

PYNNACLE: estudio para pacientes con tumores sólidos avanzados portadores de una mutación TP53 Y220C

¿Qué es PYNNACLE?

PYNNACLE (NCT04585750) es un estudio global de fase 1/2 de registro sanitario en curso, sobre la eficacia y seguridad de rezatapopt (también denominado PC14586). El estudio investiga rezatapopt inicialmente por sí solo y, posteriormente, en combinación con pembrolizumab.¹ Puede visitar [PYNNACLEstudy.com](https://www.PYNNACLEstudy.com) para saber si hay un centro de ensayos clínicos disponible en su país. Las personas que participen en este ensayo deben tener tumores sólidos, entre los que **se incluyen, entre otros**, los cánceres de ovario, pulmón, mama y endometrio, que presenten la mutación TP53 Y220C.¹



*Pembrolizumab es un fármaco para el tratamiento de varios tipos de tumores sólidos.²

¿Cómo puedo participar en el estudio PYNNACLE?

Para participar en la fase 2 del estudio PYNNACLE, debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Tener un tumor sólido localmente avanzado o metastásico que presente la mutación TP53 Y220C
- Haber recibido previamente tratamiento contra el cáncer

Solamente en Australia, Corea del Sur y Estados Unidos, pueden participar adultos y adolescentes (a partir de 12 años) si pesan como mínimo 40 kg (90 libras)

En los demás países, solamente pueden participar en el estudio PYNNACLE adultos (a partir de 18 años)

No puede participar en el ensayo PYNNACLE si tiene:

- Metástasis cerebrales, salvo que se encuentre estabilizado neurológicamente
- Tumor primario del sistema nervioso central
- Antecedentes de enfermedad leptomeníngea, compresión de la médula espinal, trasplante de órganos o enfermedad gastrointestinal que pueda afectar a la absorción del fármaco en estudio
- Afecciones cardíacas, como angina inestable, hipertensión no controlada, infarto de miocardio en los 6 meses anteriores a la evaluación, insuficiencia cardíaca y anomalías del ritmo cardíaco
- Una mutación de KRAS, definida como una variante de un solo nucleótido

Obtenga más información en www.PYNNACLEstudy.com

¿Dónde puedo obtener mas información?

Si está interesado en participar en un ensayo clínico, el servicio Leal Health le puede orientar de forma gratuita para encontrar el ensayo adecuado.

Haga clic [aquí](#) o escanee este código QR para obtener mas información acerca de Leal Health

También tiene la posibilidad de una cita con un Especialista en Apoyo al Paciente de Leal Health en <https://calendly.com/clinicalteam/exploring-clinical-trials-with-us>. Allí podrá averiguar si PYNNACLE podría ser adecuado para usted y recibir respuestas a cualquier pregunta que tenga.



Formulario de Solicitud de Información Médica

Para que proveedores de atención médica, así como pacientes y sus cuidadores, soliciten información médica adicional a PMV Pharmaceuticals.

Haga clic [aquí](#) o escanee el código QR para acceder al Formulario de Solicitud de Información Médica



Obtenga más información sobre TP53 Y220C, pruebas de biomarcadores y rezatapopt en la página siguiente

¿Qué es TP53 Y220C?

Si las células comienzan a multiplicarse de forma descontrolada, puede tratarse de una señal de que se han vuelto cancerosas.³ Una de las formas en que el organismo evita de forma natural que esto ocurra es mediante la proteína supresora de tumores p53.⁴ La proteína p53 vigila al ADN en busca de daños que puedan provocar el crecimiento de un tumor y ordena a las células que se autodestruyan y mueran si existe el riesgo de que se vuelvan cancerosas en un futuro.^{4,5}

En ocasiones, aparece una mutación en el gen *TP53*, la parte del ADN que codifica cómo sintetizar la proteína supresora de tumores p53.³ En este caso, la proteína p53 no funcionará correctamente, y las células afectadas que resulten dañadas pueden volverse cancerosas.⁶⁻⁹

El gen *TP53* puede mutar de varias formas. Una de las variantes se denomina *TP53 Y220C*. Esta variante contiene instrucciones para sintetizar una proteína p53 Y220C mutada, que no funciona normalmente.^{7,10-13}



p53 normal

En las células sanas normales, la p53 se une al ADN y vigila la aparición de posibles daños, para ayudar a prevenir el cáncer.

p53 Y220C

La proteína p53 Y220C mutada tiene una estructura diferente y no puede unirse al ADN.



La mutación *TP53 Y220C* se ha encontrado en el **1 %** de todos los tumores sólidos. Esta mutación aparece en alrededor del **3 %** de los tumores de ovario y en cerca de **1 %** de los tumores de pulmón, mama y endometrio.¹⁴

¿Qué son las pruebas de biomarcadores y cómo funcionan?

Los biomarcadores son sustancias detectables en el cuerpo, tales como mutaciones genéticas específicas o niveles elevados de hormonas en la sangre. Las pruebas de biomarcadores permiten detectar mutaciones específicas relacionadas con la progresión del cáncer y elegir tratamientos o diseñar ensayos clínicos sobre fármacos en investigación que las combatan.^{15,16}

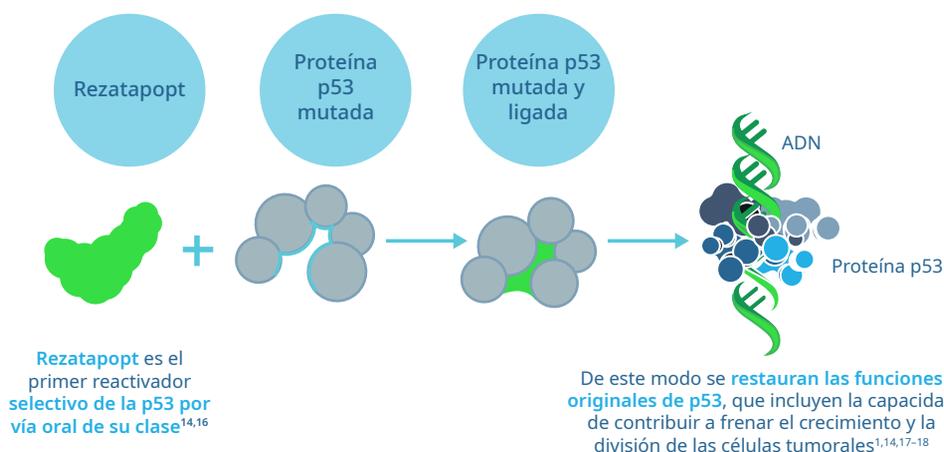
Los avances de la investigación y la tecnología genéticas permiten crear un mapa del ADN a partir de una muestra de sangre o tejido. Este proceso, denominado «Secuenciación de Próxima-Generación» o NGS, permite a los médicos buscar mutaciones que se asocian al cáncer, tales como la mutación *TP53 Y220C*.^{3,15}

¿Qué es rezatapopt?

Rezatapopt (también denominado PC14586) es un nuevo fármaco en investigación que se está evaluando para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que presenten la mutación *TP53 Y220C*.^{1,14,17}

Rezatapopt reactiva la proteína p53 Y220C mutada para que recupere su función anticancerígena normal.^{14,16} Es el primer fármaco en investigación capaz de reactivar esta proteína mutada específica.¹

Rezatapopt se une de modo selectivo a un pequeño bolso en el interior de la proteína mutada p53 Y220C y corrige la proteína mutada hacia una estructura y función normales^{1,14,17}



Referencias

1. ClinicalTrials.gov. NCT04585750. The evaluation of PC14586 in patients with advanced solid tumors harboring a p53 Y220C mutation. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585750> Accessed January 2024; 2. MSD. KEYTRUDA (pembrolizumab) Prescribing Information. 2024; 3. Ewalt MD, et al. *JAMA Oncol.* 2019;5:1076; 4. Blagih J, et al. *J Cell Sci.* 2020;133:jcs237453; 5. Kastenhuber ER, et al. *Cell.* 2017;170:1062–1078; 6. Levine AJ. *Ann Rev Cancer Biol.* 2019;3:21–34; 7. Donehower LA, et al. *Cell Rep.* 2019;28:1370–1384.e5; 8. Baugh EH, et al. *Cell Death Differ.* 2018;25:154–160; 9. Yue X, et al. *J Mol Biol.* 2017;429:1595–1606; 10. Bouaoun L, et al. *Hum Mutat.* 2016;37:865–876; 11. Blanden AR, et al. *Drug Discov Today.* 2015;20:1391–1397; 12. Baud MGJ, et al. *Eur J Med Chem.* 2018;152:101–114; 13. Tang Y, et al. *J Phys Chem B.* 2021;125:10138–10148; 14. Dumbrava EE, et al. Oral presentation at ASCO 2022, Chicago, IL, USA. June 3–7, 2022; 15. American Cancer Society. Biomarker tests and cancer treatment. <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/biomarker-tests.html> Accessed January 2024; 16. American Cancer Society. Genetics and cancer. <https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/genes-and-cancer.html> Accessed January 2024; 17. Dumble M, et al. *Cancer Res.* 2021;81:Abstract LB006; 18. Joerger AC, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:15056–15061.

Rezatapopt (PC14586) es un fármaco en fase de investigación que no ha sido aún aprobado para el tratamiento del cáncer por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de los EE. UU., la Agencia Europea de Medicamentos (AEM), ni por ninguna otra autoridad sanitaria.