



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques

Nota de premsa

Descubren cómo superar un mecanismo de resistencia al tratamiento en uno de los tipos de cáncer de mama más agresivo

- *Una investigación liderada por investigadores del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM-Hospital del Mar) ha determinado el papel de las células que contribuyen a la formación de los tejidos, los fibroblastos, en la capacidad de los tumores de generar resistencia al tratamiento biológico más habitual dirigido contra HER2*
- *El trabajo lo publica la revista Nature Communications y establece la capacidad de una nueva terapia en fase de ensayo clínico para favorecer una potente respuesta inmunitaria, precisamente gracias a la unión en estos fibroblastos, que le permite superar la resistencia a la terapia anti-HER2 en los tumores con este mecanismo de protección de las células cancerosas. Para demostrarlo, los investigadores han creado un modelo de tumor en 3D en el cual han podido comprobar la relación entre todos los factores implicados*
- *El cáncer de mama HER2 + es uno de los más agresivos y de progresión más rápida. Los tratamientos dirigidos a HER2 han cambiado este panorama, pero la resistencia continúa obstaculizando su potencial curativo*
- *La investigación sobre la resistencia a los tratamientos contra el cáncer está obteniendo resultados muy esperanzadores gracias a los proyectos liderados por investigadores del programa de investigación en cáncer del IMIM-Hospital del Mar*

Barcelona, 5 de octubre de 2022. – El microambiente que rodea los tumores en el cáncer de mama HER2 + los protege y facilita la generación de resistencia al tratamiento más utilizado contra él, el fármaco trastuzumab, un anticuerpo monoclonal. Y en este proceso, **un tipo concreto de células de este microambiente, los fibroblastos**, tiene un papel determinante. Estas células tienen la capacidad de bloquear al sistema inmunitario y así el tumor queda protegido. Encontrar una vía para superarlo **potencia la capacidad del tratamiento para eliminar las células tumorales.**

En concreto, la presencia **de fibroblastos activados por TGF-beta**, que expresan una **molécula llamada FAP**, es el que protege de la acción de las células inmunitarias al tumor. El trastuzumab tiene la capacidad de atacar las células cancerosas que muestran niveles altos de la proteína HER2, y cuando se une al cáncer, activa una fuerte respuesta inmunitaria, que contribuye de manera muy importante a su eficacia contra el tumor. A pesar de ello, en muchos tumores, el sistema inmunitario no es capaz de travesar el microambiente que rodea al tumor y eliminarlo. De esta manera, se **genera resistencia al tratamiento** y se incrementa la capacidad de este tipo de cáncer de eludir al fármaco y volver a proliferar. Un mecanismo que han podido descubrir el equipo de investigadores del IMIM-Hospital del Mar y del CIBER del Cáncer (CIBERONC), en un estudio que ha publicado la revista *Nature Communications*.



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques

Nota de premsa

El trabajo también ha identificado una vía para superar esta capacidad del tumor de protegerse y de abrir la puerta al sistema inmunitario para actuar sobre las células tumorales. Mediante un modelo *ex vivo*, es decir, un modelo que permite trabajar con células vivas de los pacientes con cáncer de mama, los autores del estudio han comprobado como marcando con inmunoterapia la molécula FAP que expresan los fibroblastos, se puede revertir su capacidad para evitar el acceso de las células inmunitarias. **"Cuando a un tumor recreado *ex vivo* que contiene este microambiente resistente al tratamiento, en contacto con células inmunitarias, se le añade esta molécula, FAP-IL2v, se devuelve la efectividad al trastuzumab"** ha explicado el Dr. Alexandre Calon, autor principal de la investigación y responsable del Laboratorio de Investigación traslacional en microambiente tumoral del IMIM-Hospital del Mar. Hay que destacar que el modelo que se ha generado utiliza células humanas y también es aplicable a otros tipos de tumores.

El estudio ha **validado los resultados con tres cohortes de pacientes**, con más de 120 muestras. En todas ellas se ha podido comprobar cómo los niveles de activación de los fibroblastos tienen una relación directa con la capacidad del sistema inmunitario de actuar sobre el tumor. A niveles más altos, más dificultad para acceder y eliminar las células tumorales a pesar de la acción del trastuzumab. El Dr. Calon ha destacado que esto permite seleccionar mejor a los pacientes que se beneficiarán del tratamiento con FAP-IL2v dirigido a desactivar la acción del microambiente tumoral. **"Si filtramos a los pacientes basándonos en estas características, podemos aislar una población de pacientes resistentes al tratamiento que se pueden tratar con esta molécula y restablecer la efectividad del tratamiento contra el cáncer de mama"**, ha apuntado.

En estos momentos ya existen fármacos que se pueden utilizar para conseguir este efecto, a pesar de que todavía habrá que llevar a cabo más estudios para evaluar su aplicación en pacientes, como indica el Dr. Joan Albanell, jefe del Servicio de Oncología del Hospital del Mar, director del Programa de Investigación en Cáncer del IMIM-Hospital del Mar y coautor del estudio. **"El estudio identifica los tumores en los cuales la resistencia a la terapia anti-HER2 es causada principalmente por un tipo de fibroblastos y no por otras causas. Este importante descubrimiento tendría que servir para diseñar ensayos clínicos con medicamentos que superen esta resistencia solo para aquellos pacientes en que esta resistencia está operativa. Es hacia donde tenemos que ir en la oncología de precisión"**, añade el Dr. Albanell.

El trabajo ha contado con la colaboración de investigadores del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB) y del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), así como del Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA de Valencia y con el apoyo de la Fundación Privada Cellex, del Instituto de Salud Carlos III y la Asociación Española contra el Cáncer.

La inmunoterapia en cáncer en el IMIM

La aplicación de la inmunoterapia es una de las líneas estratégicas en la investigación en cáncer que se desarrolla en el IMIM-Hospital del Mar. En estos momentos, hay diversos proyectos en marcha con resultados muy esperanzadores para validar vías para incrementar la efectividad o determinar nuevos abordajes que faciliten su aplicación.

Artículo de referencia

Rivas, E.I., Linares, J., *et al.* Targeted immunotherapy against distinct cancer-associated fibroblasts overcomes treatment resistance in refractory HER2+ breast tumors. *Nat Commun* **13**, 5310 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32782-3>

Más información



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques

Nota de premsa

Servicio de Comunicación IMIM/Hospital del Mar: Marta Calsina 93 3160680 mcalsina@imim.es, David Collantes 600402785 dcollantes@hospitaldelmar.cat