

Madrid, miércoles 20 de abril de 2022

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

- Localiza proteínas de la membrana de las células tumorales para después atacarlas de manera específica
- Este trabajo, dirigido desde el CIC (CSIC-USAL), sienta las bases para definir nuevas dianas potenciales de fármacos en otros tumores sólidos o hematológicos

Una investigación dirigida desde el [Centro de Investigación del Cáncer \(CIC\)](#), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad de Salamanca (USAL), ha descrito una estrategia que permite identificar proteínas de la membrana de las células tumorales para, posteriormente, atacar 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 (fármacos que suman el efecto antitumoral del anticuerpo y el de un fármaco que llevan pegado) en otros tumores sólidos o hematológicos.

El artículo, [publicado en la revista *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*](#), ha contado con la participación del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, el Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), el Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), y el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

El cáncer más diagnosticado en mujeres es el cáncer de mama, según los datos publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica. 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, estas 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. Debido a su ubicación en la superficie de la célula, estas proteínas son accesibles y la expresión de alguna de ellas está alterada en diversos

tipos de cáncer. De hecho, algunas de esas proteínas están sobreexpresadas, es decir, su cantidad es mucho mayor en la célula tumoral que en una célula normal. Esto 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 estas se encuentran los denominados anticuerpos conjugados a fármacos (ADCs). Los ADCs son anticuerpos a los cuales se les ha pegado un agente tóxico para la célula. De esta forma, 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, nuestro grupo se propuso identificar nuevas dianas para ADCs que podrían usarse para tratar a este subtipo de cáncer de mama”, destaca el investigador Juan Carlos Montero, del CIC (CSIC-USAL) y el IBSAL-Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

En primer lugar, se elaboró un listado de posibles dianas de la superficie celular susceptibles de ser atacadas con ADCs. 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).

“Durante los experimentos *in vitro* se observó que este ADC poseía una potente y específica actividad antitumoral frente a células de cáncer de mama triple negativo”, señala Montero. 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 comprobó este efecto antitumoral del ADC de CD98hc en ratonas con tumores creados en ellas tras inyectarles células humanas 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.

“Estos resultados preclínicos abren la puerta a la posibilidad de explorar la eficacia de ADCs dirigidos frente a CD98hc en la clínica”, explica el investigador Atanasio Pandiella, del CIC (CSIC-USAL). Por otro lado, cabe la posibilidad de que la proteína CD98hc se sobreexprese 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 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).

Almudena Timón - Comunicación CIC (CSIC-USAL) / CSIC Comunicación

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

Surfaceome analyses uncover CD98hc as an antibody drug-conjugate target in triple negative breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022 Mar 22;41(1):106. DOI: [10.1186/s13046-022-02330-4](https://doi.org/10.1186/s13046-022-02330-4)