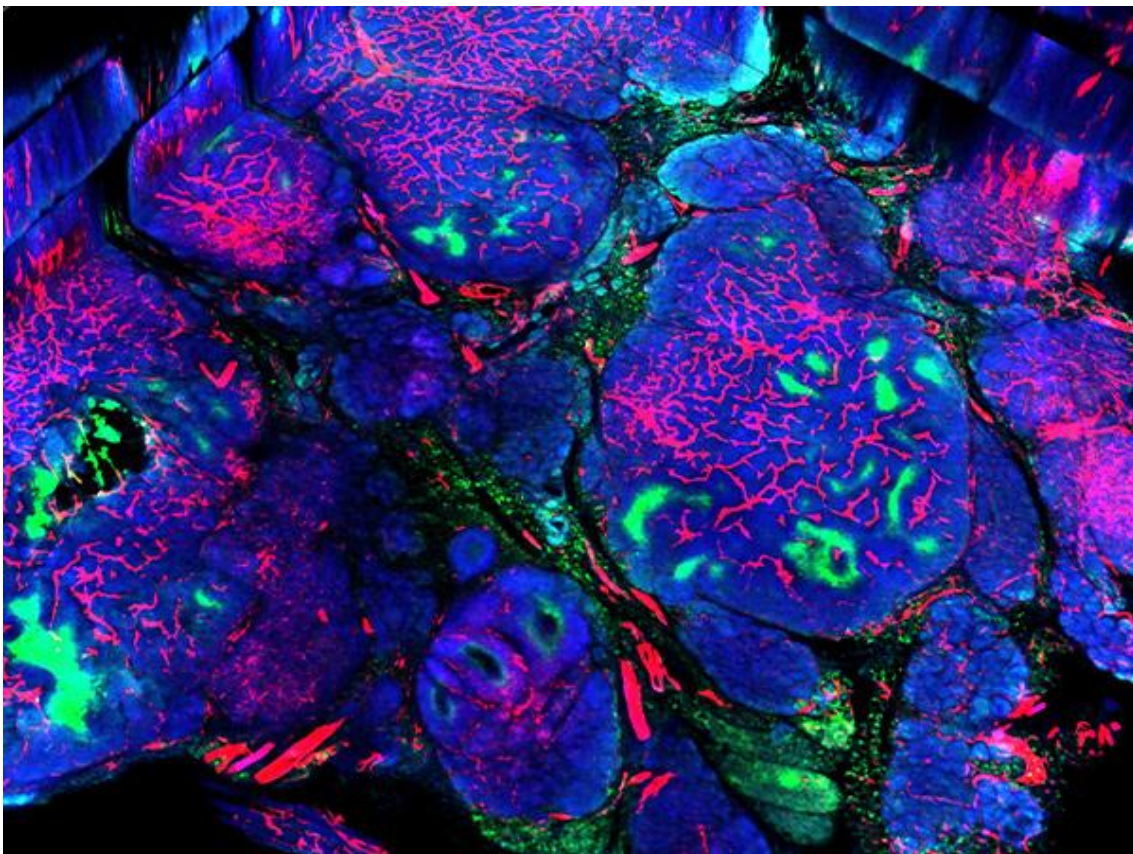


Salamanca, viernes 30 de diciembre de 2022

Identificada una nueva diana para el tratamiento de cáncer de mama

- Investigadores del CSIC participan en un estudio que ha confirmado la eficacia *in vitro* e *in vivo* de un fármaco para células resistentes a tratamientos con T-DM1
- Los científicos han identificado también por qué T-DM1 deja de ser efectivo en algunos casos



Mama con presencia de células cancerígenas HER2 positiva./NCI.

Un estudio dirigido por un investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha demostrado la eficacia *in vitro* e *in vivo* de un tratamiento destinado a un tipo de cáncer de mama, conocido como HER2 positivo, resistente al fármaco T-

DM1. El trabajo, publicado en la revista [Cancer Letters](#), ha identificado una nueva diana sobre la cual se puede actuar mediante un anticuerpo dirigido frente a dicha diana.

T-DM1 es un anticuerpo modificado que se usa para tratar tumores HER2 positivos. A pesar de su eficacia, en estadios avanzados de la enfermedad, ese fármaco puede dejar de funcionar. “Hemos empezado a estudiar otras posibilidades de tratar tumores de mama del tipo HER2 positivo cuando las células tumorales se resisten a T-DM1”, señala **Atanasio Pandiella**, investigador del CSIC en el Centro de Investigación del Cáncer (CIC-CSIC-USAL). “Hemos identificado por qué algunas células que originalmente tienen la proteína HER2 se vuelven resistentes a T-DM1. Las células resistentes a este tratamiento han perdido la expresión de HER2. Hemos constatado que el tratamiento deja de ser efectivo porque estas células resistentes no tienen la diana del anticuerpo, mientras que las células tumorales que siguen expresando HER2 mueren con T-DM1”, añade Pandiella.

Como el fármaco T-DM1 no puede ser efectivo cuando hay pérdida de HER2 en determinadas células tumorales, si no se actúa sobre ellas, el cáncer de mama sigue progresando. Por tanto, se requiere hallar otras alternativas de tratamiento para estos casos de resistencia.

El equipo de Pandiella ha seleccionado una proteína de la superficie celular llamada EGFR. Esta se encuentra presente en la membrana de las células resistentes. “Como el EGFR está en estas células, hemos desarrollado en nuestro laboratorio un anticuerpo modificado del tipo ADC (anticuerpo conjugado a fármaco) contra EGFR y analizado su efecto. Y efectivamente hemos constatado que el ADC frente a EGFR presentaba acción antitumoral”, expone el investigador.

El anticuerpo desnudo empleado para desarrollar este nuevo fármaco es comercial, sin embargo, el laboratorio ha elaborado el ADC añadiendo un fármaco citotóxico a dicho anticuerpo.

“Nosotros en el laboratorio estudiamos por qué determinadas células pueden desarrollar resistencias a un tratamiento y buscamos nuevas estrategias para abordar dicha resistencia. A partir de aquí deben ser clínicos o industria farmacéutica los que prosigan con ensayos clínicos”, apunta Pandiella.

La eficacia de T-DM1

Los ADCs representan una sofisticación de los anticuerpos antitumorales. Para que un ADC funcione, es necesario que la célula tumoral contenga la proteína reconocida por tal fármaco. Los anticuerpos conjugados a fármacos mantienen la actividad antitumoral del anticuerpo, pero además se les incluye (se les pega) un fármaco muy tóxico para la célula tumoral. De esta manera, se libera el fármaco solo en las células tumorales y no afecta a las células sanas, así se reduce la toxicidad del tratamiento y aumenta su eficacia. En la actualidad existen tratamientos de cáncer de mama HER2 positivo basados en ADCs, que atacan con más fuerza a la célula tumoral con HER2.

En este sentido, en 2013 fue aprobado por las agencias estadounidense (FDA, el 22 de febrero) y europea (EMA, el 15 de noviembre) el fármaco T-DM1 como agente único,

para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo avanzado que han recibido previamente Trastuzumab y un Taxano, por separado o combinados. Este fármaco, T-DM1, se prescribe cuando la persona ha desarrollado una resistencia a los tratamientos convencionales de cáncer de mama. Si un fármaco deja de ser efectivo como primera alternativa para el tratamiento de cáncer, se pasa a los fármacos de segunda línea. T-DM1 es un fármaco de segunda línea para tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo. T-DM1 es un ADC, compuesto por el anticuerpo anti-HER2 trastuzumab (Herceptin®), y por el agente citotóxico antimicrotúbulos DM1, unidos mediante un enlace estable. Por tanto, este fármaco actúa sobre los microtúbulos de la célula, que son fundamentales para que la célula se divida. Los resultados de T-DM1 son muy buenos. Sin embargo, algunas pacientes también dejan de responder con el tiempo a este fármaco de segunda línea. Y en el Centro de Investigación del Cáncer se ha identificado una de las causas de esta resistencia.

Lucía Gandullo-Sánchez, Atanasio Pandiella. **An anti-EGFR antibody-drug conjugate overcomes resistance to HER2-targeted drugs.** *Science*, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.216024>

CIC Comunicación/ CSIC Comunicación