

**INFORME DE SEGUIMIENTO TÉCNICO AYUDAS- CONTRATO**

<b>TÍTULO DEL PROYECTO:</b>	Receptores ErbB y sus ligandos, y señalización por Erk5 en cáncer.
<b>NOMBRE Y APELLIDOS:</b>	<b>Dr. Juan Carlos Montero</b>
<b>CENTRO:</b>	Lab. 15 Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca
<b>DIRECTOR DE PROYECTO:</b>	Dr. Atanasio Pandiella
<b>PERIODO INFORME:</b>	Marzo 2007- octubre 2007
<b>PATROCINADOR:</b>	Fundación María García Estrada

Informe preparado por María de la Mora, 14/11/07

**INTRODUCCIÓN**

Mientras que la presencia de receptores tirosina quinasa de la familia ErbB, sobre todo **ErbB2**, ha sido ampliamente estudiada en cáncer de mama, y su sobre-expresión se ha correlacionado negativamente con el pronóstico (Slamon et al., 1987); la expresión y el papel de las **neuregulinas** (NRGs) ha recibido menor atención, aunque recientemente se están acumulando datos que sugieren que existe expresión de estas proteínas en un porcentaje significativo de pacientes con cáncer de mama (Dunn et al., 2004).

El proyecto presentado por el Dr. Montero persigue dos objetivos:

- Si existe correlación entre la expresión de NRG y la respuesta clínica en cáncer de mama y profundizar en la estructura y función biológica de esta proteína en tumores. (objetivo I)
- Estudiar el papel de la ruta de Erk5 en la génesis/progresión de tumores de mama utilizando muestras de pacientes y diferentes modelos animales (objetivo II).

**DESARROLLO Y RESULTADOS OBTENIDOS**

**Objetivo I:**

En 2005, el grupo había demostrado que la sobre-expresión de proNRG puede crear un eje autocrino que sostiene la proliferación de la línea celular de cáncer de mama MCF7, al menos igual de bien que la sobre-expresión de ErbB2 (Yuste et al., 2005). Esto puede tener importancia en aquéllos tipos de cáncer de mama en los cuales no exista sobre-expresión de los receptores ErbB, pero se exprese NRG por el estroma colindante o por el propio tumor. En estos casos la interferencia con la función de NRG podría ser beneficiosa desde el punto de vista terapéutico.

La intención del proyecto es trasladar estos datos obtenidos en el laboratorio a factores importantes en la clínica.

Tras la puesta a punto durante el primer semestre del Anticuerpo necesario para los experimentos (antiNRG), han iniciado el estudio de la expresión de NRGs transmembrana en muestras de pacientes con cáncer de mama mediante inmunohistoquímica. Se analizaron **151 muestras derivadas de 124 pacientes**,

seleccionando las muestras que teniendo baja o normal expresión de ErbB2 y que habían sido tratadas con Herceptina\*. En estas muestras se han hecho análisis de fosforilación de factores relacionados con cáncer de mama como son todos los receptores ErbB, proteínas de las rutas Erk1/2 y Akt y proteínas relacionadas con el ciclo celular y apoptosis. Los resultados son que las fosforilaciones son variables, y no presentan una relación directamente relacionada con la expresión de NRG.

\*Herceptina: es un fármaco diseñado para pacientes con cáncer de mama que tienen sobre-expresado la proteína ErbB2.

Otro bloque de experimentos en ratones ha consistido en inocular con células MCF7, MCF7-ErbB2 (sobreeexpresan ErbB2), y MCF7-NRG $\alpha$ 2c (sobreeexpresan la proNRG $\alpha$ 2c) en ambas mamas de ratones desnudos (inmunodeprimidos), midiendo el crecimiento del tumor semanalmente. La conclusión fue que NRG confiere ventaja proliferativa para el tumor in vivo, es decir, los tumores crecieron más en los ratones del tercer tipo.

Por último, las muestras de pacientes seleccionadas se usaron para estudiar la correlación entre la expresión de NRG y factores clínicos que resumen en el informe como:

Pronóstico clínico: sin encontrar una relación estadísticamente significativa de datos como grado del tumor, tamaño del tumor, número de nódulos linfáticos metastásicos, y estado de receptores hormonales.

Respuesta clínica a Herceptina: aunque el tamaño muestral es por ahora pequeño, presentan una primera observación que dice que pacientes sin expresión o expresión normal de ErbB2 y sobreexpresión de NRG presentan una mejor respuesta a este fármaco.

Tiempo de progresión y supervivencia: la expresión de NRG se correlaciona con el tiempo de progresión y supervivencia global en pacientes tratados con Herceptina con niveles normales o bajos de ErbB2 cuando se comparan con los que presentan altos niveles de ErbB2.

## **Objetivo II:**

El segundo objetivo referente a la ruta de Erk5 en cáncer de mama se ha iniciado este semestre. La ruta de este factor está implicada en proliferación de cáncer de mama, y está constitutivamente activado en células que sobre-expresan ErbB2. Han conseguido un modelo de ratón con tumores que tienen estas características para poder analizarlas.

## ***PUBLICACIONES Y CONGRESOS***

Presentan una publicación derivada del trabajo de estos meses:

DE ALAVA, E., A. OCAÑA, M. ABAD, J.C. MONTERO, A. ESPARIS-OGANDO, C.A. RODRÍGUEZ, A.P. OTERO, T. HERNÁNDEZ, J.J. CRUZ, Y A. PANDIELLA.  
“*Neuregulin expression modulates clinical response to Herceptin in patients with Metastatic Breast Cancer*”.  
Journal of Clinical Oncology. 25 (19):2656-2663 (2007).

## ***VISITA AL CENTRO DE INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER (CIC) DE SALAMANCA***

El pasado día 4 de diciembre estuve visitando las instalaciones y el laboratorio donde el Dr. Juan Carlos Montero realiza su proyecto de investigación sobre **Neuregulina en cáncer de mama**.

### ***CENTRO:***

Se trata de un centro mixto del CSIC y la Universidad, situado en el Campus de la Universidad de Salamanca y cerca del Hospital Universitario.

Durante la visita pude conocer el centro completo, que es un edificio moderno, de tres plantas, con unas 200 personas que trabajan en investigación en varios laboratorios, y cuenta con animalario y un banco de DNA en la planta baja.

El laboratorio donde trabaja el Dr. Montero está dirigido por el Dr. Pandiella. Consta de unos 8 miembros, y está orientado a investigación básica con mucho énfasis, como el propio Dr. Pandiella insiste, en la investigación aplicada a la clínica.

### ***PROYECTO:***

Durante nuestra entrevista estuvimos sobre todo hablando del desarrollo y publicación del artículo sobre Neuregulina en 2007 en la revista *Journal of Clinical Oncology* (Es una revista de alto impacto, aproximadamente 13). El Dr. Montero me estuvo explicando como desarrollaron todo el artículo, y el significado clínico de los resultados que ahí demostraron: la expresión de la neuregulina en pacientes con cáncer de mama metastásico y con HER2 bajo o normal. Estos pacientes se beneficiaron de tratamiento con trastuzumab (herceptin), porque han demostrado que tuvieron una mayor supervivencia libre de enfermedad. Estos datos los obtuvieron de cultivos de células y en modelos de ratones, y se correlacionan con los datos clínicos de los pacientes estudiados.

Este trabajo ha recibido un premio el pasado 26 de noviembre en Barcelona. Se les concedió, en el área de Investigación y Farmacología un premio a una de las Mejores Ideas Médicas 2007.

El proyecto en la actualidad se encuentra orientado al estudio de otra proteína relacionada con proliferación en cáncer de mama, Erk5. Insistieron en que la orientación del estudio persigue sobre todo tener un marcado carácter clínico y por tanto aplicación en pacientes.