

Identificada una nueva diana para tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo con resistencia a T-DM1.

- El grupo de investigación dirigido por Atanasio Pandiella, del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca), que forma parte del CIBER en cáncer y del IBSAL, ha diseñado y confirmado la eficacia *in vitro* e *in vivo* de un fármaco dirigido a células que son resistentes a tratamientos con T-DM1.
- Además, mediante esta investigación se ha identificado por qué el fármaco de segunda línea de tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo T-DM1 deja de ser efectivo en determinados casos.

El grupo dirigido por Atanasio Pandiella, que trabaja en el Centro de Investigación del Cáncer, está llevando a cabo estudios sobre la resistencia a fármacos, particularmente en el tratamiento del cáncer de mama. En la última publicación del grupo se exponen los resultados de resistencia a un fármaco dirigido a tratar el cáncer de mama HER2 positivo y se aportan evidencias científicas de ensayos preclínicos efectivos con células resistentes al fármaco T-DM1. Cuando las células expresan HER2, responden a un tratamiento ya empleado en la clínica basado en un anticuerpo monoclonal modificado de segunda generación que se encuadra dentro de la categoría de anticuerpos conjugados a fármacos (ADCs, de sus siglas en inglés *Antibody-Drug Conjugates*). Pero en ocasiones, este fármaco pierde eficacia y para comprender por qué a veces se desarrolla resistencia, este equipo ha generado experimentalmente modelos de laboratorio a partir de células derivadas de tumores humanos con expresión de HER2 en los que los fármacos no funcionan.

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 la FDA (el 22 de febrero) y por la 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.

“Nuestro grupo ha empezado a estudiar otras posibilidades de tratar cuando ya se da este tipo de resistencia a TDM1” señala el Dr. Pandiella. “En el laboratorio hemos estudiado los mecanismos de resistencia en este caso y hemos identificado por qué algunas células que tienen 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 dicho tratamiento”.

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.



Centro de Investigación del Cáncer
IBMCC - FICUS
(Universidad de Salamanca-CSIC)
Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca (España)
Tel.: 923 294720
www.cicancer.org

El equipo de Pandiella al analizar el “surfaceoma”, que son proteínas de la superficie celular, ha seleccionado una proteína, llamada EGFR presente en la membrana de las células resistentes. “Como el EGFR está en estas células resistentes, hemos desarrollado en nuestro laboratorio un ADC contra esta proteína y analizado su efecto antitumoral. Y efectivamente hemos constatado que el ADC basado en un anticuerpo frente a EGFR presentaba acción antitumoral.”.

El anticuerpo desnudo empleado para desarrollar este nuevo fármaco es comercial, sin embargo, el laboratorio ha elaborado el ADC añadiendo el citotóxico a dicho anticuerpo. En definitiva, el ADC dirigido a EGFR se ha elaborado en el Centro de Investigación del Cáncer.

Apunta Pandiella, “Nosotros en el laboratorio llegamos hasta este producto de desarrollo; donde explicamos 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”.

Datos de la publicación:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383522005110?via%3Dihub>