



## O-044 - NUEVA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA: FOTOINMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA HER2+ RESISTENTE AL TRASTUZUMAB

Piqueras, Ana<sup>1</sup>; Jordà-Redondo, Mireia<sup>2</sup>; Castillo, Ana<sup>1</sup>; Blay Aulina, Lidia<sup>1</sup>; Martínez-Alvez, Celia<sup>1</sup>; Bresolí-Obach, Roger<sup>2</sup>; Nonell, Santi<sup>2</sup>; Julián Ibáñez, Joan Francesc<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; <sup>2</sup>Institut Químic de Sarrià, Barcelona.

### Resumen

**Introducción:** El cáncer de mama HER2-positivo representa un subtipo clínicamente agresivo, en el que la sobreexpresión de HER2 permite terapias dirigidas, como el trastuzumab. Sin embargo, un elevado porcentaje de pacientes desarrollan resistencia al mismo, lo que, junto con la ausencia de técnicas precisas que aseguren márgenes libres y, por tanto, resecciones completas, puede comprometer el pronóstico oncológico. En este contexto, presentamos una estrategia terapéutica innovadora basada en un conjugado fluorescente que permite visualizar selectivamente las células tumorales HER2+, en este caso resistentes al trastuzumab, y destruirlas localmente mediante activación con luz de infrarrojo cercano (NIR, *near-infrared*).

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y efectividad de la fotoimmunoterapia usando un conjugado de trastuzumab (Tz) con un fotosensibilizador activable por luz NIR (IR700) en modelos celulares y animales de cáncer de mama HER2+ resistentes a trastuzumab.

**Métodos:** Se diseñó un fotoinmunoconjugado que combina la especificidad del anticuerpo monoclonal trastuzumab con las propiedades fluorescentes y terapéuticas del fotosensibilizador IR700 (conjugado Tz-IR700). Se evaluó su captación selectiva en líneas celulares HER2+, y posteriormente, se comprobó su efectividad en modelos murinos portadores de tumores HCC1954 (HER2+). Tras realizar el cálculo de tamaño muestral pertinente, 31 ratones fueron adquiridos para realizar el experimento (16 en el grupo tratamiento "Light" y 15 en el grupo control "Dark"). Todos los ratones recibieron la misma dosis sistémica del conjugado Tz-IR700, y 24h después, el grupo "Light" recibió además tratamiento con luz NIR. En ambos grupos se monitorizó la fluorescencia tumoral y la respuesta al tratamiento mediante medidas seriadas de volumen tumoral e histología. Todos los estudios fueron realizados en estricto seguimiento de la normativa de bienestar animal y con la aprobación de la Generalitat de Catalunya (proyecto número 11756, expediente FUE-2022-02520103 e ID 2NL4NP99B).

**Resultados:** Tz-IR700 se acumuló específicamente en tumores HER2+, generando una señal fluorescente intensa que permitió su visualización clara en tiempo real. Tras el tratamiento con luz NIR, los tumores en el grupo "Light" detuvieron su crecimiento, mientras que en el grupo "Dark" mostraron progresión, objetivando una diferencia en el diámetro tumoral máximo (MTD) estadísticamente significativa entre ambos grupos, MTD ( $F(2,29) = 30,938$ ,  $p < 0,05$ ,  $\eta^2 = 0,516$ ). Asimismo, los tumores del grupo "Dark" mostraron un crecimiento progresivo en todas las

comparaciones temporales, reflejando su naturaleza proliferativa. En contraste, el grupo “Light” presentó una reducción progresiva del tamaño tumoral, con un 18,75% de los casos presentando incluso ausencia de tumor viable en el análisis histológico, con infiltrado inflamatorio asociado. Se observó una reducción significativa en la proliferación tumoral (Ki67) en los casos tratados, sin afectar la expresión de HER2 o p53.

**Conclusiones:** La fotoimmunoterapia es una estrategia terapéutica eficaz y efectiva que podría constituir una doble herramienta de adyuvancia quirúrgica: identificación precisa de las células tumorales mediante fluorescencia y erradicación localizada de enfermedad residual mediante activación lumínica del conjugado. Su aplicabilidad en tumores farmacorresistentes podría constituir además una nueva estrategia oncológica.