

Apuntan a una nueva combinación de tratamientos para combatir el cáncer

- ***Un estudio con participación del Hospital del Mar Research Institute, el Vall d'Hebron Institut d'Oncologia, el IDIBELL y el Institut Català d'Oncologia, apunta que combinar quimioterapia con fármacos que permiten inhibir dos vías de señalización celular implicadas en la progresión tumoral puede ayudar en el tratamiento***
- ***El trabajo ha analizado la interacción de la proteína IKKa con estas vías, conocidas por su capacidad para promover la proliferación de las células tumorales. Esta combinación tiene la ventaja de reducir la toxicidad del tratamiento***
- ***El estudio abre la puerta a nuevos abordajes en aquellos tumores con presencia de esta proteína. Lo publica la revista EMBO Journal***

Barcelona, 26 de octubre de 2023. – Un nuevo trabajo conjunto del Hospital del Mar Research Institute, el Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO), el IDIBELL y el Institut Català d'Oncologia, con investigadores del CIBER del Cáncer (CIBERONC), abre la puerta a una nueva vía para evitar la proliferación de los tumores. Se trata de combinar diferentes tratamientos existentes para **atacar por tres frentes a las células** cancerosas y detener su progresión. El estudio lo publica la revista *EMBO Journal*.

Los investigadores se han centrado en el papel de una proteína en particular, **IKKa**, que se sabe que actúa sobre otras proteínas para permitir a las células tumorales multiplicarse y escapar de la acción de los tratamientos. Atacar esta proteína no es actualmente viable, ya que los inhibidores generales de IKKa pueden causar mucha toxicidad a los pacientes. Por lo tanto, los investigadores han buscado otras formas para actuar sobre ella y han podido comprobar cómo **IKKa regula dos vías relacionadas con la proliferación de los tumores y la resistencia a la quimioterapia**.

"En los tumores, IKKa es capaz de regular, de activar, diferentes vías vinculadas a la proliferación y supervivencia tumoral, en consecuencia, identificar estas vías es esencial para diseñar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de los pacientes con cáncer", explica el Dr. Lluís Espinosa, coordinador del Grupo de investigación en Mecanismos Moleculares del Cáncer y de las Células Madre del Hospital del Mar Research Institute y coordinador principal del trabajo. Las vías identificadas en este estudio involucran a la **proteína BRD4** y la vía de señalización **JAK/STAT** y existen fármacos que pueden inhibir su actividad. En la realización de este trabajo también han colaborado los equipos de investigación del Dr. Joan Seoane, del VHIO, y del Dr. Alberto Villanueva, del Institut Català d'Oncologia y el IDIBELL, que han aportado su experiencia en la realización de diferentes aproximaciones experimentales. También ha participado el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Mar, en el análisis de las muestras tumorales humanas.

Nuevas funciones de IKKa

Hasta ahora no se tenían pistas sobre la capacidad de IKKa de actuar sobre los tumores a través de estas dos vías. Al activarlas, las células cancerosas son capaces de proliferar y, a la vez, se inhibe la muerte celular inducida por los tratamientos de quimioterapia. La inhibición de ambas vías potencia la muerte de las células tumorales en respuesta a la quimioterapia. Este papel se ha podido comprobar tanto en modelos animales como en organoides generados a partir de células de pacientes con cáncer de colon y recto, aunque las conclusiones se pueden extender a otros tumores con estos mecanismos activados. Se ha podido certificar que **"en los tumores que presentan una activación combinada de las dos vías por IKKa,**

inhibirlas de forma conjunta con quimioterapia es mucho más efectivo que los tratamientos individuales", añade el Dr. Espinosa.

Esto puede permitir seleccionar combinaciones de tratamientos que actúen de forma conjunta con la quimioterapia para frenar el cáncer. Al mismo tiempo, el hecho de usar más de un fármaco también facilita reducir las dosis y la toxicidad de los tratamientos. Por ello mismo, hacer cribados para identificar los tumores con estos mecanismos activados, podría permitir la identificación de los pacientes candidatos a nuevos abordajes terapéuticos. Los investigadores también han podido identificar como marcador pronóstico de los pacientes con cáncer de colon y recto los niveles tanto de IKKα como de otra proteína, el factor inhibidor de la leucemia (LIF).

"La proteína LIF está involucrada en diversos procesos fisiológicos y patológicos relacionados con el desarrollo embrionario promoviendo, por un lado, un ambiente inmunosupresor y, por otro, la proliferación de células madre durante el desarrollo del embrión", explica el Dr. Joan Seoane, profesor ICREA y jefe del Grupo de Expresión Génica y Cáncer del Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). ***"En algunos tipos de cáncer los niveles de LIF están alterados, de manera que el tumor se apropia de las funciones de esta proteína para desactivar el sistema inmunitario contra las células tumorales e incrementar el número de células madre tumorales, impulsando el crecimiento y la progresión del tumor"***.

En este estudio, los investigadores describen que IKKα con BRD4 puede inducir LIF y promover quimiorresistencia de las células tumorales de cáncer de colon. ***"El objetivo de la quimioterapia es dañar el ADN para provocar la muerte de la célula tumoral. Hemos descubierto que LIF puede estar involucrado en la reparación de estos daños en el ADN permitiendo que la célula tumoral continúe dividiéndose y proliferando. Es decir, LIF genera quimiorresistencia"***.

Los investigadores han comprobado que la inhibición de LIF en las células tumorales de cáncer de colon impide que se reparen los daños en el ADN, provocados por la quimioterapia y la célula tumoral muere haciendo efectiva la terapia.

En este contexto, el laboratorio liderado por el Dr. Seoane ha desarrollado un anticuerpo capaz de bloquear la proteína LIF que se está testando en un ensayo clínico de fase II en cáncer de páncreas y que podría ser útil en combinación con quimioterapia como estrategia terapéutica contra el cáncer de colon.

Artículo de referencia

Irene Pecharroman, Laura Sole, Daniel Alvarez-Villanueva, Teresa Lobo-Jarne, Josune Alonso-Marañón, Joan Bertran, Yolanda Guillen, Angela Montoto, Maria Martínez-Iniesta, Violeta Garcia-Hernandez, Gemma Gimenez, Ramon Salazar, Cristina Santos, Marta Garrido, Eva Borrás, Eduard Sabido, Ester Bonfill-Teixidor, Raffaella Iurlaro, Joan Seoane, Alberto Villanueva, Mar Iglesias, Anna Bigas & Lluís Espinosa. (2023). IKKα kinase coordinates BRD4 and JAK/STAT signaling to subvert DNA damage-based anticancer therapy. [10.1101/2023.06.13.544711](https://doi.org/10.1101/2023.06.13.544711).

Más información

Servicio de Comunicación Hospital del Mar Research Institute/Hospital del Mar: Marta Calsina 93 3160680 mcalsina@researchmar.net, David Collantes 600402785 dcollantes@hospitaldelmar.cat