



Salamanca, viernes 18 de octubre de 2024

Descubren un mecanismo de resistencia a medicación en un tipo de cáncer de mama

- Investigadores del CSIC han revelado la influencia de una enzima en la ineficacia del tratamiento con neratinib, un fármaco empleado en casos HER2 positivo
- El hallazgo contribuye al entendimiento de los mecanismos de resistencia y a la personalización en las terapias para pacientes con este tipo de cáncer

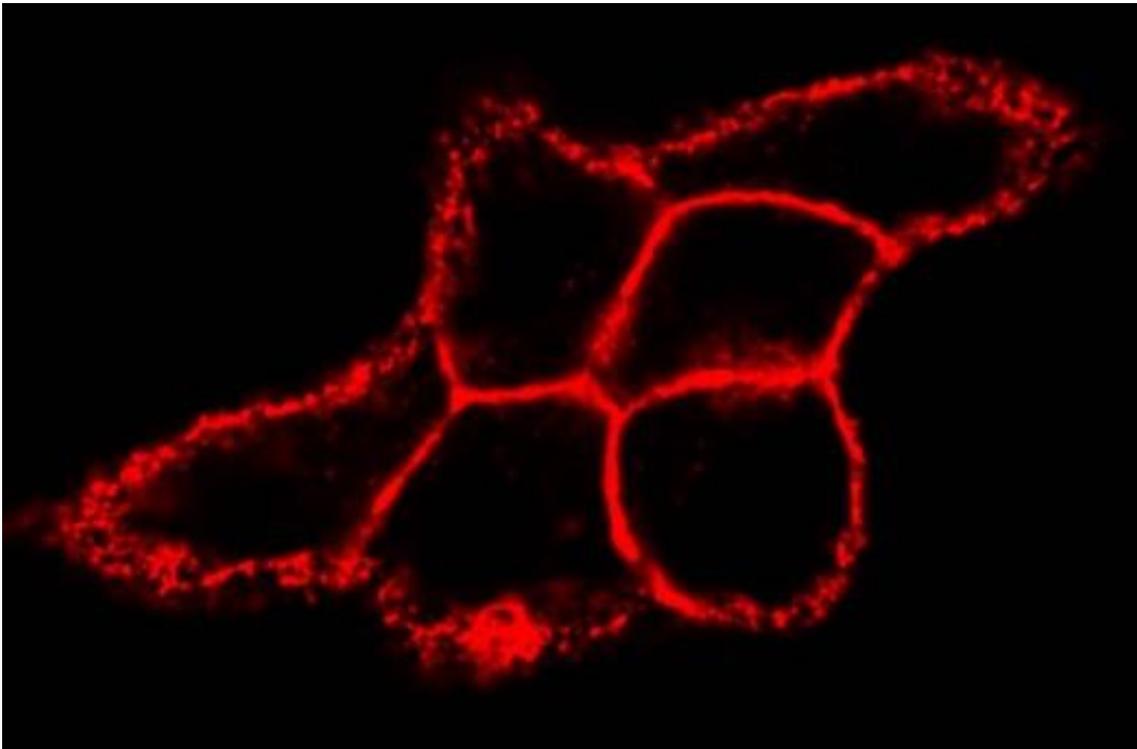


Imagen de células de cáncer de mama humanas, teñidas para identificar a HER2 (en rojo)./ CSIC.

Investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), organismo dependiente del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, han desarrollado un estudio que ha descubierto el papel crucial de la enzima PADI3 en la resistencia a

tratamientos con neratinib en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, uno de los más agresivos. Publicado en la revista *Oncogenesis*, el trabajo sugiere que los inhibidores de PADI3 podrían ser utilizados como una opción terapéutica para restaurar la eficacia del neratinib y, así, aumentar la eficacia de los tratamientos en pacientes que han desarrollado resistencia al medicamento.

La presencia de elevadas cantidades de la proteína HER2 se detecta en aproximadamente el 20% de los tumores mamarios. Estos se tratan con terapias dirigidas como el neratinib, un fármaco inhibidor de la función de HER2 en la célula. Sin embargo, a pesar de los beneficios iniciales, algunas pacientes terminan desarrollando resistencia al medicamento, lo que limita su efectividad a largo plazo.

El equipo de investigación, compuesto por científicos del Centro de Investigación del Cáncer (CIC-CSIC-USAL), el CIBERONC y el IBSAL, ha descubierto que la enzima PADI3, previamente poco estudiada en el contexto del cáncer de mama, juega un papel crucial en este proceso de resistencia. Mediante modelos celulares, los investigadores observaron que células cancerosas humanas HER2 positivas que se habían vuelto resistentes a neratinib presentaban niveles elevados de esta enzima. Sin embargo, al reducir o inhibir la actividad de PADI3, las células volvían a ser sensibles al tratamiento. "Este descubrimiento define una de las causas de resistencia a neratinib y nos permitirá conocer mejor por qué las células se vuelven refractarias a ese tratamiento", explica el investigador del CSIC en el CIC **Atanasio Pandiella**, director del estudio.

La investigación también mostró que, al introducir altos niveles de PADI3 en células cancerosas que originalmente respondían al tratamiento, éstas desarrollaban resistencia al neratinib. Esto confirma la relación directa entre esta enzima y la capacidad del cáncer de mama HER2 positivo para escapar al tratamiento con neratinib. "Es incluso posible que PADI3 pueda estar involucrada en la resistencia a otro tipo de fármacos", añade Pandiella.

Este trabajo ha sido desarrollado gracias a financiación pública proporcionada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, la Junta de Castilla y León, el consorcio CIBERONC, y por donaciones de varias asociaciones privadas como ALMOM, ACMUMA, UCCTA, y la Fundación CRIS.

Romero-Pérez I, Díaz-Rodríguez E, Sánchez-Díaz L, Montero JC, Pandiella A. **Peptidylarginine deiminase 3 modulates response to neratinib in HER2 positive breast cancer**. *Oncogenesis*. DOI: [10.1038/s41389-024-00531-4](https://doi.org/10.1038/s41389-024-00531-4)

CIC Comunicación-CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es