

## Diseñada una estrategia para identificar dianas terapéuticas en cáncer de mama triple negativo.

- Se ha desarrollado una nueva estrategia que permite identificar proteínas de la membrana de las células tumorales, para posteriormente atacar de manera específica a esas células utilizando anticuerpos específicos frente a esas proteínas.
- Este trabajo sienta la base para definir nuevas dianas potenciales de anticuerpos conjugados a fármacos en otros tumores sólidos o hematológicos.
- La investigación ha sido dirigida por Juan Carlos Montero (Centro de Investigación del Cáncer, IBSAL-Hospital Clínico Universitario de Salamanca- IBSAL) y Atanasio Pandiella (Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC), ambos pertenecientes al CIBER de Cáncer (CIBERONC). El estudio ha contado con la financiación de CRIS Contra el Cáncer.

Según los datos publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica, el cáncer más diagnosticado en mujeres es el cáncer de mama. Aunque el tumor de cada paciente es molecularmente diferente, en la clínica los tumores de mama se agrupan en tres subgrupos. Entre ellos, el subtipo denominado triple negativo es el más agresivo y representa el 15-20% de todos los casos de cáncer de mama. A pesar de tener distintas opciones terapéuticas, éstas todavía no son suficientes para la curación de las pacientes. Por lo tanto, este tipo de cáncer de mama requiere la incorporación a la clínica de tratamientos novedosos que sean efectivos. En este sentido, una estrategia que está dando buenos resultados se basa en descubrir nuevas dianas terapéuticas en cáncer analizando lo que se llama el "surfaceoma", que son proteínas de la superficie celular. Se están investigando estas proteínas porque debido a su ubicación en la superficie de la célula son accesibles, y la expresión de alguna de ellas está alterada en diversos tipos de cáncer. De hecho, algunas de esas proteínas están "sobrexpresadas", o sea, su cantidad es mucho mayor en la célula tumoral que en una célula normal. Esto nos permite actuar preferentemente sobre la célula tumoral utilizando, por ejemplo,

anticuerpos específicos contra esa proteína. En la actualidad existen diferentes estrategias terapéuticas que utilizan como diana las proteínas de la superficie celular. Entre éstas se encuentran los anticuerpos conjugados a fármacos (ADCs). Los ADCs son anticuerpos a los cuales se les ha pegado un agente tóxico para la célula. Por tanto, estos fármacos suman el efecto antitumoral del anticuerpo y el efecto antitumoral del fármaco que llevan pegado.

*"Teniendo en cuenta la necesidad actual de incorporar nuevos fármacos dirigidos al cáncer de mama triple negativo que sean más efectivos y debido a la eficacia clínica de los ADCs- destaca el investigador, responsable de trabajo, Juan Carlos Montero, nuestro grupo se propuso identificar nuevas dianas para ADCs que podrían usarse para tratar a este subtipo de cáncer de mama".* En primer lugar, se elaboró un listado de posibles dianas de la superficie celular susceptibles de ser atacadas con ADCs. En concreto, utilizando técnicas genómicas y proteómicas, se compararon tejidos normales de mama y tejidos tumorales de mama triple negativos. Este estudio llevó a la identificación de un grupo de unas 20 proteínas que podían ser dianas de ADCs. Estudios posteriores focalizaron el interés en una de ellas, denominada CD98hc. Frente a esta proteína se preparó en el laboratorio un anticuerpo conjugado a fármaco (ADC).

En la siguiente fase de la investigación se realizaron experimentos *in vitro*, es decir, se han empleado líneas celulares de cáncer de mama triple negativo. *"En estos estudios se observó - señala Juan Carlos Montero- que este ADC poseía una potente y específica actividad antitumoral frente a células de cáncer de mama triple negativo".* El ADC contra la proteína CD98hc no solo bloqueó la progresión del ciclo celular (impidió que las células tumorales se expandiesen), sino que acabó provocando también muerte de las células tumorales.

Para profundizar en el efecto antitumoral observado del ADC contra CD98hc, se llevaron a cabo nuevos experimentos. En esta ocasión, se trabajó con modelos experimentales *in vivo*, es decir, se comprobó este efecto antitumoral del ADC de CD98hc en ratonas con tumores creados en ellas tras inyectarles células humanas



Centro de Investigación del Cáncer  
IBMCC - FICUS  
(Universidad de Salamanca-CSIC)  
Campus Miguel de Unamuno  
37007 Salamanca (España)  
Tel.: 923 294720  
www.cicancer.org

de cáncer de mama triple negativo. De esta manera se comprobó que el ADC contra la proteína CD98hc reducía el volumen tumoral en el animal.

En definitiva, resalta Pandiella, *"estos resultados preclínicos abren la puerta a la posibilidad de explorar la eficacia de ADCs dirigidos frente a CD98hc en la clínica"*. Por otro lado, cabe la posibilidad de que la proteína CD98hc se sobreexpresara también en otros tipos de tumores. Si este fuera el caso, extendería aún más el valor de este trabajo, ya que abriría la posibilidad de usar la proteína CD98hc como una nueva diana terapéutica de ADC para la terapia de otros tipos de cáncer. Por último, el uso de esta estrategia para identificar proteínas de la superficie celular diferencialmente expresadas en los tumores, permite establecer las bases para definir nuevas dianas potenciales de ADCs en otros tumores sólidos o hematológicos.

El trabajo ha sido realizado por investigadores del laboratorio dirigido por Pandiella, del Centro de Investigación del Cáncer y del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. En el trabajo también ha colaborado el Dr. Alberto Ocaña del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Todos ellos pertenecientes al CIBER de Cáncer (CIBERONC).

El estudio ha contado con financiación por parte del Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Ciencia e Innovación, la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León, y entidades privadas (CRIS Contra el Cáncer, UCCTA, ALMOM, ACMUMA).

Datos de la publicación

J Exp Clin Cancer Res <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35317825/> doi: 10.1186/s13046-022-02330-4

2022 Mar 22;41(1):106. doi: 10.1186/s13046-022-02330-4.

Surfaceome analyses uncover CD98hc as an antibody drug-conjugate target in triple negative breast cancer

Juan Carlos Montero, Elisa Calvo-Jiménez, Sofía Del Carmen, Mar Abad, Alberto Ocaña, Atanasio Pandiella