

Un nuevo fármaco frente a un transportador de aminoácidos es efectivo en cáncer de colon

- Los resultados obtenidos con este nuevo fármaco dirigido contra CD98hc en los diferentes modelos preclínicos de cáncer de colon, abren la puerta para su posible desarrollo clínico.
- Como la proteína CD98hc se encuentra altamente expresada en otros tipos de tumores, además del cáncer de colon y mama, el uso de fármacos dirigidos contra la diana podría ser útil en otros tumores.

La investigación ha sido dirigida por Juan Carlos Montero González (IBSAL-Hospital Clínico Universitario de Salamanca-Servicio de Anatomía Patológica) y Atanasio Pandiella Alonso (Centro de Investigación del Cáncer, centro mixto de la Universidad de Salamanca - CSIC), ambos pertenecientes al CIBER de Cáncer (CIBERONC CB16/12/00317) y ha contado con la participación del grupo de Alberto Muñoz Terol, del Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale (CSIC-UAM) en Madrid; y también perteneciente a CIBERONC (CB16/12/00273).

El trabajo se basa en el descubrimiento previo de que los tumores de colon producen cantidades elevadas de una subunidad transportadora de aminoácidos llamada CD98hc. Este hallazgo promovió el desarrollo de un anticuerpo modificado (de la clase de ADCs, o *antibody-drug conjugates*) que ataca de manera específica las células tumorales de cáncer de colon.

En un trabajo previo el equipo de investigación descubrió una nueva diana terapéutica de la superficie celular de las células tumorales, denominada CD98hc. Contra esta diana terapéutica, se desarrolló un fármaco del tipo ADC que resultó ser muy potente y específico para este tipo de tumor.

“La necesidad de incorporar nuevos fármacos dirigidos al cáncer de colon llevó a nuestro grupo a evaluar si CD98hc pudiera ser una buena diana terapéutica en este tipo de tumor” indica el Dr. Montero. En primer lugar, se analizaron los niveles de expresión de CD98hc en el tejido tumoral y normal de pacientes con cáncer de colon. En estos experimentos se observó que la cantidad de CD98hc en las células tumorales del colon era mucho mayor que en células no tumorales (sanas). Esta diferencia de expresión de CD98hc entre la célula tumoral y la célula sana permite actuar preferentemente sobre la célula tumoral utilizando, por ejemplo, anticuerpos específicos contra esa proteína. Con

este propósito se desarrolló un ADC que reconocía de manera específica a CD98hc. Una vez penetra en el interior celular, el ADC provoca la muerte de la célula tumoral. “Debido a la eficacia clínica que están teniendo este tipo de fármacos en otras patologías y a la eficacia que tuvo el ADC contra CD98hc generado por nuestro grupo en cáncer de mama, decidimos evaluar el potencial de este ADC en cáncer de colon”, señala el Dr. Pandiella. “En estos experimentos se observó”, señala el Dr. Montero, “que este ADC poseía una potente y específica actividad antitumoral frente a células de cáncer de colon”. El ADC contra la proteína CD98hc no solo impidió que las células tumorales proliferaran, sino que también provocó la muerte de éstas, reduciendo el tamaño tumoral.

Estos estudios se complementaron con la labor del grupo de Madrid, que trabaja con organoides, que son modelos experimentales derivados de pacientes. Se evaluó la eficacia antitumoral y la toxicidad del ADC contra CD98hc en varios organoides generados a partir de tejido normal y tumoral colónico procedentes de pacientes con cáncer de colon. “En estos estudios”, explica el Dr. Alberto Muñoz, “pudimos comprobar que el fármaco dirigido contra la proteína CD98hc impedía el crecimiento de los organoides tumorales y, además, su efecto fue mínimo en los organoides sanos. Estos resultados indican que este nuevo fármaco podría atacar de manera más selectiva al tejido tumoral frente al tejido sano, mitigando los efectos secundarios”.

En definitiva, resalta Pandiella, “los resultados obtenidos con este nuevo fármaco dirigido contra CD98hc en los diferentes modelos preclínicos de cáncer de colon abren la puerta para su posible evaluación en ensayos clínicos”. Por otro lado, es necesario mencionar que la proteína CD98hc también se encuentra altamente expresada en otros tipos de tumores, además del cáncer de colon y cáncer de mama. Por lo tanto, el uso de fármacos dirigidos contra esta diana podría ser útil en otras patologías.

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:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37559159/>

Montero JC, Del Carmen S, Abad M, Sayagués JM, Barbáchano A, Fernández-Barral A, Muñoz A, Pandiella A. An amino acid transporter subunit as an antibody-drug conjugate target in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023 Aug 9;42(1):200. doi: 10.1186/s13046-023-02784-0. PMID: 37559159; PMCID: PMC10410906.