

Un nuevo estudio revela que la enzima PADI3 contribuye a la resistencia al tratamiento con neratinib en el cáncer de mama HER2 positivo

Un reciente estudio realizado por investigadores pertenecientes al Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca), al CIBERONC y al IBSAL y publicado en la revista de acceso abierto *Oncogenesis* ha revelado un nuevo mecanismo que podría explicar por qué algunas pacientes con cáncer de mama HER2 positivo desarrollan resistencia al tratamiento con neratinib, un fármaco inhibidor de la proteína HER2. La presencia de elevadas cantidades de la proteína HER2 se detecta en aproximadamente el 20% de los casos de los tumores mamarios, lo que permite su tratamiento con terapias dirigidas, como el neratinib. 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 ha descubierto que la enzima peptidilarginina deiminasa 3 (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 al neratinib presentaban niveles elevados de PADI3. Sorprendentemente, 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", explicó Atanasio Pandiella, director del estudio. Los resultados sugieren que los inhibidores de PADI3 podrían ser utilizados como una opción terapéutica para restaurar la eficacia del neratinib en pacientes que han desarrollado resistencia.

La investigación también mostró que al introducir altos niveles de PADI3 en células cancerosas que originalmente respondían al tratamiento, éstas



Centro de Investigación del Cáncer
IBMCC - FICUS
(Universidad de Salamanca-CSIC)
Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca (España)
Tel.: 923 294720
www.cicancer.org

desarrollaban resistencia al neratinib. Esto confirma la relación directa entre PADI3 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”*, agrega Pandiella.

Este avance no solo proporciona una mejor comprensión de los mecanismos de resistencia en el cáncer de mama HER2 positivo, sino que también sugiere que PADI3 podría convertirse en un marcador para predecir qué pacientes podrían beneficiarse de nuevas combinaciones de tratamiento.

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.

Link al artículo: [Peptidylarginine deiminase 3 modulates response to neratinib in HER2 positive breast cancer - PMC \(nih.gov\)](#)