

Estudio sobre el efecto “bystander” en terapias contra el cáncer de mama HER2+

El uso de anticuerpos conjugados a fármacos (ADCs, por sus siglas en inglés) representa una de las estrategias más prometedoras en oncología para tratar el cáncer de mama HER2 positivo, al dirigir la quimioterapia directamente a las células tumorales. Uno de los fenómenos más relevantes de estos tratamientos es el efecto *bystander* (“efecto espectador”), por el cual el fármaco no solo actúa sobre la célula diana, sino también sobre las células tumorales vecinas, aumentando así la eficacia del tratamiento. No obstante, los mecanismos detrás de este fenómeno no están completamente comprendidos.

En este trabajo, hemos desarrollado un estudio computacional (*in silico*) pionero, que simula a nivel atómico cómo diferentes fármacos utilizados en ADCs atraviesan la membrana celular mediante difusión pasiva. Se han analizado tres tipos de cargas citotóxicas comúnmente usadas en ADCs para cáncer de mama: deruxtecán, auristatinas y maytansinoides, evaluando cómo su estado de ionización y la estructura del enlazador (*linker*) afectan su capacidad para difundir hacia células vecinas.

Principales hallazgos:

- La carga eléctrica del fármaco es un factor determinante. Los compuestos neutros pueden atravesar con mayor facilidad la membrana, facilitando el efecto bystander. En cambio, los fármacos ionizados presentan barreras energéticas altas que dificultan su difusión.
- El diseño del *linker* también afecta significativamente. Enlaces no escindibles o estructuras grandes e hidrofóbicas impiden la liberación del fármaco hacia el medio extracelular, lo que reduce la posibilidad del efecto *bystander*.
- Las simulaciones confirman que el paso más limitante es el cruce del núcleo hidrofóbico de la membrana celular (*flip-flop*), seguido de la desorción hacia el medio acuoso.

Implicaciones presentes y futuras:

Este estudio ofrece un marco teórico sólido para optimizar el diseño de ADCs de nueva generación, mejorando su capacidad para eliminar células tumorales heterogéneas, como ocurre en muchos cánceres de mama HER2+. A largo plazo, estos hallazgos pueden contribuir al desarrollo de tratamientos más efectivos, que combinen una mayor selectividad con un menor riesgo de recaídas por resistencia.

Además, esta aproximación abre nuevas posibilidades para el uso de simulaciones moleculares en la predicción de eficacia terapéutica, reduciendo la necesidad de ensayos experimentales costosos en etapas iniciales del desarrollo.

Esta investigación se enmarca en el proyecto MOTHER (Misiles moleculares contra el cáncer de mama HER2), en colaboración con la Fundación Contigo contra el Cáncer de la Mujer (<https://www.fundacioncontigo.org/conoce-la-fundacion-contigo-contra-el-cancer-de-la-mujer/>), liderada por el Dr. Javier Cortés, uno de los oncólogos de mama más prestigiosos a nivel mundial.

Publicación: *In silico decrypting of the bystander effect in antibody– drug conjugates for breast cancer therapy*. Scientific Reports, 2025, 15:28715. <https://rdcu.be/ezwj0>