



El investigador Atanasio Pandiella en las instalaciones del Centro del Cáncer de Salamanca. ENRIQUE CARRASCAL

> SALAMANCA

## Pasos para dar en la diana del cáncer

Investigadores salmantinos estudian la combinación de un nuevo fármaco para mejorar la eficiencia de algunos tratamientos contra el tumor de mama / Demuestran que el uso de MZ1 con trastuzumab disminuye las células cancerígenas. Por **E. Lera**

Se notó un bulto en la axila, acudió al hospital, pero le dijeron que era algo sin importancia. Pasaron los meses y el tumor creció. En ese momento el médico decidió solicitar pruebas que confirmaron el peor de los diagnósticos, cáncer de mama; una enfermedad que cada año afecta a 1,7 millones de mujeres en todo el mundo. Tras enfrentarse a esas tres terribles palabras, llega la pregunta de ¿y ahora qué? Son muchas las incógnitas que aparecen. La persona va a pasar meses duros hasta que pueda pasar página.

En el camino de búsqueda de un tratamiento más efectivo aparece el equipo de Atanasio Pandiella del Centro del Cáncer de Salamanca, que acaba de dar un paso de gigante en los casos más agresivos de este cáncer. En concreto, su trabajo se centra en estudiar el denominado HER2 positivo. Es importante poner encima de la mesa que los avances en la biología molecular han permitido demostrar que cada tumor de mama es diferente de otro. Sin embargo, indica que de momento estos avances no ofrecen la posibilidad de realizar un tratamiento personalizado en base a las alteraciones presentes en cada tipo de tumor.

«Esto se debe a que no conocemos con precisión el impacto de cada alteración genética en el desarrollo del tumor. Por esta razón,

para clasificar los tumores de mama desde el punto de vista de su tratamiento se acude a una clasificación clínico-patológica para agrupar a las pacientes con este tipo de tumores», informa. En base a tales estudios, se han descrito tres tipos. El más común, que afecta a un 70% de las pacientes, es el hormonal, caracterizado por la presencia de receptores de estrógenos y de progesterona. Otro tipo de tumores son aquellos que presentan cantidades elevadas de una proteína, llamada HER2, y afecta a una de cada cinco pacientes. Un tercer tipo de tumores, menos frecuente, es el que no tiene ni receptores de estrógenos, ni de progesterona, ni HER2, y por eso se conocen como triple-negativos.

En el año 2020, se han descrito 33.875 nuevos diagnósticos de cáncer de mama en España, de los que 1.918 corresponden a Castilla y León. En general, se estima que, en nuestro país, una de cada 10 mujeres puede padecer esta patología a lo largo de su vida, lo que convierte el cáncer de mama en la enfermedad oncológica más frecuente en la población femenina. Por este motivo, es importante tratarla de la manera más eficiente posible.

Uno de los aspectos más importantes a la hora de luchar contra esta enfermedad es diagnosticarla pronto. En este sentido, la medicina preventiva tiene un papel esencial,

porque si la enfermedad se descubre en su fase inicial, es más fácil de curar que si se encuentra en fases avanzadas. El síntoma más común es la presencia de una zona más dura dentro del pecho. Esto se puede observar mejor si la lesión es superficial y en el caso de mamas más pequeñas. Sin embargo, si la lesión es más interna, o la mama es grande, la tumoración puede escapar a esa exploración manual y entonces solo se detecta mediante pruebas como la mamografía, apunta.

En el caso de que se diagnostique un cáncer de mama, el tratamiento de elección es operar a la paciente para quitarle el tumor. Esta acción quirúrgica puede acompañarse de radioterapia. Además, el tratamiento incluye la administración de fármacos para disminuir las posibilidades de que la enfermedad vuelva. Es más, la terapia farmacológica puede realizarse antes de la extirpación.

El equipo de Pandiella lleva más de 20 años trabajando en este tipo de tumores. Su investigación se ha centrado en el estudio de por qué las células tumorales pueden adaptarse a los tratamientos anti-HER2 para llegar a ser resistentes a dichos tratamientos. En general, sostiene que las pacientes con tumores mamarios HER2 positivos responden bastante bien a los tratamientos. Sin embargo, cuando la enfermedad se ha detectado en un

estado avanzado, esos tumores pueden ser resistentes a la acción de los fármacos y esto representa un problema importante.

Desde el laboratorio intentan descifrar los mecanismos que se utilizan por las células tumorales para escapar a la acción antitumoral de fármacos anti-HER2. Este propósito tiene relación directa con un segundo objetivo, que trata de encontrar maneras de combatir la resistencia a tales terapias. Dentro de esta última meta se encuentra el estudio encaminado a potenciar el efecto antitumoral de un fármaco que se usa de forma rutinaria para tratar tumores HER2 positivos y que se llama trastuzumab.

Se trata, según concreta, de un anticuerpo monoclonal que ataca a HER2. Han analizado si un nuevo fármaco denominado MZ1 podía aumentar la efectividad antitumoral de trastuzumab. «El MZ1 pertenece a una nueva familia de fármacos que tienen dos características interesantes. Por un lado, actúa como inhibidor de unas proteínas celulares que se llaman proteínas BET. Dichas proteínas se encargan de controlar la fabricación de otras proteínas que son esenciales para que la célula tumoral pueda desarrollarse. Pero además de ser inhibidor de proteínas BET, el MZ1 tiene una segunda característica importante, y es que ha sido diseñado para eliminar a las proteínas BET.

O sea, que su acción se debe a la suma del efecto inhibitorio sobre proteínas BET y a que además promueve su eliminación».

Esto se ha conseguido, expone el investigador del Centro del Cáncer, porque MZ1 puede considerarse «un fármaco inteligente» que utiliza la maquinaria celular que se encarga de la degradación normal de proteínas, consiguiendo redirigirla para que degrade a las proteínas BET. Este tipo de compuestos inteligentes pertenecen a la familia de fármacos llamados PROTAC, y prometen ser importantes en el futuro del tratamiento de algunas enfermedades causadas por exceso de cantidad o de función de ciertas proteínas celulares. «Nuestros estudios demostraron que la combinación de MZ1 más trastuzumab era más eficaz frente a tumores HER2 positivos que si se daba de manera individual cada uno de esos fármacos», confirma.

Con esta información encima de la mesa, el siguiente paso sería explorar estos hallazgos en pacientes, si bien esta tarea depende de los investigadores clínicos que tienen la capacidad de hacerlo. En esta línea, menciona la estrecha colaboración que el equipo salmantino mantiene con el grupo del doctor Ocaña, oncólogo del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, que puede empujar dicho empeño por trasladar estos hallazgos a la clínica.