

III JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

A TRAVÉS DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA, 12 Y 13 DE FEBRERO DE 2026

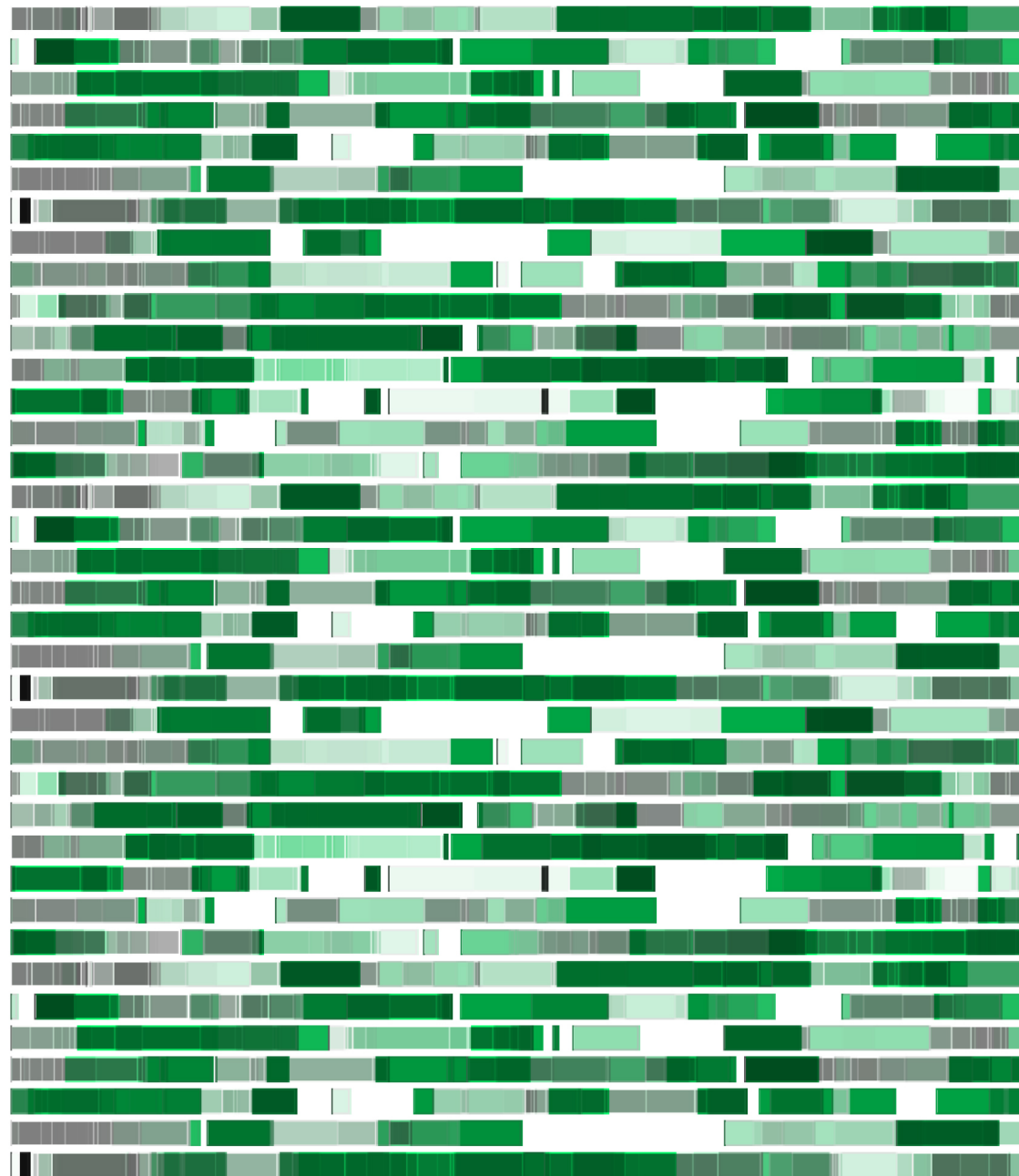
PROTACS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Álvaro Montesa Pino

Hospital Regional Universitario de Málaga

Organizador por:

HENDERE HEALTHCARE





NO TODAS LAS RESISTENCIAS SON IGUALES

Resistencias dependientes del AR

- Amplificación
- Mutaciones
- Splice variants
- Enhancer activation



👉 Tumor sigue siendo adicto al AR

Resistencias independientes del AR

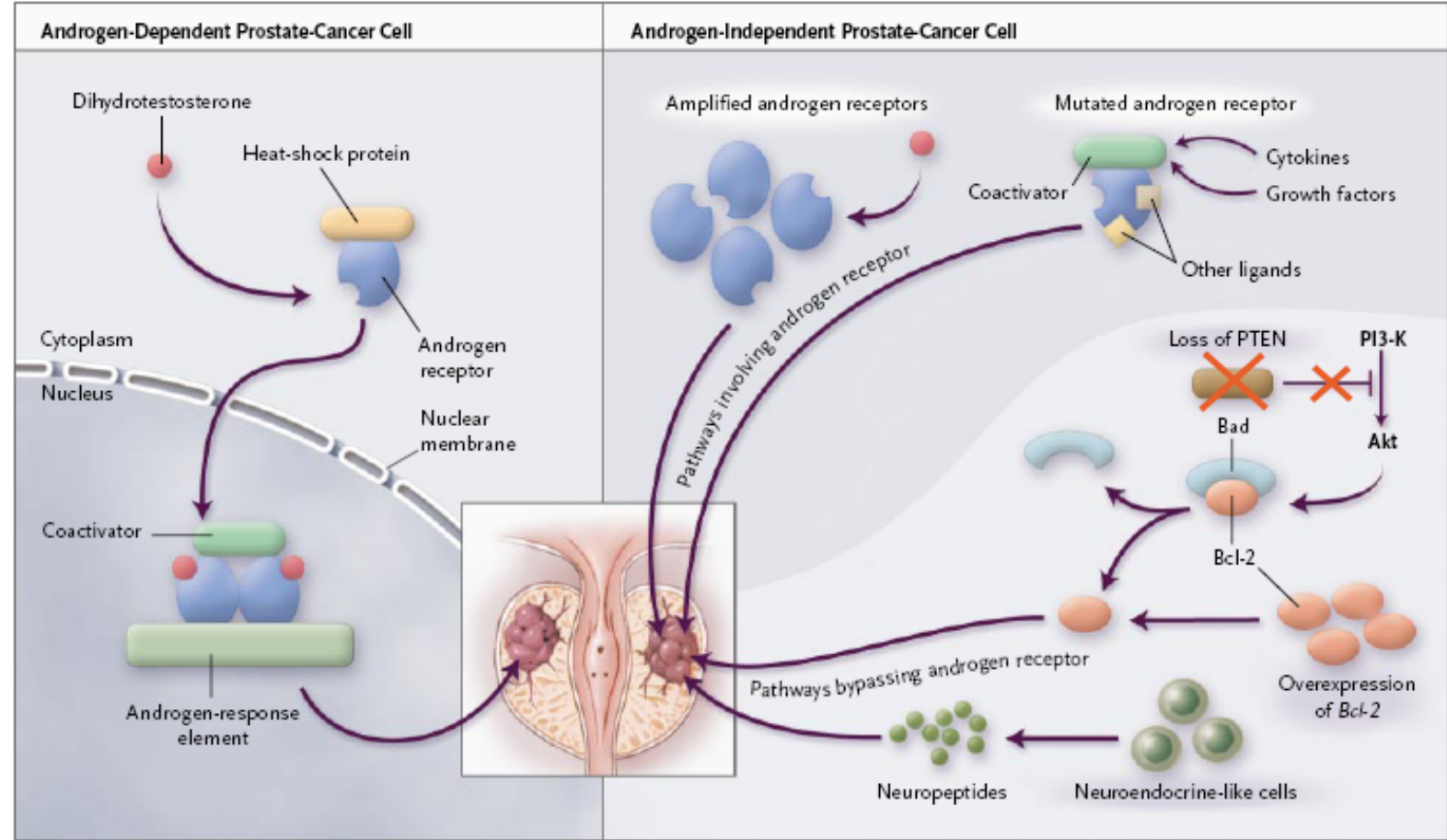
- Plasticidad
- Fenotipo neuroendocrino
- Reprogramación transcripcional



👉 El tumor cambia de identidad

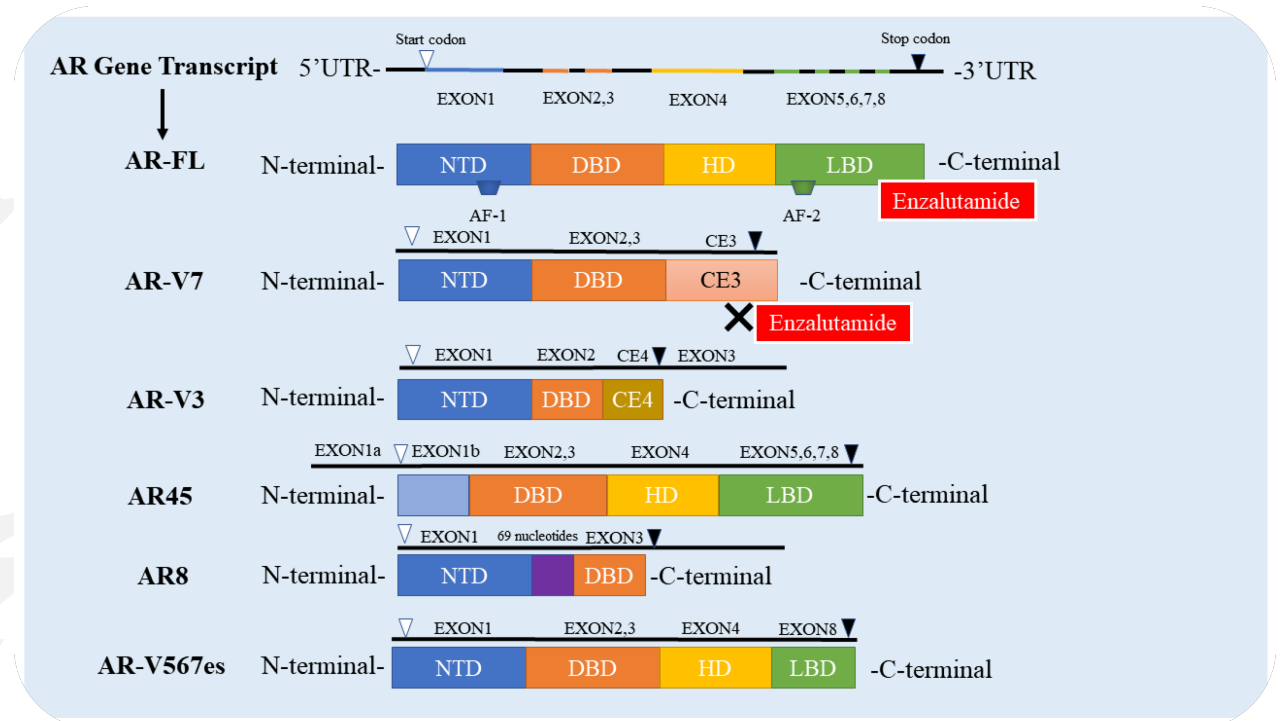
AR como diana en próstata

- El receptor de andrógenos (AR) es el motor clave del cáncer de próstata avanzado.
- El tumor progresa a **CPRC** reactivando AR.
- Mecanismos de Resistencia establecidos.



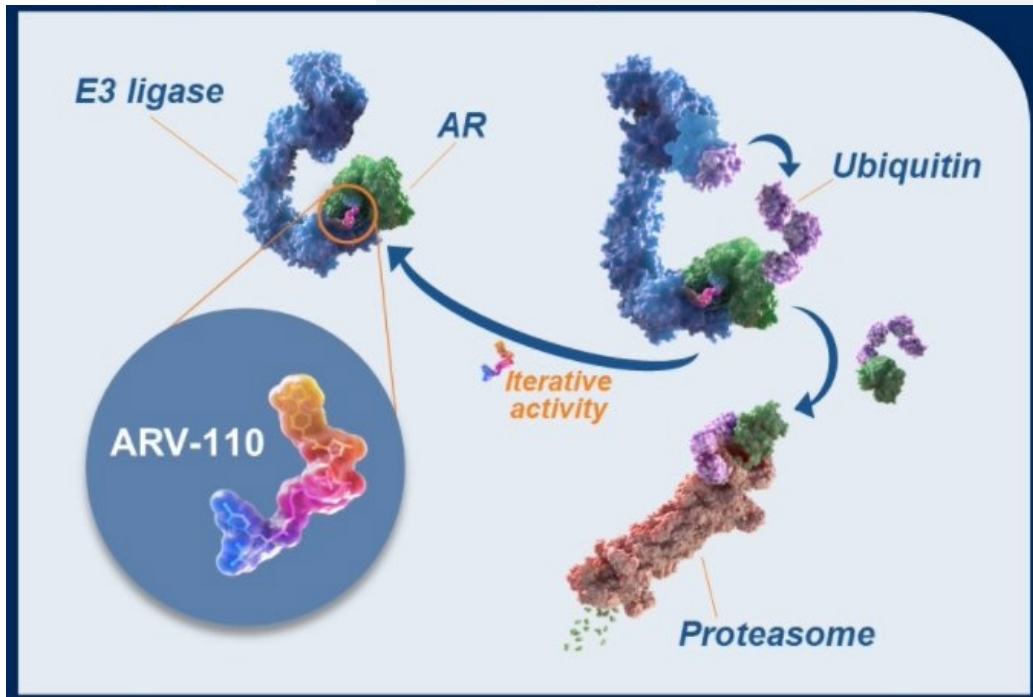
El CPRC sigue dependiendo de la señalización del AR

- **Sobreexpresión** y amplificación de AR.
- **Mutaciones del dominio ligando** (F877L, T878A) que convierten fármacos en agonistas.
- **Variantes de AR truncadas** (AR-V7, sin dominio ligando) → activas constitutivamente.



Necesitamos *nuevas estrategias* contra AR que superen estas resistencias.

¿Qué es un PROTAC?



- **PROTAC = Proteolysis Targeting Chimera**, molécula bifuncional que une:
 - Un ligando que reconoce la proteína diana (p.ej., AR).
 - Un ligando que recluta una *ligasa de ubiquitina (E3)* (ej: cereblon, VHL).
- El PROTAC forma un complejo *diana-E3*, provocando ubiquitinación de la diana y su degradación por el proteasoma .

La diferencia fundamental es que ya no intentamos bloquear el receptor; hacemos que la célula lo destruya

Degradar el AR en cáncer de próstata



Eliminar AR puede superar formas de resistencia donde bloquearlo no basta:

Si el tumor sobreexpresa AR, la degradación reduce sus niveles.

Si AR tiene mutaciones activantes, degradarlo evita que actúe aun cuando los antiandrógenos fallen .



Ventaja: la degradación puede afectar también funciones no canónicas del AR (ej. co-activadores, complejos de transcripción).



Estudios preclínicos: PROTACs basados en antiandrógenos (ej. derivado de enzalutamida) derrotan resistencias en modelos con AR mutado (F877L, T878A)

PROTACs contra AR en clínica



Varios degradadores de AR en desarrollo, *tres más avanzados*:

ARV-110 (Bavdegalutamida)

ARV-766 (Luxdegalutamida)

BMS-986365 (CC-94676)



Todos son moléculas orales que degradan AR reclutando E3 ligasas (cereblon o similares).



Población objetivo: mCRPC pos-enzalutamida/abiraterona (resistentes a 2ª línea hormonal).

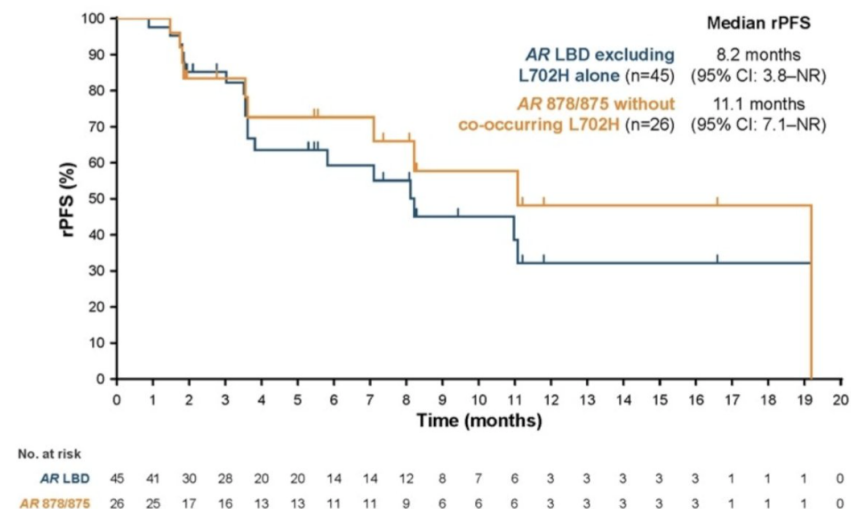
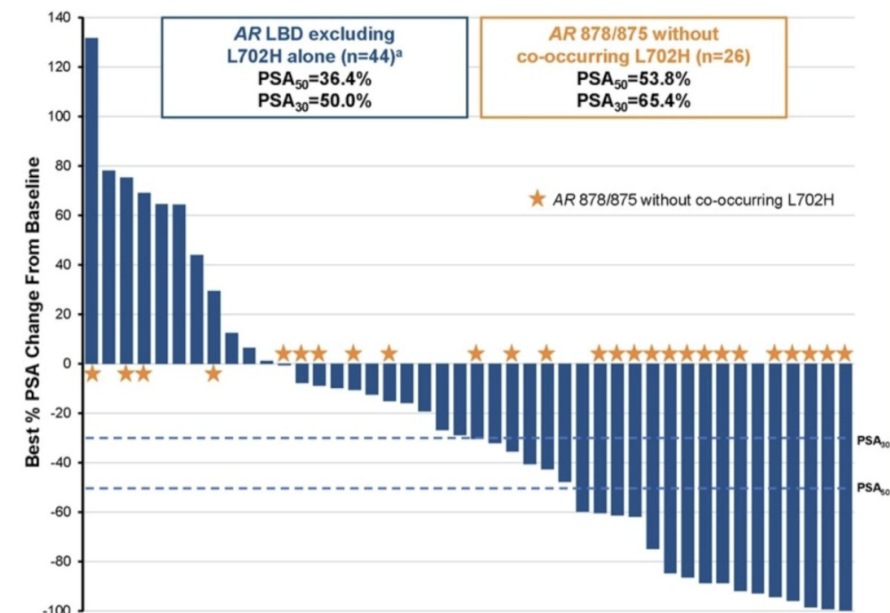
ARV-110 (Bavdegalutamida)

Primer PROTAC AR en clínica (ensayo Fase 1 iniciado 2019)

Ensayo Fase 1/2 ("ARDENT") en mCRPC (post-enzalutamida/ABI, ≥ 4 líneas previas en mediana). Dosis recomendada Fase 2: 420 mg/día oral .

Seguridad: bien tolerado. EA frecuentes G1–2: náuseas (56%), fatiga (35%), vómitos (33%); pocos G3 y sin toxicidades inesperadas .

Mutación AR L702H: confiere resistencia a ARV-110 (PSA50 solo 8%) – *bavdegalutamida no degrada eficazmente esta variante.*



ARV-766 (Luxdegalutamida)

- **Degradador de AR de segunda generación**, diseñado para degradar AR con mutación L702H (y otras).
- **Fase 1/2** en mCRPC: Resultados interinos muy alentadores:
 - **Actividad ampliada:**
 - PSA50 en **43%** de pacientes con cualquier mutación del AR LBD .
 - PSA50 ~60% (3 de 5 pac) con mutación **AR L702H**: (vs 8% con ARV-110).
 - **Mejor tolerabilidad.**
- Arvinas planea iniciar **ensayo Fase 3** de ARV-766 en mCRPC, **priorizándolo sobre ARV-110**

Phase 2 cohort expansion (part B)

Key eligibility criteria

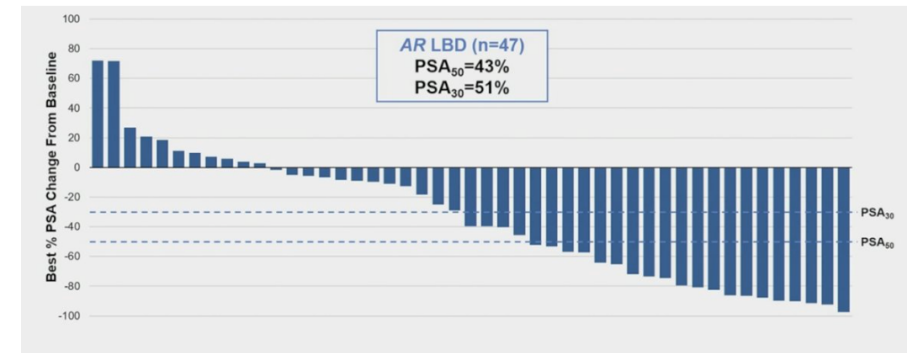
- Progressive mCRPC
- Ongoing ADT
- 1–3 prior ARPIs
- ≤2 prior chemotherapy regimens

Treatment

- ARV-766 100 mg or 300 mg orally QD (1:1 randomization)

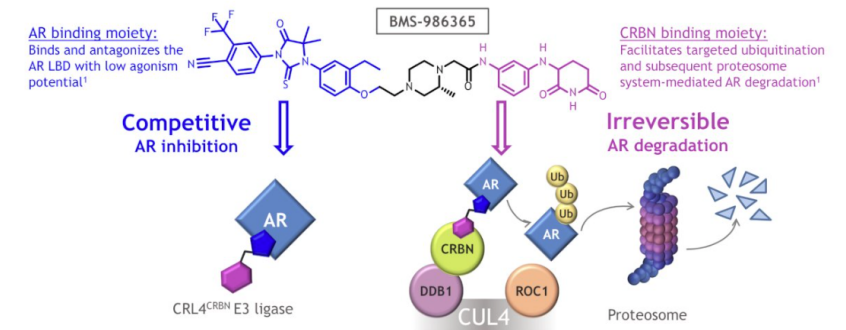
Primary objective

- Evaluate the antitumor activity of ARV-766



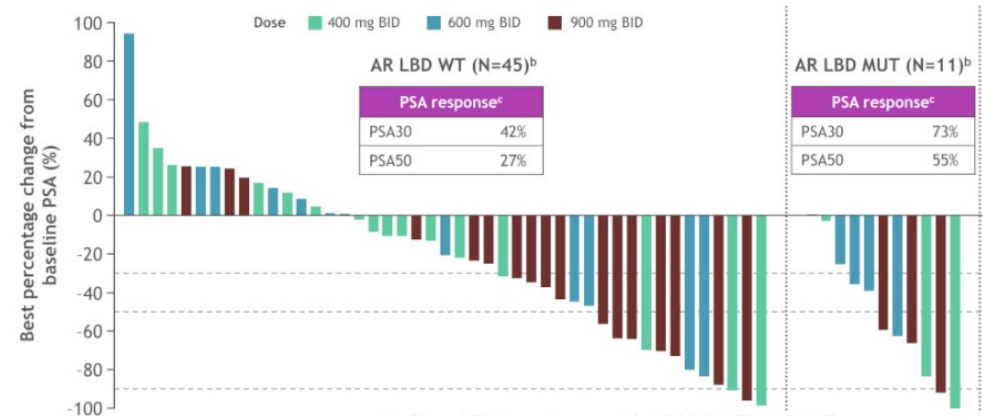
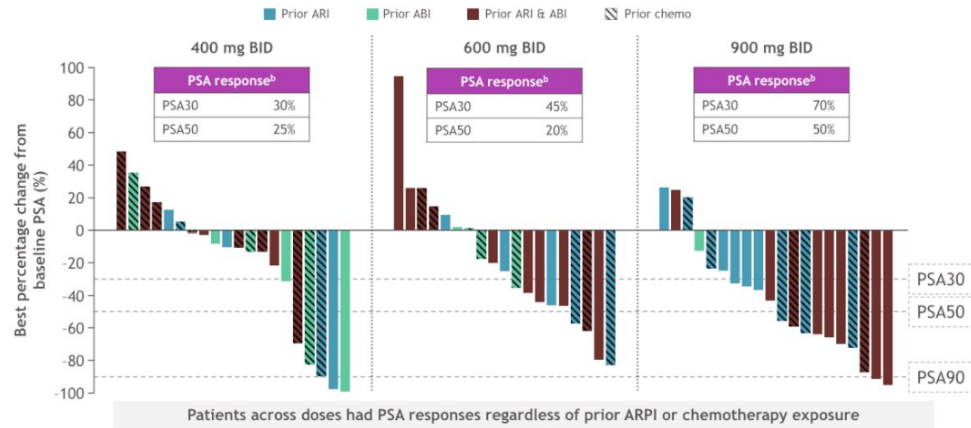
BMS-986365 (CC-94676)

- Degradador de AR oral con doble mecanismo: **antagonista + degradador** del AR .
- Ensayo Fase 1 (NCT04428788) finalizado en mCRPC (≥ 1 ARPI + quimioterapia) .
- **Seguridad:**
 - bien tolerado hasta 900 mg 2xdía (no alcanzó MTD) .
 - EA principales:
 - prolongación QTc asintomática (47%),
 - bradicardia (34%)
 - No hubo toxicidades graves irreversibles .

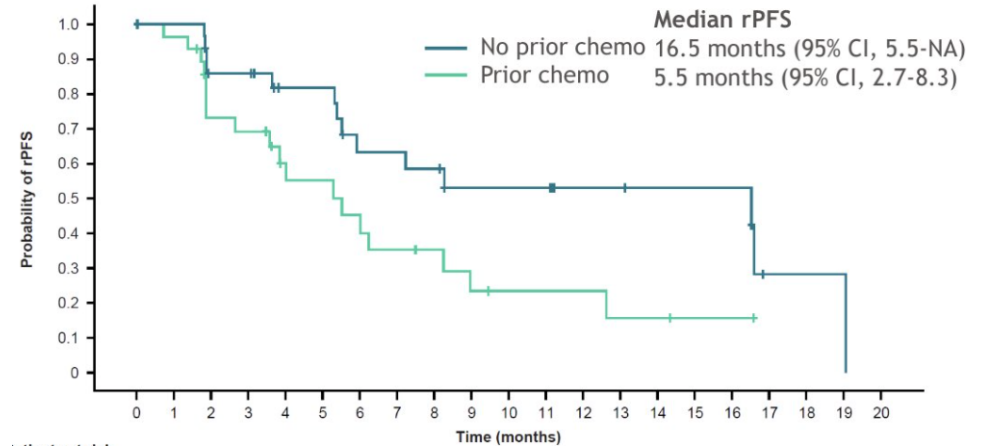


AR status, n (%)	
LBD WT	49 (72)
LBD MUT (L702H, T878A, H875Y, W742C)	15 (22)
Not evaluable ^a	4 (6)
Median number of prior therapies (range)	
4 (2-11)	
Select prior therapies, n (%)	
Enzalutamide	51 (75)
Abiraterone	44 (65)
Both enzalutamide and abiraterone	31 (46)
Chemotherapy (docetaxel or cabazitaxel)	31 (46)

BMS-986365 (CC-94676)



	Median rPFS, mo (95% CI)
All patients (N = 60)	6.3 (5.3-10.5)
400 mg BID (n = 20)	5.5 (2.7-NA)
600 mg BID (n = 20)	5.5 (1.9-NA)
900 mg BID (n = 20)	8.3 (3.8-NA)



Otros PROTACs AR en Desarrollo Temprano

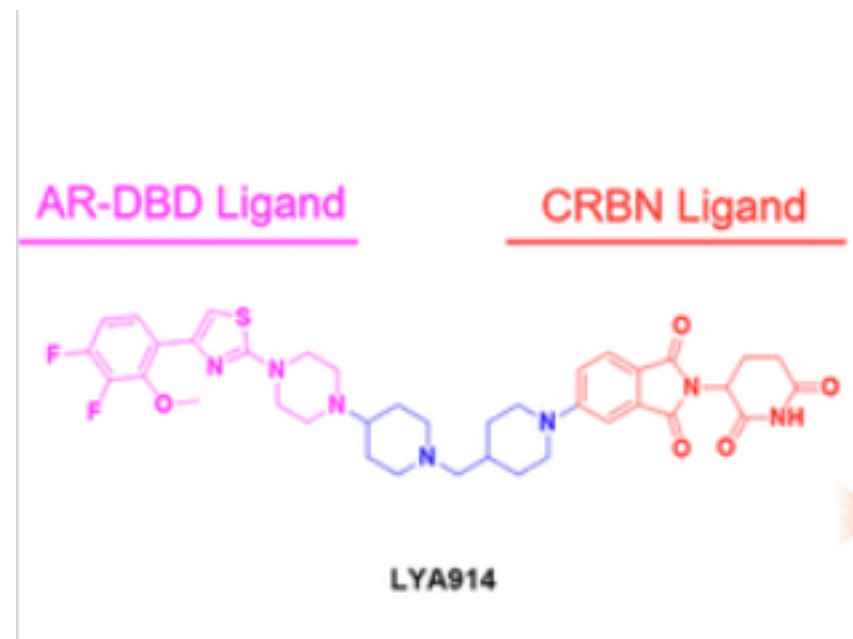
- **HP518 (Hinova)** – degradador AR (China).
 - *Fase 1 (Australia)*: en 22 pacientes refractarios, **3 (14%) con PSA50**, incl. 2 respuestas parciales prolongadas (≥ 9 –12 meses) .
 - Perfil de seguridad favorable (sin DLT, toxicidad principal: GI leve) .
 - FDA **Fast Track** otorgado (2024) para subtipo TNBC AR+.

- **AC0176 (Accutar)** – degradador AR oral (EE.UU./China). *Fase 1 en marcha* (EE.UU. y China) . Sin datos publicados aún.



PROTACS CONTRA OTROS DOMINIOS DEL AR

- **LYA914** un PROTAC cuya diana es el DNA binding domain (DBD) del AR, y degrada AR-FL y su variante AR-V7. Ha demostrado eficacia antiproliferativa en células resistentes a la enzalutamida.
- **BWA522** se una al NTD del AR y ha demostrado eficacia preclínica frente a AR-FL y AR-V7. Más potente que el inhibidor de NTD del que deriva (ralaniten).



Más allá del AR – PROTACs en otras dianas de Cáncer de Próstata

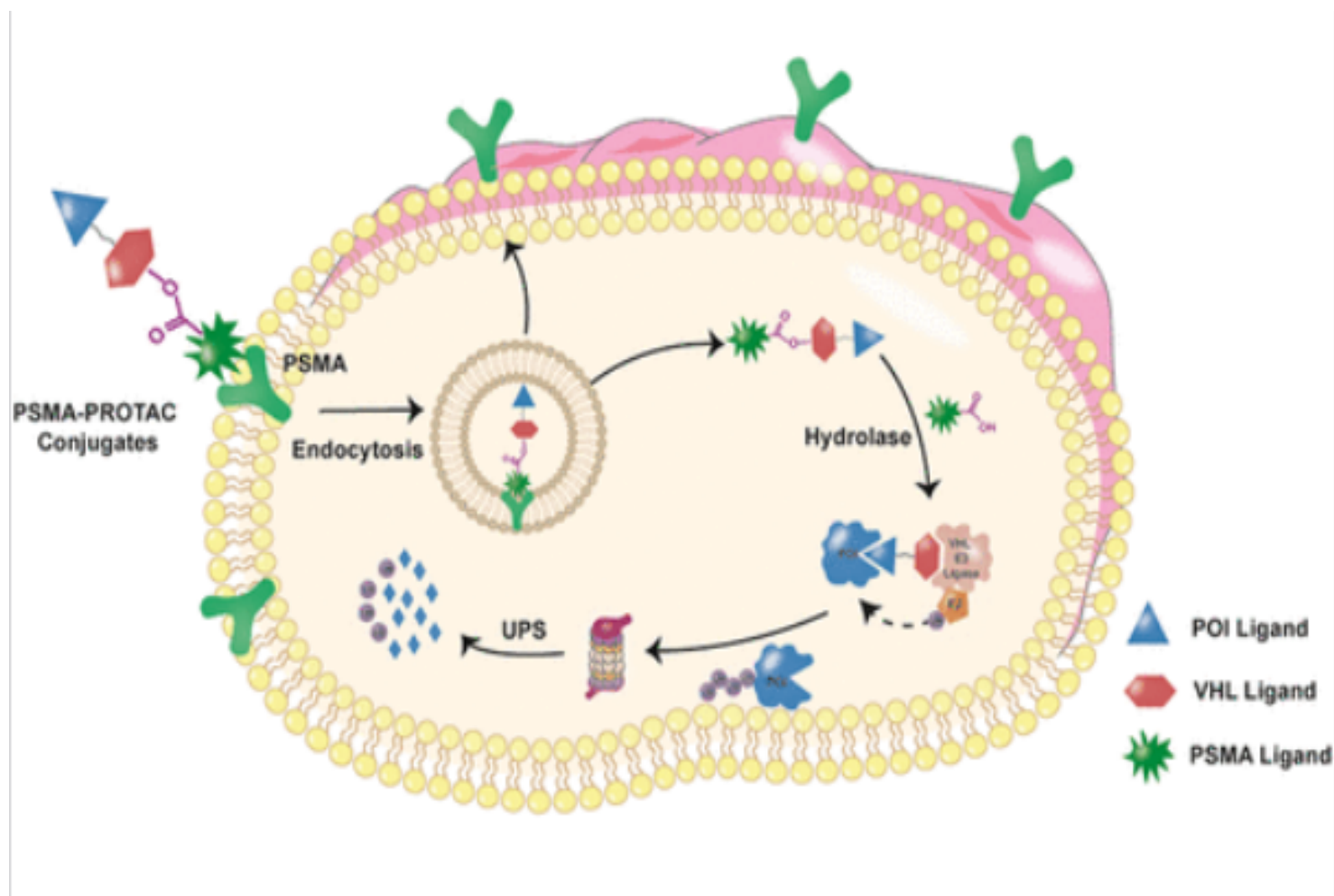
- **Degradadores de BET (BRD2/3/4):** abordan *resistencia AR independiente*.
 - **ARV-771** (Arvinas, preclínico): degrada BRD4. En modelos de CPRC, causa **regresión tumoral incluso si el tumor expresa AR-V7 (AR sin LBD)** .
 - Mecanismo: suprime genes promotores de cáncer (vía MYC) y reduce niveles de AR (BRD4 facilita transcripción de AR) .
- *Aplicación potencial:* pacientes con CPRC *resistente a AR* (p. ej. fenotipo neuroendocrino o con AR-V7). Aún sin ensayos clínicos en próstata, pero es un camino a futuro.

Más allá del AR – PROTACs en otras dianas de Cáncer de Próstata

- **Degradadores de BCL-xL (anti-apoptótico):** combaten la *resistencia por evasión de apoptosis*.
- **DT2216 (Dialectic):** PROTAC de BCL-xL (recluta VHL).
 - Diseñado para ser **seguro en plaquetas** (VHL mínimo en plaquetas) → evita trombocitopenia crónica de inhibidores BCL-xL tradicionales.
 - Ensayo Fase 1 en tumores sólidos refractarios: **dosis recomendada 0,4 mg/kg IV 2x/semana** (transitoriamente reduce plaquetas solo primer ciclo, sin hemorragias) .
 - Monoterapia logró estabilizar enfermedad en 20% pacientes (no remisiones objetivas aún) .
 - *Rol potencial en próstata:* combinación con quimioterapia o inhibidores AR para inducir muerte de células resistentes.
- BCL-xL suele estar elevado en tumores muy tratados; su degradación podría **sensibilizar al tratamiento**. Estudios preclínicos muestran **sinergia de DT2216 + quimioterapia** en tumores sólidos

PROTACS guiados por PSMA

- By conjugation of AR degraders and BET degraders separately with PSMA ligands via cleavable linkers, two classes of PSMA-guided PROTACs were obtained



Selección de Pacientes

- Los PROTACs AR parecen más efectivos en **tumores con mutaciones AR LBD** (T878, H875, L702H, etc.).
 - Implicación: hacer **perfil molecular de AR tumoral** (biopsia líquida o tejido)
- **Subpoblación estimada:** 25% mCRPC post-antiandrógenos tienen mutaciones AR LBD relevantes → claros candidatos a PROTAC AR de 2ª generación.
- **AR-V7** (variante splicing sin LBD): estos pacientes podrían no responder a PROTACs actuales que requieren LBD (ARV-110/766, BMS-986365) . Degradadores alternativos (BET, AR N-terminal) para ellos.
- **Momento de uso:** datos sugieren mayor beneficio si se emplean antes de quimioterapia. Podría posicionarse tras falla de 2ª línea hormonal y antes de docetaxel. Ensayos en marcha evaluarán secuencia óptima.
- **Combinaciones:** Racionales en estudio (PROTAC AR + inhibidor síntesis andrógenos (abiraterona), PROTAC AR + quimioterapia, PROTAC BCL-xL + hormonoterapia). El objetivo es atacar varias vías de supervivencia a la vez y prevenir la aparición de células resistentes.

Seguridad y Manejo

- **Perfil de toxicidad de PROTACs AR** (ARV-110/766, BMS-986365, HP518):
 - Predominan **fatiga, síntomas GI** (náusea, vómitos, ↓ apetito) . Generalmente grados 1–2, manejables con soporte sintomático.
 - **Alteraciones ECG** (caso BMS-986365): QTc prolongado asintomático en ~47%, bradicardia ligera. Requiere vigilancia cardiológica pero no contraindica tratamiento.
 - **Hematológico**: no mielosupresión significativa con PROTAC AR.
- **Adherencia**: ARV-110/766, HP518 son orales diarios → buena conveniencia.
- Los PROTACs **no han mostrado toxicidades nuevas**, y sus efectos secundarios se alinean con lo conocido de privación hormonal y farmacología. Esto es tranquilizador de cara a escalar dosis y combinarlos.

Mecanismos de Resistencia Potenciales

- **Alteraciones en E3 ligasa reclutada:**

- pérdida de expresión o mutaciones de cereblon/VHL en células tumorales podrían hacer que el PROTAC no pueda ubiquitinar su diana. (Mecanismo observado *in vitro* con PROTACs BET – células resistentes a ARV-771 (usa VHL) seguían sensibles a ARV-825 (usa CRBN)).

- **Mutaciones en el sitio de unión del ligando:**

- el tumor podría desarrollar mutaciones que impidan la unión del brazo de AR del PROTAC (similar a resistencia a antiandrógenos, pero aquí evitaría captura por PROTAC). Se desconoce aún si emergen nuevas mutaciones bajo presión de PROTAC.

- **Aumento de bombas de eflujo o barreras:**

- PROTACs son moléculas relativamente grandes; células podrían expulsarlas más eficientemente o limitar su acceso nuclear, reduciendo eficacia.

- **Activación de vías alternativas:**

- células podrían compensar pérdida de AR activando vías alternativas (p. ej. vía PI3K-AKT, neuroendocrina). Es decir, el tumor *cambia de dependencia oncológica*. Esto ya ocurre con inhibición AR, y podría suceder con degradación AR también.

Implicación clínica: Es probable que funcionen mejor combinados con otras estrategias para atacar múltiples dianas y evitar la adaptación tumoral.

Conclusiones

- **Nueva clase terapéutica:** En cáncer de próstata han pasado de la teoría a la práctica.
 - **Bavdegalutamida (ARV-110):** demostró beneficio clínico en mCRPC con AR mutado, validando el enfoque de degradación dirigida.
 - **Luxdegalutamida (ARV-766):** mejora a su antecesor cubriendo más mutaciones (incl. L702H) con mejor tolerancia.
 - **BMS-986365:** resultados en población muy refractaria sugieren eficacia notable en pacientes difíciles, moviéndose rápidamente hacia Fase 3.
- Otras aproximaciones (degradadores AR N-terminal) están emergiendo.
- **Más allá del AR:** PROTACs contra BET y BCL-xL muestran cómo podemos apuntar factores de resistencia (transcripción aberrante, anti-apoptosis) para complementar la terapia hormonal.

Conclusiones



Los degradadores ofrecen una estrategia farmacológica distinta que podría superar algunas limitaciones de la inhibición



La degradación del AR podría retrasar ciertos mecanismos de resistencia, aunque es poco probable que la elimine por completo



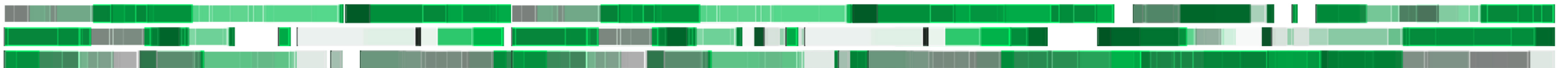
El targeting del N-terminal podría ampliar nuestra capacidad para abordar variantes del receptor, aunque no necesariamente todas las formas de resistencia



En oncología, la promesa biológica no siempre se traduce en beneficio clínico

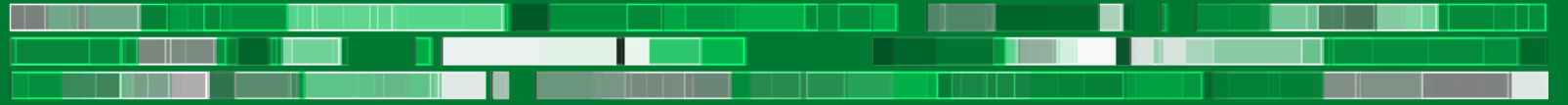
GRACIAS!

II JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN: A TRAVÉS DE LAS VÍAS
DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA, 6 Y 7
DE FEBRERO DE 2025



III JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

A TRAVÉS DE LAS VÍAS
DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA, 12 Y 13
DE FEBRERO DE 2026



III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

A TRAVÉS DE LAS VÍAS
DE SENALIZACIÓN
SEVILLA, 12 Y 13
DE FEBRERO DE 2026



III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

A TRAVÉS DE LAS VÍAS
DE SENALIZACIÓN
SEVILLA, 12 Y 13
DE FEBRERO DE 2026

