

Cerco a la rebeldía del cáncer

El Centro del Cáncer de Salamanca diseña una terapia contra tumores de mama que son resistentes a los medicamentos actuales para ofrecer una alternativa a las pacientes / El siguiente paso es el desarrollo de un ensayo clínico que demuestre la efectividad del hallazgo

PÁGINAS 2 Y 3



> SALAMANCA

Cerco a la rebeldía del cáncer de mama

El CIC desarrolla una esperanzadora terapia contra tumores que son resistentes a los medicamentos actuales. Por **E. Lera**

Su idea era dar con el talón de Aquiles del cáncer de mama más agresivo y todo apunta a que lo han conseguido. El hallazgo está ahí y solo hace falta un ensayo clínico que demuestre su efectividad. El trabajo liderado por Atanasio Pandiella, investigador del Centro de Investigación del Cáncer (CIC), y el doctor Alberto Ocaña, de la Universidad de Castilla-La Mancha y de la Unidad CRIS Cáncer de Nuevas Terapias en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, propone utilizar un anticuerpo conjugado a fármaco o ADC, que se llama EV20/MMAF, que se une a una proteína que está presente en gran cantidad en ciertas células tumorales.

«La proteína se llama HER3 y se ha visto que es muy frecuente en algunos tipos de tumores, como el melanoma, un tipo de cáncer de piel. Nosotros descubrimos que también se expresa en ciertos tumores de mama, en concreto en el subgrupo de tumores HER2. De hecho, HER2 y HER3 son proteínas de la misma familia, aunque tienen funciones diferentes. El nuevo fármaco ADC funciona uniéndose a HER3, pues el anticuerpo que forma el esqueleto del fármaco está dirigido contra esa proteína», explica Pandiella.

Esta nueva terapia podría usarse en tumores que tengan HER3. No obstante, este equipo salmantino ha

descubierto que los cánceres de tipo HER2 también tienen la proteína HER3, y por tanto representan «una indicación potencial» para el fármaco EV20/MMAF. No hay que olvidar, recalca el investigador, que los tumores de mama de tipo HER2 positivo se presentan en un 20% de las pacientes y son muy agresivos. «Su pronóstico era malo hasta que a finales del siglo pasado comenzaron a desarrollarse fármacos contra HER2. Estos tratamientos han cambiado el pronóstico de estos tumores, que ahora es mucho mejor. Sin embargo, no todas las pacientes responden a estos fármacos anti-HER2. Debido a esto, es necesario desarrollar nuevas terapias para luchar contra las resistencias a esos fármacos».

Este ha sido el foco de su investigación: desarrollar nuevos tratamientos para pacientes con tumores HER2 rebeldes a tratamientos convencionales. Los experimentos de laboratorio han demostrado que el fármaco EV20/MMAF es eficaz en estas circunstancias. Además de su utilidad en cáncer de mama HER2 positivo, este medicamento también podría utilizarse en otras patologías en las cuales las células tumorales tengan HER3.

Los fármacos de tipo ADC son una sofisticación de los anticuerpos dirigidos contra proteínas de la membrana de las células. «Las células tumorales pueden producir can-



Equipo de Atanasio Pandiella en las instalaciones del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca. EL MUNDO

tidades anormalmente altas de algunas proteínas que se localizan en su membrana. Esta situación se ha aprovechado desde el punto de vista terapéutico para preparar anticuerpos que reconozcan a esas proteínas y que actúan de diferentes maneras», explica para, a continuación, agregar que los ADCs son fármacos que usan estos anticuerpos como base a la cual se pegan fármacos con actividad muy tóxica para las células. «Podría decirse que el anticuerpo se utiliza como un medio de transporte que lleva una carga explosiva: el fármaco citotóxico. El anticuerpo reconoce a la proteína HER3 en células tumorales, y lleva su carga citotóxica a ella. La célula tumoral entonces engulle el

ADC, que acaba matándola».

En su opinión, existen varias ventajas a la hora de usar este tipo de fármacos. En primer lugar, la especificidad de acción frente a células tumorales. «Al utilizar un anticuerpo frente a una proteína altamente producida por la célula tumoral, el anticuerpo va a dirigirse prioritariamente a las células tumorales, ahorrándose efectos tóxicos sobre células normales», argumenta Atanasio Pandiella. En segundo, manifiesta que este anticuerpo puede tener una acción antitumoral per se. De igual manera, considera que el direccionamiento permite descargar el fármaco citotóxico dentro de las células tumorales en altas cantidades, lo que mejora la actividad anti-

tumoral. «Esto es importante porque algunos fármacos citotóxicos de los que se usan para preparar los ADCs son tremendamente tóxicos y eso impide que se puedan administrar solos. Al estar acoplados al anticuerpo, su acción tóxica se centraliza en el tumor», señala el investigador del Centro del Cáncer de Salamanca.

¿Y cuándo podría llegar a aplicarse en pacientes? Confirma que el EV20/MMAF ya se ha manufacturado con objeto de que pueda probarse en pacientes. En este punto, indica que en ratones inyectados con células humanas de cáncer de mama HER2 positivo, los tumores que crecieron en los ratones fueron muy sensibles a EV20/MMAF. De hecho,



se observó que una sola dosis fue capaz de provocar regresión completa de los tumores, sin que hubiera recidivas tras un seguimiento de un año. «Estos datos son muy esperanzadores, a pesar de que sabemos que no podemos extrapolar estos resultados al 100% en el caso de pacientes», celebra.

Tras el éxito del trabajo realizado en modelos experimentales de laboratorio, ahora el gran paso es probar su eficacia en pacientes. Después de la publicación de los hallazgos encontrados en el laboratorio en la revista científica *EMBO Molecular Medicine*, la compañía biotecnológica que lo ha producido está interesada en realizar un estudio en pacientes. Ya han comenzado a ha-

blar con dicha compañía para que España participe e incluso lidere esta investigación. Por su parte, tiene claro que empujarán todo lo que puedan para que esto se materialice en un ensayo clínico en pacientes con tumores HER2 positivos resistentes a las terapias disponibles.

La idea surgió durante el estudio de los mecanismos de resistencia a terapias anti-HER2, que es un tema de alto interés en el laboratorio salmantino, ya que la mayor parte de las pacientes con tumores HER2 positivos responden muy bien a las terapias disponibles. Sin embargo, algunos tumores no responden bien. Por tanto, es necesario desarrollar conocimiento acerca de los mecanismos que causan esa falta de res-

puesta para luchar contra dicha resistencia. «A lo largo de estos experimentos observamos que células de cáncer de mama resistentes a un tratamiento anti-HER2 denominado trastuzumab presentaban niveles altos de HER3. Tras buscar compañías que tuvieran fármacos anti-HER3 encontramos a una biotecnológica italiana que tenía este tipo de producto y contactamos con ella para pedirle que nos lo facilitara».

El siguiente paso fue ponerse a trabajar en esta línea de investigación que arrancó hace tres años y medio. Y es que, tal y como declara, no existe ningún ensayo clínico con EV20/MMAF ni con otro ADC anti-HER3 en cáncer de mama HER2 positivo resistente a terapias convencionales. No obstante, Atanasio Pandiella menciona que el campo de los ADCs está en desarrollo exponencial. «Su eficacia en algunos tumores ha llevado a que se considere una tecnología importante de cara al futuro». Es más, aparte de los ADCs aprobados para uso en clínica, existen casi un centenar de ensayos clínicos en marcha.

Afirma que el fármaco estará disponible antes de que se tengan los permisos y los fondos para realizar el ensayo clínico. En realidad, ve más dificultades en los dos últimos aspectos que en el hecho de tener suficiente medicamento. En este sentido, adelanta que esperan poder seguir trabajando en este campo, puesto que su principal objetivo es poder tener terapias contra el cáncer de mama para que ninguna mujer fallezca debido a esta enfermedad. Para ello, se muestran muy agradecidos por el apoyo que reciben de la población en general. Pone como ejemplo que, aparte de las muestras de cariño que llegan a diario, también respaldan sus trabajos a nivel económico asociaciones de Castilla y León, como la Asociación Leonesa De Mujeres Operadas De Cáncer De Mama (ALMOM) o la Asociación Unidos Contra el Cáncer Toro y su Alfoz (UCCTA). Además, reciben apoyo de otros dos organismos como la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) y CRIS contra el cáncer.

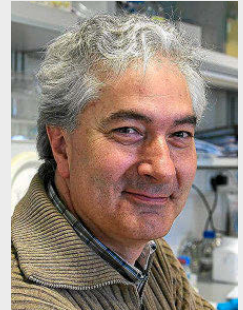
ATANASIO PANDIELLA / INVESTIGADOR DEL CENTRO DEL CÁNCER DE SALAMANCA

«España debe reflexionar sobre el modelo productivo que es importante rediseñar de cara al futuro»

«Estamos atravesando un momento duro en lo que se refiere a la situación sanitaria y económica. El país debe reflexionar acerca del modelo productivo que es importante rediseñar de cara al futuro. Nuestra dependencia del sector turístico hace que lo que está por llegar sea todavía más incierto. Castilla y León, y el país en general, deben plantearse alternativas, como por ejemplo la relocalización de industria. No tiene sentido que seamos dependientes de la producción de mascarillas cuando tenemos tejido industrial y humano con suficiente capacidad». Así se explica Atanasio Pandiella, investigador del Centro del Cáncer de Salamanca, quien tiene claro que hay que invertir en talento.

En este sentido, afirma que es esencial diseñar un futuro realista y encaminado a diversificar la economía basándose en el talento y en la capacidad de fabricar productos de calidad. «Producir en Europa cuesta más que en Corea del Sur, por ejemplo. Pero no es lo mismo un coche alemán de alta gama que un coche coreano», reflexiona antes de añadir que la labor de la sociedad es intentar dejar a las próximas generaciones el mejor país posible. Y en esa línea, a su parecer, es fundamental que estén presentes tanto la innovación como la investigación, puesto que sin ellas no hay futuro.

Pandiella sostiene que la Junta de Castilla y León intenta hacer lo posible para que la Comunidad se desarrolle, pero



Atanasio Pandiella.

al mismo tiempo peca de inmovilismo. «No podemos pretender que otras regiones o incluso Europa nos financien de manera continua. Castilla y León tiene un potencial muy alto para crecer. Tenemos una industria alimentaria de calidad; tenemos una extensión territorial a la cabeza nacional, y tenemos buenos científicos, pero no se utilizan eficientemente. Necesitamos sacar mucho más provecho de ellos y de nuestras universidades», subraya.

En esta línea, pone como ejemplo a muchos departamentos de universidades, donde se ha instaurado un sistema de trabajo basado en la docencia. «Eso no es moderno, y me atrevería a decir que no es sostenible. En el siglo XXI no podemos estar con estrategias de siglos pasados. La Universidad debe ser mucho más activa de cara a solucionar problemas sociales», concluye el investigador del Centro del Cáncer de Salamanca.