

El cáncer de mama necesita la ayuda de células normales para expandirse y sobrevivir

Investigadores australianos identifican un nuevo y prometedor potencial tratamiento que actúa sobre células no cancerosas del tumor mamario, en vez de sobre las propias células tumorales

Investigadores australianos han descubierto una línea de comunicación desconocida entre el cáncer de mama y las células normales que lo rodean. Los mensajes que se envían entre las células tumorales y las células normales favorecen la agresividad del tumor y mejoran su supervivencia.

El trabajo, primero en modelos animales con ratones y luego con pacientes (en ensayos clínicos fase I), los investigadores demostraron que en el cáncer de mama triple negativo – que es el más agresivo y con menos opciones de tratamiento, quizás un día se pudiera tratar con fármacos que interfirieran en esas “líneas de comunicación” entre las células tumorales y las células normales.

Estos descubrimientos, que acaban de ser publicados en la importante revista Nature Communications, surgen de la colaboración internacional entre investigadores del Instituto Garvan de Investigación Médica (Sidney, Australia), el Centro de Biología del Cáncer (Adelaida, Australia), y el Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama (Madrid, España).

Las doctoras Aurélie Cazet y Mun Hui trabajaron con el Profesor Alez Swarbrick, todos pertenecientes al Instituto Garvan, para investigar el papel de las células no tumorales que, junto con las tumorales, formaban parte del tumor de la mama. Estos investigadores analizaron los resultados de análisis genéticos en miles de células individuales del tumor.

Ellos encontraron que las células tumorales enviaban señales a células vecinas no tumorales (llamadas fibroblastos asociados al cáncer o CAF, del inglés cancer-associated fibroblasts), y que los CAF se comunicaban de vuelta con ellas: estas células les enviaban sus propias señales que ayudaban a las células tumorales a convertirse en resistentes a fármacos y entraban en un estado peligroso que los investigadores denominan “stem-like”, por tener características similares a las células madre.

Los investigadores observaron que podían interrumpir la comunicación entre los CAF y las células tumorales utilizando fármacos inhibidores de la proteína SMO, que atacan a los CAF y paran el proceso que produce que las células tumorales pasen a un estado “stem-like”. En varios modelos animales con ratones, células de cáncer de mama triple negativas tratadas con inhibidores de SMO, redujeron la extensión del cáncer, reduciendo el crecimiento tumoral, incrementando la sensibilidad a la quimioterapia y mejorando la supervivencia.

Continuando con este éxito en ratones, el Profesor Swarbrick, trabajó con el Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama para llevar a cabo un ensayo clínico fase I con 12 pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado que fueron tratadas con un inhibidor de SMO (sonidegib) en combinación con docetaxel (quimioterapia convencional) para evaluar la tolerancia de esta combinación.

Esta combinación no evitó la progresión del cáncer en nueve pacientes, la enfermedad se estabilizó en dos pacientes y el tumor desapareció totalmente en una paciente.

“La combinación de un inhibidor de SMO con docetaxel produjo una reducción del tumor de mama triple negativo en algunas pacientes, que no se esperaba que tuvieran tales respuestas con docetaxel únicamente”, dice el Profesor Miguel Martín, Presidente del Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de mama e Investigador Principal de este ensayo clínico. “El reto es ahora identificar las características moleculares de las pacientes que tienen mayor probabilidad de responder a esta combinación de fármacos”.

“El cáncer es actualmente entendido como una enfermedad compleja que involucra una cooperación en un ecosistema entre las células tumorales y otro tipo de células diversas de su microambiente”, dice el Dr Federico Rojo (Hospital Universitario de la Fundación Jimenez Díaz de Madrid, uno de los coordinadores del grupo de trabajo de investigación traslacional de GEICAM). “Nuestros descubrimientos abren a los clínicos el conocimiento del tumor basado en la caracterización de las interacciones entre los componentes tumorales, y para definir las intervenciones terapéuticas más apropiadas para frenar la evolución de los neoplasmas”.

“Observamos que, las pacientes del estudio que mejor respondieron al tratamiento, fueron aquellas cuyos tumores presentaron niveles más altos de comunicación entre los CAF y las células tumorales” remarca la Dra. Hui. “Esto es un importante resultado preliminar ya que sugiere que, en un futuro, se podría identificar a los pacientes que más se puedan beneficiar de este tratamiento”.

El Profesor Swarbrick, que lideró esta investigación, cree que este es un gran paso en el conocimiento de cómo los CAF pueden contribuir a aumentar la agresividad del cáncer.

“Estas células “stem-like” son particularmente peligrosas, ya que pueden viajar a otras zonas del cuerpo y generar nuevos tumores que son resistentes a los tratamientos” dice el Profesor Swarbrick. “Sabemos que los CAF juegan un papel a la hora de que las células tumorales pasen a un estado “stem-like”, y ahora sabemos exactamente cómo se desarrolla esta comunicación con el tumor y cómo parar esta vía de comunicación entre ellas”.

El Profesor Michael Samuel (Centro de Biología del Cáncer) trabajó con los Doctores Swarbrick, Cazet y Hui en esta novedosa investigación. “Descubrimos que cuando los CAF reciben señales de las células tumorales, producen una gran cantidad de colágeno, una proteína que genera una densa estructura en el tumor, que incrementa su firmeza y ayuda a las células tumorales a mantener el estado “stem-like”. Cuando interrumpimos este proceso en nuestros modelos animales y también en nuestras pacientes, la densidad del colágeno disminuyó y las células tumorales perdían esas propiedades del estado “stem-like””, dice el Profesor Samuel.

La dimensión de este estudio, desde la innovadora genómica celular (que estudia qué genes están activados y desactivados en miles de células individuales) a los ensayos clínicos con humanos, ha mostrado una imagen comprensible de como los CAF y las células tumorales se comunican para que el cáncer progrese y como este conocimiento puede utilizarse para diseñar tratamientos más efectivos.

“La genómica celular ha sido crucial para esta investigación” añade la Dra. Cazet. “Hemos sido capaces de coger un tumor, separar las células tumorales de los CAF, y mirar en detalle los genes que habían cambiado en cada tipo de célula. En este sentido, descubrimos su estrategia de comunicación, y encontramos por primera vez la evidencia de que podemos atacar este canal de comunicación mejorando los resultados en el cáncer de mama triple negativo”.

“Entender el cáncer como una enfermedad ecomolecular puede mejorar el diagnóstico, la clasificación y el tratamiento personalizado de los pacientes que permita a los clínicos individualizar de una forma adecuada sus intervenciones”, declara el Dr Rojo

Los ensayos fase I, en un número pequeño de pacientes, están ahora finalizados. El Profesor Swarbrick y sus colaboradores están actualmente trabajando en el diseño y la búsqueda de financiación de ensayos clínicos fase II para evaluar la eficacia de este tratamiento en un grupo mayor de pacientes. En paralelo, el Profesor Swarbrick tiene planes de investigar en cáncer de próstata, donde puede tener lugar la misma vía de comunicación entre las células.

“Tenemos evidencia clínica preliminar de que atacando el proceso de comunicación entre las células tumorales y los CAF podría ser una estrategia eficaz en el cáncer de mama”, dice el Profesor Swarbrick, “pero también esperamos que esta estrategia tenga aplicación en otros tipos de cáncer. También deseamos que esta historia anime a otros investigadores a buscar mecanismos más allá del estudio de las propias células tumorales”.

Este trabajo ha sido financiado por el National Health and Medical Research Council, Love Your Sister, John and Deborah McMurtrie, The National Breast Cancer Foundation, RT Hall Trust y Novartis.

El Centro de Biología del Cáncer es una alianza entre la Universidad de Australia del Sur y SA Pathology.

Contacto de prensa:

Manon Guillermin (Garvan) – m.guillermin@garvan.org.au – 0292 958 290

Meredith Ross (Garvan) – m.ross@garvan.org.au – 0439 873258

Candy Gibson (UniSA) – candy.gibson@unisa.edu.au – 0434 605 142

Roser Trilla Cofán (GEICAM) - rtrilla@geicam.org - +34 687 987 944