

Eje IL6-STAT3 y resistencia al trastuzumab en modelos PDX de cáncer de mama HER2 positivo

Seretti, Julia^{1,2}; Real, Sebastián^{1,2}

¹ Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Médicas.

² Instituto de histología y Embriología de Mendoza (IHEM), CONICET-Universidad Nacional de Cuyo.

Correo electrónico de contacto: sreal@fcm.uncu.edu.ar

Recibido: 4 de septiembre de 2026 – Aceptado: 8 de septiembre de 2026

Introducción

El cáncer de mama HER2 positivo se caracteriza por la sobreexpresión del receptor HER2 y constituye un subtipo de especial relevancia clínica por su comportamiento agresivo. El desarrollo de terapias dirigidas, particularmente trastuzumab, transformó el tratamiento de estos tumores; sin embargo, la resistencia primaria o adquirida continúa siendo un problema clínico relevante. Los mecanismos de resistencia son heterogéneos e involucran la activación de vías de señalización alternativas, entre ellas PI3K/AKT y STAT3^{1,2}.

La vía IL6-STAT3 resulta particularmente interesante por su capacidad para sostener programas de supervivencia tumoral y por su asociación con fenotipos resistentes a terapias anti-HER2. Estudios recientes continúan aportando evidencia sobre la participación de IL6/STAT3 en la resistencia al trastuzumab^{2,3}. En este contexto, los modelos de xenoinjertos derivados de pacientes (PDX) constituyen una herramienta preclínica de valor para estudiar esta heterogeneidad y evaluar estrategias terapéuticas en tumores humanos⁴.

Objetivo

Evaluar si el bloqueo del receptor de IL6 mediante tocilizumab puede potenciar el efecto del

trastuzumab y restaurar la sensibilidad terapéutica en modelos PDX de cáncer de mama HER2 positivo resistentes al tratamiento.

Metodología

Se trabajó con modelos PDX de cáncer de mama HER2 positivo establecidos y mantenidos en el bioterio del IHEM. Se generaron modelos resistentes mediante exposición progresiva a trastuzumab y se confirmó la persistencia del fenotipo HER2 positivo. Los tumores fueron posteriormente tratados con solución control, trastuzumab (TZM), tocilizumab o la combinación TZM + tocilizumab. El crecimiento tumoral fue monitorizado mediante mediciones seriadas del volumen tumoral y los datos fueron organizados y analizados para comparar las respuestas terapéuticas. Se estudiaron dos modelos PDX, H1 y H3, para evaluar la reproducibilidad de la estrategia en distintos contextos tumorales. La metodología general se basó en el protocolo original del proyecto, que contempla modelos NSG, randomización de los animales y seguimiento longitudinal del crecimiento tumoral⁵.

Resultados

Durante el desarrollo de la beca se logró establecer y caracterizar modelos PDX HER2 positivos y generar tumores resistentes al trastuzumab. El modelo H3 mantuvo la sobreexpresión de HER2 durante los pasajes

experimentales, mientras que los tumores resistentes continuaron creciendo bajo tratamiento con trastuzumab, confirmando el fenotipo de resistencia⁵.

En el modelo PDX H1, la combinación de trastuzumab y tocilizumab produjo una disminución significativa del crecimiento tumoral respecto del tratamiento con trastuzumab solo (Figura 1A). Este resultado apoyó la hipótesis de que la señalización mediada por IL6 puede contribuir al mantenimiento de la resistencia terapéutica.

Para determinar si este efecto era generalizable, se evaluó un segundo modelo PDX, H3. En este modelo, la combinación TZM + tocilizumab no produjo un beneficio antitumoral adicional significativo respecto de trastuzumab solo (Figura 1B). La ausencia de diferencias entre ambos tratamientos contrasta con el efecto observado en H1.

Además, la comparación entre los modelos H3 sensible y resistente mostró una clara divergencia en las curvas de crecimiento bajo trastuzumab: mientras el modelo sensible presentó una marcada inhibición del crecimiento, el modelo resistente mantuvo un crecimiento progresivo durante el tratamiento (Figura 2). En conjunto, los resultados evidencian que la respuesta al bloqueo de IL6R es dependiente del contexto tumoral.

Discusión

Los resultados obtenidos aportan evidencia preclínica de que el bloqueo de IL6R puede

potenciar la actividad del trastuzumab en determinados tumores HER2 positivos resistentes. El efecto observado en H1 es consistente con trabajos que vinculan la activación de STAT3 y la señalización de IL6 con la resistencia a terapias dirigidas contra HER2^{2,3}.

Sin embargo, la ausencia de un beneficio adicional de tocilizumab en el modelo H3 constituye un hallazgo igualmente relevante. Más que indicar un fracaso de la estrategia, esta diferencia pone de manifiesto la heterogeneidad de los mecanismos que sostienen la resistencia al trastuzumab. En consecuencia, la inhibición de IL6-STAT3 podría ser útil solamente en un subconjunto de tumores cuya resistencia dependa funcionalmente de esta vía.

Estos resultados justifican continuar la caracterización molecular de los modelos PDX para identificar biomarcadores capaces de predecir la respuesta al bloqueo de IL6R y comprender por qué determinados tumores se benefician de la combinación terapéutica mientras otros no. El uso de PDX ofrece, en este sentido, una plataforma apropiada para avanzar desde observaciones mecanísticas hacia estrategias terapéuticas potencialmente traslacionales⁴.

La beca permitió además la formación de la estudiante en investigación biomédica experimental, incluyendo el manejo y seguimiento de modelos animales, el procesamiento de datos y la comunicación de resultados científicos⁵.

Palabras clave: Cáncer de mama HER2+ - PDXs - Trastuzumab - IL6.

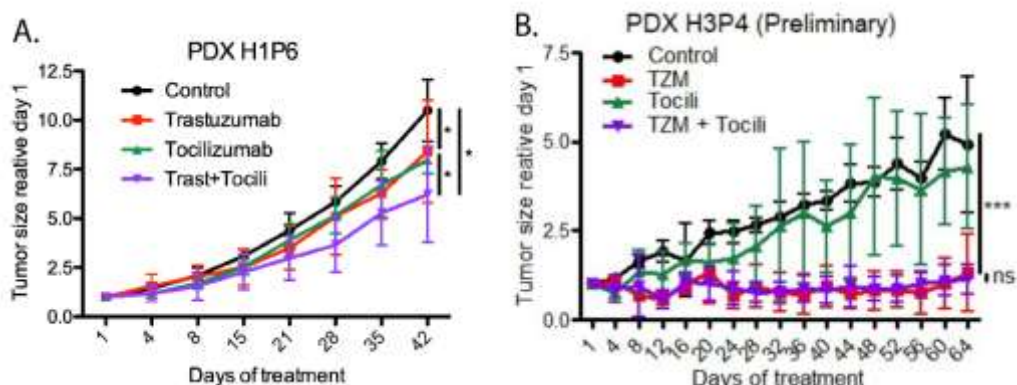


Figura 1. Respuesta al tratamiento con trastuzumab y/o tocilizumab en modelos PDX resistentes. A) PDX H1: la combinación TZM + tocilizumab redujo significativamente el crecimiento tumoral. B) PDX H3: la combinación no mostró un efecto adicional significativo respecto de TZM solo.

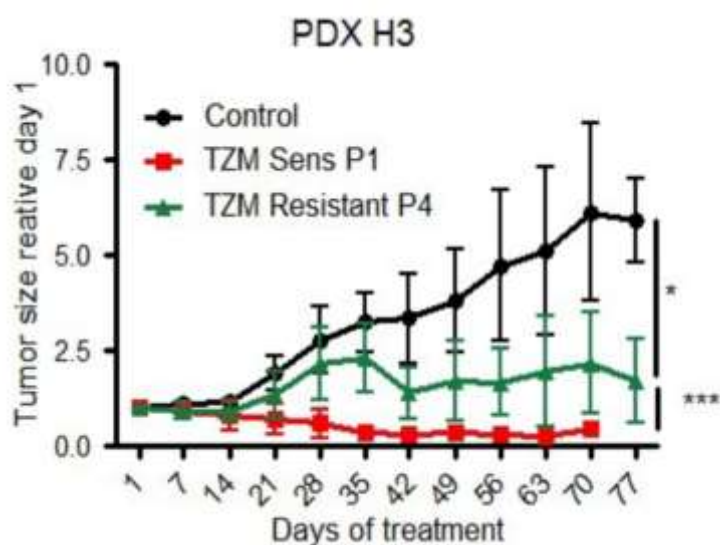


Figura 2. Comparación de los modelos PDX H3 sensible y resistente a trastuzumab durante el tratamiento. El modelo resistente mantiene el crecimiento tumoral pese a la exposición a TZM.

Referencias bibliográficas

1. Wang ZH, Zheng ZQ, Jia SC, et al. Trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer: mechanisms, emerging biomarkers and targeting agents. *Front Oncol.* 2022;12:1006429. doi:10.3389/fonc.2022.1006429.
2. Huang C, Kong J, Ren H, et al. Research advances in drug resistance mechanisms to anti-HER2 therapy in HER2-positive breast cancer. *Oncol Res.* 2026;34(8):10. doi:10.32604/or.2026.085387.
3. Kim S, Kim H, Jeong Y, et al. Suppression of platelet-derived growth factor receptor-alpha overcomes resistance to trastuzumab through STAT3-dependent IL-6 reduction in HER2-positive breast cancer cells. *Biomedicines.* 2023;11(3):675. doi:10.3390/biomedicines11030675.
4. Cao C, Lu X, Guo X, et al. Patient-derived models: promising tools for accelerating the clinical translation of



- breast cancer research findings. Exp Cell Res. 2023;425(1):113538. doi:10.1016/j.yexcr.2023.113538.
5. Seretti J, Real S. Proyecto de investigación: "Estudio de nuevos tratamientos en tumores de mama HER2

resistentes a la terapia convencional, utilizando xenógrafos derivados de pacientes (PDX)". Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. 2025-2026.