

## Descrito un mecanismo que provoca resistencia al tratamiento del cáncer de mama

- **Un estudio multicéntrico liderado por el Hospital del Mar describe un mecanismo de resistencia al tratamiento estándar de segunda línea con el medicamento T-DM1 para el cáncer de mama HER2 positivo**
- **La importancia del hallazgo reside en el hecho que hasta ahora no había ningún marcador molecular que causase resistencia a este tratamiento, que a pesar de su efecto positivo, no funciona de entrada en la mitad de los casos y, a menudo, deja de funcionar en el otro 50% al cabo de un tiempo**
- **Los resultados de este trabajo abren paso a nuevos estudios clínicos con pacientes para identificar cuáles de ellos responden de entrada al tratamiento y cuáles son resistentes. También se buscarán las causas que provocan la progresión de la enfermedad y nuevas dianas terapéuticas**

**Barcelona, 13 de diciembre de 2017.** – La inducción de la ciclina B1, una enzima básica en el proceso de división celular, puede convertirse en un marcador de resistencia a uno de los principales tratamientos de cáncer de mama HER2 positivo, el trastuzumab-emtansina (T-DM1). Así lo indican los resultados de un estudio liderado por el Servicio de Oncología Médica del Hospital del Mar, publicados en la revista *Clinical Cancer Research*. En el estudio también han participado el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, el Hospital Clínico Universitario de Valencia y el Hospital Universitario Vall d'Hebron y el Centro de Investigación en Cáncer de Salamanca. El T-DM1 es, en estos momentos, el principal tratamiento de segunda línea en el cáncer de mama HER2 positivo. Se trata de una terapia dirigida al tumor, que se basa en la combinación del anticuerpo trastuzumab con el agente quimioterápico DM1, que interfiere el proceso de división celular. **"Este innovador tratamiento es un tipo de 'caballo de Troya' que, gracias al anticuerpo trastuzumab, lleva la quimioterapia de manera selectiva al interior de la célula tumoral HER2 positiva. Esto hace que sea un tratamiento bien tolerado por las pacientes, mucho más que la quimioterapia tradicional"**, explica el investigador principal del estudio, el Dr. Joan Albanell, jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital del Mar y director del Programa de investigación en cáncer del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM).

A pesar de su efecto positivo, el T-DM1 no funciona en la mitad de los casos y, como explica el Dr. Albanell, **"en el otro 50%, al cabo de un tiempo, deja de funcionar"**. Además, no hay ninguna prueba que permita predecir la creación de resistencia al tratamiento en pacientes con este tipo de cáncer.

Uno de los aspectos clave para el éxito del tratamiento con T-DM1 es su capacidad para hacer que la célula tumoral genere la enzima ciclina B1, básica en el proceso de mitosis. Sus niveles elevados son un requisito para provocar la muerte celular o apoptosis, y, así, se elimina el tumor. En los casos en los cuales se genera resistencia a este tratamiento, el estudio ha demostrado que la célula no genera la ciclina B1 en respuesta al T-DM1. Esto lleva a los investigadores a apuntar que un estudio farmacodinámico centrado en este factor puede ayudar a identificar de manera precoz a los pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento.

### Generar resistencias

Para comprobar el papel de la ciclina B1 en la generación de resistencia al T-DM1, los investigadores trabajaron con cuatro líneas de células cancerosas HER2 positivas. En tres de ellas consiguieron desarrollar *in vitro* resistencia al tratamiento, comprobando cómo en estos casos el medicamento no provocaba la generación de la ciclina B1. Este efecto también se comprobó en 18 muestras de pacientes con este tipo de cáncer.

El Dr. Albanell apunta que estos resultados permiten afirmar que **"hemos descrito un mecanismo de resistencia que investigaremos en un estudio prospectivo clínico"**

**multicéntrico con medio centenar de pacientes tratadas en diferentes hospitales del Estado". Además, "en este estudio incluiremos, a parte de la ciclina B1, una serie de análisis genómicos en tumor y en biopsia líquida".** El estudio se hará con el [Grupo GEICAM de investigación en cáncer](#) de mama y tiene como objetivo identificar qué pacientes responden de entrada al tratamiento y cuáles son resistentes. También se buscarán las causas que provocan la progresión de la enfermedad y nuevas dianas terapéuticas.

### **El cáncer de mama HER2 positivo**

Cada año se diagnostican cerca de 28.000 casos de cáncer de mama en el Estado (según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)), de los cuales, 4.600 en Cataluña (según datos del Departament de Salut). De estos, entre un 15% y un 20% son del tipo HER2 positivo. Este subtipo se caracteriza por la presencia del oncogén HER2 en las células tumorales, asociada a un curso clínico agresivo. Gracias al desarrollo de tratamientos específicos, se ha revertido este mal pronóstico en totes les fases de la enfermedad. A pesar de ello, quedan retos importantes relacionados con la mejora de la personalización del tratamiento, conocer mecanismos de resistencia *de novo* y adquirida, y desarrollar nuevas estrategias para seguir avanzando hacia a la curación.

Referencia:

Defective Cyclin B1 Induction in Trastuzumab-emtansine (T-DM1) Acquired Resistance in HER2-positive Breast Cancer. MohammadA Sabbaghi, Gabriel Gil-Gómez, Cristina Guardia, Sonia Servitja, Oriol Arpí, Sara García-Alonso, SilviaMenendez, Montserrat Arumi-Uria, Laia Serrano, Marta Salido, Aura Muntasell, Maria Martínez-García, Sandra Zazo, CristinaChamizo, Paula González-Alonso, Juan Madoz-Gúrpide, Pilar Eroles, Joaquin Arribas, Ignasi Tusquets, Ana Lluch, AtanasioPandiella, Federico R ojo, Ana Rovira and Joan Albanell **Clin Cancer Res** November 14 2017 23 (22) 7006-7019; DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0696

### **Más información**

Departamento de Comunicación del Hospital del Mar. Tel. 932483537  
[dcollantes@parcdesalutmar.cat](mailto:dcollantes@parcdesalutmar.cat) / [comunicacio@hospitaldelmar.cat](mailto:comunicacio@hospitaldelmar.cat)