



Atanasio Pandiella en las instalaciones del Centro del Cáncer de Salamanca. ENRIQUE CARRASCAL

## &gt; SALAMANCA

# Proteínas para luchar contra el cáncer de mama

El profesor Atanasio Pandiella lidera una investigación centrada en la creación de una estrategia para identificar dianas terapéuticas en cáncer de mama triple negativo / Este trabajo se centra en el surfaceoma, proteínas de la superficie celular. Por **E. Lera**

**E**spirar al cáncer es la mejor forma de acabar con él. Además, toma un cariz especial cuando va dirigido al de menor supervivencia debido a que no existen terapias dirigidas para combatirlo. Es el caso del cáncer de mama triple negativo. Es verdad que cada tumor actúa de una manera determinada en el paciente, sin embargo, desde el punto de vista del tratamiento es necesario agrupar los cánceres de mama en tres grupos en base a sus características celulares y moleculares.

Así, los tumores de mama se clasifican en tres tipos. El más frecuente es el cáncer de mama hormonal, llamado así porque estos tumores contienen receptores para hormonas femeninas, como los estrógenos y progestágenos. Además, es el más frecuente y representa un 70% de los casos. El segundo tipo se caracteriza por tener cantidades muy altas de una proteína que se llama HER2, y representa un 20% de los tumores mamarios. También hay un tercer tipo, que al no tener ni receptores de estrógenos, ni de progestágenos, ni HER2, se denomina cáncer de mama triple negativo, que representa un 15% de los tumores de mama.

La suma de las frecuencias no es

del 100%, ya que, según explica el profesor de investigación del CSIC Atanasio Pandiella, algunos tumores hormonales también son HER2 positivos. En el caso de los tumores triple negativos, y considerando una incidencia anual en cáncer de mama de alrededor de 16.000 casos en España, estamos hablando de unas 2.500 pacientes.

El tratamiento consiste en la eliminación quirúrgica del tumor, siempre que sea posible, acompañado de radio y quimioterapia. El pronóstico, afirma, es bueno, si la enfermedad se ataja en sus inicios. Sin embargo, si se ha extendido, el pronóstico empeora. De ahí la necesidad de encontrar nuevas estrategias que permitan mejorar en el tratamiento de esas pacientes, en las cuales la enfermedad se encuentra en un estadio más avanzado.

Para recorrer este camino el equipo dirigido por Pandiella lidera una investigación centrada en la creación de una estrategia para identificar dianas terapéuticas en cáncer de mama triple negativo ¿Cómo? Explica que lo afrontan intentando atacar a la célula tumoral aprovechando que posee ciertas proteínas que están en menor cantidad en tejidos normales.

«Lo que hemos hecho es analizar el surfaceoma de las células normales y tumorales. El surfaceoma deriva del inglés *surface* y es un término con el que definimos a las proteínas presentes en la membrana de una célula. La idea tras el estudio fue la de generar un catálogo de proteínas altamente expresadas en la célula tumoral, y que pudieran ser utilizadas para enviar sustancias tóxicas para esas células», concreta el profesor de investigación del CSIC.

Para ello realizaron análisis genéticos amplios y estudios de proteínas. Con toda esta información pudieron identificar proteínas diferencialmente expresadas. En concreto, tras varios estudios llegaron a obtener un listado de unas 20 proteínas que consideran como potenciales dianas para poder atacar a las células tumorales. De todas ellas eligieron una, que se llama CD98hc, porque les pareció la más adecuada para seguir progresando en este camino.

El análisis del surfaceoma, según comenta, les puede desvelar la identidad de nuevas dianas terapéuticas en cáncer. ¿Por qué? El profesor de investigación del CSIC afirma que la estrategia que se ha seguido se basa en varios pasos: la

descripción del surfaceoma; la selección de la potencial diana terapéutica, y el desarrollo de un anticuerpo que reconozca a dicha diana. «Este anticuerpo debe de modificarse para que pueda transportar un agente citotóxico para la célula tumoral».

Respecto a las ventajas, Atanasio Pandiella expone que el ataque de células tumorales aprovechando su producción de cantidades anómalas de una proteína es un camino que está tomando fuerza dentro del campo de la oncología. En este punto, indica que una de las estrategias que ya ha llegado a la clínica se basa en el uso de anticuerpos modificados, o ADCs, que reconocen a una proteína presente en la superficie de la célula tumoral. Esa proteína actúa de muelle de anclaje al que se dirige el ADC, un anticuerpo modificado al que se le pega un agente muy citotóxico para la célula. La ventaja de este fármaco híbrido es que utiliza la especificidad del anticuerpo frente a la proteína de membrana para dirigir de manera selectiva al fármaco citotóxico que lleva pegado», sostiene.

En cáncer de mama ya se han aprobado dos ADCs para uso en pacientes «con resultados muy satisfactorios». No obstante, asegura

que es necesario seguir desarrollando nuevos ADCs que permitan disponer de más herramientas terapéuticas para los casos en los que esos fármacos no funcionen.

Este trabajo de investigación ha sido largo, si bien ha generado varios resultados importantes. En primer lugar, han podido definir una estrategia que les ha ayudado a conocer mejor el mapa de alteraciones de las proteínas de membrana en cáncer de mama triple negativo. «No solo identificamos y demostramos el potencial valor terapéutico de actuar sobre CD98hc, sino que definimos otras potenciales dianas terapéuticas».

De igual forma, Pandiella considera que el estudio realizado demuestra el valor de la estrategia que desarrollan para poder identificar nuevas dianas terapéuticas en diferentes tumores. Esto es, en su opinión, una de las conclusiones más importantes del proyecto. De hecho, están trabajando con esta técnica en otros tipos de patologías tumorales «con resultados satisfactorios». Uno de nuestros objetivos de futuro es utilizar esta idea para identificar nuevas dianas para los tumores HER2 positivos que se vuelvan resistentes a las terapias convencionales.