lo tanto, buscar elementos que permitan predecir qué pacientes van a desarrollar resistencias a IMiDs.

Con estos datos se espera obtener un perfil de los pacientes que desarrollan resistencias a mieloma y desarrollar estrategias terapéuticas útiles para pacientes.

Avances recientes

Para poder estudiar cómo las células de mieloma se vuelven resistentes, el equipo de la Dra. Pawlyn ha desarrollado toda una serie de líneas celulares (células en cultivo de laboratorio) resistentes a diferentes tratamientos con IMiDs. Una vez hecho esto han iniciado toda una serie de análisis moleculares para comprender qué mecanismos se alteran en las células cuando se transforman en resistentes a los fármacos. Por el momento los resultados muestran que cierta proteína, llamada Cereblon, puede ser clave en estas resistencias.

Esta proteína, Cereblon, suele disminuir sus niveles cuando las células son tratadas con los IMiD, y eso pone en marcha una serie de mecanismos que hacen que la célula tumoral muera. No obstante, las células de mieloma que se vuelven resistentes no muestran esta disminución en Cereblon, y esto podría impedir el efecto de estos fármacos. En estos momentos el equipo se centra en comprender cómo, cuándo y por qué las células tumorales dejan de tener la capacidad de reducir Cereblon y, por tanto, se vuelven resistentes. Estos resultados serán fundamentales para poder tratar a pacientes que dejan de responder a IMiDs.

No todas las células de mieloma se vuelven paulatinamente resistentes a los tratamientos con IMiDs. Algunos pacientes tienen mielomas cuyas células tumorales son resistentes desde el principio. Sin embargo, no se sabe con exactitud qué mecanismos tienen dañados las células que son resistentes desde el principio. El grupo de la Dra. Pawlyn está en estos momentos estudiando a nivel molecular estos mecanismos en líneas celulares y pronto lo hará con muestras de pacientes.

Por el momento han sido capaces de encontrar ciertos mecanismos celulares que no se ponen en marcha en las células que ya son resistentes desde el principio. Estos mecanismos están relacionados con el control de la muerte celular: Las células sanas tienen incorporados varios mecanismos para suicidarse si el cuerpo lo requiere, generalmente cuando la célula está muy dañada o puede ser peligrosa. Los resultados obtenidos hasta el momento muestran que las células de mieloma que son resistentes desde el principio podrían tener dañados estos mecanismos de suicidio.

Una vez determinado el posible mecanismo mediante el cual las células tumorales resisten desde el principio a las terapias con IMiDs, es hora de buscar cómo bloquearlo. El equipo de investigación ha estado estudiando varias maneras de hacerlo, y ha encontrado un fármaco ya existente que es capaz de revertir las resistencias a los IMiDs, al menos en modelos celulares. Es decir, aplicando este fármaco junto a los IMiDs, las células tumorales mueren. Este gran resultado se enviará durante este año a publicar a una importante revista científica internacional, al tiempo que se profundiza en el potencial de esta combinación.

En estos momentos se está probando esta combinación de fármacos en las células de mieloma que no son resistentes a IMiDs desde el principio, sino que se vuelven resistentes paulatinamente, como comentábamos al principio de esta sección.

Se trata de unos resultados prometedores que desentrañan, no sólo un mecanismo por el que los tumores dejan de responder a los tratamientos actuales, sino una posible manera de revertir esta resistencia.