



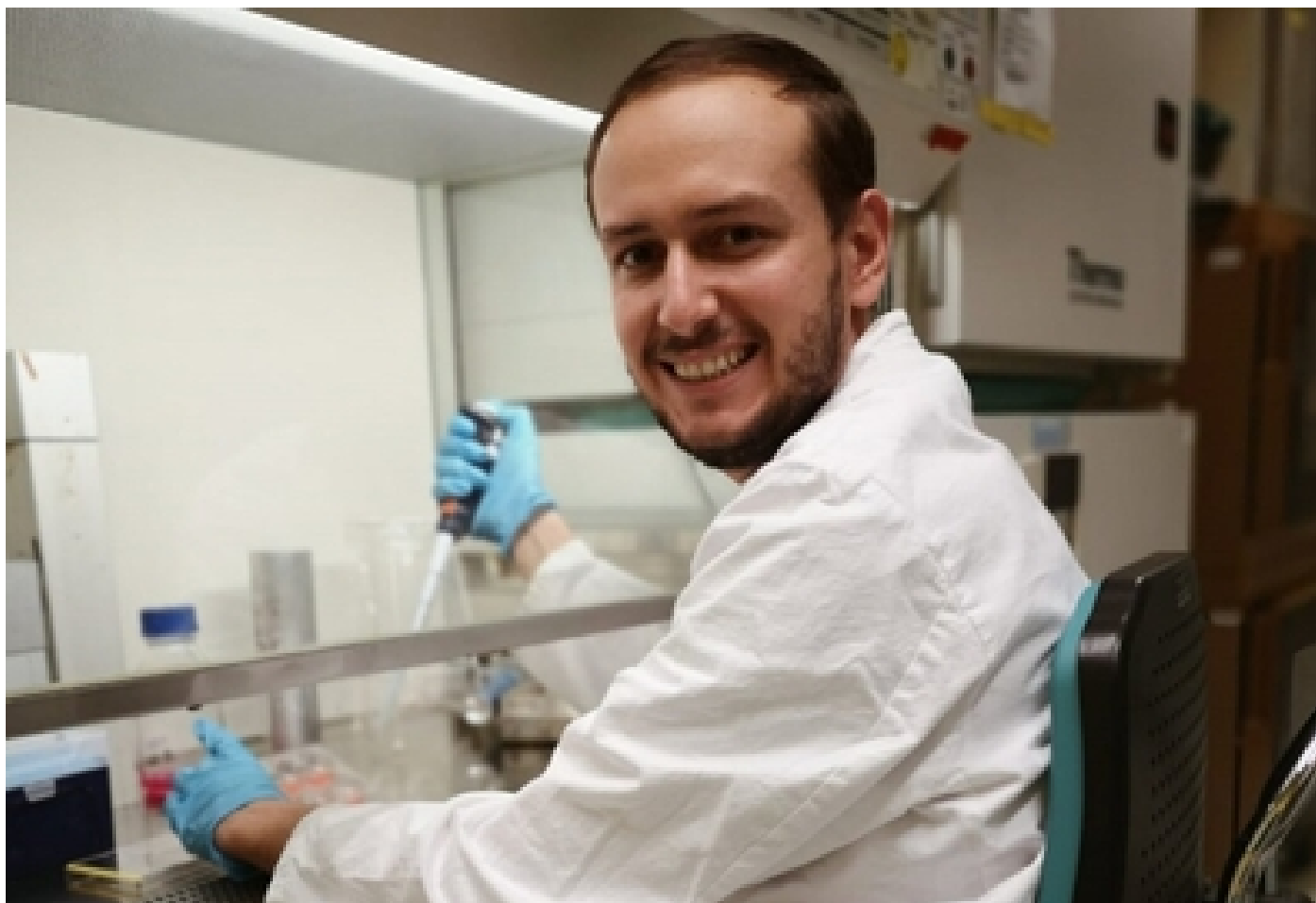
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Mes contra el Cáncer de Mama

Un abordaje 100 % tico para mejorar la respuesta a la quimioterapia llega al ámbito internacional

El abordaje consiste en definir cuáles fármacos le funcionan mejor a cada paciente con cáncer de mama

27 OCT 2021 Salud



En la imagen está el Dr. Isaac Quirós Fernández, científico de la UCR y que en estos momentos se encuentra en el prestigioso Centro Alemán de Investigación en Cáncer (el

Si se realizan combinaciones de fármacos quimioterapéuticos, de acuerdo con la individualidad de cada paciente, **existe una mayor posibilidad de que la respuesta al tratamiento mejore en mujeres con cáncer de mama**. Y no solo eso, sino que también podría prevenir que la enfermedad regrese.

Así lo explican seis investigadores y una científica de la Universidad de Costa Rica (UCR) quienes, por primera vez ante la comunidad científica internacional, plantean un nuevo abordaje orientado a determinar los mejores marcadores. ¿Su función? **Precisar las combinaciones terapéuticas más óptimas que podrían llevar a una mejor respuesta**.

Pero no cualquier enfoque como se ha intentado antes, sino uno que incorpora dos elementos ampliamente estudiados, pero que esta vez son contemplados de manera simultánea: **la autofagia y la inmunogenicidad de la muerte celular**.

“La autofagia es utilizada por las células tumorales como un recurso **para volver a prosperar cuando estas pierden su capacidad de multiplicarse**. También, hay otro proceso conocido como inducción de muerte celular inmunogénica, que es cuando **el mismo sistema inmunológico de la persona ataca al cáncer**. Ambas han sido muy estudiadas por su importancia, pero nunca habían sido considerados de forma conjunta para diseñar enfoques terapéuticos combinados y esa es la propuesta innovadora del estudio”, manifestó el Dr. Isaac Quirós Fernández, primer autor de la publicación, investigador y docente de la Facultad de Microbiología de la UCR y el DCLab-UCR.

Después de pasar una rigurosa evaluación de otros científicos internacionales, **el estudio de los costarricenses ya se encuentra publicado en la prestigiosa revista científica Metabolites**, de la casa editorial Molecular Diversity Preservation International (MDPI por sus siglas en inglés). Al día de hoy su alcance ha sido internacional.

La contribución es un aporte fundamental ante una enfermedad que en estos momentos lidera la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina. Datos del Ministerio de Salud muestran que este padecimiento continúa siendo la causa número uno de muerte por cáncer en las mujeres costarricenses. En el 2020, 427 mujeres fallecieron.

Aporte trascendental

Pero, ¿por qué esta investigación es tan importante en el mundo de la ciencia? La respuesta tal vez usted ya la conozca. Los tratamientos contra algunos tipos de cáncer de mama avanzado suelen enfocarse en matar a las células malignas pero, en la mayoría de las ocasiones, **también dañan las células sanas del cuerpo**.

Lo anterior provoca múltiples efectos adversos en la mujer e, incluso, que se presente una enfermedad residual. En otras palabras, células cancerosas sobrevivientes a la

quimioterapia que ahora son **más fuertes contra los tratamientos y poseen una mejor capacidad para multiplicarse, repoblar y causar recaídas.**

Por eso, durante el abordaje terapéutico (y para aumentar las posibilidades de éxito) se requiere que **el mismo sistema inmunológico de la persona pueda reconocer y eliminar a las células tumorales restantes.**

“¿De qué depende que haya una respuesta completa que lleve a remisión a un paciente, es decir, la desaparición de los síntomas y signos del cáncer? De que la paciente deje de tener células tumorales detectables. Por más buena que sea la quimioterapia que utilizamos, si no hay una respuesta del sistema inmunológico de la mujer, **es muy seguro que va a tener una recaída y esto siempre se trata de evitar**”, manifestó el Dr. Quirós Fernández.

Desde el punto de vista médico y científico, las recaídas dan paso a un tumor más agresivo y resistente a las quimioterapias. Como resultado, **el abanico de opciones para tratar a una paciente disminuye de manera considerable.**

“Según datos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América, la tasa de supervivencia a cinco años de las pacientes con tumores de mama localizados es cercana al 99 %, pero una vez que hace metástasis a tejidos distantes, **disminuye al 26 % a pesar del tratamiento**”, se menciona en el artículo científico.

Ahora, tal vez usted se pregunte. Si ya los fármacos mataron a gran parte de las células cancerosas y solo se requiere que el sistema inmunológico elimine a las pocas sobrevivientes, **¿por qué a veces no logra hacerlo y el cáncer vuelve?**

La razón la retoma el mismo estudio de los investigadores costarricenses: **algunas de las células tumorales tienen la capacidad de morir en silencio sin advertir al sistema inmune.** Entonces, toda la información que necesita el organismo para generar las defensas contra las células cancerosas sobrevivientes se pierde.



La autofagia y la inducción de muerte celular han sido ampliamente estudiados por su importancia. La diferencia con este estudio es que se propone personalizar los tratamientos y utilizar un sensor fluorescente para hacerlo.

Laura Rodríguez Rodríguez

El abordaje

Ante esa situación nace la pregunta más importante de todas: **¿qué se puede hacer?** Justamente, lo que propone el equipo científico tico: **eliminar el silencio que caracteriza la muerte de algunas células tumorales.**

Cuando una célula maligna muere, esta atrae a los glóbulos blancos que reconocen las sustancias de desecho y obtienen de ellas los datos precisos para generar anticuerpos. Esas defensas protegerán al organismo si una amenaza similar se vuelve a presentar.

Dicho proceso es algo deseable desde el punto de vista del tratamiento quimioterapéutico. Pero, si las células cancerosas mueren en silencio, el sistema inmunológico jamás las podrá detectar, ni conseguir su información y, por lo tanto, no habrá una respuesta inmune futura.

Para solucionar ese reto, **los costarricenses proponen usar los mismos fármacos de quimioterapia para modular la muerte de las células tumorales.** ¿La combinación o receta ideal de medicamentos? Una que sea personalizada según el organismo de la misma paciente.

La idea es que la célula cancerosa al morir libere muchas sustancias y de una forma tan llamativa que capture la atención del sistema inmune. Así, se dará la oportunidad de que los glóbulos blancos se presenten, guarden la información y enfrenten a toda célula cancerosa similar que busque prosperar nuevamente.

“Lo que queremos es que los medicamentos no solo maten a las células del tumor, sino que activen el sistema inmunológico para que después haya una respuesta. Esto se ha estudiado desde muchos puntos de vista, **pero nosotros lo estudiamos alterando una vía metabólica de las células en específico: la autofagia**”, ahondó el Dr. Quirós.

Imagen interactiva. Haga clic sobre cada elemento para conocer más información.

Aliado

El objetivo ya estaba claro: es necesario que la célula maligna al morir libere esas “luces de bengala” que capturen la atención del sistema inmune. Pero, ¿cómo? Ya la respuesta la dimos: **modular la autofagia**.

La autofagia es uno de los mayores amigos del cuerpo humano, pues es una de las vías por la cual las células, en vez de desechar el contenido que no les sirve, lo reciclan cuando lo necesitan. **Las células engloban los desechos en un compartimento, los degrada y los reutiliza para formar nuevas moléculas.**

No obstante, también se sabe que **la autofagia es utilizada por las células tumorales como un “salvavidas” para volver a prosperar** si, por alguna razón, pierden su capacidad de proliferar.

Un caso es cuando están sometidas a la quimioterapia. Estudios recientes sugieren que la autofagia inducida por quimioterapia despierta en las células cancerosas una respuesta de protección que evita su muerte. Por lo tanto, **no es raro que las células sobrevivientes terminen generando un tumor más agresivo.**

“Ya hay algunos prototipos de fármacos que intentan regular esta respuesta de autofagia, como un tratamiento contra el cáncer, con el fin de evitar que estas células puedan seguir multiplicándose. En cambio, en este estudio nosotros hicimos un vínculo con estas dos cosas. Cómo con quimioterapias y la modulación de esa autofagia, **la muerte de las células cancerosas puede atraer la respuesta del sistema inmunológico**”, dijo el Dr. Quirós.

Con el modelo de los científicos y la investigadora, cada paciente podría saber cuáles fármacos actúan mejor en su organismo. Primero, para que mueran más células cancerosas y, segundo, para modular la autofagia con el fin de que la muerte de cada célula cancerosa atraiga la atención del sistema inmune, **gran encargado de continuar atacando a las células tumorales remanentes.**



Otro aspecto innovador del estudio es que se ha considerado como una verdad universal que la autofagia aumentada es requisito para que el sistema inmune genere anticuerpos capaces de eliminar a las células cancerosas. Pero no es del todo así. Contrariamente, algunos pacientes necesitan disminuir la autofagia para favorecer la respuesta inmune. Por eso se propone modular de acuerdo a la paciente.

Karla Richmond

Camino por recorrer

Llegar a ese abordaje no fue sencillo. Los investigadores usaron un sensor diseñado en la UCR enfocado en detectar la actividad de autofagia en tres líneas celulares de cáncer distintas. **Esto simula a tres pacientes con modelos de cáncer de mama muy diferentes.**

Uno es un tumor triple negativo, de los más complejos y con menores opciones terapéuticas. Los otros dos son líneas de cáncer de mama con receptores específicos caracterizados por ser menos agresivos pero muy frecuentes. Cada uno tiene un tratamiento distinto.

Ese sensor, que se prende y se apaga de acuerdo a qué tan activa esté la autofagia en una célula, **dio insumos para elaborar un sistema con varios datos experimentales ante diversos tipos de tumores de mama y medicamentos quimioterapéuticos determinados.**

“Según era el tumor que probábamos, la respuesta era muy diferente. No obstante, vimos que si se modifica la autofagia se podría generar una mayor liberación en cuanto a la cantidad de estos marcadores de muerte celular que puede atraer al sistema inmunológico. **Con esto podemos llegar a un mejor pronóstico y a una mejor respuesta en pacientes a largo plazo**”, mencionó el Dr. Quirós.

Con todos estos avances, ¿qué hace falta? Uno de los puntos más importantes: **trabajar con pacientes reales**. Si bien se trabajó con líneas celulares extraídas de pacientes, y que están estandarizadas a nivel mundial para el estudio, esto es solo el primer paso.

El siguiente es utilizar el mismo abordaje en tumores primarios. Tomar un tumor de una paciente, llevarlo al laboratorio, obtener las células e introducirlas en este sensor para hacer exactamente los mismos experimentos. Con ello, se puede analizar la combinación de tratamientos más eficaz para este tipo de tumor y poder identificar marcadores con una futura aplicación clínica en terapia personalizada.

“**Habrà que decidir muchas cosas.** Puede ser que un tratamiento no sea tan tóxico pero que despierta mucho el sistema inmune (inmunogénico). O puede tener un tratamiento muy tóxico, que mata a muchas células dañinas, pero es poco inmunogénico. Entonces, a largo plazo un tratamiento más inmunogénico puede ser mejor”, concluyó el científico.

El estudio se encuentra aún en la etapa de ciencia básica, pero contribuye a determinar el papel de la autofagia en la estimulación del sistema inmune y sugiere su uso como marcador de muerte celular inmunogénica.

Lea el artículo científico en su totalidad al [hacer clic aquí](#)

El equipo científico

El equipo científico estuvo constituido por Isaac Quirós Fernández (primer autor), Lucía Figueroa Protti, Jorge L. Arias Arias, Norman Brenes Cordero, Francisco Siles, Javier Mora y Rodrigo Antonio Mora Rodríguez (investigador Principal).

El proceso usó la biología de sistemas, un sensor molecular y tres líneas de células cancerosas distintas.



[Jenniffer Jiménez Córdoba](#)

Periodista, Oficina de Divulgación e Información
Área de cobertura: ciencias de la salud

jenniffer.jimenezcordoba@ucr.ac.cr

