

Madrid, jueves, 13 de noviembre de 2025

Descubren cómo ciertos tumores de mama evaden el tratamiento hormonal

- El trabajo, aún en fase experimental, identifica dos genes que impiden que los tumores de mama respondan a los tratamientos actuales
- Este hallazgo, del Centro de Investigación del Cáncer, abre la puerta a nuevas investigaciones para el desarrollo en el futuro de terapias más efectivas contra los tumores resistentes



Esta investigación abre la puerta a futuros tratamiento en cáncer de mama luminar / iStock.

Investigadores liderados por el Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca- FICUS) han descubierto un posible mecanismo que ayuda a explicar por qué algunos tumores de mama dejan de responder a las terapias hormonales. En experimentos con células y modelos animales, los investigadores han visto que ciertas señales de crecimiento pueden reprogramar el comportamiento del tumor, haciéndolo menos dependiente de las hormonas -es decir, capaz de seguir creciendo incluso cuando

se bloquea la acción hormonal- y más difícil de tratar. Este hallazgo, aunque preliminar, abre la puerta a diseñar en el futuro combinaciones de fármacos que bloqueen estas señales y mejoren la eficacia de los tratamientos actuales. El trabajo se ha publicado en la revista *Nucleic Acids Research*.

El trabajo, que identifica nuevos mecanismos implicados en la resistencia a las terapias hormonales en el cáncer de mama luminal, uno de los más prevalentes y de tratamiento más complejo en la oncología actual, ha sido liderado por los doctores **Antoni Hurtado** y **Sandra López**, investigadores principales del Grupo de Genómica Funcional del Cáncer del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca-FICUS) y del Grupo de Regulación del Ciclo Celular (previamente en el Instituto de Biosciencias de la Universidad de Oslo y actualmente en el Instituto de Biología Funcional y Genómica (USAL-CSIC)).

Interruptor celular

Los investigadores han demostrado que una proteína llamada FOXA1, que actúa como un interruptor celular que controla el crecimiento del tumor, cambia de comportamiento según lleve o no una “marca química” (puede estar acetilado o desacetilado). Cuando FOXA1 pierde esa marca, se vuelve más activa y colabora con dos receptores muy conocidos en oncología (HER2 y HER3), que ayudan al tumor a esquivar los tratamientos que bloquean a otra proteína que normalmente alimenta el crecimiento de muchos tumores de mama, denominada receptor de estrógenos.

Este hallazgo surge de una colaboración internacional con el Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca), el Institute of Biosciences (Universidad de Oslo), el Institute for Cancer Research (Norwegian Radium Hospital) y otros centros líderes en Europa.

En la investigación se ha identificado a FOXA1 como un regulador central en la respuesta a las terapias hormonales en el cáncer de mama luminal, un hallazgo que abre nuevas vías para superar la resistencia al tratamiento. El trabajo se centra en, una proteína que actúa como un “interruptor” maestro dentro de las células tumorales, controlando la actividad de genes regulados por el receptor de estrógenos. FOXA1, clasificada como un factor pionero, se une a regiones específicas del ADN para facilitar que el receptor de estrógenos active o silencie genes clave involucrados en el crecimiento tumoral.

Un factor “pionero” es una proteína que tiene la capacidad de abrir zonas del ADN que normalmente están cerradas, dejándolas expuestas a otras proteínas que pueden activar o silenciar genes importantes para el crecimiento del tumor.

Una modificación química que lo cambia todo

Los investigadores han descubierto que la función de FOXA1 está regulada por un proceso químico llamado acetilación, mediante el cual se añade a la proteína un pequeño grupo funcional, denominado acetilo. Esta modificación altera la forma de FOXA1 y su capacidad para unirse al ADN, modulando así su actividad como regulador génico.

El estudio demuestra que la acetilación o desacetilación de FOXA1 determina su localización en el genoma y su forma de actuar en función de las señales emitidas por los receptores HER2 y HER3. Estos receptores, situados en la superficie celular, activan rutas moleculares que pueden favorecer la resistencia a tratamientos dirigidos a las terapias contra el receptor de estrógenos.

Mediante modelos celulares y animales, el equipo ha comprobado que la activación de HER2/HER3 provoca la desacetilación de FOXA1, lo que le permite escapar al control hormonal y activar genes asociados a peor pronóstico y menor respuesta a la terapia. Entre los tratamientos afectados por esta modificación química que reduce la eficacia, se encuentra fulvestrant, fármaco utilizado en la segunda línea de tratamiento del cáncer de mama luminal.

El trabajo revela que una proteína llamada HDAC2 desempeña un papel esencial en la forma en que ciertas señales favorecen el crecimiento del tumor. Actúa como un interruptor que ayuda a que las señales de HER2 y HER3 funcionen. Por eso, los investigadores creen que bloquear HDAC2 podría convertirse en una nueva estrategia para frenar el cáncer.

Nuevas estrategias terapéuticas

Los hallazgos tienen una fuerte implicación clínica. En particular, la combinación de terapias dirigidas contra la señalización de HER2/ HER3 y el receptor de estrógenos ha mostrado capacidad para revertir la resistencia en tumores HER2-low.

Los tumores HER2-low no tienen tanto HER2 como los más agresivos, pero tampoco está ausente en ellos. Este nivel intermedio hace que respondan de forma distinta a los tratamientos y sea necesario buscar terapias específicas para ellos.

Asimismo, el uso de inhibidores selectivos de histona desacetilasas (HDAC), como la romidepsina, ha logrado restaurar el control hormonal del crecimiento de las células tumorales, abriendo el camino hacia ensayos clínicos más personalizados y nuevas combinaciones terapéuticas.

Antoni Hurtado, investigador principal del Centro de Investigación del Cáncer, destaca que "estos resultados nos acercan a una medicina personalizada en el cáncer de mama, permitiendo anticipar qué pacientes van a beneficiarse de combinaciones terapéuticas y disminuir la tasa de recaídas tras los tratamientos hormonales. Es especialmente relevante para los tumores HER2-low, cuyo conocimiento es más limitado."

El equipo liderado por Antoni Hurtado ha trabajado en estrecha colaboración con grupos de Noruega y España, integrando datos moleculares y ensayos preclínicos rigurosos. Este proyecto ha sido financiado por el programa Horizon 2020 de la Unión Europea y por el Ministerio de Ciencia y Tecnología del Gobierno de España.

Wang S, Santacana-Font G, et al. **The harmonized activities of HER2-HER3 heterodimer and deacetylated FOXA1 evade hormone response by regulating FOXA1 chromatin binding.** Nucleic Acids Res. 2025; doi: [10.1093/nar/gkaf1086](https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1086)