

Investigadores de la Complutense identifican una proteína crucial en el desarrollo del cáncer de mama

Un grupo multidisciplinar coordinado por científicos de la Universidad Complutense/Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre ha descrito la implicación del receptor de cannabinoides CB2 en los efectos tumorales de HER2 en cáncer de mama

Madrid, 21 de mayo de 2015.- El cáncer de mama es una de las principales causas de muerte en mujeres en países desarrollados. Este término engloba realmente distintas patologías desde el punto de vista de las características moleculares, el desarrollo de la enfermedad, el pronóstico de las pacientes y su tratamiento. Existe un subtipo de cáncer de mama que se caracteriza por presentar elevados niveles de la proteína HER2. Esta proteína desencadena respuestas en las células tumorales que llevan a su proliferación y supervivencia.

Desde hace algo más de una década, **las pacientes con este tipo de tumores reciben como tratamiento un medicamento (Trastuzumab/Herceptin) que bloquea selectivamente a HER2, frenando así las respuestas protumorales que induce esta proteína.** Aunque este tratamiento ha mejorado considerablemente el pronóstico de las pacientes HER2+, muchas de ellas no responden a esta terapia y otro porcentaje significativo acaba desarrollando resistencias al mismo. Por este motivo es fundamental entender en detalle cómo funciona esta proteína para poder bloquear su función tumoral de la forma más eficaz posible.

Desde hace años se conoce que los cannabinoides (compuestos sintetizados por la marihuana) producen respuestas antitumorales en modelos celulares y animales de cáncer. En el caso concreto del cáncer de mama HER2+, estas respuestas se producen por la activación del receptor de cannabinoides CB2. Sin embargo, **se desconocía hasta la fecha cuál era el papel de este receptor en la formación y progresión de tumores.** Datos previos mostraban que el tejido tumoral de mama presentaba mayores niveles de CB2 que la mama sana, y que estos niveles eran todavía más elevados en los tumores más agresivos. Sin embargo, **no se sabía si este aumento en CB2 era la causa de la formación de los tumores o de la mayor agresividad de los mismos, o un mecanismo de defensa del tejido frente al proceso tumoral.**

El trabajo de Pérez-Gómez y colaboradores (“Cannabinoid receptor CB2 drives HER2 pro-oncogenic signaling in breast cancer” publicado en la revista *Journal of the National Cancer Institute* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855725>)) arroja luz sobre esta cuestión y demuestra que el receptor de cannabinoides CB2 promueve respuestas pro-tumorales. El estudio molecular exhaustivo de este efecto ha permitido demostrar que CB2 desempeña este papel de la mano de HER2. Concretamente **los investigadores observan que HER2 controla los niveles de CB2 (los aumenta), que CB2 y HER2 se unen físicamente en las membranas de las células tumorales, y que estas estructuras heteroméricas activan mecanismos moleculares en el interior de las células que promueven su supervivencia y proliferación.** Estas observaciones suponen el descubrimiento de un componente fundamental (y hasta ahora desconocido), el receptor CB2, de la maquinaria protumoral de HER2. Como consecuencia de este trabajo, tanto el receptor CB2 como los

heterómeros HER2/CB2 se postulan como nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del cáncer de mama HER2+.

Por último, los investigadores han hecho un estudio a gran escala de los niveles de CB2 en muestras tumorales humanas (aproximadamente 700), y han encontrado una fuerte asociación entre niveles elevados del receptor en pacientes HER2+ y una menor supervivencia y mayor probabilidad de sufrir recaídas. Estos datos sugieren que **la cantidad de CB2 en los tumores podría utilizarse como herramienta para valorar el pronóstico de las pacientes y decidir por tanto cuál es la mejor terapia para cada una de ellas.**

Los autores del trabajo afirman que estos resultados no contradicen en absoluto la investigación preclínica previa que demuestra que los cannabinoides poseen propiedades antitumorales. “Los trabajos de nuestro grupo y muchos otros son muy claros en este sentido: cuando las células tumorales son expuestas a cannabinoides, mueren. Nosotros en este trabajo no hemos utilizado cannabinoides. Hemos intentado averiguar si es bueno o malo que una célula tumoral tenga receptor de cannabinoides CB2. Los resultados nos dicen que es malo porque esta proteína ayuda a HER2 a producir las señales que hacen que las células tumorales se perpetúen, pero por otro lado sabemos que si esas células tumorales tienen CB2 podemos activarlo con cannabinoides e inducir su muerte”, afirma **Cristina Sánchez**, profesora titular de Bioquímica de la Universidad Complutense y coordinadora de la investigación.

Este trabajo ha sido fruto de la colaboración de grupos de investigación básica y clínica de centros nacionales (Universidades Complutense y de Barcelona, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Bionostia y Fundación Ikerbasque, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, CBM Severo Ochoa, CIBER de Enfermedades Raras, CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas, IIB Alberto Sols, CNIO y Fundación MD Anderson Internacional Madrid) e internacionales (Hospital Schleswig-Holstein de Kiel, Alemania; Universidad de Friburgo, Hospital de Tubinga y Universidad de East Anglia, Reino Unido).

Dirección de Comunicación UCM

Teléfono: 91 394 35 24

Fax: 91 394 33 82

gprensa@ucm.es