

Vepdegestrant, la degradación selectiva de proteínas llega a la clínica

Adrián Gironda-Martínez.

Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá.

El pasado 1 de mayo la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) concedió la aprobación de vepdegestrant (Veppanu™), un fármaco perteneciente a la categoría de degradadores selectivos de proteínas, el primero de su clase. Esta aprobación supone un hito para la medicina del presente siglo y para el establecimiento de las nuevas modalidades terapéuticas.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres de todo el mundo. Según las estimaciones más recientes de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), se diagnostican anualmente más de 2,3 millones de nuevos casos. Aproximadamente el 70 % de los tumores mamarios expresan receptores hormonales y pertenecen al subtipo receptor de estrógenos positivo (ER+) (1). Aunque la terapia endocrina sigue siendo un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer de mama metastásico positivo para el receptor de estrógenos y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (ER+/HER2-), alrededor del 40-50% de las pacientes tratadas con terapia endocrina y un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6) presentan mutaciones en el gen del receptor de estrógenos alfa (*ESR1*) (2). Estas mutaciones provocan resistencia endocrina y un peor pronóstico para las pacientes, que evolucionan rápidamente y se encuentran con alternativas muy limitadas después de la primera línea de tratamiento. La identificación de estas alteraciones moleculares impulsó la búsqueda de estrategias capaces de superar mecanismos de resistencia previamente difíciles de abordar.

Los niveles intracelulares de muchas proteínas están regulados por la maquinaria proteasomal,

en un proceso denominado proteólisis dependiente de ubiquitina (3,4). Este mecanismo puede verse alterado o ser insuficiente, provocando que la expresión de ciertas proteínas se vea aumentada por encima de los niveles normales, o que algunas de estas se agreguen o se acumulen dando lugar a procesos patológicos (3,4). En el año 2001, los laboratorios de los profesores Craig Crews (Universidad de Yale) y Raymond J. Deshaies (Caltech) publicaron un trabajo seminal en el que describían cómo modular artificialmente la degradación intracelular de proteínas haciendo uso del sistema proteasomal (5). El concepto era sencillo y elegante: una molécula bifuncional (PROTAC, del inglés *Proteolysis Targeting Chimera*) que se une selectivamente a la proteína de interés (POI) y a la ubiquitina ligasa (Ubl) que regula su degradación (5). Esta molécula sirve como puente entre ambas proteínas, forzando la formación del complejo molecular ternario POI-PROTAC-Ubl. La proximidad espacial entre ambas proteínas fuerza a que la ubiquitina ligasa etiquete la proteína de interés con distintas moléculas de ubiquitina. Una vez poliubiquitinada, la proteína de interés es enviada al proteasoma para su degradación (5).

Desde su primera descripción, los PROTACs se han postulado como una interesante opción terapéutica para enfermedades en las que las

alternativas a la primera línea eran escasas, como es el caso del cáncer de mama metastásico ER+/HER2- con mutaciones en *ESR1* (6).

Después de más de dos décadas, el pasado 1 de mayo la FDA concedió la aprobación de comercialización de vepdegestrant (Veppanu™), un fármaco desarrollado por las empresas Arvinas, fundada por el propio Craig Crews, y Pfizer (7,8).

Vepdegestrant es un PROTAC diseñado para actuar sobre ER. La molécula contiene un ligando capaz de unirse al receptor y otro que recluta la ligasa E3 cereblon (CRBN). La proximidad inducida entre ambas proteínas desencadena la poliubiquitinación de ER y su posterior degradación por el sistema ubiquitina-proteasoma. Como consecuencia, disminuyen los niveles celulares de ER y se inhibe la señalización estrogénica responsable del crecimiento tumoral (6). A diferencia de los moduladores selectivos del receptor de estrógeno, vepdegestrant elimina físicamente la proteína diana en lugar de limitarse a bloquear su función (6).

La aprobación regulatoria de vepdegestrant se sustentó principalmente en el ensayo fase III VERITAC-2 (NCT05654623), publicado en *The New England Journal of Medicine* en 2025 (9). Este estudio internacional, aleatorizado y abierto incluyó 624 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico ER+/HER2- previamente tratadas con una línea de inhibidor de CDK4/6 y una o dos líneas de terapia endocrina. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente (1:1) a recibir 200 mg diarios de vepdegestrant oral o fulvestrant intramuscular en los días 1 y 15 del primer ciclo y después una vez al mes, siendo el objetivo primario la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por revisión central independiente (9).

De las 624 pacientes incluidas, 270 presentaban mutaciones en *ESR1*. En esta población preespecificada, vepdegestrant demostró una reducción del riesgo de progresión o muerte del 42–43% frente a fulvestrant (HR 0,58; IC 95% 0,43–0,78; $p < 0,001$). La mediana de SLP fue de 5,0 meses con vepdegestrant frente a 2,1 meses con fulvestrant, lo que supone una ganancia absoluta cercana a tres meses en un contexto de enfermedad resistente a la terapia endocrina. El beneficio se observó de manera consistente en todos los subgrupos analizados. Por el con-

trario, en la población global del estudio no se alcanzó significación estadística para el objetivo primario, con medianas de SLP de 3,8 y 3,6 meses para vepdegestrant y fulvestrant, respectivamente (HR 0,83; $p = 0,07$). Estos resultados reforzaron el papel de las mutaciones *ESR1* como biomarcador predictivo de respuesta y justificaron la aprobación restringida a pacientes portadoras de dicha alteración molecular (9).

En cuanto a la seguridad, los acontecimientos adversos de grado ≥ 3 ocurrieron en el 23,4 % de las pacientes tratadas con vepdegestrant y en el 17,6 % de las tratadas con fulvestrant. No obstante, las tasas de discontinuación por toxicidad fueron bajas (2,9 % y 0,7 %, respectivamente), lo que confirma un perfil de tolerabilidad globalmente favorable para un tratamiento administrado de forma oral y continua (9). No obstante, la FDA ha emitido una nota de precaución asociada a la prolongación del intervalo QTc y a toxicidad embrionofetal (7).

La aprobación de vepdegestrant representa un hito en oncología al convertirse en el primer PROTAC autorizado para uso clínico. Su capacidad para inducir la degradación selectiva de ER ofrece una nueva alternativa terapéutica para pacientes con cáncer de mama metastásico ER+/HER2- y mutaciones *ESR1*. Además de su impacto clínico inmediato, vepdegestrant constituye una prueba de concepto para el futuro desarrollo de degradadores selectivos de proteínas en múltiples enfermedades oncológicas.

Bibliografía

1. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H. et al. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide. *CA Cancer J Clin* 14, 229–263 (2024).
2. Jeselsohn, R., Buchwalter, G., De Angelis, C., et al. ESR1 mutations as a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 19, 573–583 (2022).
3. Bhattacharyya, S., Yu, H., Mim, C. et al. Regulated protein turnover: snapshots of the proteasome in action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 15, 122–133 (2014).
4. Rousseau, A., Bertolotti, A. Regulation of proteasome assembly and activity in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19, 697–712 (2018).
5. Sakamoto, K. M., Kim, K. B., Kumagai, A. et al. Proteas: Chimeric molecules that target proteins to the Skp1–Cullin–F box complex for ubiquitination and degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 8554–8559 (2001).
6. Neven, P., Han, S.N. PROTAC SERD vepdegestrant outperforms fulvestrant for advanced-stage ER+HER2– breast cancer harbouring acquired ESR1 mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 22, 709–710 (2025).
7. Research, C. for D. E. and. FDA approves vepdegestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer. FDA <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-vepdegestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast/> (2026).
8. Arvinas Announces FDA Approval of VEPPANU (vepdegestrant) for the Treatment of ESR1m, ER+/HER2- Advanced Breast Cancer | Arvinas. <https://ir.arvinas.com/news-releases/news-release-details/arvinas-announces-fda-approval-veppanu-vepdegestrant-treatment/> (2026).
9. Campone, M., De Laurentiis, M., Jhaveri, K. et al. Vepdegestrant, a PROTAC Estrogen Receptor Degradar, in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 393, 556–568 (2025).