

NdP EMBARGADA HASTA EL 21 DE FEBRERO A LAS 11AM

El exhaustivo seguimiento de una paciente con cáncer de mama triple negativo revela los detonantes del progreso de la enfermedad

- El análisis de un caso de cáncer de mama triple negativo permite observar con un nivel de detalle sin precedentes cómo evolucionan paralelamente la genética del tumor y el sistema inmunitario de la paciente.
- El estudio identifica múltiples mecanismos moleculares que actúan a la vez y permiten al tumor evadir el sistema inmunitario, conduciendo a que ni las propias defensas ni las inmunoterapias sean capaces de combatir la enfermedad.
- El equipo apunta a la necesidad de implementar terapias combinadas complejas para conseguir resultados en etapas avanzadas de este tipo de tumor, al tiempo que resalta la importancia de diagnosticar y tratar la enfermedad lo antes posible.

Barcelona, 21 de febrero de 2024. El [Instituto de Investigación del Sida IrsiCaixa](#) –centro impulsado conjuntamente por la Fundación “la Caixa” y el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya– ha liderado el exhaustivo estudio de un caso de cáncer de mama triple negativo que demuestra que las células cancerígenas presentan **múltiples alteraciones a nivel genético, pero también de proteína y procesos celulares, que les permiten escapar de las defensas del propio cuerpo y las inmunoterapias**. Los resultados [publicados en la revista Nature Communications](#) demuestran que, aunque la respuesta inmunitaria contra el cáncer se mantiene firme hasta el final de la enfermedad, la complejidad genética de las células cancerígenas y su habilidad para evadir la inmunidad le impiden vencer el cáncer. **“El seguimiento de la paciente ha sido único tanto por el tiempo de seguimiento como por la cantidad de muestras y parámetros estudiados**. Hemos mirado hasta el último rincón del tumor y del sistema inmunitario de la persona durante más de 5 años”, comenta Leticia De Mattos-Arruda, oncóloga e investigadora principal de IrsiCaixa durante el estudio, autora principal senior del artículo y actualmente directora senior de Desarrollo Clínico Global en BioNTech.

El cáncer de mama triple negativo es uno de los más agresivos y difíciles de tratar puesto que no responde a los tratamientos clásicos contra el cáncer de mama. Sin embargo, la inmunoterapia suele ser una opción para estas pacientes ya que este tipo de cáncer de mama presenta muchas más mutaciones que el resto, y estas lo hacen visible para el sistema inmunitario. **“Queríamos entender cómo logra el sistema inmunitario luchar contra el cáncer en cada etapa de la enfermedad y qué mecanismos hacen que, más adelante, las defensas no sean capaces de vencerlo”**, remarca De Mattos-Arruda.

Capacidad de mutación y evasión del sistema inmunitario, una combinación mortal

El estudio ha contado con 112 muestras de 12 pacientes de cáncer de mama triple negativo metastático, incluyendo tumores primarios y metástasis presentes durante el curso de la enfermedad y en el momento de la autopsia. En el caso de una de estas pacientes se ha podido realizar el seguimiento desde el diagnóstico, pasando por la progresión de las metástasis, y hasta la defunción. **“Hemos estudiado muestras secuenciales de sangre, tumor primario y metástasis con técnicas multiómicas. Estas técnicas nos permiten acceder a toda la información de los genes, las proteínas e incluso la composición celular de las muestras”**, explica [Núria de la Iglesia](#), coautora e

investigadora principal del [grupo de Neoantígenos y Vacunas contra el Cáncer](#) de IrsiCaixa. "Obtener toda esa cantidad ingente de datos y darle un sentido ha sido lo más difícil", detalla. El filtrado de estos datos ha permitido ver que la **variabilidad genética e inmunitaria tanto dentro de cada tumor como entre las diferentes metástasis es muy grande**, y que algunos de estos cambios genéticos proporcionan a las células cancerígenas la **capacidad de escapar del sistema inmunitario**. Los mecanismos a través de los cuales las células esquivan las defensas son muy variados, desde impedir la producción de moléculas inflamatorias que atraen a las células del sistema inmunitario hacia el tumor hasta esconder las proteínas tumorales reconocidas por las defensas. Sin embargo, lo que es más importante es que **el estudio demuestra que estos mecanismos actúan todos a la vez en sinergia dentro del mismo tumor**, lo que aboca al progreso de la enfermedad a pesar del continuado esfuerzo del sistema inmunitario para luchar contra él.

Terapias combinadas para combatir la diversidad

El equipo ha identificado cuáles son las proteínas tumorales capaces de estimular el sistema inmunitario –denominadas neoantígenos– en cada etapa del proceso de la enfermedad. De esta forma han dibujado un *reloj molecular* que les permite entender la diversidad tumoral durante todo el transcurso de la enfermedad y tener posibles dianas para futuros tratamientos. "Al profundizar en estas proteínas tumorales, hemos encontrado una **mutación en el gen p53 que es especialmente interesante ya que es reconocida por el sistema inmunitario y, por tanto, activa las defensas contra el tumor**. Esta mutación podría ser la base para el desarrollo de futuras vacunas terapéuticas dirigidas a pacientes que tengan un cáncer de mama triple negativo que presente esta alteración genética", comenta De la Iglesia.

Sin embargo, los resultados del estudio demuestran que una única terapia no es suficiente. "El cáncer es un proceso dinámico y existen múltiples mecanismos tanto genéticos como inmunitarios que evolucionan y convergen, incluso dentro de un mismo paciente. Esto nos demuestra que el enemigo al que nos enfrentamos es muy inteligente y además el *reloj molecular* avanza a ritmos diferentes cuando nos encontramos en etapas avanzadas, haciendo que las terapias de precisión sean más difíciles de aplicar. Por eso **es necesario desarrollar terapias que permitan bloquear diversos mecanismos de evasión inmunitaria al mismo tiempo** y que ataquen al cáncer por diferentes flancos", concluye De Mattos-Arruda.

Sobre el estudio

El proyecto ha contado con la ayuda de Merck de Investigación 2020 en Inmuno-oncología y se ha llevado a cabo en colaboración con centros de España, Reino Unido y Estados Unidos, como el Centro Nacional de Análisis Genómico, el Instituto Oncológico Rosell, el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* y el *Cancer Research UK Cambridge Institute*.

Más información y entrevistas:

Comunicación IrsiCaixa

Rita Casas | Elena Lapaz. Tel. 93 465 63 74. Ext. 221
comunicacio@irsicaixa.es | www.irsicaixa.es |
[@IrsiCaixa](https://twitter.com/IrsiCaixa)

Departamento de Comunicación de la Fundación "la Caixa"

Andrea Pelayo. Tel. 618 126 685
apelayo@fundaciolacaixa.org | www.fundacionlacaixa.org

Material audiovisual:

[Declaraciones Dra Leticia De Mattos-Arruda](#)
[Fotografías de recurso](#)

Referencia:

[Blanco-Heredia, J., Anjos-Souza, C., Trincado, J.L. et al. Converging and evolving immuno-genomic routes toward immune escape in breast cancer. Nature Communications \(2024\).](#)