

Monodosis

FÁRMACOS TERAGNÓSTICOS: UNA NUEVA ESPERANZA FRENTE AL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Los fármacos teragnósticos representan una innovadora estrategia en medicina personalizada, combinando en una única molécula capacidades terapéuticas y diagnósticas –de ahí su nombre–. Este enfoque se basa en el uso de radiofármacos, compuestos que unen un agente terapéutico a un isótopo radiactivo, permitiendo tanto la visualización de un proceso patológico –por ejemplo, la presencia de células tumorales– mediante técnicas de imagen, como la liberación dirigida de radiación a una diana específica para tratar enfermedades, especialmente en el ámbito oncológico. Por ejemplo, en medicina nuclear se emplean radioisótopos emisores de positrones para diagnóstico por tomografía por emisión de positrones (PET) y emisores beta para terapia, utilizando un mismo vector molecular que se dirige específicamente a las células tumorales.

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una forma agresiva de cáncer con limitadas opciones terapéuticas disponibles. En este contexto, el desarrollo fármacos teragnósticos constituye una interesante oportunidad, pues permitiría la identificación precisa de tumores y la administración de terapias dirigidas. Al utilizar moléculas que se unen específicamente a marcadores presentes en las células de CMTN, resultaría posible tanto visualizar la extensión de la enfermedad como tratarla de manera eficaz,

minimizando el daño a tejidos sanos y mejorando el pronóstico de la paciente.

Este ha sido el propósito de un grupo de investigadores que han evaluado un anticuerpo monoclonal, LEM2/15, dirigido contra la metaloproteinasa de membrana tipo 1 (MT1-MMP), una enzima sobreexpresada en células tumorales del CMTN. El anticuerpo fue radiomarcado con zirconio-89 (⁸⁹Zr) para obtener imágenes PET y con lutecio-177 (¹⁷⁷Lu) para terapia con radiación beta. En modelos murinos de CMTN, se observó una captación tumoral significativa del marcador radiactivo, con una relación tumor/sangre 1,6 y 2,4 veces mayor en comparación con grupos bloqueados y controles¹, respectivamente. Además, el tratamiento con ¹⁷⁷Lu-LEM2/15 en un régimen de tres dosis prolongó el tiempo de duplicación tumoral de 17 a 50 días y aumentó la presencia de focos de γH2AX, un marcador de daño en el ADN, del 4-5 % al 12 %, indicando una eficacia terapéutica notable.

Los resultados preclínicos sugieren que este fármaco teragnóstico podría convertirse en una herramienta prometedora para el CMTN, ofreciendo tanto diagnóstico por imagen como tratamiento dirigido. Sin embargo, es importante destacar que estos hallazgos se basan en modelos animales, por lo que se requieren estudios clínicos en humanos para confirmar su seguridad y eficacia. Si bien el enfoque es innovador y muestra un interesante potencial, por el momento se debe esperar a la obtención de resultados clínicos concluyentes.

Magro N, Oteo M, Romero E, Ibáñez-Morales M, Lujan VM, Martínez L et al. Target

engagement of an anti-MT1-MMP antibody for triple-negative breast cancer PET imaging and beta therapy. Nucl Med Biol. 2024; 136-7: 108930. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2024.108930.

EN EL HORIZONTE, UNA ALTERNATIVA ORAL EN LA TERAPIA GLP-1 FRENTE A LA OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica que afecta a casi 900 millones de personas en todo el mundo, generando un enorme impacto tanto en la salud colectiva como individual al incrementar el riesgo de desarrollar comorbilidades como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares o ciertos tipos de cáncer. A pesar de los recientes avances en los tratamientos farmacológicos, protagonizados por los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) como la semaglutida, y por el agonista dual tirzepatida, estas opciones requieren administración subcutánea, lo que puede limitar la aceptación y adherencia por parte de los pacientes.

Orforgliprón es un novedoso agonista del receptor del GLP-1 que, a diferencia de semaglutida y tirzepatida, que son péptidos, es una molécula pequeña no peptídica que se puede administrar por vía oral. Su mecanismo de acción imita al GLP-1 endógeno, promoviendo la saciedad, reduciendo la ingesta calórica y mejorando el control glucémico.

Recientemente, se han comunicado los resultados del estudio de fase 3 ACHIEVE-1², en el que se evaluaron la eficacia y seguridad de orforgliprón en adultos con obesidad o sobrepeso. En este ensayo,

1 En el diseño del estudio, se consideraron tres grupos: el grupo no bloqueado, que recibió únicamente el anticuerpo radiomarcado, sin ninguna intervención previa; un grupo bloqueado, al que se le administró una dosis de anticuerpo no marcado antes de administrar el anticuerpo radiomarcado, con el objetivo de saturar los sitios de unión disponibles en MT1-MMP para confirmar que la captación observada en el grupo no bloqueado se debía a una unión específica a la diana y no a una distribución inespecífica; y un grupo control con un anticuerpo IgG no específico radiomarcado, sin afinidad por MT1-MMP, que sirvió como control negativo para evaluar la captación inespecífica del marcador radiactivo y establecer una línea de base de comparación.

2 Disponibles en: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-oral-glp-1-orphorglipron-demonstrated-statistically>.