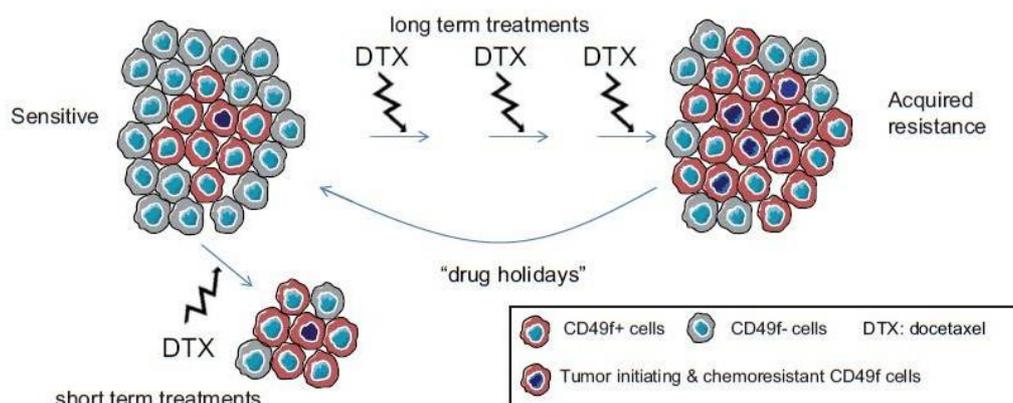


¿De qué depende la resistencia a la quimioterapia en cáncer de mama?

La quimioresistencia en cáncer de mama se asocia a la modulación de las poblaciones celulares tumorales. Así concluye un nuevo estudio, liderado por expertos de Cataluña y publicado en *Stem Cell Reports*, que revela cómo dicha resistencia podría superarse tras un período de descanso.

SINC

27/4/2017 18:00 CEST



Esquema gráfico. / Idibell

Científicos del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), liderados por Eva González-Suárez, han conseguido recrear y caracterizar el proceso de adquisición de resistencia a la quimioterapia en modelos animales de cáncer de mama.

Los expertos observaron la posibilidad de revertir esta resistencia tras un período de descanso del tratamiento. En el trabajo, publicado por la revista *Stem Cell Reports*, han colaborado investigadores básicos y clínicos del IDIBELL y otros centros como el VHIO, el IDIBAPS o el IRB Barcelona.

Los tumores de mama que no expresan receptores hormonales son más sensibles al tratamiento quimioterápico con taxanos que los tumores de tipo luminal

La quimioterapia con taxanos es una de las opciones terapéuticas más habituales en casos de cáncer de mama; sin embargo, su efectividad va disminuyendo progresivamente hasta llegar a un punto en que el tratamiento debe modificarse.

Trabajando en modelos animales, los investigadores observaron que los tumores de mama que no expresan receptores hormonales –llamados triple negativos– son más sensibles al tratamiento quimioterápico con taxanos que los tumores de tipo luminal, generalmente más resistentes.

De forma similar a la práctica clínica, tras múltiples rondas de tratamiento los tumores triple negativo adquirirían resistencia al fármaco. Esta resistencia, una vez presente, se mantenía sin necesidad de tener seguir suministrándolo.

“Sin embargo, cuando mantuvimos estos modelos durante largos periodos en ausencia de fármaco, detectamos que se recuperaba la sensibilidad”, comenta González-Suárez. Se trata de un proceso que en inglés se conoce como “*drug holidays*”, es decir, los tumores sensibles que han desarrollado resistencia son capaces de revertir parcialmente este proceso tras un largo período sin entrar en contacto con el medicamento.

Distintos tipos de resistencia

La principal hipótesis con la que trabajan los investigadores ante estos resultados es la existencia de distintas poblaciones celulares en el tumor, unas más sensibles y otras más resistentes, cuyo equilibrio puede modificarse sobre la presencia o ausencia de tratamiento y la duración del mismo.

De hecho, los resultados obtenidos demuestran que la resistencia a taxanos en tumores triples negativos se asocia con la dinámica de una población de células CD49f+, que tiene con mayor capacidad de iniciación tumoral y puede por tanto dar lugar a recidivas tras la quimioterapia.

“Queríamos saber si esas células tumorales resistentes que vemos en mayor

proporción en tumores resistentes (CD49f+) han aparecido *de novo* o por selección de poblaciones celulares”, explica González-Suárez. Para ello, trataron los tumores sensibles al tratamiento con taxanos y observaron que estas ya existían en los tumores de origen y su proporción respecto a las células sensibles aumentaba en la enfermedad residual precisamente por su capacidad de quimioresistencia.

“Los resultados sugieren que la población CD49f+ está asociada a resistencia a docetaxel en la mayor parte de los tumores triples negativos, lo cual es notorio teniendo en cuenta la gran heterogeneidad de este subtipo”, añade la investigadora del IDIBELL.

La hipótesis de los investigadores es la existencia de distintas poblaciones celulares en el tumor, unas más sensibles y otras más resistentes

Predecir la eficacia al tratamiento

En pacientes de cáncer, una vez se desarrolla resistencia a un tratamiento se cambia a otro, por lo que no se sabe si también se podría dar este efecto de “drug holidays”.

“Teniendo en cuenta que en cáncer de mama las recaídas se observan tras bastante tiempo –sobre los 10-20 años en tumores luminales y 3-5 en los triple negativo–, quizás esta ventana sería suficiente para volver a las terapias con taxanos aunque se haya desarrollado resistencia de forma previa, especialmente teniendo en cuenta que estas terapias son los únicos tratamientos disponibles actualmente para esta enfermedad”, comenta la doctora.

Para poder realizar este trabajo, los investigadores han desarrollado modelos animales PDX, también conocidos como ortoxenografts, colocando muestras de pacientes de cáncer de mama en ratones inmunodeprimidos.

“No es un proceso fácil y la tasa de éxito es muy baja”, comenta Eva González-Suárez. “No obstante, y a diferencia de otros estudios, realizados

en líneas celulares o muestras de pacientes muy difíciles de obtener, el trabajo con modelos PDX permite tener suficiente cantidad de muestras apareadas sensibles y resistentes a un determinado fármaco”.

Estos modelos apareados sensibles/resistentes han permitido identificar, en colaboración con el grupo de Aleix Prat en IDIBAPS, una firma genética asociada a resistencia en enfermedad triple negativa, es decir, a aquellos tumores que no llegan a desaparecer tras el tratamiento con quimioterapia. “Esta firma nos puede ayudar a predecir si los pacientes responderán o no a la quimioterapia de forma personalizada”, concluye González-Suárez.

Referencia bibliográfica:

Gómez-Miragaya, Jorge et al.: "Resistance to taxanes in triple negative breast cancer associates with the dynamics of a CD49f+ tumor initiating population". [Stem Cell Reports](#). DOI: 10.1016/j.stemcr.2017.03.026

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

TAXANOS | DOCETAXEL | CÁNCER | MAMA | QUIMIOTERAPIA |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)

