

Apunten a una nova combinació de tractaments per combatre el càncer

- ***Un estudi amb participació de l'Hospital del Mar Research Institute, el Vall d'Hebron Institut d'Oncologia, l'IDIBELL i l'Institut Català d'Oncologia, apunta que combinar quimioteràpia amb fàrmacs que permeten inhibir dues vies de senyalització cel·lular implicades en la progressió tumoral pot ajudar en el tractament***
- ***El treball ha analitzat la interacció de la proteïna IKKα amb aquestes vies, conegudes per la seva capacitat per promoure la proliferació de les cèl·lules tumorals. Aquesta combinació té l'avantatge de reduir la toxicitat del tractament***
- ***L'estudi obre la porta a nous abordatges en aquells tumors amb presència d'aquesta proteïna. El publica la revista EMBO Journal***

Barcelona, 26 d'octubre de 2023. – Un nou treball conjunt de l'Hospital del Mar Research Institute, el Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO), l'IDIBELL i l'Institut Català d'Oncologia, amb investigadors del CIBER del Càncer (CIBERONC) obre la porta a una nova via per evitar la proliferació dels tumors. Es tracta de combinar diferents tractaments existents per **atacar per tres bandes les cèl·lules canceroses** i aturar la seva progressió. L'estudi el publica la revista *EMBO Journal*.

Els investigadors s'han centrat en el paper d'una proteïna en concret, **IKKα**, que se sap que actua sobre altres proteïnes per permetre a les cèl·lules tumorals multiplicar-se i escapar de l'acció dels tractaments. Atacar aquesta proteïna no és actualment viable, ja que els inhibidors generals d'IKKα poden causar molta toxicitat als pacients. Per tant, els investigadors han buscat altres vies per actuar-hi i han pogut comprovar com **IKKα regula dues vies relacionades amb la proliferació dels tumors i la resistència a la quimioteràpia**.

"En els tumors, IKKα és capaç de regular, d'activar, diferents vies vinculades a la proliferació i supervivència tumoral, en conseqüència, identificar aquestes vies és essencial per a dissenyar noves dianes terapèutiques per al tractament dels pacients amb càncer", explica el Dr. Lluís Espinosa, coordinador del Grup de recerca en Mecanismes Moleculars del Càncer i de les Cèl·lules Mare de l'Hospital del Mar Research Institute i coordinador principal del treball. Les vies identificades en aquest treball impliquen a la **proteïna BRD4** i la **via de senyalització JAK/STAT** i existeixen fàrmacs que poden inhibir la seva activitat. En la realització d'aquest treball també han col·laborat els equips de recerca del Dr. Joan Seoane, del VHIO, i del Dr. Alberto Villanueva, de l'Institut Català d'Oncologia i l'IDIBELL, que hi han aportat la seva experiència en la realització de diferents aproximacions experimentals. També hi ha participat el Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital del Mar, en l'anàlisi de les mostres tumorals humanes.

Noves funcions d'IKKα

Fins ara no es tenien pistes sobre la capacitat d'IKKα d'actuar sobre els tumors a través d'aquestes dues vies. En activar-les, les cèl·lules canceroses són capaces de proliferar i, a la vegada, s'inhibeix la mort cel·lular induïda pels tractaments de quimioteràpia. La inhibició d'ambdues vies potència la mort de les cèl·lules tumorals en resposta a la quimioteràpia. Aquest paper s'ha pogut comprovar tant en models animals com en organoides generats a partir de cèl·lules de pacients amb càncer de còlon i recte, tot i que les conclusions es poden estendre a altres tumors amb aquests mecanismes activats. S'ha pogut certificar que **"en els tumors que presenten una activació combinada de les dues vies per IKKα, inhibir-les de forma conjunta amb quimioteràpia és molt més efectiu que els tractaments individuals"**, afegeix el Dr. Espinosa.

Això pot permetre seleccionar combinacions de tractaments que actuïn de forma conjunta amb la quimioteràpia per frenar el càncer. A la vegada, el fet de fer servir més d'un fàrmac també facilita reduir les dosis i la toxicitat dels tractaments. Per això mateix, fer cribratges per identificar els tumors amb aquests mecanismes activats, podria permetre la identificació dels pacients candidats a nous abordatges terapèutics. Els investigadors també han pogut identificar com a marcador de pronòstic dels pacients amb càncer de còlon i recte els nivells tant d'IKKa com d'una altra proteïna, el factor inhibidor de la leucèmia (LIF).

"La proteïna LIF està involucrada en diversos processos fisiològics i patològics relacionats amb el desenvolupament embrionari promovent, d'una banda, un ambient immunosupressor, i de l'altra la proliferació de cèl·lules mare durant el desenvolupament de l'embrió" explica el Dr. Joan Seoane, professor ICREA i cap del Grup d'Expressió Gènica i Càncer del Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). **"En alguns tipus de càncer els nivells de LIF estan alterats, de manera que el tumor s'apropia de les funcions d'aquesta proteïna per desactivar el sistema immunitari contra les cèl·lules tumorals i incrementar el nombre de cèl·lules mare tumorals, impulsant el creixement i la progressió del tumor"**.

En aquest estudi, els investigadors descriuen que IKKa amb BRD4 pot induir LIF i promoure quimioresistència de les cèl·lules tumorals de càncer de còlon. **"L'objectiu de la quimioteràpia és danyar l'ADN per provocar la mort de la cèl·lula tumoral. Hem descobert que LIF pot estar involucrat en la reparació d'aquests danys en l'ADN permetent que la cèl·lula tumoral continuï dividint-se i proliferant. És a dir, LIF genera quimioresistència"**.

Els investigadors han comprovat que la inhibició de LIF en les cèl·lules tumorals de càncer de còlon impedeix que es reparin els danys en l'ADN provocats per la quimioteràpia i la cèl·lula tumoral mor fent efectiva la teràpia.

En aquest context, el laboratori liderat pel Dr. Seoane ha desenvolupat un anticòs capaç de bloquejar la proteïna LIF que s'està testant en un assaig clínic de fase II en càncer de pàncrees i que podria ser útil en combinació amb quimioteràpia com a estratègia terapèutica contra el càncer de còlon.

Article de referència

Irene Pecharroman, Laura Sole, Daniel Alvarez-Villanueva, Teresa Lobo-Jarne, Josune Alonso-Marañon, Joan Bertran, Yolanda Guillen, Angela Montoto, Maria Martinez-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). IKKa 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).

Més informació

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